

11205



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHÁVEZ"

ESTUDIO DE TROMBOFILIA PRIMARIA
EN PACIENTES MENORES DE 55 AÑOS
DE EDAD SUPERVIVIENTES DE INFARTO
DEL MIOCARDIO EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHÁVEZ"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN
LA ESPECIALIDAD DE CARDIOLOGÍA
P R E S E N T A

DR. FÉLIX DAMAS DE LOS SANTOS

Asesor: Dr. Raúl Izaguirre Ávila
Jefe del Departamento de Hematología
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio
Chávez"



INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGÍA
IGNACIO CHÁVEZ

México, D.F. Septiembre, 2005.

0350775



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARÍA DE SALUD**

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

**ESTUDIO DE TROMBOFILIA PRIMARIA EN PACIENTES MENORES DE 55
AÑOS DE EDAD SUPERVIVIENTES DE INFARTO DEL MIOCARDIO EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE
CARDIOLOGÍA.**

PRESENTA: DR. FÉLIX DAMAS DE LOS SANTOS

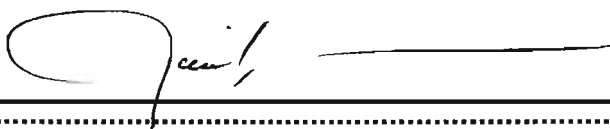
**TUTOR: DR. RAÚL IZAGUIRRE AVILA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHÁVEZ"**

**DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHÁVEZ"**

**AGRADECIMIENTO POR LA VALIOSA COLABORACIÓN DE LA Q.F.B.
EVELYN CORTINA**



Dr. José Fernando Guadalajara Boo
Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



Dr. Raúl Izaguirre Ávila
Jefe del Departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez"



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DEDICATORIA

A mis padres: Hortencia y Félix, gracias por el apoyo incondicional que siempre he recibido de ustedes, gracias por la vida y toda la fuerza que siempre me han dado, su mejor legado hacia mi es haberme enseñado que trabajando se logran las cosas, a ustedes mi amor y gratitud infinitos.

A Zuil: Mi amor y la chispa de mi vida, el pistón de todo mi engranaje, la voz que me despierta cuando el cansancio me vence, gracias mi Zuil, gracias por todo, eres parte fundamental para el desarrollo de esta tesis y de mi vida entera. Por el resto de nuestras vidas juntos.

A Oliver: Mi hermano que durante mucho tiempo separados por la distancia pero ahora más que nunca unidos, gracias por estar ahí y ser apoyo y esperanza, gracias por la infancia y adolescencia juntos y gracias por lo que falta.

A mis abuelas Herminia y América: Gracias por el hecho invaluable de dejarme enseñarles mi trabajo, que ese niño que cuidaron pudo hacer algo.

AGRADECIMIENTOS:

Dr. Raúl Izaguirre: Pocas personas tan profesionales y perfeccionistas he tenido la oportunidad de conocer, gracias por los consejos y la enseñanza, gracias a eso se logró este trabajo con la intención de ser de la mejor calidad posible.

Q.F.B: Evelyn Cortina: Gracias por su apoyo invaluable sin el cual no habría sido posible lograr la culminación de esta tesis.

A mis compañeros y amigos residentes de tercer año: Gracias por estar conmigo estos 3 años, gracias por compartir la enseñanza y los desvelos.

A mis compañeros residentes de primero y segundo año: Gracias por la oportunidad de aprender juntos, porque todos aprendemos de todos, y de ustedes he aprendido mucho durante este año.

ÍNDICE

• DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS.....	2 -3
• ÍNDICE.....	4
• TÍTULO.....	5
• MARCO REFERENCIAL (INTRODUCCIÓN).....	6
• PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	41
• HIPÓTESIS.....	41
• OBJETIVOS.....	42
• MATERIAL Y MÉTODOS.....	43
* DISEÑO DEL ESTUDIO.....	43
* CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	43
* CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	44
* DISEÑO.....	44
° Condiciones del sujeto y material a analizar.....	44
° Recurso materiales.....	44
° Procedimientos a seguir y definición de variables.....	45
° Análisis estadístico.....	49
• CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	49
• RESULTADOS.....	50
• DISCUSIÓN.....	70
• CONCLUSIONES.....	73
• REFERENCIAS.....	75

**ESTUDIO DE TROMBOFILIA PRIMARIA EN PACIENTES
MENORES DE 55 AÑOS DE EDAD SUPERVIVIENTES DE
INFARTO DEL MIOCARDIO EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”**

ANTECEDENTES:

Para poder abordar en este desarrollo el tema de la trombosis arterial primero abordaremos la regulación de la hemostasia fisiológica y posteriormente hablaremos de la fisiopatología de la trombosis coronaria y para finalizar con la descripción de los antecedentes conocidos de trombofilia primaria e Infarto del miocardio.

REGULACIÓN DE LA HEMOSTASIA:

En circunstancias normales la fluidez de la sangre se mantiene por acciones trombo resistentes de las células endoteliales vasculares, las únicas células del cuerpo a las que los componentes de la sangre están normalmente expuestos. Cualquier daño vascular irrumpe en la integridad de las células endoteliales e inicia una serie de eventos que culminan con la formación de un tapón hemostático formado por fibrina y plaquetas; a esto sigue la formación y estabilización de coágulo, el cual es subsecuentemente digerido por enzimas fibrinolíticas para restaurar la permeabilidad del vaso¹. Desde el punto de vista práctico la hemostasia se divide en 2 fases, hemostasia primaria (interacción vaso sanguíneo plaquetas) y hemostasia secundaria (proteínas plasmáticas de la coagulación)². A continuación describimos la fisiopatología de las plaquetas y trombosis para posteriormente abordar la hemostasia secundaria y la regulación de ésta.

Regulación de la hemostasia primaria (función plaquetaria).

La activación de la hemostasia regulada por las plaquetas inicia cuando existe ruptura de la superficie endotelial de la célula y exposición de su matriz; la

adhesión y activación plaquetaria está regulada principalmente por 2 receptores de adhesión (glucoproteínas(GP) Ib-IX-V y GP IV), que se unen al factor de Von Willebrand (VW) y a la colágena^{3 4}. Posterior a la adhesión, señales rápidas de transducción llevan a la activación plaquetaria, cambios en el citoesqueleto asociados a cambios en la forma de las plaquetas y a la externalización de integrinas que soportan esta activación. La mayor de estas integrinas (GP IIb-IIIa) se une al factor de VW o al fibrinógeno para mediar la agregación plaquetaria. La activación plaquetaria involucra a la GP Ib-IX-V y GP VI, también lleva a la secreción de agonistas plaquetarios como de adenosin difosfato (ADP), que vía la proteína G, refuerza dicha agregación plaquetaria ⁴. La plaqueta agregada y activada o el trombo aceleran la cascada de la coagulación, llevando a la estabilización del coágulo de fibrina. Las plaquetas activadas también expresan en su superficie p-selectina. Las plaquetas adheridas y activadas también interactúan con los leucocitos y facilitan la adhesión endotelial-plaqueta-leucocitaria; esto involucra receptores que también regulan la trombosis⁵. (Figura 1)

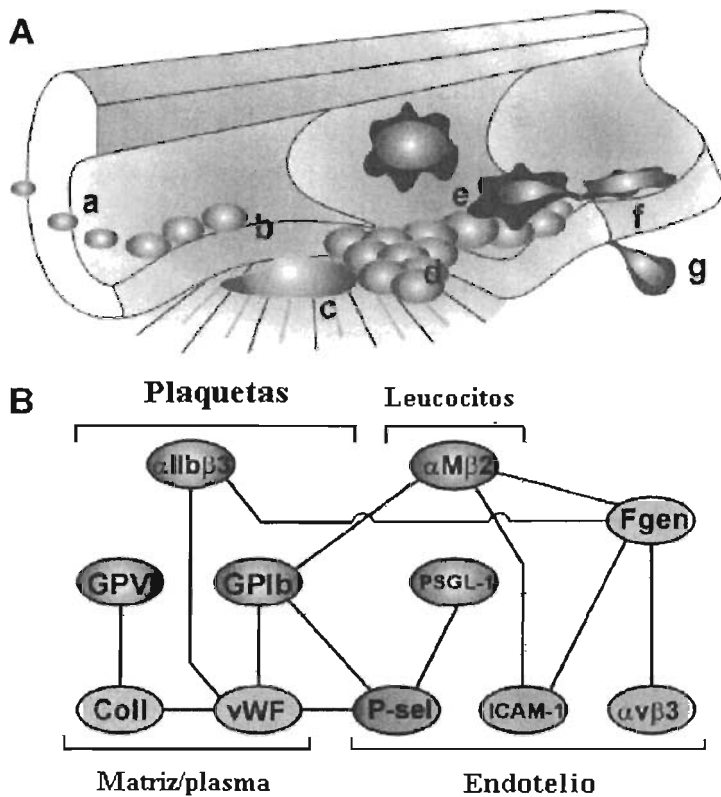


Figura 1: (A) Interacciones vasculares celulares: las plaquetas circulantes (a) interactúan con las células endoteliales activadas (b) o la matriz endotelial para formar el trombo mural (d), lo que provee un sustrato para la adhesión de leucocitos (e) que también se adhieren al endotelio activado (f) previo a la extravasación a través de la pared del vaso (g). (B) Adhesión vascular de los receptores celulares: las interacciones adhesivas en la vasculatura están mediadas por receptores específicos en las plaquetas leucocitos y/o células endoteliales y sus ligandos en el plasma o matriz subendotelial como son el fibrinógeno, factor de Von Willebrand y colágena. Coll: colágena. vWF: factor de Von Willebrand, P-Sel: P selectina, Fgen: Fibrinógeno.3 . Tomado de referencia No 3.

La cascada de la coagulación:

La identificación de las proteínas específicas de la coagulación nos trasladan hacia el modelo de la cascada de la coagulación descrita en 1964 por Mcfarlane, Davie y Ratnoff, en la cual se propone de manera inicial que las proteínas de la coagulación circulan en forma de zimógeno inactivo o proenzimas formadoras; los zimógenos son convertidos a las formas activas por la unión de 1 o 2 enlaces de péptidos.⁶ En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes naturales, las proteínas relacionadas con el sistema de coagulación pueden ser separadas en 3 categorías mayores. El primer grupo incluye las proteínas que se requieren para la formación de fibrina, muchas de esas proteínas procoagulantes son serina proteasas (Factores XIII, XI, IXa; VIIa, Xa y trombina). Específicamente estas proteasas contienen una triada catalítica consistentes en una serina, histidina y ácido aspártico en sus sitios activos enzimáticos. En adición a las serina proteasas, los factores procoagulantes incluyen proteínas estructurales (fibrinógeno) y cofactores.⁷

Las proteínas cofactores se dividen en 2 clases los cofactores plasmáticos, factor V y factor VIII y los cofactores tisulares que están irreversiblemente unidos a superficies específicas de la membrana celular. Los factores V y VIII circulan inactivos en forma de procofactores y en el caso del factor VII el procofactor primero es liberado de su asociación con el factor de Von Willebrand previa a la formación del cofactor activo.¹

La segunda categoría de proteínas de la coagulación incluye las proteínas reguladoras anticoagulantes; estos factores fisiológicos antitrombóticos ejercen sus acciones en varios sitios de la cascada de la coagulación para amortiguar el nivel de la activación de la cascada en condiciones fisiológicas y para limitar y localizar el coágulo en el sitio de la lesión. Dentro de este grupo heterogéneo de proteínas está un zimógeno serina proteasa (Proteína C), cofactores (proteínas S y trombomodulina) e inhibidores de las serina proteasas o serpinas (antitrombina III y el cofactor de heparina II), que forman complejos estables 1:1 con sus enzimas blanco y con un inhibidor tipo Kunitz (Vía del inhibidor del factor tisular).⁸

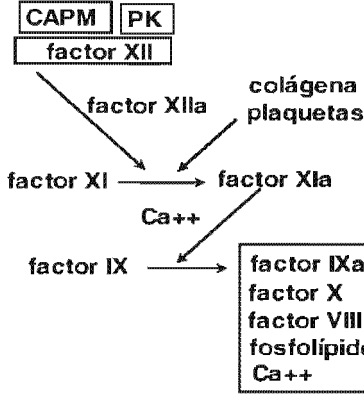
Finalmente el tercer grupo comprende los componentes del sistema fibrinolítico. Este incluye la serina proteasa mayor (plasmina), los activadores tisulares (activador tisular del plasminógeno y la urokinasa) y los reguladores del sistema fibrinolítico (antiplasmina alfa-2 e inhibidores del activador del plasminógeno). Algunas de las proteínas procoagulantes y anticoagulantes (Factores VII, IX, X, protrombina, proteína C y proteína S) contienen un dominio ácido gama-carboxiglutámico con 10 a 12 residuos Gla. Estos factores requieren la gama-carboxilación en la fase post-ribosómica del residuo preexistente del ácido glutámico por una carboxilasa dependiente de la vitamina K (en la presencia de vitamina K reducida) antes de ser secretada por los hepatocitos hacia el plasma. Los residuos Gla permiten la unión de los factores de vitamina K dependientes a fosfolípidos de la superficie de la membrana a través de puentes de calcio, permitiendo la localización de esas proteínas a áreas de lesión vascular y facilitando su participación en el

ensamblaje de complejos hemostáticos moleculares en las superficies celulares.¹

Tradicionalmente la cascada de la coagulación se ha dividido de manera arbitraria en vías distintas, la vía intrínseca y la vía extrínseca. (Figura 2).

Vía extrínseca: *in vivo* la coagulación probablemente se inicia por la vía de la activación del factor tisular (FT), una proteína integral de la membrana de muchos tipos de células y que no se expone a la circulación en situaciones normales. El factor tisular expresado se une en el plasma al factor VIIa, bajo circunstancias normales el factor VIIa es hemostáticamente incompetente por la falta de acceso a su cofactor (el factor tisular); cuando existe esta unión causa la conversión de factor VII a factor VIIa amplificando la señal de respuesta y generando más complejos factor VIIa-factor tisular.^{9,1} El complejo VIIa-factor tisular activa a los factores X, IX o ambos, con su cofactor, el factor VIIIa, generando factor Xa. El complejo factor VIIa-FT activa directa o indirectamente el factor X, vía el factor IX. La activación del factor X es el punto de convergencia de las vía extrínseca e intrínseca que lleva a la formación de puentes cruzados de fibrina y coágulo; la producción del factor Xa por la vía extrínseca o intrínseca lleva la conversión de protrombina a trombina en presencia de su cofactor proteínico factor V/Va.^{10,1}

ACTIVACIÓN INTRÍNSECA



ACTIVACIÓN EXTRÍNSECA

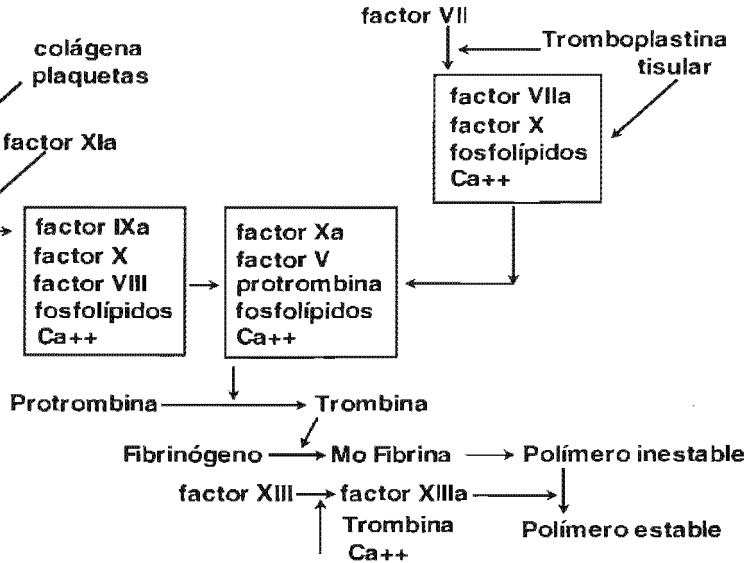


Figura 3: La cascada de la coagulación en su división tradicional en vía extrínseca y vía intrínseca con cada uno de los factores en su forma de zimógeno y en su forma activa (Serina proteasas hasta llegar a la etapa final que la formación de un polímero estable. CAPM Cininogeno de alto peso molecular. PK Prekalicreína. Ca⁺⁺ Calcio. Mo Fibrina Monómeros de fibrina.¹¹ (Tomado de referencia 11).

En la vía intrínseca (activación de contacto), el factor XII es convertido a una serina proteasa activa, que requiere la presencia de otros 2 componentes para máxima eficiencia: la prekalicreína y el cininógeno de alto peso molecular. El factor XIIa convierte el zimógeno factor XI en su serina proteasa, el factor XIa, en una reacción dependiente del calcio (Figura 2). El factor XIa en presencia de calcio sirve como un potente activador del factor IX; entonces el factor IX puede ser activado por el factor XIa y/o el complejo factor VIIa-factor tisular, llevando por

consiguiente a la vía común de la cascada de la coagulación que es el Xa, hasta llegar a la formación de monómero de fibrina en un polímero inicialmente inestable hasta un polímero estable.

Sistema de regulación antitrombótica.

En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre los mecanismos procoagulantes y los anticoagulantes naturales. La hemostasia es una función que requiere de una regulación antitrombótica para impedir que el coágulo se extienda más allá de las necesidades fisiológicas. (Figura 4)

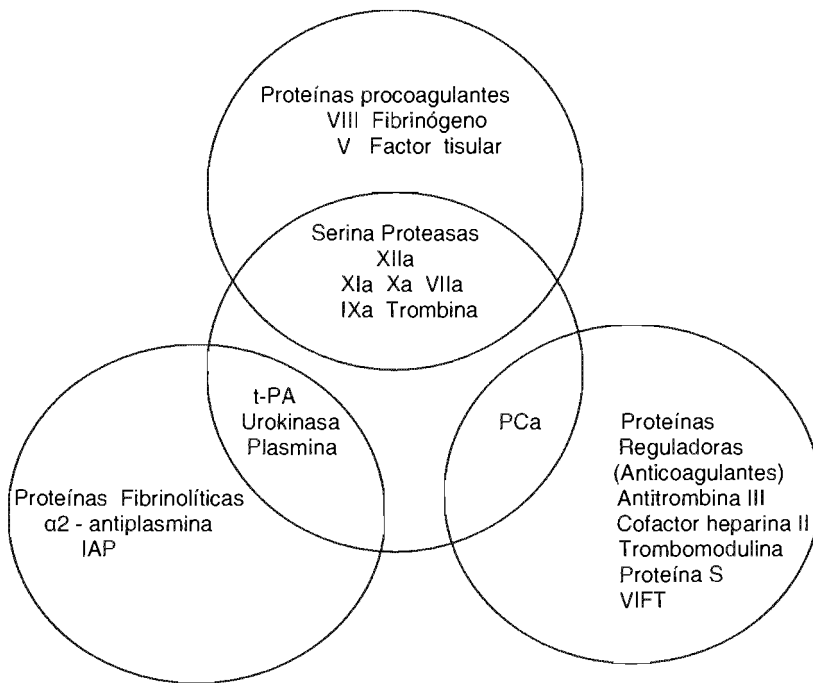


Figura 4: Diagrama de representación de las relaciones estructurales y funcionales entre las proteínas componentes de la hemostasis. Las familias de proteínas incluyen proteínas coagulantes, proteínas reguladoras (Anticoagulantes) y las proteínas fibrinolíticas. t-PA Activador

tisular del plasminógeno; PCa (Proteína C Activada); IAP (Inhibidor del activador del plasminógeno); VIFT (Vía del inhibidor del factor tisular).

Por ello se puede clasificar en forma independiente los 4 sistemas de regulación antitrombótica.

El primero es el de la antitrombina III, que inhibe la actividad enzimática de los factores IIa, Xa, IXa, XIa, XIIa. El segundo es el sistema de la proteína C, trombosmodulina y proteína S, que inhiben a los cofactores que participan en los complejos moleculares activadores de factor X y II, los factores Va y VIIIa. Estos dos primeros sistemas limitan la generación de trombina y de fibrina. El tercero es el sistema de la prostaciclina que limita el depósito de plaquetas al coágulo en formación; el cuarto es el sistema fibrinolítico, que causa disolución del coágulo formado a través de la digestión enzimática de la fibrina.

Sistema de la antitrombina III.

En los inicios del siglo XX la primera observación hecha fue que la trombina gradualmente disminuye su actividad cuando se le añade plasma sin fibrina o suero; en base a esto se pensó en el activador específico llamado actualmente anti-trombina III se encuentra presente en la sangre.⁶ En 1916 McLean aisló heparina del hígado y descubrió las potentes propiedades anticoagulantes de esta sustancia. Fue hasta 1950 en los estudios hechos por Monkhouse y colegas que sugirieron que la actividad de la antitrombina III y el cofactor de heparina en el plasma están íntimamente relacionados¹². En 1968 Abildgaard fue capaz de aislar pequeñas cantidades de una α -2 globulina del plasma con esta capacidad.⁶

La antitrombina III (ATIII) es una glucoproteína de una sola cadena con una masa molecular aproximada 60 kD, comprende 432 residuos de aminoácidos y 4 cadenas laterales de oligosacáridos, la proteína es sintetizada por el hígado y su vida media plasmática es de 65 hrs.¹³

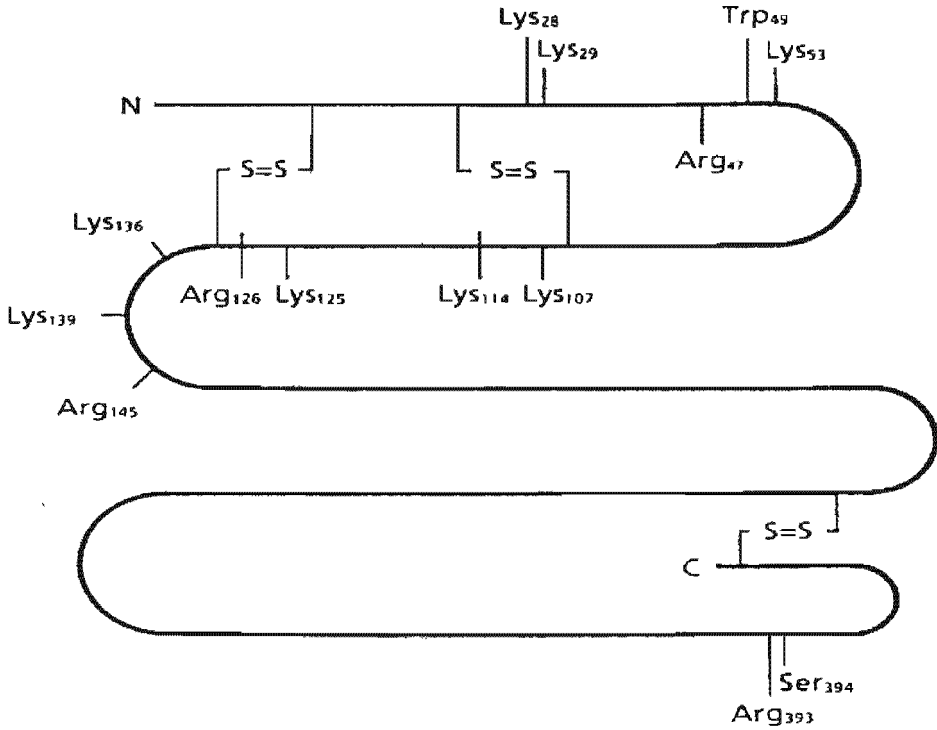


Figura 5: Estructura de la antitrombina III (ATIII) y sus sitios críticos. La Arg₃₉₃-Ser₃₉₄ es el sitio reactivo de la ATIII. Trp₄₉ es el residuo aromático sensitivo-estructural. Los múltiples residuos de arginina y lisina son los sitios potenciales para la unión de los diferentes dominios de heparina al inhibidor de las proteasas. (Referencia 12.)

El gen que codifica a la ATIII es de 15 kilobases de tamaño y contiene 7 exones; se localiza en el cromosoma 1 (figura 6).

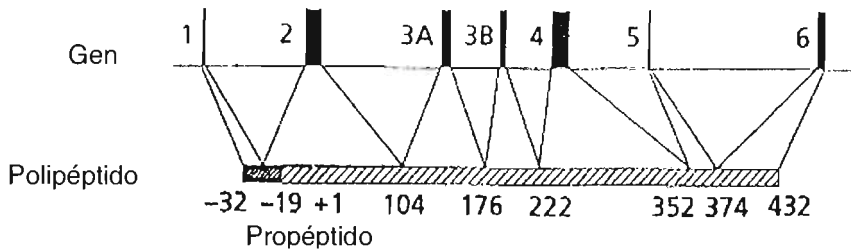


Figura 6: Organización del gen humano de la antitrombina III. Los rectángulos negros representan el tamaño y localización aproximada de los exones; los números abajo son los polipéptidos correspondientes a los segmentos de aminoácidos de los inhibidores de las proteasas codificados. Adaptado de Lane y cols. Referencia 12.

La ATIII pertenece a la superfamilia de los inhibidores de las serina proteasas (serpinas) e inactiva a la trombina y otras enzimas de la coagulación, incluyendo los factores Xa, IXa, XIa y XIIa. La inactivación de las proteasas por la ATIII involucra la formación de complejos entre el sitio activo de la proteasa y el centro reactivo de la ATIII formado por las 393 arg y 394 ser.¹⁴ La inhibición de las serino proteasas por la ATIII es marcadamente acelerada por la heparina y proteoglicanos presentes en la pared del vaso. La heparina promueve la formación de un complejo tripartita con la ATIII y proteasas. En la cual el sitio activo de las proteasas está en estrecho contacto con el sitio reactivo de la ATIII. Esto reduce la vida media de la inhibición de la trombina en el plasma de 40 segundos a 10 milisegundos. Se han observado índices similares de inactivación para los factores Xa y IXa.¹⁵

La ATIII neutraliza a la trombina por la formación de un complejo 1:1 entre los 2 componentes a través de la interacción entre un sitio reactivo-sitio activo (arginina-serina). La formación del complejo ocurre en un índice relativamente bajo en ausencia de heparina. La heparina se une a la trombina en el aminoácido

arginina-47 y potencializa la reacción de la ATIII sobre la trombina incrementando su capacidad inhibitoria mil veces.¹⁶

Sistema de la proteína C de la coagulación.

La proteína C (PC) de la coagulación es una glucoproteína dependiente de vitamina K con una masa molecular de 62 kD (23% carbohidratos), una concentración plasmática de 3 a 5 µg/ml (48 a 80 nmol/L) y una vida media de 6 a 8 hrs.¹⁷ El gen que codifica la síntesis de la proteína C tiene un tamaño de 12 Kb y contiene 9 exones. Está localizado en el cromosoma 2 (Figura 7).

El Gen de la proteína C

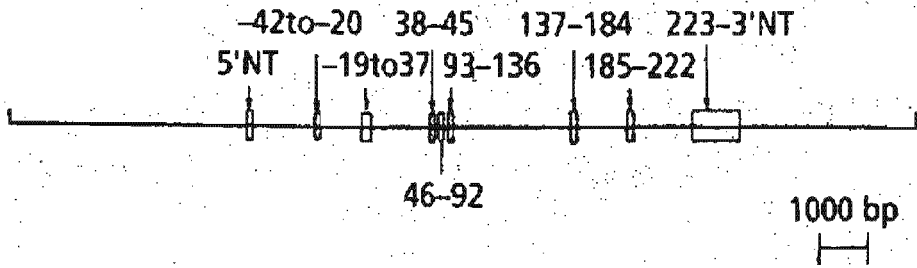


Figura7: El gen de la proteína C humana. Los rectángulos representan el tamaño aproximado y la localización de los exones, con el número correspondiente a los segmentos de zimógenos codificados, incluidas regiones no traducidas (NT), así como señales del péptido. Bp: Pares de bases.

La proteína C se sintetiza en el hígado como un polipéptido de 461 aminoácidos en una sola cadena, compuesto por una secuencia líder, un propéptido sitio para el reconocimiento de la gama carboxilasa dependiente de vitamina K, una cadena ligera y una cadena pesada. (Figura 8).

ESTRUCTURA DE PROTEÍNAS C, S Y TM

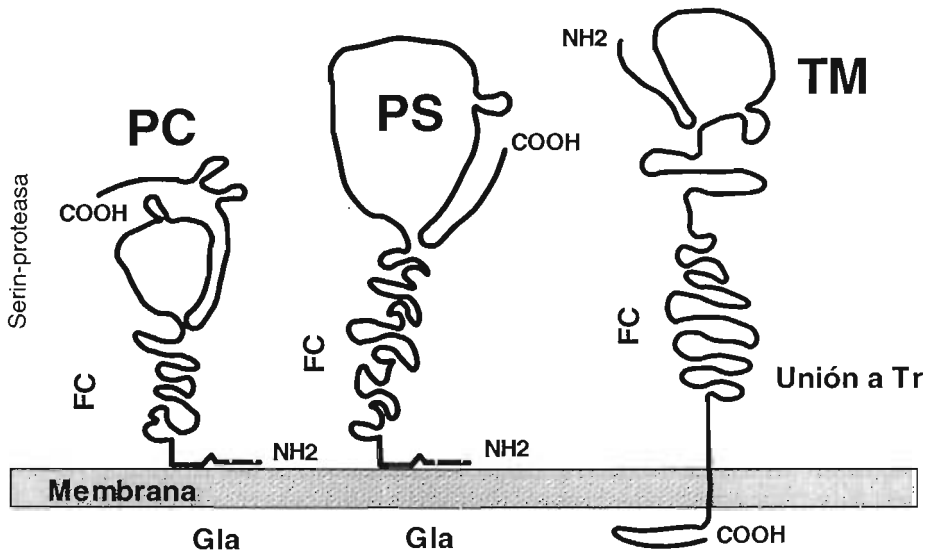


Figura 8: Representación esquemática de las estructuras de la proteína C, proteína S y trombomodulina. Referencia 18.

La proteína C de doble cadena madura resulta de la remoción proteolítica intracelular del propéptido y su unión a la cadena pesada. La cadena ligera contiene un dominio ácido gamma-carboxuglutámico (Gla) con 9 residuos Gla. Los dominios Gla están conectados a 2 dominios similares a factores de crecimiento epidérmicos. La cadena proteasa contiene el dominio de la serina proteasa con un péptido de activación N-terminal ligado al dominio catalítico. La proteína C es activada lentamente por la trombina, convirtiéndose en su forma activa, la proteína C activada (PCA). Se induce una activación más rápida por el complejo formado por la trombina con un receptor endotelial, la trombomodulina,

esto en presencia de iones de calcio. Tanto la proteína C como la proteína C activada poseen residuos Gla en la región aminoterminal de la cadena ligera (figura 8); esos residuos son necesarios para la unión de las proteínas mediante iones de calcio a las membranas celulares. Después del dominio sigue un grupo de residuos hidrofóbicos y 2 factores de crecimiento epidérmicos (FCE) repetidos y el dominio de la proteasa. Se necesita del ácido β -hidroxiaspártico, otra modificación post-traslacional en el dominio de la cadena ligera del FCE, para los cambios conformacionales calcio-dependientes en la molécula.¹⁸ La alta afinidad de unión de la trombina a la trombomodulina produce un incremento de 20,000 veces en el índice de activación de la PC.¹⁹

La PCA inactiva al factor Va unido a la membrana a través de un enclavamiento inicial al residuo Arg 506, que es necesario para la óptima exposición de otro sitio de enclavamiento en Arg 306 y Arg679.^{20,21}

El principal cofactor de la PCA es la proteína S, que actúa incrementando la afinidad que tiene la PCA por los fosfolípidos cargados negativamente; forma un complejo que hace a los factores Va y VIIIa más accesibles a la inactivación mediada por la PCA (Figura 9).

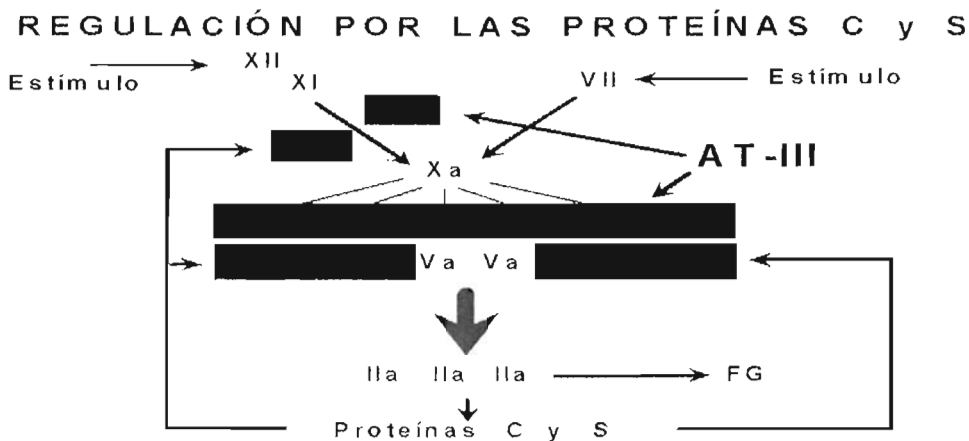


Figura 9: Esquema de la regulación de la coagulación por las proteínas C y S. La proteína S, como cofactor de la proteína C, permite que actúe sobre los factores Va y VIIIa de la cascada de la coagulación. También se aprecia la actividad de la antitrombina III (ATIII) sobre los factores Xa y IXa. Proporcionado por el Dr. Raúl A. Izaguirre Ávila.

Sistema de la proteína S.

Para fines de descripción de esta tesis catalogamos a la proteína S en un sistema más, sin embargo cabe recalcar que la proteína S es un cofactor de la proteína C activada y que su funcionamiento esta ligado al sistema de la proteína C.

La proteína S es una glucoproteína dependiente de vitamina K formada de una sola cadena con una masa molecular de 69 kD (carbohidratos 7%) (figura 8). La concentración plasmática de la PS es de 20 a 25 $\mu\text{g/ml}$ (260 A 300 nmol/L) y tiene una vida media es de 42 hrs.¹³⁻¹⁹ El genoma humano contiene 2 genes de proteínas S, uno que se expresa (α) y un pseudo gen (β), localizados en el cromosoma 3.²² La PS es producida en el hígado, pero también ha sido localizada en las células endoteliales, los megacariocitos y las células de Leyding.

La PS se sintetiza como un precursor de 676 aminoácidos y está compuesta por un péptido de señal hidrofóbica y un sitio homólogo para el reconocimiento de la carboxilasa con las proteínas dependientes de la vitamina K. La forma madura de la PS (635 aminoácidos) consiste en un dominio Gla con 11 residuos Gla, un péptido conector y una región sensible a la trombina, 4 dominios similares al factor de crecimiento epidérmico y una región carboxi-terminal, homóloga a la globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS).¹³⁻²³ La PS actúa incrementando la afinidad de la PCA a los fosfolípidos cargados negativamente, formando un complejo unido a la membrana (PC activada-PS) que hace a los factores Va y VIIIa más fácilmente accesibles a la unión a la PCA. La PS circula en el plasma en un complejo no covalente con la proteína fijadora de C4b, un componente del complemento que se une a la PS en la región similar a GFHS. La PS no tiene actividad como cofactor cuando está unida al complejo C4b-proteína fijadora; 60 a 65% de la PS circula en equilibrio con el complejo formado y la PS libre es la única forma involucrada en la actividad anticoagulante de la PC activada.²³

Estados trombofílicos.

Como todo evento en la vida, el llegar al conocimiento de los estados trombofílicos requirió de una serie de descubrimientos en cadena hasta llegar a la serie de estudios que se tienen actualmente. Inicio todo en 1960 cuando Seeger descubrió un anticoagulante al estudiar a las proteínas dependientes de la vitamina K; en 1965 Egenber describió el primer paciente con deficiencia de ATIII; en 1976 Stenflo describió un principio anticoagulante en la electroforesis de las

proteínas dependientes de la vitamina K al que llamo proteína C; en 1977 Dicipio, al estudiar la proteína C descubrió su cofactor llamado proteína S; en 1980 se hace la descripción del primer caso de deficiencia de proteína C; en 1984 se describieron los primeros casos de trombosis asociada a la deficiencia de proteína S; en 1985 se estableció que la deficiencia de proteína S tiene las mismas manifestaciones que la deficiencia de proteína C y ATIII.²⁴⁻²⁵⁻²⁶⁻²⁷ Los estados trombofílicos se dividen en 2 grupos. El primero denominado *trombofilia primaria* corresponde a deficiencias hereditarias de los inhibidores naturales, la antitrombina III (ATIII), proteína C (PC), proteína S (PS) y plasminógeno; de este ultimo prácticamente no se han comunicado casos en la población. La trombofilia secundaria o adquirida corresponde a una serie de trastornos en los que existe mayor riesgo de trombosis por otros mecanismos en los que no hay defecto genético en la síntesis de los inhibidores de la coagulación (Tabla 1).²⁷

Tabla 1: Estados Hipercoagulables secundarios o adquiridos.

Enfermedades o síndromes.

Anticoagulante Lúpico

Cáncer

Relacionadas a enfermedades: incluye tromboflebitis superficial migratoria (Síndrome de Trosseau), endocarditis trombótica no bacteriana, trombosis asociada con coagulación intravascular diseminada.

Relacionadas a tratamiento: Asociada a varios agentes quimioterapeúticos. (L-asparaginasa, mitomicina, programas adyuvantes para el cáncer de mama).

Administración de estrógenos: Asociada con anticonceptivos orales, tratamiento de cáncer de próstata con dietietilbestrol

Infusión de concentrados de complejos de protrombina

Síndrome nefrótico
Trombocitopenia inducida por heparina
Púrpura trombótica trombocitopénica
Síndromes mieloproliferativos
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Hiperlipidemia
Diabetes mellitus
Homocistinuria
Hiperviscosidad
Insuficiencia cardíaca congestiva

Factores fisiológicos

Embarazo (Especialmente en el periodo postparto)
Estado postquirúrgico
Inmovilización
Edad avanzada
Obesidad

En 1965 Egenber describió el primer paciente con deficiencia de antitrombina III y por muchos años la deficiencia de esta proteína anticoagulante natural fue la única causa identificable de trombofilia hereditaria. La trombofilia fue definida inicialmente como la tendencia genéticamente determinada para trombosis venosa que característicamente ocurre antes de los 40 a 45 años de edad. Actualmente son varios los estados procoagulantes hereditarios y que intervienen en los diversos mecanismos de la cascada de la coagulación como en la regulación de la coagulación y con diversas formas de presentación entre las que se incluyen las que ahora nos ocupan las deficiencias de antitrombina III, proteína C y proteína S.

MECANISMOS DE TROMBOFILIA HEREDITARIA

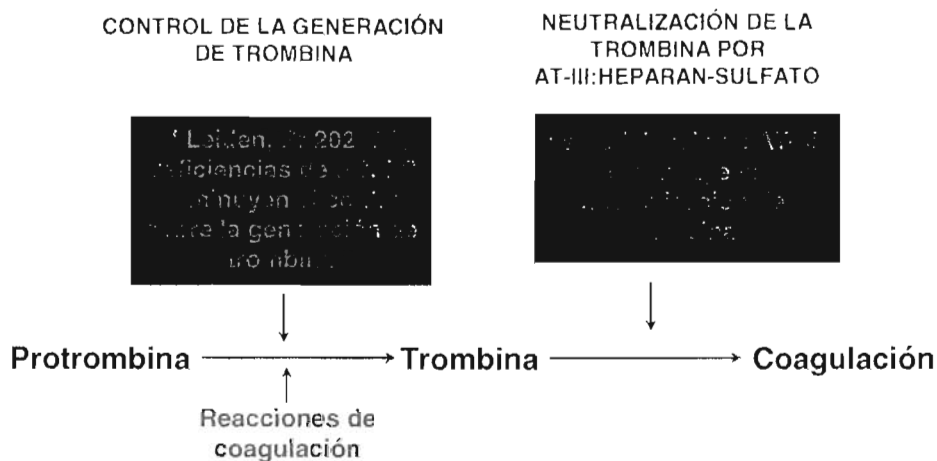


Figura 10: Esquema que resume los diversos mecanismos de la trombofilia hereditaria y su comportamiento en las diversas facetas de la coagulación y del control de la coagulación. Proporcionado por el Dr. Raúl A. Izaguirre Ávila.

Deficiencia de ATIII.

El primer inhibidor involucrado en el desarrollo de trombosis es la antitrombina III (ATIII), cuando Egenber comunicó en 1965 disminución de la actividad de la ATIII entre el 40 a 50% de lo normal en una familia noruega en asociación a eventos trombóticos recurrentes.²⁴⁻²⁸ La primera familia con deficiencia funcional de ATIII fue reportada por Sas et al en 1974.²⁹ En la población general la frecuencia de la deficiencia sintomática de ATIII se ha estimado entre 1:2000 a 1:5000, sin embargo la deficiencia asintomática puede ocurrir hasta de 1: 600.³⁰ (Tabla 1) El patrón de herencia es autosómico

dominante, la mayoría de los individuos afectados son heterocigotos, con niveles de ATIII entre 40 a 70% de lo normal; los homocigotos son extremadamente raros.¹³ Se pueden distinguir dos tipos de deficiencias de ATIII: en el tipo I la actividad de la ATIII y el antígeno se encuentran disminuidos en el plasma, indicando que la ATIII se produce por el alelo mutante. El tipo II se caracteriza por una reducción en la actividad de ATIII con valores normales de antígeno, lo que indica la disfunción de la molécula. En los niños menores de 6 meses la antitrombina III se encuentra disminuida aproximadamente a la mitad.³¹ En los prematuros la reducción es aún mayor lo que los predispone a un estado trombofílico. También disminuye la actividad en los casos de sepsis, coagulación intravascular diseminada, enterocolitis necrotizante, enfermedad respiratoria progresiva, insuficiencia hepática, síndrome nefrótico, ingesta de estrógenos y anticonceptivos orales.^{27- 32}

Más de la mitad de los pacientes con algún tipo de deficiencia de ATIII tienen trombosis venosa; la mayoría de los episodios tromboticos ocurren antes de los 40 años de edad y en el 40% de los casos son espontáneos; en el 60% de los casos restantes existe un factor desencadenante como embarazo, puerperio, empleo de anticonceptivos orales, cirugía o traumatismo.^{33,34} Más de la mitad de los enfermos tienen varios episodios de trombosis y hasta el 40% desarrollan tromboembolia pulmonar. Se debe sospechar deficiencia de ATIII en pacientes con historia de trombosis ocurrida antes de los 40 años de edad sin factores predisponentes evidentes o en caso de trombosis familiar o recurrente o resistencia al tratamiento con heparina. Se recomienda tomar muestras para la determinación funcional de la

ATIII después de 4 semanas de que ocurrió el episodio agudo de trombosis y sin haber recibido tratamiento con heparina. Los anticoagulantes orales no modifican los valores de ATIII debido a que no es una proteína dependiente de vitamina K.³⁵

Tabla 2 Frecuencia de la Trombofilia hereditaria en la población general y en los pacientes con trombosis venosa.¹³

Síndrome	Población general	Pacientes no seleccionados	Pacientes seleccionados
		Con Trombosis venosa	Con Trombosis venosa*
Deficiencia de ATIII	0.02 – 0.17	1.1	0.5 – 4.9
Deficiencia de PC	0.14 – 0.15	3.2	1.4 - 8.6
Deficiencia de PS	--	2.2	1.4- 7.5

* Pacientes de menos de 45 años de edad con trombosis recurrente

PC: proteína C PS: proteína S ATIII: Antitrombina

Deficiencia de Proteína C.

Los defectos en el sistema anticoagulante de la proteína C asociados a trombofilia usualmente son transmitidos con un patrón de herencia en forma autosómica dominante. La frecuencia de deficiencia de la proteína C es de un 3.2% en pacientes no seleccionados con trombosis venosa profunda y en un 3.8% en pacientes seleccionados (Tabla 2).¹³ En general, en datos obtenidos de cohortes de pacientes con trombosis venosa, la deficiencia de proteína C es de 1:16,000 y 1: 32,000. Una frecuencia mucho más alta se encontró en pacientes sanos de 1:200 o 1:300, esta frecuencia es similar a la 1:500 a 1:700 encontrada en un estudio reciente de 9,648 donadores y confirmado

por análisis de genes de proteína C.³⁶ En 1981 Griffin y colaboradores describieron el primer grupo de individuos con niveles plasmáticos del antígeno de la proteína C aproximadamente en el 50% de lo normal y con historia de eventos tromboticos recurrentes.³⁷ Se han distinguido 2 fenotipos: en el tipo I, la actividad de la proteína C y el antígeno están disminuidas en la misma proporción, mientras que en el tipo II la baja actividad contrasta con niveles normales de antígeno.²⁷ Los recién nacidos tienen una concentración 40% menor que los adultos y es aún más baja en los prematuros. La proteína C disminuye en numerosas situaciones clínicas que se conocen como deficiencia secundaria o adquirida de proteína C, como en insuficiencia hepática, infecciones graves, choque séptico, coagulación intravascular diseminada, tratamiento con anticoagulantes orales, y tratamiento con quimioterapia, sobretodo con L-asparginasa, Ciclofosfamida, 5-fluoracilo y metotrexate.³⁸ La warfarina induce necrosis cutánea asociada a la deficiencia heterocigota de proteína C, este síndrome ocurre principalmente durante los primeros días del inicio de la terapia con warfarina.³⁸ La forma heterocigota de la deficiencia de proteína C es una enfermedad autosómica dominante, la forma homocigota es una enfermedad autosómica recesiva. Se han descrito más de 20 alteraciones en la secuencia de aminoácidos que resultan en estados disfuncionales de la molécula, con lo que pierde su actividad de proteasa de serina y su incapacidad para inhibir los factores Va y VIIIa.³⁹ Desde el punto de vista clínico se presenta algún evento trombotico en el 75% de los individuos deficientes de la PC. De ellos el 70% tienen trombosis espontánea y el 30% asociada a algún factor de riesgo, como la ingesta de

anticonceptivos orales, traumatismo, embarazo, puerperio o cirugía. La mayoría de los eventos trombóticos ocurren en la juventud y hasta los 50 años de edad y se presentan como trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, trombosis mesentérica, trombosis en sitios poco usuales, como las venas humeral y axilar, arterias coronarias y el sistema nervioso central.⁴⁰

Los anticoagulantes orales disminuyen la actividad de la proteína C, por lo que no se recomienda determinar valores funcionales o antigénicos durante el tratamiento con warfarina o acenocumarina. Esto también explica la necrosis cutánea que se presenta en algunos individuos que inician tratamiento con anticoagulantes orales, debido a la disminución en la PC, que ocurre aproximadamente a las 6 hrs, de manera similar al factor VII de la coagulación. La actividad de los factores X, IX y II se mantiene por 48 a 76 hrs más.³⁵

Deficiencia de proteína S.

El principal cofactor de la PC activada es la proteína S (PS). La frecuencia de deficiencia de PS es muy similar a la deficiencia de la PC, 2.2% en pacientes no seleccionados con trombosis venosa profunda y 3.0% en pacientes seleccionados con trombosis venosa profunda (rango entre 1.4 a 7.5% en un análisis acumulado de 1,705 casos publicados). No hay datos de la deficiencia de la PS en la población general; extrapolación de cohortes de trombóticos da una frecuencia de 1:33,000.⁴¹ En 1984 miembros de varias familias en los cuales se encontraron niveles reducidos de proteína S y en los que se había descrito

historia de enfermedad venosa trombótica recurrente.³⁸ La deficiencia de PS puede ser distinguida fenotípicamente como una deficiencia cuantitativa, con baja concentración plasmática del antígeno de la PS libre y de actividad (Tipo I) o una deficiencia funcional con concentración normal del antígeno de la PS total y libre (Tipo II). Los recién nacidos tienen aproximadamente 15 a 20% de la concentración antigénica en los adultos. La deficiencia de la PS es un trastorno hereditario en forma autosómica recesiva; desde el punto de vista clínico se manifiesta como trombosis que se presenta en individuos jóvenes a una edad media de 28 años; el primer episodio trombótico se presenta entre los 15 y los 68 años de edad. Los dos sitios más frecuentes son la TVP y TEP, pero también se han comunicado casos de trombosis venosa axilar, intracraneales, mesentérica, axilar y coronaria.²⁷⁻³⁸⁻¹³ Aproximadamente la mitad de las trombosis son espontáneas y el resto está asociado a algún factor de riesgo. Diversas situaciones producen deficiencia adquirida de PS, como durante el tratamiento con anticonceptivos orales, embarazo, coagulación intravascular diseminada, trombosis aguda, insuficiencia hepática y tratamiento con L-asparginasa.⁴² Debido a que la proteína fijadora de C4b es un reactante de fase aguda, la proteína S unida a ella se incrementa durante la inflamación; en el síndrome nefrótico se aumenta la pérdida urinaria de la forma libre y en consecuencia se incrementa la concentración de la proteína fijadora de C4b y la medición total de PS. Debido a que es una proteína dependiente de vitamina K, su actividad disminuye durante el tratamiento con anticoagulantes orales; la necrosis cutánea se presenta con menor frecuencia que en la deficiencia de la PC.³⁵

INFARTO DEL MIOCARDIO.

El infarto del miocardio continua siendo el mayor problema de salud pública en países industrializados. En los Estados Unidos de Norteamérica cerca de 1 millón de pacientes al año sufre de infarto agudo del miocardio (IAM). En el 2001 hubo un total de 1,680,000 egresos hospitalarios por síndromes coronarios agudos.⁴³ En cuanto a las estadísticas nacionales, en México se cuenta con el Registro Nacional de los Síndromes Coronarios Agudos (RENASICA) en donde se encontró que el 62% de las atenciones de los pacientes corresponden a síndromes coronarios sin elevación del segmento ST y 42% a síndromes coronarios con elevación del segmento ST; la mayoría corresponden a pacientes mayores de 50 años de edad.⁴⁴ La aterosclerosis coronaria sigue siendo la causa principal de infarto del miocardio, pero no es la única responsable de éste (Tabla 3); dentro de las causas señaladas se encuentran los estados trombofílicos entre las que se incluyen las deficiencias de antitrombina III, proteína C y proteína S.⁴⁵

Tabla 3. Causas del Infarto del miocardio. (Modificado de la referencia 43)

-
- Aterosclerosis

 - Arteritis (LES, AR)

 - Trauma en las arterias coronarias

 - Engrosamiento de la pared coronaria por enfermedad metabólica o enfermedad proliferativa de la íntima

- Oclusión de la luz por otros mecanismos (disección, espasmo, etc).
- Émbolo a las arterias coronarias
- Malformaciones congénitas de las arterias coronarias
- Alteraciones de la relación aporte-demanda de O₂
- Alteraciones hematológicas (Trombofilias)
- Otras causas (Cocaína y otras)

LES: Lupus eritematoso sistémico. AR: Artritis reumatoide.

- **Fisiopatología de la Trombosis Coronaria.**

La gran mayoría de los enfermos de infarto del miocardio (IAM) se deben a aterosclerosis coronaria, generalmente con trombosis coronaria sobreañadida. La oclusión progresiva de la estenosis de alto grado en las arterias coronarias epicárdicas puede progresar hacia una oclusión completa, pero rara vez precipita un IAM porque se desarrolla una amplia red de colaterales. Sin embargo la evolución natural de las placas de aterosclerosis, en especial las cargadas de lípidos, se puede producir una brusca y catastrófica transición caracterizada por la ruptura de la placa. Después de la ruptura de la placa, se exponen sustancias que originan la activación y la agregación plaquetaria, la generación de trombina y finalmente la generación del trombo.⁴⁶ El trombo resultante irrumpe en el flujo sanguíneo, y si este desequilibrio es grave y persiste, la evolución es hacia la necrosis miocárdica⁴⁷

(Ver figura 11). En la necropsia, la placa ateroesclerótica de los pacientes que mueren por IAM está compuesta principalmente, por tejido fibrótico de densidad y celularidad variables, con trombos sobreañadidos; el calcio, las células espumosas y el lípido extracelular constituyen el 5 al 10% del área restante. Las placas ateroescleróticas asociadas a trombos y a una oclusión completa, localizadas en los vasos que irrigan la zona infartada, son generalmente más complejas e irregulares que aquella situadas en los vasos sin relación con el IAM.⁴⁸

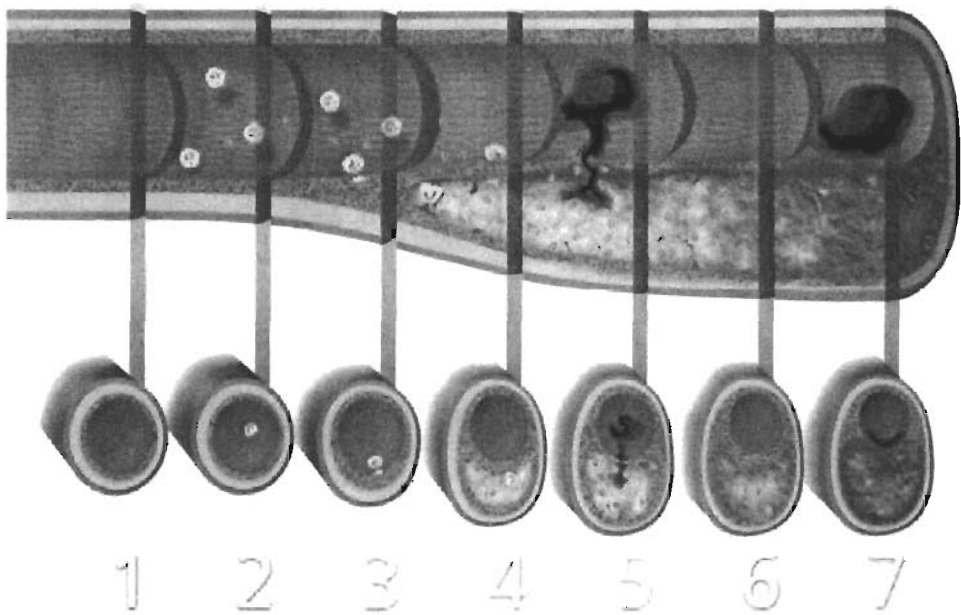


Figura 11: Inicio, progresión y complicación de la placa ateroesclerótica coronaria humana. La parte superior, la sección longitudinal de la arteria describe la "línea de la vida" de la aterogénesis humana de una arterial normal (1) a un ateroma que causa manifestaciones clínicas por trombosis

y estenosis(5,6,7). En la parte inferior aparecen secciones transversales de la arteria durante varias etapas de la evolución del ateroma. 1, arteria normal. Hay que notar que en las arterias humanas es mucho más desarrollada que en otras especies. 2, el inicio de la lesión ocurre cuando las células endoteliales activadas por factores de riesgo como la hiperlipoproteinemia, expresan adhesión y moléculas quimioreactantes que reclutan leucocitos inflamatorios como los monocitos y los linfocitos T. Se empieza a acumular el lípido extracelular en la íntima en esta etapa. 3, Evolución hacia el estado fibrograso. Monocitos reclutados a la pared arterial, se convierten en macrófagos y expresan receptores que se unen a los lípidos modificados. Los leucocitos y las células de la pared vascular pueden secretar citocinas inflamatorias y factores de crecimiento que amplifican el reclutamiento de leucocitos y causan migración de las células del músculo liso y proliferación. 4, conforme la lesión progresa, los mediadores inflamatorios, causan expresión del factor tisular, un potente procoagulante, y proteinasas que degradan la matriz, y exponen la capa fibrosa de las capas. 5, si la capa fibrosa se rompe, los factores de coagulación contenidos en la sangre pueden acceder al centro lipídico que contiene un factor tisular trombogénico, causando trombosis en una placa aterosclerosa no oclusiva. Si existe un desbalance entre los mecanismos protrombóticos y fibrinolíticos en una región particular y en un tiempo determinado, la oclusión del trombo puede ocasionar un síndrome coronario agudo. 6, cuando el trombo se reabsorbe, los productos asociados con la trombosis como la trombina y los mediadores liberados por la plaquetas degranuladas, causan la respuesta de cicatrización y llevan a la acumulación de colágeno en la célula del músculo liso en crecimiento. De esta manera la lesión fibrograsa puede evolucionar hacia la placa fibrosa y calcificada, que puede causar estenosis y síntomas como la angina de pecho. 7, en algunos casos, el trombo surge, no de una fractura de la capa fibrosa, sino de la erosión de la capa endotelial; y resulta en un trombo mural, que dependiendo del balance fibrinolítico o trombótico puede causar IAM. Modificado de referencia: 46

Los estudios histopatológicos de estas lesiones muestran con frecuencia una ruptura o erosión de la placa. En la mayoría de las estenosis que producen IAM o angina inestable de comienzo súbito, se observa una morfología

angiográfica que sugiere la ruptura de la placa, ⁴⁹ dato infrecuente en los vasos no relacionados con el infarto en su fase aguda ni en vasos de individuos con angina estable crónica.

En la mayoría de los pacientes con IAM por lo general se superponen los trombos coronarios o se encuentran adyacentes a las placas ateroscleróticas; estos trombos coronarios, que en la mayoría miden aproximadamente 1 cm de longitud, se adhieren a la superficie luminal de la arteria, y están compuestos de plaquetas, fibrina, eritrocitos y leucocitos (Ver figura 12).

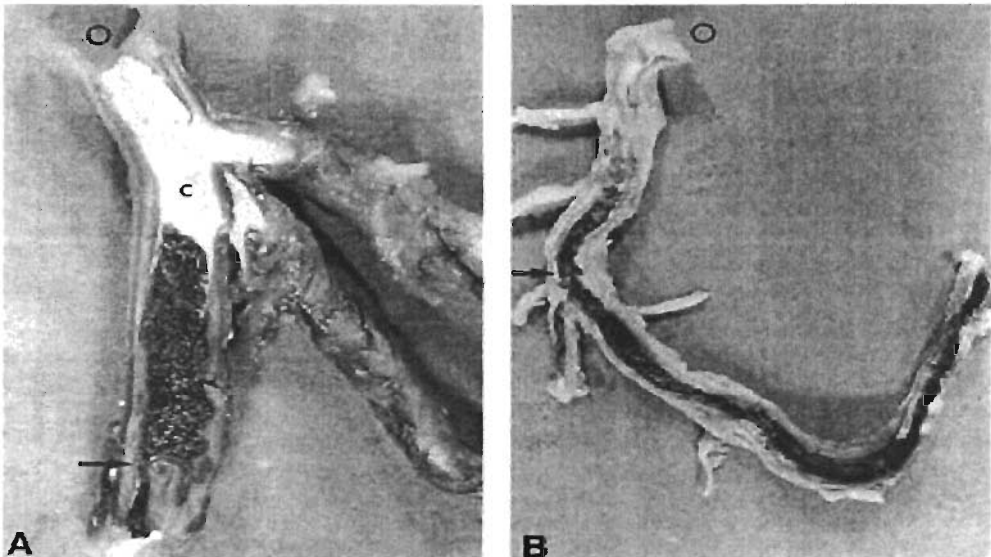


Figura 12: A) Arteria descendente anterior abierta longitudinalmente, que muestra la propagación del trombo por arriba del sitio de la ruptura de la placa rica en trombo, señalada en la flecha. En este caso el trombo se ha propagado proximalmente hacia el sitio mas cercano del brazo mayor (primer ramo diagonal). B) Arteria coronaria derecha abierta longitudinalmente, que muestra la propagación del trombo por debajo de la ruptura de la placa rica en trombo y plaquetas, señalado en la flecha. A diferencia de la propagación hacia arriba , la propagación hacia abajo en este caso

ocluye ramos colaterales mayores. C= medio de contraste inyectado postmortem; O= ostium coronario. Tomado de Referencia 45.

Con la ruptura de la placa y si se expone la suficiente cantidad de sustancias trombogénicas, la luz de la arteria coronaria puede ocluirse mediante una combinación de fibrina, agregados plaquetarios y células rojas. Una adecuada red de vasos colaterales que impide la necrosis puede ocasionar episodios clínicamente silentes de oclusión coronaria. La ruptura de la placa se considera hoy en día como el sustrato fisiopatológico de los síndromes coronarios agudos. El proceso dinámico de la rotura de la placa puede desarrollarse hacia un trombo oclusivo, produciendo típicamente un ascenso del segmento ST en el electrocardiograma. Estas oclusiones completas producidas por el trombo llevan a una zona de necrosis extensa, abarcando casi la totalidad de la pared ventricular que depende de la arteria ocluida (Ver figura 13).

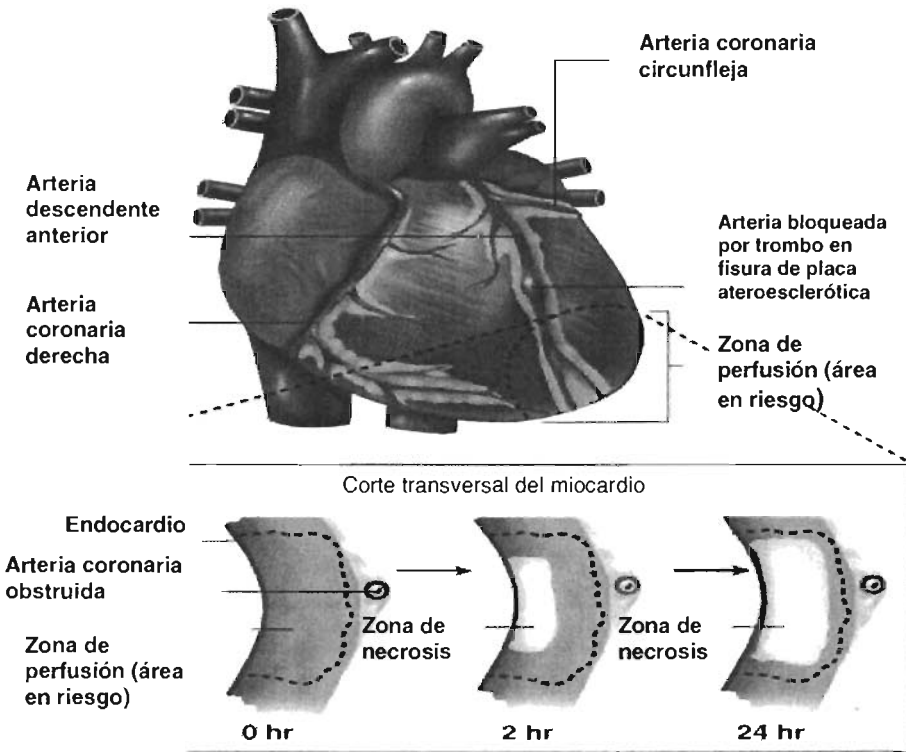


Figura 13: representación esquemática de la progresión de la necrosis miocárdica después de una oclusión de la arteria coronaria. La necrosis comienza en un área pequeña del miocardio debajo de la superficie del endocardio en el centro de la zona de isquemia. Toda el área del miocardio (línea de puntos) depende de la perfusión de la arteria ocluida y, por tanto, es una zona de riesgo. Obsérvese que una estrecha franja del miocardio inmediatamente debajo del endocardio se salva de la necrosis porque puede oxigenarse por difusión desde el ventrículo. Modificada referencia 48.

- **Causas no ateroscleróticas del IAM e infarto del miocardio con arterias coronarias normales.**

Además de la aterosclerosis, innumerables procesos patológicos pueden afectar a las arterias coronarias y ocasionar infarto del miocardio (ver tabla 3). Por ejemplo, la oclusión coronaria puede ser consecuencia de la embolización de la arteria; los émbolos a menudo se alojan en la distribución de la coronaria descendente anterior, más bien en las ramas epicárdicas e intramural distal. Son innumerables las causas de embolia coronaria: endocarditis infecciosa y de tipo trombótico no bacteriano, trombos murales, prótesis valvulares, neoplasias, aire introducido al momento de la cirugía cardíaca y depósitos de calcio al momento de la manipulación de las válvulas calcificadas al momento de la operación.⁴⁵

Casi un 6% de todos los sujetos con IAM, y tal vez el cuádruple de este porcentaje entre los menores de 45 años de edad con tal diagnóstico, no tienen aterosclerosis coronaria demostrada por arteriografías o por necropsias.⁵⁰ Las personas con IAM y arterias coronarias normales tienden a ser jóvenes y mostrar relativamente pocos factores de riesgo coronario, excepto que a menudo tienen el antecedente de tabaquismo⁵¹. Muchos de estos casos son producto del espasmo coronario o trombosis, tal vez con alguna disfunción endotelial subyacente o unas placas pequeñas que no se identifican mediante la angiografía. Otras posibles causas son: 1) émbolos pequeños coronarios (quizás provenientes de un trombo mural pequeño, de un prolapso de válvula mitral o de un mixoma); 2) arteriopatía coronaria en vasos coronarios demasiado finos como para ser identificados por arteriografía, o bien trombosis coronaria con recanalización ulterior; 3) diversas

enfermedades hematológicas que causan trombosis *in situ* en presencia de coronarias normales (policitemia vera, deficiencia de proteínas C, S o antitrombina III); 4) mayor demanda de oxígeno (tirotoxicosis o uso de anfetaminas); 5) hipotensión secundaria a sepsis, pérdida sanguínea o agentes farmacológicos, y 6) variantes anatómicas como el origen anómalo de una coronaria, fístula arteriovenosa coronaria o un puente miocárdico.⁵² Lo que nos ocupa a continuación revisar lo encontrado en otras poblaciones distintas a la latinoamericana sobre la deficiencia de proteína C, S y antitrombina III, de lo cual no existe descrito en la literatura en asociación a IAM.

- **Deficiencia de proteína C, proteína S y antitrombina III e infarto del miocardio.**

Tradicionalmente se ha asumido que la deficiencia de proteínas C, S o antitrombina III se ha asociado principalmente a eventos de trombosis venosa, con diferentes prevalencias dependiendo de la población estudiada.¹¹⁻¹³⁻²⁷⁻³⁸

En nuestra población comunicados previos sobre la repercusión de la deficiencia de proteína C, S o antitrombina III en eventos tromboticos arteriales se tienen principalmente descritas en pacientes con eventos vasculares cerebrales y en algunos informes de casos de trombosis arteriales en lugares poco frecuentes.⁵³ Por ejemplo, en la revisión de los estados protrombóticos en pacientes con EVC en una población mexicana se encontró una prevalencia de deficiencia de proteína S de 13.8%, deficiencia de proteína C de 2.7% y deficiencia de antitrombina III de 2.7%, en pacientes con eventos cardiovasculares cerebrales y sin patología cardiovascular que pudiese explicar los cuadros.

De lo que podemos encontrar, la primera descripción de un paciente con deficiencia de proteína C asociados a infarto del miocardio fue hecha por Kario, Matsuo y colaboradores en 1992⁵⁴. En ésta se informó el caso de un paciente de 29 años de edad con deficiencia de proteína C, cuyo padre falleció a los 38 años de edad también por infarto del miocardio. No se encontraron lesiones coronarias significativas a las cuales atribuir el episodio del IAM. Además se han encontrado casos de infarto con deficiencia de proteína S descritos desde 1993.⁵⁵ El análisis de series que incluyen mayor número de casos con deficiencia de proteína C y trombosis arterial, muestran que en una población de 34 pacientes, tuvieron 45 episodios de oclusiones arteriales y de estos un 22% correspondieron a infarto del miocardio; dicha cifra parece alarmante pero cabe mencionar que fue una población ya conocida con la deficiencia y esto condiciona un sesgo.⁵⁶ Es importante recalcar que en este análisis se revisaron los factores de riesgo cardiovascular y no se encontró diferencia significativa respecto a pacientes en grupos control. Esto toma valor al recordar que existe una prevalencia de deficiencia de proteína C, S y AT III en la población y que pueden pasar mucho tiempo asintomáticos y es necesario tener un factor desencadenante del episodio de trombosis.²⁷⁻³⁸ Se han descrito pacientes con deficiencia de proteína S e infarto del miocardio cuya edad de presentación es a los 52 años y con recurrencia a los 58 años⁵⁷. Todos estos hallazgos nos llevan al estudio de Segev, Martín y colaboradores que en el 2005 investigaron defectos trombofílicos en pacientes con escasos factores de riesgo cardiovascular. Estudiaron una población menor a 50 años de edad y encontraron más pacientes con un factor de riesgo cardiovascular y con un trastorno trombofílico asociado al infarto del miocardio, que entre los

pacientes con 2 o más factores de riesgo y con un defecto de trombofilia, en este estudio se encontró una prevalencia de 2.2 % de deficiencia global de proteína C, S o AT III en los 2 grupos; ⁵⁸ sin embargo la posibilidad de tener una alteración como la deficiencia de proteína C, S o ATIII no excluye el tener factores de riesgo cardiovascular, y como se mostró, la edad de presentación puede llegar a ser tan avanzada como mayores de 50 años. Por lo tanto consideramos que en los pacientes menores de 55 años de edad que se presenten con episodio de infarto del miocardio aún con factores de riesgo cardiovascular pudiera considerarse la posibilidad de buscar un defecto de trombofilia primaria que involucra la deficiencia de proteína C, S o antitrombina III. En la revisión de la información existente sólo encontramos un caso descrito de deficiencia de ATIII; la deficiencia de ATIII se describe junto a las deficiencias de proteínas C y S por tener manifestaciones clínicas muy similares. No hay descripciones de trombofilia primaria asociada a infarto de miocardio en población mexicana o latinoamericana, por lo que este trabajo tratara de ser el primero de su tipo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los pacientes con infarto del miocardio no sólo debemos pensar en la aterosclerosis como etiología principal, sino que debemos tener en mente otras posibilidades como son las deficiencias congénitas de proteínas C, S y AT III, que independientemente de los factores de riesgo cardiovascular y de la edad, se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar eventos trombóticos arteriales, específicamente en arterias coronarias. En este estudio buscamos determinar la prevalencia de estas deficiencias en la población menor de 55 años con infarto del miocardio en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

HIPÓTESIS

- 1.- En pacientes menores de 55 años de edad, el infarto del miocardio en algunos pacientes puede ser causado por la deficiencia congénita de proteína C, S o antitrombina III.
- 2.- La deficiencia de antitrombina III, proteínas C o S se suma a los factores de riesgo cardiovascular para la presentación a edad más temprana del infarto del miocardio.
- 3.- Los pacientes con infarto del miocardio y deficiencia de antitrombina III, proteína C o S, tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones relacionadas al infarto o eventos trombóticos secundarios a dicha deficiencia.

OBJETIVOS

Los objetivos primarios son:

- 1.- Determinar la prevalencia de deficiencia de proteínas C, S y antitrombina III en la población menor de 55 años de edad con IAM que acude al Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
- 2.- Asociar la deficiencia de la antitrombina III, proteína C o S a los factores de riesgo cardiovascular que permita explicar la presentación del IAM a edad más temprana del infarto del miocardio.
- 3.- Describir las complicaciones secundarias al infarto del miocardio o complicaciones trombóticas en los pacientes con infarto del miocardio y deficiencia de proteínas C, S o antitrombina III.

Los objetivos secundarios son:

- 1.- Describir la localización más frecuente del infarto en los pacientes con deficiencia de proteínas C, S o antitrombina III por electrocardiografía, ecocardiografía y medicina nuclear.
- 2.- En los pacientes que se realizó coronariografía, se buscará la asociación de lesiones coronarias ateroscleróticas y la arteria más afectada en los pacientes con trombofilia primaria.
- 3.- Describir el tratamiento recibido en los pacientes con infarto del miocardio y deficiencia de proteínas C, S o antitrombina III.

MATERIAL Y MÉTODOS.

- **Diseño del estudio**

Es un estudio retrospectivo, observacional, analítico de casos y controles, longitudinal.

Criterios de selección

- **Criterios de Inclusión**

- 1.- Pacientes menores de 55 años de edad.
- 2.- Diagnóstico de infarto del miocardio efectuado en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" o fuera de este Instituto y que fueron referidos para estudio por infarto del miocardio en el mes previo a su llegada al Instituto.
- 3.- Determinación en electrocardiograma de elevación del segmento ST de más de 1 mm en 2 derivaciones contiguas y que se documentó elevación de CPK fracción Mb 2 veces por arriba de lo normal con un nivel máximo normal 9.5 U/l o elevación de troponina I mayor a 0.8 ng/ml, para los pacientes que llegan en la etapa aguda del infarto.
- 4.- Los pacientes que lleguen con el diagnóstico de infarto del miocardio hecho fuera del Instituto, deberán tener ondas q en 2 o más derivaciones contiguas en el electrocardiograma de superficie y que se corrobore la presencia de alteraciones del engrosamiento segmentario de por lo menos una de las paredes del corazón ó defectos de perfusión fijos en el estudio de medicina nuclear.
- 5.- Que se haya realizado la cuantificación de la actividad de la antitrombina III, actividad de la proteína C y determinación de la concentración de la proteína S.

- **Criterios de exclusión.**

- 1.- Pacientes mayores de 55 años de edad.
- 2.- Que no se logre documentar el infarto del miocardio por ninguno de los métodos antes descritos.
- 3.- Que no se haya cuantificado la actividad de la antitrombina III, actividad de la proteína C o determinación de la concentración de Proteína S.
- 4.- Pacientes que hayan estado tomando warfarina o acenocumarina en las 4 semanas previas a la cuantificación de la actividad de la proteína C y antitrombina III, y concentración de proteína S.

- **Condiciones del material a analizar.**

Se revisaron 335 expedientes de pacientes con cuantificación de la actividad de proteína C y antitrombina III y determinación de la concentración de la proteína S, de los que se seleccionaron a los que cumplieran los criterios de inclusión, en el periodo comprendido entre 1 de enero de 1990 al 31 de diciembre del 2004, en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

- **Recursos materiales que se utilizaron.**

Se utilizaron los diversos recursos materiales con los que cuenta el Instituto Nacional de Cardiología. Se revisaron los expedientes activos de los pacientes y se eligieron a los que reunieron las características de los criterios de inclusión. La determinación de la actividad de antitrombina III, proteína C y concentración de la proteína S, se realizó en el laboratorio de Trombosis y Fibrinólisis del

departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

- **Procedimientos a seguir y definición de las variables.**

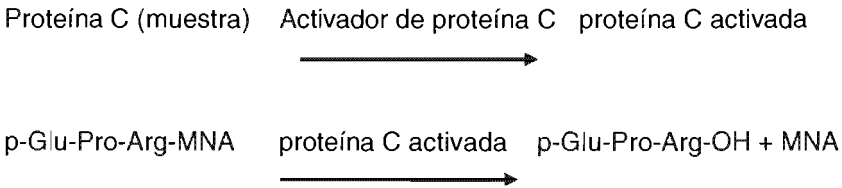
Se revisaron 335 expedientes de pacientes que contaban con cuantificación de la actividad de la antitrombina III y proteína C y determinación de la concentración de la proteína S por sospecha de trombofilia primaria de los cuales se eligieron 68 pacientes que reunían los criterios de inclusión. De los expedientes seleccionados se estudiaron las siguientes variables:

- * Edad en años cumplidos a la fecha del infarto
- * Género
- * Antecedentes de infarto de miocardio en familiares de primera línea (padre, madre o hermanos).
- * Antecedente de enfermedades de la coagulación de la cual tenga conocimiento el paciente en los familiares de primera línea.
- * Antecedentes de diabetes mellitus ya conocida por el paciente determinada por toma sérica de glucosa en ayunas mayor a 126 mgs/dL o que se encuentre con tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina.
- * Hipertensión arterial conocida por el paciente y que se encuentre con tratamiento farmacológico.
- * Antecedente de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia conocida en el paciente, determinada por nivel sérico de colesterol y que se encuentre en tratamiento farmacológico o dietético.
- * Tabaquismo en número de cigarrillos al día y años de consumo.

- * Fecha de infarto por el cual acudieron a valoración al Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
- * Localización electrocardiográfica del infarto, caracterizado por elevación del segmento ST de más de 1 mm en 2 derivaciones contiguas, u ondas q en 2 derivaciones contiguas.
- * Localización del infarto por ecocardiografía, caracterizado por alteraciones del engrosamiento segmentario de por lo menos una pared del corazón.
- * Localización por gamagrafía cardiaca, definido por defecto fijo de la perfusión en la fase de reposo.
- * Descripción de la arteriografía, inicialmente si cuenta o no con lesiones ateroscleróticas significativas que se definirán como estrechamiento de la luz del vaso responsable del infarto mayor al 60%. Además de evaluar si cuenta con un solo vaso afectado o existen más lesiones en las otras arterias coronarias.
- * Se revisó el tratamiento recibido y este podría ser: trombolisis, angioplastia, angioplastia más colocación de stent, cirugía de revascularización o coronaria o tratamiento médico solamente que no incluye la reperfusión por ningún método.
- * Complicaciones asociadas al infarto del miocardio como son reinfarto, isquemia recurrente, fenómeno de no reflujo durante el intervencionismo. El segundo punto de complicaciones son aquellas que se presentan por un estado protrombótico como son evento vascular cerebral, tromboembolia pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis arterial en extremidades y trombos intracavitarios.
- * La cuantificación de la actividad de la proteína C y antitrombina III, y la determinación de la concentración de proteína S se realizó, 4 semanas después

del evento trombótico agudo sin ingesta de anticoagulantes orales para las proteínas S y C y sin uso de heparina para la determinación de antitrombina III.

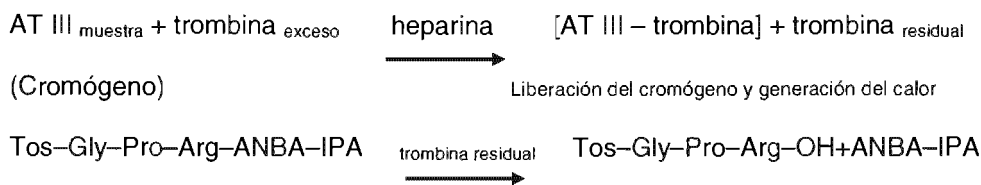
* La cuantificación de la actividad de la proteína C se realizó por medio del reactivo cromógeno Berichrom® proteína C que abarca la porción amidolítica eficaz de la proteína C activada, inclusive las moléculas no carboxiladas sintetizadas bajo carencia de vitamina K. La proteína C de las muestras de los pacientes se activa con un catalizador específico obtenido del veneno de serpiente (*Aquirodon contortrix contortrix*). La proteína C así obtenida se determina en una prueba cinética, midiendo el aumento de la extinción a 450 nm según el siguiente esquema de reacción:



* La determinación de la concentración de la proteína S se realizó por 2 métodos estandarizados; el primero por medio de análisis enzimático ligado inmunoabsorbente (ELISA) para la determinación cuantitativa de la proteína S total y libre en un plasma con citrato. Todas las formas de proteína S son cuantificadas, la completamente carboxilada, la parcialmente carboxilada y la completamente decarboxilada; el reactivo utilizado es el Thrombonostika® Protein S, el segundo método para la determinación de la proteína S es el inmunoensayo-ligando automatizado para la determinación cuantitativa de la proteína S libre en el

plasma humano citratado por turbidimetría de partícula de látex, en los sistemas de coagulación de Instrumentation Laboratory; la presencia de proteína S libre se determina midiendo el incremento de la turbidez debido a la aglutinación de 2 reactivos de látex . La C4BP adsorbida sobre el primer reactivo de látex reacciona con una alta afinidad con la proteína S libre del plasma del paciente en presencia de iones calcio. La proteína S libre unida a la C4BP del látex provoca la aglutinación del segundo reactivo de látex, el cual está recubierto con un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína S humana. El grado de aglutinación será directamente proporcional a la concentración de proteína S libre en el plasma problema, se utilizó el reactivo HemosIL™ de la compañía Instrumentation Laboratory.

* La cuantificación de la actividad de la antitrombina III se realizó con el reactivo para la determinación cromogénica de ATIII Berichrom® . La ATIII de la muestra , en presencia de heparina, se convierte en un inhibidor inmediato e inactiva a la trombina agregada; el contenido residual de trombina se determina por una prueba cinética midiendo el aumento de la absorción a 450 nm según el siguiente esquema de reacción:



La extinción disminuye linealmente con la ATIII existente en las muestras de los pacientes.

- **Consideraciones éticas aplicables al estudio.**

Por las características del diseño de la presente investigación no existe trasgresión de algún aspecto de la ética médica, estando de acorde con los señalamientos de la declaración de Helsinki y por el diseño del estudio no se requirió de consentimiento informado.

- **Análisis estadístico.**

Se realizó el análisis estadístico en el programa SPSS 12 para Windows XP; la variables numéricas se expresaron como media, mediana y desviación estándar. Las variables nominales se expresaron en porcentaje. Se utilizaron las pruebas de Chi cuadrada, exacta de Fisher y la razón de momios para evaluar las asociaciones se consideró significativo un valor de p menor a 0.05. Finalmente se ilustrarán las variables mediante gráficas y tablas.

RESULTADOS

- **Características generales.**

Se revisaron los expedientes de los 335 enfermos a los cuales se les había determinado las proteínas C, S y la ATIII. Se obtuvieron 68 pacientes, 49 hombres y 21 mujeres (ver tabla 4 y figura 14).

	N	Promedio	Desviación Estándar	95% Intervalo de confianza		Mínimo	Máximo	Significancia
				Límite Inferior	Límite Superior			
Edad IAM								
Hombres	46	37.8	10.19	34.8	40.74	19	55	.099
Mujeres	21	33.7	7.08	30.4	36.9	16	42	
Total	68			8				
Años Tabaquismo								
Hombres	30	20.9	10.6	17	24	7	40	.176
Mujeres	10	16	6.9	11	20	2	25	
Total	40							
Cigarrillos/día								
Hombres	30	16	13	11.7	22.01	1	60	.101
Mujeres	10	9	7	4.25	14.34	1	20	
Total	40							
Proteína C								
Hombres	44	107	31.7	98.2	117.4	47	229	.884
Mujeres	20	106	14.7	99.7	113.5	79	136	
Total	64							
Proteína S Libre								
Hombres	24	44.5	23.13	34.76	54.30	12.5	120	.546
Mujeres	14	39.64	25.13	25.13	54.15	15	120	
Total	38							
Proteína S Libre (Directa)								
Hombres	15	86	17.16	77.12	96.13	55.10	116	.703
Mujeres	5	83	19.76	58.54	107.16	65.10	117	
Total	20							
Antitrombina III								
Hombres	44	103.75	20.15	97.62	109.88	63	179	.757
Mujeres	21	105.32	16.28	97.09	112.73	74	134	
Total	65							

Tabla 4: Descripción de las características generales de la población tomando en cuenta factores de riesgo cardiovascular y determinaciones de la proteínas C, S y AT III, sin encontrar en ningún rubro diferencia significativa.

Como se describe en la tabla, la edad promedio en la que se presentó el infarto en los hombres fue de 37.8 años y en las mujeres de 33.7 años; el paciente de mayor edad en los hombres tenía 55 años y en las mujeres 42 años; el paciente más joven entre los hombres fue de 19 años de edad y en las mujeres de 16 años de edad, sin diferencia estadísticamente significativa $P = 0.99$; aunque cabe señalar que el promedio de edad es menor en las mujeres, esto no alcanzó relevancia.

Los hombres tenían en promedio más años de tabaquismo (20.9 vs 16 años), y en el número de cigarros al día se encontró también que los hombres fumaban más (16 vs 9 cigarros al día), con una tendencia franca a tener mayor tabaquismo y de mayor intensidad entre los hombres pero por el tamaño de la población y el tipo de variable esto no alcanzó significancia estadística con una P de 0.176 y 0.101. Las determinaciones de proteína C, proteína S y antitrombina III por lo métodos antes descritos no tuvo diferencia significativa entre la población.

El tabaquismo inicialmente se analizó como variable única, por la frecuencia de su presentación, en un segundo análisis, se incluyó el tabaquismo junto con los demás factores de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia e historia familiar de infarto en familiares de primer grado). Se encontró en términos generales que los pacientes del sexo masculino tenían más

dislipidemia que la mujeres con una P 0.16, con un sesgo dado por el tamaño de muestra. (Ver tabla 5)

	N	Significancia
Edad IAM		.099
Hombres	49	
Mujeres	21	
Total	70	
Tabaquismo		.176
Hombres	30	
Mujeres	10	
Total	40	
AHF Card. Isq		.580
Hombre	15	
Mujeres	6	
Total	21	
Colesterol		.016
Hombres	15	
Mujeres	1	
Total	16	
Triglicéridos		.034
Hombres	9	
Mujeres	0	
Total	9	
Diabetes		.665
Hombres	5	
Mujeres	2	
Total	7	
Hipertensión		.187
Hombres	11	
Mujeres	2	
Total	13	

Tabla 5: Factores de riesgo en la población estudiada, independientemente de la existencia o no de trombofilia primaria.

Estas diferencias se presentan tanto en hipertrigliceridemia (9 vs 0; $p = 0.34$), como en hipercolesterolemia (15 vs 1; $p = 0.16$). No existieron diferencias significativas en cuanto a hipertensión o diabetes mellitus.



Figura 14: Distribución por sexo de la población estudiada.

Del total de la población estudiada 5 pacientes (7.35%) resultaron con trombofilia primaria (Figura 15); de ellos 4 tuvieron deficiencia de proteína S que corresponden al 5.8% de la población total y a un 80% de los pacientes con trombofilia primaria; sólo se encontró 1 paciente con deficiencia de proteína C que corresponde a 1.47% de la población total y a un 20% de la población con trombofilia (Figura 16). Del universo de pacientes con deficiencia de proteína S, el de mayor edad fue de 55 años y el de menor edad fue de 34 años, que como correspondió a la población total estudiada, la de menor edad fue mujer; 50% de los deficientes de proteína S fueron hombres y 50% fueron mujeres; la deficiencia de proteína C encontrada en un paciente correspondió a una mujer cuya edad a la fecha de infarto fue de 28 años, correlacionando esto con la descripción de las edades de presentación antes mencionadas.

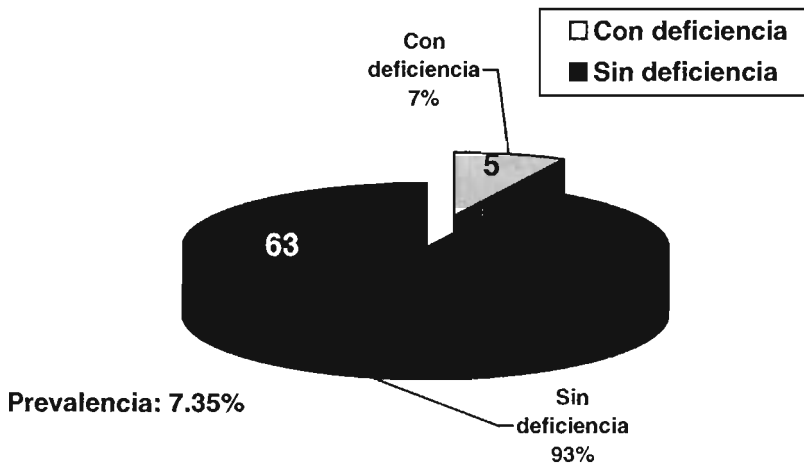


Figura 15: Prevalencia de trombofilia primaria en la población con infarto del miocardio menor de 55 años de edad en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Para fines del análisis de este estudio se decidió englobar como una entidad a la deficiencia de proteína C y S, y se denominará grupo 1 o con trombofilia primaria con el fin de poder analizar asociaciones ya que por el tamaño de la población afectada no es posible buscar una correlación con factores de riesgo cardiovascular en un solo paciente como es el caso de la paciente con deficiencia de proteína C. El grupo II o sin trombofilia primaria estará conformado por los pacientes menores de 55 años de edad sin deficiencia de proteína C o S.

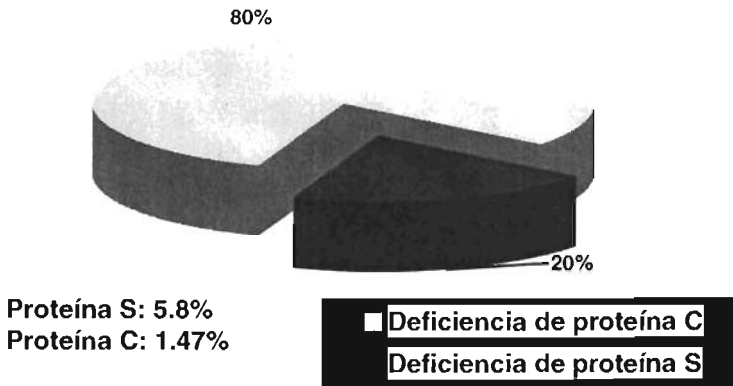


Figura 16: Población total de pacientes con trombofilia primaria es este estudio. Nótese el predominio de la deficiencia de proteína S en un 80% del total de pacientes con trombofilia, que corresponde a un 5.8% de la población total estudiada.

- **Localización electrocardiográfica.**

Iniciaremos la descripción de los hallazgos hablando sobre la localización electrocardiográfica del infarto en nuestra población; entre los pacientes del grupo 2 la localización más frecuente electrocardiográficamente fue en la cara inferior (37%), le siguieron la pared lateral y la pared anterior con un 28% de los casos y la menos frecuente fue la pared septal. En cuanto al grupo 1 también la localización más importante fue en la pared inferior (60%). En cuanto a los hallazgos electrocardiográficos los 5 pacientes con trombofilia mostraron necrosis en el electrocardiograma, caracterizado por la presencia de ondas q de más de 0.04 segs en 2 derivaciones contiguas. Esta diferencia resultó estadísticamente

significativa con una razón de momios de 6 y una $p = 0.038$, pero debido a que los diagnósticos en algunos casos fue hecho fuera del Instituto, esto dio tiempo a la evolución natural del infarto y por ende a la presentación electrocardiográfica de las ondas q.

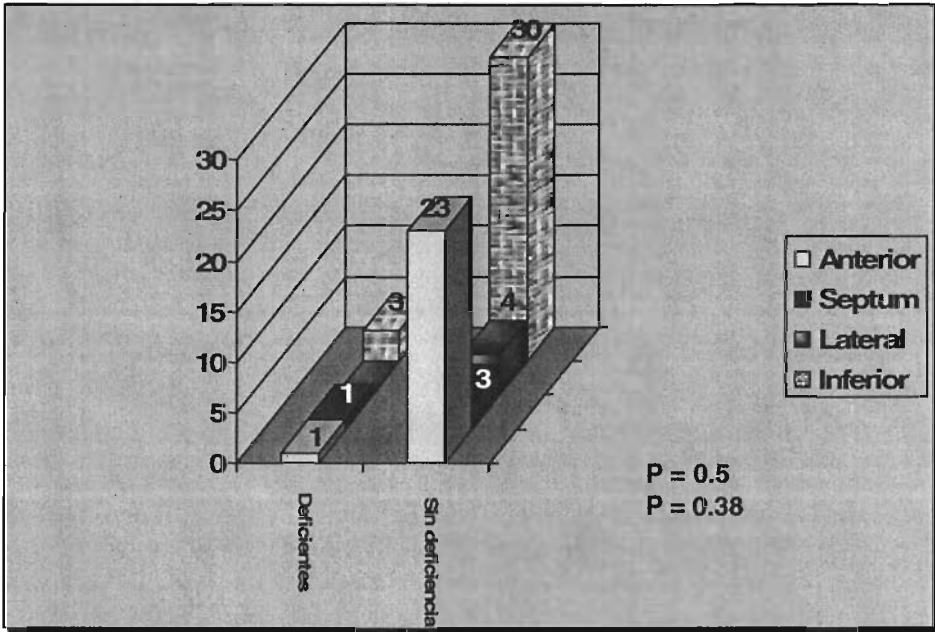


Figura 17: Localización electrocardiográfica del infarto en la población menor de 55 años de edad del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” con trombofilia primaria y sin trombofilia primaria.

No se encontró diferencia en la localización electrocardiográfica del infarto entre los 2 grupos de enfermos, aunque se observó una tendencia a ser más frecuente en la cara inferior en ambos grupos.

- **Hallazgos ecocardiográficos.**

En cuanto al tipo de trastorno del engrosamiento segmentario en el ecocardiograma no existen hallazgos relevantes, en el grupo 1 se encontró a 2 pacientes con acinesia, 2 con hipocinesia y 1 paciente no contaba con ecocardiograma. La localización anatómica de los infartos por ecocardiograma es mayor en la pared inferior en los pacientes con trombofilia (Grupo 1), pero sin representatividad estadística con un valor de p de 0.835. (Ver figura 18).

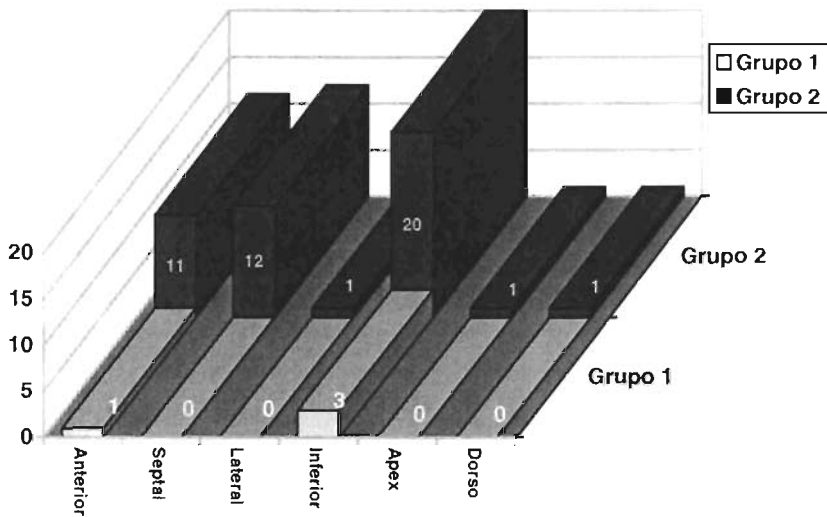


Figura 18: Localización ecocardiográfica del infarto en los pacientes menores de 55 años de edad con trombofilia primaria y sin trombofilia primaria.

- **Hallazgos en el gamagrama cardiaco**

De los 68 pacientes incluidos en el estudio, 52 contaban con estudio de gamagrafía cardiaca de ellos, 3 correspondían al grupo 1, de éstos 2 con infarto en la pared inferior y 1 en la pared anterior; La tendencia es la misma a la mostrada en los hallazgos ecocardiográficos en cuanto a una mayor localización en la pared inferior, aunque sin diferencia estadísticamente significativa. Los cambios encontrados en el gamagrama cardiaco muestran que en el 50% de los casos de los pacientes sin trombofilia y en el 66% de los pacientes con trombofilia el infarto es no transmural, dos pacientes no mostraron isquemia ni necrosis en la gamagrafía cardiaca, pero se trataba de pacientes que llegaron en la etapa aguda y que recibieron terapia de reperfusión de forma temprana. (Ver figura 19).

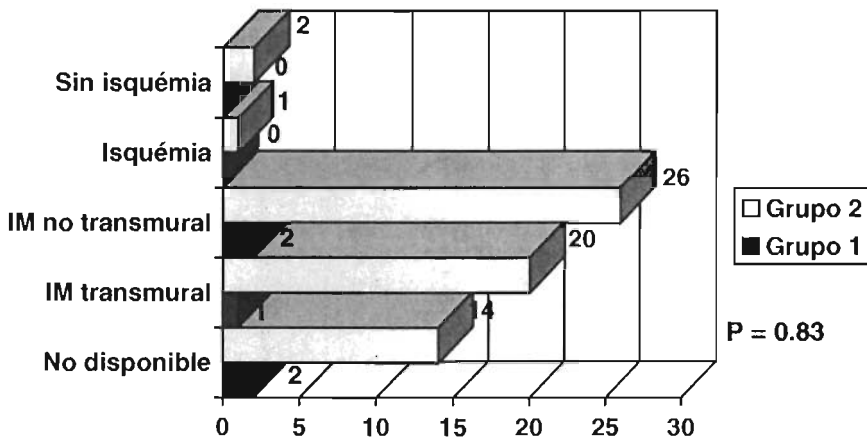


Figura 19: Hallazgos en la gamagrafía cardiaca en los pacientes con infarto con trombofilia ó sin trombofilia primaria.

- **Trombofilia, infarto y factores de riesgo cardiovascular.**

- * **Tabaquismo**

En el análisis de los factores de riesgo cardiovascular iniciaremos con el tabaquismo; de los 68 pacientes, 40 tenían el hábito de fumar (58%), y de este global, tres de los pacientes con trombofilia primaria tenían el hábito de fumar (60%). De éstos, el que menos tiempo tenía era 10 años de consumo y por lo menos consumía 10 cigarros al día; el paciente que más tiempo tenía fumando era 37 años de hábito, con un consumo de 20 cigarros al día. No se encontró que el tabaquismo fuera un factor de mayor riesgo de tener infarto en el grupo 1 comparándolo con el grupo 2, con una p de 0.16 y una razón de momios de 0.640.

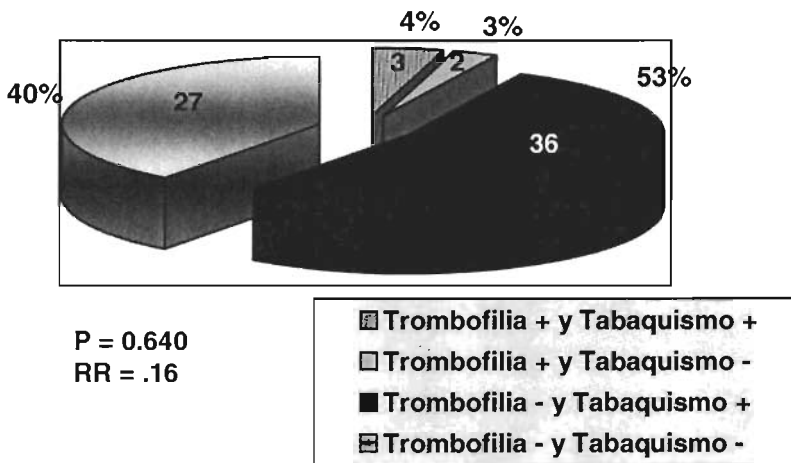


Figura 19: Asociación de riesgo de infarto entre tabaquismo y trombofilia primaria, no se encontró diferencia estadística significativa.

* Trombofilia y otros factores de riesgo cardiovascular

A continuación el análisis lo dividiremos en 4 grupos, el grupo I: pacientes con trombofilia y 1 factor de riesgo cardiovascular, el grupo II: trombofilia y 2 o más factores de riesgo cardiovascular, el grupo III: 1 factor de riesgo cardiovascular sin trombofilia y el grupo IV: 2 o más factores de riesgo cardiovascular sin trombofilia. Tres pacientes quedaron incluidos en el grupo I (4.41%); 30 pacientes en el grupo III comparado con los pacientes sin trombofilia y un solo factor de riesgo cardiovascular; estos últimos fueron de 30 pacientes (44.11%). En el grupo II quedaron incluidos 2 pacientes (2.9%). Finalmente en el grupo IV 33 pacientes tenían 2 o más factores de riesgo cardiovascular (52%) . Por lo que tomando en cuenta estos hallazgos podemos considerar que el hecho de tener 2 o más factores de riesgo cardiovascular no representa una mayor posibilidad de tener infarto del miocardio. Un factor que interviene es que a la edad promedio de la mayoría de los pacientes existen otros padecimientos diferentes de la aterosclerosis o que permiten el desarrollo de aterosclerosis a edades tempranas que hacen que el hecho de tener factores de riesgo cardiovascular no tenga peso estadísticamente significativo. ($P= 0.472$ RR = .59) (Ver Figura 20).

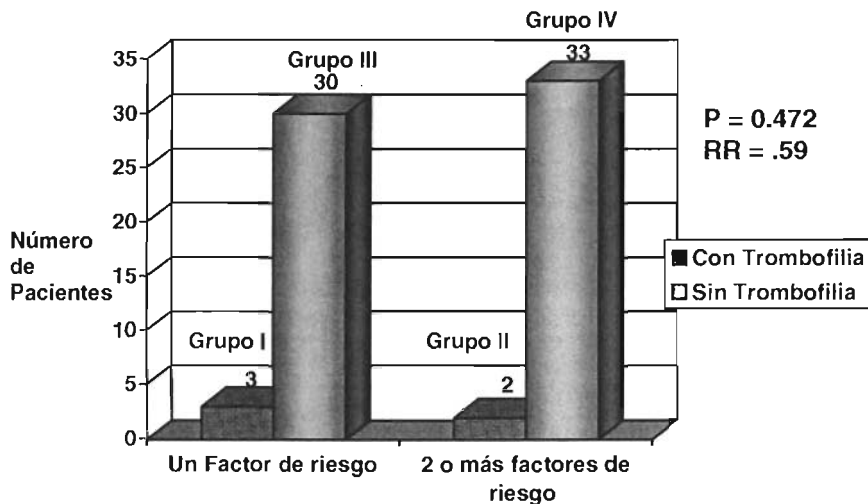


Figura 20: Análisis de los pacientes con 1 o 2 o más factores de riesgo cardiovascular y trombofilia primaria. Por el tipo y la edad de la población disminuye el peso de los factores de riesgo estadísticamente.

Cabe hacer mención que entre el resto de la población sin trombofilia es posible que existan otras causas de infarto, algunas relacionadas a otros estados protrombóticos, por lo que los resultados son diferentes a otras poblaciones en cuanto a los factores de riesgo cardiovascular.

- **Trombofilia, infarto y lesiones coronarias.**

Retomaremos el dividir a los pacientes en 2 grupos nuevamente, grupo 1: trombofilia más infarto y grupo 2: sin trombofilia más infarto. Evidentemente en el contexto de un paciente con infarto del miocardio, una de las primeras interrogantes que surgen es el hecho de que tengan o no lesiones coronarias los pacientes, y más aún hablando de poblaciones jóvenes y que tienen factores de riesgo cardiovascular y otros estados protrombóticos que pudieran estar

interviniendo. De los 68 pacientes, 67 tenían coronariografía, de los cuales, 4 eran de pacientes con trombofilia primaria y 63 de pacientes sin trombofilia primaria. De éstos el 31% no tenían lesiones coronarias (ver figura 21), lo cual es un porcentaje mucho mayor que la población general con infarto del miocardio.

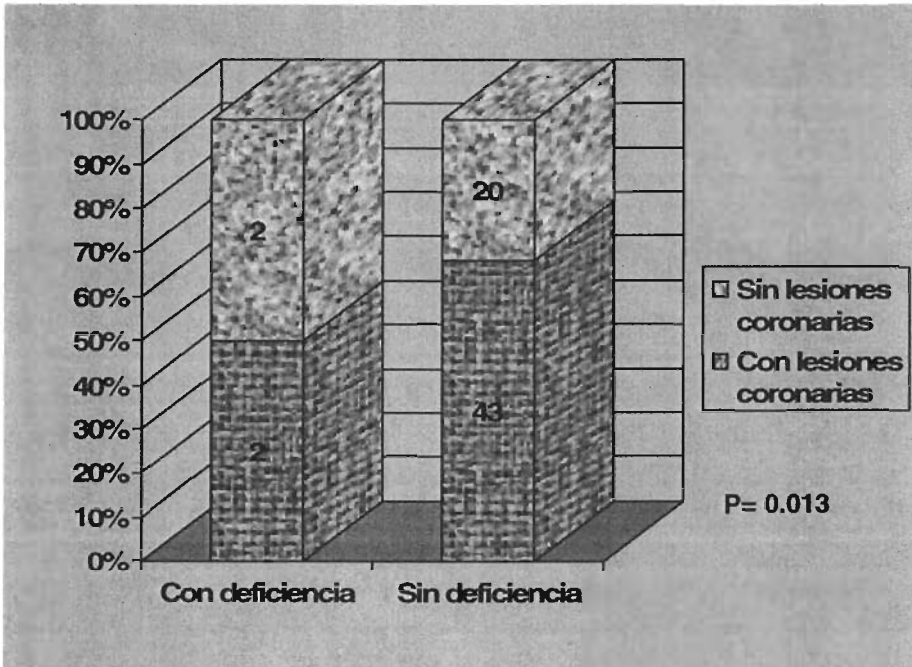


Figura 21: Proporción de pacientes con lesiones coronarias y sin lesiones coronarias, en pacientes con trombofilia.

Sin olvidar lo anteriormente comentado respecto a las características de la población, también cabe mencionar que aún a pesar de tratarse de 4 pacientes con trombofilia primaria, dos de estos no tenían lesiones coronarias, que representan un 50% de la población con la enfermedad. La diferencia estadísticamente significativa la encontramos en este grupo etareo y con trombofilia primaria, en el que existe una razón de momios de 13 veces más de no

tener lesiones coronarias con respecto a la población sin trombofilia primaria con un valor de $p < 0.013$. Aun así en la población sin trombofilia la posibilidad de no tener lesiones coronarias es muy alta; pero el hecho de encontrar un paciente con infarto con trombofilia primaria no lo exime de la posibilidad de tener lesiones coronarias.

En cuanto a la localización anatómica de las lesiones es importante señalar que en el grupo de pacientes con trombofilia primaria (grupo 1) los 2 pacientes con lesiones coronarias tuvieron lesiones en 2 vasos la arteria descendente anterior y la arteria circunfleja, que nos reafirma lo anteriormente comentado respecto al tener trombofilia y lesiones coronarias. En el grupo 1 existe una tendencia a tener lesiones en la arteria circunfleja y coronaria derecha independientemente del número de vasos lesionados, sin diferencia estadísticamente significativa. En el grupo 2 los pacientes con lesiones en 1 vaso, 13 tienen lesión en la descendente anterior, 10 en la coronaria derecha y 3 en la circunfleja, lo cual es reflejo de los hallazgos relacionados a la ubicación de las lesiones por método de gabinete como electrocardiograma, medicina nuclear y ecocardiografía. El 58% de los pacientes sin trombofilia (grupo 2) tenían lesiones en 2 o más vasos. (Ver figura 22).

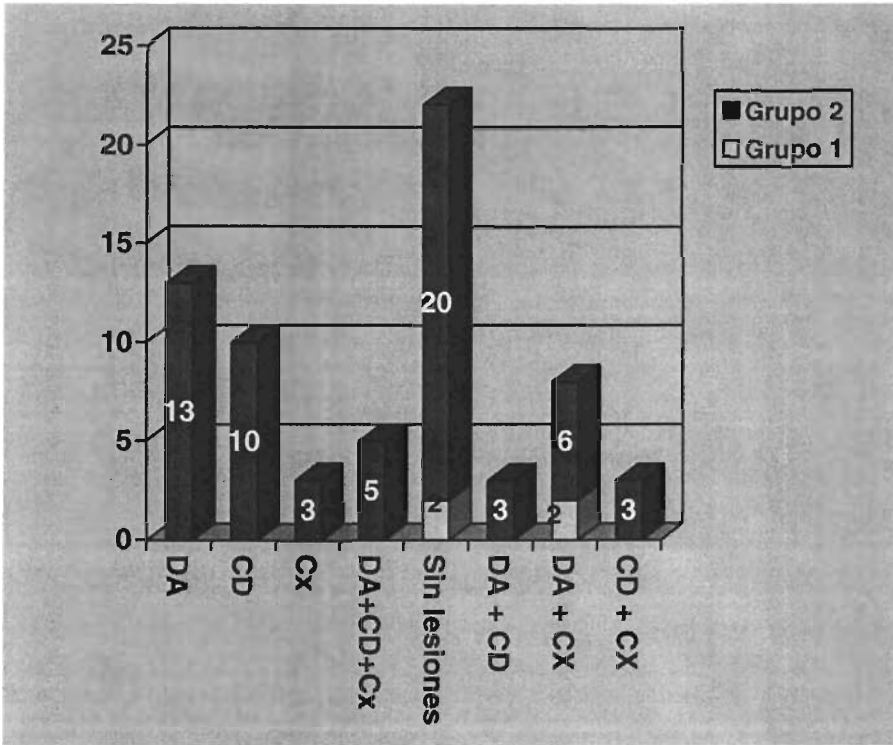


Figura 22: Distribución anatómica de las lesiones coronarias entre los pacientes con trombofilia primaria y sin trombofilia primaria e infarto del miocardio.

- **Tratamiento recibido.**

Respecto al tratamiento recibido por el paciente en el infarto del miocardio el tipo de población de la cual estamos hablando nos limita a hacer análisis descriptivo de donde podemos comentar que en los pacientes con trombofilia primaria evidentemente 3 recibieron solo tratamiento medico, un paciente había recibido trombolisis fuera del Instituto y un paciente fue llevado a cirugía de

revascularización coronaria que fue un paciente con deficiencia de proteína S y lesiones en la arteria descendente anterior y circunfleja. (Ver figura 23).

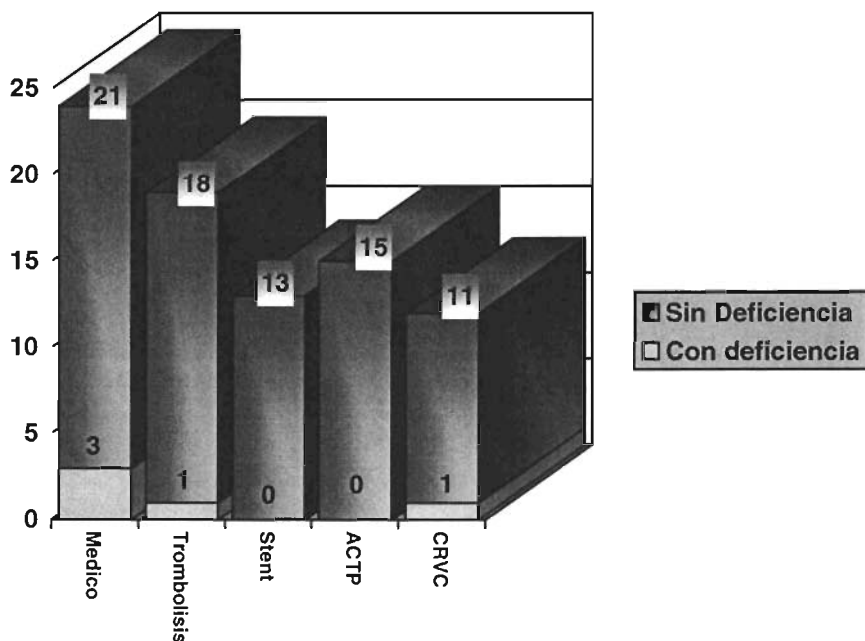


Figura 23: Descripción de la terapéutica recibida en la población con trombofilia primaria y sin trombofilia primaria.

• Complicaciones

Del total de pacientes con infarto del miocardio menor de 55 años de edad, encontramos que el 29% de ellos sufrieron algún tipo de complicación, que más adelante desglosaremos. De este porcentaje (20 pacientes), 18 eran pacientes sin trombofilia primaria (90%) y 2 eran pacientes con trombofilia primaria (10%). Del total de pacientes, 69% no tenían complicaciones, esto no mostró diferencia

significativa (P de 0.472) al comparar el número de pacientes complicados con trombofilia y el número de pacientes complicados sin trombofilia (Figura 24). Las complicaciones que presentaron los pacientes fueron: evento vascular cerebral, trombosis arterial en extremidades, trombo intracavitario, reinfarto agudo, reinfarto en otra hospitalización, tromboembolia pulmonar o trombosis venosa profunda y otros eventos no trombóticos asociados al evento agudo.

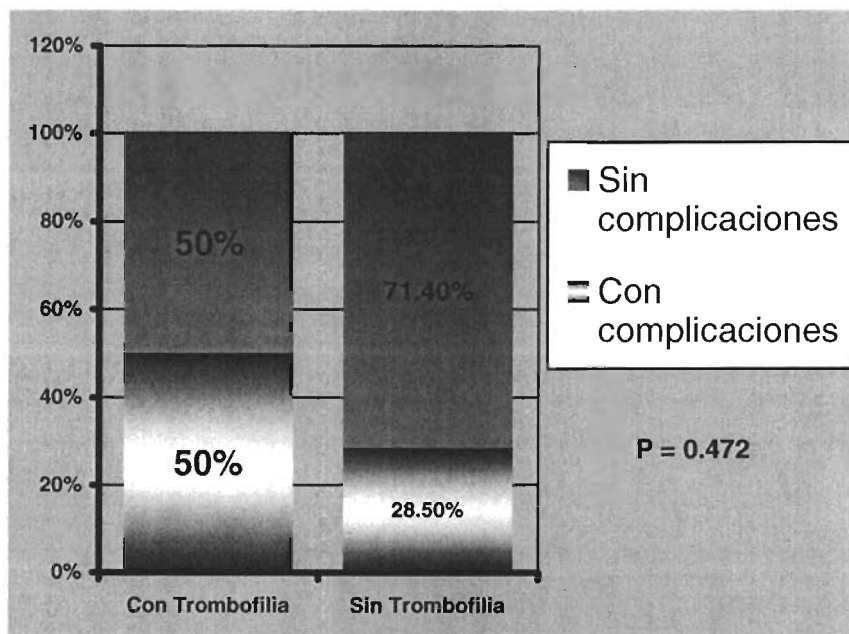


Figura 24: Prevalencia de las complicaciones entre los pacientes con trombofilia y sin trombofilia.

Considerando que los pacientes con trombofilia e infarto pueden tener complicaciones asociadas al infarto y complicaciones secundarias a la trombofilia se decidió dividir en 2 grupos a estos pacientes, en el primer grupo A que son las complicaciones secundarias al infarto se incluye a la isquemia recurrente,

reinfarto, angina post infarto o complicaciones post cateterismo como son la trombosis aguda del stent o reinfarto post angioplastia en los pacientes que fueron a intervencionismo. En el grupo B se incluyeron el resto de las complicaciones descritas que se catalogaron como secundarias a la trombofilia (Figura 28).

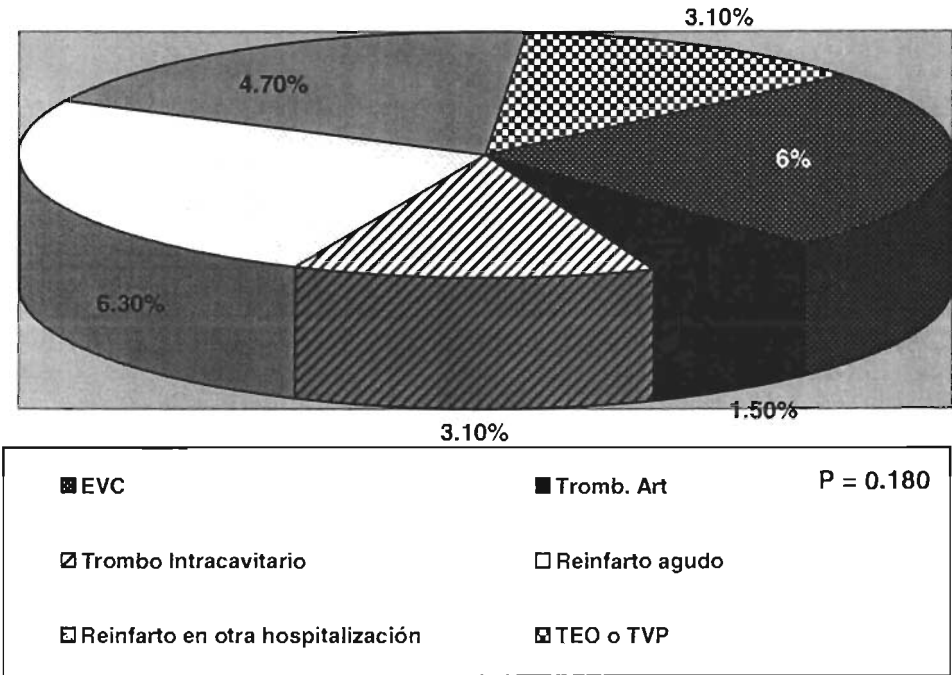


Figura 28: Complicaciones entre los pacientes sin trombofilia primaria, en donde podemos apreciar la frecuencia de las complicaciones y el porcentaje que corresponde de los pacientes sin trombofilia .

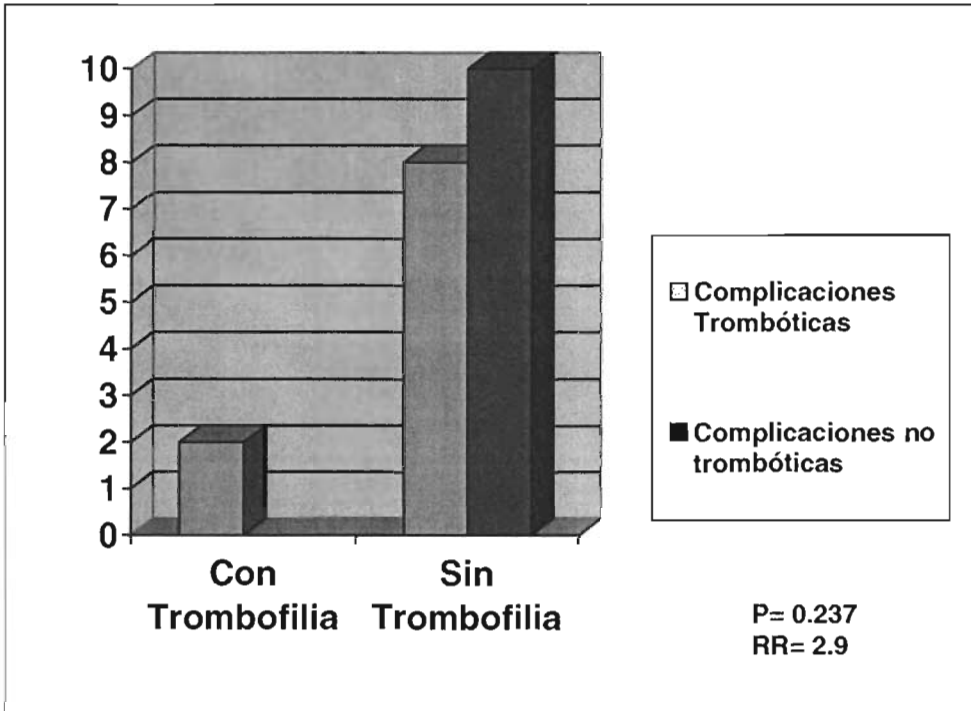


Figura 29: Pacientes con complicaciones asociadas a estados protrombóticos que en la grafica se señalan como trombosis en los pacientes con trombofilia primaria y sin trombofilia primaria. Dichas complicaciones son evento vascular cerebral, trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar, trombosis arterial en extremidades, trombos intracavitarios. Por el tipo de población y tamaño de la muestra no se alcanza representatividad estadística significativa. Aunque el riesgo relativo es de 2.9 veces mas posibilidades de presentar complicaciones asociadas a trombosis en los pacientes con trombofilia primaria tampoco alcanzó significancia estadística.

Como se muestra en la figura previa (Figura 29) al no encontrar significancia estadística por el tamaño de la muestra, existe la tendencia de que en los pacientes con trombofilia primaria tienen 2.9 veces posibilidades de presentar eventos tromboticos no asociadas al infarto, pensamos que esto se debe a que la trombofilia es un estado protrombotico, como ya se describió previamente. Otro hallazgo de valor es que en los pacientes sin trombofilia primaria podemos encontrar un gran número de complicaciones asociadas a estados protromboticos, 18 en total que corresponde a un 44% por lo que podemos sugerir que los pacientes sin trombofilia primaria pueden cursar con otros estados protromboticos diferentes a la deficiencia de proteína S, proteína C o antitrombina III.

- **Antitrombina III**

No se documentaron casos de disminución de la actividad de antitrombina III, en los pacientes menores de 55 años de edad con infarto del miocardio en el "Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez", en estudios previos la frecuencia de deficiencia de antitrombina III en la población era menor del 1%, y solo existía un reporte de infarto asociado a esta deficiencia, que se presentó en una serie de casos donde se comparó con la prevalencia de otras deficiencias.

DISCUSIÓN

La prevalencia de infarto entre los 355 pacientes estudiados fue del 19%, pero por la forma en que se seleccionaron a los pacientes no podemos determinar demográficamente la frecuencia de esta patología; nos hace reflexionar sobre el abordaje diagnóstico que debemos hacer en este grupo de edad. En estos 68 pacientes la prevalencia de trombofilia primaria fue de 7.35% de los cuales el 5.8 % correspondió a deficiencia de proteína C y 1.47% a deficiencia de proteína S. Como se describe en el párrafo anterior, no se encontró ningún caso de deficiencia de antitrombina III. La deficiencia de ATIII y la deficiencia de plasminógeno son causas muy raras de estados protrombóticos, por lo que no fue posible lograr un registro de ellos. La edad promedio de presentación del infarto fue mayor en los hombres (37.8) que en las mujeres (33.7), pero dicho dato no alcanzó diferencia significativa.

El 58.8% (40 pacientes) de la población estudiada era fumadora; la asociación a trombofilia primaria no modifica la edad de presentación de los infartos en los pacientes con trombofilia primaria comparados con los que no tienen trombofilia. Y aún así los pacientes que tienen mas factores de riesgo cardiovascular, independientemente de que sea tabaquismo o no tienen la misma edad de presentación. El hecho de tener 2 o más factores de riesgo cardiovascular no agrega mayor riesgo relativo a un paciente con trombofilia primaria.

Todos los pacientes con trombofilia tuvieron ondas q en el momento de la revisión comparados contra los pacientes sin trombofilia; esto alcanzo diferencia

estadísticamente significativa con un valor de p de 0.038 y un riesgo relativo de 2.9; realmente este hallazgo es sólo circunstancial, porque el diagnóstico de infarto no fue hecho en la etapa aguda en 3 pacientes con trombofilia y en una proporción importante (18 pacientes), y esto permitió que la evolución electrocardiográfica natural del infarto fuera la responsable de este hallazgo. En la localización anatómica, la clara tendencia es a la localización en la pared inferior en ambos grupos, y esto se corresponde con el análisis de localización ecocardiográfica; en los pacientes con trombofilia 3 tenían localización electrocardiográfica en la pared inferior y 3 tenían localización ecocardiográfica en la pared inferior, sin diferencia en la misma tendencia en los pacientes que tenían estudio de gamagrafía cardiaca, pero como fueron menos pacientes que tuvieron dicho estudio no fue posible una correlación adecuada. En el análisis como subgrupos de pacientes con tabaquismo y trombofilia, se dividió en 4 grupos con la finalidad de encontrar una asociación con la edad de presentación del infarto, además de lo que se mencionó en las características generales de la población, el hecho de que el paciente fume no le implica un riesgo agregado a los pacientes con trombofilia primaria, y por lo tanto encontrar a un paciente con trombofilia primaria y tabaquismo, que haya presentado IAM, no excluye que el paciente tenga otros factores de riesgo cardiovascular y que los pacientes tengan lesiones coronarias, como cualquier otro paciente, independientemente del número de factores de riesgo. La aterosclerosis se puede desarrollar independientemente de la trombofilia, como encontramos en los 4 pacientes con infarto y trombofilia que tenían estudio angiográfico: 2 tenían lesiones coronarias y no sólo en 1 vaso, si no que se encontró en 2 vasos. Incluso un paciente fue llevado a cirugía de

revascularización coronaria; esto claramente nos demuestra que en los pacientes menores de 55 años de edad con infarto agudo del miocardio, aunque en el estudio inicial se hallan encontrado lesiones coronarias, no los exime de esperar las 4 semanas después del evento agudo para realizar la determinación de la actividad de la proteína C y la concentración de la proteína S. La proporción de complicaciones asociadas al estado protrombótico es mayor en los pacientes con trombofilia (40%) que en los pacientes sin trombofilia (28%), lo que representa una tendencia importante en la que no se logra demostrar una diferencia estadísticamente significativa, tal vez por el tamaño de la muestra. De esto se infiere que, en un paciente con infarto del miocardio menor de 55 años de edad que presenta además una complicación trombótica, se justifica aún más la búsqueda de deficiencia de proteínas C o S; el hecho de que el paciente no se complique tampoco descarta la posibilidad de padecer una deficiencia de dichas proteínas. El análisis de la población estudiada difícilmente logrará una diferencia con significado estadístico, pero nos muestra la conducta diagnóstica a seguir en la población de enfermos en el Instituto Nacional de Cardiología con infarto del miocardio. Se deberá tener en mente el diagnóstico de deficiencia de proteínas C o S en la población menor de 55 años de edad con infarto del miocardio; no deberemos sospechar su diagnóstico sólo en pacientes con infarto del miocardio de presentación a edad más temprana, porque podríamos estar excluyendo pacientes que requerirán el manejo de la deficiencia de dichas proteínas.

CONCLUSIONES

No se justifica la determinación de antitrombina III, en este grupo etareo con infarto del miocardio. Aunque el paciente tenga determinaciones negativas de deficiencias de proteínas C o S, no descarta la posibilidad de tener otro estado protrombótico, que deberá ser estudiado. El encontrar en la evaluación inicial que el paciente tiene 2 o más factores de riesgo cardiovascular, no descarta que pudiera tener una trombofilia primaria, por lo que la determinación de los factores de riesgo son sólo complementarios al manejo del paciente y no excluyentes de la determinación de deficiencia de proteínas C o S. Independientemente del tipo de presentación electrocardiográfica, ecocardiográfica o gammagráfica, se deberá hacer la búsqueda de deficiencia de proteína C o S en los pacientes menores de 55 años de edad con infarto del miocardio.

Aunque el paciente en la evaluación inicial presente lesiones coronarias, esto no excluye la posibilidad de tener una trombofilia, por lo que no se deberá tomar la decisión de determinar la deficiencia de proteínas C o S en base a la presencia o no de lesiones coronarias en el estudio angiográfico.

Si los pacientes presentan complicaciones asociadas a estado protrombóticos es más alta la posibilidad de tener deficiencia de proteínas C o S, por lo que en este tipo de pacientes se deberá hacer más hincapié en la determinación de dichas proteínas.

En el análisis estadístico tenemos la limitante del tamaño de la muestra de pacientes con deficiencia de proteínas C o S, pero dada la importancia de conocer si los pacientes tienen o no la deficiencia y lo que implicaría en el manejo futuro

del paciente (uso de por vida de anticoagulación) debemos estar seguros de tomar la decisión correcta y no descartar de primera mano la existencia de estos padecimientos tan solo por el hecho de tener factores de riesgo cardiovascular o lesiones coronarias.

REFERENCIAS:

- 1 Lozcalzo J. Schafer A (ed): Thrombosis and Hemorrhage. London. Blackwell scientific Publications. 1 Ed. 1994: 5-16
- 2 Martínez C. Quintana S (ed): Bases fisiopatológicas y clínicas de las enfermedades hemorrágicas y trombóticas. México. Ed. Prado. 1 Ed. 1996: 1-111
- 3 Andrews RK, Gardiner EE, Shen Y et al.: Platelet interactions in thrombosis. IUBMB Life. 2004;56:13-8.
- 4 Andrews RK, Berndt MC: Platelet physiology and thrombosis. Thrombosis Research. 2004;114:447-453.
- 5 Bath DL, Topol EJ: Scientific and therapeutics advances in antiplatelet therapy. Nat Rev, Drug Discov 2003; 2: 15-28.
- 6 MacFarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as biochemical amplifier. Nature 1964;202:498-499.
- 7 Briginshaw GF, Shanberge JN: Identification of two distinct heparin cofactors in human plasma: separation and partial. Arch Biochem Biophys 1974; 161: 683-690.
- 8 Esmon CT: The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. J Biol Chem 1989; 264:4743-4746.
- 9 Hoffman: Hematology: Basic principles and practice, London , Ed. Churchill Livingstone, 4th Ed; 1996: 1931-1933.
- 10 Castillo R, Escolar G. Bastida E: Fisiología y exploración de la hemostasia En: Sans-Sabrafen J: Hematología clínica. Madrid Ed. Mosby/Doyma Libros. 1994: 664 - 684.
- 11 Izaguirre R. Mecanismos hemostáticos en: Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología. Fundamentos de Hematología. México, Ed. Panamericana, 1994:190-204.
- 12 Rosenberg R.D. Bauer K.A: Prothrombinase generation and regulation of coagulation . En : Lozcalzo J. Schafer A. Thrombosis and Hemorrhage. London. Blackwell Scientific Publications. 1ra Ed.1994:13 -29
- 13 De Stefano V, Finazzi G, Manucci P: Inherited thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndromes and management. Blood 1996;9: 3531-544.

-
- ¹⁴ Lane DA, Caso R: Antithrombin: structure, genomic organization, function and inherited deficiency. En: Tuddenham EGD Ed: The molecular biology of coagulation. Bailliere's Clinical Hematology. London, Baillere Tindal, 1989: 961-975
- ¹⁵ Bjork I, Olson ST, Shore JD: Molecular mechanism of the accelerating effect of heparin on the reaction between anti-thrombin and clotting proteins. En: Lane DA, Lindahl U Ed: Heparin : Chemical and Biological Properties, Clinical Applications, London, UK, Edward Arnold, 1989. 229-230
- ¹⁶ Martínez C. Quintana S. Mecanismos de regulación de la hemostasia. En : Martínez C. Quintana S Ed. Bases fisiopatológicas y clínicas de las enfermedades hemorrágicas y trombóticas. México. Ed. Prado. 1ra Ed. 1996: 65-76
- ¹⁷ Seegers WH, Novoa E, Henry RL et al: Relationship of "new" Vitamin K dependent protein C and "old" autoprothrombin IIA. *Thromb Res* 1976; 8: 543-546
- ¹⁸ Drakenberg T, Ferlund P, Roepstorff P et al: β -Hydroxy-aspartic acid in vitamin K-dependent protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:1802-1806.
- ¹⁹ Dahlbäck B: The protein C anticoagulant system : Inherited defects as basis for venous trombosis. *Thromb Res* 1995; 77:1-8
- ²⁰ Odegaard B, Mann KG: Proteolysis of factor Va by factor Xa and activated protein C. *J Biol Chem.* 1987; 262: 112-133.
- ²¹ Kalafatis M, Bertina RM, Rand Md et al: Characterization of the molecular defect in factor V an human factor Va by activated protein C. *J Biol Chem.* 1994; 269: 318-329.
- ²² Lon G, Marshal A, Gardner J et al: Genes for vitamin K-dependent plasma protein C and protein S are located on chromosomes 2 and 3 respectively. *Somat Cell Molec Genet.* 1986; 14:93-98.
- ²³ Dahlbäck B: protein S and C4b-binding protein: Components involved in the regulation of the protein C anticoagulant system. *Thromb Haemost.* 1991; 66:49-58.
- ²⁴ Egeberg O: Inherited antitrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath haemorrh.* 1965; 13: 516-525.
- ²⁵ Griffin J, Evatt B, Zimmerman T et al: Deficiency of protein C in congenital trombotic disease. *J Clin Invest.* 1981; 68: 1370 -1382.

-
- ²⁶ Schwars HP, Fischer M, Hopmeir P et al: Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984; 64: 1297-1308.
- ²⁷ Izaguirre R, De la Peña M: Estados pretrombóticos . En: Martínez C, Quintana S Ed: Bases fisiopatológicas y clínicas de las enfermedades hemorrágicas y trombóticas. México. Ed. Prado. 1ra Ed. 1996: 333-350
- ²⁸ Van Deer Mer J, Stoepman –Van Dalen E, Cansen J. Antithrombin III deficiency in a dutch family. *J Clin Pathol.* 1973; 26: 532-538.
- ²⁹ Sas G, Blasco G, Banhegyi D et al: Abnormal antithrombin III (antithrombin III "Budapest") as cause of familial thrombophilia. *Thromb Diathes Haemorrh.* 1974;32:105-115.
- ³⁰ Melissari E, Monte G, Lindo VS et al: Congenital thrombophilia among patients with venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1992; 3: 749-758.
- ³¹ Lane DA, Olds RJ, Boisclair M et al: Antithrombin III mutation database: First update. *Thromb Haemost.* 1993; 70: 361-368.
- ³² Manco-Johnson M: Neonatal antithrombin III deficiency. *Am J Med* 1989; 87(suppl 3B): 49s-52s.
- ³³ Caine YG, Bauer KA, Barzegar S et al : Coagulation activation following strogen administration to postmenopausal women. 1992;68:392-395.
- ³⁴ Weenink GH, Kahle LH, Lamping RK et al: Antithrombin III in oral contraceptive users and during normotensive pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;63:57-61.
- ³⁵ Van Cott EM, Laposata M, Prins MH: Laboratory evaluation of hypercoagulability with venous or arterial trombosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126:1281-1295.
- ³⁶ Tait RC, Walter ID, Reirisma PH et al: Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb haemost.* 1995;73:87-95.
- ³⁷ Griffin J, Evatt B, Zimmerman T et al: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370-1373.
- ³⁸ Bauer KA: Inherited hyperguable status. En: Lozcalzo J. Schafer A Ed: *Thrombosis and Hemorrhage.* London. Blackwell scientific Publications. 1 Ed. 1994: 809-828.
- ³⁹ Kalafatis M, Rand MD, Mann KG: The mechanism of inactivation of human factor V and human factor Va by activated protein C. *J Biol Chem.*1994; 269: 869-874.

-
- ⁴⁰ Bauer K. Pathobiology of the hipercoagulable state: Clinical features, laboratory, evaluation and management. En: Hoffman R, Benz E, Shatill S et al (ed): Hematology. Basic principles and practice. New York: Churchill Livingstone, 1991: 1415-1430.
- ⁴¹ Briët E, broekmans AW, Engesser L: Hereditary protein S deficiency. En: Bertina RM Ed: Protein C and related proteins. Edinburgh, UK, Churchill Livingstone, 1988: 202-218.
- ⁴² Vicente V, Rodríguez C, Soto I et al: Risk of thrombosis during pregnancy and post-partum in hereditary thrombophilia. Am J hemitol. 1994; 46: 150-156.
- ⁴³ Antman E, Smith S, Anbe D Et Al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the american college of cardiology/Ameriacan hearth association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1999 Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). J am cardiol Coll. 2004: 1- 212.
- ⁴⁴ Registro Nacional de Síndromes coronarios agudos (RENASICA). Arch. Cardiol Mex. 2002; 72(Supl 2): 45-64
- ⁴⁵ Antman E, Braunwald E: Infarto agudo del Miocardio en: Braunwald E, Zipes T, Lobby J (ed): Libro de Medicina Cardiovascular. Philadelphia, Penn. 6ª Edición. 2001. 1364-1493.
- ⁴⁶ Libby P: Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation. 2001; 104: 365-371.
- ⁴⁷ Zaman A, Helft G, Worthley J et al: The role of rupture and thrombosis in coronary artery disease. Atherosclerosis. 2000;149: 251-266.
- ⁴⁸ Schoen FJ: The heart. En: Cotran FS, Kumar V, Collins T Ed: Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.
- ⁴⁹ DeWood M, Spores J, Notske R, et al: Prevalence of total coronary artery occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. N Engl J Med. 1980; 303:897- 911.
- ⁵⁰ De Wood MA, Spores J, Notske R et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. N Engl J Med 1980; 303: 897-902.
- ⁵¹ Andreotti F, Becker RC: Atherothrombotic disorders. New Insights from hematology. Circulation 2005;111:1855-1863.

-
- ⁵² Boersma E, Mercado N, Poldermans D, et al: Acute myocardial infarction. Lancet. 2003;361:847-858.
- ⁵³ Barrinagarrementeria F, Cantu-Brito C, Izaguirre R: progressive Intracranial Oclusive Disease Associated with deficiency of protein S. Stroke. 1993; 24: 1752-1756.
- ⁵⁴ Kario K, Matsuo T, Tai S et al: Congenital protein C deficiency and myocardial infarction: Concomitant factor VII hyperactivity may play a role in the onset of arterial thrombosis. Thromb Res. 1992;67: 95-103.
- ⁵⁵ Carrie D, Beard T. Sie P et al: Simultaneous thrombosis of the left anterior intraventricular and right coronary arteries in a 27 year-old patient with protein S deficiency. Arch Mal Coeur Vaiss. 1993;86:921-924.
- ⁵⁶ Sakata T, kario K, Kayatama Y et al: Analysis of 45 episodes of arterial occlusive disease in Japanese patients with congenital protein C deficiency. Thromb Res. 1999;94:69-78.
- ⁵⁷ Ogasawara N, Kijima Y, Shinpei I et al: Hereditary protein S deficiency with a history of recurrent myocardial infarction –A case report -. Circ J. 2003; 67: 166-168.
- ⁵⁸ Segev M, Ellis M, Segev F et al: High prevalence of thrombophilia among young patients with myocardial infarction and few conventional risk factors. Int J Cardiol. 2005;98:421-424.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**