

11231 Leje. 1A



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

FACUL. DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
DE MEXICO Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

★ ABR. 18 1007 ★  
SECRETARIA DE SERVICIOS  
ESCOLARES  
DEPARTAMENTO DE POSGRADO  
MDMR

ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA EN PACIENTES  
CON TROMBOEMBOLIA PULMONAR Y TROMBOSIS  
VENOSA PROFUNDA

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN

**NEUMOLOGIA CLINICA**

P R E S E N T A :

**DR JAVIER ALFONSO BLANCO LEGUIZAMON**

**INER** MEXICO, D. F.

1994

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**Asesores de Tesis:**

**Q.F.B. Angeles Mendoza Martinez**  
Investigador Asociado C, Laboratorio de Biología Celular y  
Autoinmunidad, INER.

**Dra. Ma. del Carmen Fonseca Gutierrez,**  
Investigador Asociado C, Laboratorio de Biología Celular y  
Autoinmunidad, INER.

**Dr. Erasmo Martínez Cordero**  
Jefe del Departamento de Investigación en Enfermedades  
Crónicas Degenerativas, INER.

**Dr. Hector Villarreal Velarde**  
Tutor de la Residencia Médica en Neumología, INER.  
Presidente de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía  
de Tórax.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
RESPIRATORIAS  
SUBDIRECCION GENERAL DE ENSEÑANZA  
CALZ DE TLAIPAN NO. 4502 COL. SECCION 18  
C. P. 06780 MEXICO, D. F.

**Dr. Hector Villarreal Velarde**  
**Tutor de la Residencia Médica en Neumología, INER.**  
**Presidente de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía**  
**de Tórax.**



**Dr. Jaime Villalba Caloca**  
**Director General del Instituto Nacional de Enfermedades**  
**Respiratorias**

**Dra. Rocio Chapela Mendoza**  
**Subdirector General de Enseñanza**  
**INER**

**Dr. Guillermo Carvajal Sandoval**  
**Subdirector General de Investigación**  
**INER**

**Dr. Horacio Rubio Monteverde**  
**Profesor titular del Curso de Neumología Clínica**  
**UNAM, INER.**

**Dr. Luis A. Terán Ortiz**  
**Jefe de la División de Enseñanza Médica**  
**INER**

**Dr. Jorge Morales Fuentes**  
**Jefe del Departamento de Enseñanza de Posgrado**  
**INER**

**Colaboradores:**

**Dr. Teodoro Celso Montes**  
**Jefe de Medicina Nuclear**  
**INER**

**Dr. Rogelio Pérez Padilla**  
**Jefe del Departamento de Fisiología Respiratoria**  
**INER**

**Dr. Juan Manuel Cristerna Aguirre**  
**Jefe del Laboratorio de Análisis Clínicos**  
**INER**

**QFB. Lilia Vázquez Castañeda**  
**Laboratorio de Análisis Clínicos**  
**INER**

**Sra. Magdalena Bustos Vázquez**  
**Unidad de Investigación, INER**

### **Agradecimientos:**

El ejercicio médico nos obliga a caminar permanentemente entre la vida y la muerte. Es un perpetuo oscilar dentro de una burbuja, débil y poderosa a la vez, que delimita y soporta la existencia humana y la oscuridad que sigue donde ella termina.

La experiencia de formar parte del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, me ha permitido realizar uno de mis más grandes sueños y por eso hoy quiero agradecer a MEXICO y a sus investigadores por todo el apoyo que me han brindado durante la residencia, al igual que a mis profesoras que con su conocimiento e ideales me han transmitido el espíritu del esfuerzo conjunto contra la lucha interminable de lo incógnito y de la enfermedad.

Sea la oportunidad propicia para expresar el más sincero y afectuoso tributo de reconocimiento explícito a todo el personal del Departamento de Investigación en Enfermedades Crónicas Degenerativas que colaboraron en este trabajo, ya que con su dedicación y esfuerzo se ha logrado un propósito convertido en una realidad.

**Dr. Javier Alfonso Blanco Leguizamón**

**Dedicatorias:**

**A mis padres y hermanos:**

**"quienes han depositado su confianza en mí"**

**A Jeanette y Javier Augusto:**

**"por su constante apoyo, paciencia y entusiasmo"**

## INDICE

TROMBOEMBOLIA PULMONAR Y TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	9
FISIOPATOGENIA EN TEP Y TVP	10
CONSECUENCIAS FUNCIONALES EN TEP	12
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS, ASOCIACION CLINICA Y COMPLICACIONES	14
SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS	17
CARACTERISTICAS INMUNOLOGICAS Y SIGNIFICADO PATOGENICO DE LOS ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA	19
HIPOTESIS Y JUSTIFICACION	21
MATERIAL Y METODOS	22
RESULTADOS	26
DISCUSION	41
CONCLUSIONES	47
REFERENCIAS	48

## TROMBOEMBOLIA PULMONAR (TEP) Y TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP)

El término TEP ó enfermedad tromboembólica pulmonar se puede definir como el estado clínico y patológico que resulta de una interrupción del aporte sanguíneo, de una sección de la vasculatura pulmonar, debida a una obstrucción vascular por un trombo (1,2).

La totalidad del sistema venoso puede dar acceso a numerosas sustancias, que potencialmente pueden obstruir los vasos de la circulación pulmonar y producir TEP, sin embargo, regularmente la formación de un trombo tiene su origen en las venas de los miembros inferiores, pélvis y cavidades derechas del corazón.

Los coágulos sanguíneos son, entre las muchas causas de embolias pulmonares, las que aventajan a las demás en su importancia clínica, pero también se ha reportado la presencia de embolias séptica y grasa, embolos de líquido amniótico, embolia gaseosa, tumoral y de material extraño y más raramente, la de tipo parasitaria y las trombosis in situ (3,4).

Actualmente, la TEP no puede entenderse como una entidad aislada de la TVP, sino como una misma enfermedad que se expresa heterogeneamente en dos sitios diferentes. Aproximadamente, el 50% de los enfermos con TVP de cualquier causa pueden presentar TEP (5).

En la práctica neumológica, la TVP y su consecuencia,

la TEP, se consideran las causas más frecuentes de diagnóstico erróneo en pacientes con enfermedades agudas que ponen en peligro la vida. En los Estados Unidos de Norteamérica, la TEP es la tercera causa más importante de muerte siendo la responsable de aproximadamente 200,000 defunciones anuales.

Los factores de riesgo para desarrollar TEP están directamente relacionadas con la causa principal del problema, es decir con la TVP (4,6,7), y de entre los factores predisponentes para la formación de trombos, destacan las condiciones que promueven el daño endotelial, la disminución del flujo sanguíneo ó estados de hipercoagulabilidad.

#### **FISIOPATOGENIA EN TEP Y TVP**

El estudio cuidadoso de la TEP ha permitido demostrar que ésta, no es una enfermedad primaria, sino por lo general constituye una consecuencia de la TVP, la cual puede afectar cualquier sitio del cuerpo.

Se ha comprobado que la mayoría de los trastornos clínicos enumerados como factores de riesgo de TEP, se acompañan frecuentemente de trombosis venosa (3,8,9), y de hecho la mayor parte de los émbolos pulmonares (85 a 90%) se originan en coágulos de las venas profundas, especialmente del sistema iliofemoral. En cambio, rara vez ocurre TEP sin que haya una causa subyacente identificable.

Hace 100 años Virchow (3), identificó que la éstasis o circulación lenta de la sangre; la lesión de la pared vascular y el aumento de la coagulabilidad de la sangre, eran los tres factores predisponentes más importantes de la trombosis. Estos conceptos siguen vigentes, y es a partir de ellos que se ha documentado la presencia de diversos estados de hipercoagulabilidad que pueden favorecer la aparición de TEP y/o TVP.

La deficiencia de antitrombina III, junto con las deficiencias de proteína C y proteína S, la disfibrinogenemia y diversas alteraciones del plasminógeno y de su mecanismo de activación, son los factores de riesgo hereditarios más estudiados en los últimos años (10,11).

Los factores de predisposición adquiridos, incluyen los procedimientos quirúrgicos y todas las enfermedades que condicionan o se encuentran asociadas con una disfunción de las vías de coagulación y fibrinólisis, así como con las alteraciones en la agregación plaquetaria y daño de los vasos sanguíneos.

En una proporción de los pacientes con TEP y/o TVP, pueden ocurrir otros tipos de anomalías de la coagulación que promueven este tipo de lesión tisular, como la presencia del anticoagulante lúpico (12,13), que al contrario de lo que cabría esperar, facilita la trombosis (14).

Los mecanismos por el que actúa este anticoagulante, o los anticuerpos antifosfolípidos no se conocen, pero se ha

propuesto que pueden inhibir la síntesis de prostaciclina en el endotelio facilitando la agregación plaquetaria debido a su interacción con los fosfolípidos de membrana. También pueden bloquear el activador del plasminógeno reduciendo la capacidad potencial de trombolisis (10,13).

Finalmente, se han descubierto algunas causas específicas de lesión endotelial difusa que favorecen la presencia de TVP y/o TEP. Entre ellas destacan la hemocistinemia y la lesión vascular en enfermedades autoinmunes como en el lupus eritematoso.

#### **CONSECUENCIAS FUNCIONALES EN TEP**

Los efectos funcionales de la TEP pueden variar desde imperceptibles hasta desastrosos, dependiendo de diversos factores.

El impacto clínico y funcional varía no solo en relación a la amplitud de la obliteración del lecho vascular pulmonar, ni del tamaño de los vasos afectados o de la naturaleza de los émbolos, sino también en relación a las consecuencias posteriores a la obstrucción de la vasculatura pulmonar. La liberación local de sustancias neurohormonales como la serotonina y la histamina, la formación de edema pulmonar y la presencia de hipoxemia arterial, pueden estimular los quimiorreceptores sistémicos e incrementar las respuestas reflejas de la ventilación y circulación (1,13).

Los efectos respiratorios de la TEP incluyen la

presencia de una respiración rápida y superficial, que determina un aumento constante de la frecuencia respiratoria, de la ventilación alveolar y del espacio muerto. La oclusión específica de las arterias pulmonares terminales, se asocia además a una constricción de los bronquiolos.

Los efectos sobre la circulación general son de gran importancia. La embolia masiva en las arterias pulmonares principales o un gran número de émbolos pequeños, suelen provocar hipotensión sistémica, bradicardia, descenso del gasto cardiaco e hipertensión pulmonar. En individuos sin enfermedad cardiopulmonar previa, se observa un gran aumento de la presión arterial pulmonar cuando el émbolo compromete más de la mitad de la vasculatura de los pulmones. En cambio, basta un émbolo de tamaño mucho menor para originar hipertensión pulmonar en los pacientes con enfermedad cardiopulmonar preexistente, en quienes la resistencia vascular es muchas veces anormalmente alta, debido al proceso subyacente.

Por otra parte, se han descrito efectos de desequilibrio en la relación ventilación-perfusión. En la vecindad de las arterias pulmonares ocluidas se desarrollan con frecuencia áreas focales de edema y atelectasia que dependiendo del grado de afectación, disminuyen la relación ventilación-perfusión a expensas de un cambio en esta última. La hipoxemia resultante de la TEP se comporta como una mezcla venosa anatómica, puesto que se evidencia poca

mejoría con la inhalación de oxígeno puro. De esta manera, los trastornos entre ventilación y flujo sanguíneo alveolares que caracterizan la TEP extensa son un aumento del espacio muerto, de la mezcla venosa y de la ventilación alveolar, así como hipoxemia arterial con hipocapnia y aumento de la diferencia alveolo arterial de oxígeno.

#### **ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS, ASOCIACION CLINICA Y COMPLICACIONES**

Los anticuerpos antifosfolípido son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos contra fosfolípidos aniónicos. A este grupo pertenecen los anticuerpos anticardiolipina (AACL) y el anticoagulante lúpico (AL), cuya asociación con algunas características clínicas específicas, como eventos trombóticos arteriales y/o venosos, trombocitopenia y pérdidas fetales recurrentes ha sido motivo de intenso estudio .

A pesar de que la mayoría de los estudios sobre los AACL se han publicado en los últimos 5 años, el conocimiento de ellos no es nuevo. En 1941, Pangborn (15) demostró que el antígeno unido a una reagina era un fosfolípido ácido que se obtuvo por extracción con alcohol del músculo cardiaco bovino, al que posteriormente se le denominó cardiolipina.

En 1952, Moore y Mohr (16,17) describieron la presencia de reacciones falsas positivas para sífilis en un grupo de pacientes sin evidencia epidemiológica de esta enfermedad,

quienes frecuentemente tenían datos de enfermedad autoinmune, incluyendo lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica, tiroiditis de Hashimoto y artritis reumatoide. Estudios posteriores demostraron que la prueba de VDRL falsa positiva, que identifica la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, podía preceder por meses o años el inicio de una enfermedad autoinmune.

En el mismo año de 1952, Conley y Hartmann (18) informaron la presencia de un inhibidor de la coagulación manifestado por la prolongación del tiempo de coagulación y del tiempo de protrombina en dos pacientes con lupus eritematoso sistémico, quienes tenían una prueba VDRL falsa positiva. En estudios subsecuentes se observó, que a pesar de que este inhibidor interfería claramente con las pruebas de coagulación, la mayoría de los enfermos con este marcador, denominado más adelante AL por Feinstein y Rapaport (19), tenían paradójicamente la tendencia a presentar fenómenos trombóticos.

En 1957, Laurell y Nilsson (20) demostraron que la cardiolipina presente en el sustrato antigénico de la prueba para sífilis podía abatir la actividad del AL, lo que evidenció una reacción cruzada entre este marcador serológico y cardiolipina.

Desde la descripción de los AACL, se encontró que estas alteraciones no son privativas de alguna enfermedad autoinmune o reumatológica, y si bien ocurre frecuentemente

en lupus eritematoso, puede haber AACL elevados en el síndrome de Sjögren, esclerodermia, Behcet, polimiositis, artritis reumatoide y otras entidades (21).

En el lupus eritematoso predominan títulos elevados de anticuerpos IgG, mientras que en otras patologías se encuentran títulos bajos de éstos, predominando los AACL de clase IgM.

Los AACL se han encontrado en un pequeño número de enfermos con infecciones virales y por micoplasma en los cuales puede existir elevación transitoria de los títulos de estos autoanticuerpos, predominando las clases IgM e IgA (16). En pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) con afección pulmonar se han encontrado AACL del tipo IgG en el 52% y del tipo IgM en un 8.4% (22). Los anticuerpos antifosfolípidos pueden ser inducidos por drogas como la clorpromazina, fenotiazina, procaïnamida, fenitoína, hidralazina, quinidina, sulfas y estreptomina. Estos son usualmente anticuerpos de la clase IgM y generalmente no están asociados con eventos trombóticos pero ocasionalmente pueden tener esta relación (10,22,23).

El reporte de los AACL se realiza usualmente de una manera semicuantitativa y esto constituye un aspecto relevante, ya que se ha descrito una estrecha relación con una gran variedad de manifestaciones clínicas, especialmente de tipo trombótico en pacientes con títulos elevados de AACL (24,25). Se describe que cualquier territorio pueda estar

afectado por episodios trombóticos venosos. Los sitios más involucrados son: venas superficiales y profundas de miembros pélvicos, vasculatura renal y hepática, vena central de la retina, cava superior e inferior y no es rara la asociación con TEP.

Por otra parte, los títulos elevados de los AACL de la clase IgG parecen caracterizar a un grupo de pacientes con síndrome de antifosfolípidos primario.

#### **SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS**

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAFL) es una entidad clínica de reciente descripción, que ha sido posible identificar gracias a la detección de anticuerpos antifosfolípido. En esta enfermedad se incluyen a los pacientes que presentan un conjunto de manifestaciones, como trombosis arteriales o venosas, pérdida fetal recurrente, trombocitopenia, lívido reticularis, alteraciones neurológicas y desórdenes valvulares cardíacos, asociados con una elevación persistente de los AACL, usualmente del isotipo IgG, ó bien un título inequívoco de anticoagulante lúpico ó ambos.

Se le denomina SAFL primario cuando a las alteraciones clínicas descritas no se asocian con signo clínico ni serológico de ninguna enfermedad del tejido conectivo, especialmente lupus eritematoso y SAFL secundario cuando hay datos clínicos y serológicos compatibles con una entidad bien definida del tejido conectivo (24) (cuadro 1).

**Cuadro 1. Criterios de clasificación para el síndrome de antifosfolípidos**

---

**Definitivo:**

Dos o más de las siguientes manifestaciones:

Pérdida fetal recurrente

Trombosis venosa

Oclusión arterial

Ulceras en Miembros Inferiores

Livido reticularis

Anemia hemolítica

Trombocitopenia

Títulos altos de (IgG o IgM mayor de 5 DE)

**Probable:**

Una manifestación clínica y títulos altos de AAFL

ó

Dos o más manifestaciones clínicas y niveles bajos de AAFL (IgG o IgM mayor de 2, o igual o menor de 5 DE)

---

AAFL: anticuerpos antifosfolípidos

DE: desviación estándar

En cuanto a la relevancia clínica, el estudio cuidadoso del SAPL, ha permitido identificar diferentes grupos de pacientes, incluyendo a los de inicio en la edad pediátrica. Así se ha observado, que en el 50% de los niños con lupus eritematoso existe trombosis venosa profunda recurrente, coxas, apoplejía, trombosis de la arteria renal e hipoadrenalismo. Este síndrome se ha reportado en pacientes desde los 9 meses de edad, niños y adolescentes y se describe además la aparición de trombosis aórtica en neonatos, debido a la transferencia materna de AACL de clase IgG.

En el SAPL primario se ha considerado que los AAPL tienen un papel patogénico directo, mientras que en el SAPL secundario el potencial patógeno de dichos anticuerpos no ha sido claramente definido y generalmente puede acompañar otros mecanismos de lesión tisular que ocurren en otras enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso, o bien en diversas enfermedades no autoinmunes como infecciones agudas, la administración de diferentes fármacos y otros grupos de pacientes (22).

#### **CARACTERISTICAS INMUNOLOGICAS Y SIGNIFICADO PATOGENICO DE LOS ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA**

Los fosfolípidos son constituyentes esenciales de todas las células del organismo y no sólo forman parte importante de las membranas celulares, sino que son elementos

importantes de la regulación homeostática.

La cardiolipina representa más del 10% del total de los fosfolípidos y se encuentra principalmente en la membrana interna de las mitocondrias (14). Una de sus propiedades más relevantes es aumentar la velocidad de activación de la proteína C y junto con otros fosfolípidos tiene un papel integral en el mecanismo hemostático, regulando tanto los mecanismos básicos en la cascada de la coagulación y del sistema fibrinolítico, como algunas funciones de las células endoteliales y la actividad plaquetaria. Por ello, la neutralización de fosfolípidos puede ser una de las causas de trombosis.

Los anticuerpos antifosfolípidos constituyen un grupo de anticuerpos dirigidos contra una amplia gama de antígenos fosforilados (fosfatidilserina, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico, fosfatidilglicerol y fosfatidilcolina) y entre ellos contra cardiolipina (16,23).

Estas inmunoglobulinas pueden reaccionar en forma cruzada con fosfolípidos aniónicos y es probable que el determinante antigénico común sea el grupo fosfodiéster de las moléculas blanco, cuya unión es más efectiva cuando éste se encuentra en la superficie de las moléculas.

No existen evidencias claras de si los anticuerpos antifosfolípidos tienen participación directa en la producción de los fenómenos trombóticos del SAFL o en las enfermedades en las que se han reportado estos marcadores serológicos, o si su presencia es secundaria al daño del

endotelio vascular. Tampoco se conoce con certeza como los anticuerpos antifosfolípido pueden influir directamente en la patogénesis de los eventos trombóticos y si su presencia, aún como un epifenómeno, acompaña a una alteración inmunológica subyacente, que favorece los procesos trombóticos.

Las hipótesis actuales acerca de los posibles mecanismos que generan los cambios trombóticos, convergen en un bloqueo de diferentes propiedades antitrombogénicas.

Algunas de las alteraciones que se han demostrado en los pacientes con AL y/o AACL incluyen: la inhibición de la síntesis de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) por las células endoteliales, lo que favorece la agregación plaquetaria; la disminución directa de la fibrinólisis y la inhibición de precalicreína que también promueven el bloqueo de la fibrinólisis; la inhibición de la activación de la proteína C que normalmente actúa degradando los factores Va y VIIIa y finalmente, la inhibición de la trombosmodulina que junto con la trombina forma un complejo esencial para la activación de la proteína C (10,16,22).

#### HIPOTESIS

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de la TEP y/o TVP destacan los fenómenos que promueven un estado de hipercoagulabilidad como la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, cuyos diversos mecanismos de acción ya sea

en el endotelio, en los mecanismos de agregación plaquetaria y en la cascada de coagulación pueden favorecer este tipo de lesión tisular.

#### **JUSTIFICACION**

La relación de AACL con TEP y/o TVP ha sido reportada previamente como hallazgo anecdótico, sin embargo, se carece de datos que documenten la relevancia clínica de esta asociación a partir de grupos de pacientes seleccionados con este fin. Por ello, se llevó a cabo un estudio prospectivo cuyo objetivo fue la determinación de AACL en un grupo de pacientes con diagnóstico definitivo de TEP con o sin TVP.

#### **MATERIAL Y METODOS**

Se estudiaron 62 pacientes consecutivos que ingresaron al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de la Secretaría de Salud en México, con diagnósticos de TEP y/o TVP en el periodo comprendido entre junio de 1992 a mayo de 1993.

A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa. Se interrogó con especial interés los antecedentes trombóticos, abortos espontáneos y los datos compatibles con enfermedades autoinmunes, de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología

(29,30,31,32,33).

Los pacientes con TEP y/o TVP que presentaron otro tipo de patologías pulmonares infecciosas crónicas y generalizadas como tuberculosis, infección por virus de la inmunodeficiencia humana y bronquíticos crónicos, fueron excluidos del estudio.

Los estudios de laboratorio incluyeron biometría hemática completa con cuenta plaquetaria, VDRL y tiempos de coagulación. También se determinó factor reumatoide (látex), anticuerpos antinucleares (inmunofluorescencia indirecta), inmunoglobulinas y complemento sérico, C3 y C4 (nefelometría).

Los estudios de gabinete para el apoyo diagnóstico de TEP y/o TVP incluyeron tele de tórax y electrocardiograma, así como gammagrafía ventilatoria y perfusoria, flebografía de miembros pélvicos y pletismografía por impedancia.

Para el estudio del gammagrama ventilatorio se utilizó la técnica con DTPA (Dietilen Triamino Pentacetic Acid) marcada con tecnecio<sup>99</sup>. Para la gammagrafía perfusoria se utilizaron macroagregados de seroalbúmina (MAA) marcados con tecnecio<sup>99</sup> y para su interpretación se siguió la clasificación de Bielo modificada (34).

En las flebografías de miembros pélvicos se utilizaron macroagregados de seroalbúmina (MAA) marcados con tecnecio<sup>99</sup>, administrados en forma fraccionada para el estudio del sistema venoso superficial y profundo. La pletismografía de impedancia (35,36) fue realizada como

estudio de apoyo al diagnóstico de TVP.

#### Determinación de anticuerpos antifosfolípidos

La determinación de los anticuerpos anticardioliipina se realizó mediante la técnica de Enzymatic Linked Immune System Assay (ELISA), siguiendo los pasos recomendados por el Segundo Taller Internacional para Estandarización de esta prueba (Wokshop) (37).

La inmovilización del antígeno se realizó sensibilizando los pozos con 100  $\mu$ l de cardioliipina bovina (Sigma, Co.) a una concentración de 50  $\mu$ g/ml diluida en metanol absoluto (Merck). Para evitar la unión inespecifica se procedió a bloquear con un amortiguador salino (PBS) sin Tween-20 conteniendo 10% de suero de ternera fetal (STF) (Sigma, Co.) previamente descomplementado. Este preparado se incubó por 12 horas a 4°C.

La dilución de las muestras (1:50) se realizó con un amortiguador salino (PBS) conteniendo 10% de suero de ternera fetal (STF), las cuales se incubaron por 1 hora a temperatura ambiente. Los calibradores se obtuvieron de una fuente comercial (Reaads Medical Products, Westminster, USA), cuyas unidades GPL y MPL han sido definidas como la D.O. correspondiente a 1  $\mu$ g de anticuerpo anticardioliipina obtenido por cromatografía de afinidad.

En nuestro sistema ELISA, la eliminación de las moléculas no unidas se logró lavando 5 veces después de cada

paso de incubación con PBS sin Tween-20.

La detección de los anticuerpos de las clases IgG e IgM se realizó mediante la incubación de anticuerpos (fracción F(ab')<sub>2</sub>) específicos marcados con la enzima peroxidasa (HRP) (Sigma, Co.). La dilución óptima de los anticuerpos anti-IgG (1:8000) e IgM (1:1000) se estableció anticipadamente por ELISA.

El desarrollo de color de la reacción enzimática se llevó a cabo mediante la adición del sustrato cromogénico, usando ortofenilendiamina y peróxido de hidrógeno en una solución de citratos.

Los resultados de los AACL del grupo con TEP y/o TVP se compararon con los resultados de 100 controles obtenidos de donadores clínicamente sanos provenientes del Banco de Sangre.

Adicionalmente, se decidió comparar los resultados de AACL del grupo con TEP y/o TVP con un grupo de 21 pacientes con asma bronquial, cuyas muestras fueron obtenidas en el mismo período del estudio. También, se estudió un grupo de 23 pacientes con enfermedades intersticiales pulmonares que se captaron paralelamente en otro proyecto de investigación. Estos pacientes incluyeron 12 con neumonitis por hipersensibilidad, 10 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y 1 con fibrosis de otras causas (fibrosis post-radiación). El desarrollo de color se determinó colorimétricamente (D.O.) y fue proporcional a la concentración de los AACL presentes en el suero.

Estos resultados fueron expresados en unidades GPL o MPL estableciéndo nuestro factor de conversión (FC) en base a la siguiente fórmula:

$$\text{FC} = \frac{\text{Concentración del calibrador (GPL o MPL)}}{\text{Absorbancia del Calibrador (D.O.)}}$$

La comparación de los resultados de los AACL se realizó mediante un paquete de análisis estadístico para computadora (Statgraf), empleando la prueba de "t" de Student en la que se uso un límite de confiabilidad del 99%

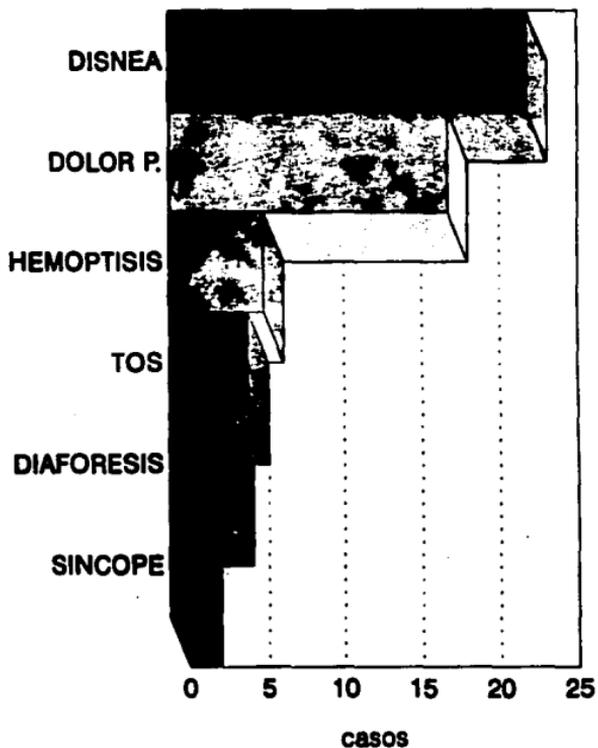
#### RESULTADOS

Treinta y ocho de los 62 pacientes que fueron estudiados de manera consecutiva, reunieron los criterios de selección para incluirlos en este trabajo. Veintinueve eran de sexo femenino (76.3%) y 9 de sexo masculino (23.6%). La edad fluctuó entre 23 a 87 años (media de 55 años).

En 25 casos de los 38 (65.7%) se comprobó la presencia de TEP y TVP en forma concomitante; siete pacientes (18.4%) presentaron TVP sin TEP y en seis casos (15.7%) se confirmó la TEP sin poder determinar el origen de este evento.

Las principales manifestaciones clínicas compatibles con TEP, se evidenciaron al ingreso de los pacientes y correspondieron a la disnea, dolor pleurítico y hemoptisis (figura 1).

**FIGURA 1. MANIFESTACIONES CLINICAS EN TEP  
SINTOMAS**



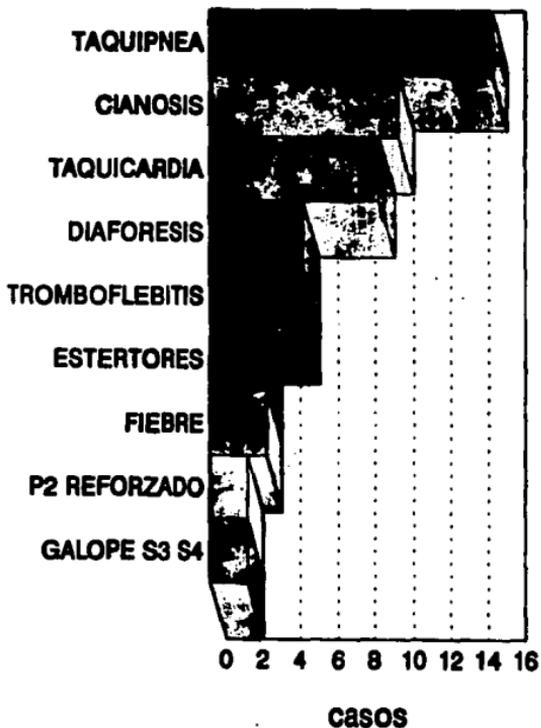
Los principales signos fueron la taquipnea, cianosis y taquicardia (figura 2). Otros datos clínicos menos frecuentes y menos específicos fueron tos, diaforesis, tromboflebitis y estertores.

Respecto a los estudios de confirmación de TEP y/o TVP encontramos que de los datos electrocardiográficos, los más frecuentes fueron la taquicardia, una desviación del eje a la derecha y un trazo con imagen S1Q3T3 (figura 3). Como signos predominantes al estudio radiológico se evidenció la presencia de oligoemia, rectificación y abombamiento del cono de la arteria pulmonar y una elevación del hemidiafragma con sombras lineales (figura 4). Otros datos menos frecuentes fueron el bloqueo de la rama derecha del Haz de His, la sobrecarga derecha y cardiomegalia.

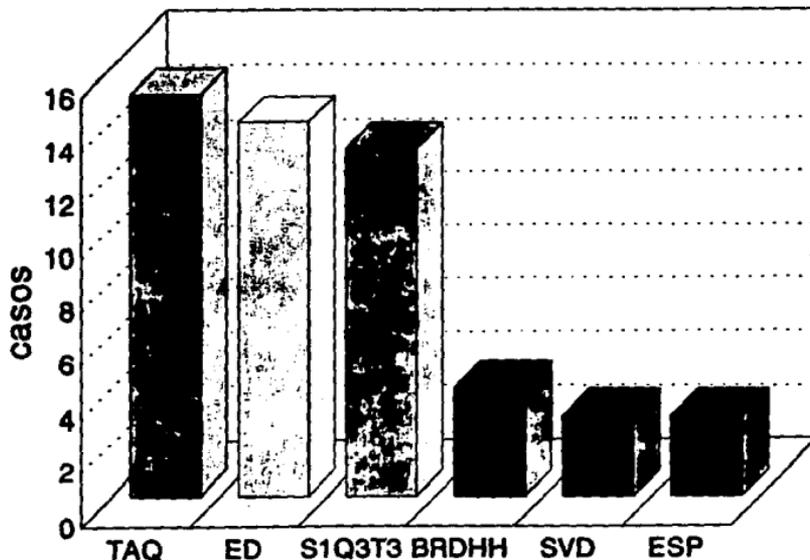
Los estudios de gammagrafía pulmonar perfusoria y ventilatoria en los 38 pacientes mostraron cambios de alta probabilidad para el diagnóstico de TEP, mientras que la gammagrafía perfusoria de miembros pélvicos y la pletismografía de impedancia fueron del todo compatibles con el diagnóstico de TVP, tanto en los 7 casos con TVP sin TEP, como en los 25 enfermos con ambas alteraciones. Con estos resultados se ha encontrado una sensibilidad y especificidad del 90% para positividad de TEP y del 92% para TVP (34).

Como datos adicionales, se puede comentar que se encontró aumento de la diferencia alveolo-arterial de oxígeno ( $D A-a O_2$ ) en 25 pacientes de los 38 (65.7%)

**FIGURA 2. MANIFESTACIONES CLINICAS EN TEP  
SIGNOS**

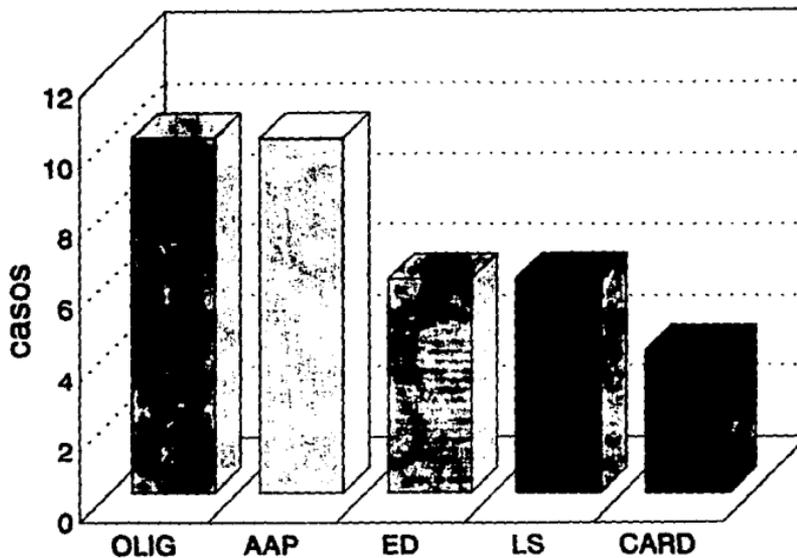


**FIGURA 3. DATOS ELECTROCARDIOGRAFICOS EN TEP**



TAQ: Taquicardia, ED: Eje derecho, BRDHH: bloqueo derecho del haz de His, SVD: sobrecarga derecha, ESP: extrasistoles supraventriculares

**FIGURA 4. DATOS RADIOLOGICOS EN TEP**



**OLIG: Oligohemia, AAP: abombamiento de la arteria pulmonar, ED: elevación del hemidiafragma, LS: líneas septales, CARD: cardiomegalia**

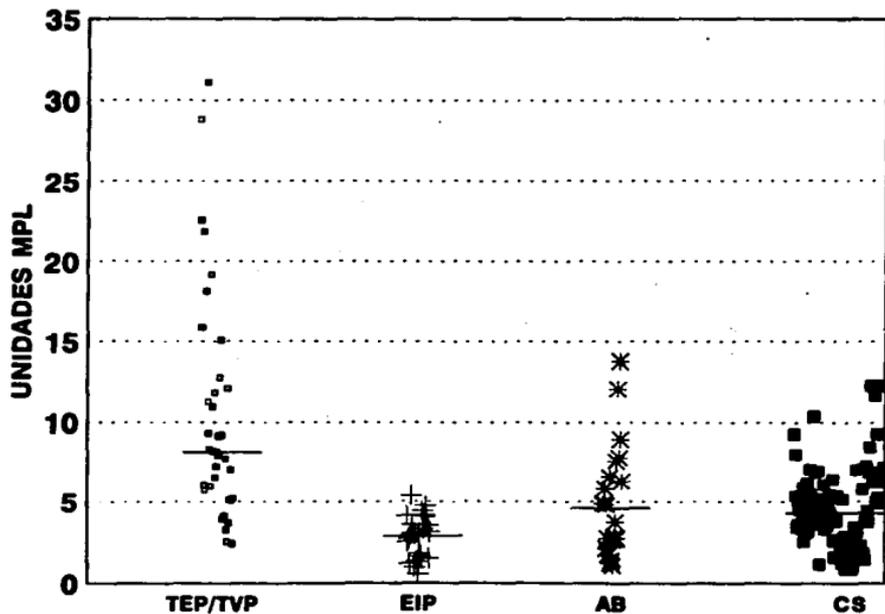
De los 38 pacientes con TEP y/o TVP 18 tuvieron determinaciones de AACL positivas, al comparar las unidades GPL y MPL con los valores de referencia obtenidos en 100 sueros normales ( $p= 3.39^{-11}$ ).

En 15 de los 38 pacientes se apreció un incremento de las unidades MPL, con niveles que excedieron la media más 2 D.E. de los controles sanos, 12 de estos 15 tuvieron niveles por arriba de la media más 3 D.E. y 9 de estos 12 tuvieron títulos elevados correspondiendo a lecturas superiores de la media más 4 D.E. (figura 5).

Siete de los 38 pacientes con TEP y/o TVP presentaron niveles de unidades GPL por arriba de la media más 2 D.E. respecto a los resultados obtenidos en los controles sanos y los títulos de estos anticuerpos en 2 de estos 7 casos excedieron la media más 3 D.E. (figura 6). Cuatro pacientes del grupo total con AACL presentaron pruebas positivas, tanto de la clase IgG como IgM.

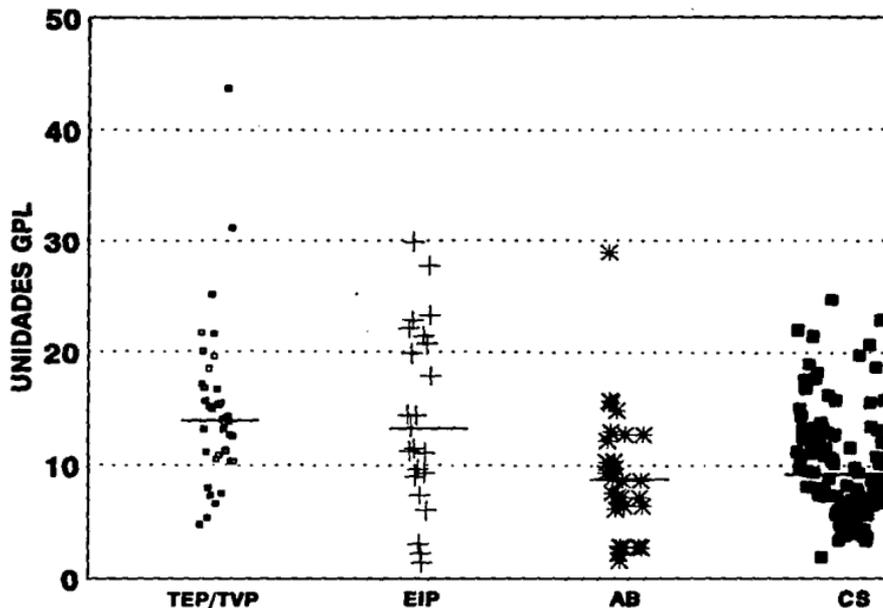
Al evaluar los resultados de los AACL del grupo de pacientes con TEP y/o TVP y compararlos con los datos obtenidos en los 21 controles con asma bronquial y los 23 pacientes con enfermedades intersticiales pulmonares, observamos que el incremento de los AACL de la clase IgM en TEP y/o TVP tuvo diferencias altamente significativas ( $p= 2.03^{-3}$ ,  $p= 4.96^{-6}$ ), mientras que los pacientes con asma bronquial y enfermedades intersticiales pulmonares no presentaron estas diferencias.

**FIGURA 5. ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA MPL**



TEP/TVP: tromboembolia pulmonar/trombosis venosa, EIP: enfermedad intersticial pulmonar, AB asma bronquial, CS: controles sanos. Línea horizontal: media

**FIGURA 6. ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA GPL**



**TEP/TVP: Tromboembolia pulmonar/trombosis venosa, EIP: enfermedad Intersticial pulmonar, AB: asma bronquial, CS: controles sanos. Línea horizontal: media**

Al comparar los resultados de los AACL, apreciamos que las unidades GPL del grupo con TEP y/o TVP mostraron diferencias altamente significativas al compararlos con el grupo control de pacientes con enfermedades intersticiales pulmonares. Además, este último grupo presentó elevación de los AACL de la clase IgG, mostrando diferencias estadísticamente significativas con los controles sanos ( $p=1.8^{-3}$ ).

La comparación de los pacientes con TEP y/o TVP con el grupo con enfermedades intersticiales pulmonares, así como el contraste entre los pacientes con asma bronquial y controles sanos no reveló ninguna diferencia estadística.

Entre los antecedentes de los pacientes con TEP/TVP se encontraron eventos tromboembólicos previos, tromboflebitis y migraña, así como abortos espontáneos en 15 de las 29 mujeres estudiadas (cuadro 2).

Por otro lado, al examen físico se encontró la presencia de artropatía en 12 pacientes, livedo en 15 y vasculitis en 4; datos que fueron buscados en forma intencional con el objeto de determinar la presencia del síndrome. Excepto por la presencia de trombocitopenia (plaquetas  $<$  a 100.000) en 5 pacientes y prueba de VDRL positiva en 3 casos, no hubo alteraciones en los resultados de la biometría hemática, pruebas de función hepática y coagulación, previa a la terapia anticoagulante.

**Cuadro 2. Manifestaciones sugerentes de SAFL en Pacientes con TEP y/o TVP**

	n=38	%
<b>ANTECEDENTES</b>		
Tromboembólicos	13	34.2
Flebitis	26	68.4
Migraña	18	47.3
Abortos*	15	51.7
<b>EXPLORACION</b>		
Artropatia	12	31.5
Livedo	15	39.4
Vasculitis	4	10.5
<b>LABORATORIO</b>		
Trombocitopenia	5	13.1
VDRL	3	7.8
Factor reumatoide	16	42.1
AAN	1	2.6

SAFL: síndrome de antifosfolípido

AAN: anticuerpos antinucleares

\*15 de 29 casos

Las determinaciones de inmunoglobulinas por el método de nefelometría mostraron aumento de la IgG en 7 pacientes (18.4%), la IgA en seis (15.7%) y la IgM en 16 (42.1%). De la misma forma el complemento sérico se encontró elevado en 11 pacientes para C3 (28.9%) y en 11 pacientes para C4 (28.9%). El factor reumatoide resultó positivo en 16 casos y los anticuerpos antinucleares sólo fueron positivos en una paciente.

Al estudiar individualmente a los 18 pacientes con TEP y/o TVP en que se demostraron títulos elevados de GPL y/o MPL, se detectó en la mayoría de ellos antecedentes asociados de SAFL como flebitis, migraña, abortos y livido, pero sólo 3 de ellos presentaron 3 o más de estos datos que orientaron fuertemente sobre la posibilidad de estas patologías (cuadro 3).

Con gran interés, tuvimos la oportunidad de realizar un seguimiento en 2 pacientes, uno de los cuales presentó TVP y otro quien desarrolló TVP/TEP y constatamos que los títulos de los AACL no permanecen constantes. Estos pacientes fueron estudiados durante el proceso inicial de trombosis y un año después apreciamos que los niveles de GPL (17.27 y 18.56) se incrementaron en este intervalo de tiempo (19.49 y 25.74), mientras que los títulos de MPL (15.9 y 9.31), que eran positivos desde el inicio persistieron con estos resultados (9.78 y 9.71), después de este periodo de observación.

**Cuadro 3. Características de los pacientes con TEP y/o TVP con títulos altos de AACL**

PACIENTES	EDAD/SEXO	TEP	TVP	ANTECEDENTES				AACL		OTROS
				F	M	A	L	GPL	MPL	
<b>MPL positivos</b>										
JAL	23/F	+	+				+	4.7	28.8	
ABG	85/F	+	+			+	+	14.2	12.1	
STZ	53/F	+r	+		+			17.2	15.9	
VCH	61/F	+	+			+	+r	7.5	9.2	AAN
JBB	28/F		+			+		13.2	21.9	
GMO	62/F	+						11.1	18.1	FR
MFM	38/F	+	+				+	5.3	31.1	
ITL	30/F	+				+		8.0	11.2	
MAR	44/F		+			+		18.5	9.3	FR
MAS	47/F	+r	+			+		15.4	15.1	
EMM	66/F	+				+		14.9	10.9	
<b>GPL positivos</b>										
ARC	63/F	+	+				+r	21.6	8.2	FR
RSM	54/F	+			+	+	+	43.7	2.5	FR
MPS	39/F		+				+r	31.8	5.0	VDRL
<b>MPL/GPL positivos</b>										
AMV	87/M	+				+		21.8	22.6	
UGM	38/F	+				+	+	20.0	15.9	FR
JBA	24/F	+				+	+	25.1	19.1	VDRL
DGS	32/F	+	+			+		19.6	11.8	FR
STZ*	54/F	+r	+			+		19.4	9.7	
MAR*	45/F		+			+		25.7	9.7	
Valores de referencia								<19.2	<9.1	

F: Flebitis, M: Migraña, A: Abortos, L: Livedo, r: Recurrente, AAN: anticuerpos antinucleares, FR: factor reumatoide, \*Pacientes estudiados un año después del evento inicial

Por otra parte, las determinaciones de los AACL en los grupos con otras patologías pulmonares, revelaron que los niveles de GPL y MPL de los pacientes con asma bronquial no difirieron del grupo control de individuos sanos. En este grupo reducido de pacientes no se encontraron manifestaciones compatibles con el SAFL.

En contraste, los resultados de los AACL en pacientes con enfermedad intersticial pulmonar, mostraron elevación de los niveles de GPL al ser comparados con el grupo control de normales. Los AACL positivos correspondientes a este grupo con enfermedad pulmonar intersticial se encontraron restringidos a los enfermos con neumonitis por hipersensibilidad.

En este grupo de 23 pacientes con patología intersticial pulmonar se encontraron 8 casos con determinación de AACL positivos del tipo GPL. En contraste, ninguno presentó determinaciones positivas para los AACL de la clase IgM. Al evaluar las características clínicas y serológicas de estos enfermos se encontró que la mayoría eran pacientes con edad superior a los 61 años y tenían la enfermedad del criador de palomas, con anticuerpos anti-antígeno aviario positivos tanto de la clase IgG como IgM. Además, algunos de ellos presentaron factor reumatoide positivo (cuadro 4). Uno de los casos con elevación de los AACL, tenía hipertensión arterial pulmonar documentada mediante estudio histopatológico.

## Cuadro 4. Características clínicas y serológicas de los pacientes con neumopatía intersticial con AACL positivos

Pacientes	Edad/Sexo	Evolución (años)	Antecedentes	Biopsia	AcAgAv*			AACL		Otras
					IgG	IgM	IDD	GPL	MPL	
SIA	57/F	6	Contacto aves	NH**	.246	.323	pos	22.1	2.5	FR 1:40
DBH	54/M	3	Contacto aves	NH,HTAP***	.223	.287	pos	22.8	5.3	
ISP	70/F	11	Contacto aves	NH	.036	.073	neg	29.8	3.5	
TAV	62/F	6	Ca.mama	-	.365	.176	neg	27.7	3.5	
JRB	37/F	4	Contacto aves	-	.067	.115	neg	23.3	1.5	FR 1:40
ARC	63/M	5	Contacto hijos	-	.056	.298	neg	21.3	4.3	
CGO	55/F	4	Contacto aves	NH	.068	.134	neg	20.6	4.7	
VRV	49/M	3	Contacto aves	NH	.042	.050	neg	19.8	2.8	FR 1:20
Valores de referencia	-	-	-	-	.090	.239	neg	<19.2	<9.1	neg

\*Anticuerpos contra antígeno aviario (valores de ref. n=36)

\*\*Neumonitis por hipersensibilidad

\*\*\*Hipertensión arterial pulmonar

## DISCUSION

La TEP es uno de los trastornos médicos que más a menudo pasa inadvertido en la práctica neumológica.

Desde hace muchos años, se observó que las embolias pulmonares eran detectadas frecuentemente en estudios de necropsias, a pesar de la ausencia de una sospecha clínica de este diagnóstico (3). En algunos estudios, no sólo se identificó la presencia de embolias, sino que éstas habían sido los factores más importantes que causaron o contribuyeron a la muerte.

En la actualidad, sigue siendo extremadamente importante establecer un diagnóstico de certeza e identificar los factores de riesgo que promueven su aparición. Por desgracia, los signos y síntomas de la TEP no siempre son suficientemente específicos y los estudios de confirmación no se realizan rutinariamente.

La importancia de un diagnóstico oportuno de la TEP, se puede ilustrar con los datos de mortalidad, la cual alcanza el 8% en casos en los que se instituyen medidas terapéuticas tempranas, contra el 30% de mortalidad en aquellos que no reciben tratamiento por falta de un diagnóstico correcto.

La TEP es la tercera causa más común de muerte en los Estados Unidos de Norteamérica y al evaluarla en el contexto de otros trastornos médicos, se ha encontrado que su incidencia es comparable a la mitad de los casos de infarto agudo del miocardio y es tres veces más común que el accidente vascular cerebral (3,13).

de TEP y/o TVP con AACL positivos (39,40,41,42) y recientemente, se analizó la presencia de eventos oclusivos vasculares en 102 pacientes con AACL positivos estudiados consecutivamente encontrando que 17 (16%) presentaban alteraciones vasculares oclusivas sistémicas o embolismo pulmonar, constituyendo el segundo grupo de importancia después de la enfermedad vascular cerebral (43).

El 47% de nuestros pacientes con TEP y/o TVP presentaron AACL positivos tanto de la clase IgG como IgM, al ser comparados con los controles normales. Además, los resultados de los AACL difirieron de los datos encontrados en otro tipo de patología pulmonar, como lo fue el asma bronquial. La asociación de TEP sin TVP ocurrió en una cuarta parte de los casos con AACL positivos y la presencia de TEP con TVP correspondió a otra cuarta parte de los pacientes con marcadores serológicos positivos.

En un reporte similar al nuestro, se estudiaron 46 casos consecutivos con TEP y se encontró que 40 correspondieron a pacientes sin enfermedades del tejido conectivo. Los AACL fueron positivos en 8 de estos 40 pacientes con TEP (20%) (44). En dicho estudio se observó que tanto los pacientes con enfermedades autoinmunes, como los pacientes sin estas anormalidades, tuvieron datos de trombosis múltiples de localización extrapulmonar y anormalidades en las pruebas de coagulación *in vitro*, pero estos cambios fueron más prominentes en el primer grupo.

En nuestro grupo con TEP y/o TVP, también encontramos

algunos pacientes con antecedentes de trombosis venosas recurrentes con AACL positivos. Por otro lado, es interesante que en el trabajo de Ichinose (44) los AACL persistieron positivos hasta por un año después del cuadro de TEP, pero este hallazgo fue más frecuente en los pacientes con alteraciones del tejido conectivo. Nosotros tuvimos la oportunidad de estudiar 2 pacientes en quienes se apreció una elevación de los AACL de tipo IgG y persistencia de los títulos de los AACL de clase IgM, un año después del evento inicial de TEP y/o TVP.

El estudio del isotipo de los AACL, ha abierto la posibilidad de discernir apropiadamente su significancia clínica y patogénica. Los títulos elevados de AACL, particularmente de la clase IgG, han sido asociados con manifestaciones tromboticas prominentes del SAFL y tiene una relación más estrecha con algunas manifestaciones clínicas (16,28), ya que estos anticuerpos se han encontrado asociados con pérdida fetal recurrente y manifestaciones neurológicas en pacientes con LEG (22, 45). En contraste los anticuerpos anticardiolipina de tipo IgM se han encontrado en pacientes con anemia hemolítica (20) y es raro que los anticuerpos de clase IgA coincidan con manifestaciones clínicas.

En algunos estudios se ha observado que los AACL de las clases IgG e IgM ocurren simultáneamente (60-70%) (20), pero generalmente los títulos de IgM son menores. Los AACL de clase IgG pueden presentarse en forma aislada (20%),

mientras que es más raro detectar aisladamente anticuerpos IgM o IgA (16). Nuestros pacientes con TEP con títulos altos de ACCL presentaron datos sugerentes del SAPL como son la presencia de tromboembolias de repetición, migraña, abortos recurrentes y livedo reticularis, así como plaquetopenia y VDRL falso positivo. Sin embargo, sólo 3 de ellos reunieron las características suficientes para clasificarlos como SAPL.

La presencia de anticuerpos de la clase IgM (MPL) en nuestros pacientes con TEP sugiere que la lesión vascular puede anteceder la aparición de una respuesta inmune primaria. Alternativamente, este tipo de reactividad inmunológica puede favorecer otros mecanismos paralelos que deriven en la aparición de TEP y/o TVP.

La trombosis recurrente es un problema potencialmente serio para los pacientes con AL y AACL ó ambos. Además, el sitio del primer evento trombótico arterial o venoso tiende a predecir el sitio de los eventos subsecuentes (5,46). En nuestro estudio se encontró TEP y/o TVP recurrente en un pequeño número de casos, incluyendo 2 con TEP en los cuales se pudo constatar la elevación de AACL de la clase IgM, por lo que su determinación podría ser útil para evaluar el pronóstico en este tipo de complicaciones.

En los pacientes con neumopatía intersticial y especialmente aquellos con neumonitis por hipersensibilidad, los AACL, pueden aparecer como resultado de una activación policlonal secundaria al proceso inflamatorio crónico.

Además, este grupo correspondió a enfermos con edad avanzada, quienes pueden presentar AACL con mayor frecuencia que la población general (23). La positividad de diversos autoanticuerpos como el factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares, también pueden explicar los resultados positivos de AACL en los casos con neumonitis por hipersensibilidad, puesto que el factor reumatoide puede interferir en la prueba de ELISA dando resultados falsos positivos (47) y los anticuerpos contra componentes nucleares pueden dar reacción cruzada con cardiolipina (48).

Los AACL pueden influir en la génesis de la lesión tisular mediante diversos mecanismos. Se ha postulado su unión a antígenos de superficie en endotelio y plaquetas, después de lo cual se puede alterar el mecanismo de liberación de prostaciclina, la fibrinólisis y la agregación plaquetaria, promoviendo así el daño tisular en la TEP (25). Además, la inhibición de la precalicreína y de la proteína C, así como de la trombomodulina, parecen favorecer la formación de trombosís (22).

El estudio de la especificidad de los AAFL, parece ser un punto relevante, ya que recientemente se han reportado pacientes con TEP sin AACL, pero con anticuerpos antifosfatidiletanolamina (49).

Por otra parte, es posible que las alteraciones en otros mecanismos biológicos, puedan influir en la génesis de trombosís. La interleucina-1 (IL-1) la cual es producida por las células endoteliales o por los monocitos, puede

disminuir la actividad de la trombonodulina y de la proteína C, constituyendo un puente entre los mecanismos de hemostásis e inflamación (22).

Por último, las determinaciones de los AACL pueden ser útiles como guía para el tratamiento de los pacientes con TEP y/o TVP, ya que la administración oportuna y la elección de los anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios puede determinar su pronóstico. En varios estudios, la detección de AACL en pacientes embarazadas con historia de abortos repetidos puede anticipar la elección de heparina, o dosis bajas de ácido acetil salicílico, los cuales pueden prevenir la pérdida fetal (20). En la TEP y/o TVP no se cuentan con datos similares, lo que sería ideal ya que generalmente hay una respuesta variable al tratamiento. Cuando estos enfermos reciben warfarina en forma intermedia ó alta según el rango internacional normalizado (RIN) han tenido mayor protección antitrombótica y menor índice de recurrencias que los pacientes que reciben la terapia de baja o de intensidad intermedia ó inclusive aquellos tratados con aspirina (50) la cual no ha demostrado ofrecer protección a pacientes con títulos elevados de GPL (38).

#### CONCLUSIONES

El 47% de los pacientes con TEP y/o TVP presentaron AACL positivos, al compararlos con 100 sueros de controles sanos y con pacientes con asma bronquial, cuyos niveles

fueron equiparables a controles normales y por lo tanto menores que en pacientes con TEP.

Al estudiar el isotipo de los AACL, se encontró que nuestros pacientes con TEP y/o TVP presentaron principalmente elevación de los anticuerpos de la clase IgM.

Se encontró un pequeño número de enfermos con TEP y/o TVP, quienes presentaron datos suficientes para incluirlos dentro del grupo de SAPL.

El hallazgo de AACL positivos en pacientes con enfermedades intersticiales pulmonares, se restringió a un grupo con neumonitis por hipersensibilidad, de edad avanzada, con anticuerpos contra antígeno aviario y factor reumatoide positivos.

El hallazgo de la elevación de los AACL de clase IgM en TEP y/o TVP sugiere que estos aparecen consecutivamente a la lesión inicial, probablemente en endotelio, pero no se puede eliminar su asociación con otros mecanismos fisiopatogénicos que favorecen el desarrollo de trombosis.

#### REFERENCIAS

1. Fraser R.G., Paré P.J.A. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. Vol. III Cáp: 9 Pag. 1605-1713. En: Enfermedades embólicas y trombóticas de los pulmones. Edit. Panamericana 1992
2. Kerr C.P., Lester Yan. Pulmonary Embolism. Clinical

decision making to increase diagnostic accuracy. Postgrad Med 9:73-86, 1992

3. Hinshaw H.C., Murray J.I. Tromboembolismo Pulmonar Cap. 26. En: Enfermedades del Tórax. 4a. edición pp 548-573, Edit. Interamericana. 1988

4. Moser K.M. State of the Art. Venous thromboembolism. Amer Rev Resp Dis 141:235-249, 1990

5. Levine S.R., Brey R.L., Kittner S.J. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombo-occlusive events. Lancet 340:117-118, 1992

6. Sánchez Díaz C.J., Ramírez R.A. Qué de nuevo de la tan antigua TEP? Parte I y II. Arch Inst Cardiol Méx 62:95-99 y 179-184, 1992

7. Monreal M., Ruiz J., Olasabal A. Deep venous thrombosis and the risk of pulmonary embolism. A systemic study. Chest 102:677-681, 1992

8. Zagalbaum G.L. Paré P.J.R. Embolismo Pulmonar. Cap 6 En: Manual de cuidados intensivos respiratorios. Edit. Salvat pp. 85-96, 1990

9. Black B. Deep-Vein Thrombosis and pulmonary embolism. Lancet 342:352-353, 1993

10. Bowen K.J., Vukelja S.J. Hypercoagulable states. Their causes and management. Postg Med 91:117-132 1992

11. Cembrowski G.S., Griffin J.M. Diagnostic efficacy of six plasma proteins in evaluating consumptive coagulopathies. Arch Intern Med 146:1997-2002, 1986

12. Moser K.M., Bordow R.A. Thromboembolic Disease:

**Epidemiology, Natural History and Diagnosis. En: Manual of Clinical Problems in Pulmonary Medicine. Cap. 60-VI. Third Edition, pp. 291-312 1991.**

13. Kelly M.A., Fishman A.P. Enfermedad tromboembólica pulmonar. Cap. 66 En: Tratado de Neumología Vol 2, 2th Edición, pp. 986-1012, 1991

14. Freyssinet J.M., Casenave J.P. Lupus-like anticoagulants, modulation of the protein C. Pathway and thrombosis. Thromb Haemostasis 58:679-681, 1987

15. Pangborn MC. A nes serologically active phospholipid from beef heart. Proc Soc Exp Biol Med (N.Y.) 48:484-486, 1941

16. Bravo Vargas M.G., Lavalle Montalvo C. Anticuerpos anticardiolipina y su significado en enfermedades reumáticas. Rev Méd Inst Mex S S (México) 28:193-203, 1990

17. Hughes G.R.V. Review Article. The antiphospholipid syndrome: ten years on. Lancet 342:341-344, 1993

18. Bowie W.E.J., Thompson J.M., Pascuzzi CA. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. J Clin Invest 62:416-430, 1963

19. Love P.E., Santoro S.A. Antiphospholipid Antibodies: Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in Non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. Ann Inter Med 112:682-698, 1990

20. Feinstein D.I., Francis R.B. The lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. Chap 25. En:

Dubois's Lupus Erythematosus. Edit. Lea & Febiger 4a. Ed.  
pp. 246-253, 1993

21. Sugai S. Antiphospholipid antibody and antiphospholipid antibody syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 4:666-671, 1992

22. Bowles C.A. Vasculopathy associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *En Vasculitic Syndromes. Rheum Dis Clin North Am* 16:471-90, 1990

23. Asherson R.A., Cervera R. Anticardiolipin antibodies, chronic biologic false positive test for syphilis and other anti-phospholipid antibodies. Chap. 24 *En Dubois's Lupus Erythematosus* Edit. Lea & Febiger 4a. Ed. pp. 246-53. 1993

24. Alarcón-Segovia D. Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 19:1778-17781, 1992

25. Rauch J., Janoff A.S. The nature of antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 19:1782-1785, 1992

26. Sammaritano L.R., Charau A.E. Antiphospholipid antibody syndrome: Immunologic and clinical aspects. *Semin Arthritis Rheum* 20:81-96, 1990

27. Asherson R.A., Khamashta M.A., Ordi-Ros J. The primary antiphospholipid syndrome: Mayor clinical and serological features. *Medicine* 68:366-374, 1989

28. Verrier J. Antiphospholipid antibodies: New perspectives on antigenic specificity. *J Rheumatol* 19:1774-1777, 1992

29. Arnett F.C., Edworthy S., Block D.A. The 1987

revised ARA criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 30:8,17, 1987

30. Masi A.T., Rodnan G.P., Medsger T.A.Jr. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 23:581-590, 1990

31. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (SLE). Arthritis Rheum 25:1271-1277, 1982

32. Fox R.I., Robinson C.A., Curd J.G., Kozin F., Howell F.V. Sjogren's syndrome. Proposed criteria for classification. Arthritis Rheum 29:577-585, 1986

33. Bohan A, Peter J.B. Polymyositis and dermatomyositis. N Eng J Med 292:344-347,403-407, 1975

34. Mecabe J.L., Grossman S.J. Ventilation-Perfusion scintigraphy focus on radiology, part I. Emerg Med Clin North Am 9:805-825, 1991

35. Huisman M.V., Büller H.R. Serial impedance. Plethysmography for suspected deep venous thrombosis in outpatients. N Engl J Med 314:823-828, 1986

36. Hull R.D., Hirsh J. Diagnostic efficacy of impedance phetysmography for clinically suspected deep-vein thrombosis. Ann Intern Med 102:1,1985

37. Harris E.N. Special report. The second international anticardiolipin standardization workshop the kingston antiphospholipid antibody study (KAPS) group. Am J Clin Pathol 94:476-84, 1990

38. Ginsburg K.S., Liang M.H., Newcomer L., Goldhaber

S.Z., Schur P.H. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 117:997-1002, 1992

39. Hughes G.R.V. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 287:1088-1089, 1983

40. Boe M.L., Colaco C.B., Gharavi A.E, Elkon K.B, Loazon S., Hughes G.R.V. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *Br Med J* 287:1021-1023, 1983

41. Snowden N., Wilson P., Pumphrey R. Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 48:80-82, 1989

42. Matsuura E., Igarashi Y., Fujimoto M., Ichikawa K., Suzuki T., Sumida T., Yasuda T., Korke T. Heterogeneity of anticardiolipin antibodies defined by the anticardiolipin cofactor. *J Immunol* 148:3885-3891, 1992

43. Bacharach J.M., Lie J.T., Homburger H.A. The prevalence of vascular occlusive disease associated with antiphospholipid syndromes. *J Int Angiol* 11:51-56, 1992

44. Ichinose Y., Yamasawa FR., Yamamoto M., Ikeda Y. Clinical significance of antiphospholipid antibodies in cases with pulmonary thromboembolism. *Kokyu to Junkan (Respiration & Circulation)* 39:343-347, 1991

45. Shergy W.J., Kredich D.W., Pisetsky D.S. The relation of anticardiolipin antibodies to disease

manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 15:1389-1394, 1988

46. Rosove M.H., Brewer P.M. Antiphospholipid thrombosis. Clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Inter Med* 117:303-308, 1992

47. Cotiner C., Loizon S., Peter J.B., Walport M.J. Effect of IgM rheumatoid factor on IgG and IgM anticardiolipin ELISA assays. *Clin Exp Rheumatol* 8:202, 1990

48. Ehrenstein M.R., Swana M., Keeling D., Asherson R., Hughes G.R.V., Isenberg D.A. Anti-DNA antibodies in the primary antiphospholipid syndrome (PAPS). *Br J Rheumatol* 32:362-365, 1993

49. Karmochkina M, Cacoulo P, Piette J.C., Godean P, Bofifa M.C. Antiphosphatidylethanolamine antibody as the sole antiphospholipid antibody in systemic lupus erythematosus with thrombosis. *Clin Exp Rheumatol* 10:603-605, 1992

50. Nichols W.L., Walter Bowie E.J. Standardization of the prothrombin time for monitoring orally administered anticoagulant. Therapy with use of the International Normalized radio system. *Mayo Clin Proc* 68:897-989, 1993