

11205

7

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

FRECUENCIA DE TROMBOFILIA PRIMARIA ASOCIADA A INFARTO AGUDO
DEL MIOCARDIO EN PACIENTES MEXICANOS JOVENES

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE CARDIOLOGIA

PRESENTA EL:

DR. MARCELO NOE BASAVE ROJAS

ASESORES:

DR. ABRAHAM MAJLUF CRUZ

DR. LUIS LEPE MONTOYA

DR. MARCO ANTONIO RAMOS CORRALES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA: DR. LUIS LEPE MONTOYA

MEXICO, D. F. 2000.

2.5
4.9



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ESTA OBRA ESTA DEDICADA A:

A mis maestros,
guías y ejemplo de actitud científica y humanitaria

A mis pacientes,
de quienes más he aprendido.

A mis padres Don Marcelo Basave y Doña Araceli Rojas,
por su corazón bondadoso, por su apoyo y su confianza.

A mi hermano Miguel Basave,
por ser mi amigo incondicional.

A Claudia, mi esposa que ha sido
fuente inagotable de paciencia, comprensión y cariño.

A Karen,
mi pequeña gran motivación.

INDICE

Hoja de firmas	1
Resumen	2
Resumen en inglés	3
Lista de abreviaturas	4
Introducción	6
Material y métodos	12
Universo de trabajo	12
Lugar donde se realizó el estudio	12
Diseño del estudio	12
Selección de la muestra	13
Definición de variables	13
Descripción operacional de las variables	14
Descripción general del estudio (procedimiento)	16
Análisis estadístico	17
Consideraciones éticas	17
Resultados	18
Discusión	20
Conclusiones	25
Bibliografía	26
Anexos	30
Tabla 1	30
Tabla 2	31

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL


CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES


DR. JESUS ARENAS OSUNA

Jefe de Educación e Investigación
Médicas




DR. LUIS LEPE MONTOYA

Profesor Titular del Curso de Cardiología

hospital de especialidades


DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

DR. ABRAHAM MAJLUF CRUZ


DR. MARCO A. RAMOS CORRALES

Asesor Principal

Coasesor


DR. MARCELO NOÉ BASAVE ROJAS

Médico Residente de Cardiología

No. de Tesis: 99-690-0130

México, D. F. 2000



FRECUENCIA DE TROMBOFILIA PRIMARIA ASOCIADA A INFARTO AGUDO
DEL MIOCARDIO EN PACIENTES MEXICANOS JOVENES

RESUMEN

INTRODUCCION: Casi 6% de los pacientes con infarto agudo del miocardio (IAM) no tienen aterosclerosis coronaria (AC) y la proporción aumenta a 24% en menores de 35 años. El IAM se presenta cada vez con más frecuencia en jóvenes sin AC ni factores de riesgo coronario (FRC). La trombofilia primaria es una alteración en los mecanismos reguladores de la coagulación y se asocia con trombosis antes de los 45 años de edad. En este trabajo estudiamos la frecuencia de trombofilia primaria en pacientes mexicanos jóvenes con IAM. **MATERIAL Y METODOS:** Realizamos un estudio clínico controlado y doble ciego en pacientes con IAM antes de los 45 años de edad. Se les determinaron concentraciones plasmáticas de fibrinógeno, proteína C, proteína S, antitrombina-III y se evaluó si presentaban resistencia a la proteína C activada (RPCA), inhibidor lúpico y anticuerpos anticardiolipina. **RESULTADOS:** Estudiamos 5 mujeres y 45 hombres (edad: 23 a 45 años; media 40.5) con antecedente de IAM; Catorce pacientes (28%) carecían de FRC. Se registró tabaquismo en 23 pacientes (46%) y fue el único factor asociado significativamente con trombofilia ($p=0.0001$). Trece casos presentaron trombofilia primaria (26%) y 5 de ellos tuvieron RPCA (10%). **CONCLUSION:** La trombofilia primaria es común en pacientes jóvenes con IAM y la RPCA es la alteración más frecuente. Existe una asociación significativa entre el tabaquismo y la presencia de trombofilia primaria.

PALABRAS CLAVE: Trombofilia primaria. Infarto agudo del miocardio. Pacientes jóvenes.

FREQUENCY OF PRIMARY THROMBOPHILIA ASSOCIATED WITH ACUTE
MYOCARDIAL INFARCT IN YOUNG MEXICAN PATIENTS

SUMMARY

INTRODUCTION: Almost 6% of patients with acute myocardial infarct (AMI) don't have coronary atherosclerosis (CA) and proportion increases to 24% in persons younger than 35 years old. AMI presents more frequently each time in young people without CA, neither coronary risk factors (CRF). Primary thrombophilia is an anomaly of the regulatory mechanisms of clotting, and associates with thrombosis before age 45 years. In this work we study the frequency of primary thrombophilia in young Mexican patients with AMI.

MATERIALS AND METHODS: We made a double blind, controlled, clinical trial in patients with AMI before age 45 years. We determined, in each case, the plasmatic concentrations of fibrinogen, protein C, protein S, antithrombin-III, and evaluated the presence of resistance to activated protein C (APCR), lupic inhibitor, and anticardiolipin antibodies.

RESULTS: We studied 5 women and 45 men (age: 23 to 45 years; mean 40.5) with history of AMI; Fourteen patients (28%) didn't have any CRF. Smoking was recorded in 23 patients (46%) and was the only factor significantly associated with thrombophilia ($p=0.0001$). Thirteen cases presented primary thrombophilia (26%) and 5 of them had

APCR (10%). **CONCLUSIONS:** Primary thrombophilia is common in young patients with AMI and APCR is the most frequent anomaly. There is a significant association between smoking and the presence of primary thrombophilia.

KEY WORDS: Primary thrombophilia. Acute myocardial infarct. Young patients.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAC	anticuerpos anticardiolipina
AC	ateroesclerosis coronaria
AE	anterior extenso
AL	anterolateral
Ap	apical
APUC	activador de plasminógeno tipo urocinasa
AS	anteroseptal
AT-III	antitrombina-III
aTP	activador tisular de plasminógeno
aTP-1	activador tisular de plasminógeno tipo 1
CI	cardiopatía isquémica
°C	grados Celsius
dL	decilitro
DM	diabetes mellitus
ELISA	ensayo de inmunoadsorbencia con enzima ligada
F	femenino
Fib	fibrinógeno
FRC	factores de riesgo coronario
FT	factor tisular
HAS	hipertensión arterial sistémica
HE-CMR	hospital de especialidades del centro médico La Raza
HGR-GM	hospital general regional Gabriel Mancera
HL	hiperlipidemia
I	inferior
IAM	infarto agudo del miocardio
IaTP-1	inhibidor del activador tisular de plasminógeno tipo 1
IC	intervalo de confianza
IL	inhibidor lúpico
IXa	factor IX activado
L	lateral
LNP	localización no precisada
M	masculino
mg	miligramo
µg	microgramo
min	minutos
ml	mililitro
MPI	miembro pélvico izquierdo
N	número de paciente
Neg	negativo
NQ	sin onda Q
PC	proteína C
PCa	proteína C activada
PI	posteroinferior
Pos	positivo
PS	proteína S

RM	razón de momios
RPCA	resistencia a la proteína C activada
rpm	revoluciones por minuto
SAAF	síndrome de anticuerpos antifosfolípido
SP	sobrepeso
T	tabaquismo
TAP	trombosis arterial periférica
TFP	trombofilia primaria
Tm	trombomodulina
TP	tiempo de protrombina
TTPa	tiempo de tromboplastina parcialmente activada
TVP	trombosis venosa profunda
U	unidades
VD	ventrículo derecho
Va	factor V activado
VIIa	factor VII activado
VIIIa	factor VIII activado
vol	volumen
Xa	factor X activado
XIa	factor XI activado
XIIa	factor XII activado

INTRODUCCION

En 1990 la causa de mortalidad más frecuente en todo el mundo fue la enfermedad cardiovascular con cerca de 12 millones de defunciones de un total de 50 millones y en los países desarrollados causó 5.3 millones de muertes de un total de 10.9 millones. En América Latina ese mismo año las cardiopatías produjeron 800,000 defunciones (25% del total),¹ y en 1994, en los Estados Unidos de Norteamérica causaron 955,000 muertes (42% del total).² La mayor parte de las enfermedades cardiovasculares corresponde a la cardiopatía isquémica (CI) y dentro de ésta, el infarto agudo del miocardio (IAM) es la manifestación más grave. Aparte de ser una causa importante de mortalidad, el IAM también lo es de morbilidad, pérdida de la productividad por discapacidad, disminución de la *sobrevida*, *deterioro de la calidad de vida* y *consumo de una gran parte de los recursos* destinados a la atención de la salud.³

La causa más común de CI es la *ateroesclerosis coronaria (AC)* y ésta se asocia comúnmente con factores de riesgo cardiovascular (*hipercolesterolemia*, *hipertensión arterial sistémica*, *tabaquismo*, *diabetes mellitus*, *antecedente familiar de cardiopatía* y *obesidad* como los más importantes). Sin embargo, ciertos pacientes con CI no tienen AC ni alguno de los factores de riesgo que se le asocian. Casi 6% de los pacientes con IAM no tienen AC detectable por coronariografía o necropsia y la proporción se incrementa a 24% en pacientes menores de 35 años.⁴⁻⁸ Los pacientes con IAM y coronarias normales tienden a ser más jóvenes y tener menos factores de riesgo que los que tienen AC clásica.⁶

El IAM que no se asocia con AC puede ser causado por espasmo coronario en casos de disfunción endotelial subyacente; por pequeñas placas de ateroma que no son visibles en la coronariografía;⁹ por enfermedad de pequeños vasos o por trombosis coronaria con recanalización subsiguiente. Otras causas son: émbolos coronarios; aumento en la demanda

de oxígeno,¹⁰⁻¹² hipotensión arterial y defectos anatómicos de las coronarias. El IAM se asocia también con hemopatías que provocan trombosis *in situ*: púrpura trombocitopénica, leucemia, policitemia vera, cardiopatía cianógena con policitemia, anemia falciforme, trombocitemia esencial y coagulopatías.¹³⁻²¹ Ocasionalmente, el IAM es la manifestación inicial de estas enfermedades.

En la gran mayoría de los IAM, la formación de un trombo es el proceso condicionante de la obstrucción súbita del flujo sanguíneo coronario. Los fenómenos trombóticos de cualquier localización tienen una incidencia anual de 1 por 1000 en los países desarrollados y son un grave problema de salud por su alta morbimortalidad. Al estado fisiopatológico que predispone a la trombosis se le denomina trombofilia (primaria o secundaria) y su diagnóstico es importante para identificar pacientes con riesgo de trombosis y tratarlos oportunamente. En pacientes con IAM se ha encontrado una incidencia significativamente mayor de trombofilia primaria por hiperfibrinogenemia²² debida a un aumento en la producción y actividad de la trombina.²³ El sistema de control hemostático mantiene la fluidez sanguínea y la trombofilia primaria (heredada o adquirida) es una alteración en los mecanismos reguladores del sistema de coagulación.²¹ Esta alteración puede deberse a defectos como la deficiencia de proteína C (PC) o de antitrombina-III (AT-III), o bien a la resistencia a la PC activada (RPCA).²⁴⁻²⁷ Todas estas son causa de trombosis y frecuentemente la producen antes de los 45 años de edad.²⁸ Por sí misma, la trombofilia puede no ser suficiente para producir trombosis y en este caso se hacen necesarios factores adicionales como embarazo, infección, trauma, etc. Actualmente, las anomalías genéticas explican entre 40% y 75% de los casos de trombofilia primaria y recientemente se ha descrito que patologías como la hiperhomocisteinemia representan un porcentaje importante de las causas de trombofilia primaria.²⁹

Múltiples entidades clínicas se asocian con trombofilia secundaria: embarazo, trauma, periodo postquirúrgico, cáncer, sepsis, síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAAF), uso de anticonceptivos orales, etc. La fisiopatología es complicada y mal conocida aunque el factor clave parece ser la activación endotelial por citocinas.^{30, 31} En ocasiones, la causa es una disminución en la depuración hepática de factores hemostáticos activados. Estudios rutinarios como la determinación del tiempo de tromboplastina parcialmente activada (TTPa) o el tiempo de protrombina (TP) son insuficientes para diagnosticar trombofilias. El aumento en la concentración de factores de coagulación, plaquetas o en la reactividad plaquetaria son datos del estado trombofílico.³² Hay pruebas que cuantifican fragmentos liberados de los factores hemostáticos y fibrinolíticos durante su activación: fibrinopéptidos A y B, el fragmento 1+2 de la protrombina y los péptidos de activación de los factores XI, X y de la PC. Otras pruebas determinan complejos formados durante la hemostasia: complejos trombina/AT-III, factor IXa/AT-III y factor Xa/AT-III.

Inmediatamente después de una lesión vascular se produce un coágulo que no ocluye la luz del vaso ni se extiende a lo largo de esta, es decir, se forma y se mantiene sólo donde y por el tiempo necesario. Su inicio, crecimiento y mantenimiento están finamente regulados, temporal y espacialmente. Un trombo es un coágulo en un lugar y tiempo equivocados que altera el funcionamiento de venas o arterias y sus manifestaciones clínicas, gravedad y naturaleza dependen del vaso obstruido.

Una cuestión crítica es si la trombofilia produce trombosis en ausencia de daño vascular. El endotelio se altera por diversos estímulos como trauma mecánico, hipoxia e infección. Aunque la lesión vascular puede no ser tan grave como para remover células endoteliales de su lugar, el factor tisular puede quedar expuesto, es decir, se puede formar fibrina en un endotelio anatómicamente íntegro.³³ Además, la interleucina 1 y el factor de necrosis

tumoral aumentan el factor tisular, disminuyen la trombomodulina (Tm) endotelial y estimulan la P-selectina y la secreción endotelial del inhibidor del activador tisular de plasminógeno tipo 1 (IaTP-1), lo que explica la relación existente entre la inflamación y la trombosis.

El sistema de coagulación mantiene la integridad vascular limitando la hemorragia y remodelando el vaso dañado cuando la reparación tisular cesó. Está formado por dos subsistemas armónicos: hemostasia y fibrinólisis. El sistema está en reposo y se activa ante una agresión contra el vaso sanguíneo. La fase fluida de la hemostasia es una cascada de reacciones bioquímicas que convierte al fibrinógeno soluble en fibrina insoluble. Uno de los factores limitantes de la propagación del coágulo son los reguladores plasmáticos naturales de la fase fluida y la fibrinólisis como la AT-III, el sistema de la PC, el activador tisular de plasminógeno tipo 1 (aTP-1), y el IaTP-1. La función de estos reguladores es limitar y localizar la hemostasia y la fibrinólisis. La AT-III es el inhibidor más importante de la trombina al formar con ella un complejo aunque también inhibe a los factores XIIIa, XIa, Xa, IXa, FII-VIIa, calicreína y plasmina.³⁴ Su efecto es acelerado por la heparina y su importancia resalta en los casos con deficiencia congénita o adquirida de AT-III los cuales sufren trombosis.³⁵

Al mínimo estímulo hemostático se activa la fase fluida que es rápidamente regulada por el sistema de la PC, compuesto por la PC, la proteína S (PS), y el receptor endotelial Tm. La PC se activa en el endotelio cuando la Tm se une a la trombina y la PS es el cofactor del sistema.³⁶ La PC activada se une a la PS e inhiben a los factores Va y VIIIa.³⁷ Existe un gran número de pacientes con trombosis y deficiencia de estas proteínas.³⁸ La RPCA es un defecto autosómico dominante con una prevalencia de entre 15% y 60% en sujetos con trombosis.³⁹ Es consecuencia de una mutación puntual en el gen del factor V exactamente

en la región donde el factor V es reconocido e inactivado por la PCa.⁴⁰ Además de la RPCA por mutación del factor V, existe RPCA adquirida que acompaña a múltiples patologías.³⁹ Aunque parecen opuestos, fibrinólisis y hemostasia están muy relacionados. La fibrinólisis previene el depósito de fibrina en los vasos impidiendo la obstrucción al flujo sanguíneo y depende de la generación de plasmina que hidroliza a la fibrina (fibrinólisis). La plasmina se genera por los activadores del plasminógeno, intrínsecos y extrínsecos. Estos últimos se localizan fuera de la sangre, distribuyéndose ampliamente en casi todos los tejidos incluyendo el endotelio⁴¹ y son el aTP, el activador de plasminógeno tipo urocinasa (APUC) y la estreptocinasa. El aTP tiene gran afinidad por la fibrina y se produce y secreta en el endotelio. El sistema fibrinolítico está estrechamente regulado por inhibidores específicos y los más importantes son el IaTP-1 y la α 2-antiplasmina. El IaTP-1 se produce en el endotelio y se secreta al plasma para inactivar rápidamente al aTP y a la urocinasa y regular al plasminógeno. La α 2-antiplasmina inhibe a la plasmina casi instantáneamente al formar un complejo estable con ella. Normalmente, el sistema fibrinolítico está en reposo. La manera en que se activa y regula para disolver la fibrina circulante innecesaria sin causar lisis prematura del coágulo verdadero o un estado fibrinolítico depende de la producción y liberación endotelial de aTP e IaTP-1 y de la regulación subsiguiente de la activación y efecto de la plasmina. Por lo tanto, la fibrinólisis vascular depende del balance aTp/IaTp-1.

Finalmente, existen inhibidores inespecíficos del sistema de coagulación que, paradójicamente, se asocian con trombosis arterial o venosa. Estos anticoagulantes se originan dentro de un espectro de enfermedades autoinmunes y los más importantes son el inhibidor lúpico (IL) y los anticuerpos anticardiolipina (AAC) que se presentan en el

síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAAF). Su presencia frecuentemente se asocia con lupus eritematoso sistémico, pero también se encuentran en otras enfermedades y en sujetos normales.⁴² Tanto el IL como los AAC son también causas de trombofilia primaria. En proporción, el número de muertes por IAM ha disminuido gracias a las mejoras en prevención, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, aun no están definidos todos los factores relacionados con su etiología. En los últimos años, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, se ha observado un aumento en el número de pacientes de menos de 45 años de edad sin cardiopatía previa y sin factores de riesgo coronario que presentan IAM. Se sabe que la trombofilia primaria es una causa de trombosis y eventualmente de IAM en personas jóvenes, pero se desconoce en que proporción contribuye a esta patología en pacientes de este grupo de edad en nuestro país. El objetivo del presente trabajo es determinar la frecuencia de trombofilia primaria en pacientes mexicanos jóvenes con IAM y si existe relación entre algún tipo específico de trombofilia primaria y la región anatómica del IAM. Consideramos que es muy importante identificar en estos pacientes a aquellos que sean portadores de trombofilia primaria y que sean susceptibles de tratamiento específico para prevenir la aparición de nuevos eventos isquémicos no sólo miocárdicos sino en cualquier región anatómica. En el caso de los trastornos hereditarios de la coagulación existe la posibilidad de ofrecer consejo genético a los pacientes que lo ameriten y, por otra parte, es necesario determinar si estas anomalías deben buscarse intencionalmente como parte de los programas de salud y en su caso diseñar estrategias eficaces de prevención que disminuyan la morbimortalidad por trombosis en personas económicamente activas y en edad reproductiva.

MATERIAL Y METODOS

- 1) UNIVERSO DE TRABAJO.
 - a) Pacientes mexicanos jóvenes con IAM.
- 2) LUGAR DONDE SE REALIZO EL ESTUDIO.
 - a) Departamento de Cardiología y Unidad de Cuidados Coronarios. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza" (HE-CMR). Instituto Mexicano de Seguro Social (IMSS).
 - b) Laboratorio de Trombosis y Hemostasia. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital General Regional "Gabriel Mancera" (HGR-GM). IMSS.
- 3) DISEÑO DEL ESTUDIO.
 - a) Tipo de estudio.
 - i) Estudio clínico descriptivo, transversal, controlado y doble ciego.
 - b) Grupos de estudio
 - i) Grupo problema: pacientes mexicanos jóvenes con IAM.
 - ii) Grupo control: pacientes mexicanos jóvenes sanos.
 - c) Criterios de inclusión.
 - i) Grupo problema.
 - (1) Pacientes mexicanos.
 - (2) Hombres y mujeres.
 - (3) Antecedente de IAM antes de los 45 años de edad.
 - (4) Que hayan presentado el IAM al menos 6 semanas antes de su ingreso al estudio.
 - ii) Grupo control.
 - (1) Sujetos mexicanos.

(2) Hombres y mujeres.

(3) Sin enfermedad conocida ("sanos").

(4) Menores de 45 años de edad.

d) Criterios de no inclusión.

i) Insuficiencia renal.

ii) Insuficiencia hepática.

iii) Ingesta de anticoagulantes orales.

iv) Aplicación reciente de heparina.

v) Tratamiento con esteroides.

e) Criterios de exclusión.

i) Falta de aceptación por parte del paciente para ingresar al estudio.

ii) Embarazo.

4) SELECCION DE LA MUESTRA.

a) De acuerdo con una prevalencia estimada de trombofilia primaria de 3% en sujetos con IAM, un error tolerado máximo de 5% y un límite de confianza del 95% se calculó un tamaño de muestra de 50 pacientes.

5) DEFINICION DE VARIABLES.

a) Dependientes.

i) IAM.

ii) Localización anatómica del IAM.

b) Independientes.

i) Tipo de trombofilia primaria.

ii) Deficiencia congénita de PC.

iii) Deficiencia congénita de PS.

iv) Deficiencia congénita de AT-III.

v) RPCA

vi) Presencia de marcadores hemostáticos para SAAF:

(1) Presencia de AAC.

(2) Presencia de IL.

vii) Aumento en la concentración de fibrinógeno plasmático.

c) De control.

i) No existen

6) DESCRIPCION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

a) IAM Cuadro clínico compatible con IAM confirmado por criterios electrocardiográficos y enzimáticos. Cuando fue necesario se utilizaron además criterios ecocardiográficos, gamagráficos, hemodinámicos y angiográficos.

Evaluado en una escala cualitativa nominal: sí o no.

b) Localización anatómica del IAM. Evaluado en una escala nominal (región anatómica cardíaca).

i) Anterior.

ii) Septal.

iii) Lateral.

iv) Inferior

v) Posterior.

vi) Ventrículo derecho.

vii) Localización no precisada.

c) Tipo de trombofilia primaria. Alteraciones en las concentraciones plasmáticas de anticoagulantes naturales del sistema de la coagulación comparadas con las

concentraciones de una cohorte de sujetos mexicanos jóvenes y sanos. Expresado en una escala cualitativa nominal: sí o no

- i) Aumento en la concentración plasmática de fibrinógeno. Comparado con un grupo de sujetos mexicanos jóvenes (>450 mg/dL). Expresado en una escala cuantitativa ordinal: mg de fibrinógeno/ml de plasma.
- ii) Deficiencia congénita de PC. Concentración plasmática de PC por debajo del control en sujetos mexicanos jóvenes sanos ($<70\%$). Expresado en una escala cuantitativa ordinal: μg de PC/ml de plasma
- iii) Deficiencia congénita de PS. Concentración plasmática de PS por debajo del control en sujetos mexicanos jóvenes sanos ($<70\%$). Expresado en una escala cuantitativa ordinal: μg de PS/ml de plasma.
- iv) Deficiencia congénita de AT-III. Concentración plasmática de AT-III por debajo del control en sujetos mexicanos jóvenes sanos ($<70\%$). Expresado en una escala cuantitativa ordinal: μg de AT-III/ml de plasma.
- v) RPCA. Presencia de un cociente estandarizado para RPCA <2.4 (el valor varía dependiendo de la estandarización final de la prueba en cada laboratorio). Expresado en una escala cualitativa nominal: sí o no.
- vi) Presencia de AAC. Presencia de una prueba de ELISA positiva a estos autoanticuerpos en el suero de los pacientes. Expresado en una escala cualitativa nominal: sí o no.
- vii) Presencia de IL. Presencia de un cociente $\text{TTPa-DDV test/TTPa} <1.4$, corroborado por la prueba de fosfolípidos hexagonales. Expresado en una escala cualitativa nominal: sí o no.

7) DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO (PROCEDIMIENTO).

a) De los pacientes atendidos en el Departamento de Cardiología del HE-CMR entre el 1° de enero de 1997 y el 31 de agosto de 1999, se seleccionaron aquellos con antecedente de IAM antes de los 45 años de edad y que lo hayan presentado al menos seis semanas antes de ingresar al estudio. Los controles fueron escogidos aleatoriamente de donadores altruistas de sangre. Una vez cumplidos los criterios de elegibilidad para el estudio, tanto a los pacientes como a los controles, estando en ayuno se les extrajeron 12 ml de sangre, de los cuales, 9 ml se colocaron en un tubo de vidrio con citrato de sodio (9:1 vol:vol) y 3 ml en un tubo de vidrio sin anticoagulante. Las muestras fueron inmediatamente centrifugadas a 5,000 rpm durante 5 min a 4°C. Se separó el plasma pobre en plaquetas de los tubos con citrato de sodio y el suero de los tubos sin anticoagulante e inmediatamente se almacenaron a -80°C. El procesamiento posterior de las muestras fue de acuerdo a técnicas previamente establecidas. Tanto el investigador responsable del procesamiento de las muestras como el que analizó los resultados obtenidos no tuvieron conocimiento del grupo al cual pertenecían dichas muestras (con IAM o control). El escrutinio trombofílico incluyó T2 y TTPa, para comprobar que no hubiera efecto de deficiencia de factores o presencia de inhibidores hemostáticos. Se midió la concentración plasmática de fibrinógeno (Diagnostica Stago, Francia) y los valores de referencia fueron 150 a 450 mg/dL. Con pruebas coagulométricas se determinó la concentración plasmática de PC y PS (Staclot Proteína C y Staclot Proteína S, Diagnostica Stago, Francia). El grado funcional de AT-III se evaluó mediante una prueba cromogénica (Stachrom AT-III, Diagnostica Stago, Francia). Se consideró que existía deficiencia de PC, PS o AT-III cuando sus concentraciones en plasma

eran <70% de las correspondientes en los controles. Para establecer la presencia de RPCA se empleó una prueba modificada cuyo cociente normal en nuestro laboratorio es <2.4 (Coatest+APC Resistance V-S, Chromogenix, Suecia). Se utilizó un equipo comercial para evaluar la presencia de IL que tiene como valor normal un cociente >1.4 (DVV test. DDV confirm, American Diagnostica. EUA). Los AAC se evaluaron mediante un equipo comercial de ELISA (Sanofi Diagnostics Pasteur, Francia) y se consideró como normal un valor <10 U. Los datos generales de los pacientes, así como la localización del IAM, se obtuvieron del expediente clínico de cada enfermo.

8) ANALISIS ESTADISTICO.

- a) Para la descripción de las características generales de los grupos se utilizaron pruebas no paramétricas.
- b) *Para determinar si los valores de cada anticoagulante natural eran estadísticamente diferentes entre los grupos se utilizó la prueba de t de Student*
- c) Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando $p < 0.05$.

9) CONSIDERACIONES ETICAS:

- a) El proyecto fue aprobado por los Comités Locales de Investigación del HE CMR y del HGR GM
- b) Los pacientes y sujetos controles fueron informados verbalmente y por escrito acerca de la naturaleza del estudio y firmaron una carta de consentimiento de ingreso al estudio.

RESULTADOS

Estudiamos 50 pacientes mexicanos jóvenes con IAM y 50 controles pareados a la misma edad. Los casos problema fueron 5 mujeres y 45 hombres con edades entre 23 a 45 años al momento del primer IAM (media 40.5 años), El intervalo de edades para los hombres fue de 23 a 45 años con una media de 42 años y para las mujeres fue de 33 años con una media de 36 años. Las características generales de este grupo se muestran en la Tabla 1. Catorce de los pacientes del grupo con IAM carecían de FRC (una mujer y 13 hombres). De los 36 pacientes restantes, 17 tenían un sólo FRC, 10 tenían 2 FRC y en los otros 9 encontramos la presencia de 3 FRC. En 23 pacientes se registró tabaquismo positivo de los cuales uno era mujer. Se encontró hiperlipidemia en 13 pacientes (todos hombres); diabetes mellitus en 12 (todos hombres); hipertensión arterial sistémica en 13 (11 hombres y 2 mujeres); y sobrepeso mayor al 30% del peso corporal ideal en 3 pacientes. Ninguna mujer tenía antecedente de ingesta de anticonceptivos orales inmediatamente antes del evento isquémico ni durante el escrutinio de anticoagulantes naturales.

Se registraron un total de 61 eventos isquémicos en los 50 pacientes. Once de ellos presentaron IAM en 2 ocasiones. Las localizaciones más frecuentes del IAM fueron: posteroinferior (n=17), anteroseptal (n=14), inferior (n=8), y anterior extenso (n=7). En 3 pacientes (uno de ellos en 2 ocasiones), la localización del infarto no fue precisada. Tres pacientes tuvieron también antecedente de trombosis extracoronaria; en uno fue arterial periférica y en los otros venosa profunda. Uno de estos últimos había presentado dos episodios de IAM. Los resultados del escrutinio de anticoagulantes naturales se muestran en la Tabla 2. En ninguno de los pacientes se detectaron AAC. Encontramos 14 casos con trombofilia primaria (28%). De estos, tres tenían deficiencia de PC (6%), dos tenían deficiencia de PS (4%), y uno deficiencia de AT-III (2%). Uno de los enfermos con

deficiencia de PS tenía simultáneamente deficiencia de PC. Sólo 5 pacientes tuvieron aumento en la concentración de fibrinógeno (10 %) y dos más lo tuvieron disminuido (4%). De gran interés es el hallazgo de que 5 pacientes tuvieron RPCA (10%), mientras que en otros 4 el IL fue positivo (8%). Uno de los pacientes con IL positivo era el portador de deficiencia de AT-III.

EL análisis multivariado de los resultados obtenidos mostró que no hubo relación entre la presencia de trombofilia primaria y el número o la localización de los IAM. Por otra parte, el mismo análisis mostró que sólo el tabaquismo se asoció significativamente con la presencia de trombofilia ($p=0.0001$).

DISCUSION

El IAM es principal causa de muerte en las sociedades industrializadas y su incidencia se ha incrementado desde el inicio del siglo XX. En los Estados Unidos de América es la principal causa de muerte en adultos y afecta cada año a casi un millón de sujetos. Sin embargo, su mortalidad ha disminuido en más del 50% en los últimos 30 años y en los pacientes mayores de 35 años esta disminución es de alrededor del 10%.^{43,44} El IAM es una enfermedad que ocurre por una oclusión en uno de los vasos coronarios. Si la oclusión es completa y dura más de 15 a 20 minutos se produce una lesión miocárdica irreversible. La extensión del daño miocárdico es el factor pronóstico más importante para la morbilidad y la mortalidad.⁴⁵

Aproximadamente 5% de los pacientes con IAM tienen menos de 45 años y de estos, cerca del 12% muestran vasos normales o lesiones aterosclerosas no significativas (estenosis del lumen arterial menor o igual al 50%) en la coronariografía. En este grupo de edad, la frecuencia es mayor en sujetos masculinos y de raza blanca.^{46,47} Al comparar la sobrevivencia de estos pacientes a corto y largo plazo con grupos de mayor edad, los sujetos jóvenes tienen mejor pronóstico. Sin embargo, el riesgo de reinfarto no mortal es similar.⁴⁸ En los pacientes con coronarias normales existe una tendencia a la progresión rápida a la aterosclerosis.⁴⁹

La contribución de los factores de riesgo trombogénico para el desarrollo de IAM ha sido caracterizada y es de particular interés en jóvenes con IAM y con arterias coronarias angiográficamente normales. Estos factores se han involucrado en el inicio de lesiones ateroscleróticas tempranas y en el crecimiento de la placa. La existencia de una trombofilia en un paciente con placas ateromatosas que sufren fisura o ruptura puede contribuir a dar origen a eventos clínicos deletéreos.⁵⁰ La patogénesis de la trombosis es

compleja y frecuentemente multifactorial. Entre las numerosas causas se incluyen tanto alteraciones congénitas como adquiridas.⁵¹ La RPCA es el factor trombofílico más estudiado en los últimos años en sujetos con IAM y coronarias normales.⁵²

En 1995, Ridker y cols. encontraron una prevalencia de RPCA de 6.1% en 374 heterocigotos con IAM, similar a la de 6.0% en 704 sujetos sin IAM; ambos grupos con una edad promedio de 59.5 años.⁵³ La prevalencia descrita por Emmerich y cols. fue semejante: 5.1% en 609 pacientes con IAM y 2.0% en 692 controles (p =no significativa).⁵⁴

Kontula y cols. encontraron una prevalencia de 6% de RPCA en 51 pacientes menores de 45 años de edad con IAM y del 2% en 50 controles (p =no significativa).⁵⁵ En los últimos tres estudios no se mencionan los resultados de las coronariografías y en el estudio de Emmerich no se indica la edad de la población estudiada. Marz y cols. encontraron una

frecuencia de mutación del factor V del 9% en sujetos con IAM y del 4% en sujetos sin IAM ($p=0.032$). Estas cifras fueron mayores que las informadas en estudios previos.⁵⁶

Posteriormente, Holm y cols. realizaron en Suecia un estudio de casos y controles, pareados por edad y sexo en el que incluyeron sujetos menores de 50 años. Encontraron mutación del factor V en 18% de los casos con IAM mientras que en el grupo control fue de 11% ($p=0.16$). En su análisis encontraron que entre los varones, el riesgo de presentar IAM por la presencia de la mutación fue significativo, con una razón de momios (RM) de 2.6 y un intervalo de confianza (IC) al 95% de 1.1 a 6.4. Sin embargo, no informaron acerca de los resultados de la coronariografía.⁵⁷

Rosendaal y cols. Encontraron en 84 mujeres de 18 a 44 años de edad con IAM una prevalencia para RPCA del 9.5% mientras que la de 388 controles fue del 4.1%. De esta forma la RM para presentar IAM en mujeres fue de 2.4 (IC 95%, 1.0-5.9). Para mujeres fumadoras el riesgo se incrementó a 32.⁵⁸ DaCosta y cols. compararon 22 pacientes con IAM y coronarias normales, 53 con IAM y aterosclerosis

coronaria y 53 sujetos sanos, pareados por edad y sexo. La prevalencia de RPCA fue de 9.1%, 3.8% y 3.8% respectivamente, lo cual no fue estadísticamente significativo.⁵⁹ Holm y cols. estudiaron prospectivamente 295 pacientes con IAM y encontraron RPCA en 38 de ellos (12.8%). El riesgo de nuevo IAM o muerte en los primeros 30 días fue mayor en los portadores de la mutación y que eran fumadores con un riesgo relativo (RR) de 2.9 (IC 95%, 1.2-7.0). El riesgo se mantuvo después de dos años del primer infarto (RR=2.8, IC 95%, 1.2-6.9).⁶⁰ Como en otros estudios, no describen los resultados de las coronariografías

En las últimas décadas se ha acumulado evidencia sobre el papel que juegan los factores hemostáticos en el inicio de los eventos cardiovasculares. Varios de estos factores, en particular el fibrinógeno, se han identificado como factores independientes de riesgo cardiovascular. Por otro lado, también los factores tradicionales de riesgo como el tabaquismo y la hiperlipidemia se han relacionado con incremento en la concentración de factores hemostáticos.⁶¹ Se ha demostrado que la clave fisiopatológica del IAM es la formación del trombo.⁶² En sujetos jóvenes con IAM se han encontrado coronarias normales, sin evidencia de arteriosclerosis hasta en un 12% de los casos. Uno de los mecanismos causales propuestos es el estado trombofílico.⁵¹ La RPCA condiciona trombofilia al aumentar la concentración de trombina plasmática. Su prevalencia varía aproximadamente entre 4% y 18% en sujetos con IAM.⁵³⁻⁵⁹

Aunque en este proyecto estudiamos una mayor cantidad de hombres que de mujeres, es muy probable que los resultados que obtuvimos reflejen la proporción real del problema. La mayor parte de los enfermos tenía uno o más de los FRC actualmente reconocidos por lo que era de esperar cierta predisposición a padecer aterotrombosis. Sin embargo, esta última no suele aparecer en sujetos tan jóvenes en comparación con personas de mayor edad con

los mismos FRC. En 12 casos, además, había historia de más de un evento trombótico a pesar del tratamiento. La frecuencia de trombofilia primaria en este estudio es alta (28%), aunque es posible que el resultado varíe con una muestra más grande. Este resultado nos lleva a considerar que, en todo individuo joven con IAM, o mejor aun, en todo individuo joven con trombosis en cualquier región anatómica, el escrutinio trombofilico es una necesidad. Los beneficios de dicho escrutinio serian por una parte, evitar la aparición de nuevos eventos en el mismo enfermo con una profilaxis antitrombótica más intensiva y mejor dirigida y por otra, prevenir primariamente la aparición de estos eventos en los familiares del enfermo, considerando que la mayor parte de las alteraciones que producen trombofilia primaria son de origen hereditario.

Siete pacientes tuvieron deficiencia de alguno de los principales anticoagulantes naturales del organismo (sistemas de PC y AT-III). Llama la atención el hecho de que la hiperfibrinogenemia, un FRC reconocido desde hace tiempo, no estuviera presente en estos pacientes, tal como se esperaba inicialmente. Debe recordarse que durante los procesos agudos la concentración de fibrinógeno aumenta como parte de la respuesta inflamatoria pero éste puede ser disfuncional, es decir, puede ser poco trombogénico. También debe considerarse el posible papel de la molécula de fibrinógeno *per se* la cual es responsable, en gran medida, del aumento de la viscosidad sanguínea. Una mayor viscosidad en la sangre es otro factor importante para la aparición de fenómenos oclusivos. La frecuencia de RPCA encontrada (10%), corresponde con lo informado en la literatura mundial (4%-18%). Si en otros países se conocen estos datos desde hace tiempo, es necesario entonces reconsiderar nuestros algoritmos de diagnóstico en pacientes jóvenes con trombosis, particularmente con IAM, ya que una gran cantidad de ellos puede tener trombofilia primaria. Por otra parte, llama la atención la alta frecuencia de IL en esta muestra (8%). Esta cifra orienta a pensar

que pudiera tratarse de casos de SAAF aunque, por otra parte, llama la atención que no encontráramos AAC en ningún paciente. No existen referencias acerca de este interesante fenómeno en pacientes con IAM y de momento no tenemos una explicación satisfactoria para estos dos últimos hallazgos. Posiblemente en una muestra más grande sea posible establecer una línea de investigación sobre la asociación de IL, con IAM en jóvenes, como podría suceder por ejemplo, en las enfermedades autoinmunes.

La ausencia de relación entre presencia de trombofilia primaria y localización del IAM indica que la trombofilia es un estado generalizado de hipercoagulación que puede comprometer cualquier lecho vascular. Sin embargo, un punto notable en el presente trabajo fue la fuerte asociación entre tabaquismo y trombofilia. Esta asociación de gran impacto negativo ya había sido encontrada previamente.^{58, 60} La presencia simultánea de ambos factores no es rara en las trombosis. Ya se ha mencionado que la trombosis venosa o arterial, debe ser considerada un fenómeno multigénico en donde un solo factor no es suficiente para causar el evento, sino que se requiere la suma de diversos factores.⁶³ Es un hecho indiscutible que esta asociación ejerce un gran impacto sobre la aparición de IAM en jóvenes y es una evidencia más del efecto nocivo del tabaquismo en el humano

CONCLUSIONES

En este trabajo se detectó la presencia de trombofilia primaria con una frecuencia de 28% en pacientes mexicanos jóvenes con IAM y este resultado sugiere que la trombofilia puede ser considerada como un importante FRC adicional a los actualmente identificados, especialmente en este grupo de edad. La RPCA fue la causa de trombofilia primaria más común y, por otra parte, el tipo de trombofilia no es específico de una localización particular de IAM. Se observó además una fuerte asociación entre el tabaquismo y la presencia de trombofilia primaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Las condiciones de la salud en las Américas. Enfermedades y daños a la salud. Organización Panamericana de la Salud. México 1994; V-1.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute. NHLBI Fact Book. Fiscal Year 1995. US Dept of Health and Human Services, National Institutes of Health; March 1996.
3. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and Mortality Chartbook on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases/1996. US Dept of Health and Human Services; 1996.
4. Betriu A, Castaner A, Sanz G, Pare C, Roig E, et al. Angiographic finding 1 month after myocardial infarction: A prospective study of 259 survivors. *Circulation* 1982; 65:1099-1105.
5. DeWood M, Spores I, Notske R, Mouser L, Burroughs R, et al. Prevalence of total coronary artery occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303:897-902.
6. Alpert J. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *Arch Intern Med* 1994; 154:265-269.
7. Glover M, Kuber M, Warren S, Vieweg W. Myocardial infarction before age 36: Risk factor and arteriographic analysis. *Am J Cardiol* 1982; 49:1600-1603.
8. Ciraulo D, Bresnahan G, Frankel P, Isley P, Zimmerman W, et al. Transmural myocardial infarction with normal coronary angiograms and with single vessel coronary obstruction. Clinical-angiographic features and five-year follow-up. *Chest* 1983; 83:196-202.
9. Braunwald E. Coronary spasm and acute myocardial infarction: New possibility for treatment and prevention. *N Engl J Med* 1978; 299:1301-1303.
10. Makino H, Al-Sadir H. Myocardial infarction in patients with mitral valve prolapse and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1:661-667.
11. Bergeron G, Goldsmith R, Schiller N. Myocardial infarction, severe, reversible ischemia and shock following excess thyroid administration in a woman with normal coronary arteries. *Arch Intern Med* 1988; 148:1450-1453.
12. Carson P, Oldroyd K, Phadke K. Myocardial infarction due to amphetamine. *BMJ* 1987; 294:1525-1526.
13. Kopelson G, Herwig K. The etiologies of coronary artery disease in cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4:895-906.
14. Fomina L. A case of myocardial infarction in acute leukemia. *Sov Med* 1960; 24:141-143.
15. Wirth L. Myocardial infarct as the initial manifestation of polycytemia vera. *Milit Med* 1960; 125:544-548.
16. Yeager S, Freed M. Myocardial infarction as a manifestation of polycytemia vera in cyanotic heart disease. *Am J Cardiol* 1984; 53:952-953.
17. Waller B. Nonatherosclerotic coronary heart disease. In: Hurst JW, et al (eds.) *The Heart*, 9th Ed. New York. McGraw-Hill 1998. pp. 1197-1240.
18. Martin C, Cobb C, Tatter D, Johnson C, Haywood J. Acute myocardial infarction in sickle cell anemia. *Arch Intern Med* 1983; 143:830-831.
19. Spac M, Howell D, Harris J. Myocardial infarct and multiple thrombosis in a child with primary thrombocytosis. *Pediatrics* 1963; 31:268-276.
20. James T. Pathology of the small coronary arteries. *Am J Cardiol* 1963; 20:679-691.

21. British Society for Haematology: Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. *J Clin Pathol* 1990; 43:703-710.
22. Fulton R, Duckett K. Plasma-fibrinogen and thromboemboli after myocardial infarction. *Lancet* 1976; 2:1161-1164.
23. Merlini P, Bauer K, Oltrona L, Ardissino D, Cattaneo M, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90:61-68.
24. Majluf-Cruz A, Hurtado-Monroy R, Sansores-García L, Labardini-Méndez J. The incidence of protein C deficiency in thrombosis-related portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:976-980.
25. Ruiz-Argüelles G. Resistencia a la proteína C activada como causa de trombofilia. *Rev Invest Clin* 1996; 48:223-229.
26. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13:516-530.
27. Nachman R, Silverstein R. Hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1993; 119:819-827.
28. Moerloose P, Bounameaux HR, Mannucci PM. Screening tests for thrombophilic patients: Which tests, for which patient, by whom, when and why? *Semin Thromb Hemost* 1998; 24:321-327.
29. Dahlback B. inherited thrombophilia: Resistance to activated protein C as a pathogenic factor for venous thromboembolism. *Blood* 1995; 85:607-614.
30. Nachman RL, Silverstein R. Hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1993; 119:819-827.
31. De la Cadena RA, Majluf-Cruz A, Stadnicki A, Agosti JM, Colman RW, Suffredini AF. Activation of the contact and fibrinolytic systems after intravenous administrations of endotoxin to normal human volunteers: Correlation with the cytokine profile. *Immunopharmacology* 1996; 33:231-237.
32. Hirsh J. Hypercoagulability. *Semin Hematol* 1977; 14:409-425.
33. Stern D, Naworth P, Handley D, Kisiel W. An endothelial Cell-dependent pathway of coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:2523-2527
34. Rosenberg RD, Rosenberg SJ. Natural anticoagulant mechanisms. *J Clin Invest* 1984; 74:1-6.
35. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13:516-530.
36. DiScipio RG, Davie EW. Characterization of protein S, a gamma-carboxyglutamic acid containing protein from bovine and human plasma. *Biochemistry* 1979; 18:899-904.
37. Esmon CT. The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J Biol Chem* 1989; 264:4743-4746.
38. Nachman RL, Silverstein R. Hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1993; 119:819-827.
39. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde F, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden thrombophilia study. *Lancet* 1993; 342:1503-1056.
40. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369:64-67.
41. Astrup T. Tissue activators of plasminogen. *Fed Proc* 1966; 25:42-51.

42. Feinstein D. Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, fetal loss, and systemic lupus erythematosus. *Blood* 1992; 80:859-862.
43. Miettinen H, Salomaa V, Ketonen M, Niemela M, Immonen-Räihä P, Mähönen M. Trends in the treatment of patients with myocardial infarction and coronary revascularization procedures in Finland during 1986-92: The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study. *J Intern Med* 1999; 245:11-20.
44. Tavazzi L. Clinical epidemiology of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 138:S48-S54.
45. Schlant RC, Wayne AR. Pathophysiology, recognition, and treatment of acute myocardial infarction and complications. In: Hurst JW, et al (ed). *The Heart: 8th Ed.* New York. McGraw-Hill 1994. Vol.1; pp. 1107-1123.
46. Alpert JS. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *Arch Intern Med* 1994; 154:265-269.
47. Garoufalís S, Kouvaras G, Vitsias G, Perdikouris K, Markatou P, Hatzisavas J, et al. Comparison of angiographic finding, risk factors, and long term follow-up between young and old patients with history of myocardial infarction. *Int J Cardiology* 1998; 67:75-80.
48. Kyriakidis M, Androulakis A, Triposkiadis P, Tentolouris K, Vardinoyannis V, et al. Lack of a thrombotic tendency in patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Cardiology* 1995; 86:22-24.
49. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, De Faire U. Evaluación angiográfica de los efectos del bezafibrato sobre la progresión de la coronariopatía en varones jóvenes después de un infarto. *Lancet (Edición Española)* 1996; 28:293-298.
50. Koenig W. Haemostatic risk factors for cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 1998; 19(suppl C):C39-C43.
51. Rao AK, Kaplan R, Sheth S. Inherited thrombophilic states. *Semin Thromb Hemostasis* 1998; 24:3-12.
52. Laffan MA. Activated protein C resistance and myocardial infarction. *Heart* 1998; 80:319-321.
53. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995; 332:912-917.
54. Emmerich J, Poirier O, Evans A. Myocardial infarction, Arg 506 to Gln factor V mutation, and activated protein C resistance. *Lancet* 1995; 335:3217.
55. Kontula K, Yikorkala A, Miettinen H, Vuorio A, Kauppinen MR, Hämäläinen L, et al. Arg506Gln factor V mutation (factor V Leiden) in patients with ischaemic cerebrovascular disease and survivors of myocardial infarction. *Thromb Haemostasis* 1995; 73:558-560.
56. Marz W, Seidewitz H, Winkelmann B. Mutation in coagulation factor V associated with coronary artery disease. *Lancet* 1995; 345:526-527.
57. Holm J, Zöller B, Berntorp E, Erhardt L, Dahlbäck B. Prevalence of factor V gene mutation among myocardial infarction patients and healthy controls is higher in Sweden than in other countries. *J Intern Med* 1996; 239:221-226.
58. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Beverly RK, Psaty BM, et al. Factor V (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997; 89:2817-2821.

59. DaCosta A, Tardy B, Isaaz K, Cerisier A, Mismetti P, et al. Prevalence of factor V Leiden (APCR) and other inherited thrombophilias in young patients with myocardial infarction and normal coronary arteries. *Heart* 1998; 80:338-340.
60. Holm J, Hillarp A, Zöller B, Erhard L, Berntorp E, Dahlbäck B. Factor V Q506 (resistance to activated protein C) and prognosis after acute coronary syndrome. *Thromb Haemost* 1999; 81:857-860.
61. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, Der Loo JCW. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patient with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995; 332:635-641.
62. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndrome. *Circulation* 1995; 91:2844-2850.
63. Miletich JP. Thrombophilia as a multigenic disorder. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24:13-20.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

ANEXOS

TABLA 1

Características generales de 50 pacientes mexicanos jóvenes con IAM.

N	Edad	Sexo	No IAM*	Localización [†]	Otras trombosis [‡]	FRC [§]
1	45	M	2	LNP	No	HL
2	44	M	1	AE	No	No
3	45	M	1	AS	No	T
4	45	M	2	PI+VD	No	DM HAS T
5	44	M	2	AS (2)	No	No
6	40	M	1	AS	No	DM SP
7	34	F	1	AE	No	No
8	41	M	1	PI	No	No
9	33	F	1	AS	No	HAS
10	41	M	1	PI	No	No
11	33	M	1	PI	No	SP T
12	42	M	1	I	No	HAS-T
13	44	M	1	PI	No	DM T
14	39	M	1	I	No	DM HL
15	47	M	2	PI+VD	No	HAS T
16	32	M	1	AS	No	T
17	38	M	1	I	No	T
18	41	M	2	PI+VD	No	DM
19	44	M	1	AS	No	HL
20	41	M	1	AS	No	HAS HL T
21	36	F	1	I	No	HAS
22	40	M	1	AL	No	DM
23	42	M	1	AE	No	T
24	48	M	2	AS+I	TVP bilateral	DM T
25	45	M	1	AE	No	HAS HL
26	43	M	1	AS	No	HAS HL
27	42	M	1	AS	No	DM HL T
28	43	M	2	LNP (2)	No	DM HL T
29	43	F	1	AL	No	T
30	34	M	1	PI	No	No
31	43	M	1	PI	No	DM HL T
32	23	M	1	AE	No	T
33	31	M	1	PI	No	No
34	46	M	1	AS NQ	No	HL
35	36	M	2	L (2)	No	No
36	36	M	1	I+VD NQ	No	DM HAS T
37	45	M	1	I	No	T
38	46	M	1	PI+Ap	TAP	DM SP T
39	45	M	1	I	No	HL
40	35	M	2	S (2)	No	HAS HL T
41	40	M	2	PI (2)	No	HAS HL T
42	34	M	1	I+VD	TVP-MPI	No
43	44	M	1	L	No	No
44	43	M	1	AE	No	No
45	39	M	1	AE	No	No
46	45	M	1	PI	No	No
47	45	F	2	PI+VD	No	T
48	39	M	1	PI	No	No
49	41	M	1	AE	No	HAS
50	40	M	1	AS	No	HAS T

* IAM: infarto agudo de miocardio.

† LNP: Localización no precisada. AE: anterior extenso (AS+L). AS: anteroseptal PI posteroinferior VD ventriculo derecho. I: inferior. AL: anterolateral NQ: sin onda Q. L: lateral. Ap. apical.

‡ TVP: trombosis venosa profunda. TAP: trombosis arterial periférica. MPI: miembro pélvico izquierdo.

§ FRC: factores de riesgo coronario HL: hiperlipidemia T: tabaquismo DM diabetes mellitus. HAS: hipertensión arterial sistémica. SP: sobrepeso.

TABLA 2

Resultados del escrutinio trombofilico en 50 pacientes mexicanos jóvenes con IAM.

N	PC (%)*	PS (%)*	AT-III (%)*	Fib (mg/dL)†	RPCA‡	IL‡	AAC‡	TFP‡
1	79	80	102	328	Neg	Neg	Neg	Neg
2	117	127	118	416	Neg	Neg	Neg	Neg
3	120	86	90	745	Neg	Neg	Neg	Neg
4	120	79	(34)	345	Neg	Neg	Neg	(Pos)
5	102	99	120	563	Neg	Neg	Neg	Neg
6	98	104	98	125	Neg	Neg	Neg	Neg
7	109	140	103	245	Neg	Neg	Neg	Neg
8	117	154	79	225	Neg	Neg	Neg	Neg
9	120	134	86	267	Neg	(Pos)	Neg	(Pos)
10	89	889	126	345	Neg	Neg	Neg	Neg
11	95	107	95	449	(Pos)	Neg	Neg	(Pos)
12	96	82	84	397	Neg	Neg	Neg	Neg
13	101	92	102	305	Neg	Neg	Neg	Neg
14	104	83	129	433	Neg	Neg	Neg	Neg
15	97	97	145	345	Neg	Neg	Neg	Neg
16	85	116	90	323	(Pos)	Neg	Neg	(Pos)
17	77	109	89	645	Neg	Neg	Neg	Neg
18	100	90	95	434	Neg	Neg	Neg	Neg
19	105	75	102	592	Neg	Neg	Neg	Neg
20	88	89	110	303	Neg	Neg	Neg	Neg
21	152	94	89	382	Neg	Neg	Neg	Neg
22	138	89	79	132	Neg	Neg	Neg	Neg
23	110	104	140	340	Neg	Neg	Neg	Neg
24	89	79	100	445	Neg	(Pos)	Neg	(Pos)
25	150	91	107	363	Neg	Neg	Neg	Neg
26	117	97	90	432	Neg	Neg	Neg	Neg
27	106	(65)	83	290	Neg	Neg	Neg	(Pos)
28	93	99	108	276	Neg	Neg	Neg	Neg
29	170	77	111	283	Neg	Neg	Neg	Neg
30	143	93	146	232	Neg	Neg	Neg	Neg
31	119	83	110	469	(Pos)	Neg	Neg	(Pos)
32	116	99	118	190	(Pos)	Neg	Neg	(Pos)
33	(22)	(38)	93	256	Neg	Neg	Neg	(Pos)
34	83	(55)	79	328	Neg	Neg	Neg	(Pos)
35	103	82	106	233	Neg	Neg	Neg	Neg
36	147	102	105	299	Neg	Neg	Neg	Neg
37	94	85	88	394	Neg	Neg	Neg	Neg
38	92	86	95	309	Neg	Neg	Neg	Neg
39	129	96	136	304	Neg	(Pos)	Neg	(Pos)
40	100	86	89	503	Neg	Neg	Neg	Neg
41	91	81	(49)	429	Neg	(Pos)	Neg	(Pos)
42	(54)	(68)	104	349	Neg	Neg	Neg	(Pos)
43	96	84	104	378	Neg	Neg	Neg	Neg
44	89	83	100	239	Neg	Neg	Neg	Neg
45	139	103	93	456	Neg	Neg	Neg	Neg
46	102	116	90	402	Neg	Neg	Neg	Neg
47	90	90	76	324	Neg	Neg	Neg	Neg
48	85	129	98	310	Neg	Neg	Neg	Neg
49	78	109	89	290	(Pos)	Neg	Neg	(Pos)
50	(50)	106	112	435	Neg	Neg	Neg	(Pos)

Los resultados anormales se muestran entre paréntesis y en negritas

* Normal = 70% o más del valor control

† Normal = 150-450 mg/dL

‡ Normal = negativo.