

24 11220



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Superiores

I. M. S. S.

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional

CUANTIFICACION DE IgE SERICA TOTAL EN SINDROMES CORONARIOS AGUDOS

TESIS RECEPCIONAL

Que para obtener el Título de ESPECIALISTA EN INMUNOLOGIA CLINICA Y ALERGIA

presenta

DR. JESUS ENRIQUE REYES RAMOS

FALLA DE ORIGEN



IMSS SERVIDOR PARA TODOS

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1990



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE:

INTRODUCCION.....2

MATERIAL Y METODOS.....6

RESULTADOS.....9

DISCUSION.....16

BIBLIOGRAFIA.....25

INTRODUCCION:

Uno de los más importantes debates en la Cardiología Clínica es sobre la patogénesis de la enfermedad coronaria aguda (1). En los últimos años observaciones clínico/patológicas y en investigación experimental han guiado a un mejor entendimiento sobre los factores patogénicos que conducen a los síndromes coronarios agudos como son: angina inestable, infarto agudo del miocardio y muerte súbita (2).

Puesto que la aterosclerosis coronaria y el infarto sobrevienen en distintos marcos de tiempo, su frecuente asociación no constituyen una prueba etiológica razonable (3). La oclusión de una arteria coronaria parece ser el evento final que resulta de una interacción compleja y dinámica entre la aterosclerosis coronaria, vaso espasmo y activación plaquetaria, que culminan en trombosis arterial coronaria (4). Muchos estudios apoyan como mecanismos potencialmente responsable de los síndromes coronarios agudos los siguientes: a) trombosis arterial coronaria, b) agregación plaquetaria, transitoria en un vaso severamente dañado, c) disminución rápida de la luz arterial coronaria, secundaria a hemorragia intraplaca, d) progresión de la aterosclerosis coronaria y e) espasmo arterial coronario (1,9). Sin embargo, ¿Cuál es el evento inicial que desencadena estos fenómenos?, la pregunta sigue sin respuesta.

En los últimos años la atención se ha centrado sobre el papel de las plaquetas (10,11), el endotelio vascular (12,13) y la liberación de mediadores químicos (14,17) para explicar la formación aguda del trombo así como hiperreactividad vascular que conduce al vasoespasmo.

El papel del sistema inmune y la respuesta inflamatoria han recibido poca atención, aún cuando algunos reportes indican un lazo potencial en

tre alergia y enfermedad cardiovascular, principalmente a través de dos--- mecanismos: a) Respuesta antigénica mediada por IgE que produce activa--- ción y agregación plaquetaria (18,20) e hiperplasia de músculo liso arte--- rial dependiente de plaquetas (21), b) liberación de histamina mediada--- por IgE y otros productos derivados de los mastocitos que pueden producir espasmo coronario en animales (22) y en humanos in vivo (14) e in vitro--- (17,23).

Alrededor de la placa de ateroma frecuentemente se encuentra infil--- tración celular, esto es altamente atractivo para pensar que los mediado--- res químicos de la reacción inflamatoria, liberados por tales células--- juegan un papel clave en la hiperreactividad de las arterias epicárdicas--- con lesiones ateromatosas (13). Una acumulación de mastocitos alrededor--- del ateroma coronario en humanos fue observado desde hace 30a (24), re--- portandose un mayor número en la adventicia de las arterias coronarias--- conforme progresaba la aterosclerosis, así como una contracción mayor en los vasos que contenían trombos y más baja en el trombo organizado (24).

Recientemente, Forman y cols encontraron un sustancial acúmulo de--- mastocitos en la placa ateromatosa de una arteria coronaria en la que se--- había documentado espasmo coronario por angiografía previamente (25).--- Posteriormente Dvorak, en una serie de 70 autopsias, mediante microscopía electrónica identificó desgranulación de mastocitos acompañado de edema--- intersticial masivo en las coronarias de dos pacientes con muerte súbita, sugiriendo el papel de los mastocitos en la patogénesis de algunos trans--- tornos cardiovasculares inexplicables (26).

Varios estímulos pueden activar los mastocitos para liberar una am--- plia variedad de componentes vasoactivos. El mecanismo de activación más---

conocido involucra anticuerpos del tipo IgE (activación inmunológica)-- los cuales se fijan sobre receptores de alta afinidad sobre mastocitos y basófilos o sobre receptores de baja afinidad en linfocitos T, monocitos-eosinófilos y plaquetas, que pueden responder a una variedad de estímulos antigénicos, mediante mecanismos inmunológicos o no inmunológicos (27).

La lista de mediadores químicos liberados por los mastocitos durante su activación no es completamente conocida, algunos de los mediadores--- identificados son potentes constrictores coronarios tales como; histamina, 5-hidroxitriptamina, leucotrienos C4, D4 y PGD2 (13,17).

En un estudio previo se demostró elevación estadísticamente significativa de los niveles séricos de IgE total en hombres con antecedente de infarto del miocardio, enfermedad vascular cerebral y enfermedad arterial periférica, lo que sugiere una probable relación entre los eventos mediados por IgE y la patogénesis de la enfermedad coronaria (28). En un trabajo reciente, publicado por Szczeklik y cols. en el cual estudiaron--- prospectivamente 116 pac. con enfermedad coronaria, 100 de ellos con infarto del miocardio y 16 con insuficiencia coronaria aguda sin evidencia de infarto; encontraron cambios en la concentración sérica de IgE caracterizados por un significativo incremento al 3o y 5o día, con valores máximos al 7o día y declinación gradual en los pacientes con infarto del--- miocardio, pero sin cambios significativos en el grupo sin evidencia de infarto (29). Los dos estudios mencionados tienen errores en su metodología. El primero es un estudio retrospectivo en el cual se evaluó en antecedente de enfermedad cardiovascular en base a un cuestionario, no se--- menciona el tiempo transcurrido entre el evento agudo y la determinación de IgE y no se descartaron otras causas de elevación sérica de IgE, tales

como enfermedades alérgicas, neoplasias, medicamentos e infecciones virales (27,30,31). En el segundo estudio tampoco se descartaron otras causas de elevación de IgE sérica y si tomamos en cuenta que la fisiopatología-- de los síndromes coronarios agudos es la misma para la angina y el infarto, en distintas etapas (1,2,5,7) el resultado esperado probablemente sería una elevación de IgE en ambos grupos.

JUSTIFICACION, OBJETIVOS E HIPOTESIS DE TRABAJO:

La pregunta que nos hicimos al iniciar el presente trabajo de investigación, es la siguiente: ¿Cuál es el evento fisiopatológico que desencadena los síndromes coronarios agudos? La bibliografía existente es abundante, pero aún no concluyente. ¿Cuál es la participación del sistema inmune?

El objetivo fue investigar mediante un estudio de cohortes, "determinación de niveles séricos de IgE total en síndromes coronarios agudos".

Hipótesis general: Los niveles séricos de IgE se elevan en los síndromes coronarios agudos, sensibilizan y activan mastocitos acumulados en las placas de aterosclerosis de las arterias coronarias, liberando una serie de mediadores químicos, potentes vasoconstrictores coronarios dando como resultado vasoespasmos en un vaso con hiperreactividad vascular.

Hipótesis nula: Los niveles séricos de IgE no sufren ningún cambio en los pacientes con angina inestable e infarto del miocardio.

MATERIAL Y METODOS:

El presente estudio se realizó usando un tipo de investigación observacional, longitudinal, prospectivo y comparativo en el Servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional Siglo XXI en conjunto con la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios (UCIC) del Hospital de Cardiología "Luis Méndez" del Centro Médico Nacional.

El calendario de actividades se desarrolló desde noviembre de 1988 hasta junio de 1989.

a) Criterios de inclusión: pac. de ambos sexos, edad mínima 20a, máxima

70a.

GRUPO I: Pacientes con diagnóstico de IAM (clínico, electrocardiográfico y enzimático) dentro de las primeras 24 hrs de evolución del evento agudo que ingresará a la UCIC.

GRUPO II: Pacientes con diagnóstico de angina inestable, sin evidencia de IAM, dentro de las primeras 24 hrs de evolución del evento agudo que ingresará al mismo centro hospitalario.

Grupo III: Gpo. control formado por pacientes hipertensos, clínicamente sanos.

b) Criterios de no inclusión: edad menor de 20a o mayor de 70a.

- 1) Antecedentes personales o familiares de atopia (asma, rinitis, urticaria y/o angioedema, alergia alimentos, hipersensibilidad a medicamentos y dermatitis atópica).
- 2) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 3) Infecciones virales agudas
- 4) Neoplasias
- 5) Tratamiento previo con altas dosis de corticoesteroides
- 6) Antecedente de enfermedad vascular periférica y/o vascular cerebral

c) Criterios de exclusión:

- 1) Cuadros de infecciones virales agudas durante el estudio
- 2) Parasitosis intestinal demostrada durante el estudio (metazoa)
- 3) Cuadros de alguna otra enfermedad vascular durante el estudio

Se incluyeron en el estudio un total de 62 pac. (45 masc y 17 fem) con una edad media de 57 - 7.3a con un rango de 42 - 70a, 40 pac. con IAM y 22 pac. con angina inestable.

El grupo control se integró por 12 pac. (7 fem y 5 masc) con una edad-

media de 52 - 12a con un rango de 34 - 65a. Todos aquellos pacientes que ingresaron al estudio se les solicitó; BH completa, coproparásitoscópicos seriados (3), Rx de torax, CPK e IgE total; esta última se determinó dentro de las primeras 24 hrs de evolución y al 7o día del evento agudo, mediante "ENZYGNOST-IgE MONOCLONAL" (Behring), un test inmunoenzimático--según el principio del sandwich. El empleo de anticuerpos monoclonales---permite la incubación simultánea de muestra y conjugado. Durante la fase--única de incubación inmunoquímica la IgE presente en la muestra se una a los anticuerpos contra IgE, conjugados con peroxidasa, se unen a los de--terminante antigénicos aún libres del suero y el exceso de anticuerpos---enzimáticos conjugados se eliminan por lavado; a continuación se mide la actividad enzimática fijada. La intensidad cromática, directamente pro--porcional a la concentración de IgE se determina fotométricamente. La---sensibilidad de la prueba es de 0.5 UI/ml (concentración de IgE en la---muestra).

La toma de la muestra se realizó en el mismo laboratorio, mismo ho--rario y fueron procesados por el mismo personal del Laboratorio de Inmu--nología Clínica y Alergia.

ANALISIS ESTADISTICO:

Transformación logarítmica $x \pm DS$ y media geométrica ($MG = \text{anti-log-} \frac{\log x}{N}$) y contraste con Prueba de "U" de Mann Whitney y Prueba de Wil--

coxon.

El contenido de IgE en el suero de personas sanas muestra una amplia dispersión y no sigue la distribución normal. Por lo que las distribucio-

nes de frecuencias se inclinan hacia la derecha. Las cuales se hacen mas-simétricas por transformación logarítmica.

RESULTADOS:

Se realizó el estudio en 62 pac., 40 pac. con IAM y 22 pac con AI--- (grupo experimental) y 12 pac., gpo. control.

-Se observó un aumento estadísticamente significativo entre el gpo. con-trol vs gpo. experimental en la primera determinación de IgE total----- (p- 0.01). (ver cuadro #1 y cuadro #2)

-No se observó diferencia significativa entre el gpo. control versus gpo. experimental en la segunda determinación de IgE total (p 0.6)

-Se observó un aumento estadísticamente significativo en la primera y se-gunda determinación de IgE total, comparando control y IAM (p- 0.01)

-No se observó cambio significativo en relación al control en pac. fem.-- con angor e IAM (ver cuadro #3 y 4)

En la comparación de dos muestras relacionadas observamos:

-Aumento significativo en la segunda determinación de IgE en pac. masc.-- con IAM en comparación con la 1a. determinación (p - 0.05)

-Observamos en la comparación de niveles séricos de IgE en pac. fem. con-IAM en la primera y segunda determinación no diferencia significativa---- (aceptamos H_0).

-Observamos no diferencia significativa entre niveles de IgE de la prime-ra y segunda determinación en pac. masc. con AI (aceptamos H_0). (ver--cuadro 5 y 6).

-DETERMINACION DE IgE EN SINDROMES CORONARIOS AGUDOS (IgE UI/ml)

Gpo. control (N= 12)	Gpo. Experimental (1a. toma de IgE) IAM (N= 40)	AI (N= 22)
log 1.42 ± 0.64	log 1.51 ± 0.61	log 1.43 ± 0.68
MG 26.30	MG 32.35	MG 26.91

(cuadro #1)

-DETERMINACION DE IgE EN SINDROMES CORONARIOS AGUDOS (IgE UI/ml)

Gpo. control	Gpo. experimental (2a. toma de IgE)	
(N= 12)	IAM (N= 40)	AI (N= 22)
log 1.42 ± 0.64	1.77 ± 0.58	log 1.36 ± 0.64
MG 26.30	MG 58.88	MG 22
p 0.6 NS		

(cuadro #2)

-DETERMINACION DE IgE EN SINDROMES CORONARIOS AGUDOS (IgE UI/ml)

1a. determinación:

	<u>MASC.</u>	<u>FEM.</u>
CONTROL	log 1.58 ± 0.55 MG 38.00	log 1.33 ± 0.83 MG 21.37
IAM	log 1.64 ± 0.60 MG 43	log 1.08 ± 0.45 MG 12
AI	log 1.33 ± 0.70 MG 21.3	log 1.59 ± 0.67 MG 38

(cuadro #3)

-DETERMINACION DE IgE EN SINDROMES CORONARIOS AGUDOS (IgE UI/ml)

2a. determinación:

	<u>MASC.</u>	<u>FEM.</u>
CONTROL	log 1.58 ± 0.55 MG 38.00	log 1.33 ± 0.83 MG 21.37
IAM	log 1.91 ± 0.53 MG 81	log 1.19 ± 0.23 MG 15.48
AI	log 1.14 ± 0.70 MG 25.70	log 1.44 ± 0.49 MG 27.54

(cuadro #4)

DETERMINACION DE IgE EN SINDROMES CORONARIOS AGUDOS:

RESULTADOS: "DOS MUESTRAS INDEPENDIENTES"

PRUEBA "U DE MANN WHITNEY"

- Gpo. Control vs Gpo. experimental (1a. toma)..... p - 0.01
- Gpo. Control vs Gpo. experimental (2a. toma)..... p 0.6 NS
- Gpo. Control vs IAM (1a. toma)..... p - 0.01
- Gpo. Control vs IAM (2a. toma)..... p - 0.01
- Gpo. Control vs AI (1a. y 2a. toma)..... NS

(cuadro #5)

RESULTADOS: "DOS MUESTRAS RELACIONADAS"

"PRUEBA DE WILCOXON"

IAM 1a. toma vs IAM 2a. toma(masc)..... p - 0.05

IAM 1a. toma vs IAM 2a. toma(fem) T -15 Tc 3 (aceptamos Ho) NS

IAM 1a. toma vs AI 2a. toma(masc) T -23 Tc 17(aceptamos Ho) NS

AI 1a. toma vs AI 2a. toma(fem) T -11 Tc 3 (aceptamos Ho) NS

(cuadro #6)

DISCUSION:

No obstante la existencia de evidencia clínica de un posible papel causal de la IgE en enfermedades cardiovasculares (25,26,28,29), el papel biológico de la IgE no es del todo conocido.

Nuestros resultados corroboran lo reportado en la literatura, encontrando niveles séricos de IgE mayores al 7o día y mayores en pac. con IAM comparado con controles y pac. con angor; generando de ello una amplia discusión: desde el descubrimiento de la IgE en 1967 por los doctores Kimishige y Teruko Ishizaka y el Dr. Gunnar Johansson en 1968, quienes describieron la presencia de anticuerpos reaginicos en el suero de pacientes alérgicos, lo cual fue primeramente demostrado en 1921 por Prausnitz y Küstner, la naturaleza de dichos anticuerpos fue desconocida por poco mas de 40a., hasta la identificación por K. Ishizaka y T. Ishizaka en el suero de pac. con "fiebre del heno" y poco despues la identificación de dicha molécula en el suero de un paciente con mieloma por Johansson. La cual tenía la propiedad de fijarse de manera reversible a receptores de alta afinidad sobre mastocitos y basófilos y continuaron con su estudio--demostrando que era una molécula de un PM de 190,000 del cual el 12% estaba constituido por carbohidratos, dicha molécula tenía la misma estructura de las demás inmunoglobulinas dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas (epsilon) la cual contenía los determinantes isotípicos. Las cadenas epsilon tenían cinco dominios (un variable y cuatro constantes),- continuando con su estudio se estableció que la estructura esencial para la sensibilización de mastocitos y basófilos se localizaba en carboxilo--terminal de la fracción Fc. Descubriéndose que la más importante propiedad biológica de la IgE es la capacidad para sensibilizar tejidos homólo-

gos mediante reacciones alérgicas (la concentración mínima de IgE requerida para sensibilizar piel mediante una prueba de P-K es de 0.2 a 0.3---ng/ml); no obstante todo lo anterior es mucho lo que ha cambiado desde--- esa descripción original, denominada anticuerpos homocitotrópicos propios de enfermedades alérgicas que en combinación con receptores específicos--- sobre mastocitos y basófilos liberan una serie de aminas vasoactivas y--- otros mediadores farmacológicamente activos responsables de una amplia--- gama de manifestaciones clínicas, según el órgano blanco (32). Hoy en día se conoce que IgE es una inmunoglobulina que es modificada por una gran--- diversidad de factores tales como: genéticos, edad, sexo, tabaquismo, infecciones parasitarias, micóticas, bacterianas y virales (33), por lo que la determinación de IGE total es de poca utilidad clínica aún en enfermedades atópicas, cuando no se toman en cuenta los factores señalados previamente y por su amplia variabilidad aún en población sana; pero hay que reconocer que es mucho el avance en el campo de mecanismos de hipersensibilidad tipo I mediados por IgE, inclinándose los estudios actuales sobre los mecanismos inmunorregulatorios en la síntesis de IgE, por la poca especificidad y sensibilidad de la determinación de IgE total (34,35), los estudios inmunorregulatorios de IgE, centrados en linfocitos T e IL4.

Tal vez lo más importante para correlacionar una posible participación inmunoalérgica en enf. cardiovasculares sea la demostración de la--- existencia de un mayor número de mastocitos en la placa de ateroma de arterias coronarias como ya ha sido descrito (25) ya que existe una correlación directa entre el número de mastocitos y el número de IgE circulante, por poseer en su superficie receptores de alta afinidad para IgE, esto es aún más atractivo por la poca importancia que se le da a nivel car-

diovascular, ya que revisiones recientes sobre mastocitos no mencionan-- localización en corazón (36), no obstante se ha descrito cerca de un mi-- llón de mastocitos por gramo de tejido cardiaco mayor en músculo atrial-- normal y en adventicia de coronarias ateromatosas, describiendo al cora-- zón como un órgano blanco de la anafilaxis (37), por lo tanto creemos que esta área requiere mayor investigación, ya que sería muy interesante po-- der correlacionar niveles de IgE, número de mastocitos y aumento en la-- liberación de mediadores con sus efectos clínicos ya conocidos según el-- órgano blanco.

Algunos autores han descrito hallazgos muy interesantes, Crouch des-- cribe disminución de niveles séricos de IgE en 22 pac. con aterosclero-- sis generalizada con solo dieta de eliminación (huevo, leche y deriva-- dos) (38), ¿Hipersensibilidad alimentos en enfermedades cardiovascula-- res?, esto es probablemente posible, aunque no sea útil los cambios de-- niveles de IgE total, siendo de mucho mayor interés investigar IgE espe-- cífica en tales pacientes...

Devorak (26) demuestra degranulación de mastocitos en estudios his-- topatológicos; siendo probable por mecanismos inmunológicos mediados por-- IgE; a este respecto deberían descartarse otras posibilidades, principal-- mente degranulación por mecanismos no inmunológicos o bien propios de los procedimientos bioquímicos utilizados para su visualización, por lo que-- es prioritario demostrar si existe o no degranulación de mastocitos en-- síndromes coronarios durante el evento agudo, así como el mecanismo res-- ponsable...

Otras posibilidades de interrelación de inmuoalergia con cardiopa-- tía isquemica ha despertado el interés en otros autores, enfocandose sus--

estudios sobre mecanismos celulares, Van Offel y cols describen alteraciones inmunológicas en enf. isquémica cardiovascular caracterizada por disminución en el número total de linfocitos T y disminución del radio--T4:T8 en pac. con IAM (39), Kaufman en un estudio piloto también describe disminución en el número de cel. T circulantes y disminución de la reactividad cutánea tardía en pac. con IAM, reportando disminución 3.6 veces del número de cel. T en pacientes que fallecieron el primer mes del evento agudo (40) no encontrando hasta el momento actual una explicación, se postula que la anergia en fase aguda del infarto sea secundaria al aumento de niveles séricos de cortisol plasmático y el stress del paciente en una sala de cuidados intensivos coronarios.

A nivel experimental se describen aumento de cel. T en el conducto--torácico (linfático derecho) al noveno día de ligar coronarias en perros, sugiriendo una posible respuesta celular tardía en el infarto (41). Otros autores describen una mayor respuesta humoral con auto anticuerpos contra actina y miosina en pac. con IAM o postpericardiotomía (42). Es--imposible tratar de explicar la fisiopatología de la cardiopatía isquémica por un solo mecanismo, a pesar de la existencia de mecanismos inmuno--alérgicos como sugestivos participantes esto lo sería solo en algunos pacientes, como lo serían: a) Pac. con antecedentes de procesos infecciosos de vías respiratorias con serología positiva para coxsackie virus, "virus cardiotrópico" (42) el cual se ha reportado desde un 8 a un 26.3% en pac. con isquemia del miocardio; pero los resultados son contradictorios,---- b) la arteritis coronaria continua siendo una intrigante posibilidad de--proceso infeccioso viral en el infarto, c) Una reacción inflamatoria continua despues del aislamiento del virus, sugiriendo un transtorno inmu--

patológico, encontrándose en pac. con carditis viral anticuerpos miocárdicos y disminución de la actividad decel. T supresoras (esto podría aumentar la síntesis de IgE, similar al transtorno inmunorregulatorio postulado en enfermedades alérgicas tales como asma, rinitis, y dermatitis--atópica) por la influencia del virus sobre el sistema inmune (44,45) ver cuadro #7. d) hiperreactividad plaquetaria, incremento en la agregación--plaquetaria y degranulación de las mismas y liberación de enzimas lisosomales y factores quimiotácticos principalmente FAP, quien es potente quimiotáctico para granulocitos principalmente eosinófilos, los cuales se ha demostrado juegan un papel clave en la fase aguda del miocardio (con una infiltración mayor del 95% en la fase aguda del infarto) con incremento de la proteína catiónica eosinofílica (46,47,48).

Siendo múltiple y compleja la fisiopatología de los síndromes coronarios agudos, mayor conocimiento sobre el vasoespasmó es de vital importancia, además de lo descrito; y partiendo del transtorno fundamental que sigue siendo la "ateroesclerosis" aunándose a esta una amplia gama de--- transtornos asociados tales como disfunción del SNC, altos niveles de vasoconstrictores circulantes, "hiperreactividad vascular" considerándose a esta como la anomalía básica acompañándose de daño al endotelio vascular, factores mitogénicos y leucotrienos generados por plaquetas, macrófagos y aumento en el número de receptores H1 para histamina, neovascularización sobre la placa de ateroma, aumento en el número de mastocitos--- (ver cuadro #8), todos ellos participando en la fisiopatología de la--- cardiopatía isquémica (45)

COMENTARIO:

Aunque la IgE no sea un marcador específico y puede ser modificada-- por una amplia gama de factores tales como (tabaquismo, edad, sexo, EPOC entre otras), su valor tal vez sea mínimo, sin embargo no descarta la--- participación inmunológica en la cardiopatía isquémica por lo que ante un grupo de pacientes con IAM con niveles séricos de IgE mayores que un gpo. control es factible pensar en un trastorno inmunorregulatorio que con--- lleve a una mayor síntesis de IgE total.

Del presente estudio concluimos; que: más que una causa es un efecto del evento agudo coronario y pudiera ser secundaria a una elevación del-- cortisol plasmático en la etapa agudo del IAM aunado al stress de una sala de cuidados intensivos, esto es probable ante la falta de evidencia de un estímulo antigénico que se unan dos moléculas de IgE sobre mastocitos, plaquetas y/o eosinófilos y activen la cascada de liberación de mediado-- res químicos, algunos de ellos potentes vasoconstrictores coronarios, no descartandose la posibilidad de la participación de un virus cardiotrópi-- co y sus posibles efectos inmunopatogénicos sobre el sistema inmune. Por-- lo que estudios posteriores deberan ser encaminados, a varios aspectos--- para tratar de correlacionar todo lo descrito:

- 1.- Escrutinio serológico para virus en pac. de alto riesgo coronario--- (en estos determinar IgE específica para virus).
- 2.- Anticuerpos específicos para corazón (anticuerpos contra actina y--- miosina)
- 3.- Perfil inmunológico; lo cual se deberá incluir dentro del programa de "chequeo" en todo paciente mayor de 40a, o antes según características--- clínicas; incluyendo BH completa, linfocitos totales, T y B con subpobla-

ciones, pruebas de hipersensibilidad tardía, inmunoglobulinas totales y--
correlación con daño miocárdico.

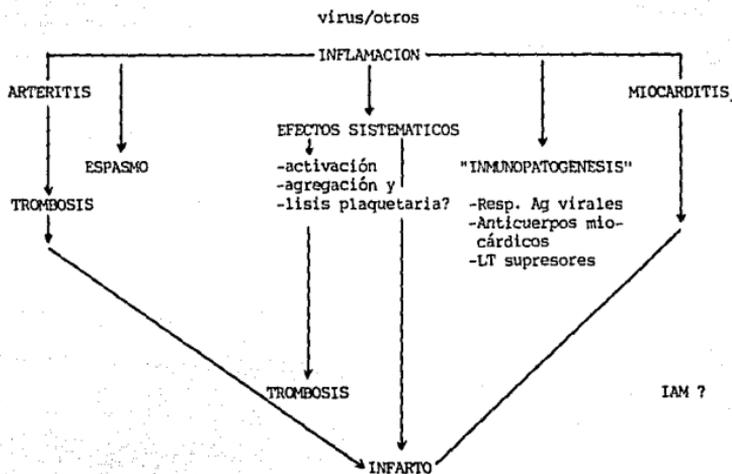
4.- Cuantificación de mastocitos en corazón sano y patológico (determi--
nar número de receptores para Fc de IgE)

5.- Cuantificación de mediadores en el evento agudo

6.- Evaluar características morfológicas y bioquímicas del infiltrado ce-
lular en el IAM (mayor énfasis sobre eosinófilos, neutrófilos y macrofa-
gos).

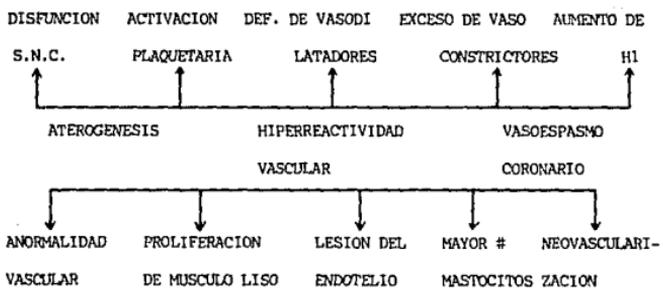
Agradecimiento muy especial al personal del Laboratorio de Inmunología---
Clínica y Alergia.

INFLAMACION E INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO (cuadro #7)



Circulation 1982; 65: 1224

Ann Inter Med 1985; 102: 699



(Cuadro #8)

Am J Cardiol 1985; 56: 11 E

"EL DOMINIO DE CUALQUIER TOPICO EN MEDICINA, NO ES ATRAVES
DE REPETICION DE ANECDOTAS E IMPRESIONES CLINICAS, SINO ES
MEDIANTE EL METODO CIENTIFICO Y EXAMINACION CRITICA DE LOS
DATOS EXISTENTES"

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Forrester JM, Litvack F, Grundfest W, Hickey A. A perspective of coronary disease seen through the arteries of living man. *Circulation* 1987; 75: 505-513
- 2.- Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose J, Badimon J, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation*. 1988; 77: 1213-1220
- 3.- Factor SM, Kirk ES. Fisiopatología de la isquemia miocárdica en-----
Hurst JW, El corazón arteria y venas. Sexta edición; Interamericana--
MC Graw Hill; 1986: 948-976
- 4.- Pasternak R, Braunwald E, Sobel B. Acute myocardial infarction; in--
Braunwald Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine; third-
edition W. B. Saunders Co. 1988: 1222-1313
- 5.- Conti R. Myocardial infarction: Thoughts about pathogenesis and the--
role of coronary artery spasm. *Am Heart J*. 1985; 110: 187-193
- 6.- Feldman R. Coronary thrombosis, coronary spasm and coronary atherosclerosis and speculation on the link between unstable angina and acute myocardial infarction. *Am Heart J of Cardiology*.
1987; 59: 1187-1190

- 7.- Gorlin R, Fuster V, Ambrose J. Anatomic-physiologic links between--- acute coronary syndromes. *Circulation*; 1986; 74: 6-9
- 8.- Ganz B, Alexander W. New Insights into the cellular mechanisms of vasospasm. *Am J Cardiol* 1985; 56: 11E-15E
- 9.- Albert J. Coronary vasomotion, coronary thrombosis, myocardial in---- fraction and the Camel's Back. *Am Coll Cardiol* 1985; 5: 617-618
- 10.- Davies M, Ruth FR, Thomas A, Path MR, Knapman PA, Hangartner. JR.--- Intramyocardial platelet agregation into tissue with instable angina-- suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation*. 1986; 73: 418-427
- 11.- Fitzgerald BJ, Fitzgerald GA. Platelet activation in unstable coro-- nary disease. *N Engl Med*. 1986; 315: 983-989
- 12.- Griffith TM, Malcolm J, Newby AC, Henderson AH. Endothelium-derived-relaxing factor. *J Am Coll Cardiol*. 1988; 12: 797-806
- 13.- Bassenge E, Busse R. Endothelial modulation of coronary tone. Pro--- gress in Cardiovascular diseases. 1988; 30: 349-380
- 14.- Ginsburg R, Bristow MB, Kantorwitz N, Harrison DC. Histamine provo-- cation of clinical artery spasm. Implications concerning pathogenesis of variant angina pectoris. *Am Heart J*. 1981; 102: 819-822

- 15.- Lewis RA, Soter NA, Diamond BT, Austen F, Oates J, Roberts J. Prostaglandin D2 generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE. *Am J Immunol* 1982; 129: 1627-1631
- 16.- Michelazzi F, Castorena G, Hill RD, Lowenstein E, Watkins WD, Betkau AJ, Zapol M, Surgery. 1983; 94: 267-275
- 17.- Ginsburg R, Bristow MR, Davis K, Dibiase A, Billingham ME, Quantitative pharmacologic responses of normal and atherosclerotic isolated human epicardial. *Circulation*. 1984; 69: 430-440
- 18.- Knauer KA, Lichtenstein LM, Adkinson NF. Platelet activation during antigen-induced airway reactions in asthmatic subjects. *N Eng J Med*. 1981; 304: 1404-1407
- 19.- Greesele P, Todisco T, Merante F. Platelet activation and allergic asthma (letter). *N Eng J Med*. 1982; 306: 549
- 20.- Traietti S, Marmaggy S, Dardes N. Circulating platelet aggregates in respiratory diseases; differences between arterial and venous blood in cold asthmatic patients. *Respiration* 1984; 46: 62-63
- 21.- Morley J, Sanjar S, Page CP. The platelet in asthma. *Lancet*----- 1984; II: 1142-1144
- 22.- Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S et al. Coronary artery spasm in--

- duced in atherosclerotic miniature swine. Science 1983; 221: 560-562
- 23.- Kalsner S, Richard R. Coronary arteries of cardiac patients are---- hyperreactive contain stores of amines: a mechanism for coronary---- spasm. Science 1984; 223: 1435-1437
- 24.- Ginsburg R, Bristow MR, Davis K et al. Quantitative pharmacologic--- responses of normal and atherosclerotic isolated human epicardial coronary arteries. Circulation 1984; 69: 430-440
- 25.- Forman MB, Oates JA, Robertson RM et al. Increased adventitial mast--- cells in a patient with coronary spasm. N Eng J Med. 1985; 313: 1138-1141
- 26.- Dvorak A. Mast cell degranulation in human heart. N Eng J Med. 1986; 315: 969-970
- 27.- Galli SJ, Biology of mast cells and basophils. In Middleton E, Reed, Ellis eds. Allergy Principles and Practice St Louis; Co Mosby 1988;-- 106-134
- 28.- Criqui MH, Lee E, Hamburger R, Coughlin S. IgE and cardiovascular--- disease. Am J Med. 1987; 82: 964-968
- 29.- Szczeklik A, Krzysztof S, Andrzej S, Jerzy D. Serum immunoglobulin E response to myocardial infarction. Circulation. 1988; 77: 1245-49

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 30.- Barbee RA, Halonen M, Lebowitz, Burrows B. Distribution of IgE in a community population sample: correlation with age, sex and allergen--- skin test reactivity. J Allergy Clin Immunol. 1981; 68: 106; 111
- 31.- Bahana SL, Horwitz G, Fiala M, Heiner DC. IgE response in hetero---- phil-positive infections mononucleosis. J Allergy Clin Immunol 1978;- 62: 167-173
- 32.- Geha RS. Human IgE. J Allergy Clin Immunol 1984; 74: 109-122
- 33.- Bahna SL. A 21-year salute to IgE. Ann Allergy 1989; 62: 471-478
- 34.- Verceilli D, Geha RS. The IgE system. Ann Allergy 1989; 63: 4-13
- 35.- Denburg JA, Dolovich J, Harnish D. Basophil mast cell and eosino---- phil growth and differentiation factors in human allergic disease.---- Clin Exp Allergy 1989; 19: 249-254
- 36.- Irani AM, Schwartz B. Mast cell heterogeneity. Clin Exp Allergy.---- 1989; 19: 143-155
- 37.- Wasserman SI, The heart in anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol.----- 1986; 77: 663-665
- 38.- Crouch TH. Serum-IgE levels and cow's-milk and egg antigens. Lancet. 1977; II: 979-980

- 39.- Vann Offel JF, Bosmans JN, Vrints C, Bossaert L, Stevens MJ. Ann---
Allergy. 1985; 55: 296
- 40.- Kaufman HS, Kvitash VI. Immunologic abnormalities associated with---
acute ischemic heart disease (a pilot study). Ann Allergy 1989; 63:
287-290
- 41.- Uhley HN, Leeds SE, Kaufman HS, Teleszky LB, Villaluna V. T-Lympho--
cytes in experimental myocardial infarction. Ann Allergy 1980; 280---
283.
- 42.- Scheerder I, Vandekerckhove J, Robbraecht J, et al. Post-cardiac in--
jury syndrome and an increased humoral immune response against the---
major contractile proteins (actin and myosin). Am J Cardiol 1985;--
56: 631-633
- 43.- Spodick DH. Inflammation and the onset of myocardial infarction. Ann
Int Med 1985; 102: 699-703
- 44.- Griffiths PD, Hannigton G, Booth JC. Coxsackie B virus infections---
and myocardial infarction. Lancet; II: 1387-1389
- 45.- Mims CA. Interactions of viruses with the immune system. Clin Exp.--
Immunol. 1986; 66: 1-16
- 46.- Frick OL. Effect of respiratory and other virus infection on IgE----

immunoregulation. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 1013-1018

47.- Atkinson JB, Robinowitz M, McAllister HA, Virmani R. Association of eosinophils with cardiac rupture. *Hum Pathol* 1985; 16: 562-568

48.- Hällgren R, Venge P, Cullhed I, Blood eosinophils and eosinophil cationic protein after acute myocardial infarction or corticosteroid administration. *Br J Haematol* 1979; 42: 147-154