

11244  
2

**AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES  
SOBREVIVIENTES  
A INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO**

**TESIS PARA LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
"IGNACIO CHÁVEZ"  
DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**A U T O R  
DRA. ROSA ELDA BARBOSA COBOS**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

2003  
1



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

FIRMA: \_\_\_\_\_  
FECHA: 22/Marzo/83  
NOMBRE: José Fernando Guadajara Boo  
Contenido de mi trabajo recibido.  
UNAM a difundir en formato electrónico e imp.  
Autorizo a la Dirección General de Biblioteca

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA**  
**"IGNACIO CHÁVEZ"**



**JEFE DE ENSEÑANZA**

**DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO**



Dirección de  
Enseñanza



**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA**

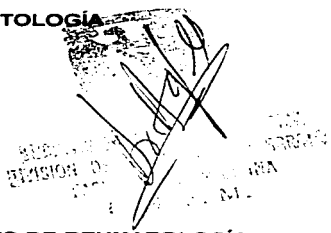
**DR. MANUEL MARTÍNEZ LAVÍN**



**COORDINADORA DE TESIS**

**MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA**

**DRA. MARÍA DEL CARMEN AMIGO CASTAÑEDA**



EMISION DE  
M. I.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

HIPÓTESIS

OBJETIVO

MÉTODOS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Al presentar este trabajo expreso mi gratitud a quienes, con sus enseñanzas, su guía, apoyo y aliento me han impulsado en esta etapa.**

**¿Cómo agradecer a Dios la vida; el amor, la comprensión y el impulso de mi familia; la sabiduría de mis maestros; la constancia y sinceridad de mis amigos y las mil y una oportunidades?**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES SOBREVIVIENTES A INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO**

### **INTRODUCCIÓN**

La Aterosclerosis (AT), enfermedad con elevada prevalencia, es responsable de muerte por infarto agudo al miocardio (IAM), enfermedad vascular cerebral e insuficiencia renal.

La AT es un proceso prolongado que inicia en la segunda década de la vida, progresa lentamente y sus manifestaciones clínicas aparecen de la cuarta a la quinta décadas. El endurecimiento de las arterias y la disminución del lumen resulta del depósito de macrófagos cargados de lípidos, LDL oxidada y formación de una placa aterosclerótica. Las lesiones de AT ocurren principalmente en arterias de grande y mediano calibre y pueden dar lugar a isquemia del corazón, cerebro o extremidades.

Se ha demostrado en grandes estudios que el factor de riesgo más importante para el desarrollo de aterogénesis es la hipercolesterolemia (1). Otros factores clásicos de riesgo para AT son hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, diabetes mellitus, HDL bajas, hiperhomocisteinemia e historia familiar.

de leucocitos o plaquetas al endotelio y su permeabilidad. El daño induce en el endotelio un fenotipo procoagulante y la formación de moléculas vasoactivas,

citocinas y factores de crecimiento. Si la respuesta inflamatoria no neutraliza o anula los agentes ofensivos, puede continuar indefinidamente, progresando la lesión arterial.

Este proceso inflamatorio puede tener componentes infecciosos y autoinmunes. Se han implicado en la patogénesis de la enfermedad, bacterias como *Chlamydiae pneumoniae* y *Helicobacter pylori*, así como virus de Epstein-Barr (EBV) y citomegalovirus (CMV). Existen reportes de efectos benéficos con antibioticoterapia. Parecen estar involucrados en la inducción de AT autoantígenos y autoanticuerpos; siendo los autoantígenos, proteínas de choque térmico, LDL oxidada y la  $\beta_2$  glicoproteína-1 (B2GP-1).

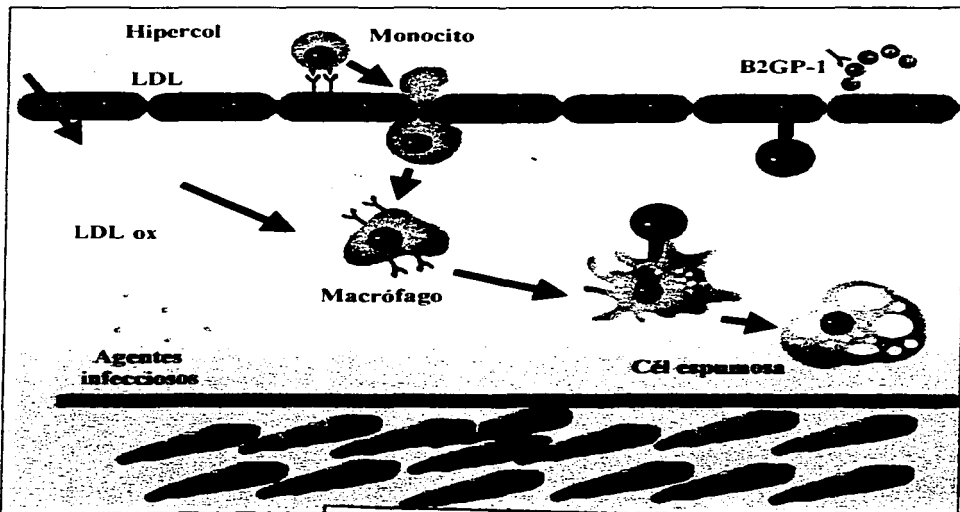
La LDLox difiere de la LDL nativa, la primera contiene gran cantidad de lisofosfatidilcolina y puede incrementar la adherencia y penetración de monocitos, en parte por estimulación en la liberación de VCAM-1 (molécula vascular de adhesión-1) e ICAM-1 (molécula intracelular de adhesión-1) de las células endoteliales.

Se reconoce que los factores de riesgo interactúan para promover el desarrollo de AT (1). En general los factores de riesgo conocidos contribuyen solo con el 50% del riesgo en los pacientes con AT (2). Existen por lo tanto, factores aún no identificados que contribuyen a la aterogénesis.

En la última década se ha propuesto a la AT, como fenómeno inflamatorio (3). Se han correlacionado varios marcadores inflamatorios como proteína C reactiva (PCR), moléculas de adhesión y citocinas, entre otros, con la incidencia y severidad de la enfermedad. De hecho, la lesión más temprana, llamada estría grasa, común en niños y sujetos jóvenes, es una lesión puramente inflamatoria, que consiste en macrófagos y linfocitos T. Anteriormente se postuló la teoría de -repuesta a daño- (4) para explicar la fisiopatología de la AT, que proponía, en un inicio, a la denudación endotelial como primera etapa. La versión más reciente de esta hipótesis enfatiza la disfunción endotelial en lugar de denudación, como factor inicial más importante de aterogénesis (5). Cualquiera que sea el proceso, cada lesión característica de la AT representa una etapa distinta de un proceso de inflamación crónico en la arteria. Algunas causas de disfunción endotelial que llevan a AT incluyen, radicales libres causados por tabaquismo, hipertensión y diabetes mellitus; LDL elevadas y modificadas; alteraciones genéticas e hiperhomocisteinemia. Las diferentes formas de lesión incrementan la adhesión

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El esquema que se presenta a continuación representa el consenso actual de eventos que dan lugar a la fase temprana de la aterogénesis. En presencia de hipercolesterolemia, la LDL entra al endotelio, se oxida y es fagocitada a través de los receptores de los macrófagos dando lugar a células espumosas. Dichos macrófagos liberan citocinas y metaloproteasas y expresan moléculas de adhesión, amplificando y perpetuando la respuesta inflamatoria. Algunos agentes infecciosos pueden encontrarse en la lesión participando directamente o bien como espectadores inocentes. Por otra parte, la B2GP-1 es un anticoagulante natural y los anticuerpos anti B2GP-1 se caracterizan por causar trombofilia favoreciendo la AT.



Los indicadores del proceso inmunológico-inflamatorio en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas incluyen el depósito de inmunoglobulinas y componentes del complemento en la pared arterial, la participación de células linfoides y macrófagos en el infiltrado mononuclear de la íntima y la presencia de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y factores de crecimiento con sus receptores.

## **HIPÓTESIS**

Existen factores de riesgo diferentes a los tradicionales, específicamente infecciosos y/o autoinmunes, que favorecen la AT en sujetos jóvenes.

## **OBJETIVO**

El objetivo de este trabajo fue investigar la participación de autoanticuerpos en la AT en pacientes sobrevivientes a IAM.

El tipo de estudio fue descriptivo y transversal.

El estudio se realizó en pacientes consecutivos que asistieron al Servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Cardiología en quienes se diagnosticó IAM.

Se corroboró el diagnóstico de AT mediante coronariografía.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO ESTÁ  
EN LA BIBLIOTECA

## MÉTODOS

Para este fin se estudiaron 38 pacientes sobrevivientes a IAM que tenían un período mínimo de 6 meses postinfarto. Se formaron dos grupos:

- El grupo I formado por 19 pacientes con una edad menor a 40 años al momento del infarto. Una mujer y 18 hombres.
- El grupo II formado por 19 pacientes con una edad mayor a 40 años al momento del infarto. 8 mujeres y 11 hombres.
- Como grupo de referencia se estudiaron 48 sujetos clínicamente sanos.

A todos los sujetos de estudio se les realizaron anticuerpos de isotipo IgG e IgM por método de ELISA vs:

cardiolipina

B2GP-1

fosfatidiletanolamina

fosfatidilinositol

fosfatidilserina

fosfatidilglicerol

cardiolipina libre de B2GP-1

esfingomielina

LDL oxidada

Lipoproteína "a"

Proteína de Choque Térmico 65 de micobacterias

Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas de Kruskal Wallis y la Prueba de comparación múltiple de Dunn.

## RESULTADOS

Esta tabla muestra los hallazgos más relevantes:

Variable	Gpo I IM < 40 años	Gpo II IM > 40 años	Gpo III Cont Sanos
aCL IgG	0.111 ± 0.396 **	6.384 ± 15.49 *	2.860 ± 5.642 *
AB2GP-1 IgG-1IgG	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.040 ± 0.274
aLDL-ox	270.9 ± 214.2 *	203.6 ± 70.02 *	100.4 ± 58.64 **
APCT	298.4 ± 231.2 *	194.5 ± 48.24	194.6 ± 134.9 *

- 1- La primera columna enlista los anticuerpos que determinamos.
- 2- La segunda, tercera y cuarta columnas describen los grupos de estudio.

Los datos más sobresalientes fueron los siguientes:

- 1- No se detectaron anticuerpos contra B2GP-1- nativa en ninguno de los grupos con infarto al miocardio.
- 2- Los anticuerpos aCL isotipo IgG se encontraron aumentados significativamente en el grupo II en comparación con el grupo I y también hubo diferencia entre los grupos I y III.
- 3- Los anticuerpos anti-LDLox se encontraron elevados significativamente en ambos grupos infartados en relación a los sujetos sanos.
- 4- Los anticuerpos anti-PCT se encontraron elevados significativamente en el gpo I en comparación a los otros dos grupos.
- 5- El resto de los anticuerpos investigados no mostraron una diferencia importante al comparar los grupos entre sí.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio nos llamó la atención que los pacientes infartados jóvenes tuvieron elevación significativa de los anticuerpos anti-PCT lo que sugiere que un proceso infeccioso puede estar involucrado en el inicio del fenómeno aterosclerótico en estos pacientes.

Existe evidencia que implica a la infección e inflamación crónicas en la etiología de la AT por lo que se ha propuesto una relación directa entre la infección y la AT. Se cree que mediadores inflamatorios como PCR, citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento, contribuyen al proceso de aterogénico.(6,7) Los mediadores inflamatorios sistémicos pueden elevarse en respuesta a infecciones en sitios distantes, pero pueden promover el desarrollo de placas en carótidas y coronarias, hipótesis sustentada por evidencia epidemiológica que confirma el papel de infecciones crónicas bacterianas en la aterogénesis.(8) Parece ser entonces que algunos agentes infecciosos contribuyen a la enfermedad manteniendo un estado de respuesta proinflamatoria.

No se sabe con certeza si la inflamación sistémica es causal o es un epifenómeno de AT. Se ha demostrado que el plasma de sujetos con aterosclerosis de las carótidas activa el endotelio para la trans migración leucocitaria sugiriendo la

presencia de mediadores proinflamatorios sistémicos y que esta activación precede el desarrollo de lesiones ateroscleróticas.(9)

Un proceso infeccioso produce una gran gama de mediadores capaces de iniciar y mantener una respuesta inflamatoria y inmunológica. Las PCT bacterianas pueden activar macrófagos y estimular la producción de anticuerpos.(10) Estos anticuerpos frecuentemente presentan reacción cruzada con PCT humanas y con frecuencia se involucran en la etiología de condiciones autoinmunes. El producto bacteriano inflamatorio prototipo es la endotoxina, la interacción con su receptor específico estimula la producción de citocinas, quimiocinas, interferones, eicosanoides y radicales libres. En un estudio reciente se demostró que la endotoxemia constituye un potente factor de riesgo circulante para aterogénesis y enfermedad aterosclerótica.(11) Los datos epidemiológicos demuestran riesgo de AT asociado a infección y endotoxinas bacterianas.

La novedosa hipótesis de autoinmunidad en la aterogénesis abre nuevas e interesantes perspectivas para el diagnóstico, prevención y terapia para esta enfermedad.

## CONCLUSIONES

- 1- Los anticuerpos anti-PCT sugieren que los antígenos disparadores del fenómeno autoinmune en CI en pacientes con IM menores de 40 años se podrían relacionar a agentes infecciosos
- 2- Los pacientes con IM, sobretodo los menores de 40 años, mostraron títulos mayores de anticuerpos anti-LDLox
- 3- Queda por entender la elevación paradójica de estos anticuerpos en pacientes con IM, siendo que estos anticuerpos son protectores, al inhibir a las moléculas proaterogénicas de LDLox.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Prevention of Coronary Heart Disease: Scientific Background and New Clinical Guidelines. Recommendations of the European Atherosclerosis Society prepared by the International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1992;2:113-156.
- 2.- Oliver MF. Prevention of coronary heart disease- propaganda, promises, problems, and projects. *Circulation* 1986;73:1-9.
- 3.- Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory Disease. *N Engl J Med* 1999;115-126.
- 4.- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993; 362; 801-809.
- 5.- Gimbrone MA. Vascular endothelium: an integration of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis, *Am J Cardiol* 1995; 75:67B-70B.
- 6.- Anderson JL, Carlquist JF, Muhlestein JB *et al*. Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factor for coronary artery disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:35-41.
- 7.- Koenig W. Heart disease and the inflammatory response. *BMJ* 2000;321:187-188.
- 8.- Kiechl S, Egger G, Mayr M, *et al*. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study. *Circulation* 2000;102.

9.- Schratzberger P, Kiechl S, Dunzendorfer S, *et al.* Plasma induced endothelial activation associated with incident atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study. *J Cardiovasc Risk* 2000;7:285-291.

10.- Carlquist JF. Endotoxin: another phantom menace? *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1982-1984.

11.- Wiedermann CJ, Kiechl S, Dunzendorfer S, *et al.* Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1975-1981.