

11205
21



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**CUENTA DE LEUCOCITOS Y SU RELACION
CON OTROS FACTORES DE RIESGO EN
PACIENTES CON ANGINA INESTABLE.**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD DE CARDIOLOGIA
P R E S E N T A :
ZULEMA LISBETH ARANDA AYALA



IMSS

MEXICO, D. F.

1997

**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

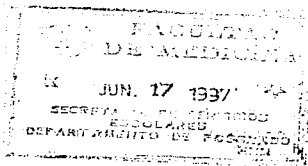
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.



TESIS SIN PAGINACION

COMPLETA LA INFORMACION

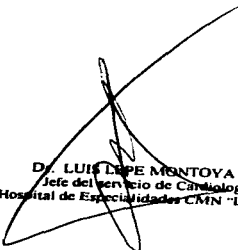


Dr. ARTURO ROBLES PARAMO
Jefe de Enseñanza
Hospital de Especialidades CMN "La Raza"



Hospital de Especialidades CMN "La Raza"

**DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA**



Dr. LUIS LAPE MONTOYA
Jefe del servicio de Cardiología
Hospital de Especialidades CMN "La Raza"

Dedico este trabajo y mi vida a :

DIOS : Porque gracias a El he recibido y tengo todo en la vida.

LINO Y TALÍ : Porque gracias a ellos pude nacer, crecer , y gracias a su esfuerzo y dedicación pude llegar a ser quien soy.

KARENÍ, ISRAEL, PALOMA: Porque los quiero mucho.

HORACIO: Porque quiero que seas mi compañero y amigo el resto de mi vida y así corresponder a tu amor.

HANNAH NAOMI: Porque representas mi ilusión y por el amor que desencadenas en Mí, podré hacer el mayor esfuerzo para que seas feliz.

AGRADEZCO INFINITAMENTE A:

Dr. JOSE RODOLFO MORENO VILLANUEVA, por su orientación , para mi elección profesional, además de ser mi ejemplo a seguir .

Dr. ANGEL SOLANO : Sin el cual hubiera sido imposible la realización de este trabajo, pues su empeño, dedicación y amistad fué enorme.

MIS COMPAÑEROS:

MA. ELENA, RAQUEL, PEDRO, RUBEN, MILTON, JESUS, Y ANGEL , por su espíritu de compañerismo, la amistad que siempre me brindaron y el cariño que demostraron no solo a mí, sino especialmente a Hannah Naomi.

**CUENTA DE LEUCOCITOS Y SU RELACION CON OTROS FACTORES DE RIESGO EN
PACIENTES CON ANGINA INESTABLE.**

Luis Lope Montoya. Jefe del servicio de Cardiología. Hospital de Especialidades CMN "La Raza". IMSS.

Zulema L. Aranda Ayala. Residente de 4o. año de Cardiología. HECMN "La Raza". IMSS.

Angel A. Solano Morales. Residente de 4o. año de Cardiología. HECMN "La Raza". IMSS.

David E. Flores Anguiano. Médico Cardiólogo. HECMN "La Raza". IMSS.

Sergio E. Sotorio Meza. Médico Cardiólogo. HECMN "La Raza". IMSS.

El estudio se realizó en el servicio de Cardiología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia : Dr. Luis Lepe Montoya, Hospital de Especialidades CMN " La Raza " , Seris y Zaachila, Col. La Raza, CP 02900, México, D.F.

No se enviarán sobretiros.

RESUMEN:

La literatura se ha reportado que una cuenta de leucocitos alta (mayor de 8000 leucocitos /mm³) es factor de riesgo coronario. Nuestro objetivo fue determinar si los pacientes con angina inestable, presentan cuentas de leucocitos mayores que la población en general. Revisamos los expedientes de 100 pacientes con diagnóstico de angina inestable y los datos se compararon con los de pacientes control .No hubo diferencia significativa en la media de la cuenta de leucocitos, ni en la proporción de pacientes con cuentas de leucocitos mayores de 8000 cél/mm³ entre ambos grupos. Los pacientes con cardiopatía isquémica presentaron mayor proporción de cuentas de leucocitos mayores de 6000 cél/mm³ comparados con los no isquémicos (72% vs 50%,p<0.001).Concluimos que los pacientes con angina inestable presentan cuentas de leucocitos más altas que aquellos pacientes sin cardiopatía isquémica. Lo anterior sugiere que en la cardiopatía isquémica están involucrados mecanismos inmunológicos para su desarrollo.

Palabras claves : Angina inestable, Cuenta de leucocitos,Cardiopatía isquémica.

ABSTRACT:

It has been reported that a high leucocyte count (>8,000 cél/mm³) is a coronary risk factor. Our aim was to determine whether patients with unstable angina present leucocyte counts higher than general population. We analyzed the files of 100 patients with unstable angina diagnosis and data were compared with those of a control group. There was not significative difference in the leucocyte count mean neither proportion of patients with leucocyte counts higher than 8,000 cél/mm³ between both groups. However, coronary heart disease patients present greater proportion of leucocyte counts higher than 6,000 cél/mm³ compared with non-ischemic patients (72% vs 50%, p<0.001).

We conclude that patients with unstable angina present leucocyte counts higher than non-ischemic patients. This suggest that immunologic mechanism are involved in the development of coronary heart disease.

Key words: Unstable angina, leucocyte count, coronary heart disease.

Corona: Leucocitos en angina. Lcpc et al.

INTRODUCCION

Numerosos investigadores han sugerido que la cifra total de leucocitos es un factor de riesgo importante para cardiopatía isquémica, e indicador de prevalencia de la misma¹, reportándose una fuerte asociación positiva entre una cifra alta de leucocitos y coronariopatía. También se ha demostrado por seguimiento de 16.8 meses que los pacientes que desarrollaron infarto del miocardio (IM) tuvieron cifras significativamente mayores de leucocitos que el grupo control².

El riesgo de coronariopatía es doblemente mayor en individuos con leucocitos altos (>8,000 cel/mm³) comparados con aquellos con leucocitos bajos (<6,000 cel/mm³), similar a lo ocurrido con los factores de riesgo estándar como colesterol sérico, hipertensión arterial sistémica y tabaquismo².

Otros estudios en cambio, han demostrado que un descenso en la cuenta de leucocitos de 1.000 cel/mm³ se asoció significativamente con disminución del riesgo de muerte por coronariopatía y muerte cardíaca o IM no letal³. Así mismo, el análisis MRFT demostró un descenso en leucocitos asociados a un descenso en el riesgo de coronariopatía².

Así como algunos estudios reportan a la cifra alta de leucocitos, como un factor de riesgo independiente en la incidencia de coronariopatía^{4,5,6,7} comparable a la determinación de colesterol sérico, hipertensión arterial sistémica e índice de masa corporal⁷, otros lo atribuyen al tabaquismo concomitante y otros al síndrome de resistencia a la insulina.

En lo relacionado al tabaquismo, hay quienes han demostrado que la elevación de cifras de leucocitos dentro del rango normal, es un marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular explicado por el efecto del tabaquismo "leucocitosis del fumador"^{4,5,8,9}, incrementando la cifra de leucocitos de acuerdo al número de cigarrillos, cantidad de nicotina contenida y tiempo de evolución, cuya magnitud de efectos disminuye al cesar el tabaquismo.

Por otra parte, de la relación entre leucocitos y tabaquismo, solo dos tercios del valor predictivo de los leucocitos para IM pudieron ser atribuidos a tabaquismo y el tercio restante fué inexplicable². Así mismo otros han demostrado que el efecto de la relación entre leucocitos y riesgo coronario fué similar en fumadores y no fumadores¹.

Se sugiere que la cuenta elevada de leucocitos, es otro componente del síndrome de resistencia a la insulina, puesto que esta elevación se asocia con las alteraciones metabólicas de los carbohidratos, lipoproteínas y alteración de la presión sanguínea, incrementando así, el riesgo de coronariopatía^{10,11,12}. Estudios realizados en la diferencial de la cuenta de leucocitos, han demostrado que los neutrófilos son un instrumento en la patogénesis de la isquemia miocárdica² y que los fumadores tuvieron significativamente más neutrófilos y linfocitos que los no fumadores¹⁰, una cuenta elevada de monocitos estuvo fuertemente asociada con el riesgo de coronariopatía después del ajuste de tabaquismo y otros factores de riesgo clásicos para la enfermedad¹³; el complejo macrófago-monocito juega también un papel importante en el desarrollo de aterosclerosis¹⁴; y una cuenta elevada de monocitos parece predecir la prematura ocurrencia de evento coronario en hombres de mediana edad¹⁵.

En estudios realizados en pacientes con angina inestable, se encontró un aumento de los receptores para CD11b/CD18 de granulocitos y monocitos lo cual indica, que existe una reacción inflamatoria dentro del árbol coronario, y así, la activación de estos leucocitos pueden inducir vasoconstricción coronaria, procesos trombóticos y además activar plaquetas, condicionando así la patogénesis de la angina inestable¹¹.

Ernst ha mencionado tres mecanismos por los cuales los leucocitos pueden contribuir a la lesión microvascular y promover la aterosclerosis. 1) Dependiente de la presión del microvaso; 2) Dependiente de las propiedades reológicas tales como deformidad alterada y formación de agregados provocada por diferentes estímulos; y 3) Aumento de sustancias activadas, incluyendo radicales libres de oxígeno, enzimas proteolíticas y metabolitos de ácido araquidónico⁴.

La cuenta total de leucocitos está positivamente relacionada con la severidad de la coronariopatía angiográficamente demostrada, y se consideró un factor independiente después de haber ajustado los efectos de edad, sexo, colesterol y triglicéridos. Por esto, la cuenta de leucocitos predice la severidad de la coronariopatía¹³.

Así pues, la cifra alta de leucocitos se reporta como un factor de riesgo independiente² por lo que pudiera ser una prueba de rutina para determinar el riesgo de infarto al miocardio⁶.

Por lo anterior será interesante investigar si la cuenta de leucocitos en los pacientes que presentan angina inestable, la cual es una manifestación de la cardiopatía isquémica, es mayor que en la población sin cardiopatía isquémica, así como su relación con otros factores de riesgo coronario.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

MÉTODOS

Se revisaron los expedientes de 169 pacientes que ingresaron al servicio de cardiología y unidad coronaria del Hospital de Especialidades CMN "La Raza" entre julio y diciembre de 1996 con diagnóstico de angina inestable, de cualquier sexo y sin antecedente de infarto del miocardio reciente (menos de 2 meses). Estos pacientes fueron evaluados y diagnosticados por médicos cardiólogos del servicio de Cardiología y Unidad Coronaria del Hospital, definiéndose como angina inestable cuando presentaran dolor torácico opresivo, sin causa desencadenante aparente, en reposo, con duración menor a 20 min., con síntomas neurovegetativos asociados con o sin cambios electrocardiográficos de isquemia y sin elevación de enzimas cardíacas. Cincuenta y ocho por ciento fueron hombres y 42% mujeres con una edad media de 59.24 años. Además, se revisaron los expedientes de 100 pacientes del servicio de cirugía general en espera de algún procedimiento programado como grupo control. En este grupo 48% fueron hombres y 52% mujeres con una edad media de 60.29 años. Se excluyeron aquellos pacientes que cursaran con algún proceso infeccioso, enfermedad inmunohematológica o enfermedad inflamatoria crónica al momento de la toma de muestra sanguínea para determinación de cuenta de leucocitos. Se excluyeron también los pacientes en cuyo expediente no se encontraran todos los datos a examinar. Se evaluó el tabaquismo en todos los pacientes, encontrándose que un 60% de los pacientes con angina inestable y un 32% en el grupo control eran fumadores. Se encontró hipertensión arterial sistémica en 61% de los pacientes con angina inestable y en el 20% de los pacientes del grupo control.

La determinación de la cuenta de leucocitos se llevó a cabo con un aparato Celdyn 3,000 con rayo láser por el principio de impedancia y conductividad de la célula con un coeficiente de variación intraensayo máximo de 1.7%.

Los datos fueron recolectados en una hoja especial para su análisis.

El diseño del estudio fue transversal analítico. El estudio no presentó problemas éticos por tratarse de revisión de expedientes.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó estadística descriptiva para todas las variables. Se aplicó una prueba T para evaluar diferencias de la media de la cuenta de leucocitos. Se usó chi cuadrada para evaluar diferencias entre los grupos según la cuenta de leucocitos, así como evaluar las diferencias con otros factores de riesgo. Se utilizó un análisis de correlación de Pearson para evaluar la relación de la cuenta de leucocitos con edad y factores de riesgo.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 169 pacientes con diagnóstico de angina inestable. Se excluyeron 69 por encontrarse el expediente incompleto, o por presentar alguna entidad que modificara la cuenta de leucocitos al momento de su determinación (Enfermedad inflamatoria crónica, enfermedad inmuno-hematológica, proceso infeccioso agregado o cirugía reciente). También se revisaron los expedientes de pacientes del servicio de cirugía general que cumplieran con los criterios de inclusión hasta captar 100. Del grupo con angina inestable 58% fueron hombres y 42% mujeres con una edad media de 59.24 años con un rango de 25 a 88 años. En el grupo control 48% fueron hombres y 52% mujeres con una edad media de 60.29 años y un rango de 33 a 94 años. Los pacientes con cardiopatía isquémica presentaron tabaquismo en el 60% de los casos (46% hombres y 14% mujeres); la diabetes mellitus estuvo presente en el 36% de los casos (23% hombres y 13% mujeres); la hipertensión arterial sistémica estuvo presente en el 61% de los casos (32% hombres y 29% mujeres); la hipercolesterolemia estuvo presente en 49% de los casos (31% hombres y 18% mujeres).

Los pacientes del grupo control presentaron tabaquismo en el 32% de los casos (24% hombres y 8% mujeres); Se presentó diabetes mellitus en el 16% de los casos (4% hombres y 12% mujeres); la hipertensión arterial sistémica estuvo presente en el 20% de los casos (todas mujeres); la hipercolesterolemia se presentó en el 4% de los casos (todas mujeres). La media de la cuenta de leucocitos para el grupo con angina inestable fué de $7,060 \text{ c\acute{e}l/mm}^3$, con una desviación estándar $\pm 200 \text{ c\acute{e}l/mm}^3$. La media de la cuenta de leucocitos para el grupo control fué de $6,640 \text{ c\acute{e}l/mm}^3$, con una desviación estándar $\pm 140 \text{ c\acute{e}l/mm}^3$; no se encontró diferencia significativa entre estas 2 medias al nivel de 0.05 ($p > NS$).

No hubo diferencia entre los pacientes con angina inestable y el grupo control en la frecuencia de cuentas de leucocitos mayores de $8,000 \text{ c\acute{e}l/mm}^3$ (23% para cada grupo). Sin embargo, un mayor porcentaje de pacientes en el grupo con angina inestable presentó cuentas de leucocitos mayores de $6,000 \text{ c\acute{e}l/mm}^3$ (72% vs 50%), comparados con el grupo control ($p < 0.01$) con una diferencia del 22% y una diferencia relativa del 31%; de éstos el 40% eran hombres y el 32% mujeres.

En este grupo de pacientes, con cuentas de leucocitos mayores de $6,000 \text{ c\acute{e}l/mm}^3$ el tabaquismo se presento en 58.33% de los pacientes con angina inestable y en el 40% de los pacientes del grupo control sin diferencia estadisticamente significativa ($p=NS$). Asi mismo, la diabetes mellitus estuvo presente en un 16% de los pacientes con angina inestable y en un 6% de los pacientes del grupo control con una diferencia significativa ($p<0,05$) cuando se analizaron solamente los pacientes con cuentas de leucocitos mayores de $6,000 \text{ c\acute{e}l/mm}^3$.

La hipertensi3n arterial sist3mica estuvo presente en el 59.72% de los pacientes con angina inestable y en 34% de los pacientes del grupo control que presentaban cuentas de leucocitos $>6,000 \text{ c\acute{e}l/mm}^3$ con una diferencia estadisticamente significativa ($p<0,01$). La hipercolesterolemia fu3 significativamente mayor en el grupo de pacientes con angina inestable (55% vs 4%; $p<0,01$) cuando la cuenta de leucocitos se encontraba por arriba de $6,000 \text{ c\acute{e}l/mm}^3$. Cuando se correlacion3 la cuenta de leucocitos con la edad se encontr3 una correlaci3n positiva en edades despu3s de los 40 aros($r =0,69$) en ambos grupos. La correlaci3n de cuenta de leucocitos con el tabaquismo fu3 de 0.42 a 0.45 en ambos sexos; sin embargo, la correlaci3n fu3 mayor en el grupo con angina inestable ($r =0,59$). El an3lisis univariado indic3 una significante influencia de la cuenta de leucocitos sobre la angina inestable tanto en fumadores como en no fumadores.

La comparaci3n de frecuencias en el an3lisis multivariado indic3 un efecto neto significante de la cuenta de leucocitos en hombres no fumadores.

DISCUSION

La cuenta de leucocitos periférica elevada, aunque manteniéndose en un rango normal, se ha reportado como un predictor tanto de riesgo primario como secundario para enfermedad coronaria. En el presente no se ha entendido si la cuenta de leucocitos está directamente relacionada con la cardiopatía isquémica ó si tal relación está mediada por factores de riesgo coronario concomitantes, principalmente con el tabaquismo. En la mayoría de los estudios previos, la correlación entre cuenta de leucocitos y factores de riesgo cardiovasculares fué parcialmente confundida por la inclusión de pacientes quienes tenían edad relativamente avanzada o signos clínicos de enfermedad cardiovascular, hipertensión o diabetes mellitus. Sin embargo, hay estudios multivariados en los cuales se ha encontrado a la cuenta de leucocitos alta como un factor de riesgo independiente.

La investigación epidemiológica dentro de las determinantes de la población para cardiopatía isquémica indican que no hay un factor único que explique esencial o suficientemente todas las variaciones en la incidencia de la enfermedad aterosclerótica. Este es el caso de la cuenta de leucocitos. Sin embargo, la asociación es casi tan fuerte como aquella para el colesterol, la cual se considera la más fundamental del proceso aterosclerótico. Así como la cuenta de leucocitos puede utilizarse como un factor del perfil del riesgo de cardiopatía isquémica para identificar pacientes con alto riesgo.

En este estudio transversal, la cuenta de leucocitos periférica $> 6,000 \text{ c\acute{e}l/mm}^3$ se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con angina inestable que en pacientes sin cardiopatía isquémica. Aunque este estudio no fué diseñado para evaluar la cuenta de leucocitos como factor de riesgo coronario, encontramos que una cuenta de leucocitos $> 6,000 \text{ c\acute{e}l/mm}^3$ es un factor de riesgo prevalente en los pacientes con angina inestable y que ésta se encuentra relacionada con otros factores de riesgo, principalmente con la edad, el tabaquismo, la hipertensión y la hipercolesterolemia. Sin embargo, al contrario de varios estudios, el tabaquismo no tuvo una importante correlación con la cuenta de leucocitos alta; esto probablemente signifique que en verdad la cuenta de leucocitos sea un factor de riesgo independiente del tabaquismo, como se ha demostrado en otros estudios. El hecho de que

también haya relación con otros factores de riesgo sugiere que la cardiopatía isquémica es una enfermedad multifactorial.

Un gran número de mecanismos patogénicos han sido postulados para ayudar a explicar la asociación entre cuenta de leucocitos y la cardiopatía isquémica. Los neutrófilos, los monocitos y los linfocitos T están involucrados en la formación de la placa aterosclerótica y la activación de mecanismos que se presentan durante los cuadros agudos de isquemia.

Aunque la aterogénesis es esencialmente local, los mecanismos inmunes relacionados probablemente si alteren el número de leucocitos circulantes, es decir, que se trate de una alteración inmunológica sistémica con afectación local. Todo lo anterior, está aún en discusión.

Debido a que la cuenta de leucocitos es fácilmente determinada y que el proceso es económico, puede ser de un valor práctico en la evaluación de riesgo de infarto del miocardio debido a que provee información adicional que no está presente en los factores de riesgo convencionales. El tabaquismo puede ser la mayor asociación entre la cuenta de leucocitos y cardiopatía isquémica. Así, la cuenta de leucocitos puede ser de especial valor cuando hay ausencia de información o si el paciente no fuma, o si no es conocido el hábito tabáquico del paciente. Además, la cuenta de leucocitos parece poseer un poder predictivo independiente.

En conclusión, la cuenta de leucocitos alta, dentro de rangos normales, es un factor de riesgo coronario prevalente en la población con cardiopatía isquémica. Debido a su fácil y económica determinación, debería ser considerado dentro de la evaluación de los pacientes con riesgo de cardiopatía isquémica.

BIBLIOGRAFIA

1. Yarnell JWG, Sweetnam PM, Elwood PC, et al. Haemostatic factors and ischaemic heart disease The Caerphilly Study. *Br. Heart J.* 1985;53:483-7
2. Ensrud K, Grimm R. The white blood cell count and risk for coronary heart disease. *AmHeart J.* 1992;124(1):207-13.
3. Prentice RL, Szatrowski TP, Fujikura T, et al. Leukocyte counts and coronary heart disease in a Japanese cohort. *Am J. Epidemiol* 1982; 116:496-509.
4. Grimm RH Jr, Neaton JD, Ludwig W. Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and all-cause mortality. *JAMA* 1985; 254:1932-37
5. DeLabry LO, Campion EW, Glynn RJ, Vokonas PS. White blood cell count as a predictor of mortality: results over 18 years from the normative aging study. *J Clin Epidemiol*
6. Friedman GD, Klatsky AL, Siegelau AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J. Med* 1974;290:1275-8.
7. Yarnell JWG, Baker A, Sweetnam PM, et al. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation* 1991; 83:836-44.
8. Kannel W, Anderson K, Wilson P. White blood cell count and cardiovascular disease. Insights from the Framingham study. *JAMA* 1992; 267: 1253-56.
9. Zalotar JB, Richard JL, Claude JR. Leukocyte count, smoking, and myocardial infarction. *N.Engl J. Med* 1981;304:465-8
10. Targher G, Seidell C, Tonoli M, Muggeo M, Sandle G, Cigolini M. The white blood cell count: its relationship to plasma insulin and other cardiovascular risk factors in healthy male individuals. *J. Intern Med* 1996;239:435-41.
11. Mazzone A, et al. Increased Expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable Coronary Artery Disease. *Circulation* 1993;88:358-63.
12. Fachini F, Hollenberk B, Chen N, Chen D, Reaves G. Demonstration of a relationship between white blood cell count, insulin resistance, and several risk factors for coronary heart disease in women. *J. Intern. Med.* 1992;232:267-72.

13. Olivares R, Ducimetiere P, Claude R. Monocyte Count: A Risk factor for coronary heart disease?. *Am J. Epidemiol* 1993;137:49-53.
14. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U et al. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA* 1987;257:2318-24.
15. Kostis JB, Turkevich D, Sharp J. Association between leukocyte count and the presence and extent of coronary atherosclerosis as determined by coronary arteriography. *Am J. Cardiol* 1984;53:997-9