

72
11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

"DISLIPOPROTEINEMIA Y SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO
PRIMARIO"

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN:
MEDICINA INTERNA
PRESENTA:

DR. SENEN LOPEZ KRAULETZ

ASESOR DE TESIS
DR. HAIKO NELLEN HUMMEL

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2003



IMSS

TESIS CON
FALLA EN LA ENTREGA



Universidad Nacional
Autónoma de México




UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

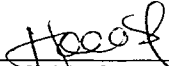
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

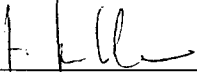
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



Dr. Antonio Castellanos Olivares
Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI




Dr. José Halabe Cheren
Titular del curso de Medicina Interna
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI



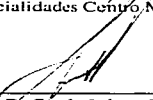
Dr. Haiko Nellen Hummel.
Asesor de Tesis.
Jefe de Servicio de Medicina Interna
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI




Dra. María de Jesús Fernández Muñoz
Asesor de Tesis.
Médico Adscrito al Servicio de Cardiología.
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dra. Victoria Mendoza Zubieta.
Asesor de Tesis.
Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología.
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.



Dr. Senén López Krauletz.
Investigador principal.
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.


**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

	Pág
1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Justificación	6
4. Planteamiento del problema	7
5. Objetivo	8
6. Hipótesis	9
7. Material y métodos	10
8. Resultados	23
9. Discusión	29
10. Conclusión	31
11. Anexos	32
12. Bibliografía	34

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCION REGIONAL SIGLO XXI
DELEGACION 3 SURESTE DEL D.F.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G." C.M.N. S. XXI
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA

16 DE ENERO, 2003

REF. 37.B5.09.2153/ 02

ACTA DEL COMITE LOCAL DE INVESTIGACION

Después de revisar y discutir el documento enviado por los autores, el protocolo:

258/02 " DISLIPOPROTEINEMIA Y SÍNDROME ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO "

Dictamen: APROBADO

AL TANTAMENTE
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DOCTOR
HECTOR AGUIRRE GAS
DIRECTOR

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

DISLIPOPROTEINEMIA Y SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO

Nellen Hummel H., Mendoza Zubieta V., Fernández Muñoz MJ., López Kraúletz S.
Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

INTRODUCCIÓN.

El síndrome anifosfolípido, se define como la asociación de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) anticoagulante lúpico (AL) y anticuerpos anticardiolipina (aCL), con trombosis arterial o venosa, pérdidas tetales recurrentes y trombocitopenia.

OBJETIVO.

Determinar la relación que existe entre la presencia de eventos isquémicos tromboticos del síndrome antifosfolípido primario (PAPS) y los niveles de lípidos.

MATERIAL Y METODOS.

Se incluyeron 18 pacientes del Hospital de Especialidades del CMN SXXI con diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario de acuerdo a los criterios publicados por Piette en 1993. A los cuales se realizó un cuestionario para determinar las diversas manifestaciones clínicas asociadas a este síndrome. Se realizó la cuantificación de niveles de lípidos en una sola ocasión y 3 determinaciones de anticardiolipinas.

RESULTADOS.

De los 18 pacientes, 15 (83.3%) fueron del sexo femenino y 3 (16.7%) del sexo masculino. La media de edad fue de 37^a (18-59^a). La manifestaciones de los eventos tromboticos isquémicos fueron: 3 casos presentaron óbitos; 6 casos con aborto (3 de estos con mas de un aborto); 4 casos con fenómeno de Raynaud; 4 casos con livedo reticularis, 2 caso de Enfermedad cerebro vascular con trombosis arterial y 2 con trombosis venosa; 7 casos con trombosis venosa periférica y un caso con múltiples eventos de trombosis de la arteria pulmonar condicionando hipertensión arterial severa.

Las anticardiolipinas IgG mostraron variaciones con respecto a los diferentes tipos de colesterol. Con niveles disminuidos de colesterol de alta densidad (HDL-c) catalogados como de riesgo cardiovascular en 11 pacientes (61.1%). Se encontró correlación significativa entre niveles altos de anticardiolipinas IgG y niveles bajos de HDL-c, siendo una correlación de Spearman de 0.89 y R de Pearson de 0.74. Los niveles altos de anticardiolipinas IgG se asoció a niveles altos de de colesterol total, colesterol de baja densidad (LDL-c) y triglicéridos.

CONCLUSIÓN.

Los pacientes con síndrome antifosfolípido primario presentan al diagnostico mayor frecuencia trombosis venosa periférica y abortos.

En los pacientes estudiados se encontró la asociación entre anticardiolipinas IgG elevadas y niveles de HDL-c bajos, lo cual puede tener implicaciones en la aterosclerosis acelerada con riesgo cardiovascular elevado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN.

El síndrome antifosfolípido (APS) se caracteriza por anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos o proteínas plasmáticas que se encuentran unidas a fosfolípidos aniónicos¹. El síndrome antifosfolípido se define como la asociación de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) anticoagulante lúpico (AL) y anticuerpos anticardiolipina (aCL) con trombosis arterial o venosa, pérdidas fetales recurrentes y trombocitopenia¹.

Los pacientes que presentan este síndrome tienen una gran variedad de manifestaciones clínicas incluyendo livedo reticularis, cefalea migrañosa, enfermedad de Raynaud, anemia hemolítica, disfunción neurológica, hipertensión pulmonar, necrosis avascular e insuficiencia suprarrenal además de las manifestaciones ya incluidas en la definición².

Se denomina síndrome antifosfolípido primario cuando se presenta sin antecedente de lupus (LES), y la forma secundaria cuando se asocia a LES u otra enfermedad reumática o autoinmune³.

Entre los anticuerpos antifosfolípidos bien caracterizados se encuentra el AL, aCL, prueba serológica falsa positiva para sífilis (STS) y anticuerpos antibeta2 glucoproteína¹⁴.

Los antígenos contra los cuales los anticuerpos antifosfolípidos están dirigidos no están completamente bien definidos, estos parecen estar dirigidos contra epítopes de proteína plasmática que son expuestos durante la unión de estas proteínas a fosfolípidos⁵. Diferentes proteínas que intervienen en la coagulación pueden estar involucrados en la unión a fosfolípidos, esto explica la predisposición a fenómenos trombóticos, esto incluye a la beta2 glucoproteína1 (apoproteína H), proteína C, proteína S y trombomodulina^{5,6,7}.

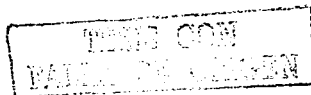
Urowitz y col. a mediados de los 1970s describieron la curva de mortalidad bimodal en el lupus, la mortalidad temprana es debida a causas infecciosas y actividad de la enfermedad

TRABAJE CON
FALLA DE ORIGEN

mientras que las muertes tardías son debidas a aterosclerosis cardiovascular o infarto agudo de miocardio (IAM) ⁸, observaciones similares fueron reportadas en estudios posteriores. La mortalidad atribuible a enfermedad arterial coronaria (EAC) va de 3.5 a 36.4% en las diferentes series y es debida a aterosclerosis acelerada más que a vasculitis coronaria ⁹. La incidencia de estos eventos coronarios esta incrementado hasta en un 50%, cuando se acompaña del síndrome antifosfolípido (APS) ¹⁰. El mecanismo de la aterosclerosis acelerada en el LES es poco claro, la terapia con esteroides, el síndrome nefrótico, la hiperlipidemia y el proceso inflamatorio crónico son algunos de los propuestos ¹¹. Estudios in vitro, han dado importancia al papel proaterogénico de los anticuerpos antifosfolípidos, así como al estado autoinmune de la misma enfermedad ¹². El LES activo, presenta una dislipoproteinemia caracterizada por niveles elevados de triglicéridos, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C) y niveles disminuidos de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y apoproteína A-1; este perfil de lípidos se ha asociado con la respuesta de fase aguda de las citocinas que inducen supresión de la actividad de lipoprotein lipasa, esto reduce la conversión de VLDL a lipoproteína de baja densidad (LDL) y subsecuentemente a HDL ^{13,14}. En pacientes con LES sin tratamiento con esteroides y con anticuerpos anticardiolipina positivos se ha descrito una dislipidemia semejante, con niveles bajos de colesterol HDL y de apoproteína A-1 (la principal apoproteína de lipoproteínas de alta densidad) ¹⁵

Muchos autores han descrito un perfil de lípidos en los pacientes con LES y APS^{14,15}, caracterizado por elevación de triglicéridos y disminución de las HDL-c su principal apoproteína A1 (APO-A1).

Existe evidencia clínica de la aterosclerosis prematura en pacientes con niveles elevados de triglicéridos y niveles bajos de colesterol HDL^{22, 23,24}. EL metabolismo postprandial de las partículas ricas en triglicéridos encuentra retardado, esto puede exponer a la oxidación de las lipoproteínas, así mismo, el transporte en reversa del colesterol se encuentra disminuido como resultado de la alteración en la composición de las HDL, las cuales son



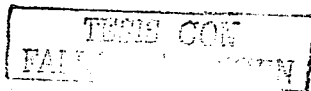
más rápidamente depuradas de la circulación^{22,24}. Esta alteración favorece la retención de lipoproteínas y la formación de células espumosas en la pared arterial²².

En los pacientes con LES y APS se han encontrado niveles elevados de anticuerpos contra lipoproteínas de baja densidad oxidadas (ox LDL), y se ha demostrado que presentan reacción cruzada con cardiolipina y con beta2 glucoproteína 1¹⁵. Estos anticuerpos antifosfolípidos pueden ser absorbidos por la ox LDL y pueden formar complejos inmunes. La familia de los anticuerpos antifosfolípidos reaccionan con epítopes antigénicos de complejos proteína-fosfolípido. Los anticuerpos contra ox LDL podrían ser considerados parte de esta familia porque las LDL contiene en su estructura ambas fosfolípidos y apoproteína B²⁵.

Las modificaciones oxidativas de las LDL le hacen más inmunogénica, esto incrementa su captación por los macrófagos y contribuyen en la formación de células espumosas de la lesión aterosclerótica^{10,11,25}. Se han encontrado otros agentes proinflamatorios autoantigénicos que desempeñan algún papel en el desarrollo de la aterosclerosis en estos pacientes, las proteínas de choque térmico como la HSP-65, la lipofosfatidilcolina y la beta 2 glucoproteína-1¹³.

Es muy probable que en el APS además de los factores procoagulantes existan factores proaterogénicos que producen aterosclerosis acelerada en estos pacientes que en su mayoría son adultos jóvenes, aunque la asociación entre APS y el incremento de la incidencia de infarto de miocardio y aterosclerosis periférica es controversial^{26,27,28}.

Recientes avances han definido los eventos moleculares y celulares de la aterogénesis²⁹, actualmente se considera que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria³⁰. Las modificaciones oxidativas de las lipoproteínas, la adhesión de monolitos al endotelio vascular, pueden iniciarse a edades tempranas en personas con riesgo elevado para



ateroesclerosis, la disfunción del endotelio vascular es uno de los eventos iniciales, se acompaña de una disminución de la disponibilidad del óxido nítrico y alteración de su actividad vasodilatadora^{30,31}.

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria multigénica, dislipidemia es el factor etiológico importante en un 50% de los pacientes con enfermedad cardiovascular, otros factores, inmunológicos e inflamatorios pueden modificar los factores de protección endotelial y originar el proceso de aterogénesis en el resto de los casos^{30,31}.

Sin embargo en el síndrome antifosfolípido primario (PAPS) no existe estudios en relación a la presencia de alteraciones de los lípidos con aterosclerosis acelerada o fenómenos trombóticos^{16,17}. Motivo por el decidimos iniciar este estudio en búsqueda de alguna asociación entre PAPS y niveles disminuidos de HDL así como el resto de las alteraciones en los demás lípidos y de encontrar esta alteración, es estudios prospectivos posteriores buscaremos aterosclerosis acelerada en PAPS^{16,17}.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACIÓN: En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, existe un grupo suficiente de pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario, con eventos trombóticos. Hasta el momento no encontramos en la literatura evidencia de alteraciones en los niveles de colesterol HDL asociado a estos eventos trombóticos como los descritos en síndrome antifosfolípido asociado a LES.^{11,14}. Motivo por el cual decidimos realizar este estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PREGUNTA GENERAL

¿Cuál es la relación que existe entre la presentación de eventos isquémicos trombóticos del síndrome antifosfolípido primario con el nivel de lípidos?

PREGUNTAS ESPECÍFICAS

- a) ¿Cuál es la relación que existe entre la presentación de eventos isquémicos trombóticos del síndrome antifosfolípido primario con el nivel de colesterol HDL?

- b) ¿Cuál es la relación que existe entre la presentación de eventos isquémicos trombóticos del síndrome antifosfolípido primario con el nivel de colesterol LDL y triglicéridos?

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

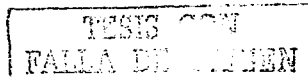
OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación que existe entre la presencia de eventos isquémicos trombóticos del síndrome antifosfolípido primario y los niveles de lípidos.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Determinar la relación que existe entre la presencia de eventos isquémicos trombóticos del síndrome antifosfolípido primario y los niveles disminuidos de colesterol HDL.
- b) Determinar la relación que existe entre la presencia de eventos isquémicos trombóticos del síndrome antifosfolípido primario y los niveles elevados de colesterol LDL y triglicéridos.



HIPÓTESIS

HIPOTESIS GENERAL

En el síndrome antifosfolípido primario si existe relación entre los eventos isquémicos trombóticos y los niveles de lípidos.

HIPOTESIS ESPECÍFICAS

- a) En el síndrome antifosfolípido primario la presencia de eventos isquémicos trombóticos se relaciona con un nivel de colesterol HDL por debajo del rango normal.
- b) En el síndrome antifosfolípido primario la presencia de eventos isquémicos trombóticos se relaciona con un nivel alto de colesterol LDL y triglicéridos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

TRANSVERSAL

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

PROSPECTIVO

RETROLECTIVO

TRANSVERSAL

OBSERVACIONAL

ABIERTO

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes adultos de genero femenino y genero masculino con diagnóstico de síndrome de antifosfolípido primario en seguimiento por los servicios de reumatología y medicina interna y hematología del HECMNSXXI.

TESIS CON
TÍTULO DE GRADUADO

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se seleccionó a los pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario de acuerdo a los criterios de consenso internacional para definir el síndrome antifosfolípido¹⁸, constatado en el expediente clínico que fueron tratados en el servicio de medicina interna, reumatología, endocrinología, o hematología del Hospital de Especialidades CMN. Siglo XXI del IMSS.

Se citó a los pacientes para realizarles la Historia clínica (anexo 1) y se tomó muestra de sangre venosa periférica 5ml, con jeringa plastipack desechable en tubo de ensayo al vacío sin anticoagulante, se llevó al laboratorio para centrifugación y separación del suero, el cual se analizó de la siguiente forma: El perfil de lípidos se determinó previo ayuno de 12 horas bajo una dieta normal, el colesterol total (TC) y los triglicéridos se determinaron mediante el método enzimático (Boehringer Mannheim) en un analizador Hitachi 736-30.

Las lipoproteínas de alta densidad HDL-C serán obtenidas por precipitación de las lipoproteínas de baja densidad (VLDL-C) y las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) por cloruro de Magnesio y ácido fosfotungstico.

La lipoproteína de baja densidad se calculo cuando los triglicéridos fueron menores de 400 mg/dl mediante la fórmula de Friedelwald $C\text{-LDL} = CT - C\text{-HDL} + \text{triglicéridos}/5$. El nivel de C-VLDL fue calculado midiendo el nivel de triglicéridos/5¹⁹ los valores normales y de riesgo de las lipoproteínas se determinaron de acuerdo a las últimas recomendaciones de la National Colesterol Education Program (NCEP)²⁰ anotando los resultados en hoja de recolección de datos ya referida (anexo 1).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes adultos de genero masculino y femenino de 18 a 65 años de edad, con Diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario. Derechohabiente del IMSS que aceptaron participar en el estudio mediante una hoja de consentimiento informado.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Todos los pacientes que presentaron uno de los criterios de exclusión para el diagnóstico de síndrome de antifosfolípido primario (PAPS)¹⁶ (ANEXO 2).

Pacientes en tratamiento con los siguientes medicamentos:

Corticoides, hipolipemiantes, antihipertensivos (betabloqueadores y tiacídicos), estrógenos o progestágenos, cloroquina e inmunosupresores.

Pacientes con diabetes, enfermedad tiroidea, enfermedad hepática, insuficiencia renal.

Pacientes con toxicomanías alcoholismo y tabaquismo.

CRITERIOS DE EXCLUSION

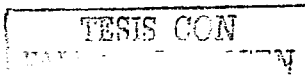
Pacientes que no aceptaron continuar con el estudio

Pacientes que fallecieron durante el estudio

Pacientes que durante el estudio se encontró fenómeno inmunológico agregado previamente no diagnosticado.

CÁLCULO DE LA MUESTRA

Se realizó un estudio piloto de 18 pacientes y posteriormente se efectuará el cálculo del tamaño de la muestra.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó captura de datos en el programa estadístico SPSS, a las variables medidas, con escala nominal, se determinó frecuencias absolutas y porcentajes.

Las variables medidas con escala cuantitativa con distribución normal previa determinación de sesgo y curtosis se calculó, promedio y desviación estándar.

Se consideró como estadísticamente significativo el valor de p menor ó igual a 0.05.

CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio cumple con la norma general y la declaración del Helsinki.

Se solicitó carta de consentimiento informado a los pacientes participantes ya que se les realizó punción venosa para toma de muestra sanguínea.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE

PRESENCIA DE EVENTOS ISQUEMICOS TROMBOTICOS

VARIABLE INDEPENDIENTE

NIVELES DE COLESTEROL HDL

NIVELES DE COLESTEROL LDL

NIVELES DE TRIGLICERIDOS

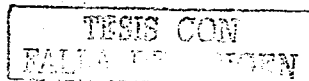
NIVELES DE COLESTEROL TOTAL

DEFINICION DE VARIABLES

EVENTO ISQUEMICO TROMBOTICO

DEFINICION CONCEPTUAL

Es la oclusión de la luz de un vaso sanguíneo por trombos o émbolos, rotura del vaso y lesión o trastornos de la permeabilidad de la pared vascular, con aumento de la viscosidad u otros cambios en la calidad de la sangre.



DEFINICION OPERACIONAL

Se considero la presencia de evento isquémico para un paciente cuando presente datos clínicos de trombosis arterial o venosa diagnóstica por medico tratante.

TIPO DE VARIABLE

-CUALITATIVA NOMINAL

CODIFICACION

-PRESENTE 1

-AUSENTE 0

COLESTEROL HDL

DEFINICION CONCEPTUAL

La lipoproteína de densidad elevada reconocida por su actividad principal en el transporte centrípeto del colesterol, es decir transporte del colesterol sobrante hacia fuera de los tejidos periféricos.

DEFINICION OPERACIONAL

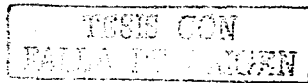
Se considera los niveles de colesterol HDL reportados por el laboratorio considerando rango normal de 35-85 mg/dL.

TIPO DE VARIABLE

CUANTITATIVA NUMERICA

UNIDAD DE MEDIDA

Miligramos por decilitro.



COLESTEROL LDL

DEFINICION CONCEPTUAL

Lipoproteínas de baja densidad, siendo estas lipoproteínas por evidencia epidemiológica las aterogénicas junto con las lipoproteínas de densidad intermedia y de muy baja densidad.

DEFINICIÓN OPERACIONAL.

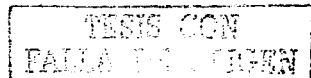
Se consideró los niveles de colesterol LDL reportados por el laboratorio con rango normal de 50-130mg/dL.

TIPO DE VARIABLE

CUANTITATIVA NUMERICA

UNIDAD DE MEDICION

Miligramos por decilitro.



TRIGLICERIDOS

DEFICION CONCEPTUAL.

Los triglicéridos plasmáticos se sintetizan en el hígado regulado por el flujo de sustrato, debiendo determinarse las concentraciones después del ayuno de una noche.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL

Se consideró los niveles de triglicéridos reportados por el laboratorio con rango normal 50-200mg/dL.

TIPO DE VARIABLE

CUANTITATIVA NUMERICA

UNIDAD DE MEDIDADA

Miligramos por decilitro.

**TESIS CON
FALLA DE CUBIEN**

COLESTEROL TOTAL

DEFINICION CONCEPTUAL

Son lípidos del plasma insolubles en agua englobando las 5 clases principales de lipoproteínas basados en su densidad.

DEFINICION OPERACIONAL.

Se consideró los niveles de colesterol total reportados por el laboratorio considerando como rango normal 80-200mg/dL.

TIPO DE VARIABLE

CUANTITATIVA NUMERICA

UNIDAD DE MEDIDA

Miligramos por decilitro.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VARIABLES UNIVERSALES

EDAD

DEFINICION CONCEPTUAL

Es el lapso de tiempo transcurrido a partir de la fecha de nacimiento hasta la fecha de la entrevista.

DEFINICION OPERACIONAL

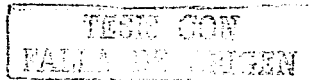
Se anotara la edad medida en años cumplidos referida por el paciente.

TIPO DE VARIABLE

NUMERICA CONTINUA

UNIDAD DE MEDIDA

Años



GENERO

DEFINICION CONCEPTUAL

Es la condición orgánica que distingue al macho de la hembra, lo masculino de lo femenino se toma en cuenta las características físicas.

DEFINICION OPERACIONAL

El referido por el paciente

TIPO DE VARIABLE

CUALITATIVA NOMINAL

CODIFICACION

-MASCULINO 1

-FEMENINO 2

TESIS CON
FALLA DE CALIFICACION

VARIABLES CONFUSIONALES

TIEMPO DE DIAGNÓSTICO

DEFINICION OPERACIONAL

Es el tiempo transcurrido en meses desde el momento del diagnóstico al momento del estudio.

TIPO DE VARIABLE

CUANTITATIVA NOMINAL

UNIDAD DE MEDICION

Meses.

NUMERO DE EVENTOS ISQUEMICOS

DEFINICION OPERACIONAL

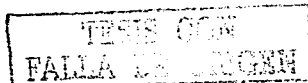
Es el número de eventos isquémicos trombóticos que haya tenido el paciente desde el diagnóstico hasta el momento del estudio.

TIPO DE VARIABLE

CUANTITATIVA NUMERICA

UNIDAD DE MEDICION

Numero de eventos.



FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

El estudio fue factible ya que el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social cuenta con el material para el diagnóstico y el laboratorio equipado para la medición de lípidos. Así como con los pacientes para la realización del presente estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS.

El estudio se efectuó en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con una población de 18 pacientes que cumplieron con el diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido Primario (PAPS), de acuerdo a los criterios publicados con seguimiento a 5 años de la primera manifestación, para descartar la aparición subsiguiente de fenómeno inmunológico¹⁶.

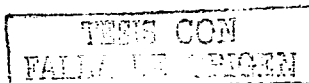
El género femenino ocupó el mayor porcentaje de casos con un 83.3% (15) y el masculino sólo el 16.7 % (3 casos). La edad comprendida fue de 18 a 59 años con una media de 37 ± 11.9 y mediana de 35.5 años.

El objetivo general del estudio fue determinar la relación que existe entre la presencia de eventos isquémicos trombóticos del PAPS y los niveles de lípidos analizando de manera inicial los eventos clínicos. (Figura 1)

- 3 casos presentaron óbitos
- 6 casos con abortos, en 3 de ellas más de un aborto.
- 4 presentaron fenómeno de Raynaud
- 4 livedo reticularis.
- 2 casos de EVC con trombosis arterial
- 2 casos de EVC con trombosis venosa
- 7 casos de trombosis venosa periférica

En uno de los casos la paciente curso con múltiples y trombosis de arteria pulmonar que condiciono HAP.

Dentro de los objetivos específicos se analizó la relación entre los eventos del PAPS con los niveles disminuidos de colesterol de alta densidad (HDL-c). 11 (61.1 %) de los 18 pacientes estudiados, mostraron niveles de HDL-c bajos, lo cual corresponde a riesgo



cardiovascular. Cabe mencionar que en el estado protrombótico asociado a PAPS el corte de colesterol HDL-c menor de 35 mg/dl esta identificado como factor de riesgo ^{8,20}. Figura 2.

Respecto a los objetivos específicos; el EVC mostró una correlación de Spearman de 0.26 respecto a HDL-c bajo. El óbito mostró una R de Pearson de 0.36. El resto de los eventos isquémicos no mostraron resultado significativo de manera individual.

Se analizaron los niveles de inmunoglobulinas para determinar su importancia con la presencia de eventos. Los aCL IgG correlacionaron con el EVC con Spearman de 0.26 en la primera determinación y 0.35 en la última determinación. El óbito mostró un Spearman de 0.47 en la correlación con aCL IgG en la primera determinación y 0.77 en la tercera, encontrando una R de Pearson significativa en esta misma determinación de 0.87.

La aCL IgM fue significativa respecto a la presencia de óbito en la última determinación, con Spearman de 0.77 y una R de Pearson de 0.52. Del mismo modo analizamos a inmunoglobulinas con los niveles de lípidos. Las aCL IgM en la primera determinación mostró un Spearman de 0.41 al asociarse con el colesterol total y la IgG en su tercera determinación con Spearman de 0.40 y una R Pearson de 0.72. El colesterol LDL correlaciono con aCL IgG mostrando un Spearman 0.47 y una R de Pearson de 0.47.

Respecto a los niveles de HDL-c bajo, la correlación con aCL IgG en la última determinación mostró la correlación más significativa con Spearman de 0.89 y una R de Pearson de 0.74. Las aCL IgM en su última determinación tuvo una pobre correlación con HDL-c bajo. Dando un Spearman de 0.44 y una R de Pearson 0.50

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuando se analizaron las IgG con los triglicéridos, se obtuvo una correlación de Spearman de 0.31 en todas las determinaciones, y la aCL IgM asociado a triglicéridos obtuvo un Spearman de 0.36 en la primera determinación y 0.31 en la última.

De tal forma que las aCL IgG mostraron variaciones con respecto a los diferentes niveles de colesterol. Encontrando en la correlación que el colesterol total y LDL-c elevadas se asocian aCL IgG alta. Por otro lado la aCL IgG alta se asocia a HDL-c bajo, esto nos da una correlación inversa.

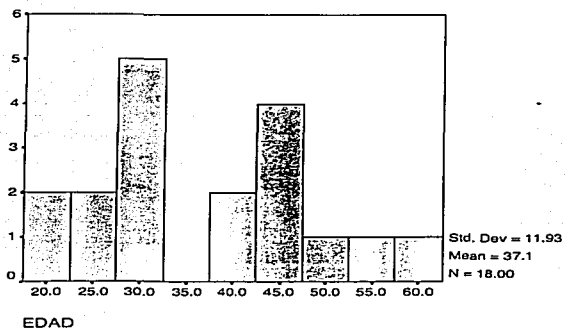
LENS CON
FALLA DE LINGEN

GENERO DE PACIENTES ESTUDIADOS



Gráfica 1

EDAD DE POBLACION DE ESTUDIO



Gráfica 2

TESIS CON
FALLA DE REGISTRO



PORCENTAJE DE COLESTEROL HDL BAJO

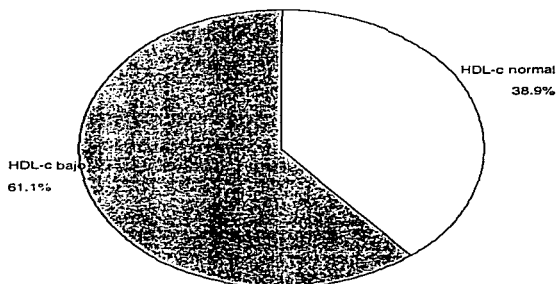


Figura 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

COMPARACION DE NIVELES DE ANTICARDIOLIPINAS Y COLESTEROL HDL

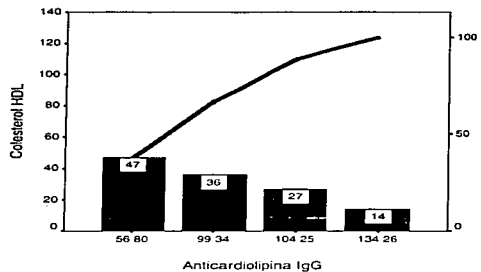


Figura 3

CORRELACION ANTICARDIOLIPINAS IgG Y COLESTEROL HDL

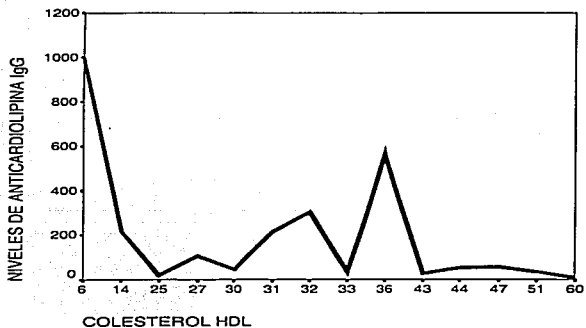


Figura 4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

En pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos asociado lupus eritematoso sistémico, la mortalidad por enfermedad arterial coronaria se atribuye más a la aterosclerosis acelerada que a la vasculitis coronaria^{9,10}

El mecanismo es aun incierto ya que la aterosclerosis acelerada puede o se asocia a la terapia con esteroides, la hiperlipidemia, y síndrome nefrótico, así como al mismo proceso inflamatorio crónico^{11, 12}. En el APS asociado a LES la dislipoproteinemia esta descrita y se caracteriza por niveles bajos de HDL-c y apoproteína A1, y niveles altos de TGC y VLDL-c.^{13, 14, 15.}

No se conoce la relación entre la dislipoproteinemia y PAPS sin embargo los hallazgos en el presente estudio muestra una mayor proporción de pacientes con niveles de colesterol HDL bajos en un 61.1% y una relación inversamente proporcional con TGC y colesterol VLDL.

En un estudio publicado por Lahita en 1993 en la cual se encontró niveles bajos de colesterol HDL en pacientes con niveles altos de anticardiolipinas sobre todo la IgG¹⁴, siendo uno de los hallazgos de mayor peso en nuestro estudio con una correlación de Spearman de 0.89 y una R de Pearson de 0.74. En el estudio antes mencionado mediante la prueba de (ELISA) se encontrarán anticuerpos contra la apolipoproteína A1, el mayor componente de las HDL-c, estos datos fueron obtenidos usando rayos gamma mediante ELISA, por lo tanto la apolipoproteína A1 puede ser un epitope inmunogénico que con el tiempo cambia su estructura estérica^{14,32,33.}

La significancia de estos anticuerpos en el desarrollo de la aterosclerosis es desconocida aunque estos anticuerpos Vs. apolipoproteína A1 fueron encontradas en 32.5% en los pacientes con APS asociada a LES y en 22.9% de los pacientes con PAPS encontrando en su mayoría asociación con EVC¹⁴, sin embargo en nuestro estudio la correlación de

Spearman fue débilmente significativa 0.35. Esta bien documentada la reactividad cruzada entre aFL (aCL) y anticuerpos contra LDL oxidadas^{15,34} La exposición prolongada de fosfolípidos inmovilizados facilita la unión a aFL autoinmunes, la presencia de aFL se asocia a marcadores de peroxidación lipídica y perturbación endotelial²⁴. Estos hallazgos poseen relación en aterosclerosis debido a que los anticuerpos contra LDL-c oxidadas se asocian a aterosclerosis y tienen valor predictivo para infarto de miocardio o ictus futuros³⁵⁻³⁷.

Desafortunadamente, no disponemos de estudios clínicos prospectivos previos que demuestren el papel de los aFL en la aterosclerosis acelerada asociada a niveles bajos de HDL, esto condicionado por el escaso número de pacientes con PAPS que cumplan criterios para un estudio prospectivo, dificulta aún más la posibilidad de evaluarlos.¹⁶ Sin embargo los datos indirectos procedentes de estudios básicos en animales así como observaciones in vitro apoya la opinión de que la sola presencia de de aFL podría ser suficiente para acelerar el desarrollo de la placa aterosclerosa y esto aunado a los niveles de colesterol HDL-c bajos puede jugar un papel importante en la aterosclerosis acelerada en pacientes con síndrome antifosfolípido primario. Estas implicaciones al momento poseen más que un interés meramente académico ya que nos pueden conducir a conclusiones clínicas.

TESIS CON
FALLA DE CALIBRE

CONCLUSION.

Nuestro estudio tiene limitaciones respecto al tamaño de la muestra, favorecido por la rigidez de los criterios empleados según el diagnóstico de PAPS con seguimiento a 5 años empleados (anexo 2) ¹⁵. Sin embargo considerando el objetivo de nuestro estudio se encontró asociación entre PAPS y los niveles de colesterol HDL encontrando en 11 de los 18 pacientes (61.1%) niveles bajos de colesterol HDL con una correlación inversa de Spearman Significativa de 0.89 y una R de Pearson de 0.74 en cuanto a los niveles de aCL IgG y niveles de HDL-c. Así como una correlación directamente proporcional entre colesterol total y los triglicéridos con niveles de aCL IgG e IgM.

La importancia de estos hallazgos aunados a los reportados por Lahita en un estudio publicado en 1993 en pacientes con LES en la cual se encontraron resultados similares respecto al colesterol HDL-c y aCL IgG y anticuerpos contra la lipoproteína A1 fue de 32.5% en pacientes con LES y 22.9% en pacientes con PAPS¹⁴. Cabe mencionar que probablemente muchos de los pacientes tomados como PAPS no reunieran los criterios actuales ya que estos criterios fueron publicados el mismo año de dicha publicación.

Actualmente la presencia de aFL no requiere intervención terapéutica si no existe antecedente de fenómeno trombotico, esto aunado a niveles HDL-c bajo podrá formar parte de la evidencia para la reducción profiláctica de los niveles de aFL y o más importante formar parte de la terapia con anticoagulación y en un futuro en caso de corroborarse enfermedad aterosclerosa justificar el tratamiento de la dislipidemia asociado a la terapia de la anticoagulación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 1
HOJA DE RECOLECCION DE LOS DATOS
DISLIPOPROTEINEMIA Y SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO

Nº caso _____ Fecha _____

Nombre.....Nº afiliación.....

Domicilio.....Teléfono.....

Edad..... Sexo.....

APNP:

G.....P.....A.....C.....Antecedente se abortos Número de abortos

AHF: Antecedente de diabetes mellitus , aterosclerosis antes de los 50 años en algún familiar

APP: DM2 , HTAS Tipo de Tx.....
 Livedo reticularis , Raynaud , Anemia hemolítica , Hipertensión pulmonar , insuficiencia suprarrenal , Tx con esteroides , tabaquismo , alcoholismo , migraña , PTI , EVC
 N° de eventos..... Fecha del último evento..... Trombosis arterial N° de eventos..... Fecha del último evento..... Trombosis venosas , N° de eventos..... Fecha del último evento.....
 evento.....

DX DE SINDROME DE ANTICUERPO ANTIFOSFOLIPIDO

Fecha.....

aCL IgG Concentración.....

aCL IgM Concentración.....

Otros.....

Perfil de lípidos 1ºdeterminación. Fecha.....

Triglicéridos..... Colesterol total.....

Colesterol LDL..... Colesterol HDL.....

ECG (Fecha e interpretación).....

TESIS CON
FALLA DE JUREN

ANEXO 2

CRITERIOS DE EXCLUSION PARA DIAGNOSTICO DE PAPS

La presencia de uno de estos criterios excluye el diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario.

- Eritema malar
- Eritema discoide
- Ulceras orales y/o faringea, excluyendo perforación y/o ulceración del septum nasal.
- Artritis
- Pleuritis, en ausencia de embolismo pulmonar o falla cardiaca izquierda.
- Pericarditis, en ausencia de infarto de miocardio o uremia.
- Proteinuria persistente mayor de 0.5g.por día, debido a glomerulonefritis relacionado con complejo inmune demostrado por biopsia.
- Linfopenia < de $1,0 \times 10^9/L$.
- Anticuerpos anti DNA nativo (detectada por radioinmunoensayo o fluorescencia)
- Anticuerpos a "antígenos nuclear extraíble"
- Anticuerpos antinuclear > 1:320
- Tratamiento con drogas conocidas que induce aPL.

Un seguimiento sobre 5 años después de primera manifestación es necesario para descartar aparición subsecuente de SLE.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

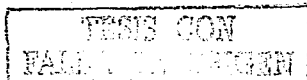
1. Samaritano LR, Gharavi AE, Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome: Immunologic and clinical aspects. *Semin Arthritis Reum* 1990; 20:81-88
2. Santoro SA. Antiphospholipid antibodies and thrombotic predisposition: Underlying pathogenetic mechanism. *Blood* 1994; 83:2389-2392
3. Hughes GVR. Hughes' syndrome: the antiphospholipid syndrome. A historical view. *Lupus* 1998; 7 Suppl (2) 1-4
4. Bermas BL, Schur PH. Pathogenesis of the antiphospholipid antibody syndrome *UpToDate* 1999; 2:1-6
5. Roubey RA. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Reum* 1996; 39:1444
6. Cabral AR, Cabiedes J, Alarcon-Segovia D. Antibodies to phospholipid-free beta 2-glycoprotein-I in patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1995;22:1894
7. Carson CW, Comp PC, Rezaire AR et al. Antibodies to thrombomodulin are found in patients with lupus anticoagulant and unexplained thrombosis. *J Rheumatol* 2000;27:384
8. Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE et al. The bimodal mortality in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60:221-25
9. Bruce IN, Burns RJ, Gladman DD et al. SPECT dual isotope myocardial perfusion images (DIMPI) in women with systemic lupus erythematosus *J. Rheumatol* 1998; 25 (Suppl 52):72
10. Vaarala O. Atherosclerosis in SLE and Hughes syndrome. *Lupus* 1997; 6:489-490
11. Ilowite NT. Premature atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus *J Rheumatol* 2000; 27 (Suppl 58): 15-19
12. George J, Shoenfeld Y. The anti-phospholipid (Hughes) syndrome: a crossroads of autoimmunity and atherosclerosis. *Lupus* 1997; 6:559-560
13. Urowitz MB, Gladman DD. Accelerated atheroma in lupus-background.



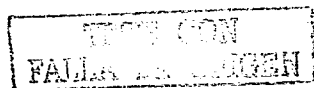
14. Lahita RG, Rivkin E, Cavanaugh, I Romano P. Low levels of total cholesterol, high density lipoprotein, and apolipoprotein AI in association with anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993;36:1566-74
15. Vaarala O, Alftan G, Jaubladnem M et al. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993;341:923-925
16. Piette JC, Wechsler B, Frances C, et al. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:1802-1804.
17. Jerrold SL, Ware B, and Joyce R. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:10:752-763
18. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11
19. Friedewald WT, Levi RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502
20. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. National Cholesterol Education Program: second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II) *Circulation* 1994;89:1329-45
21. Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation* 1998;97:596-601
22. Austin MR. plasma triglyceride as a risk factor for coronary heart disease: the epidemiologic evidence and beyond. *Am J Epidemiol* 1989; 129:249-59
23. Nicoll A, Lewis B. Evaluation of the roles of lipoprotein lipase and hepatic lipase in lipoprotein metabolism: in vivo and in vitro studies in man. *Eur J Clin Invest* 1980;10:487-95

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

24. Benlian P, De Gennes JL, Fourbert L, et al. Premature atherosclerosis in patients with familial chylomicronemia caused by mutations in the lipoprotein lipase gene. *N Eng J Med*; 19:848-54
25. Hughes GRV. *Immunology, lupus and atheroma*. 2000;9:159-60
26. Espinola-Zavaleta N, Bargas BJ, Colemenares-Galvis T, et al. Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Am Heart J* 1999; 137:973
27. Vaarala O et al. Anticardiolipin antibodies and the risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle aged men. *Circulation* 1995;91:23-27
28. Puisieux F, de Groote P, Masy E, et al. Association between anticardiolipin antibodies and mortality in patients with peripheral arterial disease. *Am J. Med* 2000;109:635
29. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perperspective for the 1990s. *nature* 1993;362:801-9
30. Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory Disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26
31. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it Reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:325-33
32. DiNu Ar, Merrill JT, Shen C, Antonov IV, Myones BI, Lahita RG. Frequency of antibodies to the cholesterol transport protein apolipoprotein A1 in the patines UIT SLE. *Lupus* 1998;7:1-7.
33. Assman G, Fanke H. HDL metabolism and atherosclerosis. *J. cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (suppl 9): 515-520.
34. Vaarala O, Puurunen M, Lukka M, et-al. Affinity purified cardiolipin binding antibodies show heterogeneity in their binding to oxidized low density lipoprotein. *Clin Exp Immunol* 1996;104:269-74.
35. Bergmark C, Wu R, De Faire U, et-al. Patiens with early unset peripheral vascular disease have increased levels of antibodies against oxidized LDL. *Arterioscler Throm vasc boil* 1995;15:441-45.



36. Horkko S, Miller E, Dudl E, et-al. Antiphospholipid antibodies are directed against epitopes of oxidized phospholipids. J Clin Invest 1996;98:815-25.
37. Puranen M, Manttan M, Manninen V, et-al. antibodies against oxidized low density lipoprotein predicting myocardial infarction. Arch Intern Med 1994;154:2605-09.



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación 255 del D.F. Unidad de adscripción U. de especialidades,
CPM SSXT.

Autor:
Apellido Paterno López Materno Krafczyk Nombre Senón.

Matrícula 12517940 Especialidad Medicina Fecha Grad. 28/07/2004
Interna.

Asesor:
Apellido Paterno Molina Materno Hurtado Nombre Hugo

Matrícula 5120712 Especialidad Medicina Registro 258/02
Interna.

Título de la Tesis: DISLIPROTEINEMIA Y SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO
PRIMARIO.

Resumen El síndrome antifosfolípido, se define como la asociación de anticuerpos anticardiolipinas (aPL), anticoagulante lúpico (AL) y -- anticuerpos anticardiolipina (ACI), con trombosis arterial o venosa, pérdida fetal/recurrentes y trombocitopenia.

Se incluyeron 19 pacientes del HECMEXXI con diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario, determinando las manifestaciones clínicas asociadas y cuantificación de niveles de lípidos y anticardiolipinas. Se encontró un predominio del sexo femenino (83.7%). Las manifestaciones clínicas fueron: aborto (3 casos), abortos (6 casos), fenómeno de Raynaud (4 casos), livedo reticularis (4 casos), SVC arterial (2 casos), SVC venosa (2 casos), TVE (7 casos) y TEP (1 caso). En el 61.1% se encontraron niveles de colesterol HDL bajo, que correlacionaron con niveles altos de anticardiolipinas IgG.

Palabras Clave
1) Anticardiolipina 2) Colesterol HDL. 3) Síndrome antifosfolípido - primario.
4) Anticoagulante 5) lúpico. Pags. 27. Ilus. 6.

(Anotar el Número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada.)

Para ser llenado por el Jefe de Educación e Investigación Médica.

Tipo de Investigación: Clinica. (cl)

Tipo de Diseño: Transversal. (CL3)

Tipo de Estudio: Prospectivo. (TE 36)

