

11227  
40  
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CENTRO MEDICO 20 DE NOVIEMBRE**

**FRECUENCIA DE ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA  
EN PACIENTES CON CARDIOPATIA ISQUEMICA**

**TESIS DE POSTGRADO**

**PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN**

**MEDICINA INTERNA**

**P R E S E N T A**

**DR. JOSE LUIS JULIO PEREZ MEJIA**

**ASESOR: DR. ERASMO MARTINEZ CORDERO**



**MEXICO, D. F.**

**1993**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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.

## RESUMEN.

Numerosos estudios han reportado la asociación entre anticuerpos anticardiolípina (Ac.ACL) y trombosis arteriales y venosas a cualquier nivel así como otras manifestaciones clínicas. En este estudio se determinara la frecuencia de Ac.ACL clase IgG e IgM en pacientes con cardiopatía isquémica menores de 45 años, que por la propiedad de predisponer a trombosis pudiesen ocasionarla ya que estos pacientes por su edad tienen menores factores de riesgo y de menor tiempo de evolución.

**MATERIAL Y METODOS.** Se estudiaron 34 pacientes menores de 45 años con cardiopatía isquémica demostrada con electrocardiograma, prueba de esfuerzo y/o coronariografía. Se determinó Ac.ACL clase IgG e IgM por medio de técnica de ELISA indirecta. Los valores fueron considerados como positivos para Ac.ACL IgG más de 23 U GPL y para Ac.ACL IgM más de 11 U MPL. Se determinaron factores de riesgo coronario, antecedente de infarto antiguo asentados en una hoja de recolección de datos.

**RESULTADOS.** De los 34 pacientes estudiados 9 resultaron positivos para Ac.ACL IgM (26.4%), ninguno para Ac.ACL IgG, la edad media de estos pacientes era de 42 años. De estos pacientes 7 (20.58%) presentaba datos en el EKG de infarto. Además 8 de ellos presentaba lesiones significativas de arterias coronarias, 4 de los cuales presentaban lesión trivascular.

**DISCUSION Y CONCLUSIONES.** Se demostró una mayor frecuencia en pacientes con cardiopatía isquémica de menos de 45 años que en la población general (26.46% contra 2,5%). Contra lo que se ha reportado en la literatura las lesiones tromboticas aquí se correlacionaban más con Ac.ACL clase IgM que con IgG.

# INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION	1
DEFINICION DE PROBLEMA	12
JUSTIFICACION	12
HIPOTESIS	13
OBJETIVOS	13
MATERIAL Y METODOS	13
RESULTADOS	16
ANALISIS DE LOS RESULTADOS	17
DISCUSION	19
CONCLUSIONES	21
CUADRO 1	22
FIGURAS	23
BIBLIOGRAFIA	30

## INTRODUCCION.

Un fenómeno de anticoagulación in vitro que ocurría particularmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico fue descrito por primera vez por Conley y Hartman en 1950. Este anticoagulante prolongaba el tiempo de coagulación y a veces el tiempo de protrombina pero no se detectó ninguna deficiencia de factores de la coagulación. En 1963 Bowie y colaboradores describieron fenómenos trombóticos que ocurrían paradójicamente con la presencia de este inhibidor. Feinstein y Rapaport en 1972 usaron el término "Anticoagulante lúpico" para describir el fenómeno de anticoagulación in vitro, encontrando que era debido a un inhibidor dirigido contra fosfolípidos en la cascada de la coagulación a nivel de la conversión de protrombina a trombina. Posteriormente en 1974 Lechner confirmó la alta incidencia de trombosis arteriales y venosas en este grupo de pacientes. En 1987 Harris y colaboradores propusieron que la combinación de características clínicas que incluyen trombosis arteriales y venosas, abortos recurrentes espontáneos y trombocitopenia con anticuerpos antifosfolípidos (Títulos altos de anticuerpos anticardiolipina del tipo IgG o IgM, o el anticoagulante lúpico) debería ser llamado "Síndrome antifosfolípido". Posteriormente numerosos estudios han continuado estableciendo esta relación, aunque frecuentemente estos casos simulan clínicamente vasculitis la vasculopatía asociada a estos anticuerpos se caracteriza por oclusión y trombosis arteriales y venosas de arterias y venas de grande y pequeño calibre con mínimo infiltrado inflamatorio(1).

## PRUEBAS UTILIZADAS PARA LA IDENTIFICACION DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO.

Se han dividido en tres categorías:

A) Incluye las pruebas serológicas para la sífilis.

B) Anticoagulante lúpico circulante.

C) Anticuerpos anticardiolípina.

Pruebas serológicas para la sífilis.

Los anticuerpos producidos por la sífilis son llamados también reaginas. Las reaginas son detectadas por aglutinación (VDRL) o por prueba de fijación del complemento (Wassermann), por el cual el antígeno usado es una mezcla de cardiolípina (fosfatidilglicerol) fosfatidilcolina y colesterol. Existiendo dos grupos de pacientes con pruebas para la sífilis falsas-positivas: aquellas con prueba falsa positiva en forma transitoria, la mayoría de las veces como resultado de una infección intercurrente y esos con prueba falsa-positiva en forma crónica llamada así por estar presente más de 6 meses. Una alta frecuencia de enfermedades autoinmunes se incluyen en esta última principalmente lupus eritematoso sistémico (2). Existe también una alta frecuencia de prueba falsa-positiva en pacientes con anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolípina (3).

Esos anticuerpos son bastante heterogéneos dado que los anticuerpos reagínicos de pacientes con sífilis con pruebas serológicas positivas no demuestran actividad de anticoagulante lúpico. Comparativamente 36% de pacientes con prueba falsa-positiva crónica tenían actividad de anticoagulante lúpico en su sangre. Se ha demostrado que la cardiolípina está presente dentro del antígeno de Kahn (usado en la prueba de VDRL), la que pudiera adquirir la actividad de anticoagulante lúpico (4).

Anticoagulante lúpico circulante.

El anticoagulante lúpico circulante son inmunoglobulinas de la clase IgG o IgM que prolongan las pruebas de coagulación dependiente de fosfolípidos (in vitro), por la interferencia de la unión dependiente de calcio de protrombina (factor II) y factor Xa a fosfolípidos así inhibiendo la generación de protrombinasa, con esto bloquea la conversión de protrombina a trombina inhibiendo tanto la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación resultando en prolongación del tiempo de tromboplastina parcial con o sin pequeña prolongación del tiempo de protrombina(5). Las pruebas usadas para confirmar la presencia de anticoagulante lúpico incluye la falta de corrección de la prolongación del TTP con una mezcla 1:1 de plasma del paciente y plasma normal y el procedimiento de neutralización plaquetaria reportado por Triplett en el cual se agrega plaquetas congeladas para corregir el TTP. Otras pruebas usadas son el tiempo de coagulación con kaolín, el tiempo de coagulación con veneno de víbora Russell, el tiempo de tromboplastina parcial diluido, el tiempo de recalcificación y la prueba de inhibición de tromboplastina tisular todos ellos con variable especificidad y sensibilidad. La variabilidad notada en la mayoría de las pruebas es debida sin duda a la heterogeneidad del anticoagulante lúpico o a las diferencias intrínsecas de las reagentes utilizadas. La fosfatidilserina de esas reagentes es quizá la sustancia mas importante para la detección de la actividad de anticoagulante lúpico(3).

#### Anticuerpos anticardiolípina.

A causa de las dificultades inherentes en la identificación del anticoagulante lúpico que incluyen pruebas difíciles de estandarizar, variabilidad en la respuesta dependiendo de las reagentes usadas y la necesidad de plasma fresco para la realización de las pruebas, fueron desarrolladas técnicas para la detección de anticuerpos anticardiolípina desde 1983. Harris y colaboradores fueron los que primero reportaron el uso de radioinmunoensayo de fase sólida para la detección de anticuerpos anticardiolípina del tipo IgG o IgM, siendo de 200 a 400 veces más sensibles que la detección por medio de VDRL. Las pruebas de ELISA fueron subsecuentemente desarrolladas. Los estudios para anticuerpos anticardiolípina son relativamente baratos, reproducibles y pueden ser hechos en suero almacenado por lo que actualmente la mayoría de los estudios son realizados con anticuerpos anticardiolípina y no con anticoagulante lúpico.

En 1986 un taller de trabajo estandarizó las técnicas para anticuerpos anticardiolípina y los resultados fueron reportados en término de unidades GPL o MPL (1 unidad GPL es igual a la actividad de unión de 1  $\mu$ g/ml de anticuerpos anticardiolípina purificados del tipo IgG y 1 unidad de MPL es igual a la actividad de unión de 1  $\mu$ g/ml de anticuerpos anticardiolípina del tipo IgM). Los valores por arriba de 80 GPL han sido definidos como altamente positivos, en el rango de 15 a 80 son moderadamente positivos y por debajo de 15 unidades GPL se han definido como de positividad baja. Para anticuerpos anticardiolípina IgM se ha definido como altamente positivo a los valores por arriba de 50, entre 6 y 50 como moderadamente positivos y por abajo de 6



unidades se consideran de baja positividad.

Vaarala y Colaco en 1989 reportaron la presencia de estos anticuerpos en varias infecciones agudas que incluían infecciones por mycoplasma ,ornitosis, adenovirus, rubeola, infecciones por virus Epstein-Barr ,parvovirus y una variedad amplia de infecciones por gram-negativos(6).

Los problemas clínicos asociados con anticuerpos anticardiolípina son similares a los asociados con anticoagulante lúpico. el riesgo de trombosis y de abortos recurrentes esta relacionado con el grado de elevación de los títulos de los anticuerpos.

La trombosis y los abortos recurrentes se presentan mas comunmente en pacientes con anticuerpos anticardiolípina del tipo IgG. Los anticuerpos anticardiolípina asociado con infecciones son usualmente del tipo IgM y no se asocian en estos casos con trombosis ni abortos.

#### FRECUENCIA DE ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA Y ANTICOAGULANTE LUPICO.

Diferencias en la realización de los métodos para detectar anticuerpos antifosfolípido contribuyen al amplio rango de la frecuencia reportada de estos anticuerpos.

La presencia de anticuerpos anticardiolípina en lupus eritematoso sistémico va del rango del 34 al 44% en diversas series en tanto la frecuencia de anticoagulante lúpico en esta patología esta en el rango del 28 al 34%. Los corticosteroides se ha informado suprimen el efecto de anticoagulante lúpico y muy poco el efecto de los anticuerpos anticardiolípina. Existe correlación además entre los niveles de anticoagulante lúpico y anticuerpos

anticardiolípina ,45% de los pacientes con anticuerpos anticardiolípina y lupus eritematoso sistémico tienen anticoagulante lúpico 59% de los pacientes con anticoagulante lúpico tienen anticuerpos anticardiolípina(7).

Ambos anticuerpos son asociados con VDRL falso-positivo.48%de los pacientes con VDRL falso positivo tienen anticoagulante lúpico en tanto que 32% con VDRL falso-positivo tienen anticuerpos anticardiolípina.Ninguno de los anticuerpos antifosfolípido parece relacionarse con la duración de el lupus eritematoso sistémico,edad de presentación ,manifestaciones clínicas o actividad de la enfermedad tales como afección renal(8),vasculitis,poliarteritis o serositis.La trombocitopenia y las alteraciones psiquiátricas fueron la excepción.

Ambos anticuerpos se han asociado con otras varias enfermedades principalmente de tipo inmunológico particularmente en pacientes con el síndrome de lupus-like inducido por drogas tales como la clorpromazina,procainamida o hidralacina,la frecuencia de esos anticuerpos se aproxima a la encontrada en los pacientes con lupus.De especial interés es la alta frecuencia de anticuerpos antifosfolípido en enfermedades no autoinmunes tales como la sífilis o infecciones agudas(6) así como en personas de edad avanzada.Otras enfermedades en las que se ha buscado este tipo de anticuerpos es limitada,por lo que es difícil evaluar su frecuencia.

La frecuencia de anticoagulante lúpico en la población en general se estima en menos del 2% y la presencia de anticuerpos anticardiolípina se acerca a menos del 2.5%,con un rango que va en diversas publicaciones del 0 al 7.5%(7).

#### CARACTERISTICAS CLINICAS.

Dentro del cuadro clínico del síndrome antifosfolípido se incluye trombosis venosas y arteriales recurrentes, abortos de repetición y trombocitopenia como las características mayores del síndrome. Otras manifestaciones incluyen lesiones de la piel tales como úlceras y livedo reticularis, enfermedad vascular cerebral que incluyen trombosis, migraña y corea, afección retiniana que incluye trombosis venosas y arteriales y lesiones cardíacas similares a las encontradas en la endocarditis de Libman-Sacks(4). Harris ha propuesto criterios para establecer el diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido e incluye una de las características clínicas señaladas antes y una prueba serológica. Las pruebas serológicas que se incluyen es la presencia de anticuerpos anticardiolípina del tipo IgG por arriba de 20 unidades GPL o una prueba positiva para anticoagulante lúpico, o anticuerpos anticardiolípina del tipo IgM mayor de 20 unidades MPL mas una prueba positiva para anticoagulante lúpico.

Como se menciona anteriormente Bowie y colaboradores fueron los primeros en notar la asociación entre el anticoagulante lúpico y eventos tromboticos. Trombosis arteriales y venosas recurrentes se presentan en el 26-58% de pacientes con anticoagulante lúpico y en el 73% de pacientes con anticardiolípina. Se ha establecido relación entre complicaciones tromboembólicas y anticuerpos antifosfolípido en pacientes con lupus eritematoso sistémico encontrándose la presencia de anticoagulante lúpico en 42% de los pacientes y en 40% la presencia de anticuerpos anticardiolípina(9,10).

Trombosis venosas pueden presentarse en venas superficiales y profundas con mayor frecuencia, aunque también se ha reportado trombosis de la vena renal, trombosis de la vena hepática(11), retiniana y trombosis a nivel de venas pulmonares. Trombosis arteriales se han reportado causantes de enfermedad vascular cerebral, trombosis a nivel mesentérico, hepático, arco aórtico, enfermedad vascular periférica, infartos arteriales de bazo y renales e infartos a nivel de la arteria retiniana(12). Aunque los anticuerpos antifosfolípido prolongan las pruebas de coagulación, el sangrado es raro en pacientes que presentan estos anticuerpos y cuando ocurren se relacionan más con la presencia de trombocitopenia.

En pacientes con lupus eritematoso sistémico se ha demostrado una clara asociación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípido y trombocitopenia, 38% de los pacientes con anticoagulante lúpico positivo presentaban trombocitopenia comparada con 10% con anticoagulante lúpico negativo, en tanto que 32% de los pacientes con anticuerpos anticardiolípina presentaba trombocitopenia por 11% con anticuerpos de este tipo negativos.

Se ha postulado que los anticuerpos antifosfolípido pueden mediar destrucción plaquetaria por su unión con los fosfolípidos de la membrana de las plaquetas y con esto aumento su captación y destrucción por el sistema retículo-endotelial. Otros autores han sugerido que los anticuerpos antifosfolípido promueven la agregación plaquetaria predisponiendo a las personas a trombosis y trombocitopenia(4). La relación de estos anticuerpos y

trombocitopenia con otras enfermedades distintas al lupus no ha sido demostrada en las pocas series en las que se intento.

Quizá el fenómeno más interesante y controversial es la asociación de anticuerpos anticardiolípina y pérdidas fetales, Nilsson y colegas fueron los primeros en sugerir esta asociación en 1975 reportando mujeres con anticoagulante lúpico y tres embarazos consecutivos sin llegar a término. En un grupo de pacientes sin enfermedad autoinmune conocida quienes presentaban abortos habituales inexplicables (más de tres abortos), 48% presentaban anticoagulante lúpico y 13% anticuerpos anticardiolípina, en pacientes con lupus eritematoso la frecuencia aumenta a 60% en pacientes con anticoagulante lúpico y 59% en aquellos con anticuerpos anticardiolípina (13,14,15).

Se ha implicado ser secundarios a trombosis uteroplacentarias y vasoconstricción resultante de la unión de inmunoglobulinas a las plaquetas y a fosfolípidos de la membrana endotelial (13,14,15).

Se ha demostrado una estrecha asociación entre anticoagulante lúpico y alteraciones neurológicas en pacientes con lupus eritematoso, ya que el 38% de los pacientes que presentaban este anticuerpo tenían déficit neurológico. Por otra parte presentaban alteraciones neurológicas el 49% de los pacientes con anticuerpos anticardiolípina positivos. En general es aceptado que los anticuerpos antifosfolípido se correlacionan más estrechamente con alteraciones neurológicas de origen vascular que con alteraciones psiquiátricas (16,17).

Las lesiones cutáneas se han dividido en cinco categorías clínicas: gangrena, úlceras, tromboflebitis, hemorragia y necrosis

cútanea ,lo anterior principalmente asociado con anticoagulante lúpico(4).

La enfermedad valvular cardiaca ha sido demostrada en pacientes con síndrome antifosfolípido,patológicamente las válvulas están distorsionadas por capas de trombos organizados similares a aquellos presentes en la endocarditis de Libman-Backs.La presencia de estos anticuerpos marca una tendencia además a la progresión de la enfermedad valvular se desconoce si pacientes con anticuerpos antifosfolípido tienen mayor tendencia a desarrollar enfermedad arterial coronaria.Solo un reporte ha demostrado que 21% de pacientes que sobrevivieron a un infarto del miocardio mostraban positividad de anticuerpos antifosfolípido,durante el periodo agudo (18,19).

#### FISIOPATOLOGÍA.

La mayoría de los datos sugieren que el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolípina ,son anticuerpos estrechamente relacionados que reconocen similares determinantes antigénicas.Estudios un vitro muestran que estos anticuerpos se unen con alta afinidad a fosfolípidos aniónicos tales como la cardiolípina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol y ácido fosfatínico y con baja afinidad con fosfolípidos neutrales,antígeno del VDRL o DNA.En contraste anticuerpos de personas con sífilis (Pacientes con verdadero VDRL)característicamente reconocen cardiolípina pero generalmente uniendose con baja afinidad con otros fosfolípidos aniónicos.Actualmente se ha demostrado que la actividad de los anticuerpos anticardiolípina y del anticoagulante lúpico pueden

ser separada físicamente.

El anticoagulante lúpico es capaz de inhibir la unión de protrombina y factor Xa a fosfolípidos dependiente de calcio. Se cree que el anticoagulante lúpico bloquea in vitro la unión y la actividad de el factor Xa-Va-Ca-fosfolípidos (Protrombinasa), la cual es requerida para la conversión de protrombina a trombina(4). Aunque la patogénesis de la trombosis en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos es desconocida se han propuesto varios mecanismos como daño endotelial directo, activación de plaquetas mediada por estos anticuerpos, inhibición de anticoagulantes endógenos tales como la trombomodulina ,proteína C ,antitrombina III,prekalicreina y mas recientemente se ha implicado que los anticuerpos antifosfolípido interfieren con la producción o liberación de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), el cual se conoce que es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria y un potente vasodilatador, este efecto mediado principalmente por anticuerpos de la clase IgG(20). Por otra parte se ha demostrado inhibición de la prekalicreina ,que es un cofactor participante en la activación del plasminogeno por el factor XII. Se ha implicado también inhibición de la trombomodulina dependiente de la proteína C (21).

## FRECUENCIA DE ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA EN PACIENTES CON CARDIOPATIA ISQUEMICA.

### DEFINICION DEL PROBLEMA.

Numerosos estudios han sugerido asociación entre anticuerpos anticardiolipina y la presencia de ciertas características clínicas, particularmente trombosis arteriales y venosas, trombocitopenia y abortos recurrentes. Se ha informado que los eventos tromboticos se presentan con mayor frecuencia en extremidades inferiores y a nivel de la circulación cerebral, sin embargo pueden producirse en cualquier parte del organismo como ya se ha hecho referencia anteriormente. El proposito del estudio es determinar la frecuencia de estos anticuerpos y cardiopatía isquemica en especial en pacientes jóvenes.

### JUSTIFICACION.

La cardiopatía isquemica ademas de presentarse en personas de edad avanzada se presenta en pacientes jóvenes y no siempre se detectan factores de riesgo coronario que favorezcan su aparición. Los anticuerpos anticardiolipina se han relacionado con eventos tromboticos arteriales y venosos en diversas localizaciones por lo que pudieran ser factores de riesgo asociados o independientes para cardiopatía isquemica en individuos jóvenes menores de 45 años .



## **HIPOTESIS.**

Los anticuerpos anticardiolípina por la propiedad de predisponer a trombosis pueden estar implicados en la producción de cardiopatía isquémica en especial en pacientes jóvenes.

## **OBJETIVO GENERAL.**

Demostrar la relación de los anticuerpos anticardiolípina con la presencia de cardiopatía isquémica esperando encontrar mayor frecuencia que en la población general.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

Demostrar que los anticuerpos anticardiolípina pueden ser factores de riesgo asociados o independientes en pacientes jóvenes con cardiopatía isquémica.

## **MATERIAL Y METODOS.**

Tipo de investigación: aplicada, exploratoria, clínica, prospectiva y abierta.

Se estudiaron 34 pacientes con cardiopatía isquémica menores de 45 años, diagnosticados con electrocardiograma, prueba de esfuerzo y/o coronariografía.

Se tomó muestra sanguínea en tubo de ensayo sin anticoagulante, con ayuno nocturno para determinar anticuerpos anticardiolípina (Ac.ACL) en suero. Se utilizó la prueba semicuantitativa READS que es una prueba de inmunoadsorción de unión enzimática (ELISA) para la determinación de Ac.ACL IgG e IgM en suero o plasma humano.

Principios de la prueba.

Es desarrollada con prueba de ELISA indirecta .El suero problema diluido ,el suero calibrador y el control son incubados en microcisternas cubiertas con cardiolípina,permitiendo a los Ac.ACL presentes en la muestra reaccionar con el antígeno inmovilizado. Despues de la remoción por medio de lavado de las proteínas séricas no unidas,anticuerpos especificos para IgG o IgM humana marcadas con peróxido se unen formando complejos(Cardiolípina-anticuerpos).La prueba incluye dos soluciones una especifica para anticuerpos IgG y otra para anticuerpos IgM,la concentración de ambos anticuerpos se deteraina por separado.

Posteriormente se realiza una segunda etapa de lavado ,la unión de enzima y anticuerpo se prueba por la adición de tetrametilbenzideno y peróxido de hidrógeno como sustrato cromogénico,el color desarrollado es proporcional a la concentración de Ac.ACL.Los resultados son obtenidos por medio de la lectura de la absorción con un espectrofotómetro.Dividiendo el valor de la concentración del calibrador por el valor de absorción del calibrador nos proporciona un factor de conversión(uno para Ac.ACL.IgG y otro para IgM).El valor de absorción de la muestra es multiplicado por el factor de conversión y obtenemos así la concentración de Ac.ACL de la muestra.

Valores normales.

Los valores considerados como normales son en base a un estudio realizado por el laboratorio fabricante en 90 pacientes sanos estableciendose como positivos valores por arriba de 23 unidades

GPL para Ac.ACL IgG y por arriba de 11 unidades MPL para Ac.ACL IgM .

A los pacientes con valores de Ac.ACL positivos se les realizó VDRL.

Fueron creadas hojas de recolección de datos individuales en donde se recabo la siguiente información: factores de riesgo tales como tabaquismo , hipercolesterolemia, hipertensión arterial , diabetes, personalidad tipo A, sedentarismo, obesidad. Se determino ademas el antecedente de infarto del miocardio antiguo. Otros datos recabados fueron TP y TPT, resultado de electrocardiograma prueba de esfuerzo y coronariografía, todos los datos fueron recabados de los expedientes de los pacientes.

El electrocardiograma se considero positivo para cardiopatía isquémica si presentaba: T negativa o positiva simétrica, desnivel positivo o negativo de mas de 1 mV u onda q en mas de 2 derivaciones estandar o precordiales.

La prueba de esfuerzo se considero positiva si presentaba el paciente durante su realización angina, hipotensión o supra o infradesnivel en mas de 2 derivaciones estandar o precordiales.

La coronariografía se considero positiva si presentaba lesiones significativas de algun vaso esto es obstrucción de la luz de mas del 70%.

## RESULTADOS.

De los 34 pacientes estudiados 32 (94.1%) eran del sexo masculino y 2(5.9%)del sexo femenino (Fig 1),con edad media de 41 años (Cuadro I).

Los factores de riesgo para cardiopatía isquemica en este grupo fueron:tabaquismo en 14 pacientes(41.17%),hipercolesterolemia en 10(29.41%),hipertensión arterial en 10(29.41%),diabetes mellitus en 6(17.64%),personalidad tipo A en 8(23.52%),sedentarismo en 4 (11.76%) y obesidad en 8(23.52%).(Fig.2).

Todos los pacientes presentaban cardiopatía isquemica ,el diagnóstico se realizó en 28(82.35%)con coronariografía en 4(11.76%)con prueba de esfuerzo y en 2 (5.88) con electrocardiograma .(Fig.3).

El resultado de la coronariografía se expreso de acuerdo al numero de vasos lesionados:un vaso en 5 (17.85%)pacientes ,2 vasos en 8(28.57%),3 vasos en 13(46.42%),en 1 pacientes(3.57%)mostro cardiomiopatía dilatada y en otro(3.57%) se mostraron coronarias normales.(Fig.4).

Con prueba de esfuerzo se diagnóstico cardiopatía isquemica en 4 pacientes en quienes no se había realizado coronariografía la positividad fue manifestada en 2 pacientes por angina de pecho e hipotensión,otro presento infradesnivel en cara inferior de I avol y de V4 a V6 y el último paciente presento supradesnivel en V2 y V3 de 1.5 mvol.

En 2 pacientes se diagnóstico cardiopatía isquemica por medio de electrocardiograma,uno presentaba q significativa en cara inferior y otro en cara anterior.

De los 34 pacientes incluidos en el estudio 24 (70.58%) presentaban infarto previo determinado por medio de electrocardiograma.

De los 34 pacientes con cardiopatía isquémica incluidos en el estudio 9(26.4%)presentaban Ac.ACL del tipo IgM por arriba de 11 U MPL,ninguno presentaba mas de 23 unidades GPL para Ac.ACL IgG. A estos pacientes con positividad de Ac.ACL IgM se determinó VDRL siendo el resultado negativo(Cuadro I).

El tiempo de protrombina fue normal en todos los pacientes y el tiempo parcial de tromboplastina se encontro alargado en 4 pacientes.

#### ANALISIS DE LOS RESULTADOS.

De los 34 pacientes incluidos en el estudio 9(26.6%)presentaban anticuerpos Ac.ACL IgM por arriba de 11 unidades MPL,8 pertenecian al sexo masculino (23.52%) y 1 del sexo femenino(2.94%),de los pacientes que presentaban valores por debajo de 11 U MPL eran 24 del sexo masculino(70.58%) y una del sexo femenino (2.94%).La edad media era de 42 años.(Fig.5).

7(20.58%)pacientes presentaban infarto demostrado por electrocardiograma y Ac.ACL IgM por arriba de 11 U MPL,17(50%)presentaban infarto sin niveles elevados de Ac.ACL .IgM 2(5.88%)pacientes con niveles elevados de AcACL IgM no presentaban datos electrocardiograficos de infarto del miocardio pero si de cardiopatía isquémica y 8(23.52%) pacientes no presentaban datos electrocardiograficos de infarto ni Ac.ACL IgM a niveles elevados. (Fig.6).

Los 2 pacientes sin infarto y Ac.ACL IgM positivos fueron

diagnosticados como portadores de cardiopatía isquémica, uno por coronariografía y lesión significativa de 3 vasos y otro con prueba de esfuerzo positiva por angina de pecho e hipotensión en el cual no se realizó coronariografía.

De los pacientes que presentaban Ac.ACL IgM positivos 3 pacientes presentaban lesión de 1 vaso(37.5%), 1 paciente de 2 vasos(12.5%), y 4 pacientes lesión de 3 vasos(50%) en la coronariografía realizada. (Fig.7).

El resultado de VDRL practicado a los pacientes con Ac.ACL IgM positivo fue negativo.

El paciente con coronarias normales era del sexo femenino en la cual se diagnosticó cardiopatía isquémica por prueba de esfuerzo positiva por infradesnivel de la cara inferior de I avl y de V4 a V6.

El paciente con cardiomiopatía dilatada presentaba datos electrocardiográficos de infarto del miocardio el cual había cursado asintomático.

El tiempo parcial de tromboplastina estuvo alargado en comparación con el testigo no más de 10seg en 4 pacientes y en ninguno de estos los Ac.ACL IgM estaban elevados.

## DISCUSION.

Desde las primeras descripciones se ha asociado los anticuerpos antifosfolípido y fenómenos trombóticos, posteriormente numerosos grupos han establecido esta relación en varios centros.

Se ha implicado a los anticuerpos anticardiolípina en la patogénesis de ciertas características ampliamente comentadas dentro de las que se incluyen las trombosis ya sean arteriales o venosas, se ha establecido ya una relación concluyente entre trombosis venosas en miembros pélvicos de repetición y la presencia de estos anticuerpos, así como se ha demostrado una mayor frecuencia en pacientes con Enfermedad Vascular Cerebral de tipo trombótico.

Se ha mencionado que los anticuerpos anticardiolípina se elevan en los eventos trombóticos agudos y que el tipo de anticuerpo que se que se ha asociado más con fenómenos trombóticos es el de la clase IgG.

El presente estudio tuvo como objetivo establecer la frecuencia de anticuerpos anticardiolípina positivos de la clase IgG e IgM en pacientes con cardiopatía isquémica, obteniendo como resultado una mayor frecuencia que en la población general pero solo del tipo IgM, ya que no existió relación con Ac.ACL IgG. (26.46% contra 2.5%). Se realizó en pacientes de edad menor a 45 años para tratar de determinar si pudiera existir una relación causal, ya que los factores de riesgo coronario ya conocidos serían menores que en la población mayor de esta edad y de menor tiempo de evolución. Encontrándose en la mayoría de ellos lesiones coronarias significativas de 1, 2 y más frecuentemente de 3 vasos, sin embargo

contra lo que se ha reportado en la literatura en relación al tipo de anticuerpos que se elevan en procesos trombóticos, se encontró aumento de Ac.ACL del tipo IgM.

El valor de corte de los valores de Ac.ACL fue determinado por el laboratorio en 90 pacientes considerados sanos como se comento, sin embargo Harris a propuesto, que valores menores de 6 U MPL se consideran debilmente positivos, 6 a 50 U MPL moderadamente positivos y valores por arriba de 50 U MPL se consideran fuertemente positivos, considerando lo anterior en nuestro estudio 19 pacientes tendrian niveles incluidos dentro de la categoría de moderadamente positivos, es decir el 55.8% de los pacientes con cardiopatía isquemica incluidos en este estudio, elevandose la relación .



## CONCLUSIONES.

- 1.-Se estableció una mayor frecuencia de anticuerpos anticardiolípina del tipo IgM en pacientes con cardiopatía isquémica ,con infarto antiguo y lesiones significativas de coronarias demostradas con coronariografía en comparación con la reportada en la literatura en la población general.(26.45% contra 2.5%).
- 2.-No se estableció ninguna relación entre pacientes con cardiopatía isquémica y anticuerpos anticardiolípina del tipo IgG.
- 3.-Al contrario de lo que se ha informado en la literatura en relación a la presencia Ac.ACL de tipo IgG y trombosis ,en este estudio se correlaciono solamente los Ac.ACL del tipo IgM con pacientes infartados y lesiones coronarias significativas.
- 3.-Debido a que los pacientes estudiados presentaban factores de riesgo coronario ya conocidos no se puede concluir que los Ac.ACL pueden ser factor de riesgo coronario y hacen faltas mas estudios para poder determinar esta relación.
- 4.-No conocemos si la presencia de estos anticuerpos sean causa o sean parte de la fisiopatología de la trombosis coronaria,aunque en este estudio se evito los eventos agudos que por si mismos pueden elevar los niveles de anticuerpos pudiendo sugerir esto cierta relación causal.

PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA Y ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA

PACIENTE	EDAD	SEXO	Ac.ACL IgG GPL	Ac.ACL IgM MPL
1	45	M	10	16.1
2	42	M	32.9	3.5
3	39	M	4.5	11.9
4	39	M	5.3	5.4
5	45	M	2.8	8.6
6	43	M	2.7	2.8
7	38	M	5.2	6.7
8	26	M	6	3.4
9	45	M	6.3	19.5
10	45	M	7.5	17.9
11	42	M	3.4	6.7
12	36	M	2.3	2.3
13	36	F	3.5	9.3
14	43	M	5.2	4.5
15	38	M	5.9	3.9
16	40	M	4.9	5.5
17	32	M	3.4	4.7
18	40	M	6	5
19	45	M	10.5	7.8
20	45	M	3.3	7.7
21	45	M	6.1	14.7
22	45	M	8.1	7.3
23	45	M	9.3	5.6
24	40	M	9.5	17
25	35	M	4.3	6.2
26	42	M	2.8	4.4
27	41	M	5.7	5
28	45	M	8	17.5
29	43	M	2.5	5.8
30	45	M	14.4	3.1
31	42	M	6.3	8.2
32	38	M	4.3	10
33	41	F	1.6	11
34	40	M	3.4	12.3

CUADRO I. VALORES DE Ac.ACL CLASE IgG E IgM.

## PACIENTES CON CARDIOPATIA ISQUEMICA

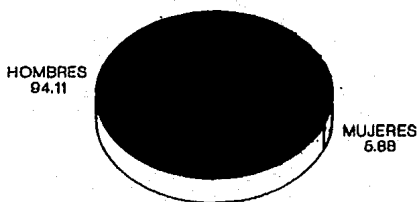


FIG.1 PACIENTES CON CARDIOPATIA ISQUEMICA INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

## FACTORES DE RIESGO

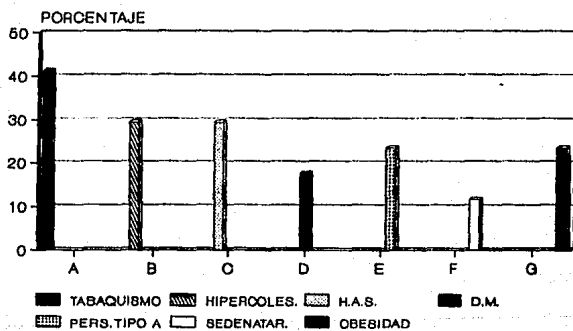


FIG.2 FACTORES DE RIESGO Y PORCENTAJE DEL GRUPO ESTUDIADO

# METODOS DE DIAGNOSTICO

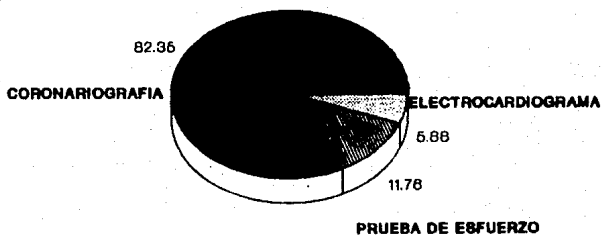


FIG.3 LA CORONARIOGRAFIA FUE EL METODO DE DIAGNOSTICO MAS UTILIZADO

## RESULTADO DE CORONARIOGRAFIA

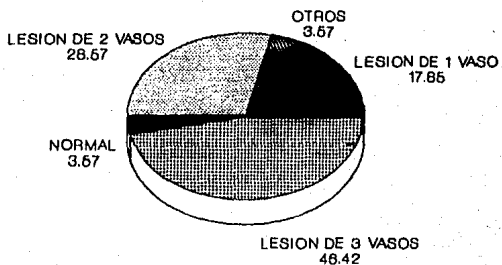


FIG.4 LA LESION TRIVASCULAR FUE LA MAS FRECUENTEMENTE ENCONTRADA

## AC.ACL EN PACIENTES CON CARDIOPATIA ISQUEMICA

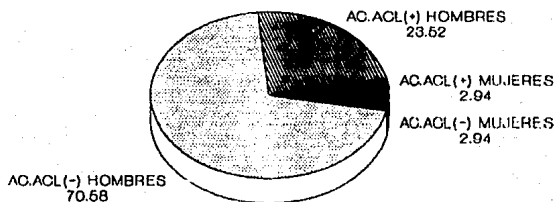
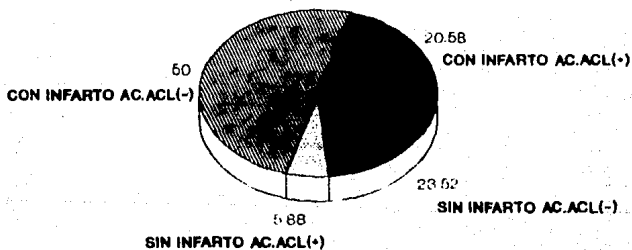


FIG.6 LA CUARTA PARTE DE LOS PACIENTES  
PRESENTAN AC.ACL (+)

# CARDIOPATIA ISQUEMICA



**SIN INFARTO AC.ACL(+)**  
FIG.6 COMO SE MUESTRA EN LA FIGURA EL 20% DE LOS PACIENTES CON AC.ACL(+), PRESENTABAN INFARTO DEL MIOCARDIO DEMOSTRADO POR ELECTROCARDIOGRAMA



## CORONARIOGRAFIA Y AC.ACL

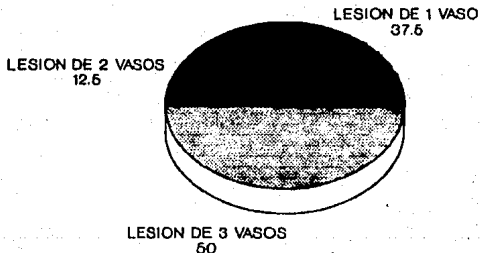


FIG.7 LA MITAD DE LOS PACIENTES CON  
AC.ACL IqM TENIAN LESION TRIVASULAR

**BIBLIOGRAFIA.**

- 1.-Ronald A. Asherson, Munther A. Khamashata, Jose Ordi -Ross, Ronald Derksen, Samuel J. Machin, Barquinero Jorge y cols. THE PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME; MAJOR CLINICAL AND SEROLOGICAL FEATURES. Medicine 1989, 66; 6 pag 366-374.
- 2.-N. J. Mc. Hugh, D. A. H. Moye, I. E. James, M. Sampson, P. J. Maddison. LUPUS ANTICOAGULANT; CLINICAL SIGNIFICANCE IN ANTICARDIOLIPIN POSITIVE PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTEMATOSUS. Ann-Rheum-Dis 1991 agosto 50; 8 pag. 548-552.
- 3.-Alving Barbara, Barr Charles, B. Douglas. CORRELATION BETWEEN LUPUS ANTICOAGULANTS AND ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES IN PATIENTS WITH PROLONGED ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIMES. Am J Med 1990, febrero 88; pag 112-116.
- 4.-Carolyn A. Bowles. RHEUMATIC DISEASE CLINICS OF NORTH AMERICA Vol. 16, No. 2, May 1990.
- 5.-Triplett D. A., Brandt J. T., Musgrave K. A. THE RELATIONSHIP BETWEEN LUPUS ANTICOAGULANT AND ANTIBODIES TO PHOSPHOLIPID. JAMA 1988, 259; pag 550-554.
- 6.-Colaco CB, Mackie IJ, Irving Wallace. ANTI-CARDIOLIPIN ANTIBODIES IN VIRAL INFECTIONS. Lancet 1989, 1 pag 622-624
- 7.-Paul E. Love, y Samuel A. Santoro. ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES: ANTICARDIOLIPIN AND THE LUPUS ANTICOAGULANT IN SYSTEMIC LUPUS ERYTEMATOSUS (SLE) AND IN NON-SLE DISORDERS. Ann Inter Med. 1990; 112: 682-698.
- 8.-Frampton G, Hicks J, Cameron JS. SIGNIFICANCE OF ANTI-PHOSPHOLIPID IN PATIENTS WITH LUPUS NEPHRITIS. Kidney Int; 1991 junio pag. 1225-1231.
- 9.-Michelle Petri, Margaret Rheinschaidt, Quinn Whiting-D

Keeffe, David Hellmann, Laurence Corash. THE FREQUENCY OF LUPUS ANTICOAGULANT IN SYSTEMIC LUPUS ERYTEMATOSUS. Ann Intern Med 1987; 106 pag 524-531.

10.-Alarcon Segovia Donato, Delezé Margarita, Oria Carmen, Sanchez Guerrero Jorge, Gomez Pacheco Luis, y cols. ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES AND THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN SYSTEMIC LUPUS ERYTEMATOSUS. Medicine 1989, 68; 353-365.

11.-J. Stinson, G. Tomkin, G. McDonald, F. Jackson, M. Harrison, A Murray, C y cols. RECURRENT DISEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION AND FULMINANT INTRA HEPATIC THROMBOSIS IN A PATIENT WITH THE ANTI-PHOSPHOLIPID SYNDROME. Amer Journ Haemat. 1990 35; 281-282.

12.-Levine SR, Deegan MJ, Futrell N, Welch KM. CEREBROVASCULAR AND NEUROLOGIC DISEASE ASSOCIATED WITH ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES; 48 casos. Neurology 1990 Agosto 40(8) pag 1181-1187.

13.-Carreras LO, Machin SJ, Daman R. ARTERIAL THROMBOSIS, INTRAUTERINE DEATH AND LUPUS ANTICOAGULANT ; DETECTION OF IMMUNOGLOBULIN INTERFERING WITH PROSTACYCLIN FORMATION. Lancet 1981 vol. 1 pag 244-246.

14.-Rote NG, Dostal Johnson D y Blanch DW. ATIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES AND RECURRENT PREGNACY LOSS; CORRELATION BETWEEN THE ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME AND ANTIBODIES AGAINST PHOSPHATIDYLGERINE AND CARDIOLIPIN. Am J-Obstet-Gynecol 1990 agosto, vol. 162, pag 575-584.

15.-Damar T, Levy RA, Sammaritano L, Gharavi AE, Lockshin. CHARACTERISTICS OF HIGH-TITER IgG ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTEMATOSUS WITH AND WITHOUT FETAL DEATH. Arthritis-Rheum 1990, abril, 33(4) pag 501-504.

16.-Asherson RA, Khamashta MA, y Gil A. CEREBROVASCULAR DISEASE AND ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTEMATOSUS, LUPUS LIKE, DISEASE, AND THE PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. Am J Med 1989 86:391-399.

17.-Trimble M, Bell DA, Brien W, Hachinski V, O'Keefe , Mc.Laby C y cols. THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME; PREVALENCE AMONG PATIENTS WITH STROKE AND TRANSIENT ISCHEMIC ATTACKS. Am-J-Med 1990 88(6) 593-597.

18.-Hamsten A, Bjorkholm, Norberg R. ANTIBODIES ANTICARDIOLIPIN IN YOUNG SURVIVORS OF MYOCARDIAL INFARCTION; AN ASSOCIATION WITH RECURRENT CARDIOVASCULAR EVENTS. Lancet 1986, 1 113;115.

19.-Leung WH, Lau CP, Wong CK, Leung CY. FATAL CARDIAC TAMPONADE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTEMATOSUS-A HAZARD OF ANTIAGGREGATION. Am-Heart-J 1990 febrero 119 pag 422-423.

20.-Kathleen V , Watson, Anna E. Schorer. LUPUS ANTICOAGULANT INHIBITION OF IN VITRO PROSTACYCLIN RELEASE IS ASSOCIATED WITH A THROMBOSIS-PRONE SUBSET OF PATIENTS. Am J Med 1991 Enero vol. 90 pag 47 a 53.

21.-Munther A Khamashta, Tim Wallington. MANAGEMENT OF THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. Annals of the Rheumatic Diseases 1991 50:959-962.