



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

Anticuerpos anticardiolipina en síndrome coronario recurrente.

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. GERMAN ZAVALA CERNA

ASESOR:

DR. EDUARDO JULIÁN JOSÉ ROBERTO CHUQUIURE VALENZUELA

AGOSTO 2010.



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.

Anticuerpos anticardiolipina en síndrome coronario recurrentes.

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA DR. IGNACIO CHÁVEZ

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de enseñanza.

Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez.

Dr. Eduardo Chuquiure Valenzuela.

Asesor de tesis.

Medico adjunto de Terapia Intensiva Cardiológica.

Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez.

Dr. German Zavala Cerna

Médico residente de Cardiología de tercer año.

Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez.

INDICE

I.	Resumen	3
II.	Introducción	5
III.	Marco teórico	14
IV.	Planteamiento del problema	17
V.	Justificación	20
VI.	Objetivos	21
VII.	Hipótesis	26
VIII.	Diseño del estudio	27
IX.	Análisis estadístico	28
X.	Universo	30

XI.	Programa de trabajo.	32
XII.	Resultados	34
XIII.	Discusión	40
XIV.	Conclusiones	42
XV.	Bibliografía	43
XVI.	Tablas y gráficos	47

I. RESUMEN.

Los pacientes con enfermedad arterial coronaria que carecen de factores de riesgo convencionales son poco comunes en la práctica clínica y especialmente menores de 45 años. Los factores inmunológicos podrían estar asociados en la etiopatogénesis de la aterosclerosis.

Objetivo. Determinar la frecuencia de anticuerpos anticardiolipina en pacientes con síndrome coronario agudo y su relación con nuevos desenlaces (MACE) en el seguimiento a largo plazo en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Diseño del estudio. De manera retrospectiva analizamos a 148 enfermos quienes ingresaron al servicio de urgencias de manera consecutiva del periodo comprendido entre el 21 de abril de 2003 al 31 diciembre del 2009, con diagnóstico de síndrome isquémico coronario agudo, que fueron ingresados en la unidad de cuidados coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Resultados. Cumplieron con los criterios de inclusión un total de 148 pacientes. El punto de corte medido para el nivel de Anticardiolipina fue de 2 GPL. En el momento de comparar los eventos que presentaron durante su estancia hospitalaria se observó diferencia significativa principalmente en la angioplastia electiva siendo mayor en el grupo de pacientes con niveles elevados de anticardiolipina, (con un valor de $p= 0.016$). De los eventos cardiovasculares en el seguimiento a largo plazo se presentó infarto recurrente en el 15.38% de los pacientes en el grupo 1, en comparación con 11.85% del grupo 2, con un valor de ($p= 0.489$). En cuanto al número de angioplastias realizadas durante el seguimiento se encontró diferencia significativa

requiriendo en el 38.46% de los pacientes en el grupo 1 y 12.59% de los paciente en el grupo 2 con valor de ($p < 0.05$). En relación a mortalidad por complicaciones cardiovasculares se presentó en el 23.07% de los pacientes en el grupo 1 y 17.03% de los pacientes en el grupo 2.

En relación a los pacientes que presentaron eventos cardiovasculares mayores a largo plazo en el grupo 1 corresponde al 61.5% en comparación con el grupo 2 donde solo se presentaron en el 34.07% con un valor de ($p < 0.05$).

Conclusiones.

En nuestro estudio observamos que no existe relación con los infartos recurrentes en pacientes con niveles elevados de anticardiolipina, sin embargo en relación a los eventos cardiovasculares mayores a largo plazo se observo diferencia significativa con mayor número de eventos en el grupo de riesgo.

II. INTRODUCCION

En 1845 Virchow ¹ describió tres factores que tienen un papel principal en la formación del trombos en la pared de los vasos:

- los cambios en el flujo sanguíneo
- las modificaciones orgánicas o físicas en las paredes de los vasos
- las alteraciones en la sangre circulante.(hipercoagulabilidad, daño endotelial, turbulencia)

Actualmente estas alteraciones son consideradas como estados de trombofilia y se deben a defectos o anomalías congénitas o adquiridas de diversos componentes del mecanismo hemostático (tanto circulantes como de la pared del vaso) que van a favorecer la formación, persistencia o extensión del trombo.²

Los estados de trombofilia congénitos constituyen diversas alteraciones hemostáticas hereditarias, que afectan generalmente un solo factor de la coagulación o de la fibrinólisis.² Se trata, en general, de situaciones caracterizadas por defecto o disfunción de alguna de las proteínas involucradas en esos sistemas, principalmente la antitrombina-III, proteína C y proteína S, junto con la resistencia a la proteína C activada, las disfibrinogenemias y displasminogenemias.³ Los estados de trombofilia adquiridos comprenden un amplio grupo de condiciones diversas en las que existe un riesgo evidente de aparición de complicaciones tromboembólicas y cuya fisiopatología es compleja, ya que pueden participar simultáneamente diferentes factores del sistema hemostático³. Dentro de esta clasificación se encuentran los anticuerpos antifosfolípidos³.

El Síndrome Antifosfolípido (SAF), también conocido como "Síndrome de Hughes", en honor al Dr. Gram. RV Hughes del Hospital de St Thomas en Londres^{4, 5} (quien lo describió por primera vez en 1983), es una enfermedad rara, sistémica con características autoinmunes, que provoca un estado trombofílico debido a la presencia en sangre de anticuerpos dirigidos contra el complejo protrombina -fosfolípidos ó contra factor de coagulación –fosfolípidos que afectan la conversión de la primera en trombina y la activación de los segundos⁵.

El primer anticuerpo antifosfolípido fue descubierto en 1906 en pacientes con sífilis aunque sólo muchos años después se identificó la cardiolipina (un fosfolípido mitocondrial), como el antígeno más importante en el SAAF⁶.

Pronto se observó que a muchos pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) tenían pruebas serológicas positiva para Sífilis sin evidencia clínica y sexológica de esta enfermedad⁶. En 1983 se desarrolló un inmunoensayo mucho más sensible para la detección de Anticuerpos Anticardiolopinas y pronto se encontró una fuerte correlación entre los anticuerpos asociados al LES y la trombosis^{3,6}.

Hacia 1990, dos grupos independientes descubrieron que algunos Anticuerpos Anticardiolopinas necesitan de la presencia de una proteína plasmática capaz de unirse a los fosfolípidos plasmáticos denominada B2 Glicoproteína I para fijarse a los fosfolípidos aniónicos e inhibe la vía intrínseca de las plaquetas⁷. Los anticuerpos anticardiolopinas al necesitar de este cofactor interfieren con las acciones de la B2 Glicoproteína I favoreciendo los fenómenos trombóticos, por lo cual la trombocitopenia es frecuente en el SAF pero a su vez no es tan severa como para producir hemorragias⁷.

Los anticuerpos clínicamente relevantes se clasifican en 3 subgrupos de acuerdo con el método analítico seguido para su detección⁶:

___ Anticuerpo Anticoagulante Lúpico.

___ Anticuerpos anticardiolipinas.

___ Anticuerpo anti Beta 2 glicoproteína I

Se han propuesto varias teorías para explicar los mecanismos celulares y moleculares a través de los cuales los anticuerpos antifosfolípidos provocan la trombosis⁷:

La primera implica a las células endoteliales que son activadas por anticuerpos antifosfolípidos incrementando la producción de moléculas de adhesión y citoquinas que aumentan el metabolismo de las prostaglandinas⁷. La segunda se centra en el daño del endotelio vascular producido por el oxígeno: la activación de los macrófagos por las lipoproteínas de baja densidad oxidadas, que ocasionan el daño a las células endoteliales⁷.

La tercera hipótesis propone que los anticuerpos antifosfolípidos interfieren o modulan las proteínas que se fijan a los fosfolípidos como la Beta 2 glicoproteína I que se cree es un anticoagulante natural pero cuyas funciones biológicas son desconocidas⁷.

Finalmente la trombosis en el SAF podría ser similar a la trombocitopenia inducida por la heparina, según comparan algunos investigadores, además se ha sugerido que los anticuerpos antifosfolípidos presentes en la superficie externa de la membrana plaquetaria causan daños en las plaquetas provocando un aumento de la captación y destrucción por el sistema retículo endotelial con acortamiento de su supervivencia.⁷

Se ha planteado que el mecanismo de la trombosis obedece a los anticuerpos antifosfolípidos que inhiben la reacción en la cascada de la coagulación catalizada por los fosfolípidos cargados negativamente, además presentan interacción entre estos y activadores antigénicos sobre las plaquetas, células endoteliales y componentes de la cascada de la coagulación que afectan la activación del factor X, la conversión protrombina-trombina, activación de la proteína C y la activación del factor Va induciendo un estado protrombótico que podría afectar igualmente la síntesis de tromboxano por las plaquetas, inhibiendo la síntesis de prostaciclina y activando células endoteliales de adhesión, la producción de factor tisular por células endoteliales como la endotelina-1, activando la secreción de citoquinas proinflamatorias y la modulación del metabolismo del ácido araquidónico que afecta la proteína S.⁸ La hipótesis del segundo golpe (Hit) postula que un defecto subyacente endotelial en la presencia de anticuerpos antifosfolípidos dispara las complicaciones trombóticas.⁸

En presencia de los anticuerpos anticardiolipina aumenta la captación de la LDL oxidada que es vital en todo proceso aterotrombótico.⁸ Los anticuerpos contra la Beta 2 glicoproteína I (B2 GPT-I) son más frecuentes asociados con las manifestaciones trombóticas y se componen de dos subtipos de anticuerpos, uno que se une a superficies aniónicas y otros a superficies no cargadas, últimamente este anticuerpo contra la B2 GPT-I se ha asociado con las manifestaciones neurológicas del síndrome.⁹

Para el diagnóstico positivo se tiene que cumplir los criterios de SAF descritos por el grupo de Harris y Donato Alarcón Segovia que son los siguientes⁹

Criterios Clínicos:

Trombosis vasculares: Uno ó más episodios clínicos de trombosis venosa, arterial ó de pequeños vasos que ocurren en cualquier tejido ú órgano.⁹

Complicaciones del Embarazo: Una ó más muertes no explicadas de fetos morfológicamente normales después de la semana 10 de gestación ó uno ó más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes de la semana 34 del embarazo ó tres ó más abortos espontáneos consecutivos no explicados antes de la semana 10 de gestación.⁹

Criterios de Laboratorios:

Anticuerpos anticardiolipinas: Anticuerpos anticardiolipinas IgG ó IgM presentes en niveles elevados en sangre en dos ó más ocasiones separadas al menos por 6 semanas.^{3,9}

Anticuerpo Anticoagulante Lúpico: Detectados en sangre en dos ó más ocasiones separados por al menos 6 semanas de acuerdo a las guías de Internacionales de Trombosis y Hemostasia.^{3,9}

"El diagnóstico positivo del SAF requiere al menos de uno de los criterios clínicos y al menos de uno de los criterios de laboratorio.^{3,9}

Los anticuerpos antifosfolípidos que no se encuentran incluidos dentro de los criterios de diagnósticos son los siguientes.³

Anticuerpos anticardiolipinas IgA.

Anticuerpos antiB2 Glicoproteína I

Anticuerpos antifosfolípidos dirigidos contra otros fosfolípidos de la Cardiolipina (Ej.; fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina).

El SAF trae muchas complicaciones sobre el sistema cardiovascular y en particular sobre el corazón, como blanco importante en este síndrome, y a la vez como punta de lanza para cardio embolismos sistémicos.¹⁰ por ejemplo

I – A nivel del endocardio:

1. Valvulopatías:

- a. Engrosamiento valvular.
- b. Endocarditis verrugosa.

2. Trombosis Mural.

II— A nivel del Miocardio:

- 1. Cardiopatía Isquémica.
- 2. Trombosis de la microcirculación
- 3. Oclusión de los puentes revascularizados

III—Hipertensión pulmonar.

- 1. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

Varios efectos biológicos de los anticuerpos antifosfolípidos se han demostrado in Vitro que pueden incrementar la actividad endotelial, esta incluye interferencia con la producción y ó liberación de prostaciclina (prostaglandina I 2), aumentando la producción del factor activación plaquetaria , aumentando la actividad del factor tisular e inhibiendo la liberación del activador del plasminógeno, incrementando el inhibidor del activador del plaminógeno e interfiriendo con el sistema de la proteína C y S del endotelio y la trombomodulina dependiente.¹⁰

El potencial trombogénico del SAF puede interferir con las funciones de las plaquetas, monocitos, proteínas plasmáticas y las proteínas plasmáticas involucradas en la coagulación de la sangre y la fibrinólisis.²

A pesar de que se plantea que la lesión histopatológica en el SAF es la oclusión vascular trombótica sin signos de inflamación.²

A nivel del miocardio pueden producirse cardiopatías isquémicas con ó sin infarto del miocardio, trombosis a nivel de la microcirculación y oclusión de puentes revascularizados. La aparición de un infarto del miocardio es multifactorial teniendo el mayor peso (en el 90%) la aterosclerosis coronaria, aunque recientemente se ha demostrado de que los anticuerpos antifosfolípidos están asociados con un aumento del estrés oxidativo disminuyendo las concentraciones de oxido nítrico.¹¹

El estrés oxidativo a su vez contribuye a la aparición de aterosclerosis y en el SAF se evidencia un aumento del estrés oxidativo y se ha observado que los anticuerpos antifosfolípidos afectan el balance oxidación-antioxidación⁵ por ejemplo en investigaciones preclínicas se ha demostrado que el corazón de ratas con aumento de anticuerpos anticardiolipinas IgG e IgM, está disminuida la actividad de la paraoxonasa (PON), y la actividad del oxido nítrico (NO), sin embargo se observa un aumento del estrés oxidativo con elevación de los radicales libres de oxígeno como: el superóxido, el peroxinitrito y la nitrotiroxina.¹¹

Los anticuerpos antifosfolípidos al producir estas afecciones podrían incrementar el riesgo de enfermedad coronaria, acelerando el proceso aterosclerótico de causa inmunológica que junto a la tendencia trombofílica pueden conducir al SAF en menores de 45 años.¹¹

En investigaciones reportadas por Morel y Gesel¹³ en pacientes con Infarto del miocardio y SAF primario, han detectado micro partículas pro coagulantes (MP) circulantes las cuales se han interpretado como marcadores patógenos de incremento de la coagulabilidad la que se relaciones con una diversidad de trastornos derivados de la estimulación de células endoteliales por ejemplo demostraron que las micropartículas de plaquetas de origen endotelial vascular están muy elevadas en los pacientes con Infarto del miocardio y SAF(de tres a 6 veces más que en los pacientes con infarto del miocardio y SAF que en el grupo control). Por lo que la liberación de micro partículas pueden estar contribuyendo al crecimiento de trombos de al desarrollo de trombos intracardíacos e intracoronarios.¹²

Existen otros estudios en pacientes con Síndrome Coronario Agudo y SAF hechos por Veres y Lakos¹⁴ donde demostraron que los anticuerpos ANTIB2 Glicoproteína I IgA estuvieron significativamente más elevados en los pacientes con angina inestable y en el infarto agudo del miocardio con elevación del ST y SAF que en los síndromes coronarios agudos sin SAF además se demostró mayor frecuencia de elevación de los anticuerpos anti B2 GPT I isotipo IgA en los hombres que en las mujeres y mucho más frecuente en los jóvenes que en los ancianos¹⁴.

Se sabe que la aterosclerosis, la mayor causa de morbilidad y mortalidad del mundo occidental, está relacionada con enfermedades como la diabetes mellitus, la dislipidemia, la hipertensión, y con hábitos tóxicos como el tabaquismo. Estas entidades representan los denominados factores de riesgo clásicos.¹⁵ El tratamiento de dichos factores de riesgo ha contribuido al

descenso registrado de la mortalidad relacionada con la aterosclerosis que se ha observado en los países occidentales.¹⁰ Sin embargo, una proporción no despreciable de pacientes con cardiopatía isquémica no presenta dichos factores.¹³ Recientemente se han descrito varios factores de riesgo cardiovascular "nuevos" que pueden ayudar a explicar esta discrepancia. Entre ellos se cuentan la hiperhomocisteinemia, las concentraciones elevadas de lipoproteína A, la alteración del balance entre radicales oxidantes y antioxidantes, la hipercoagulabilidad, el polimorfismo del gen de la enzima convertidora de la angiotensina, la expresión del antígeno leucocitario humano (HLA)-DR, las infecciones crónicas y las alteraciones del óxido nítrico.¹⁶

Los pacientes con enfermedad arterial coronaria que carecen de factores de riesgo cardiovasculares son poco comunes en la práctica clínica y especialmente jóvenes, considerando que los factores inmunológicos podrían estar asociados en la etiopatogénesis de la aterosclerosis. La asociación de anticuerpos anticardiolipina con enfermedad arterial coronaria se mostró en varios estudios.¹⁷

III. MARCO TEORICO

El estado protrombotico en el síndrome antifosfolipidos se ha visto implicado en la patogénesis de la aterosclerosis prematura.² aunque los pacientes con síndrome antifosfolipidos se encuentran con mayor riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos², los factores de riesgo tradicionales de Framingham han mostrado una similitud de los pacientes con síndrome antifosfolipidos y la población general.¹³

Existe evidencia de los diferentes tipos de anticuerpos antifosfolipidos no son similares en cuanto a su contribución en la trombosis y aterogenesis.¹⁴

Anticuerpos antifosfolipidos en la aterogenesis

Los anticuerpos antifosfolipidos ejercen su efecto pro inflamatorio y pro coagulante directamente en las células del endotelio, y los componentes inmune e inflamatorio de la trombosis mediada por auto anticuerpos que podría participar de forma indirecta en la aterogenesis.¹⁰

Anticuerpos anticardiolipina y células endoteliales se han encontrado en pacientes con enfermedad vascular periférica aterosclerótica de forma prematura.¹⁰ En 1993 se propuso por primera vez que los anticuerpos antifosfolipidos podrían estar implicados en la aterosclerosis por interacción con lipoproteínas.¹⁰ Así también se ha encontrado la presencia de auto anticuerpos contra lipoproteína de alta densidad y Apolipoproteína A-1 en pacientes con Lupus, síndrome antifosfolipidos y un alto porcentaje de estos anticuerpos también en reacción cruzada con anticuerpos anticardiolipina.¹⁰

Los anticuerpos anti Beta 2 glicoproteína 1 también se han visto implicados en la aterogenesis creando complejos no dissociables de lipoproteínas de baja densidad con anti Beta 2 Glicoproteína 1 y la reacción cruzada de auto

anticuerpos contra estos complejos incrementan la captación de LDL por los macrófagos para la formación de células espumosas. Además estos auto anticuerpos pueden unir Anti Beta 2 glicoproteína 1 con células endoteliales, contribuyendo a la adherencia de monocitos al endotelio.¹⁰

Infarto de miocardio y anticuerpos antifosfolípidos

La asociación entre el síndrome antifosfolípidos y el incremento en la incidencia de infarto de miocardio aun es controversial.¹⁰ Los niveles elevados de anticuerpos antifosfolípidos se reportaron por primera vez en 1980 en paciente con infarto de miocardio, Hamsten y colaboradores¹⁰ midieron niveles de anticardiolipina en 62 pacientes menores de 45 años de edad que sobrevivieron a un infarto de miocardio documentando niveles elevados en el 21% presentando mayor número de eventos cardiovasculares, en estos pacientes a nivel del miocardio pueden producirse cardiopatías isquémicas con o sin infarto del miocardio, trombosis a nivel de la microcirculación y oclusión de puentes revascularizados.¹⁰ La aparición de un infarto del miocardio es multifactorial teniendo el mayor peso (en el 90%) la aterosclerosis coronaria, aunque recientemente se ha demostrado de que los anticuerpos antifosfolípidos están asociados con un aumento del estrés oxidativo disminuyendo las concentraciones de óxido nítrico¹⁰.

El estrés oxidativo a su vez contribuye a la aparición de aterosclerosis y en el SAF existe evidencia de un aumento del estrés oxidativo y se ha observado que los anticuerpos antifosfolípidos afectan el balance oxidación-antioxidación⁵ por Los anticuerpos antifosfolípidos al producir estas afecciones podrían incrementar el riesgo de enfermedad coronaria, acelerando el proceso

aterosclerótico de causa inmunológica que junto a la tendencia trombofílica pueden conducir al SAF en menores de 45 años¹⁰.

En investigaciones reportadas por Morel y Gesel¹³ en pacientes con Infarto del miocardio y SAF primario, han detectado micro partículas pro coagulantes circulantes las cuales se han interpretado como marcadores patógenos de incremento de la coagulabilidad la que se relaciona con una diversidad de trastornos derivados de la estimulación de células endoteliales, demostraron que las micro partículas pro coagulantes de plaquetas de origen endotelial vascular están muy elevadas en los pacientes con Infarto del miocardio y SAF(de tres a 6 veces más que en los pacientes con infarto del miocardio y SAF que en el grupo control)¹³. Por lo que la liberación de micro partículas puede estar contribuyendo al crecimiento y desarrollo de trombos intracardíacos e intracoronarios¹³.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad arterial coronaria se manifiesta clínicamente en las personas de edad más avanzada, sin embargo, el proceso patológico se inicia en la juventud.²¹

Aunque los datos disponibles de infarto agudo del miocardio (IAM) informan que sólo entre el 2 % y el 6 % del total de infartos ocurren en pacientes menores de 45 años de edad¹³, estudios en pacientes fallecidos menores de 34 años de edad revelan que el 50 % presentan aterosclerosis con afectación de la íntima.²²

La presentación clínica de cardiopatía isquémica en un joven es poco frecuente, de hecho lo convierte en un paciente atípico en relación con el total de la población²¹. Sin embargo, es importante resaltar que los enfermos que acuden en busca de ayuda médica por síntomas de cardiopatía isquémica, pueden representar un pequeño subgrupo si consideramos en general los pacientes sintomáticos y los enfermos con pocos síntomas o con enfermedad subclínica²². Como generalmente los adultos jóvenes sin manifestaciones clínicas no se someten a estudios médicos que comprueben el diagnóstico de una cardiopatía isquémica, seguramente, la prevalencia de esta enfermedad está subvalorada en este grupo poblacional²².

Tuzcu y cols²³, realizaron una investigación basada en ecocardiografía intravascular en corazones trasplantados (edad media del donante: 33,4 ± 13,2 años), y la prevalencia de la enfermedad fue >50 %, y se comprobó la existencia de lesiones coronarias en uno de cada seis adolescentes.

El tabaquismo es el factor de mayor asociación con la cardiopatía isquémica en el adulto joven. En el estudio de Framingham²⁴, el riesgo relativo de cardiopatía isquémica fue 3 veces superior en fumadores de 35 a 44 años de edad, comparado con los no fumadores. El fumar cigarrillos repetidamente produce aumentos bruscos de las catecolaminas, lo que ocasiona lesión de las células endoteliales, con la consiguiente disfunción y lesión de la íntima vascular. El consumo de cocaína, en especial junto al tabaquismo, produce espasmo, rotura de la placa y trombosis por un mecanismo similar pero con mayor intensidad. Las mujeres fumadoras tienen un riesgo similar al de los hombres, pero cinco veces mayor que el riesgo de las mujeres que no fuman²⁴. El tabaquismo junto con la utilización de anticonceptivos orales se asocia con un aumento de 13 veces en la mortalidad por cardiopatía isquémica²⁴.

En el adulto joven con CI, la diabetes mellitus y las dislipoproteinemias frecuentemente están presentes. La relación de estos factores de riesgo con la cardiopatía isquémica es bien conocida, aunque en los jóvenes no se ha estudiado con profundidad.²⁵ Un estudio mostró un aumento significativo de los valores de triglicéridos y de lipoproteína A, junto con disminución del colesterol y de lipoproteínas de alta densidad, en pacientes jóvenes que se les diagnosticó un primer infarto de miocardio, comparados con un grupo control con similar edad y sexo.²⁵ Un hecho interesante fue que se encontró una fuerte agrupación familiar del aumento de lipoproteína A en familiares de primer grado de estos pacientes que eran asintomáticos¹⁹. Los diabéticos insulino dependientes tienen un alto riesgo de padecer cardiopatía isquémica, pero en jóvenes con cardiopatía isquémica sólo se demuestra la diabetes entre un 15-20 %.²⁵

Los antecedentes familiares son reconocidos en muchos de estos pacientes y probablemente constituya una combinación de factores de riesgo que están determinados genéticamente, como por ejemplo la diabetes, alteraciones lipídicas y fenómenos trombóticos, así como la conducta familiar que favorece el hábito de fumar. La hipertensión arterial y el sedentarismo son factores de riesgo establecidos en la cardiopatía isquémica, pero aportan muy poco en este grupo de pacientes.²⁶

Los pacientes con estados de hipercoagulabilidad y enfermedades del tejido conectivo también tienen un riesgo elevado de episodios isquémicos prematuros²⁶.

Aun queda por estudiar con mayor profundidad en los jóvenes el riesgo que aportan las lipoproteínas de baja densidad, de alta densidad. Los jóvenes con CI constituyen un grupo ideal para el estudio de factores de riesgo no convencionales entre los que encontramos los factores procoagulantes el síndrome antifosfolípidos y su relación con niveles elevados de anticardiolipina.

Por lo que consideramos realizar un estudio piloto y seguimiento en un grupo de pacientes con síndromes coronarios agudos en el Instituto Nacional de Cardiología.

V. JUSTIFICACION

Debido a la importancia que actualmente tiene la prevalencia de Anticuerpos anticardiolipina positivos y la posibilidad de que estos anticuerpos estén relacionados con la recurrencia de eventos coronarios, decidimos determinar por medio de este proyecto de investigación una asociación entre estos anticuerpos con los eventos recurrentes de SICA en un periodo de 5 años, en pacientes del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

VI. OBJETIVO DEL ESTUDIO

OBJETIVO PRIMARIO.

Estimar el valor predictivo de niveles séricos de anticardiolipina en pacientes con síndrome coronario agudo y su relación con la recurrencia de nuevos desenlaces a largo plazo en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y largo plazo 6 años.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Comparar la prevalencia de niveles séricos de anticardiolipina en pacientes que presentaron desenlaces. Determinando como desenlace reinfarto, cirugía de revascularización coronaria, deterioro de la clase funcional, nuevo intervencionismo con angioplastia coronaria, así como muerte.

1.0 DEFINICION DE LAS VARIABLES.

Definición operacional de las variables

- **Anticardiolipina.**

Definición operacional: Anticuerpo IgM o IgG dirigida contra la cardiolipina, Se produce en los Linfocitos B del sistema inmunitario y se detecta por técnicas de inmuno ensayo.

Tipo de variable: continua

Escala de medición: GPL (1 unidad GPL se define como la capacidad para fijar 1 microgramo/mililitro de una preparación de suero estándar con anticuerpos anticardiolipina IgG purificados)

Fuente de información: Expediente

1.1 VARIABLES DEPENDIENTES.

- Mortalidad

Definición operacional: Ausencia de signos vitales

Tipo variable: Dicotómica, presencia o Ausencia

Fuente de información Expediente

- Síndrome isquémico coronario agudo.

Definición operacional: Elevación de troponinas séricas asociado a síntomas clínicos de angina o cambios electrocardiográficos compatibles con infarto agudo de miocardio.

Tipo variable: Dicotómica, presencia o Ausencia

Fuente de información Expediente

- Reinfarto

Definición operacional: Elevación de troponinas séricas asociado a síntomas clínicos de angina o cambios electrocardiográficos compatibles con infarto agudo de miocardio, en presencia de un infarto de miocardio previo.

Tipo variable: Dicotómica, presencia o Ausencia

Fuente de información Expediente

- Puntaje obtenido en escala de riesgo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) para síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

Definición operacional. Escala de riesgo que determina predictores independientes de mortalidad a 30 días y a un año. Riesgo bajo de 0 a 3 puntos riesgo bajo, 3 a 7 puntos de riesgo intermedio y mayor de 8 puntos riesgo alto.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: discreta.

Unidad de medición: de 0 a 14 puntos.

Fuente de información: expediente clínico.

- Puntaje obtenido en escala de riesgo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) para síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Definición operacional. Escala de riesgo que determina predictores independientes de presentar eventos como mortalidad, nuevo o infarto recurrente, isquemia recurrente requiriendo revascularización urgente a

los 14 días. Determinando riesgo bajo puntaje de 0 a 3 puntos, riesgo intermedio de 4 a 5 puntos, y riesgo alto de 6 a 7 puntos.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: Discreta.

Unidad de medición: De 0 a 7 puntos.

Fuente de información: expediente clínico.

- Eventos cardiovasculares agudos mayores (MACE).

Definición operacional: presencia de reinfarto, cirugía de revascularización, angioplastia coronaria o muerte.

Tipo variable: Dicotómica, presencia o Ausencia

Fuente de información Expediente

- Clase funcional New York Heart Association (NYHA).¹⁵

Definición operacional: valora la actividad física del paciente con Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC), definiendo cuatro clases en base a la valoración subjetiva que hace el médico durante la anamnesis sobre la presencia y severidad de la disnea.

Clase funcional I: Actividad habitual sin síntomas. No hay limitación de la actividad física.

Clase funcional II: El paciente tolera la actividad habitual, pero existe una ligera limitación de la actividad física, apareciendo disnea con esfuerzos intensos.

Clase funcional III: La actividad física que el paciente puede realizar es inferior a la habitual, está notablemente limitado por la disnea.

Clase funcional IV: El paciente tiene disnea al menor esfuerzo o en reposo, y es incapaz de realizar cualquier actividad física.

Tipo variable: Categórica, ordinal

Fuente de información Expediente

1.2 VARIABLES INDEPENDIENTES.

- Hipertensión arterial sistémica.
- Diabetes mellitus.
- Dislipidemia.
- Insuficiencia renal
- Tabaquismo
- Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo
- Clase funcional New York Heart Association.

VII. HIPÓTESIS.

- **Hipótesis de nulidad.**
 - Los niveles séricos de anticardiolipina no predicen recurrencia de nuevos eventos de SICA.
- **Hipótesis de trabajo.**
 - Los niveles séricos de anticardiolipina se asocian a un incremento de complicaciones mayores a largo plazo y recurrencia de SICA.

VIII. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó un estudio de cohorte para examinar la asociación entre los niveles séricos Anticuerpos anticardiolipina y reinfarto

Estudio observacional, analítico, longitudinal, prospectivo.

La finalidad de evaluar la relación entre un factor y el resultado de la evolución clínica. De manera prospectiva y consecutiva seguimos a los enfermos con diagnóstico de síndrome coronario agudo en periodo marzo a agosto del 2003 a diciembre de 2009.

- Cohorte anidada continua.

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos fueron ingresados por el bioestadístico y un digitador, en forma periódica en una base de datos electrónica en Excel 2007 para Windows, posteriormente para un óptimo desempeño estadístico, la base de datos fue trasladada al sistema SPSS-17, donde se realizó de manera inicial análisis de minería de datos.

Para el contraste y análisis de las diversas variables codificadas declaramos que: Las variables continuas se expresarán en medias y desviación estándar, las variables cualitativas en frecuencias y porcentajes. Para las comparaciones de grupos independientes se utilizará la T de student o su equivalente no paramétrico para las variables continuas con distribución normal y la U de Mann–Whitey para aquellas con distribución no Gaussiana. Se utilizará la prueba exacta de Fisher para la comparación de variables dicotómicas y χ^2 con corrección de Yate para variables ordinales. En la comparación bivariada, la razón de momios que fue calculada para ponderar el riesgo de mortalidad, declaramos utilizar los intervalos de confianza al 95%. Para determinar de manera independiente la probabilidad multivariada de los eventos finales, (mortalidad y reinfarto) realizamos el estadístico de regresión logística múltiple, con el método descrito por Wald (Backward), la bondad de ajuste fue ponderada con el procedimiento reportado por Hosmer y Lemeshow. Para evitar un error tipo uno declaramos un alfa de 0.05 y un poder de 0.80. Realizamos análisis estadístico con el programa SPSS versión 17. De la base de datos con los registros de los pacientes, en donde incluimos a todos los sujetos que ingresaron de manera consecutiva a la unidad coronaria del

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez del 23ro de abril del 2003 al 31 de agosto del 2003.

X. UNIVERSO DE TRABAJO.

Población del estudio:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico de ingreso de síndrome coronario agudo a la unidad de cuidados coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez durante el periodo comprendido de marzo a agosto del 2003.

Criterios de inclusión.

Los pacientes deberán de cumplir con todos los criterios de inclusión para ser elegibles en el estudio:

- Edad igual o mayor 18 años.
- Diagnostico de ingreso de síndrome coronario agudo.
- Medición al ingreso de niveles séricos Anti Cardiolipina.
- Expediente clínico completo.

Criterios de no inclusión.

- Expedientes incompletos.

Criterios de exclusión.

- Pacientes menores de 18 años

- Duda en el diagnóstico de síndrome coronario agudo (Bloqueo de rama izquierda pre existente, dolor atípico, coronarias normales).

XI. PROGRAMA DE TRABAJO.

Materiales y método.

Es un estudio de tipo prospectivo, utilizando la base de datos de 148 pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo que ingresaron a la unidad de cuidados coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en el periodo comprendido del 23 de abril del 2003 al 31 de agosto del mismo año en los cuales se realizó medición de niveles séricos de anticuerpos anticardiolipina

Para determinar el nivel de Anticuerpos anticardiolipina, se obtuvo una muestra por punción venosa con 5 mililitros, al ingreso del paciente en la unidad de cuidados coronarios, de manera inmediata los tubos eran centrifugados a 15,000 revoluciones por minuto, x 15 minutos a -3 C, para su conservación idónea, todas las muestras fueron divididas en 3 alícuotas y se conservaron a -80 C. todas las muestras se procesaron en el laboratorio central del Instituto nacional de cardiología. Se realizo por la prueba estandarizada por medio de ELISA. Los resultados se expresaron en unidades GPL para los anticuerpos anticardiolipina (1 unidad GPL se define como la capacidad para fijar 1 microgramo/mililitro de una preparación de suero estándar con anticuerpos anticardiolipina IgG purificados). Considerando como punto de corte mayor de 2 unidades GPL para anticuerpos anticardiolipina.

La relación de factores como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, dislipidemia, alteración de la función renal, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, fueron estudiados como factores asociados.

En el seguimiento clínico, registramos la evolución clínica como la asociación de eventos adversos, mortalidad, reinfarto, cirugía de revascularización coronaria, nuevo intervencionismo con angioplastia coronaria y deterioro de la clase funcional.

XII. RESULTADOS.

Durante el periodo comprendido del primero de abril del 2003 al 30 de agosto del 2003, incluimos en nuestra base de datos a 148 pacientes, que ingresaron de manera consecutiva a la unidad coronaria del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, procedentes de urgencias, de estos sujetos solamente cumplieron con los criterios de inclusión para el desarrollo de la actual investigación un total de 148, que corresponde al grupo de enfermos que ingresaron con diagnóstico de síndrome coronario agudo. Al cual declaramos como nuestra muestra de trabajo en la presente investigación.

Basados en el estudio de la literatura el punto de corte medido para el nivel de lactato fue 2.0 GPL, cuando sobrepasaba de 2.1 GPL lo considerábamos como una cifra de valor elevado, considerando el primer grupo a los paciente con niveles de anticardiolipina en suero mayor de 2 GPL y el segundo grupo los pacientes con niveles de anticardiolipina en suero menor de 2 GPL.

Dentro de las características generales de los pacientes (tabla 1, Gráfico1) observamos que la edad promedio era de 60.46 ± 12.42 años con niveles séricos anticardiolipina elevado comparados con el grupo con anticardiolipina no elevado en donde determinamos 62.55 ± 13.13 años. El peso promedio era de 76.15 ± 9.93 kilogramos para el grupo 1 comparados, con el grupo 2 el peso promedio fue de 70.59 ± 11.05 kilogramos con una ($p= 0.083$). Por grupo de género, el femenino mostró 31.72 % ($p= 0.756$) comparado con 68.28% del género masculino ($p=0.482$).

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular (tabla 2, gráfica2). Los pacientes con hipertensión arterial sistémica en el grupo 1 con 46.15% comparado con 57.03% de los pacientes del grupo 2 ($p=0.646$), así mismo los pacientes con diabetes mellitus mostraron menor elevación de anticardiolipina en suero 38.46% comparado con 48.14% del grupo con niveles de anticardiolipina normales ($p= 0.446$). Los pacientes con dislipidemia en el grupo 1 se presentaron en un 46.15% comparado con 47.40% del grupo 2 ($p= 0.582$). Así mismo la relación de los pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio previo fue del 69.23% en el grupo 1 comparado con 57.77% del grupo 2 con un valor de ($p=0.642$) No se encontró ningún paciente con antecedente de evento vascular cerebral en el grupo 1 comparado con el 2.96% del grupo 2.

La relación mostrada entre el riesgo TIMI de los pacientes sin elevación del segmento ST en el grupo1 fue de 4.20 ± 1.03 comparada con 4.29 ± 1.35 del grupo 2. En cuanto al riesgo TIMI de los pacientes con elevación del ST en el grupo1 fue de 2 ± 1 comparada con 3.93 ± 2.6 del grupo 2 ($p=0.046$). En relación al tiempo de evolución de infarto se presentaron con 18.076 ± 5.624 horas de retraso los pacientes del grupo1 comparado con 17.542 ± 1.713 horas de retraso de los pacientes en el grupo 2 ($p= 0.927$). Siendo mas de 48 horas de retraso un promedio de 46.15% en los pacientes en el grupo 1 comparado con 33.85% de los pacientes en el grupo 2 ($p= 0.759$).

En relación a los estudios de laboratorio realizados al ingreso (Tabla2, gráfica 3), observamos que los niveles de creatina fosfo cinasa (CPK) en el primer y segundo grupo fueron de 839.54 ± 275.69 UI/L, 438.73 ± 65.61 UI/L respectivamente ($p=0.080$). Para los niveles de CPK fracción MB los niveles

séricos fueron 42.28 ± 16.87 ng/dl para el primer grupo y 26.71 ± 3.94 ng/dl para el segundo grupo ($p= 0.258$). Se realizaron niveles séricos de Toponina I, el primer grupo fue de 9.76 ± 5.47 ng/dl y 8.56 ± 3.41 ng/dl para el segundo grupo con un $p= 0.915$). En cuanto a los niveles de leucocitos el primer grupo tenía $10392.31 \pm 3218/\text{ml}^3$, el segundo $10127.41 \pm 3218/\text{ml}^3$ ($p= 0.903$). En cuanto a los niveles de plaquetas el primer grupo tenía $21546.54 \pm 54794.48/\text{ml}^3$ y el segundo $242733.33 \pm 104779/\text{ml}^3$ ($p=0.357$).

En cuanto a los niveles de glucosa, 185.69 ± 89.30 mg/dl para el primer grupo, 170.04 ± 82.022 mg/dl para el segundo ($p=0.515$). Por último se determinó la fracción de eyección en las primeras 24 horas de ingreso siendo de $48.85 \pm 11.408\%$ para el grupo 1 y $47.16 \pm 10.505\%$ para el grupo 2 con una ($p=de 0.617$). Sin observar diferencia significativa entre los 2 grupos de acuerdo a los estudios realizados, proporcionando así un grupo más homogéneo.

En cuanto a la clase funcional (NYHA) documentada al ingreso (Tabla 3, Gráfica 4). Los pacientes del grupo 1 se encontró el 46.15% en clase I, 38.46% en clase II, 7.96% en clase III y 7.96% en clase funcional IV, en comparación con el grupo II con 32.59% en clase I, 46.66% en clase II 17.03% en clase III y 3.70% en clase funcional IV. Con un valor de ($p= 0.589$) Sin observar diferencia significativa entre los 2 grupos.

En cuanto a los eventos que se presentaron durante la estancia hospitalaria (Tabla 4, Graficas 5, 6,7). En pacientes considerados de de bajo riesgo (grupo 2) el principal evento que presentaron durante su estancia hospitalaria fue angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) electiva

(26.66%), ACTP de urgencia (10.37%), posteriormente arritmias(18.51%) como taquicardia ventricular (7.4%), Bloqueo auriculo ventricular de tercer grado (3.7%) fibrilación ventricular (3.7%), fibrilación auricular (2.22%), presentaron estado de choque (10.37%), ventilación mecánica invasiva (5.18%), colocación de balón de contrapulsación intraaórtica (5.92%), proceso infeccioso diferente a pulmonar (4.44%), infección pulmonar (3.7%) y sepsis (4.44%). Se requirió ACTP de rescate (1.48%) se presentó fenómeno de no reflujo (9.62%), insuficiencia renal (5.18%), hemorragia (3.70%). Para los pacientes del grupo 1 considerados como de riesgo alto, el principal evento que presentaron durante su hospitalización fue ACTP electiva (61.53%), no se requirió de ACTP de urgencia. Se presentó fenómeno de no reflujo en (7.69%) presentaron arritmias (15.38%) fibrilación ventricular (7.69%), bloqueo auriculo ventricular de tercer grado (7.69%) insuficiencia renal (15.38%), En este grupo de pacientes no se presentó estado de choque, ventilación mecánica invasiva, infección hemorragia. tampoco se requirió de angioplastia de rescate o colocación de balón de contra pulsación intra aórtico.

En el momento de comparar el evento que presentaron los pacientes durante su estancia hospitalaria entre los dos grupos de riesgo (Tabla 4), el grupo que requirió mayor ACTP de urgencia fue el grupo de 2, sin ser significativa la diferencia con respecto al grupo 1 ($p= 0.249$), a diferencia de la angioplastia electiva siendo mayor en el grupo 1 estadísticamente siendo significativa ($p=0.016$). En relación a ACTP de rescate solo se requirió en pacientes del grupo 2 con una ($p=0.201$), el fenómeno de no reflujo se presentó en ambos casos sin diferencia significativa ($p= 0.067$). En relación a las arritmias que se presentaron, fueron más frecuentes en el grupo 2, sin

diferencia significativa, para taquicardia ventricular ($p=0.650$), fibrilación auricular 0.295, bloqueo AV completo una ($p= 0.485$). Los procesos infecciosos se presentaron con mayor frecuencia en el segundo grupo siendo infección no pulmonar la más frecuente pero sin ser tener diferencia significativa ($p= 0.498$) y para los que requirieron ventilación mecánica también fue más frecuente en el grupo 2 ($p= 0.708$), los eventos de insuficiencia renal y hemorragia en ambos grupos sin diferencia estadística ($p= 0.180$).

De acuerdo a los hallazgos en electrocardiograma de ingreso (Tabla 5, Gráfica 8) la alteración más frecuente que presentó el grupo 1 fue indeterminado 30.76% elevación del segmento ST 23.07%, depresión del segmento ST 15.38%, seguido de electrocardiograma normal 7.69%, onda Q patológica 7.69%, onda T negativa 7.69%, bloqueo completo de rama izquierda del haz de His 7.69%, ninguno de estos pacientes presentó onda T acuminada. Para los pacientes del segundo grupo, la alteración electro cardiográfica más frecuente fue elevación del segmento ST 33.33%, onda Q (18.51%), onda T negativa 17.77% depresión del segmento ST 17.69%, seguido por indeterminado (5.18%), electrocardiograma normal (4.6%), bloqueo completo de rama izquierda del haz de His 2.22% y onda T acuminada en 1.48% sin diferencia estadística.

En relación a los eventos cardiovasculares en el seguimiento a largo plazo (Tabla 6, Gráfica 9) en el grupo 1 con infarto recurrente en el 15.38% en comparación con el grupo 2 de 11.85% con un valor de ($p= 0.489$), en relación a los episodios de angina recurrente en el grupo 1 de 30.76% en comparación con el grupo 2 donde se presentó en el 14.07% ($p=0.121$). En cuanto a angioplastias realizadas durante el seguimiento se encontró diferencia

significativa requiriendo en el 38.46% de los pacientes en el grupo 1 y 12.59% de los paciente en el grupo 2 ($p=0.026$). Se requirió de cirugía de revascularización en 23.07% para el grupo 1 y 19.25% para el grupo 2($p=0.110$). en relación a mortalidad por complicaciones cardiovasculares en el 23.07% de los pacientes en el grupo 1 y 17.03% de los pacientes en el grupo 2. ($p=0.299$).

En relación a los pacientes que presentaron eventos cardiovasculares mayores a largo plazo (Tabla 7, Gráfica 10) en el grupo 1 corresponde al 61.5% en comparación con el grupo 2 donde solo se presentaron en el 34.07% con un valor de ($p= 0.049$).

Análisis de seguimiento

En el periodo de seguimiento la supervivencia media acumulada de los pacientes que tuvieron seguimiento en este estudio fue de 75.3% a 2352 días (5 años). Gráfico 1.

En el seguimiento de los pacientes la supervivencia media acumulada a 2200 días en presencia de re infarto de miocardio fue discretamente superior en los pacientes con niveles de anticardiolipina mas elevado (Long Rank 0.528). Gráfico 2.

En relación a los pacientes que se presentaron eventos cardiovasculares mayores la supervivencia media acumulado a 3 años fue mayor en los pacientes que tenía niveles de anticardiolipina mayor de 2 GPL (Long Rank 0.267). Gráfico 3.

XIII. DISCUSIÓN.

En este estudio se analizó la correlación de síndrome coronario agudo, con niveles séricos de anticardiolipina en suero y la probabilidad para predecir reinfarto, también se consideró la relación de infarto en pacientes menores de 45 años de edad in factores de riesgo cardiovascular, a diferencia de otros estudios donde se han analizado los niveles de anticardiolipina en pacientes con síndrome coronario agudo con diferentes puntos de corte y su correlacion para predecir reinfarto como lo observado en el estudio realizado por Androniki y Arthur 13 donde se evidencio que con niveles séricos de anticardiolipina por arriba de 12.5 GPL como factores de riesgo independientes para presentar eventos cardiovasculares recurrentes¹³, a diferencia de nuestro estudio la prevalencia de niveles anticardiolipina por arriba de 12.5 GPL fue menor, así mismo no se identifico como factor de riesgo independiente para re infarto de miocardio, sin presentar diferencia estadística significativa ($p= 0.489$).

Los pacientes con antecedente de tabaquismo mostraron discreta elevación en los niveles de anticuerpos anticardiolipina, sin embargo sin significado estadístico, por lo tanto consideramos que los pacientes con antecedente de tabaquismo no es factor independiente para desarrollar niveles elevados de anticuerpos IgG anticardiolipina.

Las complicaciones durante la hospitalización asociadas a niveles altos de anticuerpos anticardiolipina no mostraron un significado estadístico importante únicamente observando una tendencia mayor a procedimiento de angioplastia electiva en pacientes con niveles altos de anticuerpos anticardiolipina IgG. ($p=0.016$).

Existen otros estudios en pacientes con Síndrome Coronario Agudo y SAF hechos por Veres y Lakos¹² donde demostraron que los anticuerpos anticardiolipina estuvieron significativamente más elevados en la angina inestable y en el infarto agudo del miocardio con elevación del ST y SAF que en los síndromes coronarios agudos sin SAF además se demostró mayor frecuencia de elevación de los anticuerpos anticardiolipina en los hombres que en las mujeres y mucho más frecuente en los jóvenes que en los ancianos.

A diferencia de nuestro estudio la edad de presentación principalmente en menores de 45 años de edad no se logro determinar una diferencia estadística significativa con niveles de anticuerpos anticardiolipina IgG, sin embargo la cantidad de pacientes ingresados con edad menor de 45 años fue insuficiente para determinar diferencia estadística.

Considerando los eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento a largo plazo podemos observar la tendencia a un mayor número de eventos en el grupo con niveles elevados de anticuerpos anticardiolipina IgG con diferencia estadística significativa, ($p=0.049$). Sin embargo en las curvas de supervivencia a largo plazo no se logra definir esta asociación ya que la mortalidad a 5 años fue similar en ambos grupos.

XIV. CONCLUSIONES.

Como se ha descrito previamente, la muerte por enfermedad cardiovascular ocupa el 1er. lugar en países desarrollados y en vías de desarrollo, por ello se debe optimizar en las medidas generales de prevención de salud y mejorar las opciones de tratamiento médico. Debido al incremento de la cardiopatía isquémica es necesario continuar estudiando factores de riesgo asociados que nos ayuden a determinar los pacientes de alto riesgo en edades tempranas y aquellos con riesgo de re infarto en quienes los factores de riesgo habituales definidos por el estudio Framingham no están presentes.

Si bien en nuestro estudio se logro correlacionar los anticuerpos anticardiolipina IgG con el riesgo de presentar eventos cardiovasculares mayores en un seguimiento a 5 años, mas no así con presentar un nuevo infarto. Por otro lado se trato de correlacionar los niveles de anticardiolipina elevados en pacientes menores de 45 años, sin embargo por la limitación de pacientes de esta edad no se logro estable diferencia estadística significativa, Así también en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular y presencia de síndrome coronario agudo. Por tal motivo como se esta estudiando en la actualidad es necesario realizar estudios en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular con un mayor numero de pacientes para definir si en nuestra población se podrían tomar en cuenta los niveles de anticardiolipina como factor de riesgo independiente.

XV. BIBLIOGRAFÍA.

1. Virchow R: Phlogose und thrombose in Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Mediän. Frankfurt, Van Meidlinger Sohn, 1856, pp 458-636. Cita del libro: Hemostasis and Thrombosis. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW. 1994.
2. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101: 1827-32.
3. The Antiphospholipid Syndrome NEJM
J. S. Levine, D. W. Branch, and J. Rauch - 7 Mar, 2002
4. 4.- Hughes GRV. The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 3: 285-286.
5. 5.- Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. The anticariolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 486-489.
6. Antiphospholipid syndrome: an overview John G. Hanly CMAJ • JUNE 24, 2003; 168 (13)
7. Meroni PL, Del Papa N, Raschi E, et al. b2-Glycoprotein I as a 'cofactor' for anti-phospholipid reactivity with endothelial cells. *Lupus* 1998; 7:Suppl 2:S44-S47.
8. Myones BL, Mccurdy D. The Antiphospholipid syndrome: immunological and clinical aspect. Clinical spectrum and treatment. *J Rheumatol* 2000; 27: 20-2
9. Cabral AR., Alarcon-Segovia D. Autoantibodies in SLE. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 387-392.

10. The Role of Antiphospholipid Syndrome in Cardiovascular Disease Brian R. Long, MDa,* , Ferdinand Leya, MDb Hematol Oncol Clin N Am 22 (2008) 79–94
11. Delgado Alves, J.; Mason, L. J. Ames, P. R. J.; Chen, P. P.; Rauch, J.; Levine, J. S. Antiphospholipid antibodies are associated with enhanced oxidative stress, decreased plasma nitric oxide and paraoxonase activity in an experimental mouse model . Rheumatology, Volume 44, Number 10, 1 October 2005, pp. 1238-1244(7)
12. Matsuura, E.; Kobayashi, K.; Inoue, K.; Lopez, L.R.; Shoenfeld, Y. Oxidized LDL/ β 2-glycoprotein I complexes: new aspects in atherosclerosis Lupus, Volume 14, Number 9, September 2005
13. Morel O, Jesel L, Freyssinet JM, Toti F. Elevated levels of procoagulant microparticles in a patient with myocardial infarction, antiphospholipid antibodies and multifocal cardiac thrombosis. Thromb J. 2005 Oct 11;3(1):15
14. Veres K, Lakos G, Kerényi A, Szekanecz Z, Szegedi G, Shoenfeld Y, Soltész P. Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome. Lupus. 2004;13(6):423-7.
15. Braunwald heart disease 8 ed
16. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. Mallika V - Angiology - 01-OCT-2007; 58(5): 513-22
17. Keith W Muir MSc MRCP Anticardiolipin antibodies and cardiovascular disease Journal of the royal society of medicine Volume 88 August 1995

18. Androniki Bili, MD; Arthur J. Moss, MD; Anticardiolipin Antibodies and Recurrent Coronary Events *Circulation* 2000;102:1258-1263
19. Zuckerman E, Toubi E, Shiran A, et al. Anticardiolipin antibodies and acute myocardial infarction in non-systemic lupus erythematosus patients: a controlled prospective study. *Am J Med.* 1996;171:381–386.
20. Vaarala O, Manttari M, Manninen V, et al. Anticardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation.* 1995;91:23–27.
21. Navas-Nacher EL, Colangelo L, Beam C, Greenland P. Risk factors for coronary heart disease in men 18 to 39 years of age. *Ann Intern Med* 2001;134:433-9.
22. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Young Study. *JAMA* 1999;281:727-35.
23. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001;103:2705-10
24. Kannel W, McGee D, Castelli W. Latest perspectives on cigarette smoking and cardiovascular disease: the Framingham Study. *J Card Rehabil* 1984;4:267-77.
25. Isser HS, Puri VK, Narain VS, Saran RK, Dwivedi SK, Singh S. Lipoprotein (a) and lipid levels in young patients with myocardial infarction and their first-degree relatives. *Indian Heart J* 2001;53:463-6.

26. Iribarren C, Sidney S, Bild DE . Association of hostility with coronary artery calcification in young adults: CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. JAMA 2000;283:2546-51

XVI. TABLAS Y GRÁFICOS.

Tabla I. características generales de los 148 pacientes que ingresaron con diagnóstico de síndrome coronario agudo.

	Anticardiolipina >2GPL (n=13)	Anticardiolipina <2GPL (n= 135)	p
Edad	60.46±12.42	62.55±13.13	0.584
Edad< 45 años	1	4	0.276
Peso	76.154± 9.93	70.59±11.05	0.083
IMC	27.010± 3.21	26.407± 3.27	0.526
Hombre	6.7 %(10)	61.4%(91)	0.482
Mujer	2.02%(3)	29.7%(44)	0.756
SICA CEST TIMI	2±1	3.93±2.6	0.047
SICA SEST TIMI	4.20±1.03	4.29±1.35	0.434
Diabetes Mellitus	5 (38.46%)	65 (48.14%)	0.446
Hipertensión arterial sistémica	6(46.15%)	77(57.03%)	0.646
Tabaquismo	11(84.61%)	90(66.66%)	0.570
EVC	-	4(2.96%)	0.396
Antecedente IAM	9(69.23%)	78(57.77%)	0.642
Dislipidemia	6(46.15%)	64(47.40%)	0.582
Horas de retraso	18.076±*5.624	17.542±*1.713	0.927
➤ 48 horas	6(46.15%)	46(33.85%)	0.759

Tabla 2. Estudios de Laboratorio medidos al ingreso

	Anticardiolipina >2GPL (n=13)	Anticardiolipina <2GPL (n= 135)	P
CPK	839.54±*275.69	438.73±*65.61	0.080
CPK MB	42.28±* 16.87	26.71±*3.94	0.258
Troponina I	9.76±*5.47	8.56±*3.41	0.915
Leucocitos	10392.31±3218	10127.41±3218	0.903
Plaquetas	21546.54±54794.48	242733.33±104779	0.357
Glucosa	185.69±89.30	170.04±82.022	0.515
FEVI	48.85±11.408	47.16±10.505	0.617

Tabla 3. Clase funcional NYHA

	Anticardiolipina >2GPL (n=13)	Anticardiolipina <2GPL (n= 135)
Clase I	6 (46.15%)	I 44(32.59%)
Clase II	5 (38.46%)	II 63(46.66%)
Clase III	1 (7.69%)	III 23(17.03%)
Clase IV	1 (7.69%)	IV 5 (3.70%)

P 0.589

Tabla 4. Eventos durante estancia hospitalaria

	Anticardiolipina >2GPL (n=13)	Anticardiolipina <2GPL (n= 135)	p
ACTP de urgencia	-	14 (10.37%)	0.249
ACTP electiva	8 (61.53%)	36 (26.66%)	0.016
ACTP de rescate	-	2(1.48%)	0.201
Fenómeno de no reflujo	1(7.69%)	13(9.62%)	0.067
TV	1(7.69%)	10(7.40%)	0.650
BAV	1(7.69%)	5(3.70%)	0.485
TSV	-	2(1.48%)	0.195
FV	-	5 (3.70%)	0.237
FA	-	3(2.22%)	0.295
Choque	-	14 (10.37%)	0.259
BIAC	-	8 (5.92%)	0.814
Ventilación Mecánica Invasiva	-	7(5.18%)	0.708
Infección	-	11 (8.14%)	0.350
Infección pulmonar	-	5 (3.70%)	0.498
Sepsis	-	6 (4.44%)	0.570
Insuficiencia renal	2(15.38%)	7(5.18%)	0.180
Hemorragia	-	5(3.70%)	0.627

- No presentaron complicación.

ACTP. Angioplastia coronaria transluminal percutánea.**TV.** Taquicardia ventricular. **BAV.** Bloqueo auriculo-ventricular completo.**TSV.** Taquicardia supraventricular. **FA.** Fibrilación auricular. **BIAC.** Balón intraaórtico de contrapulsación.

Tabla 5. Hallazgos en electrocardiograma de ingreso.

	Anticardiolipina > 2 GPL (n=13)	Anticardiolipina <2.0 GPL (n=135)
Normal	1(7.69%)	6(4.6%)
Depresión del segmento ST	2(15.38%)	23 (17.69%)
Elevación del segmento ST	3(23.07%)	45(33.33%)
Onda Q	1(7.69%)	25(18.51%)
Onda T negativa	1(7.69%)	24(17.77%)
Onda T acuminada	0	2(1.48%)
BCRIHH	1(7.69%)	3(2.22%)
Indeterminado	4(30.76%)	7(5.18%)

P 0.049

BCRIHH. Bloqueo completo de rama izquierda del haz de His.

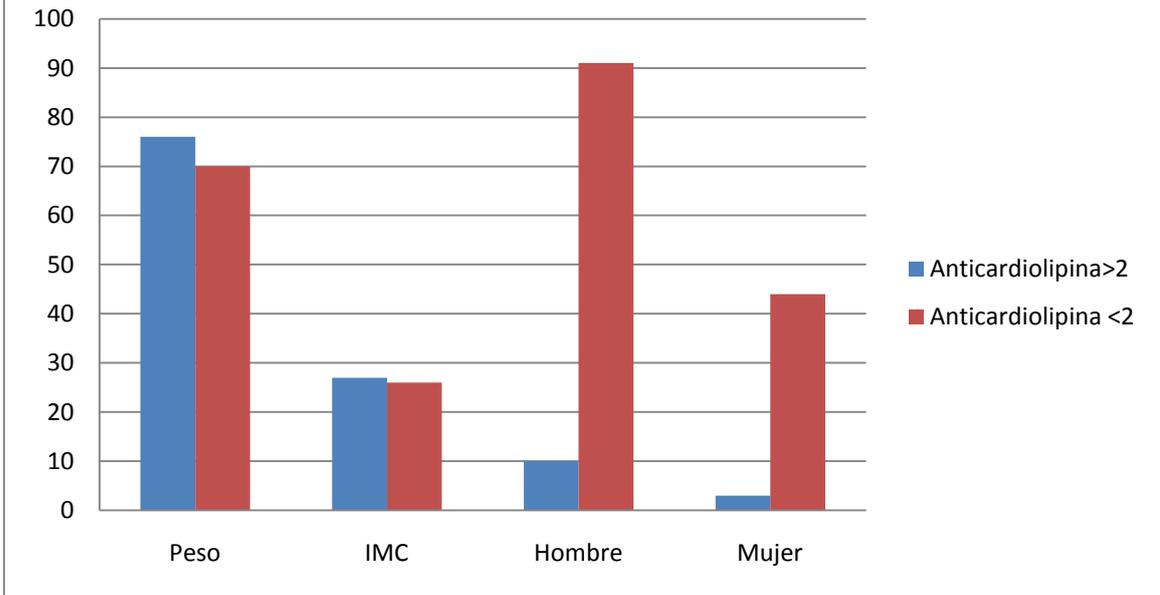
Tabla 6. Eventos cardiovasculares en el seguimiento a largo plazo.

	Anticardiolipina Mayor de 2.0 GPL 2.1 (n=13)	Anticardiolipina Menor de 2.0 GPL 2.1 (n=135)	p
Angina recurrente	4(30.76%) IC95%(0.812-7.189)	19(14.07%) IC95%(0.733-1.081)	0.121
Infarto recurrente	2(15.38%) IC95%(0.316-5.453)	16(11.85%) IC95%(0.818-1.153)	0.489
ACTP	5(38.46%) IC95%(1.289-9.941)	17(12.59%) IC95%(0.655-1.040)	0.026
Cirugía de revascularización coronaria	3(23.07%) IC95%(0.0.362-4.189)	26(19.25%) IC95%(0.855-1.120)	0.110
Muerte	3(23.07%) IC95%(0.416-4.762)	23(17.03%) IC95%(0.831-1.118)	0.299

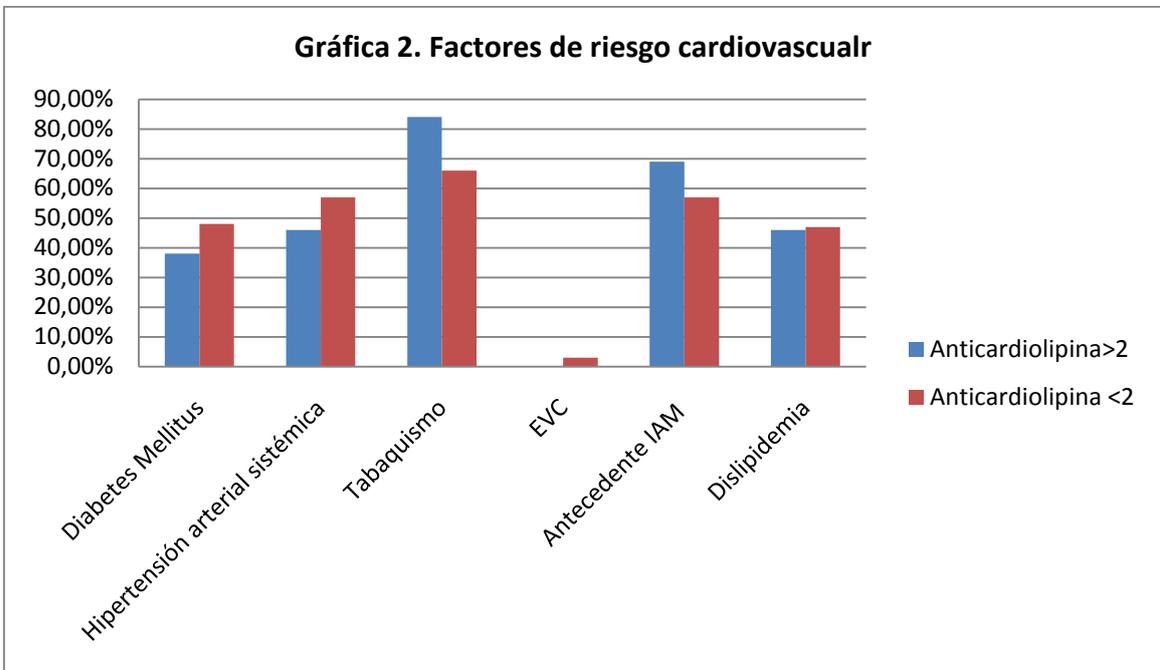
Tabla 7. Eventos cardiovasculares mayores a largo plazo (MACE).

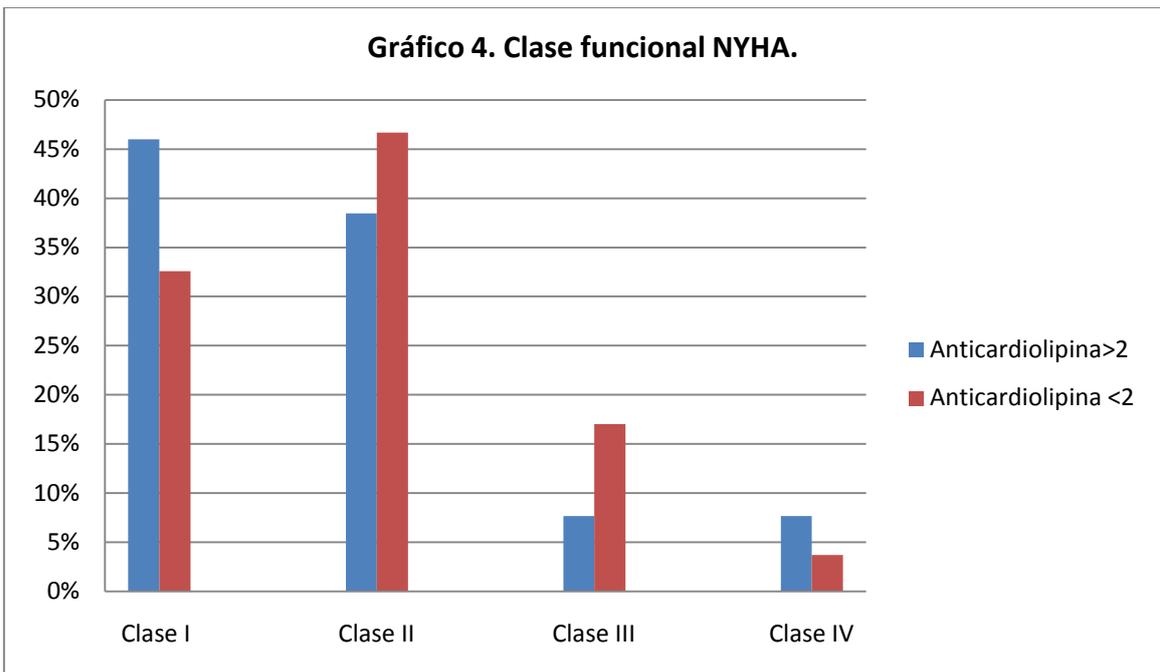
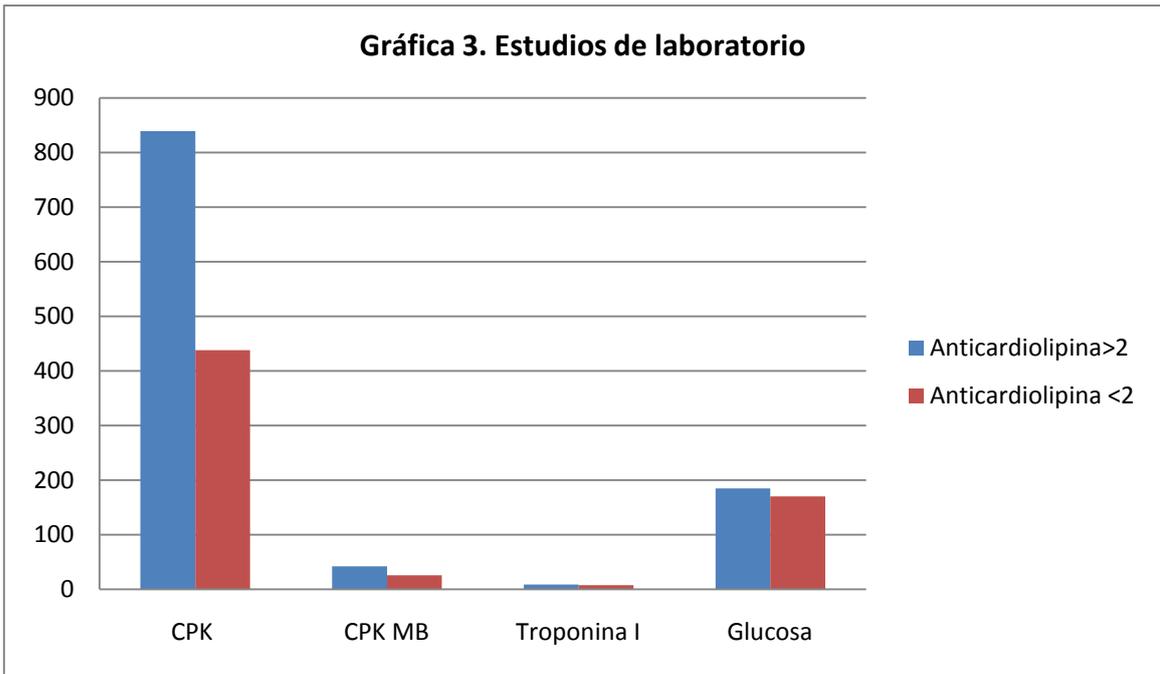
Anticardiolipina	MACE	No MACE	IC 95% P (0.049)
Menor de 2.0 GPL	46(34.07%)	8(65.93%)	(0.797-1.016)
Mayor de 2.0 GPL	8(61.5%)	5(38.5%)	(0.959-8.088)

Gráfica 1. Características generales de los pacientes

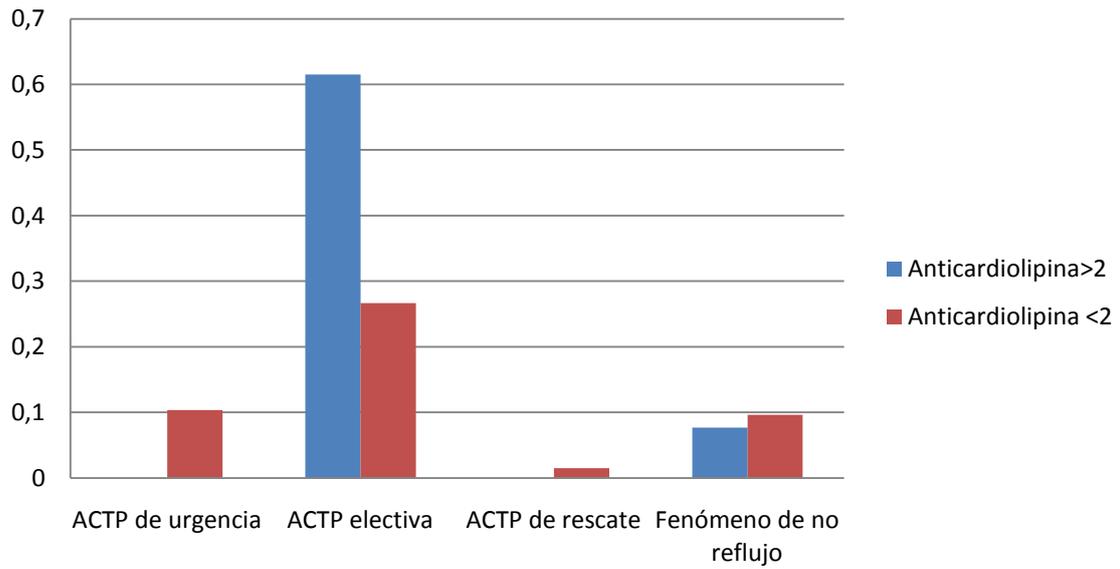


Gráfica 2. Factores de riesgo cardiovascular

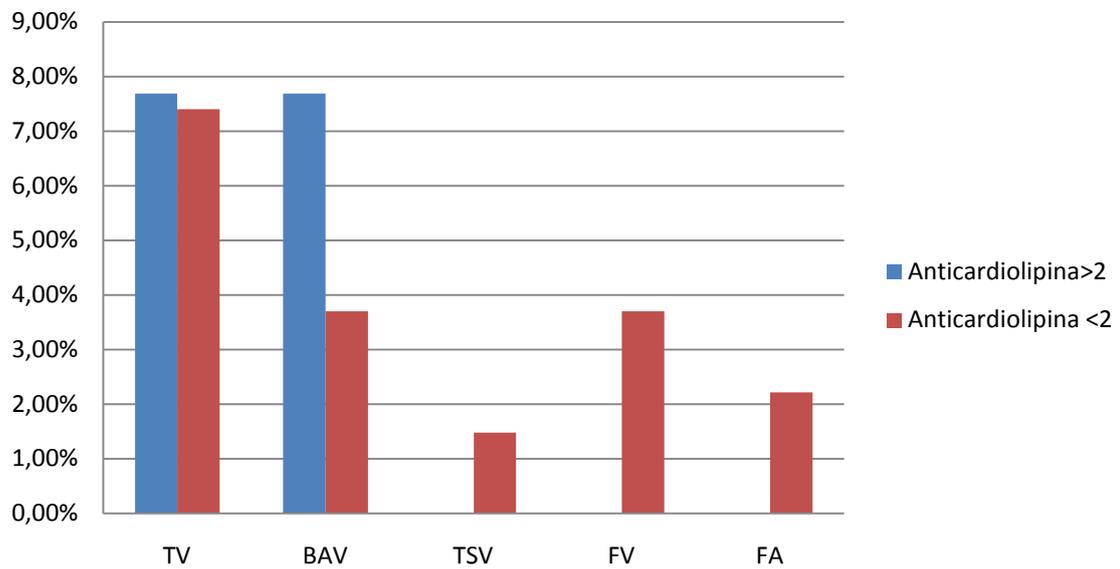




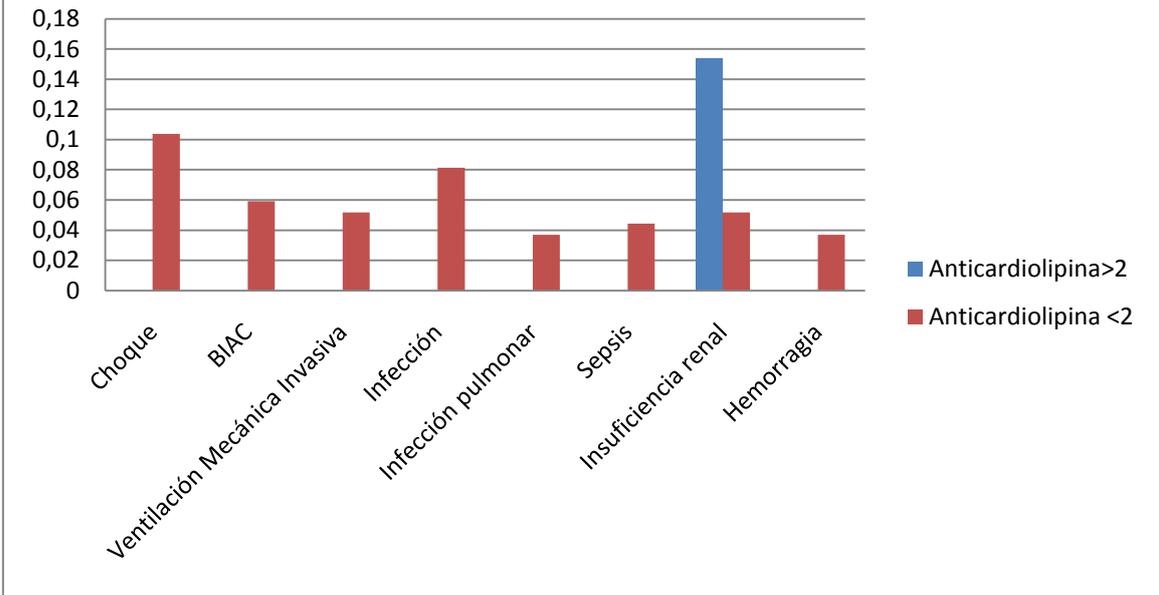
Gráfica 5. complicaciones durante hospitalización.



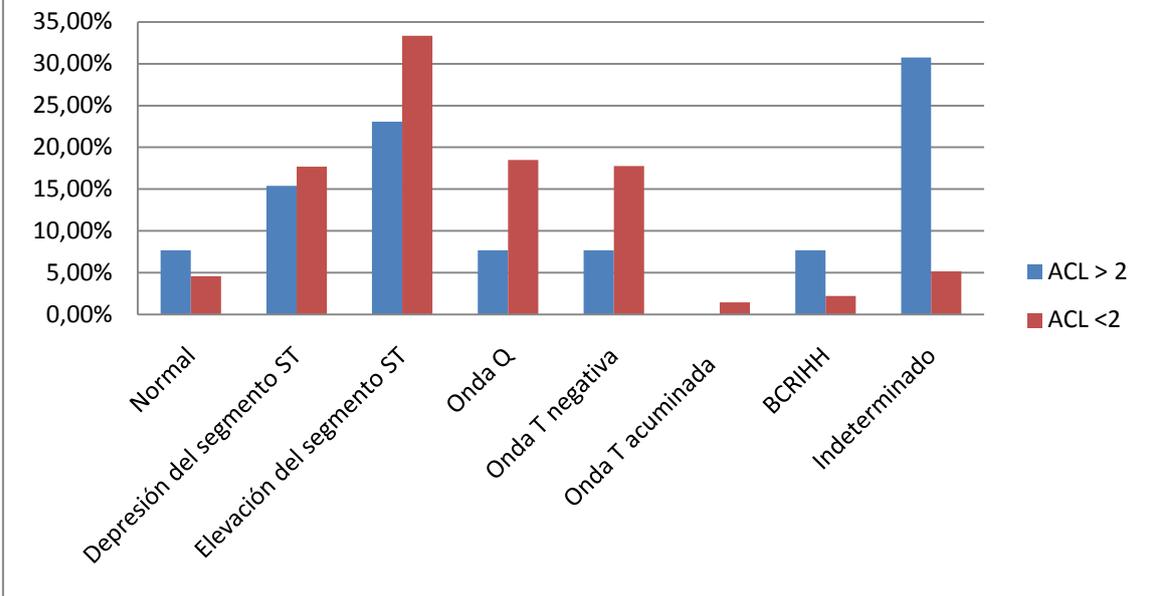
Gráfica 6. Arritmias durante hospitalización

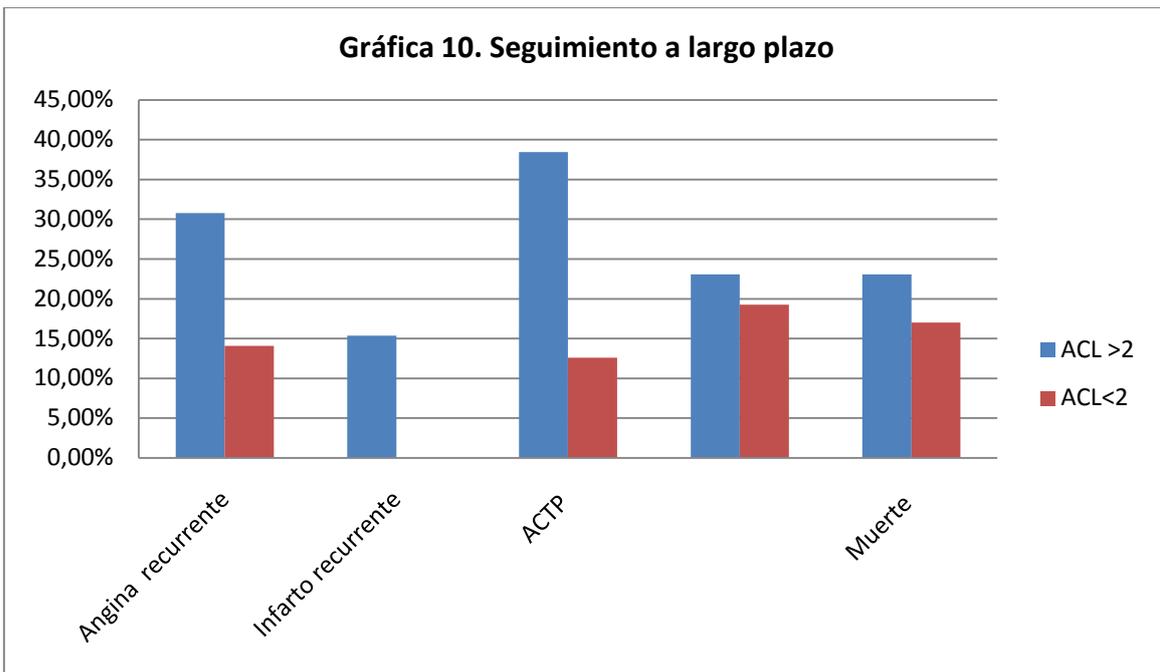
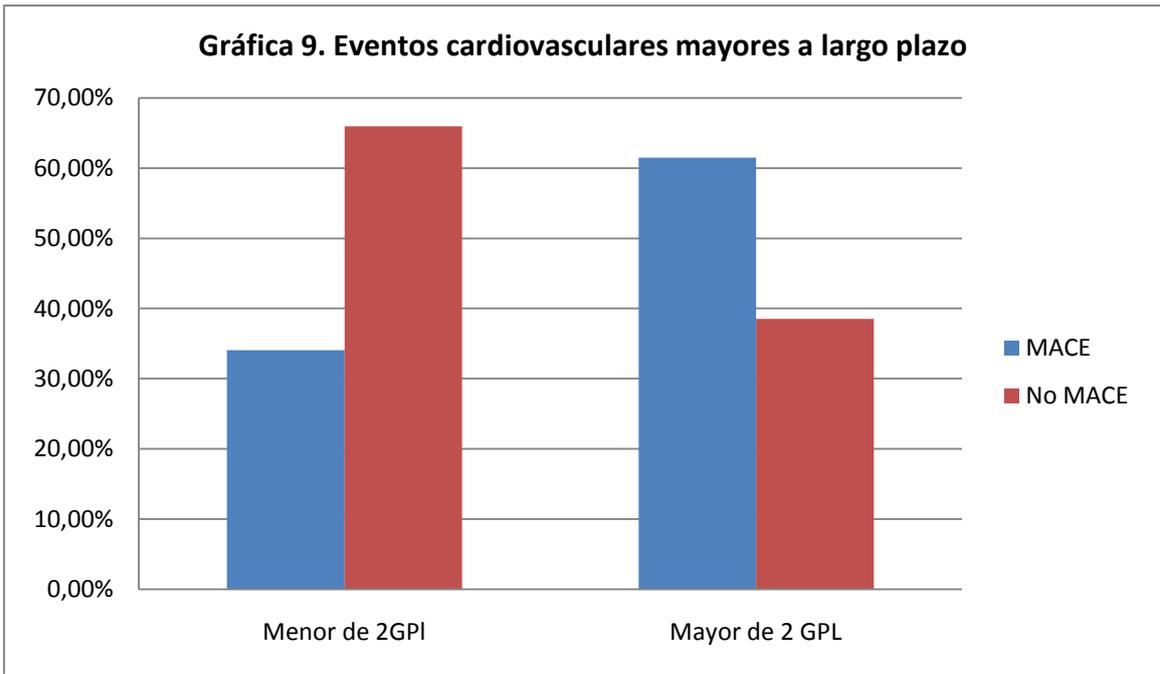


Gráfica 7. Complicaciones durante hospitalización

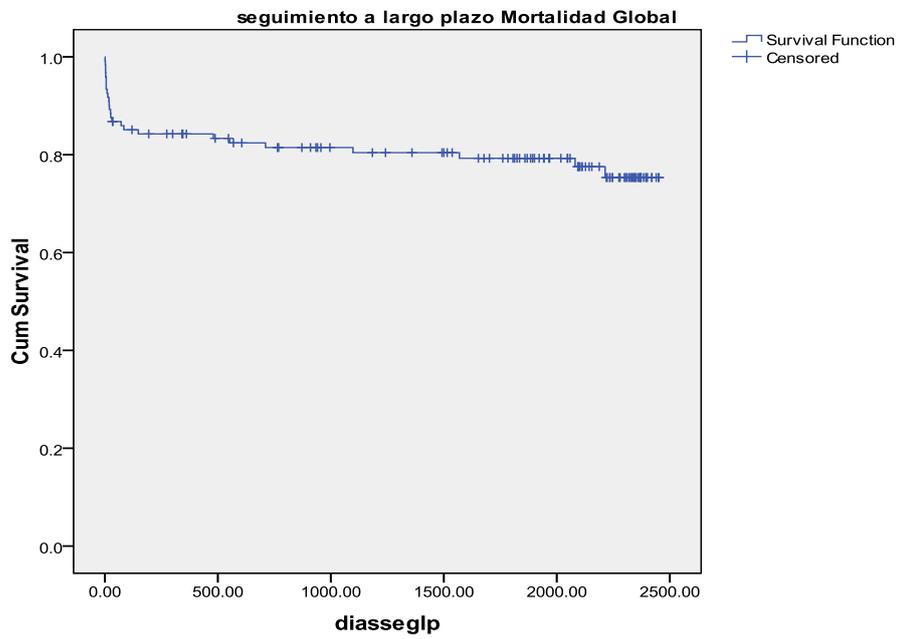


Gráfica 8. Electrocardiograma de ingreso

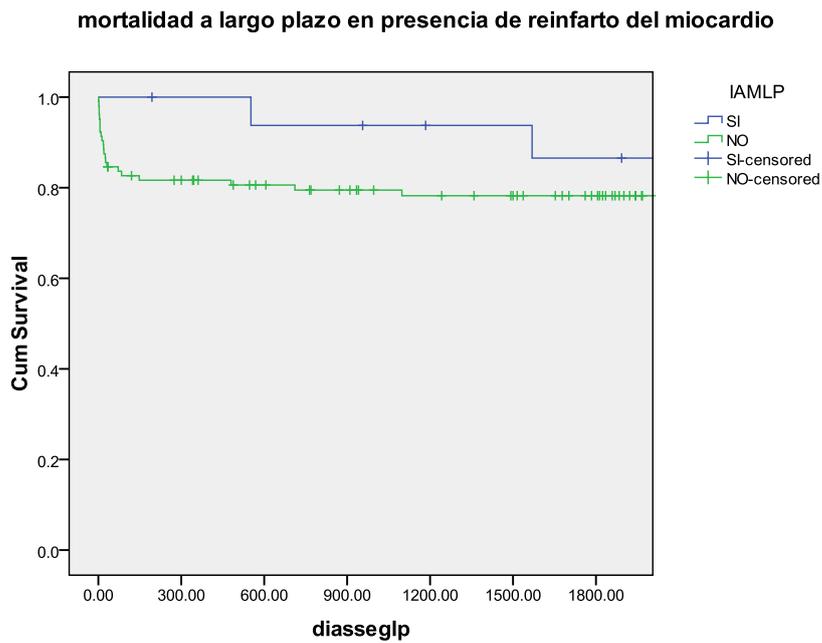




Grafica 11



Grafica1 2



Grafica 13

