

---

# Revisión

---

KRANION 2002;2:53-62

## Migraña y anticuerpos antifosfolípido

M. HUERTA VILLANUEVA, B. ROBLES DEL OLMO

---

### RESUMEN

Aunque desde la descripción del síndrome antifosfolípido se han publicado innumerables trabajos sobre la relación entre los anticuerpos antifosfolípido y la migraña, esta relación sigue siendo controvertida. Podemos afirmar que no existe un aumento de prevalencia de anticuerpos antifosfolípido entre la población migrañosa general ni entre los pacientes con lupus y otras enfermedades sistémicas autoinmunes con migraña. Podría existir un aumento de prevalencia de migraña o de migraña-like entre los pacientes con ictus y positividad para anticuerpos antifosfolípido. Aunque los eventos neurológicos focales transitorios que pueden darse en las migrañas con aura no se han relacionado con positividad para los anticuerpos antifosfolípido no está claramente dilucidado si los infartos migrañosos pueden relacionarse con cierta frecuencia con ellos. Aunque algunos autores recomiendan determinar los anticuerpos antifosfolípido en aquellos pacientes con cefaleas migrañosas frecuentes y graves no existen en la actualidad evidencias francas que apoyen tal decisión.

**Palabras clave:** Migraña. Anticuerpos antifosfolípido. Anticuerpos anticardiolipina. Cefalea. Lupus eritematoso sistémico.

---

### SUMMARY

Since antiphospholipid syndrome was described some works have been published describing the association between antiphospholipid antibodies and migraine, but it remains controversial. The available data suggest that the prevalence of antiphospholipid antibodies in the general migranous population or in patients with systemic lupus erythematosus, other autoimmune diseases and migraine is not significantly increased. Patients with stroke and antiphospholipid antibodies may show a higher prevalence of migraine or migraine-like phenomena. No association between transient focal neurologic deficits in migraine with aura and antiphospholipid antibodies has been found, but it is not clearly elucidated if sometimes they play a role in migrainous stroke. Even though screening of antiphospholipid antibodies in patients with frequent and severe migraine attacks has been suggested, there is no convincing evidence to support such a practice.

**Key words:** Migraine. Antiphospholipid antibodies. Anticardiolipin antibodies. Headache. Systemic lupus erythematosus.

---

#### Dirección para correspondencia:

M. Huerta Villanueva  
B. Robles del Olmo  
Unidad de Neurología  
Hospital de Sant Boi  
Sant Boi de Llobregat, Barcelona  
27957mhv@comb.es

---

Unidad de Neurología  
Hospital de Sant Boi  
Sant Boi de Llobregat, Barcelona

## INTRODUCCIÓN

Se ha escrito mucho y desde diferentes puntos de vista acerca de la relación de la migraña con los anticuerpos antifosfolípido, y los trabajos realizados con frecuencia obtienen resultados y proponen conclusiones dispares y contradictorias. El propósito de la presente revisión es analizar la literatura y exponer el estado actual del tema.

Los anticuerpos antifosfolípido (AAF) son un grupo de inmunoglobulinas adquiridas de la clase IgG, IgM o IgA que tienen la capacidad de unirse *in vitro* a fosfolípidos de carga negativa<sup>1</sup> con la frecuente participación de la beta-2-glicoproteína I. Los AAF se ponen de manifiesto indirectamente tanto por pruebas reagínicas (serologías luéticas falsamente positivas con pruebas reagínicas positivas y treponémicas negativas)<sup>2</sup> como por tests de coagulación dependientes de fosfolípidos, denominándose entonces anticoagulante lúpico (AL)<sup>3</sup>. Cuando la detección de AAF se produce por métodos directos, como ELISA<sup>4</sup> o RIA<sup>5</sup> en fase sólida, y el fosfolípido utilizado como antígeno es la cardiolipina los AAF se denominan anticuerpos anticardiolipina (AAC). Estos tests de detección de AAF que utilizan la cardiolipina como antígeno presentan alta sensibilidad y una relativamente baja especificidad para el síndrome antifosfolípido (SAF), habiéndose desarrollado como tests confirmadores otros más específicos que utilizan mezclas de fosfolípidos o la beta-2-glicoproteína I como antígenos (anticuerpos anti beta-2-glicoproteína I)<sup>6</sup>.

La presencia de AAF se ha detectado en diferentes procesos de naturaleza autoinmune, neoplásica, infecciosa, asociados a la gestación, a tratamientos farmacológicos, insuficiencia renal, ancianos y en personas aparentemente sanas. Los AAF asociados a infecciones o ciertas medicaciones son generalmente transitorios, su inmunorreactividad contra los fosfolípidos es restringida y no se asocian con síntomas clínicos. Así, no todos los pacientes con AAF desarrollan manifestaciones clínicas.

La primera comunicación referida a los AAF se debe a Wasserman, en 1906, que detectó la reagina, un tipo de AAF en la sangre de los pacientes con sífilis<sup>7</sup>. En 1941 Panghorn aisló la cardiolipina del corazón de vaca, identificándolo como el antígeno al que se fijaba la reagina luética<sup>7</sup>. Nelson y Mayer publicaron en 1949 una prueba serológica más específica anti-treponémica, el test de inmovilización del treponema

que permitió definir las serologías de lues falsamente positivas<sup>8</sup>. La detección directa de AAC se consiguió por Harris<sup>5</sup> en 1983 mediante RIA y por Loizou<sup>4</sup> en 1985 por ELISA. Conley y Hartman, en 1952, describieron 2 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y anormalidades de coagulación que sugerían tendencia al sangrado<sup>9</sup>. Al causante de esta coagulopatía se le denominaría posteriormente como anticoagulante lúpico, nombre aún en uso a pesar de haberse observado su relación con fenómenos trombóticos y baja frecuencia de diátesis hemorrágicas.

Las primeras descripciones de AAF se realizaron en pacientes con LES, aunque actualmente se considera más frecuente la forma primaria. Sin embargo, los anticuerpos antifosfolípido se han visto asociados a una gran variedad de procesos. Su origen se debe probablemente a la interacción de varios factores: estímulos externos (antígeno infeccioso, tumoral o farmacológico) que actúan sobre una persona genéticamente predispuesta. Los AAF están presentes en la población sana y parece incrementarse su frecuencia con la edad. Varios estudios sugieren una prevalencia de AAF de un 2 al 5% de las personas sanas menores de 60 años<sup>7</sup>. En nuestro país en un estudio de población sana (donantes de sangre) la prevalencia de AAC IgG fue del 6,5% e IgM 9,4%. Durante el seguimiento de los donantes positivos se apreció una progresiva negativización<sup>10</sup>. Estudios evaluando AAF en LES en pacientes no seleccionados o consecutivos han mostrado frecuencias variables desde el 7 al 58%<sup>11,12</sup>, alcanzando en la subpoblación de pacientes con LES que presentan trombosis hasta un 68%<sup>11</sup>.

El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por abortos de repetición, eventos trombóticos arteriales y/o venosos y trombocitopenia. El síndrome antifosfolípido se ha definido como secundario si aparece en un paciente con LES u otras enfermedades sistémicas autoinmunes, y primario en la ausencia de las mismas. Clínicamente, el SAF primario y secundario son indistinguibles. Los pacientes con enfermedad sistémica autoinmune y AAF sin clínica de SAF seguidos durante 10 años desarrollan en más de la mitad de los casos clínica de SAF<sup>13</sup>.

Se ha descrito un amplio abanico de asociaciones clínicas en relación con el síndrome antifosfolípido que se resumen en la tabla 1. La clínica más frecuente, que define el síndrome, son las trombosis arteriales y venosas y los abortos de repetición<sup>14</sup>. Entre las trombosis arteriales los ictus son la clínica más

**Tabla 1. Alteraciones clínicas asociadas con anticuerpos antifosfolípido**

<b>Trombosis venosas:</b> TVP, TEP, HTP, trombosis portal, cava inferior, renales, retinianas, de senos dures, etc.
<b>Trombosis arteriales:</b> Cerebrales, subclavias o axilares, de las extremidades, renales, retinianas, coronarias...
<b>Manifestaciones obstétricas:</b> Abortos de repetición, eclampsia o preeclampsia
<b>Alteraciones hematológicas:</b> Trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune, hemorragias raramente
<b>Alteraciones neurológicas:</b> Descrias aparte
<b>Manifestaciones cardíacas:</b>
– Infarto de miocardio
– Endocarditis verrucosa de Libman-Sacks
– Engrosamiento, degeneración mixomatosa y regurgitación valvular. Estenosis aórtica
– Trombos adheridos a la superficie valvular/subvalvular y trombos intraventriculares
– Disfunción ventricular izquierda aislada
<b>Manifestaciones dermatológicas:</b>
– Livedo reticularis / síndrome de Sneddon
– Tromboflebitis superficial
– Úlceras/gangrena
– Papulosis atrófica maligna / síndrome de Köhlmeier-Degos
<b>Manifestaciones endocrinológicas:</b> Insuficiencia adrenal (hemorragias adrenales y trombosis vena adrenal)
<b>Manifestaciones renales:</b> HTA, proteinuria e insuficiencia renal
<b>Manifestaciones pulmonares:</b> TEP, HTP, hemorragias alveolares, capilaritis pulmonar, distrés respiratorio
<b>Otros:</b> Perforación del septo nasal, necrosis avascular ósea
<b>Síndrome antifosfolípido catastrófico:</b> Oclusiones vasculares rápidas con HTA y disfunción multisistémica

frecuente. Las manifestaciones analíticas más frecuentemente descritas en asociación al SAF son las referidas en la tabla 2, destacando la trombocitopenia, las determinaciones de AAC positivas a títulos generalmente altos fundamentalmente IgG, aunque también en menor medida IgM, tests de coagulación, como el TTPA, dependientes de fosfolípidos con resultados prolongados por el anticoagulante lúpico y los tests de lúes reagínicos (como el VDRL) falsamente positivos<sup>14</sup>.

Respecto a las manifestaciones neurológicas que se han descrito en asociación al SAF sólo en algunos

casos los trabajos publicados han mostrado resultados significativos que permitan confirmar la asociación. La relación de alteraciones neurológicas que se han descrito viene detallada en la tabla 3 y ha sido extensamente revisada en la literatura<sup>7,8,15-18</sup>. El ictus es la patología neurológica más frecuentemente asociada a los AAF y se han descrito todo tipo de infartos cerebrales y AIT. Los títulos altos de AAC se asocian con un aumento de la prevalencia de AL y VDRL positivos y con tendencia a recurrencias frecuentes y tempranas<sup>19</sup>. Aunque el infarto cerebral característico es relativamente pequeño y afecta córtex y sustancia blanca adyacente, se observan también infartos lacunares e infartos cerebrales extensos, así como infartos trombóticos y cardioembólicos asociados a la patología cardíaca del SAF. Es característico un alto riesgo de recurrencia de los ictus y la tendencia a desarrollar demencia vascular, especialmente en los pacientes con síndrome de Sneddon, asociando livedo reticularis con infartos cerebrales y AAF. Las alteraciones vasculares isquémicas retinianas y del nervio óptico son especialmente comunes. En el síndrome de Köhlmeier-Degos los AAF se asocian con mielopatía, infartos cerebrales y demencia, con afectación gastrointestinal y papulosis atrófica maligna. Se han descrito crisis comiciales parciales y generalizadas y se consideran en la mayoría de casos en relación con la patología isquémica. En algunas revisiones se ha descrito asociación de AAF con mielopatía y corea,

**Tabla 2. Hallazgos de laboratorio asociados con AAF**

Niveles de anticuerpos anticardiolipina altos (IgG fundamentalmente / IgM)
Anticuerpos antibeta-2-glicoproteína I o positividad contra la mezcla de fosfolípidos APhL®
Prolongación de los tests de coagulación dependientes de fosfolípidos (aPTT) por anticoagulante lúpico
VDRL falsamente positivo
Trombocitopenia
Otros: anticuerpos antimitocondriales (Tipo M5), anticuerpos anti-LDL oxidada, ANA positivos, niveles de complemento sérico C4 reducidos, anemia hemolítica (Coombs positivo)

estando discutido si el mecanismo por el que se desarrolla la patología es isquémico o un efecto directo de los AAF sobre los fosfolípidos del sistema nervioso central. El resto de asociaciones descritas (Tabla 3) resultan más controvertidas.

La asociación entre los AAF y la migraña resulta un tema especialmente debatido. Tanto la migraña como los AAF se dan frecuentemente en la población general y no es sorprendente, por tanto, que se hayan descrito ambos asociados en múltiples casos.

## MIGRAÑA Y AAF EN LES

Los primeros casos descritos en la literatura de asociación entre AAF y migraña son pacientes con LES. Brand y Lesell, en 1978, describieron 11 pacientes con lupus y cefaleas o alteraciones visuales típicas de migraña<sup>20</sup>. En esta serie en la que se excluyeron deliberadamente pacientes con síntomas de migraña iniciados durante o antes de la adolescencia o aque-

llos con antecedentes familiares de migraña, 2 pacientes tenían anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico). Revisados los casos, la cefalea de ninguno de los 2 pacientes cumple los actuales criterios de la *International Headache Society* (IHS) de migraña<sup>21</sup>.

Se ha referido previamente que existe una alta proporción de pacientes con LES que presentan AAF<sup>11,12</sup>. Asimismo, también la migraña, como la cefalea en general, es más prevalente entre los pacientes con LES que en la población general. En 1975, Atkinson y Appenzeller ya encuentran cefalea en un 44% de los pacientes con LES revisados, y migraña en un 25%, sin hallar diferencias en la frecuencia de cefalea entre los pacientes que presentaban evidencia de afectación por el lupus del sistema nervioso central y los que no<sup>22</sup>. Anzola, et al. examina las características de las cefaleas en 82 pacientes con lupus y un 31% de los pacientes tienen migraña<sup>23</sup>. En una serie de Vázquez Cruz de 76 pacientes con LES, un 68% presentan cefalea, siendo más de la mitad de las mismas (52%) de características vasculares (migraña

**Tabla 3. Manifestaciones neurológicas asociadas con AAF**

<b>Ictus</b>	Infarto cerebral AIT Síndrome de Sneddon Enfermedad de Kölmeier-Degos Trombosis de senos venosos Ictus por endocarditis de Libman-Sacks Hemorragia cerebral / Hematoma cerebral
<b>Demencia/Encefalopatía</b>	Demencia multiinfarto Encefalopatía isquémica aguda
<b>Isquemia ocular</b>	Neuropatía óptica aguda <i>Amaurosis fugax</i> Infartos retinianos
<b>Mielopatía</b>	Atrofia óptica progresiva Mielopatía transversa Síndrome de la arteria espinal anterior
<b>Eventos migrañosos atípicos</b>	Migraña o migraña-like Infartos migrañosos
<b>Crisis comiciales</b>	
<b>Movimientos anormales</b>	Corea Hemidistonia
<b>Patología nerviosa periférica</b>	Síndrome de Guillain-Barré Mononeuritis múltiple Neuropatía diabética
<b>Sordera neurosensorial</b>	De inicio brusco Progresiva
<b>Amnesia global transitoria</b>	
<b>Alteraciones psiquiátricas</b>	
<b>Hipotensión ortostática</b>	

o migraña-like)<sup>24</sup> y en otro estudio de Montalbán, et al. de 103 pacientes con LES un 52% presentaban cefaleas recurrentes, un 31% del total migrañosas<sup>25</sup>. Recientemente, Omdal, et al. obtienen similares resultados con un 66% de pacientes lúpicos con cefalea, un 38% del total con migraña y un 36% con cefalea de tensión<sup>26</sup>. Isemberg, et al. compararon 30 pacientes con LES y 30 controles cruzados por edad y sexo, hallando una prevalencia de 60% de migraña con y sin aura y de fenómenos visuales compatibles con aura sin cefalea, frente a un 30% en los controles<sup>27</sup>. En varios de estos estudios se plantea la posibilidad de que las cefaleas y fenómenos focales neurológicos transitorios descritos sean secundarios a enfermedad isquémica o alteración funcional producidos por el LES y no verdadera migraña<sup>28</sup>.

Dado que tanto la migraña como los AAF son frecuentes en los pacientes con LES, algunos autores consideraron estas cefaleas especialmente relacionadas con los AAF y similares a la migraña con aura, pero más graves y frecuentes, pudiendo ocurrir oclusiones vasculares en el curso de las mismas<sup>43</sup>. Se han desarrollado estudios que han evaluado la existencia de relación entre la migraña y los AAF en pacientes con LES. Los resultados han sido negativos. En la serie prospectiva de Alarcón Segovia, et al. de 500 pacientes con LES en los que se determinaron AAC, no se halló relación entre migraña y AAC<sup>12</sup>. Montalbán, et al., en otro estudio prospectivo de pacientes lúpicos con grupo control, tampoco

halló relación entre migraña y AAC<sup>25</sup>. Asimismo, un estudio de Markus, et al., con grupo control emparejado por edad y sexo, también mostró ausencia de asociación entre migraña u otras cefaleas con AAF en estos pacientes<sup>29</sup>. Por último, Sfikakis, et al. tampoco hallan diferencias entre AAC en los pacientes con lupus con y sin cefalea<sup>30</sup>.

También el síndrome antifosfolípido globalmente muestra como una de sus características más prominentes la presencia de cefaleas que van desde cefaleas intermitentes a continuas e incapacitantes<sup>31</sup>.

## ANÁLISIS PROSPECTIVOS DE AAF EN LA POBLACIÓN MIGRAÑOSA

Se han realizado varios estudios prospectivos en la población general para evaluar si una enfermedad tan prevalente como la migraña se asocia a los AAF con resultados contradictorios. Un resumen de los mismos se halla en la tabla 4.

Robbins revisó 68 migrañosos consecutivos y 22 controles para AAF (AAC y AL), hallando AAC en 16 de los migrañosos, aunque 13 con títulos bajos, frente a uno en los controles, por lo que la asociación resultaba significativa. La serie incluye pacientes con LES, otras enfermedades inflamatorias, ictus y déficits neurológicos prolongados transitorios no siem-

**Tabla 4. Prevalencia de AAF en pacientes migrañosos**

Referencias	Migrañosos	Controles	AAF	AAF +		AAF +		Asociación AAF/migraña p
	n	n		n	%	n	%	
Anciones, et al., 1989	25	-	AAC/AL	0	0	-	-	-
Robins, 1991	68	22	AAC/AL	16	23,5	1	4,5	Sí
Iñiguez, et al., 1991	35	75	AAC/AL	5	14,2	0	0	Sí (0,003)
Hering, et al., 1991	94	-	AAC/VDRL	1	1	-	-	-
Montalbán, et al., 1992*†	32	71	AAC	5	15,6	25	35,2	No
Markus, et al., 1992*†	31	59	AAC	5	16,1	18	30,5	No
Pradalier, et al., 1993	30	-	AAC/AL	0	0	-	-	-
López, et al., 1993	50	50	AAC	2	4	2	4	No
Tsakiris, et al., 1993	71	32	AAC	4	5,6	2	6,2	No
Silvestrini, et al., 1994	197	-	AAC/AL	3	1,5	-	-	-
Angelini, et al., 1996•	17 MCA	-	AAC/AL	6	35	-	-	-
Tietgen, et al., 1998	497 MSA	366	AAC	35	7,0	34	9,3	No (0,28)
Tietgen, et al., 1998	518 MCA	366	AAC	46	8,9	34	9,3	No (0,85)

\*Pacientes con LES. †Cálculos numéricos con los datos de la referencia. •Pacientes de edad infantil. MCA: migraña con aura. MSA: migraña sin aura



pre relacionados con cefalea<sup>32</sup>. Iñíguez, et al. determinaron la presencia de AAF en 35 migrañosos y 75 controles, hallando AAF en 5 migrañosos y en ningún control sugiriendo los resultados la presencia de AAF en migrañosos más que en la población general, pero tras 1 o 2 años de seguimiento no se detectó ninguna otra sintomatología neurológica en los pacientes<sup>33</sup>. Hering, et al. en cambio, midieron los niveles de AAC en una población de 94 migrañosos con y sin aura que cumplían los criterios de la IHS para el diagnóstico de migraña, sin evidencia de enfermedad autoinmune o manifestaciones clínicas o de laboratorio que fuesen sugestivas de síndrome antifosfolípido. No halló asociación entre la presencia de AAC y migraña, siendo la determinación negativa en todos los pacientes<sup>34</sup>. Se ha criticado el diseño, pues al eliminar pacientes con síntomas que pudiesen sugerir síndrome antifosfolípido se seleccionaron los pacientes con AAF negativos<sup>28</sup>. Ancionnes, et al.<sup>35</sup> determinan AAC y AL en 25 pacientes con migraña con resultado negativo en todos, y Pradalier, et al.<sup>36</sup> en 30 pacientes con migraña sin aura con resultados igualmente negativos. López M, et al. presentan un nuevo estudio prospectivo caso control determinando AAC en 50 pacientes con migraña y 50 controles no migrañosos sin hallar tampoco diferencias<sup>37</sup>. Tsakiris, et al. compararon un grupo de pacientes con migraña sin aura o con aura (de persistencia < 60 min) y un grupo de migrañas con aura prolongada o infarto cerebral frente a un grupo control, y tampoco halló diferencias estadísticamente significativas<sup>38</sup>.

Posteriormente, otros estudios con mayores muestras han venido a confirmar que parece no existir relación patogénica entre los AAF y la migraña, dada la baja prevalencia de éstos en los pacientes migrañosos no seleccionados. Así, Silvestrini, et al. sólo detectan AAC o AL en 3 de 197 migrañosos consecutivos<sup>39</sup> y Tietjen, et al. no hallaron diferencias significativas de AAC entre su grupo de migrañosos sin aura de 497 pacientes, con aura de 518 y controles de 366, descartando la asociación de AAC y migraña<sup>40</sup>. Aun así, un estudio definitivo no se ha realizado todavía, pues las muestras que se ha calculado serían precisas, atendiendo a la alta prevalencia de migraña y de AAF en la población, son aún mayores que las utilizadas por Tietjen, et al.

Sorprenden los resultados de Angelini, et al.<sup>41</sup> que en una población infantil estudian 17 pacientes con migraña con aura y más de 2 ataques en los últimos 6 meses, hallando AAF en 6 de ellos. En contraste, Verrotti, et al.<sup>42</sup> no halla diferencias en los niveles de AAC entre un grupo de niños con migraña sin aura,

otro de migraña con aura prolongada o infarto migrañoso y otros 2 grupos control.

---

## MIGRAÑA Y AAF EN PACIENTES CON ICTUS O EVENTOS NEUROLÓGICOS FOCALES TRANSITORIOS

---

Los casos que asocian migraña y AAF referidos en la literatura, tras los primeros de Brandt y Lessell<sup>20</sup>, son múltiples y proceden de poblaciones de pacientes seleccionados, generalmente estudiados en busca de AAF tras un ictus o evento neurológico focal transitorio<sup>15,43-48</sup>. Chancellor, et al. revisan retrospectivamente 14 casos de AAF sin LES con manifestaciones neurológicas, presentando cefalea 8 pacientes, pero sólo 3 de ellos como única manifestación neurológica y de estos 3 uno presentaba tromboembolismo venoso recurrente y otro una isquemia periférica<sup>49</sup>. Varias series retrospectivas recogen pacientes con isquemia cerebral y AAF que se catalogan de migrañosos. Hart, et al. refieren 7 pacientes con AL e ictus, de los cuales 1 tiene migraña con aura<sup>50</sup>. Shuaib, et al. refieren 6 pacientes diagnosticados de migraña y con AAF elevados que se estudiaron por otros procesos, incluyendo ictus. Dos de los 3 pacientes que presentaban infarto cerebral en la TC craneal experimentaron sintomatología visual característica de migraña pero sin cefalea<sup>47</sup>. Hogan, et al. hallaron en un grupo de pacientes con AAC remitidos para estudio por neurólogo que 10 de 15 tenían cefalea. Todos los pacientes con migraña habían padecido síntomas o signos focales neurológicos y 4 un ictus isquémico<sup>48</sup>. Briley, et al. encontraron entre 25 pacientes con enfermedad neurológica y AAC 6 pacientes con cefaleas prominentes, 2 de ellos con encefalopatía, 2 con infarto cerebral y 2 con migraña complicada<sup>45</sup>. Levine, et al. estudiaron 48 casos de alteraciones neurológicas, fundamentalmente isquémicas, con AAF. Tres casos presentaron migraña con aura grave y atípica (déficits transitorios prolongados) y un tercio de los pacientes tenía cefaleas vasculares graves o eventos recurrentes típicos de aura migrañosa<sup>15</sup>.

De los estudios referidos parece desprenderse que la proporción de pacientes migrañosos en estas poblaciones con ictus o AIT es doble que en la población general, sugiriendo la existencia de una asociación. Sin embargo, debe considerarse que en estas series los eventos focales transitorios son clasificados como migrañosos, aun siendo atípicos, que algunos de los pacientes no experimentan cefalea, y que escasean

las migrañas sin aura<sup>28</sup>. Para evaluar la relación entre los AAC, la migraña y los eventos neurológicos focales transitorios Tietjen, et al. realizaron un estudio caso-control en que se comparan la presencia de AAC en 3 grupos de pacientes menores de 60 años que intentaron equilibrar tanto como fue posible por edad y sexo, uno con eventos neurológicos focales transitorios recientes bien isquémicos bien migrañas con aura, un segundo grupo de pacientes con migraña sin aura y un tercer grupo de controles, y no se halló asociación entre migrañas con o sin aura y AAC ni entre eventos neurológicos focales transitorios y AAC<sup>40</sup>. En un estudio previo, Tietjen, et al.<sup>51</sup> aprecian que entre los pacientes con déficits neurológicos focales transitorios la presencia de cefalea asociada al episodio, antecedentes de cefaleas migrañosas o historia familiar de migraña, son más frecuentes en los pacientes con negatividad para los AAF. Se deduce, pues, que los AAF se relacionan más con isquemia que con cefalea.

Silvestrini, et al., en cambio, estudiaron prospectivamente una serie de 162 pacientes consecutivos con ictus, de los que 10 presentaron AAF, hallando que 6 de los 10 pacientes tenían historia de migraña frente a sólo 5 de los restantes 152 con AAF negativos, siendo la asociación significativa<sup>52</sup>.

---

## INFARTO MIGRAÑOSO Y AAF

---

No existe, por tanto, evidencia de relación entre los AAF y la migraña en la población general ni en la población con LES. Tampoco se ha demostrado relación de los AAC con los eventos neurológicos focales transitorios pero sí con el ictus isquémico como un factor de riesgo independiente de otros factores de riesgo vascular<sup>53</sup>. De las diferentes series retrospectivas de pacientes con ictus, AAF y cefaleas vasculares intensas, que podían ser sintomáticas o auténticas migrañas<sup>54</sup>, parece desprenderse la existencia de una asociación (ictus relacionados con migraña en pacientes con AAF).

Silvestrini, et al.<sup>39</sup> presentan una serie de 16 pacientes con infartos migrañosos que cumplen los criterios de la IHS<sup>21</sup>, de los que 6 presentan AAF, y sugiere que los AAF podrían desempeñar un papel etiopatogénico sólo en un subgrupo de pacientes migrañosos que podrían tener un alto riesgo de sufrir ictus isquémicos. Sin embargo Montalbán, et al. ya habían presentado previamente otra serie de 18 pacientes con ictus relacionados con migraña en

los que se determinaron los AAC, sin que en ningún caso fueran positivos<sup>55</sup>. Para Daras, et al., que determinan AAC e infartos cerebrales por neuroimagen en una pequeña muestra de 47 migrañosos, la presencia de anticuerpos anticardiolipina no es un factor de riesgo adicional para ictus en migrañosos<sup>56</sup>.

---

## NEUROIMAGEN

---

En el estudio practicado por Tietjen, et al.<sup>40</sup>, comparando la positividad para AAC en pacientes con migraña sin aura, controles y pacientes con eventos neurológicos focales transitorios (fundamentalmente migrañas con aura), se practicaron estudios de RM y TC en muchos pacientes del último grupo. Se apreciaron lesiones focales isquémicas más frecuentemente en los pacientes con positividad para los AAC. Hachulla, et al.<sup>57</sup> describen las alteraciones más características en la resonancia magnética de los pacientes con LES y SAF primario con AAF, que son hiperintensidades de la sustancia blanca periventriculares o en la sustancia blanca profunda, atrofia cerebral global e infartos focales. Al practicar un estudio multivariante de regresión lineal sólo la existencia de LES o de síntomas neurológicos eran variables independientes para los cambios apreciados en la resonancia magnética, mientras que la migraña no lo era.

---

## TRATAMIENTO

---

El sentido común recomienda evitar los vasoconstrictores en el tratamiento de las crisis migrañosas y las profilaxis con bloqueadores beta en pacientes con ictus o alto riesgo de ictus. Así Hachulla, et al.<sup>58</sup> recomiendan en los pacientes con AAF reducir los factores de riesgo vascular, evitar ergóticos y triptanes en el tratamiento de las crisis, y en el tratamiento de fondo evitar los bloqueadores beta, acusados en ocasiones de favorecer la aparición de infartos migrañosos en los pacientes con migraña con aura.

Recientemente, Cuadrado, et al. describen un grupo de 8 pacientes con LES y SAF primario que presentaban migraña y que desarrollaron posteriormente ictus, con mala respuesta terapéutica a los tratamientos profilácticos y de los ataques, y que mejoraron el control de sus migrañas al iniciar anticoagulación con warfarina<sup>59</sup>. Propone en una nueva

comunicación un ensayo terapéutico con heparinas de bajo peso molecular durante una semana en los pacientes con síndrome antifosfolípido que presenten cefaleas intratables, y refiere una experiencia positiva en 5 pacientes<sup>31</sup>. En este caso aparecen dudas sobre el diagnóstico de migraña y acerca de los tratamientos empleados para catalogar la cefalea de intratable.

Otros autores refieren que los pacientes con LES en ocasiones manifiestan una mejor respuesta de su migraña a esteroides e inmunosupresores que a la profilaxis antimigrañosa convencional<sup>29</sup>.

## PATOGÉNESIS DE LA MIGRAÑA DESDE UNA PERSPECTIVA AUTOINMUNE

El significado patogénico de los anticuerpos antifosfolípido en las cefaleas migrañosas, si es que tiene alguno, es incierto. Los anticuerpos anticardiolipina pueden activar plaquetas uniéndose a sus membranas fosfolípicas y alterar su comportamiento, pudiéndose así favorecer las trombosis. Las alteraciones en la agregación plaquetaria que se ha demostrado se producen en algunos pacientes con migraña son probablemente un epifenómeno en lugar de un evento patofisiológico. El anticoagulante lúpico puede inhibir la producción de prostaciclina, conduciendo a la vasoconstricción y agregación plaquetar<sup>28</sup>. Alternativamente, se ha sugerido que los ataques de migraña se podrían desencadenar por AAC dirigidos contra la membrana vascular.

## CONCLUSIONES

A la luz de los estudios revisados, no existe evidencia de asociación entre la migraña y los AAF, por lo que no estaría justificado el estudio sistemático de AAF en los pacientes migrañosos. Sólo si acompañando a la migraña existen datos clínicos o de laboratorio que apoyen el diagnóstico de SAF, sea primario o secundario, está justificado el estudio de AAF. En los pacientes con infarto migrañoso o con ictus relacionados con migraña es discutible si deben estudiarse sistemáticamente los AAF, aunque debe tenerse en cuenta que en pacientes jóvenes con ictus (menores de 50 años) sí está indicada la determinación de AAF. Algunos autores<sup>39</sup> recomien-

dan determinar los AAF en aquellos pacientes con cefaleas migrañosas frecuentes y graves, aunque no existen evidencias francas que apoyen tal decisión.

En los casos en que hallemos asociación de migraña y AAF parece razonable evitar el uso de vasoconstrictores y bloqueadores beta. Según Cuadrado, et al.<sup>31</sup>, en los casos con LES o SAF primario en que las cefaleas fuesen incontrolables se podría evaluar un ensayo terapéutico con heparina de bajo peso molecular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hughes GRV, Harris EN, Ghavari AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumat* 1986;13:486-9.
2. Johansson EA, Lassus A. The occurrence of circulating anticoagulants in patients with syphilitic and biologically false-positive antilipoidal antibodies. *Am Clin Res* 1974;6:105-8.
3. Schleider MA, Nachman RL, Jaffe EA, Coleman M. A clinical study of the lupus anticoagulant. *Blood* 1976;48:499-509.
4. Loizou S, Mc Crea JD, Rusge AC, et al. Measurement of anticardiolipin antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Standardization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol* 1985;62:738-45.
5. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassays and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983;2:1211-4.
6. Harris EN, Pierangeli SS, Gharavi AE. Diagnosis of the antiphospholipid syndrome: a proposal for use of laboratory tests. *Lupus* 1998;7(Suppl 2):144-8.
7. Coull BM, Levine SR, Brey LR. The role of antiphospholipid antibodies in stroke. *Neurologic Clinics* 1992; 10(1):125-43.
8. Porta J, Balsalobre J, Gómez C, Núñez R, Luna A, Rodrigo M, et al. Manifestaciones clínicas asociadas a anticuerpos antifosfolípido. *An Med Interna* 1997;14:636-46.
9. Conley CL, Hartman RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patient with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952; 31:621-2.
10. Vila P, Hernández MC, López-Fernández MF, Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost* 1994;72(2):209-13.
11. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990;112:682-98.
12. Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Gómez-Pacheco L, Cabiedes J, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 1989;68:353-65.



13. Shah NM, Khamashta MA, Atsumi T, Hugues GRV. Outcome of patients with anticardiolipin antibodies: a 10 year follow-up of 52 patients. *Lupus* 1998;7:3-6.
14. Piette JC. Towards improved criteria for the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1998;7(Suppl 2S):149-57.
15. Levine SR, Deegan MJ, Futrell N, Welch KMA. Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology* 1990;40:1181-9.
16. Brey RL, Gharavi AE, Lockshin MD. Neurologic complications of antiphospholipid antibodies. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1993;19:833-50.
17. Levine SR, Brey RL. Neurological aspects of antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1996;5:347-53.
18. Brey RL, Escalante A. Neurological manifestations of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998;7(Suppl 2):67-74.
19. Levine SR, et al. Recurrent stroke and thrombo-occlusive events in the antiphospholipid syndrome. *Ann Neurol* 1995;38:119-24.
20. Brandt KD, Lesell S. Migrainous phenomena in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978;21:7-16.
21. Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and headache pain. *Cephalalgia* 1988;8(Suppl 7):1-96.
22. Atkinson RA, Appenzeller O. Headache in small vessel disease of the brain: A study of patients with systemic lupus erythematosus. *Headache* 1975;15:198-201.
23. Anzola GP, Dalla Volta G, Balestrieri G. Headache in patients with systemic lupus erythematosus: clinical and telethermographic findings. *Arch Neurol* 1988;45:1061-62.
24. Vázquez-Cruz J, Traboulssi H, Rodríguez-De la Serna A, Geli C, Roig C, Díaz C. A prospective study of chronic or recurrent headache in systemic lupus erythematosus. *Headache* 1990;30:232-5.
25. Montalbán J, Cervera R, Font J, Ordi J, Vianna J, Haga HJ, et al. Lack of association between anticardiolipin antibodies and migraine in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992;42:681-2.
26. Omdal R, Waterloo K, Koldingnes W, Husby G, Mellgren SI. Somatic and psychological features of headache in systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology* 2001;28:772-9.
27. Isenberg DA, Meyrick-Thomas D, Snaith ML, McKeran RO, Royston JP. A study of migraine in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1982;41(1):30-2.
28. Tietjen GE. Migraine and antiphospholipid antibodies. *Cephalalgia* 1992;12:69-74.
29. Markus HS, Hopkinson N. Migraine and headache in systemic lupus erythematosus and their relationship with antibodies against phospholipids. *J Neurol* 1992;239:39-42.
30. Sfrikakis PP, Mitsikostas DD, Manoussakis MN, Foukaneli D, Moutsopoulos HM. Headache in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Br J of Rheumatol* 1998;37:300-3.
31. Cuadrado MJ, Khamashta MA, D'Cruz D, Hughes GR. Migraine in Hughes syndrome-heparin as a therapeutic trial? *QJM* 2001;94(2):114-5.
32. Robbins L. Migraine and anticardiolipin antibodies. Case reports of 13 patients and the prevalence of antiphospholipid antibodies in migraineurs. *Headache* 1991;31:537-9.
33. Iñiguez C, Pascual C, Pardo A, Martínez-Castrillo JC, Álvarez-Cermeño JC. Antiphospholipid antibodies in migraine. *Headache* 1991;31:666-8.
34. Hering R, Couturier EGM, Steiner TJ, Asherson RA, Clifford Rose F. Anticardiolipin antibodies in migraine. *Cephalalgia* 1991;11:19-21.
35. Anciones B, Cuesta V, Khamashta M, et al. Determinación del título de AAFL en la jaqueca. *Neurología* 1989;4:362.
36. Pradalier A, Vincent D, Baudesson G. Absence d'anticorps antiphospholipides au cours de la migraine. *Presse Med* 1993;22(29):1368.
37. López M, Zermeno F, Barinagarrementeria F. Anticuerpos anticardiolipina y su asociación con cefalea. *Neurología* 1993;8:135-7.
38. Tsakiris DA, Kappos L, Reber G, Marbet GA, Le Floch-Rohr J, Roux E, et al. Lack of association between antiphospholipid antibodies and migraine. *Thrombosis and Haemostasis* 1993;69:415-7.
39. Silvestrini M, Matteis M, Troisi E, Cupini LM, Zaccari G, Bernardi G. Migrainous stroke and the antiphospholipid antibodies. *Eur Neurol* 1994;34(6):316-9.
40. Tietjen GE, Day M, Norris L, Aurora S, Halvorsen A, Schultz LR, et al. Role of anticardiolipin antibodies in young persons with migraine and transient focal neurologic events. *Neurology* 1998;50:1433-40.
41. Angelini L, Zibordi F, Zorzi G, Nardocci N, Caporali R, Ravelli A, et al. Neurological disorders, other than stroke, associated with antiphospholipid in childhood. *Neuropediatrics* 1996;27:149-53.
42. Verrotti A, Cieri F, Pelliccia P, Morgese G, Chiarelli F. Lack of association between antiphospholipid antibodies and migraine in children. *Int J Clin Lab Res* 2000;30(2):109-11.
43. Asherson RA, Khamashta MA, Gil A, Vázquez JJ, Chan O, Baguley E, et al. Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus, lupus-like disease, and the primary antiphospholipid syndrome. *Am J of Med* 1989;86:391-9.
44. Asherson RA, Mercey D, Phillips G, Sheehan N, Gharavi AE, Harris EN, et al. Recurrent stroke and multi-infarct dementia in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1987;46:605-11.
45. Briley DP, Coull BM, Goodnight SH Jr. Neurological disease associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol* 1989;25:221-7.
46. Levine SR, Joseph R, D'Andrea G, Welch KMA. Migraine and the lupus anticoagulant. Case reports and review of the literature. *Cephalalgia* 1987;7:93-9.
47. Shuaib A, Barklay L, Lee MA, Suchowersky O. Migraine and anti-phospholipid antibodies. *Headache* 1989;29:42-5.
48. Hogan MJ, Brunet DG, Ford PM, Lillicrap D. Lupus Anticoagulant, antiphospholipid antibodies and migraine. *Can J Neurol Sci* 1988;15:420-5.
49. Chancellor AM, Cull RE, Kilpatrick DC, Warlow CP. Neurological disease associated with anticardiolipin antibodies in patients without systemic lupus erythematosus: clinical and immunological features. *J Neurol* 1991;238:401-7.

50. Hart RG, Miller VT, Coull BM, Bril V. Cerebral infarction associated with lupus anticoagulants. Preliminary report. *Stroke* 1984;15:114-8.
51. Tietjen GE, Levine SR, Brown E, Mascha E, Welch KMA. Factors that predict antiphospholipid immunoreactivity in young people with transient focal neurological events. *Arch Neurol* 1993;50:833-6.
52. Silvestrini M, Cupini LM, Matteis M, De Simone R, Bernardi G. Migraine in patients with stroke and antiphospholipid antibodies. *Headache* 1993;33:421-6.
53. Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group (APASS). Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. *Neurology* 1993;43:2069-73.
54. Welch KMA, Levine SR. Migraine-related stroke in the context of the International Headache Society Classification of Head Pain. *Arch Neurol* 1990;47:458-62.
55. Montalbán J, Titus F, Ordi J, Barquinero J. Anticardiolipin antibodies and migraine-related strokes. *Arch Neurol* 1988;45:603.
56. Daras M, Koppel B, Leyfermann M, Samkoff L, Tuchman A. Anticardiolipin antibodies in migraine patients: An additional risk factor for stroke? *Neurology* 1995;45(Suppl 4):367-8.
57. Hachulla E, Michon-Pasturel U, Leys D, Pruvo JP, Queyrel V, Masy E, et al. Cerebral magnetic resonance imaging in patients with or without antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1998;7:124-31.
58. Hachulla E, Leys D, Deleume JF, Pruvo JP, Devulder B. Manifestations neurologiques associées aux anticorps antiphospholipides. Ou que reste-t-il du neurolupus? *Revue de Medecine Interne* 1995;16(2):121-30.
59. Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GR. Migraine and stroke in young women. *QJM* 2000;93(5):317-8.