

112379

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHÁVEZ"

"INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO ASOCIADO A
SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN EL PACIENTE
IGUAL O MENOR A 45 AÑOS"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA
ESPECIALIDAD DE CARDIOLOGÍA

P R E S E N T A :

DR. JOSÉ DE JESÚS FERNÁNDEZ GALLEGOS

T U T O R

DR. RAÚL IZAGUIRRE ÁVILA

COLABORADOR

Q.F.B. EVELYN CORTINA DE LA ROSA



MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2005

0349549



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.



A handwritten signature in black ink, appearing to read "Raúl", followed by a horizontal line.

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

A handwritten signature in black ink, appearing to read "José Fernando", followed by a horizontal line.

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

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Ignacio Chávez", located to the right of the text block.

AGRADECIMIENTOS

Doy gracias a Dios por haberme permitido llegar a donde estoy y cumplir las metas que me he propuesto.

Agradezco a mis padres y a mi hermana por su amor, confianza y apoyo incondicional.

Gracias a mi esposa Carmela por la paciencia que me ha tenido, por la fuerza que me ha brindado para completar una etapa más en mi formación profesional.

Dedico especialmente esta tesis a mi hijo José de Jesús, porque él es el motor que me impulsa día a día a seguir adelante, superarme y prepararme mejor como persona y como médico.

Agradezco al Dr. Raúl Izaguirre por el tiempo y dedicación invertida en esta tesis, por su disposición a la enseñanza y porque sin su asesoramiento no se hubiera concluido.

Gracias a mis profesores por su ardua labor y transmisión de su conocimiento y experiencia para completar nuestra formación como médicos.

Finalmente, agradezco a todos mis compañeros que han dado su amistad brindada y su apoyo para no dejarme vencer y terminar esta tesis.

ÍNDICE

1. AGRADECIMIENTOS	i
2. ÍNDICE	ii
3. TÍTULO	1
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	2
5. MARCO TEÓRICO	3
6. JUSTIFICACIÓN	29
7. OBJETIVOS	30
8. DISEÑO DEL ESTUDIO	30
9. GRUPO DE ESTUDIO	31
10. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	31
11. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	31
12. DEFINICIÓN DE VARIABLES	32
13. SELECCIÓN DE LA MUESTRA	34
14. FACTIBILIDAD	35
15. ASPECTOS ÉTICOS	35
16. MATERIAL, MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS	36
17. GRUPOS DE ENFERMOS	43
18. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	44
19. RESULTADOS	45
20. DISCUSIÓN	53
21. CONCLUSIONES	56
22. BIBLIOGRAFÍA	57

I. TÍTULO:

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO ASOCIADO A SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN EL PACIENTE IGUAL O MENOR A 45 AÑOS

II. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿CUÁL ES LA RELACIÓN QUE GUARDA EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN PACIENTES MENORES DE 45 AÑOS SUPERVIVIENTES A UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO?

III. MARCO TEÓRICO:

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

A pesar de los adelantos logrados durante los últimos años en el diagnóstico y tratamiento del infarto agudo de miocardio, este sigue siendo el principal problema de salud pública en países industrializados y en vías de desarrollo. Tiene una prevalencia de alrededor del 0.5% en la población general. Sólo en Estados Unidos, el registro nacional de infarto de miocardio estima que hay aproximadamente 500,000 eventos por año. Si bien la mortalidad por infarto agudo de miocardio se ha reducido aproximadamente en un 30% con la aparición de numerosas estrategias para su tratamiento, otras patologías como la angina inestable han incrementado los ingresos a la unidad coronaria. El infarto agudo de miocardio todavía constituye una de las causas más frecuentes de admisión a las áreas de cuidados intensivos y es responsable de un gran número de las muertes por causa cardiovascular. Cuando se produce, es mortal en 33% de los enfermos y de éstos, cerca de la mitad de las muertes surgen en la primera hora del infarto.¹

El infarto agudo de miocardio es raro en adolescentes y adultos jóvenes. En los últimos 30 años diversos estudios han mostrado que aproximadamente 2 a 10% de los infartos de miocardio ocurren en pacientes por debajo de los 45 años de edad, teniendo preferencia por el género masculino. Las mujeres forman sólo el 20% de los pacientes por debajo de 55 años con infarto de miocardio, aunque un estudio en nuestro medio mostró que esta cifra es menor al 10%.² El número de casos reportados parece estar incrementando con el paso del tiempo.^{3,4,5} La fisiopatología de estos infartos es variada; la mayoría de los pacientes jóvenes con infarto de miocardio tienen aterosclerosis coronaria. El infarto de miocardio en ausencia de aterosclerosis, aunque poco común en pacientes mayores, explica aproximadamente el 20% de los casos en pacientes por

debajo de los 45 años de edad (Tabla 1)⁶ y usualmente no se debe a ruptura de placas ateroscleróticas, excepto para aquellos con hiperlipidemia familiar o genéticamente determinada. Entre 76 a 91% de los pacientes jóvenes con infarto de miocardio tienen antecedente de tabaquismo, comparado con 40% de los pacientes mayores. En los pacientes jóvenes son más frecuentes los infartos de miocardio con onda Q. La incidencia de infarto de miocardio con onda Q en pacientes menores de 45 años es de 62% y aparentemente no hay diferencia en la localización del mismo, aunque un estudio en nuestro medio mostró que era más frecuente el infarto de miocardio de la pared anterior.³ Así mismo, se observa un incremento de la tasa de mortalidad inversamente proporcional con respecto a la edad de presentación.⁵

Tabla 1. Factores de riesgo y causas de Infarto de Miocardio en pacientes jóvenes.

FACTORES DE RIESGO Y CAUSAS	PREVALENCIA
Aterosclerosis	80 %
Embolia a arteria coronaria	5 %
Paciente con foramen oval	
Endocarditis bacteriana	
Estados de hipercoagulabilidad	5 %
Anticonceptivos orales	
Lupus eritematoso sistémico (LES)	
Defectos hereditarios	
Anomalías congénitas de las arterias coronarias	4%
Otras	6%
Diseción de arteria coronaria	
Espasmo de arteria coronaria	
Trauma torácico	
Vasculitis	
Hemorragia sistémica, hipotensión	

El infarto de miocardio en adultos jóvenes puede ser dividido en dos grandes grupos: aquellos con arterias epicárdicas angiográficamente normales y aquellos con enfermedad arterial coronaria de etiología variada.⁷

La definición de normalidad coronaria es arbitraria; se sabe que las arterias epicárdicas que se ven angiográficamente normales pueden estar cargadas de placas ateroscleróticas significativas cuando son evaluadas con ultrasonido intracoronario.⁸

a) Arterias coronarias angiográficamente normales. La fisiopatología del infarto de miocardio con arterias epicárdicas normales es poco clara, pero puede ser explicada a través de los procesos de trombosis, embolización, espasmo de las arterias coronarias o una combinación de estos procesos.

- 1. Trombosis coronaria.** Los estados de hipercoagulabilidad juegan un papel importante en la fisiopatología de las oclusiones agudas en los pacientes con arterias epicárdicas normales; estos pacientes tienen una mayor prevalencia de trombofilia (hasta un 36%). La trombosis coronaria se puede ver en estados de hipercoagulabilidad, tales como en el síndrome nefrótico, síndrome antifosfolípido y en las deficiencias de proteínas C y S y factor XII.⁸
- 2. Embolización coronaria.** Este mecanismo es raro; se ha reportado que es por embolización de vegetaciones sépticas de las válvulas aórtica o mitral causando infarto de miocardio. Las vegetaciones pueden ser no sépticas, como en el caso del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y el lupus eritematoso sistémico (LES); tales vegetaciones resuelven con el uso de anticoagulación.

3. **Espasmo coronario.** El espasmo coronario causa infarto de miocardio. Se ha comunicado como un mecanismo probablemente asociado al uso de cocaína, anfetaminas y alcohol. Su posible mecanismo incluye el incremento agudo de la frecuencia cardíaca y la presión arterial y la disminución del flujo sanguíneo coronario por el vasoespasmo, lo cual resulta en un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio, en forma simultánea al incremento de la hiperagregabilidad plaquetaria inducida por la droga, que causa isquemia e infarto miocárdico. El uso crónico de cocaína puede también acelerar la aterosclerosis.^{5,9}

b) Arterias epicárdicas angiográficamente anormales.

1. **Aterosclerosis acelerada.** La prevalencia de ateroma coronario avanzado en adultos jóvenes no está bien establecido, pero se ha informado en estudios de autopsia que es de alrededor del 2%. En el grupo de edad entre 30 a 34 años, 20% de los hombres y 8% de las mujeres tienen ateroma coronario avanzado. Las mutaciones en el gen que codifica al receptor de lipoproteína de baja densidad produce hipercolesterolemia familiar, una alteración autonómica dominante, que clínicamente se caracteriza por concentraciones elevadas de colesterol sérico (fracción de lipoproteína de baja densidad), xantomas y aterosclerosis prematura. Otras varias fracciones de lípidos e hiperhomocisteinemia están implicados en la aterosclerosis prematura e infarto de miocardio.
2. **Disecciones espontáneas.** La disección espontánea de arteria coronaria es una causa rara de infarto de miocardio. Es una condición con gran prevalencia en mujeres jóvenes, particularmente en el periodo periparto o el posparto temprano. También se ha descrito en asociación con placas ateroscleróticas y en un grupo

idiopático de pacientes. La arteria descendente anterior está frecuentemente involucrada, pero hay comunicados de compromiso de múltiples vasos. A menudo el diagnóstico se hace en la autopsia. Las opciones terapéuticas van desde el tratamiento conservador, cirugía con hemoducto a arteria coronaria o angioplastia y prótesis endocoronaria.

3. **Anormalidades coronarias congénitas.** El aneurisma de la arteria coronaria es congénito o secundario a enfermedad de Kawasaki durante la niñez. Se le ha asociado con infarto de miocardio en adultos jóvenes, aunque el mecanismo no se ha entendido. El origen anómalo de cualquiera de las dos arterias coronarias izquierda o derecha se ha asociado con infarto de miocardio y se debe a la angulación y compresión aguda de la arteria en su origen o a lo largo de su trayecto. Otra anomalía es el puente muscular en el cual las arterias penetran profundamente en el miocardio en lugar de descansar sobre él, lo que presumiblemente reduce el flujo sanguíneo durante la sístole ventricular.^{4,7}

SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO

a) Historia de los anticuerpos antifosfolípido.

La historia de los anticuerpos antifosfolípido inició hace 50 años con dos artículos aparentemente no relacionados. Mueller y colaboradores en 1951 y Conley y Hatmann en 1952 describieron un anticoagulante circulante en pacientes con lupus eritematoso diseminado¹⁰, mientras Moore y Mohr discutían las posibles causas biológicas de las pruebas serológicas falsas positivas para la sífilis.¹¹ Posteriormente fueron descritos pacientes con el anticoagulante, pero sin lupus, que presentaron en forma simultánea una frecuente ocurrencia de anticoagulante y serología falsamente

positiva para sífilis, por lo que pensaron con ello que la naturaleza de dicho anticoagulante era una inmunoglobulina.¹² Laurell y Nilson en 1957 describieron la asociación del anticoagulante con pérdidas intrauterinas recurrentes¹³, situación posteriormente confirmada por Soulier y Boffa.¹⁴ Carreras y colaboradores fueron los primeros en mostrar evidencia de que una inmunoglobulina podía ser patogénica y que interfería con la formación de prostaciclina.¹⁵ Walt Bowie y colaboradores en 1963 se enfocaron en la relación de la trombosis en pacientes con LES a pesar del anticoagulante¹⁶, asociación que fue confirmada por Lechner.¹⁷ Feinstein y Rapaport en 1972 fueron los primeros en usar el término *anticoagulante lúpico*.¹⁸ Esta particular entidad, originalmente asociada con LES, se caracterizaba por la prolongación de casi todas las pruebas de coagulación que incluían el uso de reactivos lipídicos, pero extrañamente sin acompañarse de tendencia a la hemorragia. Posteriormente De Wolf y colaboradores describieron la marcada vasculopatía de la decidua y los extensos infartos placentarios en una paciente con eventos tromboembólicos y pérdidas fetales recurrentes, además de anticoagulante lúpico, dando a entender el origen vascular de estos últimos problemas obstétricos.¹⁹ En 1959 Loeliger sugirió a la protombina como cofactor para el anticoagulante circulante en el lupus. En 1983 Hughes y colaboradores estudiaron una cohorte de pacientes con lupus, y encontraron un subgrupo con trombosis recurrente, problemas obstétricos, anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina, con lo que desarrollaron una prueba más sensible que las anteriores, para reemplazar la prueba de VDRL (por sus iniciales en inglés Venereal Disease Research Laboratory); idearon un inmunoanálisis y más tarde una prueba de ELISA para la detección de anticuerpos que reaccionaban en contra de fosfolípidos aniónicos, usando cardiolipina como el blanco fosfolipídico; concluyeron que este subgrupo tenía síndrome anticardiolipina.^{20,21,22} En 1986 Rajan, Vitorio Pengo y Shapiro desarrollaron la prueba para la actividad de anticoagulante lúpico usando una variación del tiempo de Stypven, un prueba hecha usando el veneno de víbora de Russell (dRVVT).²³ En 1990 fue evidente que los anticuerpos

anticardiolipina no eran antagonistas directos de las cargas negativas de los fosfolípidos como tal, pero antagonizan a la $\beta 2$ glucoproteína I, una proteína con afinidad para los fosfolípidos. En 1991, Bevers y colaboradores demostraron que algunos anticoagulantes lúpicos eran antagonistas de la protombina, otra proteína con afinidad por los fosfolípidos.²⁴ Actualmente se considera que los anticuerpos antifosfolípidos o anticardiolipina comprenden un grupo heterogéneo de anticuerpos que antagonizan directamente los neoepítopes en las proteínas capaces de unirse a los fosfolípidos aniónicos, de los cuales la $\beta 2$ glucoproteína I es el más común y parece más relacionado con el riesgo de trombosis venosa y arterial y en pérdidas gestacionales. Los anticuerpos antifosfolípidos no son antagonistas directos de los fosfolípidos como tal, pero antagonizan proteínas con afinidad para los mismos, principalmente la $\beta 2$ glucoproteína I y la protombina. Otro número de autoanticuerpos reconocen otros fosfolípidos unidos a proteínas como la proteína C, proteína S, anexina V, factor de complemento H, etc., que han sido encontrados en el suero de pacientes con síndrome antifosfolípido. Se han descrito dos formas de síndrome antifosfolípido: un síndrome primario sin evidencia de una enfermedad subyacente, y un síndrome secundario, como se describió previamente.^{25,36,43}

A pesar de su nombre, los anticuerpos antifosfolípido no reconocen fosfolípidos, pero si las proteínas plasmáticas unidas convenientemente a superficies aniónicas (no necesariamente fosfolípidos). Los anticoagulantes circulantes o inhibidores de los factores de la coagulación, se definen como sustancias producidas endógenamente que interfieren con varias pruebas de coagulación *in vitro* (Tabla 2).^{26,27,39}

Tabla 2. Clasificación de anticoagulantes circulantes.

ESPECÍFICOS**Neutralizantes**

Factor VIII

Factor IX

Factor XI

Factor XIII

Fibrinógeno

Factor de von Willebrand

No neutralizantes

Factor VIII

Factor de von Willebrand

Protombina

Factor X

INESPECÍFICOS

Anticoagulante lúpico

Paraproteínas

Productos de degradación de fibrina

GLOBALActividad tipo heparina

Los anticuerpos antifosfolípido se asocian a enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico, pero cuando esto ocurre en forma aislada se le conoce como síndrome antifosfolípido primario. Los principales anticuerpos antifosfolípidos implicados en trombosis y aterosclerosis son el anticuerpo anticardiolipina, el anticoagulante lúpico y los anticuerpos IgG contra fosfolípidos plasmáticos unidos a proteínas tales como β 2 glucoproteína I y protombina.⁷ También se han descrito otros anticuerpos anti-proteína C, anti-proteína S, anti factor XI, anti-fosfatidiletanolamina, anti-fosfatidilserina, anti-fosfatidilinositol, anti-plaquetas, anti-anexina V, anti-DNA, anti-lipoproteínas de baja densidad oxidada y otros aún no detectados.^{26, 28, 29, 39}

Una producción excesiva de estos anticuerpos naturales en vez de una respuesta a antígenos exógenos se propone como la fisiopatología para el desarrollo de estos anticuerpos.²⁵ El síndrome antifosfolípido es una trombofilia adquirida debida a un grupo heterogéneo de autoanticuerpos que se unen a una variedad de cargas de fosfolípidos. Es un factor de riesgo adicional para infarto agudo de miocardio y puede ser considerado especialmente en pacientes jóvenes sin aparentes factores de riesgo cardiovascular.⁹

Los subgrupos específicos de anticuerpos anti β_2 glucoproteína I y antiprotombina son responsables de la actividad del anticoagulante lúpico en las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos.

b) Manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido.

Hay diversas manifestaciones clínicas asociadas a anticuerpos antifosfolípido, que se deben a oclusión vascular, como en el sistema nervioso central, corazón, pulmones, hígado, glándulas suprarrenales, riñones, piel, ojos, etc.³⁰ Al síndrome antifosfolípido se le ha considerado una enfermedad sistémica por su afección a múltiples órganos y sistemas (Tabla 3).^{31,39}

Tabla 3. Afección sistémica del síndrome antifosfolípido.

- a) Piel (livedo reticularis, necrosis cutánea, gangrena digital, úlceras)
 - b) Corazón (insuficiencia mitral y/o aórtica, trombosis intracardiaca, trombosis de arteria coronaria, endocarditis)
 - c) Riñón (neuropatía con trombosis glomerular, necrosis cortical, infarto renal, estenosis de arteria renal)
 - d) Circulación (hipertensión)
 - e) Pulmón (embolia pulmonar, hipertensión pulmonar)
 - f) Cerebro (epilepsia, corea, mielitis transversa, disminución cognoscitiva)
 - g) Vasculatura cerebral (migraña)
 - h) Elementos sanguíneos (anemia hemolítica, síndrome de Evans, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática)
 - i) Hueso (necrosis avascular, osteonecrosis)
 - j) Glándulas suprarrenales (insuficiencia suprarrenal)
 - k) Placenta (insuficiencia placentaria, muerte fetal, retardo en el crecimiento intrauterino, apoptosis)
 - l) Embarazo (preeclampsia, eclampsia)
 - m) Coagulación (estado de hipercoagulabilidad)
 - n) Vasos sanguíneos (evento cerebrovascular, gangrena, infarto mesentérico, oclusión aórtica, aterosclerosis acelerada, trombosis venosa profunda)
 - o) Ojos (Amaurosis fugaz, neuritis óptica)
 - p) Oídos (pérdida de la audición)
 - q) Compromiso gastrointestinal (bazo, hígado, Budd Chiari)
-

Las manifestaciones cardíacas se pueden encontrar en más del 40% de los pacientes con síndrome antifosfolípido, pero su significado clínico sólo aparece en el 4 al 6% de estos pacientes.³² Las complicaciones cardíacas del síndrome antifosfolípido incluyen la enfermedad arterial coronaria trombótica, trombos intracardiacos, miocardiopatía aguda o crónica, anomalidades valvulares de diversa gravedad y endocarditis no bacteriana. La incidencia de infarto de miocardio en una corte de mujeres con LES entre 35 a 44 años de edad se ha estimado que es el doble comparada con los controles. En los pacientes del "Euro-Phospholipid cohort" que incluyeron a 1,000 pacientes

Europeos con síndrome antifosfolípido, el infarto de miocardio se presentó en el 2.8% de los casos y este apareció durante la evolución de la enfermedad en el 5.5%. Se considera que la presencia de anticuerpos antifosfolípido es un factor de riesgo independiente de los factores confusores como edad, tabaquismo, hipertensión arterial y dislipidemia. Los anticuerpos anti-LDL oxidada se han considerado marcadores de aterosclerosis, más si se asocian con anticuerpos anticardiolipina teniendo un efecto acumulativo para infarto de miocardio, lo que sugiere que tienen diferentes vías patogénicas.³⁰ El mecanismo de trombosis en este síndrome es complejo y aún no bien entendido. Sin embargo, hay evidencia *in vitro* que el anticuerpo anticardiolipina aumenta la agregabilidad plaquetarias. La trombosis arterial se manifiesta más frecuentemente con características de isquemia o infarto. De aquí que el infarto de miocardio en estos pacientes se debe probablemente a trombosis *in situ*, que es común en el síndrome antifosfolípido. Se postula que el daño valvular es secundario a trombosis repetida en las válvulas normales que curan por cicatrización y deformación valvular.⁷¹⁹

c) Criterios diagnósticos y de clasificación.

Los criterios para la clasificación preliminar del síndrome antifosfolípido se formularon durante el taller el 10 de octubre de 1998 en Sapporo, Japón y fueron validados un año después por Lockshin, para definir las características esenciales y facilitar el estudio de sus causas y su tratamiento. Tiene una sensibilidad del 71% y una especificidad del 98%. Existen criterios clínicos y de laboratorio.

1. Criterios clínicos.

- i. Trombosis vascular: uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos, en cualquier tejido u órgano. La trombosis puede ser confirmada por estudios de imagen o doppler o histopatológicamente, con la excepción de

trombosis venosa superficial. Para la confirmación histopatológica la trombosis debe presentarse sin evidencia de inflamación en la pared vascular.

ii. Morbilidad durante el embarazo:

1. Uno o más muertes fetales inexplicables, antes de la 10^a semana de gestación, con producto morfológicamente normal confirmado por ultrasonido o por examen directo del feto, o
2. Uno o más partos pretérmino antes de la 34^a semana de gestación debido a preeclampsia severa o eclampsia o insuficiencia placentaria grave, o
3. Tres o más abortos espontáneos consecutivos, inexplicables, antes de la 10^a semana de gestación, excluyendo anomalías anatómicas u hormonales maternas y causas cromosómicas paternas o maternas.

2. Criterios de laboratorio

- i. Anticuerpos anticardiolipina isotipos IgG o IgM en sangre con titulaciones moderadas a elevadas, en 2 o más ocasiones, con 6 semanas por lo menos entre cada una, detectados por prueba de ELISA para β 2 glucoproteína I dependiente de anticuerpos anticardiolipina.
- ii. Anticoagulante lúpico presente en plasma, en 2 o más determinaciones, con una diferencia de por lo menos 6 semanas entre cada una, detectada de acuerdo con las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (subcomité científico en anticoagulante lúpico/anticuerpos dependientes de fosfolípidos), con los siguientes pasos:
 1. Coagulación prolongada dependiente de coagulación en la prueba de escrutinio, por ejemplo el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa),

tiempo de coagulación con kaolín (TCK), tiempo de veneno de víbora de Russell diluido (dRVVT), tiempo de protombina diluido o tiempo de Textarin.

2. Falta de corrección en los tiempos prolongados de coagulación en las pruebas de escrutinio al mezclar plasma normal pobre en plaquetas. Acortamiento o corrección en los tiempos prolongados de coagulación en las pruebas de escrutinio al agregar fosfolípidos. Excluyen otras coagulopatías (por ejemplo el inhibidor del factor VIII o heparina).^{25,30,33,34}

En conclusión los criterios simplificados son detección de anomalías de una prueba de coagulación dependiente de fosfolípidos, demostración de que la anomalía se debe a un inhibidor y probar que el inhibidor está dirigido a los fosfolípidos.²⁶

Una persona puede tener solo una subcategoría de anticuerpos antifosfolípidos, dos categorías o varias simultáneamente (Figura 1). Aunque los anticuerpos anticardiolipina son más comunes que el anticoagulante lúpico, la presencia de dos o más confiere mayor riesgo de trombosis.²⁸

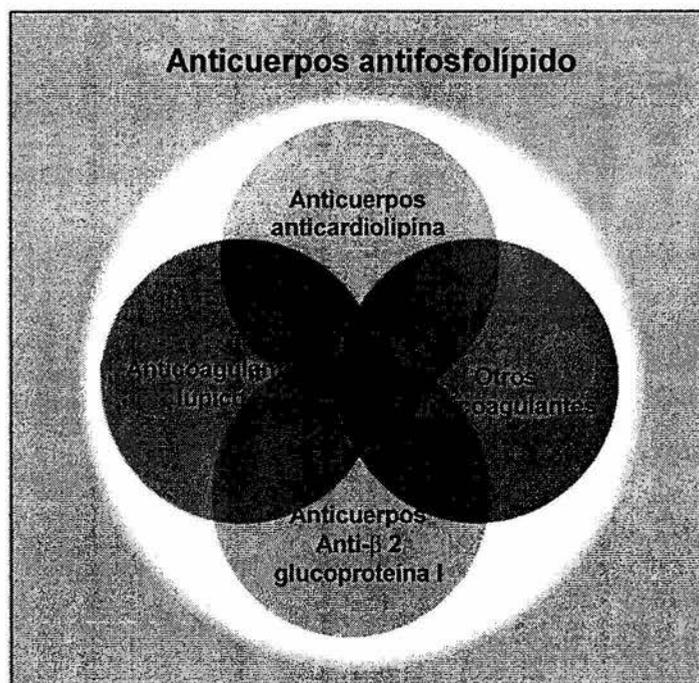


Figura 1. Categorías de anticuerpos anticardiolipina

d) Estructura de la $\beta 2$ glucoproteína I y la protombina.

La $\beta 2$ glucoproteína I (apolipoproteína H) se sintetiza principalmente en los hepatocitos y en menor proporción por las células endoteliales y placentarias; su concentración plasmática es aproximadamente de $3 \mu\text{mol/L}$. La $\beta 2$ glucoproteína I es un polipéptido de cadena simple de 326 aminoácidos y está compuesta por cinco dominios homólogos de aproximadamente 60 aminoácidos, denominados dominios "sushi" (Figura 2). Se ha sugerido que la determinación de anticuerpos anti $\beta 2$ glucoproteína I tiene mayor especificidad que los anticuerpos anticardiolipina, especialmente en casos de trombosis venosa. La protombina es una glucoproteína de cadena simple de 579 aminoácidos (Figura 3), cuyas concentraciones plasmáticas son aproximadamente $1.5 \mu\text{mol/L}$. Los anticuerpos anti II glucoproteína I aumentan la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, que es uno de los pasos en la aterosclerosis. Los anticuerpos antiprotombina pueden ser policlonales u oligoclonales, siendo capaces de reconocer varios fragmentos de la protombina en forma

simultánea. Los anticuerpos antiprotombina se asocian en forma importante con trombosis en un momento incierto. Realmente hay pocos estudios que sugieren los anticuerpos antiprotombina como factor de riesgo de trombosis venosa, con resultados contradictorios, probablemente por la falta de estandarización y pobre reproducibilidad interlaboratorio.^{25,41}

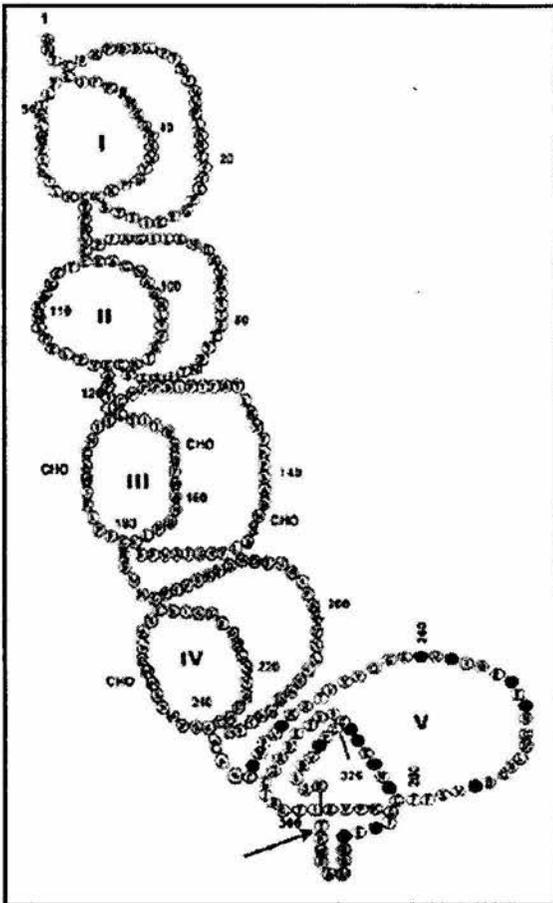


Figura 2. Estructura de la $\beta 2$ glucoproteína I humana basada en la secuencia de aminoácidos

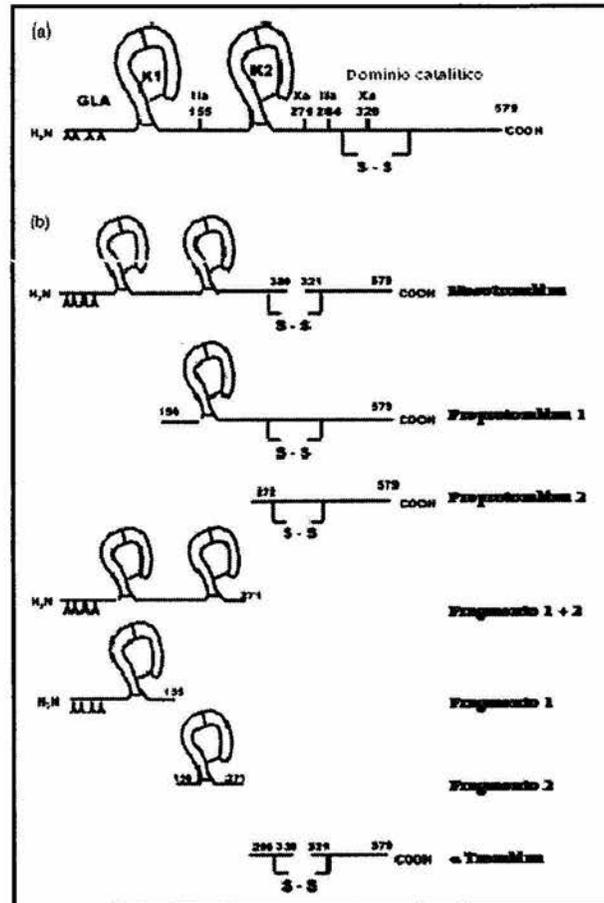


Figura 3. Estructura simplificada de la protombina

e) Origen de los anticuerpos antifosfolípido autoinmunes.

El origen silencioso de la autoinmunidad es poco entendido. Muchos anticuerpos naturales en personas sanas son autoanticuerpos. El suero normal contiene cantidades pequeñas de anticuerpos naturales que pueden unirse a la $\beta 2$ glucoproteína I inmóvil; por lo tanto tales autoanticuerpos sólo

son considerados patológicos cuando superan los valores de referencia. Esto puede ocurrir en individuos sanos, en quienes los linfocitos están expuestos continuamente a la $\beta 2$ glucoproteína I y la protombina en la sangre. La autoinmunidad ocurre cuando las vías de tolerancia en algunos linfocitos son deficientes, hasta el momento en que los niveles de autoanticuerpos naturales aumentan por la sobreproducción de algunos linfocitos, incrementando con ello los eventos patológicos. Los autoanticuerpos antagonistas de la $\beta 2$ glucoproteína I y de la protombina en el síndrome antifosfolípido pueden reflejar el aumento de la producción de autoanticuerpos naturales, debido a un fracaso en las señales de tolerancia. Los pacientes con anticuerpos anti $\beta 2$ glucoproteína I y anticuerpos antiprotombina habitualmente tienen niveles plasmáticos normales de estas proteínas, aunque ocasionalmente se observa hipoprotobinemia en los últimos. La pérdida de tolerancia también ocurre cuando un nuevo antígeno aparece repentinamente junto con un coestímulo (Tabla 4). Lo cual sugiere que el origen los anticuerpos antifosfolípido crónicos es por alteración en la sobreproducción de anticuerpos naturales en lugar de la formación de anticuerpos guiados por antígenos.²⁵

Tabla 4. Mecanismos de desarrollo de anticuerpos antifosfolípido

Mecanismo A

- | | |
|--------|---|
| Paso 1 | Producción limitada de anticuerpos naturales con afinidad moderada para un antígeno encontrado crónicamente. |
| Paso 2 | Disminución en las vías de tolerancia de algunos linfocitos. |
| Paso 3 | Producción aumentada de anticuerpos naturales con afinidad moderada para un antígeno encontrado crónicamente. |

Mecanismo B

- | | |
|--------|--|
| Paso 1 | Exposición repentina a un nuevo antígeno (Ej. Infección, medicamento) más un coestímulo. |
| Paso 2 | Rápido desarrollo de anticuerpos con reacción cruzada con aumento progresivo de su afinidad. |
| Paso 3 | La respuesta puede ser trascendente si la desaparece la exposición a un antígeno nuevo. |
-

f) Anticoagulante lúpico.

El anticoagulante lúpico es una familia de anticuerpos antifosfolípido, que se comportan como un inhibidor adquirido de la coagulación. Se manifiesta por la prolongación *in vitro* de las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos y disminuye la generación de trombina. Raramente se asocia a hemorragia, pero frecuentemente causa problemas tromboticos. Los inhibidores inespecíficos, tales como el anticoagulante lúpico, no están dirigidos a una proteína de coagulación en particular. La característica específica del anticoagulante lúpico es que su actividad se encuentra incrementada cuando la reacción catalítica en el contenido del coágulo es baja y que el efecto anticoagulante desaparece con el aumento del contenido fosfolípido, teniendo a la $\beta 2$ glucoproteína I como cofactor para la unión de anticuerpos a los fosfolípidos. Aunque la unión es de alta afinidad por fosfolípidos de carga exclusivamente negativa, como la cardiolipina y la fosfatidilserina, la $\beta 2$ glucoproteína I tiene poca afinidad por los fosfolípidos fisiológicamente procoagulantes; por lo tanto, es un anticoagulante débil. El fenómeno de anticoagulante lúpico se explica por la ocupación de la superficie de las proteínas ricas en fosfolípidos por complejos bivalentes que impiden la activación de la cascada de la coagulación. Sólo los anticuerpos anti $\beta 2$ glucoproteína I reaccionan con dos moléculas de $\beta 2$ glucoproteína I del complejo bivalente que pueden interactuar eficientemente con la superficie de los fosfolípidos (Figura 4). Esto explica que una parte importante de pacientes con anticuerpos unidos a $\beta 2$ glucoproteína I inmóvil, no tienen actividad de anticoagulante lúpico en su plasma. De la misma manera, sólo una proporción de anticuerpos antifosfolípidos dependientes de protombina muestra actividad de anticoagulante lúpico.

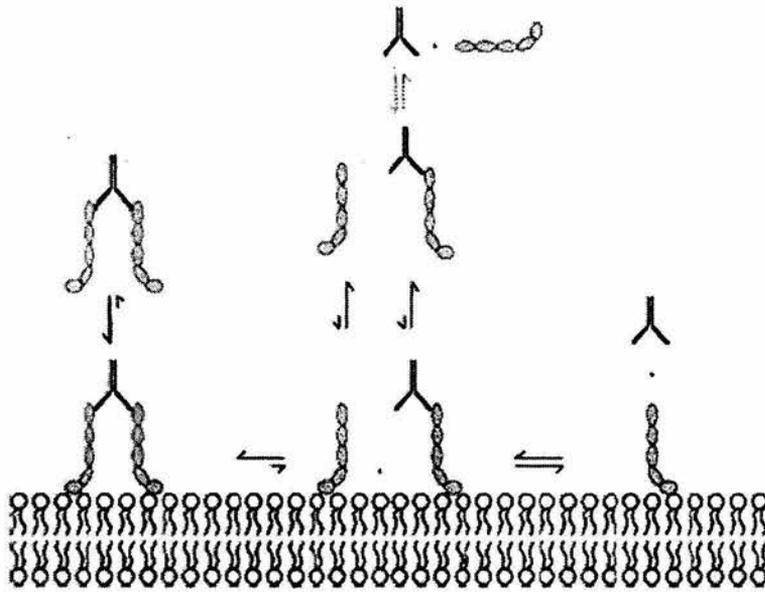


Fig. 4. Mecanismo por el cual los anticuerpos antifosfolípidos dependen de $\beta 2$ glucoproteína I para comportarse como anticoagulantes lúpico

Las pruebas de coagulación dependen del contenido fosfolípido del sistema de evaluación; la falta de corrección de los tiempos de coagulación prolongados al ser mezclarlos con una pequeña cantidad de plasma normal, sugiere concentraciones elevadas de fosfolípidos o que el reactivo utilizado es poco sensible al efecto del anticoagulante lúpico. La detección del anticoagulante lúpico es técnicamente difícil y algunas veces imposible cuando el paciente recibe tratamiento con heparina o anticoagulantes orales. Debido a que los anticuerpos antifosfolípido permanecen durante tiempo prolongado, la presencia de anticoagulante lúpico se debe confirmar en una segunda muestra tomada varias semanas después. Se debe enfatizar que un intervalo de seis semanas puede no ser suficiente para distinguir el anticoagulante lúpico persistente de aquellos relacionados con enfermedad infecciosa, ya que en este caso puede perdurar por varios meses. La selección de sistemas de ensayo con óptima sensibilidad y especificidad es casi imposible, debido a la falta de un estándar de oro que pueda definir bien a los pacientes con anticoagulante lúpico positivo. Dada la

falta de pruebas de laboratorio que puedan detectar los diferentes tipos de anticoagulante lúpico y que no todo anticoagulante lúpico se asocia a trombosis, la mejor manera de seleccionar las pruebas de escrutinio deben estar basadas en estudios clínicos. Existen escasos estudios disponibles, muchos de los cuales son retrospectivos.^{26, 35}

El tiempo de coagulación con veneno de víbora de Russell diluido (dRVVT) es mejor predictor de eventos trombóticos subsecuentes que una prueba de anticardiolipina positiva. Galli y colaboradores encontraron que dRVVT es mejor predictor de trombosis que el tiempo de coagulación de kaolín (TCK), pero dicho meta-análisis mostró que el riesgo de trombosis es independiente de la prueba de laboratorio usada para identificar el anticoagulante lúpico.²⁵

El anticoagulante lúpico se puede identificar en varias condiciones clínicas incluyendo enfermedades autoinmunes, como resultado de ciertos medicamentos, postinfección y procesos malignos (Tabla 5).³⁶

Tabla 5. Condiciones clínicas asociadas con el anticoagulante lúpico.

Enfermedades autoinmunes

Lupus eritematoso sistémico (LES)

Artritis reumatoide

Otros

Exposición a drogas

Clorpromacina

Procaïnamida

Hidralazina

Quinidina

Antibióticos

Fenitoina sódica

Infecciones

Bacterianas

Protozoarios (*P. carinii*)

Virales

Síndromes linfoproliferativos

Leucemia de células pilosas

Linfoma maligno

Macroglobulinemia de Waldenström

g) Anticuerpos anticardiolipina.

La prevalencia de anticuerpos anticardiolipina en la población general va del 0 al 7.5%.³¹ Los estudios clínicos apoyan que los títulos elevados de anticardiolipina en los pacientes con infarto agudo de miocardio y postoperados de cirugía de revascularización coronaria es por respuesta inmunológica secundaria al daño miocárdico, lo que se puede mantener hasta tres meses después del evento agudo. El estudio de ELISA para anticuerpos anticardiolipina cuantifica los anticuerpos unidos a la β_2 glucoproteína I inmovilizada en la cardiolipina en fase sólida.²⁶ Esta prueba mide los anticuerpos IgG e IgM independientemente, expresado como un índice de unión o anticuerpo

antifosfolípido IgG o IgM, comunicado en unidades basado en los criterios derivados del plasma de pacientes. En base a lo anterior, el diagnóstico del síndrome antifosfolípido se restringe a la presencia de anticuerpos en títulos medios o elevados. Una ventaja es que la detección de estos anticuerpos no se afecta por el tratamiento anticoagulante. Sin embargo, la prueba de laboratorio no distingue de anticuerpos autoinmunes de los asociados a procesos infecciosos, por falta de una buena estandarización y reproducibilidad interlaboratorial. Además, el valor de esta prueba puede ser cuestionado debido a la pobre asociación de los anticuerpos y trombosis. Los títulos elevados de anticuerpos anticardiolipina son un factor de riesgo independiente para eventos tromboembólicos subsecuentes o reinfarto del miocardio después de un infarto agudo de miocardio en pacientes menores de 50 años, no así en pacientes demasiado jóvenes. Cuadrado y colaboradores recientemente han mostrado que el incremento del factor tisular de los monocitos está asociado a la presencia de anticuerpos anticardiolipina IgG y estos correlacionan con trombosis.^{37,39}

h) Características trombogénicas de los anticuerpos antifosfolípido.

La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con infarto de miocardio va del 5 a 15%. Los títulos elevados de estos anticuerpos fueron inicialmente descritos en pacientes jóvenes con infarto de miocardio, mostrando su relación con incremento en el riesgo de eventos trombóticos, angina de pecho, infarto de miocardio y reestenosis en los pacientes revascularizados por cualquier método.³⁰ Ambos, el anticoagulante lúpico y la anticardiolipina, son predictores de trombosis venosa y arterial. El anticoagulante lúpico está más relacionado con eventos trombóticos que los anticuerpos anticardiolipina, independientemente del sitio y tipo de trombosis.³⁸ Los eventos trombóticos se presentan en una tercera parte de los pacientes con anticuerpos antifosfolípido positivos. Su detección en pacientes con LES y/o trombosis previa está justificado por el riesgo relativo de 5 a 16 veces y el riesgo absoluto de hasta el 50% de probabilidad de tener un evento trombótico en

comparación con los pacientes aparentemente sanos, particularmente eventos cerebrovasculares y trombosis venosa. El síndrome antifosfolípido puede explicar entre el 15% a 20% de todos los episodios de trombosis venosa profunda y el 30% de los eventos cerebrovasculares ocurridos en pacientes menores a 50 años.^{31,39,40} El infarto del miocardio ocurre más frecuentemente en aquellos pacientes con anticoagulante lúpico positivo que en los que tienen una reacción negativa (22% vs. 9%, respectivamente). El anticoagulante lúpico refleja el depósito de complejos inmunes en las superficies ricas en fosfolípidos aniónicos. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos en la circulación por si solos no son causa de trombosis; éstos sólo influyen en el proceso trombótico una vez que los fosfolípidos de carga negativa se exponen en la superficie de las proteínas. La presencia de factores de riesgo protombóticos adicionales en individuos con anticuerpos antifosfolípido positivos puede influir individualmente al aumentar el riesgo de trombosis, por lo que se ha postulado el fenómeno de doble paso. Primero, no todos los pacientes con anticuerpos antifosfolípido desarrollan trombosis, pero aquellos que la desarrollan tienen una elevada tasa de recurrencia. Segundo, los eventos trombóticos arteriales generalmente van seguidos de nuevos eventos trombóticos arteriales y la trombosis venosa de nuevos eventos trombóticos venosos. Los dos mecanismos continúan adelante a través de los anticuerpos antifosfolípido aumentando la trombosis. Cada uno de ellos puede interferir con las vías de anticoagulación dependientes de fosfolípidos o al unirse a las superficies celulares iniciando su activación y por este mecanismo ocasionar trombosis.³¹ Las principales vías de anticoagulación incluyen la proteína C y S. La proteína C se activa por la trombina en la trombomodulina endotelial y la proteína S se une a los fosfolípidos de carga negativa a través de sus dominios GLA; la proteína C activada en asociación con la proteína S adherida a los factores Va y VIIIa en la superficie de los fosfolípidos, inactiva las reacciones de la protombinasa. Cuando la superficie de las proteínas está cubierta por complejos inmunes impide estas reacciones y favorecen la producción de trombina y con ello la formación del

trombo. Un segundo mecanismo anticoagulante involucra al inhibidor de las vías del factor tisular, esta proteína se une a los fosfolípidos de carga negativa y al factor Xa en los fosfolípidos, el cual se une al complejo del factor tisular y factor VIIa, desencadenando la coagulación mediada por factor tisular, lo que promueve trombosis *in vivo*. De nuevo, la ocupación de las superficies de los fosfolípidos por complejos inmunes puede impedir esta interacción, principalmente por la generación de trombina. El depósito de complejos inmunes en las células activadas puede inducir mayor activación celular, con la generación de microvesículas, que paradójicamente proporcionan una mayor superficie de fosfolípidos, resultando en un aumento de la producción de trombina (Fig. 5). Estos mismos mecanismos están involucrados en la trombocitopenia inducida por heparina y trombosis; los complejos de anticuerpos para heparina y factor 4 plaquetario se unen en la superficie plaquetaria, la región Fc del depósito se unen al receptor FcγR2a plaquetario, que activa a las plaquetas, generando microvesículas y la formación de agregados leucocito-plaqueta.^{25,41,43}

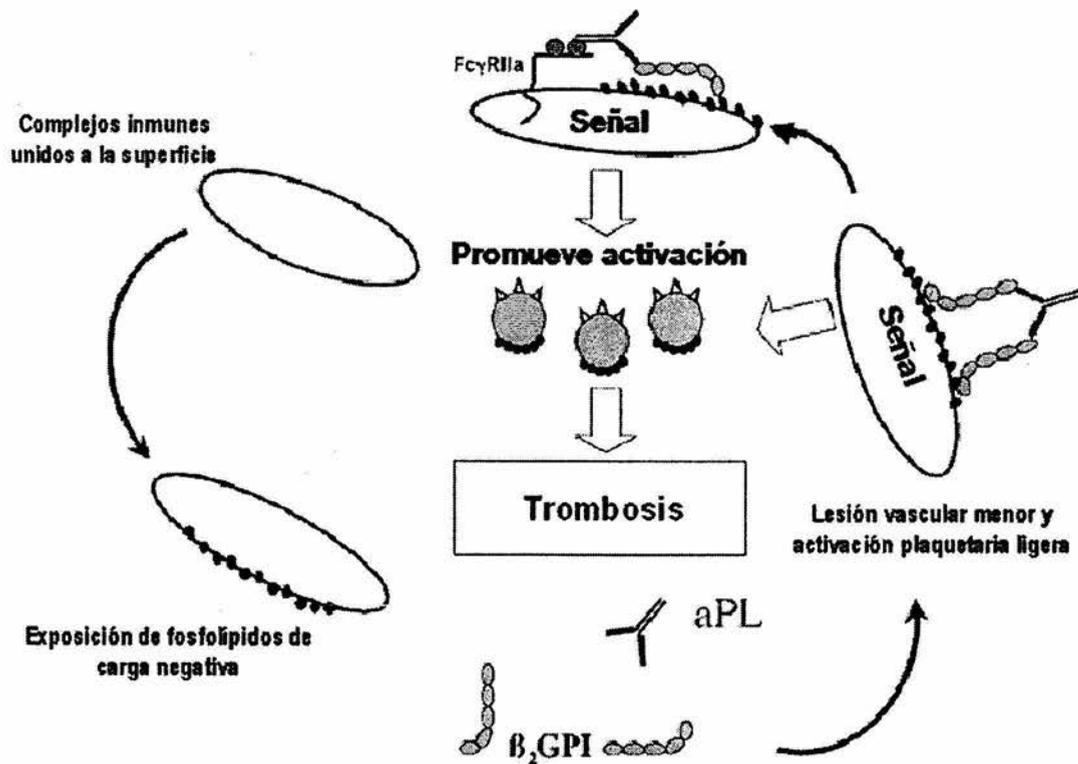


Fig. 5. Mecanismo patogénico en el síndrome antifosfolípido: como consecuencia de un daño inicial, los fosfolípidos aniónicos se exponen en la superficie de las células sanguíneas, en el endotelio o en los trofoblastos. Esto hace que las proteínas unidas estén cubiertas por fosfolípidos, tales como la β_2 glucoproteína I o protombina, en presencia de anticuerpos antifosfolípidos antagonistas de estas proteínas. El depósito de complejos inmunes causa mayor activación celular, además del papel potencial del Fc γ RIIa plaquetario, que aumenta el contenido de los gránulos y forma múltiples microvesículas, las cuales pueden paradójicamente suministran más fosfolípidos de carga negativa en la superficie, que aumentan la generación trombina

En general, los mecanismos de trombosis mediados por autoanticuerpos se pueden dividir en dos tipos: por interferencia del autoanticuerpo con las reacciones hemostáticas que ocurren en las

membranas de superficie y por acoplamiento de los autoanticuerpos a antígenos en las superficies celulares, lo que se convierte en una señal que altera la actividad celular.³⁹ El incremento de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y la tasa de polimeración de la fibrina pueden ser factores de riesgo adicionales asociados con aterotrombosis en el síndrome antifosfolípido y en el LES.⁴²

El anticoagulante lúpico incluye dos inhibidores de la coagulación dependientes de fosfolípido que pueden distinguirse por su perfil de coagulación específico generado por la comparación de niveles del tiempo de coagulación de kaolín (TCK) y del tiempo de veneno de víbora de Russell diluido (dRVVT), cuando los niveles de TCK exceden los de dRVVT, se dice que el plasma tiene un "perfil de coagulación TCK" y cuando ocurre lo contrario, se define al plasma como con "perfil de coagulación dRVVT". El perfil de coagulación de dRVVT se ha asociado con mayor riesgo de trombosis, con un valor predictivo de 5.25 más veces de tener complicaciones trombóticas. El dRVVT está más estrechamente relacionado con el riesgo de trombosis arterial y venosa que la prueba de ELISA para anticuerpos anticardiolipina, β_2 glucoproteína I o antiprotombina, y puede igualmente demostrar el riesgo de infarto de miocardio en pacientes con LES. Los títulos elevados de anticardiolipina se asocian significativamente con un 50% de riesgo relativo para trombosis. El análisis separado de los diferentes tipos de trombosis demostró que los anticuerpos anticardiolipina se asocian con evento cerebrovascular e infarto de miocardio, pero no con trombosis venosa profunda. La gravedad de las placas carótidas es mayor en pacientes con prueba de anticardiolipina positiva (0.47 ± 0.13 vs. 0.32 ± 0.10), pero sin relevancia estadística. En conclusión, la detección de anticoagulante lúpico y posiblemente los anticuerpos anticardiolipina IgG a títulos medios o elevados (33 a 40 U) puede ayudar a identificar a los pacientes con riesgo de trombosis.^{36,41,43,44}

i) Los anticuerpos antifosfolípidos son trombogénicos *in vivo*.

La asociación paradójica entre un estado protombótico y la presencia de autoanticuerpos con efecto anticoagulante *in vitro* aún no se comprende. En el síndrome antifosfolípido la oclusión vascular se debe a tromboembolia más que a vasculitis. Algunos eventos arteriales pueden también ser causados por embolia proveniente de vegetaciones estériles en las válvulas cardíacas, además de que la activación plaquetaria puede jugar un papel importante en la trombosis arterial, esto explica por qué aquellos pacientes que cursan con trombocitopenia tienen menos eventos trombóticos. Varios estudios indican que la inyección en animales de un purificado de anticuerpos antifosfolípido de paciente aumenta la lesión endotelial por radicales libres e inducen trombosis venosa.

IV. JUSTIFICACIÓN:

El estudio plantea determinar como el síndrome antifosfolípido puede ser un factor de riesgo adicional para infarto agudo de miocardio y puede ser considerado especialmente en pacientes de edad igual o menor a los 45 años, sin aparentes factores de riesgo cardiovascular. Tanto el anticoagulante lúpico como la anticardiolipina son útiles en pacientes con trombosis previa y/o LES, para determinar el riesgo de nuevos eventos. El anticoagulante lúpico esta más relacionado con eventos trombóticos que los anticuerpos anticardiolipina, independientemente del sitio y tipo de trombosis, aunque títulos moderados a elevados de anticardiolipina IgG pueden también ser de utilidad diagnóstica ya que los eventos trombóticos se presentan en 30% los pacientes con anticuerpos antifosfolípido positivos.

V. OBJETIVOS:

- a) Determinar la prevalencia del síndrome antifosfolípido en pacientes con edad igual o menor a 45 años de edad supervivientes a un infarto de miocardio.
- b) Determinar si los pacientes jóvenes con infarto agudo de miocardio por síndrome antifosfolípido tienen características clínicas diferentes a los controles.

VI. DISEÑO DEL ESTUDIO:

- Serie de casos.
- Retrospectivo.
- Observacional.
- Descriptivo.
- Analítico.

VII. GRUPO DE ESTUDIO:

- a) Se incluirán a todos los pacientes consecutivos del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" con diagnóstico previo de infarto agudo del miocardio de edad igual o menor a 45 años en el periodo de enero de 1990 a julio del 2005.

VIII. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- a) Se incluirán pacientes de ambos géneros, con edad igual o menor a 45 años en el periodo comprendido entre enero de 1990 a julio del 2005.
- b) Pacientes con diagnóstico de infarto de miocardio según los criterios de la ACC/ESC de cualquier localización.

IX. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- a) Se excluirán a todos los pacientes con diagnóstico previo de infarto agudo de miocardio que no se les haya podido practicar determinación de anticuerpos antifosfolípido.

IX. DEFINICIÓN DE VARIABLES:

1. VARIABLES PREDICTORAS.

a) GÉNERO (NOMINAL, DICOTÓMICA):

- Unidad de medición: masculino (0) / femenino (1).
- Definición operacional:
 - a. Masculino: presencia de genitales externos masculinos.
 - b. Femenino: presencia de genitales externos femeninos

b) EDAD (DISCRETA):

- Unidad de medición: años.
- Definición operacional:
 - a. Años cumplidos por fecha de nacimiento en el momento de ingreso al estudio.

c) INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO (CUALITATIVA, NOMINAL):

- Unidad de medición: ausente (0) / presente (1).
- Definimos infarto agudo de miocardio de acuerdo a los criterios recomendados por la ACC/ESC.^{45,46,47}
 - a. Infarto agudo de miocardio si los pacientes tienen dos determinaciones de troponina T mayor a 0.05 g/L o CKMb mayor de 10 mg/L asociado a signos típicos (dolor torácico mayor a 15 min., edema pulmonar en ausencia de valvulopatía, choque cardiogénico, arritmia, tal como fibrilación o taquicardia ventricular) u ondas Q

nuevas en por lo menos 2 derivaciones contiguas del electrocardiograma de 12 derivaciones o cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia aguda (elevación o depresión del ST o inversión de ondas T).

- b. Confirmación de infarto de miocardio por ecocardiografía o estudio de perfusión miocárdica.

d) ANTICOAGULANTE LÚPICO (NOMINAL, DICOTÓMICA):

- Unidad de medición: ausente (0) / presente (1).
- Definición operacional:
 - a. Ausente: prueba de escrutinio en fase líquida para anticoagulante lúpico reportada como negativa.
 - b. Presente: prueba de escrutinio en fase líquida para anticoagulante lúpico reportada como positiva.

e) ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA (NOMINAL, DICOTÓMICA):

- Unidad de medición: ausente (0) / presente (1).
- Definición operacional:
 - a. Ausente: prueba de escrutinio en fase sólida para anticuerpos anticardiolipina como negativa.
 - b. Presente: prueba de escrutinio en fase sólida para anticuerpos anticardiolipina reportada como positiva.

X. SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

1. ¿QUIÉNES?:

- Todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión previamente mencionados.

2. ¿CUÁNTOS?:

- Muestreo no probabilística de casos consecutivos.

XI. FACTIBILIDAD:

- a) El estudio es factible ya que se cuenta en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" con los recursos materiales y humanos requeridos para la realización del mismo.

XII. ASPECTOS ÉTICOS:

- a) El presente estudio no daña la integridad de los pacientes.

- b) Cumple con la Ley General de Salud y requerimientos de la Declaración de Helsinki con modificaciones en Tokio 1975.

XIII. MATERIAL, MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS:

Se revisaron los expedientes de pacientes consecutivos, atendidos en la consulta de nuestro instituto, que hayan sufrido infarto agudo de miocardio de cualquier localización, ambos géneros, con edad igual o menor a 45 años, a quienes se les haya practicado determinación de anticuerpos antifosfolípido con el propósito de investigar un estado trombofílico como causa del infarto. Se reunieron 44 enfermos de ≤ 45 años de edad que sufrieron infarto agudo de miocardio, con el propósito de investigar la presencia de síndrome antifosfolípido. De ellos, 16 fueron mujeres y 28 hombres, con una edad promedio de 35.11 ± 5.75 SD (con valor mínimo de 25 y máximo de 45). Se tomaron las pruebas de coagulación 4 a 8 semanas después del diagnóstico de infarto agudo de miocardio, ya que se consideró que en la fase agudo el fenómeno inflamatorio y en algunos casos el tratamiento anticoagulante puede alterar el resultado de la prueba. El diagnóstico de infarto agudo de miocardio se sustentó en los criterios de la ACC/ESC mencionados previamente, así como la presencia de alteraciones de la movilidad global y/o segmentaria en el ecocardiograma o defectos de perfusión en la medicina nuclear.

Se investigaron los antecedentes hereditarios y familiares personales de cada enfermo, en especial la presencia de fenómenos trombóticos arteriales o venosos como un factor dominante en la familia. También se investigaron los factores de riesgo exógenos para infarto agudo de miocardio como son tabaquismo, sedentarismo y obesidad, además de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y dislipidemia.

Los pacientes fueron citados al Departamento de Hematología para tomar una muestra de sangre venosa periférica. El día de la cita y estando el enfermo en ayuno se practicó una punción

venosa antecubital no traumática para evitar hemólisis y la consecuente activación de la coagulación. Las muestras de sangre venosa fueron colocadas en tubos de plástico que contienen citrato de sodio al 3.8% como anticoagulante, para mantener una relación 1:9. En los siguientes 30 minutos las muestras se centrifugaron a 5,000 rpm x g por 10 minutos en una centrifuga refrigerada para mantener una temperatura constante, con el propósito de evitar que las plaquetas o sus productos interfieran con las pruebas coagulométricas. Una vez preparado el plasma desprovisto de plaquetas ($< 10^4$ plaquetas/ μ L), se pasó a un segundo tubo de plástico y se guardó a una temperatura entre + 2° a + 8° C, para realizar las pruebas de anticuerpos antifosfolípido dentro de las 4 horas siguientes.

La determinación de anticoagulante lúpico se hizo con la prueba de tiempo de veneno de víbora de Russell diluido (dRVVT) y con la prueba de tiempo de coagulación de kaolín (TCK).

a) Prueba de anticuerpos anticardiolipina.

Se empleó una prueba basada en la técnica de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) para la detección cualitativa de anticuerpos anticardiolipina IgG, IgM e IgA. Los pocillos de la microplaca contienen antígeno cardiolipina altamente purificado que se ha unido en condiciones que mantienen su estado nativo. Se añaden controles y muestras convenientemente mezcladas en pocillos separados; durante la incubación los anticuerpos anticardiolipina se unen al antígeno que los recubre. El resto de los componentes no unidos se elimina mediante lavado y se añade un conjugado anti IgG AM humano a cada pocillo. Un segundo paso de incubación permite que el conjugado se una a los anticuerpos presentes. Tras un lavado que elimina el conjugado sobrante, se añade un sustrato comogénico y después de la incubación la actividad enzimática presente en el

pocillo es proporcional a la intensidad de color desarrollado. Entonces, se evalúa fotométricamente, comparando la intensidad de color en las muestras con la de los controles. La determinación de la presencia o ausencia de anticuerpos anticardiolipina usando unidades arbitrarias requiere dos pocillos para cada uno de los tres controles y dos pocillos para cada muestra, porque se requiere que las muestras se procesen por duplicado.

Todos los reactivos deben estar a temperatura ambiente (20-26° C) antes de empezar el ensayo. Se agregan 100 μ L del plasma control premezclado ACA positivo, ACA negativo y de las muestras premezcladas 1:101 (añadiendo 5 μ L de la muestra en 500 μ L) a los pocillos. Se cubren los pocillos e incuban por 30 minutos a temperatura ambiente en una superficie plana. El tiempo de incubación empieza después de la adición de la última muestra. Posteriormente se agregan 200-300 μ L de solución de lavado a todos los pocillos y se aspira su contenido; se repite esta secuencia dos veces más. Se invierte la placa y golpetea suavemente el material absorbente para eliminar el exceso de líquido tras el último lavado. Es importante que cada pocillo esté completamente vacío después de cada paso de lavado. Enseguida se agregan 100 μ L de conjugado IgG AM a cada pocillo y posteriormente se lava en 3 ocasiones, como se describió previamente. Posteriormente se agregan 100 μ L de cromógeno a cada pocillo e incuba durante 30 minutos en oscuridad a temperatura ambiente y enseguida se agregan 100 μ L de solución amortiguadora a cada pocillo, manteniendo la misma secuencia y temporalización que la que se efectuó en la adición del cromógeno; se agita suavemente la placa para mezclar bien los pocillos. Una vez realizado lo anterior se leen las muestras en el fotómetro con una absorbancia de 450 nm en un plazo máximo de una hora. Se determina el promedio de todos los resultados por duplicado y se comparan con la absorbancia media de las muestras ACA positiva; todos los valores que sean iguales o superiores al

punto crítico de absorbanza son susceptibles de presentar anticuerpos anticardiolipina de los tipos IgG, IgM o IgA o una combinación de los mismos, por lo que en estos casos se considera como una prueba positiva.

b) Prueba de tiempo de veneno de víbora de Russel diluido (dRVVT).

Se empleó el reactivo DVVtest® (American Diagnostica Inc.) para el diagnóstico cualitativo del anticoagulante lúpico en plasma. El principio es que el veneno de víbora de Russell activa directamente al factor X a Xa en presencia de fosfolípidos y calcio y completa la conversión final de fibrinógeno a fibrina para formar el coágulo. Este paso de la activación directa de los factores intrínsecos en la cascada de la coagulación, excluye la interferencia por deficiencia de factores VIII, IX, XI y XII y sus respectivos inhibidores. El reactivo es una mezcla de veneno de víbora de Russell, calcio y fosfolípidos. Se corre cada prueba junto con un control para anticoagulante lúpico normal y otro anormal. Para establecer el rango de referencia normal en nuestro laboratorio se tomó plasma escaso en plaquetas de 20 donadores de sangre sanos, considerándose normal una variabilidad de ± 12 segundos con respecto al control (± 2 SD).

El procedimiento se realizó en forma manual, utilizando 200 μ L de plasma y reactivo respectivamente. Se precalentó el reactivo a 37° C por 2 minutos para reconstituirlo. Se colocaron 200 μ L del reactivo, plasma problema y de la mezcla de plasma control en un tubo de vidrio, respectivamente y se incubó a 37° C por 2 minutos. Se mezcló el contenido de los tubos y se tomó el tiempo que tardó la formación del coágulo, realizando estas maniobras por duplicado. Posteriormente se calculó el índice dividiendo la media del DVVtest® problema en segundos entre la

mezcla del plasma normal; si el resultado varia ± 12 segundos con respecto al control, la prueba es negativa; si el resultado es mayor al rango de referencia normal establecido, ambos, anticoagulante lúpico o deficiencia de factores II, V o X podría estar presente, por lo que se realizan pruebas con mezcla 1:2 y 1:4 con mezcla de plasma normal; si la prolongación del tiempo de DVVtest® muestra corrección con las diluciones sugiere la presencia de deficiencia de factores II, V o X, la cual puede ser natural o adquirida. Si la prueba no tuvo corrección con las diluciones, se calcula el índice de DVVtest®:

$$\text{Índice de DVVtest®} = \frac{\text{Tiempo de DVVtest® con dilución 1:2 o 1:4}}{\text{Tiempo de DVVtest® de la mezcla de plasma normal}}$$

Si el resultado del índice es mayor de 12 segundos que el control, la prueba para anticoagulante lúpico es positiva. Si el resultado del índice esta dentro del rango de referencia, la prueba es negativa. En caso de ser positiva se procede a la realización de una prueba confirmatoria empleando fosfolípidos en exceso con DVVconfirm® (American Diagnostica Inc.) que se realiza con la misma técnica que la previa, pero se obtiene el índice DVVtest®/DVVconfirm®:

$$\text{Índice DVVtest®/DVVconfirm®} = \frac{\text{Tiempo DVVtest® del plasma problema}}{\text{Tiempo DVVconfirm® del plasma problema}}$$

Si el resultado del índice es mayor de 12 segundos que el control, la prueba para anticoagulante lúpico es positiva. Si el resultado del índice está dentro del rango de referencia la prueba es negativa.

c) Tiempo de coagulación de kaolín (TCK).

Se deben cumplir los 3 criterios siguientes para considerar la prueba positiva:

1. Prolongación de TCK en relación con el tiempo de los controles.
2. Al realizar una mezcla 1:2 del plasma problema con la mezcla de plasma normal debe mantenerse prolongado como al principio o mostrar ligera corrección.
3. Al realizar una mezcla 1:4 del plasma problema con el pool de plasma normal, debe mantenerse prolongado como inicialmente o mostrar ligera corrección.

Para el procedimiento se incuba 1 volumen de la muestra con el mismo volumen del reactivo de kaolín, el cual se incuba por 10 min. a 37° C, se recalcifica con cloruro de calcio y se mide el tiempo en que tarda en formarse el coágulo. Se trabajan controles en mismas condiciones y se obtiene el índice de kaolín:

$$\text{Índice de kaolín del problema} = \frac{\text{TCK del plasma problema}}{\text{TCK de la mezcla de plasma normal}}$$

$$\text{Índice de kaolín del control} = \frac{\text{TCK de la mezcla de plasma normal del día}}{\text{TCK del promedio de la mezcla de plasma del mes}}$$

Si el índice de TCK es menor al índice de TCK del promedio de la mezcla de plasma normal, la prueba de anticoagulante lúpico es negativa. Si el índice de TCK es igual o mayor al índice de TCK de la mezcla de plasma normal se realiza la misma prueba con una mezcla 1:2 con plasma normal y, si persiste alargado, una mezcla 1:4.

Con el TCK del problema, las diluciones y la mezcla de plasma normal como datos se obtiene el índice de Rosner⁴⁸:

$$\text{Índice de Rosner} = \frac{\text{TCK (mezcla 1:2)} - \text{TCK de la mezcla de plasma normal}}{\text{TCK del plasma problema}} \times 100$$

Si el resultado del índice de Rosner es menor a 15, la prueba se considera negativa para anticoagulante lúpico. Si el índice de Rosner es igual o mayor a 15, la prueba se considera positiva para anticoagulante lúpico.

XIV. GRUPOS DE ENFERMOS.

Los pacientes se dividieron en dos grupos. El primero estuvo integrado por los enfermos que tuvieron anticuerpos antifosfolípido positivo y el segundo grupo quedó integrado por los enfermos en que estas pruebas resultaron negativas. Para cada uno de estos grupos se investigó la evolución después del infarto agudo de miocardio, con especial atención en las complicaciones trombóticas que pudieran estar relacionadas con el síndrome antifosfolípido, en especial la presencia de trombos intracavitarios, los fenómenos embolígenos a distancia, sobre todo al sistema nervioso central, así como angina o reinfarto.

Por otra parte se revisaron los estudios de angiografía coronaria para cada uno de los grupos, tratando de establecer la relación entre la magnitud de la enfermedad arterial coronaria y la presencia o no del síndrome antifosfolípido, en un intento de explicar un mayor daño vascular asociado al estado trombofílico que confiere esta entidad patológica.

XV. ANALISIS ESTADÍSTICO:

Para el análisis estadístico se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS® v.12,0 de SPSS Inc. Chicago, IL y con STATSTM® v. 2.0.

Las variables continuas se reportaron como media, desviación estándar (SD), valor mínimo y valor máximo. Las variables dicotómicas se expresaron como proporciones y se compararon por medio de la prueba exacta de Fisher.

XVI. RESULTADOS.

Se estudiaron cuarenta y cuatro pacientes de ≤ 45 años de edad con diagnóstico de infarto de miocardio, de los cuales dieciséis fueron mujeres (36.36%) y veintiocho hombres (63.63%). Se dividieron en dos grupos, uno con diagnóstico de SAF y el otro sin SAF. A seis de los pacientes se les diagnóstico SAF; en tres de ellos la prueba de anticoagulante lúpico resultó positiva, en dos de ellos con $\beta 2$ glucoproteína I positiva y otro con anticuerpos anticardiolipina positiva. De esos resultados se obtuvo una prevalencia del 13.6% (Tabla 6), de los cuales tres fueron mujeres, que representaron el 18.8% del total de pacientes de este género y tres fueron hombres, que corresponden al 10.7% del total de pacientes de ese género (Tabla 7). No hubo diferencia estadística ($p = 0.376$).

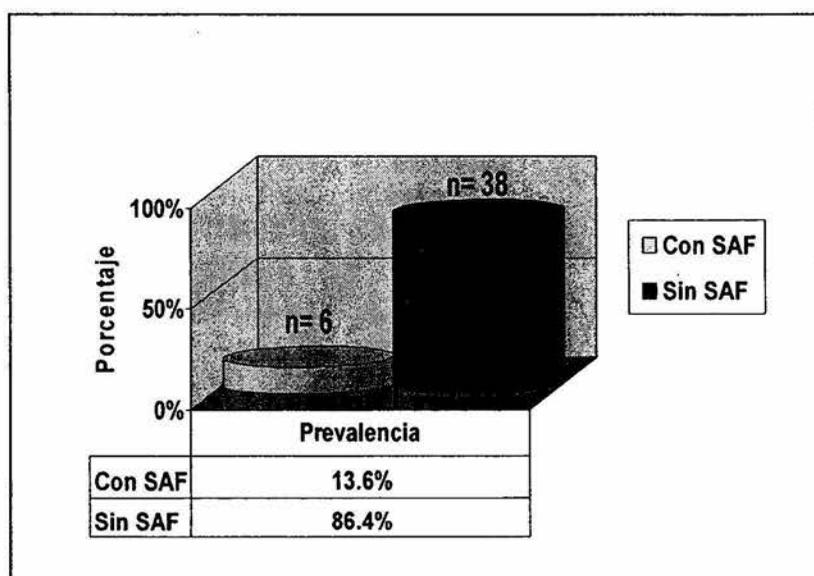


Tabla 6. Prevalencia de síndrome antifosfolípido en pacientes con infarto de miocardio.

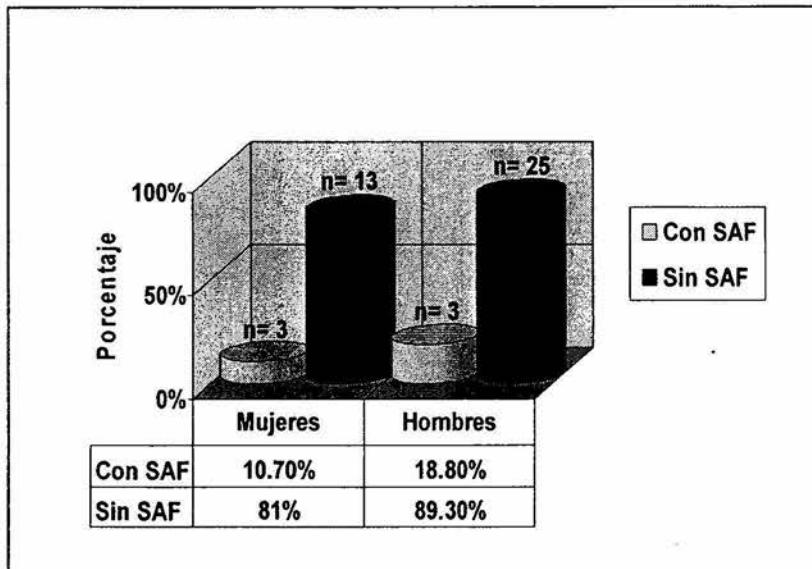


Tabla 7. Distribución por género

La edad promedio fue de 35.11 años \pm 5.75 SD (valor mínimo de 25 y máximo de 45). La edad promedio en el grupo con SAF fue de 32.17 \pm 5.04 SD y en el grupo sin SAF de 35.58 \pm 5.77 SD (Tabla 8). No hubo diferencia estadística ($p = 0.180$).

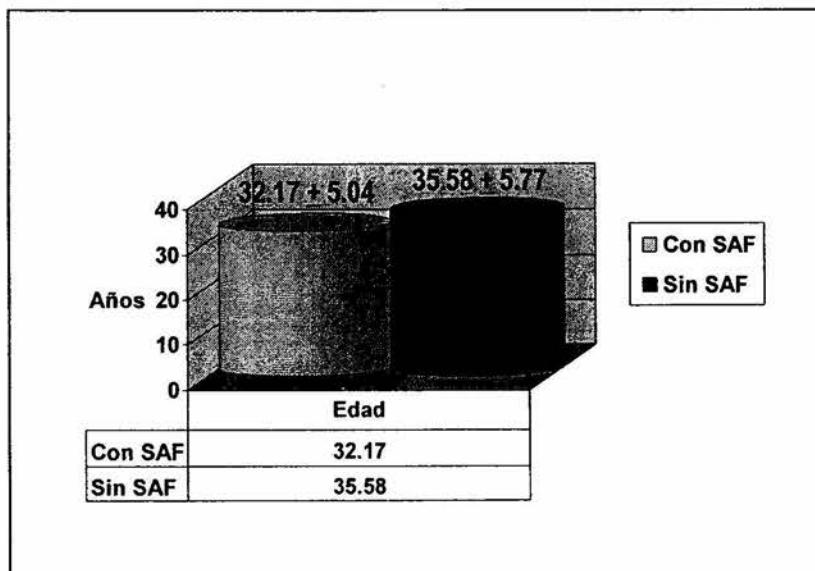


Tabla 8. Distribución por edad

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los antecedentes heredofamiliares y datos demográficos (Tabla 9 y 10).

Tabla 9. Antecedentes heredofamiliares

	SAF (%)	Sin SAF (%)	p =
Cardiopatía isquémica	2 (33.33)	10 (28.57)	NS
Diabetes mellitus	2 (33.33)	11 (31.43)	NS
Dislipidemia	0	3 (8.57)	NS
EVC	0	3 (8.57)	NS
Hipertensión arterial	2 (33.33)	14 (40)	NS

Tabla 10. Datos demográficos

	SAF (%)	Sin SAF (%)	P =
Aborto	1 (16.67)	0	NS
Anticonceptivo oral	1 (16.67)	1 (2.86)	NS
Tabaquismo	3 (50)	18 (51.43)	NS
Consumo de cocaína	0	2 (5.71)	NS
Diabetes mellitus	0	1 (2.86)	NS
Díslipidemia	2 (33.33)	10 (28.57)	NS
EVC previo	1 (16.67)	1 (2.86)	NS
Hipertensión arterial	1 (16.67)	7 (20)	NS
IM previo	0	0	---
Trombosis arterial	2 (33.33)	3 (8.57)	0.130
TVP	0	0	---

La edad promedio a la que ocurrió el primer infarto en el grupo sin SAF fue de 31.26 ± 6.32 SD y en el grupo con SAF de 28.2 ± 7.98 SD (Tabla 11), sin diferencia estadística ($p = 0.333$).

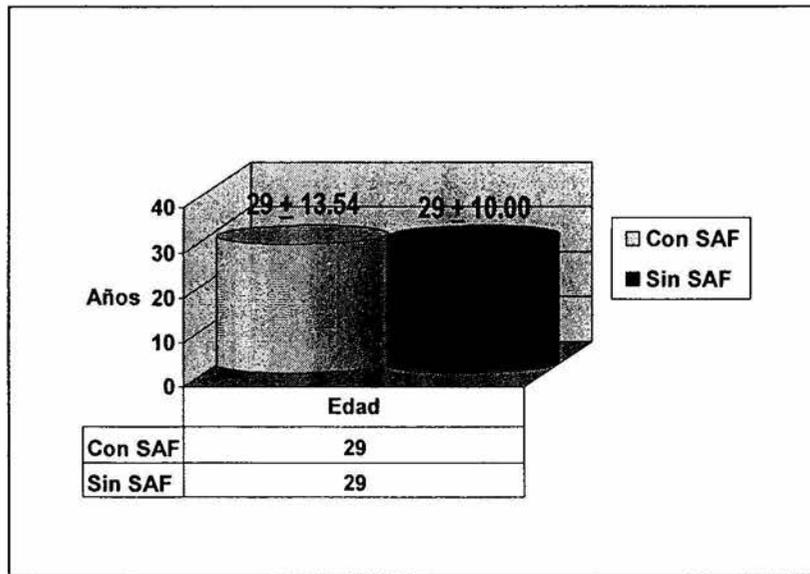


Tabla 11. Edad de presentación al primer infarto

Con respecto a la localización del infarto no hubo diferencia estadísticamente significativa (Tabla 12), únicamente observamos una tendencia por el infarto de miocardio de localización anterolateral en el grupo con SAF ($p = 0.54$).

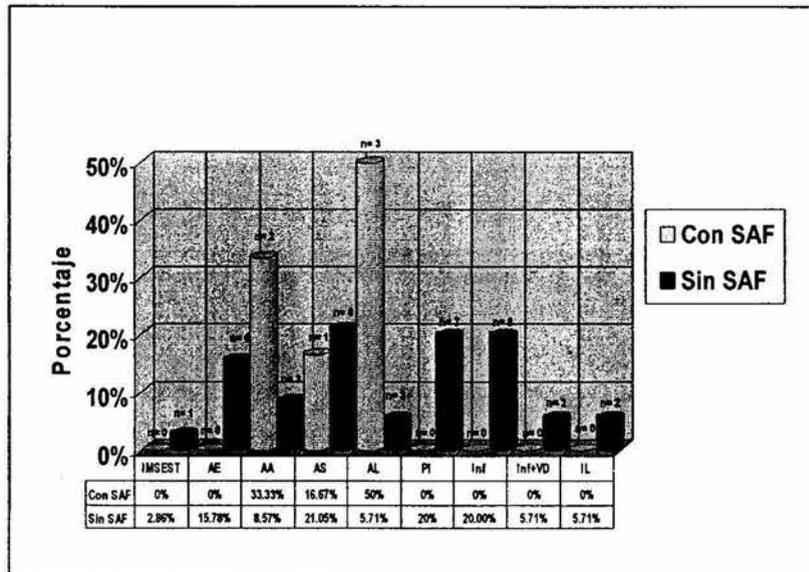


Tabla 12. Distribución por localización del infarto de miocardio

Se realizó angiografía coronaria en cuarenta y dos de los pacientes y se encontró que el grupo sin SAF tuvo un promedio de vasos afectados de 1.0 ± 0.88 SD y en el grupo con SAF el promedio de vasos afectados fue de 0.6 ± 0.89 SD (Tabla 13), sin diferencia estadística. En el grupo con SAF se realizó angiografía coronaria a cinco de los seis pacientes, encontrando que tres no mostraron lesiones angiográficas, uno lesión univascular y otro bivascular, en comparación con el grupo sin SAF en que se realizó angiografía coronaria a treinta y siete de los veintiocho pacientes, encontrando que diez de los pacientes no tuvieron lesiones angiográficas, dieciocho lesiones univascuales, seis con lesiones bivascuales y tres con lesiones trivascuales (Tabla 14), sin diferencia estadística.

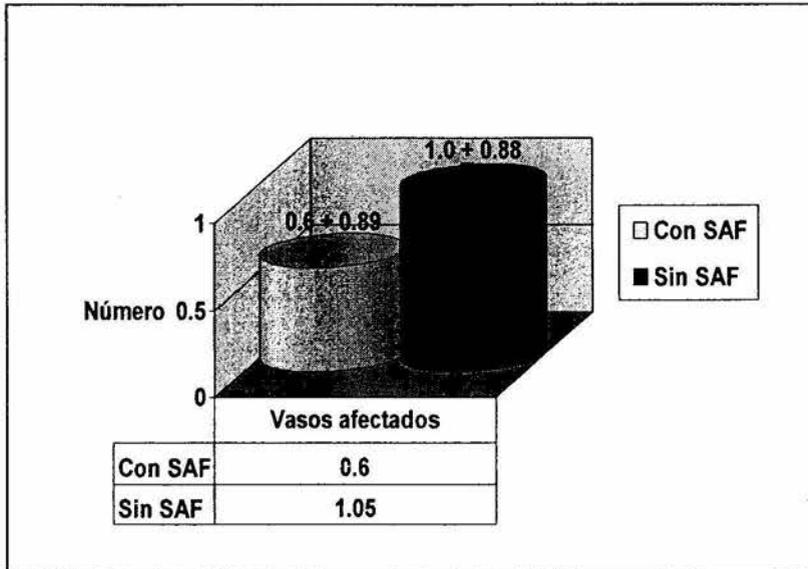


Tabla 13. Promedio del número de vasos afectados

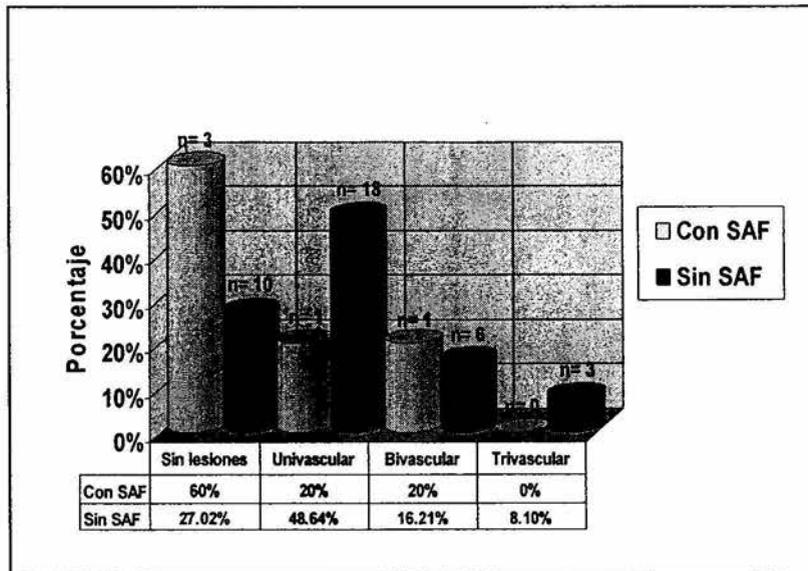


Tabla 14. Distribución por arterias coronarias afectadas

Con respecto al tratamiento de los pacientes del grupo sin SAF y el grupo con SAF, recibieron trombolisis uno y nueve pacientes, respectivamente; se realizó angioplastia coronaria en dos y doce pacientes, respectivamente y cirugía de revascularización coronaria en un paciente del grupo sin SAF (Tabla 15), resultados que no tuvieron impacto estadístico.

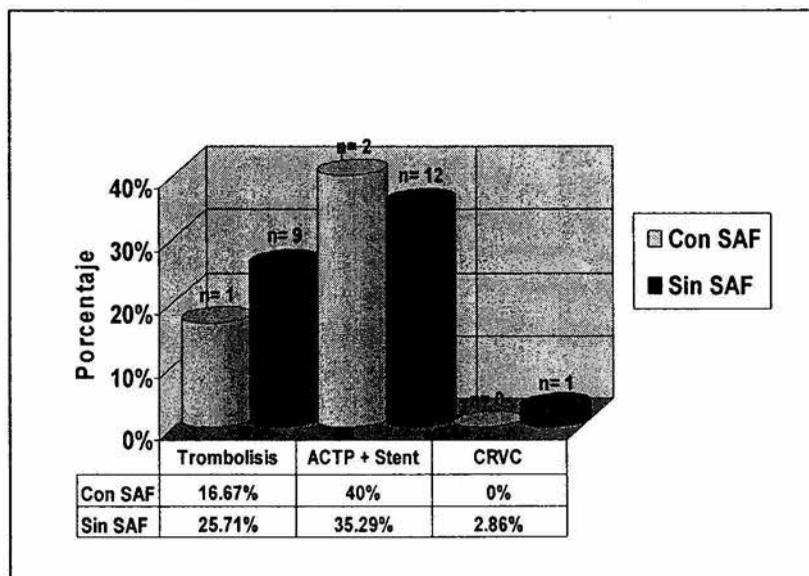


Tabla 15. Distribución según el tratamiento recibido

Las complicaciones se presentaron en 13 de los 44 pacientes (Tabla 16). En el grupo con SAF sólo hubo un paciente que tuvo reinfarto, en el grupo sin SAF un paciente tuvo sepsis, uno reinfarto, seis angina postinfarto, uno derrame pericárdico y tres taquicardia ventricular (Tabla 17), sin significado estadístico. No hubo mortalidad en el grupo de estudio.

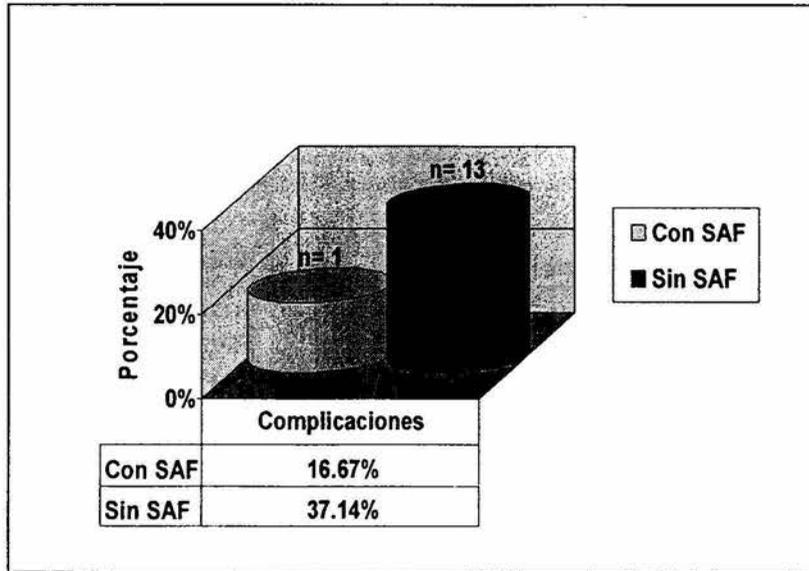


Tabla 16. Porcentaje de complicaciones

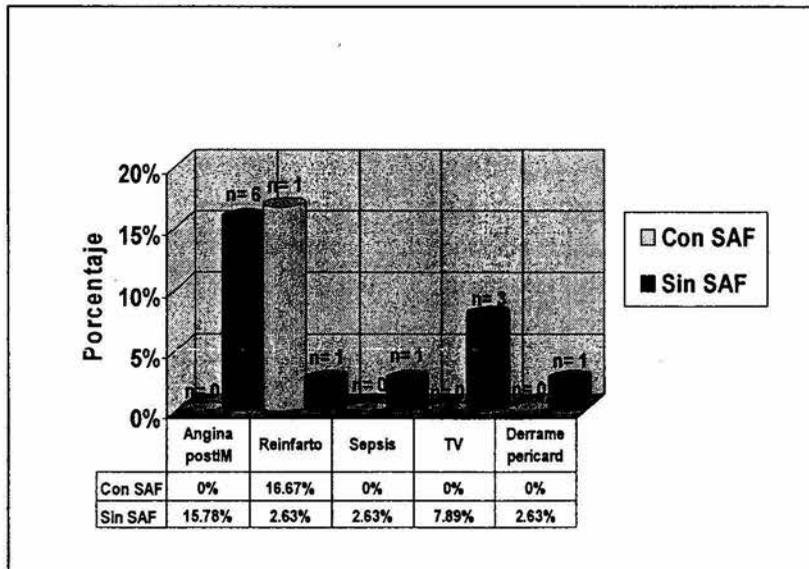


Tabla 17. Distribución por tipo de complicación

XVII. DISCUSIÓN:

La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes supervivientes a un infarto de miocardio informado en la literatura va del 5 a 15%, lo que concuerda con nuestra prevalencia, que fue del 13.6%. Se ha informado que los pacientes jóvenes con infarto de miocardio tienen una mayor prevalencia de tabaquismo en comparación con los pacientes mayores (76% vs. 40%, respectivamente). La prevalencia de tabaquismo en nuestra población de estudio fue del 53%, que es menor a la reportada en la literatura.

Se sabe que aproximadamente el 80% de los infartos de miocardio en paciente joven se deben a aterosclerosis y sólo alrededor del 5% se debe a trastornos de hipercoagulabilidad, lo que contrasta con los resultados observados en nuestro estudio en que el 33.3% de los pacientes con SAF tuvieron lesiones ateroscleróticas en comparación con el 60.5% del grupo sin SAF. La diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.211$).

Se ha descrito que en los pacientes jóvenes son más frecuentes los infartos de miocardio con onda Q, con una prevalencia de alrededor del 62%, lo que corresponde con el 72% encontrado en nuestra población de estudio. Con respecto a la localización del infarto en pacientes jóvenes con SAF la mayoría de los estudios informan que no hay diferencia con respecto a los controles, aunque un estudio en nuestro medio mostró que era más frecuente el infarto de miocardio de localización anterior³ y que puede corresponder con la tendencia que observamos por el infarto de miocardio de localización anterolateral en el grupo con SAF ($p = 0.54$).

En los pacientes del "Euro-Phospholipid cohort" con síndrome antifosfolípido, el infarto de miocardio se presentó en el 2.8% de los casos y éste apareció durante la evolución de la enfermedad en el 5.5%, por lo que se considera que los anticuerpos antifosfolípido son un factor de riesgo independiente de los factores confusores como edad, tabaquismo, hipertensión arterial y dislipidemia. En nuestro caso no hubo asociación estadísticamente significativa de ninguno de los factores demográficos estudiados y aunque la presencia de estos factores de riesgo adicionales, algunos de ellos protombóticos, no se encontró asociación con mayor riesgo de trombosis subsecuente.

Los principales anticuerpos antifosfolípidos implicados en trombosis y aterosclerosis son el anticuerpo anticardiolipina, el anticoagulante lúpico y los anticuerpos IgG contra fosfolípidos plasmáticos unidos a proteínas tales como β 2 glucoproteína I y protombina, que inicialmente se describió en pacientes jóvenes con infarto de miocardio. La literatura mundial describe que los anticuerpos anticardiolipina son más comunes que el anticoagulante lúpico, en nuestro caso se logró el diagnóstico de SAF en tres de los seis pacientes por la prueba de anticoagulante lúpico positiva, en otros dos por detección de anticuerpos anti β 2 glucoproteína I positivos y en uno con detección de anticuerpos anticardiolipina positivos.

Se ha descrito que el anticoagulante lúpico y la anticardiolipina son predictores de trombosis venosa y arterial. El anticoagulante lúpico está más relacionado con eventos trombóticos que los anticuerpos anticardiolipina, independientemente del sitio y tipo de trombosis. Se sabe que dichos eventos trombóticos se presentan en una tercera parte de los pacientes con anticuerpos antifosfolípido positivos, asociación que no se encontró en nuestro estudio.

Se ha descrito que un paciente puede tener sólo una subcategoría de anticuerpos antifosfolípidos, dos categorías o varias simultáneamente y que la presencia de dos o más confieren mayor riesgo de trombosis. En nuestro estudio ningún paciente mostró más de una subcategoría, lo que en parte se puede explicar porque no se realizó en forma estandarizada todas las pruebas para detección de anticuerpos antifosfolípido a los pacientes incluidos en el estudio, lo que pudiera subestimar su prevalencia.

Los títulos elevados de estos anticuerpos fueron inicialmente descritos en pacientes jóvenes con infarto de miocardio, mostrando una relación con la aparición de complicaciones como nuevos eventos trombóticos, angina de pecho, reinfarto de miocardio y reestenosis en los pacientes revascularizados por cualquier método. En nuestro estudio en el grupo con SAF sólo un paciente se complicó con reinfarto, que puede considerarse como un nuevo evento de trombosis; al compararlo con el grupo sin SAF no mostró diferencia estadística ($p = 0.300$). Otras complicaciones cardíacas descritas en el síndrome antifosfolípido que incluyen trombos intracardiacos, miocardiopatía aguda o crónica, anomalías valvulares de diversa gravedad y endocarditis no bacteriana no se observaron en este estudio.

XVIII. CONCLUSIONES:

Entre los enfermos con infarto agudo de miocardio ocurrido antes de los 45 años, la prevalencia de síndrome antifosfolípido (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico y β 2 glucoproteína I) fue del 13.6%. Lo que concuerda con lo reportado en la literatura mundial. La tendencia a que la prevalencia sea mayor que la media descrita a nivel mundial se puede explicar porque el estudio se realizó en un hospital de concentración de pacientes cardiopatas.

El análisis estadístico no demostró asociación, ni características diferentes entre los pacientes que tienen síndrome antifosfolípido con los que no lo tienen en relación con el infarto agudo de miocardio; únicamente se observó una tendencia hacia la localización anteroapical del infarto de miocardio en el grupo con SAF, sin tener significado estadístico.

En nuestro estudio ningún paciente mostró más de una subcategoría, lo que en parte se puede explicar porque no se realizó en forma estandarizada todas las pruebas para detección de otros tipos de anticuerpos antifosfolípido a los pacientes incluidos en el estudio, lo que pudiera subestimar su prevalencia.

Una limitante del estudio es el pequeño tamaño de la muestra.

-
- 1 ACC/AHA: Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-Executive Summary. *Circulation* 2004; 110: 588-636.
 - 2 Badui E, Rangel A, Vadespino A: Acute myocardial infarct in young adults-a report of 142 cases. *Arch Inst Cardiol Mex* 1993; 63: 529-37.
 - 3 Doughty M, Mehta R, Bruckman D, et al: Acute myocardial infarction in the young-The University of Michigan experience. *Am Heart J* 2002; 143: 56-62.
 - 4 Sánchez Calle JM, de Mora M, Hernández JM: Acute myocardial infarction in young adults: analysis of risk factors and coronary angiography. *Arch Inst Cardiol Mex* 1991; 61: 225-9.
 - 5 Sridharan ST, Mandell BF: Myocardial infarction in a 24-year-old woman. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2001; 68: 688-702.
 - 6 Choudhury L, March J: Myocardial infarction in young patients. *Am J Med* 1999; 107: 254-61.
 - 7 Osula S, Bell GM, Hornung RS: Acute myocardial infarction in young adults: causes and management. *Postgrad Med J* 2002; 78: 27-30.
 - 8 Gotsman I, Moserri M: Acute Myocardial infarction in a young women with normal coronary arteries and a combined thrombophilia. *Int J Cardiol* 2005; 99: 483-4.
 - 9 Sajeev CG, Nambiar KV, Fasaludeen M, et al: Myocardial infarction in a young woman with antiphospholipid syndrome. *Int J Cardiol* 2003; 91: 99-100.
 - 10 Conley CL, Hartmann RC: A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulants in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952; 31: 621-2.
 - 11 Moore JE, Mohr CF: Biologically false positive serological tests for syphilis. Type, incidence and cause. *J Am Med Assoc* 1952; 150: 467-73.
 - 12 Frick PG: Acquired circulating anticoagulants in systemic "collagen disease". Autoimmune thromboplastin deficiency. *Blood* 1955; 10: 691-706.
 - 13 Nilsson IM, Astedt B, Hedner U, et al: Intrauterine death and circulating anticoagulant ("antithromboplastin"). *Acta Med Scand* 1975; 197: 153-9.
 - 14 Soulier JP, Boffa MC: Avortements à répé, thromboses et anticoagulant circulant antithromboplastine. Trois observations. *Nouvelle Presse Médicale* 1980; 9: 859-64.
 - 15 Carreras LO, Defreyn G, Machin SJ, et al: Arterial thrombosis, intrauterine death and "lupus" anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1981; i: 244-6.

-
- 16 Bowie EJW, Thompson JH Jr, Pascuzzi CA, et al: Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963; 62: 416-30.
- 17 Lechner K: A new type of coagulation inhibitor. *Thromb Diath Haemorrh* 1969; 21: 482-99.
- 18 Feinstein DI, Rapaport SI: Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb* 1972; 1: 75-95.
- 19 De Wolf F, Carreras LO, Moerman P, et al: Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss and a lupus anticoagulant. *Am J Obstetrics Gynecol* 1982; 142: 829-34.
- 20 Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al: Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; ii: 1211-4.
- 21 Hughes GRV: The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 3: 85-6.
- 22 Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE: The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 486-9.
- 23 Thiagarajan P, Pengo V, Shapiro SS: The use of the dilute Russell viper venom time for the diagnosis of lupus anticoagulants. *Blood* 1986; 68: 869-74.
- 24 Bevers EM, Galli M, Barbui T, et al: Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb Haemost* 1991; 66: 629-32.
- 25 Arnout J, Vermeylen J: Current status and implications of autoimmune antiphospholipid antibodies in relation to thrombotic disease. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 931-42.
- 26 Arnout J: Antiphospholipid syndrome: diagnostic aspects of lupus anticoagulants. *Thromb Haemost* 2001; 86: 83-91.
- 27 Razo D: Síndrome antifosfolípidos y anticoagulante lúpico, anticuerpos antifosfolípidos. *Rev Mex Patol Clin* 2000; 47: 168-71.
- 28 Misita CP, Moll S: Antiphospholipid antibodies. *Circulation* 2005; 112: e39-e44.
- 29 Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al: International classification criteria for antiphospholipid syndrome: synopsis of a post-conference workshop held at the ninth international (Tours) aPL symposium. *Lupus* 2001; 10: 457-60.
- 30 Cervera R, Asherson RA: Clinical and epidemiological aspects in the antiphospholipid syndrome. *Inmunobiol* 2003; 207, 5-11.
- 31 Sammaritano LR: Antiphospholipid syndrome: review. *South Med J* 2005; 98: 617-25.

-
- 32 Cervera R: Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies. *Thromb Res* 2004; 114: 501-7.
- 33 Report of an International Workshop: International Consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-11.
- 34 Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S: Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 440-3.
- 35 Greaves M: Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999; 353: 1348-53.
- 36 Shapiro SS: Lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies: personal reminiscences, a little history, and some random thoughts. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 831-33.
- 37 Zuckerman E, Toubi E, Shiran A, et al: Anticardiolipin antibodies an acute myocardial infarction in non systemic lupus erithematosus patients: a controlled prospective study. *Am J Med* 1996, 171: 381-6.
- 38 Obermoser G, Bitterlich W, Kunz F: Clinical significance of anticardiolipin an anti β 2 glycoprotein I antibodies. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135: 148-53.
- 39 Roubey RAS, Hoffman M: From antiphospholipid syndrome to antibody-mediated thrombosis. *Lancet* 1997; 350: 1491-3.
- 40 Shoenfeld Y: Systemic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003; 12: 497-8.
- 41 Petri M: The lupus anticoagulant is a risk factor for myocardial infarction (but not atherosclerosis). *Thromb Haemost* 2004; 114: 593-595.
- 42 de Pablo P, Ramírez A, Cortina E, et al: Increased fibrin polymerization rate in patients with primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Clin Appl Thrombosis* 2003; 9: 221-5.
- 43 Galli M, Luciani D, Bertolini G: Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101: 1827-32.
- 44 Galli M, Finazzi G, Norbis F: The risk of thrombosis in patients with lupus anticoagulants is predicted by their specific coagulation profile. *Thromb Haemost* 1999; 81: 695-700.
- 45 ACC/AHA: Guidelines for the management of patients with ST-Elevation myocardial Infarction. *Circulation* 2004; 110: 1-49.

⁴⁶ Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-13.

⁴⁷ Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-69.

⁴⁸ Rosner E, Pazner R, Lusky A, et al: Detection and quantitative evaluation of lupus circulating anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 1987; 57: 144-7.