

## Aspirina frente a anticoagulación en pacientes jóvenes con infarto cerebral secundario a síndrome antifosfolípido primario

Antonio Arauz, Luis F. Roa, Bernardo Hernández, Marlon Merlos, Juan M. Márquez, Carol Artigas, Aurora Pérez, Carlos Cantú-Brito, Fernando Barinagarrementería

Clinica de Enfermedad Vascul  
Cerebral (A. Arauz, L.F. Roa,  
B. Hernández, M. Merlos,  
J.M. Márquez, C. Artigas);  
Departamento de Reumatología  
(A. Pérez); Instituto Nacional de  
Neurología y Neurocirugía Manuel  
Velasco Suárez. Instituto Nacional  
de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán (C. Cantú-Brito);  
México DF. Facultad de Medicina;  
Universidad del Valle de México;  
Querétaro, México (F. Barinaga-  
rrementería).

### Correspondencia:

Dr. Antonio Arauz Góngora.  
Clínica de Enfermedad Vascul  
Cerebral. Instituto Nacional de  
Neurología y Neurocirugía Manuel  
Velasco Suárez. Insurgentes Sur,  
3877. Col. La Fama. CP 14269.  
Tlalpan, México DF, México.

Fax:  
51710890

E-mail:  
arauzg@prodigy.net.mx

Aceptado tras revisión externa:  
02.09.11.

### Cómo citar este artículo:

Arauz A, Roa LF, Hernández B,  
Merlos M, Márquez JM, Artigas C,  
et al. Aspirina frente a anti-  
coagulación en pacientes jóvenes  
con infarto cerebral asociado a  
síndrome antifosfolípido primario.  
Rev Neurol 2011; 53: 584-90.

© 2011 Revista de Neurología

**Introducción.** El síndrome antifosfolípido primario (SAP) es un factor de riesgo independiente para infarto cerebral.

**Objetivo.** Evaluar el riesgo de recurrencia, comparar los diferentes tratamientos y determinar los factores de riesgo asociados con recurrencia y complicaciones hemorrágicas en pacientes con infarto cerebral y SAP.

**Pacientes y métodos.** Los datos prospectivamente recogidos de 92 pacientes menores de 45 años (71% mujeres; media de edad:  $33,8 \pm 8,9$  años), con diagnósticos confirmados de infarto cerebral y SAP, tratados con anticoagulantes ( $n = 54$ ) o aspirina ( $n = 38$ ), se analizaron retrospectivamente. El seguimiento se realizó con evaluación neurológica cada 6 a 12 meses. Las medidas de pronóstico fueron: recurrencia de infarto cerebral, hemorragia intracerebral sintomática y sangrado menor.

**Resultados.** Durante una mediana de seguimiento de 54 meses (rango: 12-240 meses), ocurrieron ocho (9%) infartos cerebrales recurrentes, sin diferencia entre el tratamiento con aspirina ( $n = 0$ ) o anticoagulantes ( $n = 8$ ). La tasa anual de recurrencia fue de 0,014 personas/año de seguimiento. La historia de trombosis previa y de abortos espontáneos fue más habitual en pacientes con recurrencia. Los pacientes tratados con aspirina provenían con mayor frecuencia de medio rural. Cuatro pacientes anticoagulados desarrollaron complicaciones hemorrágicas; dos, hemorragias menores, y dos, hematomas subdurales. El 76% de los casos evolucionó con buen pronóstico funcional (escala de Rankin modificada: 0-2).

**Conclusión.** Con las limitaciones de un estudio no aleatorizado, nuestros datos sugieren que el riesgo de infarto cerebral arterial recurrente en pacientes jóvenes con infarto cerebral secundario a SAP es bajo, no homogéneo y probablemente independiente del tipo de antitrombótico utilizado.

**Palabras clave.** Infarto cerebral. Recurrencia. Síndrome antifosfolípido primario. Tratamiento.

### Introducción

El síndrome antifosfolípido primario (SAP) es un factor que incrementa el riesgo de infarto cerebral (IC), ataque isquémico transitorio y trombosis venosa cerebral principalmente en menores de 55 años [1-4]. La anticoagulación a largo plazo se utiliza ampliamente como medida de prevención secundaria [5-7]. Sin embargo, su uso incrementa el riesgo de complicaciones hemorrágicas y algunos estudios han mostrado un riesgo bajo de recurrencia en pacientes con IC y títulos bajos de anticardiolipinas [8]. Los datos actualmente disponibles provienen de estudios con diseño retrospectivo y con inclusión, en algunos de ellos, de eventos arteriales y venosos, lo que limita la aplicación de sus resultados [9].

Las guías de prevención secundaria sugieren que los pacientes con SAP y trombosis arterial o veno-

sa recurrentes deben ser tratados con anticoagulación oral con una meta de tasa internacional normalizada (INR) entre 2 y 3 (recomendación IIa) [9,10]. Sin embargo, existen subgrupos de pacientes con mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas –como aquéllos con secuelas neurológicas graves, con riesgo incrementado de caídas o en los que existe dificultad de monitorización de los tiempos de coagulación– en los que los antiagregantes plaquetarios representan una alternativa terapéutica.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el riesgo de recurrencia, comparar los diferentes tratamientos y determinar los factores de riesgo asociados con recurrencia y complicaciones hemorrágicas, en pacientes menores de 45 años con IC arterial secundario a SAP confirmado y tratados con aspirina o anticoagulación oral por lo menos durante un año después del diagnóstico.

## Pacientes y métodos

Los datos prospectivos de pacientes menores de 45 años, consecutivos y con diagnósticos confirmados de IC y SAP se analizaron retrospectivamente. Utilizamos los datos del registro de enfermedad vascular cerebral de nuestro hospital, que sigue un protocolo estandarizado con 156 variables que incluyen datos demográficos, factores de riesgo vascular, hallazgos clínicos, de laboratorio y de imagen, así como el tratamiento utilizado, las complicaciones y el pronóstico funcional al alta y durante la evolución. En la actualidad, el registro incluye 4.600 casos con un promedio de edad de  $52,3 \pm 19,0$  años; de los cuales 914 (20%) casos corresponden a IC en menores de 45 años.

Para la presente serie se incluyeron los casos con IC secundario a SAP, y las siguientes condiciones fueron motivo de exclusión:

- Aterosclerosis de grandes vasos (estenosis por lo menos del 50% u oclusión del vaso afectado).
- Infarto lacunar de al menos 15 mm de diámetro en pacientes con hipertensión arterial.
- Patología cardíaca potencialmente embolígena, como fibrilación auricular, cardiopatía reumática inactiva o cardiomiopatía dilatada.
- Otras causas definidas de IC, como disección arterial o fibrodisplasia muscular, u otras condiciones hematológicas, como deficiencia de proteína S, proteína C o antitrombina III.

## Diagnóstico de infarto cerebral y de síndrome antifosfolípido primario

Definimos como IC los casos con déficit neurológico agudo con duración mayor de 24 horas y con imagen de tomografía computarizada o resonancia magnética del encéfalo, que corroboró un IC correspondiente con la sintomatología del enfermo. En nuestro registro la etiología del IC se define según la clasificación TOAST [11].

En todos los casos el diagnóstico de SAP se estableció después de la valoración por reumatología, utilizando los criterios de Sapporo [12], en los cuales se requiere por lo menos un criterio clínico más uno de laboratorio para el diagnóstico de SAP. Los criterios se detallan a continuación:

### Criterios clínicos

- *Presencia de trombosis vascular:*
  - a) Uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano.
  - b) Trombosis confirmada por Doppler o histopatología, exceptuando la trombosis venosa superficial.

- c) Confirmación histopatológica de trombosis sin evidencia de inflamación en la pared vascular.
- *Antecedentes de enfermedad en el embarazo:*
  - a) Una o más muertes inexplicables de fetos morfológicamente normales de 10 semanas de gestación.
  - b) Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal de 34 semanas de gestación debido a preeclampsia grave o insuficiencia placentaria grave.
  - c) Tres o más abortos espontáneos recurrentes inexplicables antes de la semana 10 de gestación, excluyendo anomalías anatómicas u hormonales de los padres.

### Criterios de laboratorio

- *Anticuerpos anticardiolipina de tipo inmunoglobulina G o M en sangre:* con títulos de medios altos en dos ocasiones, con un intervalo de seis semanas entre una toma y otra, medidos por ELISA para anticardiolipinas dependiente de  $\beta_2$  glucoproteína 1.
- *Anticoagulante lúpico:* presente en plasma en dos o más ocasiones, con un intervalo mínimo de seis semanas [13].

En todos los casos se realizaron también estudios bioquímicos sanguíneos rutinarios y estudios protrombóticos, con determinación de proteína S, proteína C y antitrombina III. En algunos casos estos estudios se realizaron durante la fase aguda del ictus; sin embargo, y dado que sus valores tienden a modificarse durante esta etapa, para esta serie se tomaron en cuenta los estudios realizados a los tres y seis meses después del IC. Los casos fueron evaluados y seguidos por la clínica de enfermedad vascular cerebral y de reumatología de nuestro hospital.

### Clasificación clínica y por imagen

Las características clínicas y de imagen (tomografía computarizada o resonancia magnética) de los IC se catalogaron de acuerdo con la clasificación *Oxfordshire Community Stroke Project*: infarto total de circulación anterior (TACI), infarto lacunar (LACI), infarto parcial de circulación anterior (PACI) e infarto de circulación posterior (POCI) [14].

### Otros estudios

En todos los casos se practicó por lo menos uno de los siguientes estudios: angiografía por resonancia mag-

nética, angiotomografía o angiografía cerebral convencional, para la valoración de arterias intra y extracraneales. En algunos casos además se realizaron Doppler de vasos de cuello o Doppler transcraneal.

Se llevó a cabo también una valoración ecocardiográfica en todos los pacientes en busca de fuentes embolígenas potenciales, así como de foramen oval permeable o aneurisma del septo interatrial. El ecocardiograma se realizó siguiendo un protocolo previamente establecido para pacientes jóvenes con IC.

### Antitrombóticos

De acuerdo con las guías de prevención secundaria, todos los pacientes con IC secundario a SAP requieren de anticoagulación, por lo que se procuró su inicio en todos los casos. Durante el seguimiento se mantuvo un INR entre 2 y 3, con un promedio de 2,5; sin embargo, en algunos casos se consideró un alto riesgo para complicaciones hemorrágicas por las pobres condiciones socioeconómicas y demográficas de los enfermos y la dificultad de realizar un seguimiento adecuado de los tiempos de coagulación. Los pacientes con vivienda en una zona rural, lejana al hospital, con difícil acceso a atención médica y dificultad para monitorización y ajuste de tiempos de coagulación, fueron tratados con aspirina en dosis de 100 mg/día.

El tipo de antitrombótico fue elegido por el neurólogo tratante en todos los casos, el cual individualizó las condiciones de cada enfermo.

### Seguimiento

Se valoró a los pacientes en períodos de 6 a 12 meses. Los siguientes eventos se registraron durante el seguimiento: IC recurrente, definido como la ocurrencia de nuevos signos neurológicos con duración mayor de 24 horas en diferente localización del evento previo, o bien empeoramiento del déficit neurológico existente, que se corroboró mediante estudios de imagen, nuevas lesiones o extensión de las previas. Se registró también cualquier evento vascular cardíaco o periférico durante el seguimiento, así como la presencia de complicaciones hemorrágicas. La funcionalidad se evaluó con la escala de Rankin modificada (eRm) en cada consulta; se consideró como pronóstico favorable la eRm de 0 a 2.

### Análisis estadístico

Se analizaron los datos con estadística descriptiva. Los datos normalmente distribuidos se expresan en

media  $\pm$  desviación estándar y se comparan con la *t* de Student no pareada. Los datos con distribución no normal se expresan en mediana y rangos, y se comparan con la *U* de Mann-Whitney. La distribución de las frecuencias se examinó con chi al cuadrado o con la prueba exacta de Fisher.

La influencia del tratamiento antitrombótico (aspirina o anticoagulación) en la incidencia de eventos recurrentes o complicaciones del tratamiento se evaluó con análisis univariado. No fue técnicamente posible probar la interacción entre los antitrombóticos en un modelo de regresión multivariado debido a que el número de eventos fue muy pequeño.

La tasa anual de recurrencia se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:  $1 - (1 - P)^{1/n}$ , donde *P* es igual a la tasa de eventos acumulados en *n* años de seguimiento.

## Resultados

Un total de 118 pacientes cumplieron criterios para síndrome antifosfolípido, de los cuales 19 fueron excluidos por ser secundario a lupus eritematoso sistémico: 4, por presentar otro estado hipercoagulable asociado, y 3, por pérdida durante el seguimiento. La población de estudio consistió en 92 pacientes (65 mujeres), con edad promedio de  $33,8 \pm 8,9$  años, incluidos entre enero de 1989 y enero de 2009. Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla I. Los principales factores de riesgo vascular encontrados fueron tabaquismo (24%), hipercolesterolemia (18%) e hipertensión arterial (16%). En 5 (8%) casos el IC se presentó durante el embarazo. Otras manifestaciones o hallazgos clínicos encontrados fueron abortos recurrentes en 16 pacientes (24%), migraña en 12 (13%), trombosis venosa profunda en 12 (13%), *livido reticularis* en 6 (6,5%), historia de tromboembolismo pulmonar en 5 (5%) y uso de anovulatorios en 8 (12%).

### Características de imagen de los infartos cerebrales

En 55 (60%) casos el lado afectado fue el izquierdo y en 12 (13%) fue bilateral. En 73 (79%) pacientes el infarto fue único. La localización de los infartos de acuerdo con la clasificación de Oxfordshire, fue la siguiente: PACI en 50 (54%) casos, TACI en 7 (8%), LACI en 9 (10%) y POCI en 26 (28%). En 2 casos (2%) se documentó transformación hemorrágica en la fase aguda. La tabla II muestra la distribución de los infartos según el grupo de tratamiento.

## Tratamiento

En 54 (59%) pacientes se decidió tratamiento con anticoagulantes orales, iniciado una vez concluido el diagnóstico de SAP. En estos casos se ajustó el INR para mantenerlo en un promedio de 2,5 y los pacientes fueron vistos de promedio cada seis meses. En 38 (41%) pacientes se decidió un tratamiento con aspirina. Los pacientes con tratamiento con anticoagulación tuvieron con mayor frecuencia historia de trombosis venosa periférica ( $p = 0,01$ ) (Tabla I). Los pacientes que recibieron aspirina provenían con mayor frecuencia del medio rural (58% frente a 9%;  $p = 0,001$ ). La funcionalidad de los enfermos fue similar entre ambos grupos de tratamiento, con franco predominio de buen pronóstico (eRm: 0-2) en ambos grupos (76% frente a 75,9%).

## Seguimiento, recurrencia y complicaciones

La mediana de seguimiento fue de 54 meses (rango: 12-240 meses) y fue mayor en los pacientes anticoagulados (56,5 frente a 46,5 meses).

Se observaron 8 (9%) eventos de IC recurrente en pacientes tratados con anticoagulación. En todos los casos, la recurrencia se asoció con bajos índices de anticoagulación (INR < 2) y la afección vascular se dio en diferentes territorios arteriales. El promedio de edad en los casos con recurrencia fue de 38,7 años (rango: 31-45 años), y los principales antecedentes en estos casos fueron historia de abortos espontáneos en 5 (62%), historia de trombosis en 6 (75%) y *livedo reticularis* en la exploración en 3 (38%). En 2 (25%) se documentó engrosamiento de valvas de la válvula mitral en el ecocardiograma. El promedio en meses de la presentación de la recurrencia fue de 44 meses (rango: 2-144 meses) y la evolución funcional posterior fue favorable (eRm: 0-2) en cinco, mala (eRm: 3-5) en dos y un paciente falleció.

Cuatro (7%) pacientes anticoagulados desarrollaron complicaciones hemorrágicas: dos pacientes con hemorragias sistémicas menores, que no requirieron hospitalización o transfusión y en los que después de tres meses se reinició la anticoagulación, y dos pacientes desarrollaron hematomas subdurales con indicación de drenaje quirúrgico. Ambos casos se asociaron con sobreanticoagulación, con rangos de INR > 5. Ninguno falleció, pero la evolución posterior fue con mal pronóstico funcional (eRm: 3). Después de la evacuación del hematoma se decidió continuar el tratamiento con antiagregantes plaquetarios. Ninguno de los casos tratados con antiagregantes presentó complicaciones hemorrágicas.

**Tabla I.** Características demográficas de los pacientes ( $n = 92$ ).

	Aspirina ( $n = 38$ )	Anticoagulación ( $n = 54$ )	$p$
Edad (años)	32,0 ± 10,6	35,0 ± 7,5	0,5
Sexo femenino	32 (84%)	33 (61%)	0,8
Hipertensión arterial sistólica	9 (20%)	6 (11%)	0,3
Diabetes mellitus	4 (9%)	1 (2%)	0,1
Tabaquismo	11 (29%)	11 (21%)	0,6
Medio rural	27 (59%)	5 (9%)	0,0001
Hipercolesterolemia	8 (21%)	9 (17%)	
Infarto cerebral durante el embarazo	3 (8%)	2 (4%)	
<i>Livedo reticularis</i>	2 (5%)	4 (7%)	0,3
Abortos previos	6 (16%)	10 (19%)	0,2
Tromboembolismo pulmonar	1 (3%)	4 (7%)	0,6
Trombosis venosa periférica	1 (3%)	11 (20%)	0,01
Rankin final			
0-2	29 (76%)	41 (76%)	
3-5	8 (21%)	12 (22%)	
Muerte	1 (3%)	1 (2%)	
Recurrencia	–	8 (15%)	
Rankin (recurrencia)			
0-2	–	5 (9%)	
3-5	–	2 (4%)	
Muerte	–	1 (2%)	
Seguimiento (meses)	46,5 (12-240)	56,5 (12-240)	

La tasa anual de recurrencia fue de 0,014 eventos por persona/año de seguimiento.

## Discusión

El SAP es la trombofilia adquirida más frecuente y representa un factor de riesgo independiente para IC [3,4,15,16]. En nuestro registro la prevalencia de IC secundario a SAP en menores de 45 años fue

**Tabla II.** Características de imagen de los infartos cerebrales (n = 92).

	Aspirina (n = 38)	Anticoagulación (n = 54)
<b>Tipo de infarto según la clasificación de Bamford</b>		
Infarto lacunar	3 (7,9%)	2 (3,7%)
Infarto total de la circulación anterior	3 (7,9%)	4 (7,4%)
Infarto parcial de la circulación anterior	20 (52,6%)	31 (57,4%)
Infarto de la circulación posterior	12 (31,6%)	17 (31,5%)
<b>Lado</b>		
Izquierdo	26 (68,4%)	29 (53,7%)
Derecho	9 (23,7%)	16 (29,6%)
Bilateral	3 (7,9%)	9 (16,7%)
<b>Transformación hemorrágica</b>	1 (2,6%)	3 (5,6%)
<b>Complicación hemorrágica</b>		
Menor	0	2 (3,7%)
Mayor	–	2 (3,7%)

del 10%, sin incluir otras anomalías hematológicas, tales como deficiencias de proteínas naturales de la coagulación o lupus eritematoso. La prevalencia de IC secundario a SAP en otras series ha sido variable. En el *Euro-Phospholipid Project Group Study* [17], de 1.000 pacientes investigados, el 19,8% presentó IC y el 11% mostró isquemia cerebral transitoria. En el *Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study* (APASS) [18], los anticuerpos anticardiolipina se detectaron en el 4,3% de los sujetos control y en el 9,7% de los pacientes con IC. Sin embargo, el estudio incluyó a un número importante de pacientes mayores de 50 años y con una sola determinación de anticuerpos anticardiolipina.

Las complicaciones trombóticas en el SAP son la causa más común de muerte y discapacidad (especialmente el IC), aunque se han comunicado también casos con afección medular [19]. A pesar de que la meta de tratamiento es, desde luego, la prevención primaria, muchos de los pacientes con SAP desarrollan eventos trombóticos, por lo que la profilaxis secundaria es la única opción posible. El APASS [18] es el único estudio que incluye exclusivamente a pacientes con eventos cerebrales arteriales, es prospectivo y con un número adecuado de pacientes. Por estas características, en una revisión sistemática [9], el APASS fue la única base para re-

comendar (recomendación de grado A) aspirina o warfarina (INR: 1,4-2,8) en pacientes con un primer IC y anticuerpos anticardiolipina positivos. Otros estudios [5,20], sin embargo, han mostrado que el tratamiento con warfarina en dosis altas se asocia con tasas menores de recurrencia, y algunos autores han sugerido el tratamiento combinado con anticoagulantes/antiagregantes por el hipotético riesgo elevado de recurrencia [21].

En la presente serie, además de los criterios establecidos para el tratamiento, se tomaron en cuenta otros factores que en la práctica diaria limitan el uso de anticoagulantes, tales como una disponibilidad pobre para monitorización de los tiempos de coagulación, lo que se refleja en que los pacientes tratados con aspirina provenían principalmente del medio rural. Aunque la elección del antitrombótico como tratamiento de prevención secundaria se dejó a criterio del neurólogo tratante, en los pacientes en los que se decidió el uso de anticoagulantes existió con mayor frecuencia historia de trombosis venosa periférica y tromboembolia pulmonar, lo que seguramente refleja que los pacientes considerados de mayor riesgo para trombosis recurrente fueron tratados con anticoagulantes.

La positividad transitoria de los anticuerpos antifosfolípido, usualmente a niveles bajos, puede presentarse en múltiples condiciones tales como infecciones, enfermedades del tejido conectivo y aun en individuos sanos, sin significancia clínica [22]. Algunos estudios han mostrado que la relación con trombosis es mayor cuando los anticuerpos antifosfolípido se encuentran elevados en diferentes determinaciones [23,24], por lo que su persistencia, a títulos significativos, es necesaria para la confirmación diagnóstica del SAP [25]. En la presente serie utilizamos los criterios establecidos para el diagnóstico de SAP, que incluye la positividad de los anticuerpos antifosfolípido de forma repetida, y nuestros casos tienen un seguimiento a largo plazo. Nuestro principal hallazgo es la baja recurrencia de eventos isquémicos cerebrales, independientemente del tipo de antitrombótico utilizado. Después de una mediana de seguimiento de 54 meses, observamos ocho (9%) casos con isquemia cerebral recurrente (tasa anual de recurrencia de 0,014) en pacientes con alta frecuencia de trombosis previa, de abortos espontáneos previos y presencia de *livedo reticularis*, lo que sugiere que los pacientes con IC secundario a SAP e historia de trombosis o abortos espontáneos previos tienen un riesgo mayor de recurrencia y, probablemente, puedan verse beneficiados con una intensidad de anticoagulación mayor o con la combinación de antitrombóticos. Por

otro lado, los pacientes que recibieron aspirina no presentaron ni recurrencia ni complicaciones hemorrágicas, aunque en este grupo la frecuencia de eventos trombóticos previos y de abortos espontáneos fue menor. Nuestros resultados se deben tomar con precaución, ya que la asignación de antitrombóticos no se aleatorizó y, por lo tanto, la comparación entre uno y otro es poco válida. Sin embargo, estos hallazgos sugieren que el riesgo de recurrencia en pacientes con IC secundario a SAP no es homogéneo y que existen subgrupos con mayor riesgo de recurrencia. La definición de estos subgrupos deberá ser motivo de investigaciones futuras.

La frecuencia de complicaciones hemorrágicas mayores en los pacientes tratados con anticoagulación fue baja (3,7%), lo que apoya la seguridad de este tratamiento cuando se utiliza con niveles de INR entre 2 y 3 (media: 2,5).

Nuestros resultados confirman la mayor frecuencia de SAP en mujeres, la baja prevalencia de factores de riesgo vascular tradicionales [1,18,26] y el buen pronóstico funcional a largo plazo. Al final del seguimiento más del 70% de los pacientes tenía buena recuperación funcional (eRm: 0-2). Sin duda, la edad y la ausencia de factores de riesgo tradicionales, tales como hipertensión arterial o diabetes, influyen en el desenlace funcional.

El presente estudio tiene varias limitaciones. Primero, la distribución del tratamiento no fue aleatorizada y la evaluación de eventos isquémicos recurrentes no fue ciega. Aunque esto reduce la validez de nuestros resultados, ponemos el énfasis en que los dos grupos de pacientes fueron similares en las características clínicas y frecuencia de factores de riesgo vascular, y la decisión del tratamiento se basó en el criterio del neurólogo tratante. Segundo, el número de pacientes evaluados en este estudio es pequeño; sin embargo, todos los pacientes incluidos tienen menos de 45 años de edad, diagnóstico confirmado de SAP y un seguimiento largo.

Con las limitaciones de un estudio no aleatorizado, nuestros datos sugieren que la frecuencia de eventos arteriales cerebrales recurrentes en pacientes jóvenes con IC secundario a SAP es baja y probablemente independiente del tipo de antitrombótico utilizado.

#### Bibliografía

- Barinagarrementeria F, Figueroa T, Huebe J, Cantú C. Cerebral infarction in people under 40 years: etiologic analysis of 300 cases prospectively evaluated. *Cerebrovasc Dis* 1996; 6: 75-9.
- Barinagarrementeria F, Cantú-Brito C, De la Peña A, Izaguirre R. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. A prospective study. *Stroke* 1994; 25: 287-90.
- Brey R. Antiphospholipid antibodies in young adults with stroke. *J Thromb Thrombolysis* 2005; 20: 105-12.
- Saidi S, Mahjoub T, Almawi W. Lupus anticoagulants and anti-phospholipid antibodies as risk factors for a first episode of ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1075-80.
- Crowther M, Ginsberg S, Julian J, Math M, Denburg J, Hirsh J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1133-8.
- Ruiz-Iratorza G, Khamashta M, Hunt B, Escudero A, Cuadrado M. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome. Analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3.5. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1164-9.
- Ruiz-Iratorza G, Khamashta M. Stroke and antiphospholipid syndrome: the treatment debate. *Rheumatology* 2005; 44: 971-4.
- The Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS), The Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study (APASS), The Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study (PICSS), The Hemostatic System Activation Study (HAS), The Genes in Stroke Study (GENESIS). The feasibility of a collaborative, double-blind study using anticoagulant. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7: 100-12.
- Ruiz-Iratorza G, Hunt B, Khamashta M. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1487-95.
- Sacco R, Adams R, Albers G, Alberts M, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 577-617.
- Adams H, Bendixen B, Kappelle L, Biller J, Love B, Gordon D, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
- Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, Branch D, Brey R, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
- Wilson W, Gharavi A, Koike T, Lockshin M, Branch D, Piette J, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arth Rheum* 1999; 42: 1309-11.
- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521-6.
- Barinagarrementeria F, González-Duarte A, Cantú-Brito C. Estados protrombóticos e isquemia cerebral. *Rev Neurol* 1998; 26: 85-91.
- Suárez-Luis I, Rodríguez-Rodríguez Y, Roussó-Viata T, Cordero-Eiriz A. Algunas consideraciones acerca de los posibles mecanismos patológicos en el síndrome antifosfolípidos e ictus. *Rev Neurol* 2003; 37: 654-7.
- Cervera R, Boffa M, Khamashta M, Hughes G. The Euro-Phospholipid Project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009; 18: 889-93.
- Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. *Neurology* 1993; 43: 2069-73.
- Raña-Martínez N, Mouríño-Sestelo MA, Suárez-Gil AP, Castro-Del Río M, Puig-Sáez M. Infarto de la arteria espinal anterior y síndrome antifosfolípido primario. *Rev Neurol* 2009; 48: 52-4.
- Ruiz-Iratorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376: 1498-509.
- Okuma H, Kitagawa Y, Yasuda T, Tokuoka K, Takagi S. Comparison between single antiplatelet therapy and

- combination of antiplatelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Med Sci* 2009; 7: 15-8.
22. Liaskos C, Rigopoulou E, Zachou K, Georgiadou S, Gatselis N, Papamihali R, et al. Prevalence and clinical significance of anticardiolipin antibodies in patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2005; 24: 251-60.
  23. Brey R, Hart R, Sherman D, Tegeler C. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990; 40: 1190-6.
  24. Nencini P, Baruffi M, Abbate R, Massai G, Amaducci L, Inzitari D. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischemia. *Stroke* 1992; 23: 189-93.
  25. Devreese K, Hoylaerts M. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome: a plethora of obstacles to overcome. *Eur J Haematol* 2009; 83:1-16.
  26. Terashi H, Uchiyama S, Hashimoto S, Miyazaki K, Tsutsumi Y, Yamazaki M, et al. Clinical characteristics of stroke patients with antiphospholipid antibodies. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19: 384-90.

### Aspirin versus anticoagulation in young patients with cerebral infarction secondary to primary antiphospholipid syndrome

**Introduction.** The primary antiphospholipid syndrome (PAS) is an independent risk factor for cerebral infarction.

**Aim.** To evaluate the risk of recurrence, to compare different treatments and determine the risk factors associated with recurrence and hemorrhagic complications in patients with cerebral infarction and PAS.

**Patients and methods.** Prospectively collected data from 92 patients under 45 years (71% female, mean age  $33.8 \pm 8.9$  years) with confirmed diagnoses of cerebral infarction and PAS, treated with anticoagulants ( $n = 54$ ) or aspirin ( $n = 38$ ) were retrospectively analyzed. Clinical follow-up was obtained by neurological examination every 6 to 12 months. Outcome measures were: recurrence of CI, symptomatic intracerebral hemorrhage, and minor bleeding.

**Results.** During a median follow-up of 54 months (range: 12-240 months), there were 8 (9%) recurrent cerebral infarctions, with no difference between treatment with aspirin ( $n = 0$ ) or anticoagulants ( $n = 8$ ). The annual rate of recurrence was 0,014 person-years of follow-up. The history of previous thrombosis and spontaneous abortions were more frequent in patients with recurrence. Aspirin-treated patients more frequently came from rural areas. Four anticoagulated patients developed bleeding complications, two minor bleeding and two subdural hematomas. 76% of the cases evolved with good outcome (modified Rankin scale: 0-2).

**Conclusion.** With the limitations of a nonrandomized study, our data suggest that the risk of recurrent arterial cerebral infarction in young patients with cerebral infarction secondary to PAS is low, probably non-uniform and independent of the type of antithrombotic.

**Key words.** Cerebral infarct. Primary antiphospholipid syndrome. Recurrence. Treatment.