

11227
2ej.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES UNAM

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

PRESENCIA DE ALTERACIONES LIPIDICAS EN EL SINDROME DE ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO

T E S I S

RECEPCIONAL PARA OBTENER EL TITULO EN:

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DR. FELIPE IRINEO ANGULO VARGUEZ



IMSS

MEXICO, D. F.

TESTO CON
FALLA DE ORIGEN

1998
269590



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

PRESENCIA DE ALTERACIONES LÍPIDICAS EN EL SÍNDROME DE ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO

Dr. Felipe Irineo Angulo Vázquez
Médico residente del curso de Medicina Interna

*Dr. Haiko Nellen Hummel
Jefe del servicio de medicina Interna
Asesor de Tesis

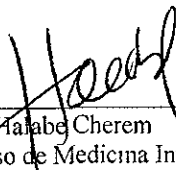
Dra Victoria Mendoza Zubieta
Médico adscrito al servicio de endocrinología
Asesor de Tesis

Dr. Juan O: Talavera Piña
Médico adscrito al servicio de epidemiología
Colaborador de Tesis

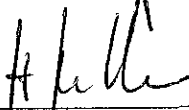
Dr. José Halabe Cherem
Jefe división de Medicina Interna
Profesor del curso de Medicina Interna



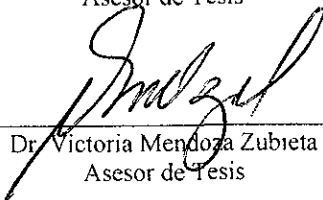
Dr. Niels Wachter Rodarte
Jefe de Enseñanza



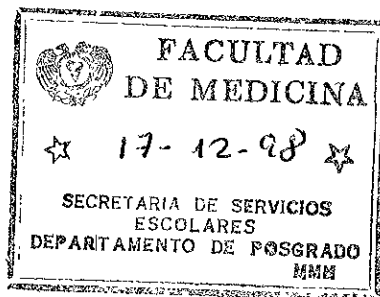
Dr. José Harabe Cherem
Profesor del curso de Medicina Interna



Dr. Haiko Nellen Hummel
Asesor de Tesis



Dr. Victoria Mendoza Zubieta
Asesor de Tesis



AGRADECIMIENTOS

A MI FAMILIA
CON AMOR Y RESPETO

A LOS DOCTORES JOSÉ HALABE, HAIKO NELLEN HUMMEL
Y GUILLERMO FLORES PADILLA, POR SU AMISTAD APOYO
Y ESTIMULO DURANTE MI RESIDENCIA

A LOS MÉDICOS ADSCRITOS AL SERVICIO Y DIVISIÓN DE
MEDICINA INTERNA POR SU APOYO Y ESTIMULO DURANTE
MI RESIDENCIA

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS Y ESPECIALMENTE A LOS
PACIENTES DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO
MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

GRACIAS

TITULO.

PRESENCIA DE ALTERACIONES LÍPIDICAS
EN EL SINDROME DE ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO.

AUTORES

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL

DR. MOISES MERCADO ATRI.

DRA. VICTORIA MENDOZA

DR. FELIPE ANGULO VÁRGUEZ.

COLABORADOR:

DR. JUAN O. TALAVERA PIÑA.

ANTECEDENTES.

El síndrome de antifosfolípido se define como la asociación de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) (inhibidor lúpico (IL) y/o anticuerpos anticardiolipina (aCL); con trombosis arterial o venosa, pérdidas fetales recurrentes y trombocitopenia. (1)

Reportes recientes han descrito pacientes que a pesar de ser seronegativos para aFL, desarrollaron todo el síndrome y algunos pacientes de este grupo tienen anticuerpo contra la beta-2-glicoproteína no unida a fosfolípidos, la cual está muy relacionada a la fisiopatología del síndrome. (2,3)

Los anticuerpos antifosfolípido son una familia de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA o mezclas), que en un principio se pensó estaban dirigidas contra fosfolípidos aniónicos (FL-). Sin embargo, los hallazgos recientes indican que en realidad estos tienen afinidad por complejos de fosfolípidos-proteína más que contra FL- libres. Las proteínas involucradas son la β -2-glicoproteína (β 2GPI), la protrombina, la proteína C y la proteína S. A la β 2GPI se le ha denominado cofactor, puesto que en ausencia de ésta, los aFL relacionados a fenómenos trombóticos no reaccionan contra la cardiolipina en la prueba de ELISA (4,5) Ordi y cols. determinaron que la dependencia del cofactor ayuda a diferenciar los aCL relacionados a infecciones de los aCL con autoinmunidad, y que los aCL relacionados con fenómenos trombóticos eran los dependientes de cofactor (β 2GPI). (5)

El SAF se clasifica en tres grupos:

- 1) SAF primario (SAFP), no asociado a otro proceso autoinmune.
- 2) SAF secundario a lupus eritematoso sistémico (LES), en donde la relación es tan estrecha que algunos estudios han encontrado que hasta en un tercio de los pacientes con LES tienen SAF (2)
- 3) SAF asociado a enfermedad semejante a LES, con grupo de pacientes y datos sugerentes de LES pero que no integran cuatro de los criterios de la American Rheumatism Association (hoy American College of Rheumatology) para ser clasificado como tal. (6)

El SAF puede ser encontrado en otros grupos de pacientes:

- 1) Enfermedades autoinmunes bien definidas tales como: Enfermedades vasculíticas, esclerosis sistémica, enfermedad de Crohn y púrpura trombocitopénica idiopática.
- 2) Pacientes con enfermedades del tejido conectivo indiferenciada.
- 3) Pacientes con enfermedades neoplásicas principalmente carcinoma de pulmón, timoma e hipernefoma.
- 4) SAF inducido por fármacos tales como la procainamida, fenotiazinas, etosuximida, clorotiazidas y anticonceptivos orales, en estos casos debe existir susceptibilidad por parte del paciente. (7)

Mecanismos de Trombosis:

Una gran cantidad de mecanismos han sido propuestos para explicar la tendencia a desarrollar trombosis en estos pacientes; esto se explica por la variabilidad de aFL, lo que seguramente condiciona que estos pacientes tengan múltiples anomalías que desencadenan fenómenos trombóticos. Los mecanismos de trombosis son los siguientes (8):

1. Potencial fibrinolítico disminuido por niveles altos de inhibidor de activador de plasminógeno.
2. Inhibición de liberación de prostaciclina.
3. Aumento en la síntesis de tromboxano β_2
4. Aumento de liberación de factor de Von Willebrand.
5. Alteraciones en el mecanismo de proteína C
6. Inhibición de la β_2 -glicoproteína 1.

Factores aterogénicos:

La incidencia de eventos cardiovasculares, tales como infarto de miocardio y trombosis cerebral, está aumentada en hombres y mujeres con LES y la aterosclerosis está acelerada en este grupo de pacientes. Hay cierta asociación de eventos trombóticos con la aCL, pero la relación de este anticuerpo con aterosclerosis es incierta. Se ha sugerido que la aterosclerosis en pacientes con LES resulta del tratamiento con corticosteroides por largo tiempo. No hay datos concluyentes que en algunos de estos pacientes la aterosclerosis sea acelerada. (9)

Lahita y cols. encontraron en pacientes con LES y aCL positivo (sin ingesta de corticosteroides) niveles bajos de colesterol sérico, HDL y apoA1 (10). ApoA1 es la principal apolipoproteína de HDL; ApoB es la principal apolipoproteína de LDL, lo cual puede condicionar aterogénesis.

El presente trabajo se realizará con pacientes con síndrome de antifosfolípido primario.

PROBLEMA.

¿LOS NIVELES DE LDL, TRIGLICÉRIDOS Y COLESTEROL SÉRICO SE ENCUENTRAN ELEVADOS EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO?

¿LOS NIVELES SÉRICOS DE HDL SE ENCUENTRAN DISMINUIDOS EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO?

JUSTIFICACIÓN.

NO ESTA REPORTADO EN LA LITERATURA LA RELACIÓN DE DISLIPIDEMIA Y SINDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO; SIN EMBARGO EN CASO DE EXISTIR SERÍA IMPERATIVO REALIZAR UN PERFIL LÍPIDO COMPLETO A ESTOS PACIENTES EN FORMA PRECOZ PARA PREVENIR EL DESARROLLO DE ATEROGÉNESIS.

HIPOTESIS.

EL SINDROME DE ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO SE ASOCIA A UN PERFIL DE LÍPIDOS DE CARACTERISTICAS ATEROGÉNICAS QUE CONSISTE EN AUMENTO DE LOS NIVELES SÉRICOS DE TRIGLICERIDOS, COLESTEROL, LDL Y DISMINUCIÓN DE LOS NIVELES DE HDL.

OBJETIVOS.

- 1) CORROBORAR QUE LOS NIVELES SÉRICOS DE LDL, COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS SE ENCUENTRAN ELEVADOS EN LOS PACIENTES CON SINDROME DE ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO.
- 2) CORROBORAR QUE LOS NIVELES SÉRICOS DE HDL SE ENCUENTRAN DISMINUIDOS EN LOS PACIENTES CON SINDROME DE ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO.

PACIENTES, MATERIAL Y METODOS.

- ◆ **Sitio donde se realiza el estudio:** Se estudiará a los pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario (SAFP) captados en el hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- ◆ **Diseño del estudio:** Es un estudio transversal, descriptivo, observacional y retrolectivo.
- ◆ **Criterios de selección:**

Inclusión:

- ◆ Pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario (documentado por clínica y laboratorio).

No inclusión:

- ◆ Presencia de dislipidemia primaria.
- ◆ Pacientes en régimen de disminución de peso.
- ◆ Uso de medicamentos que interfieren con el perfil lipídico.
- ◆ Pacientes con diabetes mellitus.

◆ **Descripción general del estudio:**

A todos los pacientes con SAFP que cumplan los criterios de inclusión, se tomarán los datos demográficos, edad, sexo, ocupación, así como antecedentes de cardiopatía isquémica familiar, SAF, tabaquismo, antecedente de ingesta de corticoesteroides.

También se captará del expediente el perfil lipídico inicial consistente en niveles séricos de LDL, HDL, colesterol y triglicéridos séricos (previo a inicio de tratamiento médico y/o farmacológico).

VARIABLES INDEPENDIENTES.

-Anticuerpo anticardiolipina:

- ◆ **Definición conceptual:** Es una familia de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA o mezclas) que se asocia con trombosis arterial o venosa, pérdida fetal recurrente y trombocitopenia.
- ◆ **Definición operativa:** Los anticuerpos antifosfolípido (IgG o IgM) son detectados por método de ELISA con un rango de referencia de 0-8 unidades y 0-5 unidades para anticuerpos IgG o IgM respectivamente.
- ◆ **Escala de medición:** Nominal dicotómica (presencia o ausencia).

VARIABLES DEPENDIENTES.

-Colesterol LDL:

- ◆ **Definición conceptual:** Es la lipoproteína de baja densidad constituida en su mayor parte por colesterol, tiene a su cargo el transporte de ésteres de colesterol a los tejidos periféricos en donde el colesterol transportado puede ser utilizado para la síntesis de membranas, ahorrando así a estos tejidos su producción endógena de colesterol.
- ◆ **Definición operativa:** Después de 12 horas de ayuno se determinará en suero de sangre periférica con el método de ácido fosfotúngstico e iones de magnesio y fotometría. Los valores normales oscilan entre 130-160 mg.
- ◆ **Escala de medición:** Nominal dicotómica (normal o alta).

COLESTEROL TOTAL

Definición conceptual: Es un lípido no polar que tiene como base al anillo de ciclopentanoperhidrofenantreno. Su función es formar parte de estructuras tales como membranas así como para la síntesis de compuestos orgánicos como hormonas.

Definición operativa: Después de 12 horas de ayuno se determinará en suero de sangre periférica con un analizador Hitachi 736-30, utiliza un método enzimático, el cual está basado en una reacción colorimétrica. Las muestras son leídas fotométricamente. Los valores normales oscilan entre 50-220 mg.

Escala de medición: Nominal dicotómica (normal o alta)

-Colesterol HDL:

- ◆ **Definición conceptual:** Es la lipoproteína de alta densidad en la cual el contenido total de lípidos es ligeramente menor del peso de la proteína de la membrana. Contribuye al transporte de lípidos transfiriendo la apoproteína C-11 a partículas VLDL y quilomicrones, que activan la lipoproteína lipasa; participa en la eliminación del colesterol de las membranas celulares envejecidas o de los depósitos tisulares proporcionando apoproteína A-1.
- ◆ **Definición operativa:** Después de 12 horas de ayuno se determinará en suero de sangre periférica con el método de ácido fosfotúngstico e iones de magnesio y fotometría. Los valores normales oscilan entre 30-60 mg.
- ◆ **Escala de medición:** Normal dicotómica (normal o alta).

-Triglicéridos:

- ◆ **Definición conceptual:** Es un lípido formado por glicerol y 3 ácidos grasos; su aumento en sangre periférica predispone a aterogénesis.
- ◆ **Definición operativa:** Después de 12 horas de ayuno se determinará en suero de sangre periférica por el método de hidrólisis enzimática de los triglicéridos y determinación subsiguiente de 1 glicerol formado (reacción colorimétrica). Los valores normales oscilan entre 35-160 mg.
- ◆ **Escala de medición:** Nominal dicotómica (normal o alta).

-ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizará tabla de frecuencia.

RESULTADOS

Se captaron un total de nueve pacientes con síndrome de antifosfolípido primario (SAFP) de los cuales solo seis pacientes (66%) presentaron alteración en su perfil de Lípidos inicial.

La edad media de los pacientes de 35 años con límites de 22 a 48 años, cuatro pacientes fueron del sexo masculino y dos del sexo femenino.

Los seis pacientes son profesionales activos, el número de fenómenos trombóticos fue de uno a tres eventos con predominio en miembros pélvicos excepto un paciente que debutó con infarto agudo de miocardio. Ningún paciente tuvo antecedente de tabaquismo.

El anticuerpo anticardiolipina tipo IgG fue positivo en los seis pacientes.

Tres pacientes (50%) tuvieron únicamente disminución de los niveles séricos de HDL y los otros tres pacientes (50%) tuvieron disminución de los niveles de HDL e hipertrigliceridemia. Ver tabla No.1

Los niveles de HDL oscilaron entre 25 mg. a 10 mg. y los niveles de triglicéridos oscilaron entre 916 mg a 263 mg.

No se encontró alteración en ningún otro parámetro del perfil lípido.

DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos epidemiológicos en cuanto edad, sexo, número de fenómenos trombóticos y localización de los mismos es similar con lo reportado por otros autores. (2-12)

La presencia del anticuerpo anticardiolipina IgG en nuestros seis pacientes explican la presencia de trombogénesis principalmente arterial, está documentado que la fracción IgG de anticardiolipina ocasiona trombogénesis y abortos de repetición, ya que interfiere con la formación de PGI₂ en diversos sistemas tales como anillos de aorta de rata y miometrio humano gestante (1).

Cabe aclarar que el paciente que cursó con IAM es del sexo femenino, joven con actividad menstrual normal y que a pesar de tener niveles bajos de HDL e hipertrigliceridemia; en el cateterismo cardiaco no se encontró evidencia de placas aterosclerosas en ningún vaso por lo que se puede concluir que la etiología se debe a la presencia del antifosfolípido anticardiolipina IgG y coincide con lo reportado en la literatura en que la cardiopatía isquémica aterosclerosa es muy rara en la mujer con actividad menstrual por el efecto protector de los estrógenos (13)

En cuanto a la dislipidemia encontramos que el 66% de los pacientes con SAFP tienen alteración en su perfil lípido inicial caracterizado por disminución de los niveles de HDL y/o hipertrigliceridemia; no hay hasta el momento algún estudio en la literatura que reporte esta asociación ya que hay dos estudios que reportan dislipidemia asociado con anticardiolipina pero se realizaron en pacientes con LES (10) y uno de ellos con ratones (14).

Una explicación hipotética sería que estos pacientes cursan con dislipidemia por reacción cruzada con las lipoproteínas y en el cual es factible que también participen apoproteínas (apo A1 y apo B₁₀₀) así como probablemente la Lp(a) la cual además de ser aterogénica también es trombogénica al competir con los receptores del plasminógeno (10-11)

En este momento no tenemos una explicación bioquímica para esta asociación aunque sí tiene significancia estadística; no podemos hacer más conclusiones debido al diseño del estudio y sus características.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Said P.B., Martinuzzo M.E., Carreras L.O. Fisiopatología del síndrome antifosfolípido. *Sangre* 1993, 38 (2): 131-138
2. Ames PRJ, Khamashta MA, Hughes GRV. Clinical and therapeutic aspects of the Antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1994, 4: suppl 1:S-23-S25.
3. Joseph J, Scopelitis E. Case report seronegative antiphospholipid syndrome with plasminogen activator inhibitor *Lupus* 1994; 3:201-3.
4. Triplett D.A. Assays for detection of antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1994;3:281-7.
5. Gally M, Comfurius P, Maassen C, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990;335:1544-7
6. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome. Ten years on. *Lancet* 1993;342:341-44.
7. Asherson RA, Cervera R. Primary, secondary, and other variants of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1994;63:293-8
8. Ames PRJ. Mecial perspective: Antiphospholipid antibodies, thrombosis and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: a unifying "membrane stress syndrome" hypothesis. *Lupus* 1994;371-77.
9. Klippel JH: Survival in SLE (abstrac), Second International Conference on Systemic Lupus Erythematosus. Singapore, 1989.
10. Lahita, Rivkin, Cavanagh and Romero Low levels of total cholesterol, high-density lipoprotein, and apolipoprotein A1 in association with anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus *Arthritis Rheum* 1993,36(11):1566-74.
11. Scanu A, Lawn R and Berg K. Lipoprotein(a) and atherosclerosis. *Annals of Int Med* 1991;115:209-218.
12. Lockshin MD: Antiphospholipid antibody syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 20:1994:45-59
13. Douglas P Ginsburg The evaluation of chest pain in women, current concepts. *N. Eng J Med* 1996; 334:1281-6.
14. Mizutani H: Monoclonal anticardiolipin autoantibodies established from the (New Zealand white xBXSB) F1 mouse model of antiphospholipid syndrome cross-react with oxidized low-density lipoprotein. *Arthritis Rheum* - 1995 Oct.;38(10):1382-8.

TABLA DE FRECUENCIA

Presencia de alteraciones lipídicas en el síndrome de antifosfolípido primario.

6	◆		◆	
5	◆		◆	
4	◆			
3	◆			
2	◆		◆	
1	◆			
	HDL	LDL	Triglicéridos	Colesterol Total