



INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO COMO MANIFESTACIÓN DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDICO.

Dr. Gabriel Pérez Baztarrica.

Tutor

Dr. Leonardo Bermúdez.

Autor

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.

CARRERA DE ESPECIALISTA

Buenos Aires-Argentina

Mayo de 2016

Índice

Contenido

Resumen.....	1
1. Introducción.....	2
1.1 Motivo de selección de tema.....	5
1.1.1 Objetivo General.....	5
1.1.2 Objetivo Específicos.....	5
1.2 Historia del síndrome antifosfolípídico.....	6
1.3 Trombofilias.....	9
1.3.1 Definición.....	10
1.3.2 Clasificación.....	10
1.3.3 A quién estudiar y qué estudiar.....	12
2. Síndrome Antifosfolípídico.....	15
2.1 Definición.....	16
2.2 Epidemiología.....	16
2.3 Clasificación.....	17
2.4 Fisiopatología.....	19
2.5 Manifestaciones clínicas.....	22
2.6 Criterios para diagnóstico.....	27
2.7 Evaluación del riesgo de trombosis.....	30
2.8 Síndrome Antifosfolípídico Catastrófico.....	31
2.9 Tratamiento.....	33
2.10 Prevención.....	36
2.11 Evolución y pronóstico.....	38
3. Síndrome Antifosfolípídico y su relación con el Infarto agudo de miocardio....	39

3.1	Anticuerpo antifosfolípido como marcador de riesgo cardiovascular.....	39
3.2	Fisiopatología de la aterosclerosis en el SAF, inflamación, ruptura y erosión	41
3.3	Infarto agudo de miocardio como primera manifestación del síndrome antifosfolípido.....	46
3.4	Anticuerpo antifosfolípido y eventos coronarios recurrentes.....	48
3.5	Nuevos anticuerpos antifosfolípidos, predictores de eventos adversos en pacientes con síndrome coronario agudo.....	52
3.6	Relación de los anticuerpos antifosfolípidos después de intervenciones coronarias percutáneas.....	56
4.	Caso clínico.....	59
5.	Conclusiones	75
6.	Bibliografía.....	77
7.	Anexo: Glosario.....	85

Resumen.

El síndrome Antifosfolípido se define por la aparición de trombosis venosas y arteriales a menudo múltiples y pérdidas fetales recurrentes. Acompañadas con frecuencia por una trombocitopenia moderada, (1) complejo clínico patológico caracterizado, por presencia de anticuerpos antifosfolípidos, principalmente, anticardiolipina (ACL), anti Beta2 Glicoproteína I (AntiB2GPI) y el anticoagulante lúpico (AL). Se ha demostrado la relación entre los anticuerpos antifosfolípidos y la aterosclerosis acelerada, asociado a un estado de hipercoagulabilidad. Existen reportes de casos publicados en los cuales se presentaron situaciones de gran morbilidad de pacientes sobre todo en edades jóvenes, con o sin factores de riesgos cardiovasculares. Los de síndrome coronario agudo en todas sus presentaciones,(angina inestable, infarto epicárdico, subendocárdico, T e indeterminado) fueron manejados con el tratamiento estándar para dicha patología, en los cuales hubo recurrencia del cuadro clínico inicial que finalmente fue atribuido a autoinmunidad subyacente y es ahí donde la sospecha clínica determina la evolución de estos pacientes.

En esta revisión se presenta el análisis detallado de la evidencia en favor de la interacción de las dos entidades, pasando por una breve introducción sobre el diagnóstico del Síndrome Antifosfolípido, fisiopatología, interacción con el Infarto Agudo de Miocardio, tratamiento y pronóstico. Se pretende determinar la prevalencia de estos marcadores inmunológicos en individuos con enfermedad vascular sintomática y de esta forma sustentar la base de futuros estudios para establecer la necesidad de screening inmunológico como factor de riesgo cardiovascular. (2)

Palabras Claves: Anticuerpos Antifosfolípidos, Aterosclerosis, Síndrome Coronario Agudo.

1. Introducción.

El Síndrome Antifosfolípídico (SAF), es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por trombosis venosa y/o arterial y pérdida de embarazo en asociación con la presencia en la circulación de anticuerpos. Es la trombofilia adquirida más frecuente. La trombosis coronaria como una manifestación del síndrome antifosfolípídico es muy rara. Dentro de las manifestaciones más frecuentes cardiovasculares incluye la disfunción valvular por engrosamiento y vegetaciones tromboticas, síndrome coronario en todas sus presentaciones clínicas; miocardiopatías, trombosis, reestenosis de bypass coronario y stent coronario. (3)

La incidencia y prevalencia de infarto es mayor en poblaciones mayores a 45 años, asociada a factores de riesgo cardiovascular. El infarto de miocardio asociado al síndrome antifosfolípídico ocurre y se manifiesta por lo general en poblaciones jóvenes, es decir menores a 45 años, con o sin factores de riesgo, en donde la presencia de estos anticuerpos, asociado a un estado de hipercoagulabilidad, acelera la aterosclerosis y la formación de placa, la cual puede romperse o erosionarse. (4,5)

Tras un seguimiento de cinco años de los mil pacientes en el proyecto Euro-fosfolípido, el infarto de miocardio constituyó el 1 % del total de las manifestaciones clínicas, murieron cincuenta y tres pacientes. El 19 % se lo atribuyó al infarto de miocardio. (6)

Es importante mencionar otros actores involucrados en estas patologías, como el endotelio que consiste en una mono capa de células nucleadas. Son células poligonales con cierta heterogeneidad estructural y orientadas siguiendo la dirección del flujo, con un espesor 10-15 cm, su masa equivale a cinco corazones normales y su área a seis canchas de tenis, recubre la superficie interna de toda la vasculatura ocupando un área que mide

alrededor de 1200 m². El endotelio desempeña importantes funciones en la regulación, mantenimiento y control de las funciones cardiocirculatorias a través de la producción y liberación de múltiples sustancias de acción autocrina y paracrina, que participan en la vasorregulación (vasodilatación y vasoconstricción) y mantenimiento del tono vasomotor basal, en la coagulación, y en la fibrinólisis. (7)

No podemos dejar de mencionar la hemostasia que significa prevención de la pérdida de sangre. Siempre que se lesiona o se rompe un vaso, la hemostasia se consigue mediante diversos mecanismos:

1. El espasmo vascular. Consiste en un espasmo miógeno local y de factores humorales locales de los tejidos traumatizados y de las plaquetas. Se ocupan de la mayor parte de la vasoconstricción al liberar el vasoconstrictor tromboxano A₂.
2. La formación de un tapón de plaquetas.
3. La formación de un coágulo debido a la coagulación de la sangre. Ya sea por la vía extrínseca, que comienza con el traumatismo de la pared vascular y de los tejidos adyacentes; o por la vía intrínseca, que se inicia en la propia sangre.
4. La proliferación final de tejido fibroso dentro del coágulo sanguíneo para cerrar de forma permanente el agujero del vaso, el plasminógeno (o profibrinolisisina). Cuando este se activa, por la liberación de los tejidos lesionados y el endotelio vascular de un poderoso activador llamado, activador del plasminógeno tisular (t-PA) se convierte en una sustancia llamada plasmina (o fibrinolisisina), digeridas contra las fibras de fibrina a disolver el coágulo.(8)

La disfunción endotelial puede definirse como un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial, que predispone a la inflamación, la vasoconstricción y el incremento de la permeabilidad vascular. Puede facilitar el desarrollo de arteriosclerosis. Es una enfermedad inflamatoria en la que los mecanismos inmunes interactúan con los factores de riesgo cardiovasculares (hipercolesterolemia, hipertensión, diabetes, obesidad, etc.) para iniciar, propagar, y activar las lesiones en el árbol arterial, la ruptura o erosión, agregación plaquetaria y trombosis. (9,10)

1.1 Motivo de selección del tema.

El interés en realizar una tesis sobre la asociación del infarto de miocardio y el síndrome antifosfolipídico, se dio a la presencia de un caso clínico de una paciente de cuarenta y dos años de edad en nuestra institución. Dicha paciente debuta con trombosis de vena oftálmica, seguido de síndrome coronario agudo, angioplastia a tercio medio de la arteria descendente anterior (DA), con múltiples internaciones por angina. En contexto de reestenosis y trombosis del stent. Por último con cirugía de revascularización miocárdica. Posteriormente explicaremos el cuadro clínico con más detalles, del cual aprendimos y continuamos aprendiendo, que existen otros factores de riesgo como son los anticuerpos antifosfolípidicos, que no son los tradicionales, y en combinación o no con estos también predisponen a la aterosclerosis, a la enfermedad coronaria, al infarto de miocardio y a la hipertensión arterial pulmonar.

1.1.1 Objetivos generales.

Conocer la asociación y efectos de los anticuerpos antifosfolípidicos en el síndrome antifosfolipídico y el infarto agudo de miocardio.

1.1.2 Objetivos específicos.

- 1.** Conocer la incidencia y prevalencia del síndrome antifosfolipídico y el infarto agudo de miocardio.
- 2.** Entender los mecanismos fisiopatológicos por el cual los anticuerpos antifosfolípidicos aceleran la aterosclerosis.
- 3.** Identificar y conocer a los pacientes con esta asociación clínica.
- 4.** Conocer el tratamiento, pronóstico, seguimiento de estos pacientes.

1.2. Historia del síndrome antifosfolípido (SAF).

En el Hospital St. Thomas de Londres, Graham Hughes con sus colaboradores Boey, Colaco, Gharavi, Elkon y Loizou al estudiar treinta y uno de sesenta pacientes con lupus y otras enfermedades del tejido conjuntivo, demuestran claramente la asociación de trombosis, trombocitopenia, abortos recurrentes, enfermedad neurológica, anticoagulantes lúpico, livedo reticulares, más florida en rodilla. Realizaron la primera publicación al respecto en el British Medical Journal el 8 de octubre de 1983, a la cual se llamó síndrome anticardiolipina. (11)

Munther Khamashta y Cols, describieron en 1990, en la revista *Lancet*, la asociación de anticuerpos anticardiolipina y el compromiso de las válvulas cardíacas. Asherson describe en 1992 el síndrome antifosfolípido catastrófico como causal de la falla de multiórganos de tipo agudo, y en 1998 una serie de investigadores definieron los criterios en cincuenta pacientes en la revista *Medicine*. (11)

Tabla 2.1 Conferencias Internacionales del SAF. (11)

Año	Ciudad
1984	Londres, Reino Unido.
1986	Londres, Reino Unido.
1988	Kingston, Jamaica.
1990	Sirmione, Italia.
1992	San Antonio, Estados Unidos.
1994	Lovaina, Bélgica.
1996	Nueva Oleáns, Estados Unidos.

1998	Saporo, Japón.
2000	Tours, Bélgica.
2002	Giardini Naxos, Taormina (Sicilia), Italia. Sydney, Australia.
2004	Florenca, Italia.
2007	Galventone, Estados Unidos.

Una serie de investigadores europeos en el área del lupus y del síndrome antifosfolipídico conformaron en 1999 el Euro-Phospholipid-Project Group, y diseñaron un proyecto de tipo multicéntrico y prospectivo en veinte centros de investigación universitarios de nivel terciario. Se estudió a mil pacientes consecutivos no seleccionados.

(11)

Los diagnósticos que observaron en su cohorte se estudiaron desde 1990 hasta 1999, en siete centros de reumatología, seis centros de inmunología y enfermedades autoinmunes, cinco centros de medicina interna y dos centros de hematología y homeostasis. (11) La cohorte estaba conformada por ochocientos veinte pacientes femeninas y ciento ochenta pacientes masculinos, con un promedio de edad de 42 años. El síndrome catastrófico ocurrió en el 0,8% de los pacientes, y se observó una serie de manifestaciones trombóticas.

Los pacientes con lupus y síndrome antifosfolipídico secundario observaron más episodios de artritis y livedo reticularis, trombocitopenia y leucopenia. Los pacientes masculinos tenían más frecuentemente infarto del miocardio, epilepsia y trombosis arterial en los miembros inferiores y los pies. En veintiocho pacientes (el 2,8%), la enfermedad se inició antes de los quince años y estos pacientes presentaban más corea y trombosis yugular

que los otros pacientes. En ciento veintisiete pacientes, la enfermedad ocurrió después de los cincuenta años, la mayoría de los casos ocurrió en hombres. Estos pacientes tenían más angina y accidentes cerebrovasculares, pero tenían una frecuencia baja de livedo reticularis.

(11)

Tabla 2.2 Proyecto Euro Fosfolípido. (11)

Enfermedad	Numero	%
SAF primario	531	53,1
Lupus Eritematoso Sistémico	362	36,2
Síndrome de Lupus Like	50	5
Síndrome de Sjogren primario	22	2,2
Artritis Reumatoide	18	1,8
Esclerosis Sistémica	7	0,7
Vasculitis Sistémica	7	0,7
Dermatosis	5	0,5

1.3. Trombofilias

1.3.1 Definición.

Son desordenes del mecanismo hemostático donde se demuestra una predisposición anormal a la trombosis. Puede manifestarse como un evento tromboembólico espontáneo en el territorio venoso y ocasionalmente arterial, con una tendencia variable a la recurrencia. Siendo multifactorial como resultado de la conjunción de varios factores genéticos, ambientales y de condiciones adquiridas que determinan la expresión clínica individual.

(12)

1.3.2 Clasificación. (12, 13)

Tabla 3.2.1

Hereditarias	Adquiridas
Deficiencia de antitrombina	Síndrome antifosfolípido (SAF)
Deficiencia de proteína C	Resistencia a la proteína C activada (RPCA) adquirida
Deficiencia de proteína S	Hiperhomocisteinemia (HHcy)
Factor V Leiden (FVL)	
Protrombina G20210A (PT20210)	
Hiperhomocisteinemia (HHcy) / Homocistinuria	

Debe tenerse siempre presente las enfermedades sistémicas que pueden asociarse o predisponer a eventos trombóticos. Como neoplasias hematológicas y no hematológicas, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunes, etc. Algunos tratamientos específicos también predisponen a la trombosis, por ejemplo : L-Asparaginasa, talidomida, hormonoterapia, etc. (12)

Existen ciertas alteraciones, como el polimorfismo del promotor del gen del PAI (inhibidor del activador del plasminógeno), la variante termolábil de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR-C677T), el aumento de los factores VII, VIII, IX, XI, polimorfismos de factor XIII, polimorfismos de glicoproteínas de la membrana plaquetaria y la lipoproteína (a); que si bien han mostrado en estudios individuales alguna relación con patología trombótica, no hay suficiente evidencia que justifique incluirlas en el algoritmo de estudio de pacientes con sospecha de trombofilia. (12)

Según el riesgo trombótico asociado, esta se clasifican en:

Tabla 3.2.2 (12, 13, 14)

Trombofilias de alto riesgo	Trombofilias de bajo riesgo
Síndrome antifosfolípido	Factor V Leiden heterocigota
Deficiencia de antitrombina	Protrombina G20210A heterocigo
Deficiencia de proteína C	RPCA adquirida
Deficiencia de proteína S	HHcy
Factor V Leiden homocigota	

Protrombina G20210A homocigota	
Dobles heterocigotas (Factor V Leiden / Protrombina G20210A) y combinadas.	

1.3.3 A quién estudiar y qué estudiar. (12)

Tabla 3.3.1

<p>TEV antes de los cincuenta años.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Espontáneo o desproporcionado a factor desencadenante. • Que ocurre bajo tromboprofilaxis adecuada. • TEV con fuerte historia familiar. • TEV asociado a estrogénoterapia o embarazo/puerperio. 	<p>Inhibidor lúpico (IL), Anticuerpo anticardiolipina (ACL), Anticuerpo anti beta 2 glicoproteína 1(AntiB2GPI), Antitrombina (AT), Proteína C (PC), Proteína S (PS), RPCA / FV Leiden – Protrombina G20210A – HHcy</p>
<p>Trombosis venosa superficial recurrente sin causa antes de los cincuenta años.</p>	<p>AT – PC – PS</p>
<p>Trombosis de vena central o ramas de la retina sin factores de riesgo vascular en menores de cuarenta y cinco años.</p>	<p>IL, ACL, anti-B2GPI – HHcy</p>
<p>Trombosis venosa esplácnica en ausencia de factores locales.</p>	<p>AT – PC – PS</p> <p>IL, ACL, AntiB2GPI – RPCA / FV Leiden – Protrombina G20210A</p> <p>Screening de hemoglobinuria paroxística nocturna y mutación Jak2 V617F</p>
<p>Trombosis de senos venosos cerebrales en</p>	<p>AT – PC – PS</p>

ausencia de factores regionales.	IL, ACL, AntiB2GPI – RPCA / FV Leiden – Protrombina G20210A – HHcy
TVP de miembro superior y/o cuello antes de los cincuenta años, no asociada a catéter o compresión.	IL, ACL, AntiB2GPI – RPCA / FV Leiden – Protrombina G20210A – HHcy
Dos o más abortos antes de las diez semanas de embarazo (embrionarias), en ausencia de causa genética.	IL, ACL, AntiB2GPI FV Leiden – Protrombina G20210A
Un aborto de más de diez semanas de feto sin malformaciones y sin causa gineco-obstétrica que se explique, o insuficiencia vascular placentaria, caracterizada por: 1) Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes de la semana 34, debidos a: 1.- Eclampsia o pre-eclampsia severa; hallazgos reconocidos de insuficiencia placentaria (anormalidad del test de no stress o del doppler fetal sugerentes de hipoxemia, oligohidramnios, peso menor al percentil 10 para edad gestacional) 2.- Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (abruptio placentario). No hay	IL, ACL, AntiB2GPI RPCA / FV Leiden – Protrombina G20210A – PS – HHcy AT – PC

evidencias hasta la fecha con respecto a la utilidad del estudio de trombofilia en pacientes que presentan fallas de implantación.	
Pacientes con trombosis arterial antes de los cincuenta años, en ausencia de factores de riesgo cardiovascular.	IL, ACL, AntiB2GPI – HHcy
Pacientes asintomáticos con historia familiar positiva (individualizado).	IL, ACL, AntiB2GPI – AT – PC – PS – RPCA / FV Leiden – Protrombina G20210A

2. Síndrome Antifosfolípido.

2.1 Definición.

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un desorden trombofílico autoinmune y sistémico. Predispone a la aparición de trombosis venosas y arteriales, a menudo múltiples y a las pérdidas fetales recurrentes, acompañadas con frecuencia por una trombocitopenia moderada, en presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) que ejercen una actividad directa pro inflamatoria y pro coagulante sobre la superficie del endotelio. (1,12)

2.2 Epidemiología.

Los anticuerpos anticardiolipina a títulos bajos existen en el 2 al 7% de los donantes de sangre normales, se encuentran títulos entre moderados y altos de anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico en el 0,2% de las personas. La prevalencia de pruebas positivas aumenta con la edad. Entre el 60 y el 80% de los pacientes con SAF son mujeres. La enfermedad familiar resulta frecuente, pero la tipificación HLA (antígenos leucocitarios humanos) de los pacientes no ha revelado un único perfil consistente. Los anticuerpos del isotipo IgA probablemente sean más frecuentes en los individuos de origen Africano que en los de origen Europeo. (16)

Algunas estimaciones indican que la incidencia de la SAF es de alrededor de cinco nuevos casos por cada cien mil personas al año y la prevalencia es de alrededor de cuarenta a cincuenta casos por cada cien mil personas. El aPL es positivo en aproximadamente el 13% de los pacientes con ictus, 11% con infarto de miocardio, 9,5% de los pacientes con trombosis venosa profunda y el 6% de los pacientes con pérdida del embarazo. La tasa anual de trombosis es alrededor del 3.8% en pacientes con APLS. La prevalencia de la

SAF catastrófico es escasa (menos del 1% de los casos de SAF) pero su resultado es potencialmente mortal. (16)

2.3 Clasificación.

Se clasifica en síndrome antifosfolipídico primario, en el cual no está asociado a ninguna otra patología. En un seguimiento de nueve años de ciento veintiocho pacientes, solo el 8% desarrolló lupus. Si se asocia a diversas patologías estamos hablando de síndrome antifosfolipídico secundario como: (1)

- Las enfermedades autoinmunes sistémicas: Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren primario, dermatitis y polimiositis, vasculitis como poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behçet y policondritis. (1,20)
- Infecciones: Virales como infección por VIH, mononucleosis, rubéola, parvovirus, hepatitis A, B, C, paperas. Bacterianas como sífilis, enfermedad de Lyme, tuberculosis, lepra, endocarditis infecciosa, fiebre reumática y Klebsiella. Protozoos como malaria y toxoplasmosis. (1,20)
- Neoplasias malignas: Tumores sólidos de pulmón, colon, cuello uterino, próstata, hígado, riñón, timo, esófago, maxilar, ovario y mama.
- Hematológicas: Leucemias mieloides y linfáticas, policitemia vera y mieloma.
- Enfermedades linfoproliferativas: Enfermedad de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin, Linfosarcoma, síndrome de Sezary/linfoma células T cutáneo.
- Paraproteinemias: Gammopatías monoclonal, macroglobulinemia de Waldenström y mieloma.
- Condiciones no malignas hematológicas: Púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de células falciformes, anemia perniciosa. (1,20)

- Fármacos: Procainamida, fenotiazinas, etosuximida, clorotiazida, quinina, anticonceptivos orales, terapias anti-TNF α .
- Otras condiciones: Diabetes mellitus, enfermedad de tiroides autoinmune, enfermedades inflamatorias intestinales, diálisis, síndrome de Klinefelter, síndrome de Ehlers-Danlos. (1)

2.4 Fisiopatología.

A pesar de la fuerte asociación entre trombosis y aPL, el papel patógeno de estos anticuerpos en el desarrollo de trombosis no ha sido aclarado completamente. Los datos disponibles indican que muchos de los auto anticuerpos asociados con SAF son dirigidos contra un número de proteínas del plasma y proteínas expresadas eno sobre la superficie de las células endoteliales vasculares o las plaquetas. En el siguiente cuadro detallamos la posible fisiopatogenia de los aPL. (15)

Tabla 2.4.1 Posible fisiopatogenia de los aPL. (1)

Inhibición de reacciones anticoagulantes
Inhibición de la actividad anticoagulante de β 2GPI
Inhibición de la vía de la proteína C
Inhibición de la activación de la proteína C
Inhibición de la proteína C activada
Inhibición de la actividad antitrombina
Desplazamiento de anexina A5
Eventos mediada por células
En las células endoteliales
Actividad pro coagulante de la célula endotelial
Aumento de la expresión y la activación del factor tisular
Expresión de moléculas de adhesión
Fibrinólisis deteriorada

Desregulación de los eicosanoides
Disminuida endotelial de la producción de prostaciclina
Aumento de la producción de tromboxano A2.
Función deteriorada de la óxido nítrico sin tasa endotelial
En los monocitos
Expresión de factor tisular
Aumentar el estrés oxidativo
En las plaquetas
Activación/agregación plaquetaria
En células dendríticas plasmocitoides
Aumento de la expresión de receptores de tipo toll-like 7 y 8.

Las coagulopatías por otros mecanismos como deficiencias hereditarias de proteína C, proteína S o antitrombina III; mutaciones del factor V [A506G, factor V Leiden], la protrombina[G20210A] o la metileno tetrahidrofolato reductasa [MTHFR C677T, hiperhomocisteinemia]; pueden aumentar todavía más el riesgo de trombosis de los pacientes con anticuerpos aPL.(12)

En concreto los principales antígenos diana reportados en pacientes con SAF incluyen beta-2-glicoproteína1 (b2GPI), protrombina y anexina V. Otros antígenos putativos son la trombina, proteína C, proteína S, trombomodulina, activador del plasminógeno tisular, quininógenos de alto o bajo peso molecular, precalicreína, el factor VII / VIIa, el factor XI, factor XII, componente del complemento C4, proteoglicanos heparán sulfato, heparina, lipoproteínas de baja densidad oxidada. (17, 18)

El principal auto antígeno se siente atraído por fosfolípidos cargados negativamente (PL (-)).

Expuesto en el lado exterior de la célula membrana en grandes cantidades, sólo en circunstancias especiales, tales como daño o apoptosis -por ejemplo endotelial celular- o después de la activación, por ejemplo, plaquetas.

Además, la producción o inhibición de factor tisular activa la extrínseca coagulación vía. Mientras que la disminución simultánea de la producción de la prostaciclina induce vasoconstricción, la agregación causa mayor producción de tromboxano A2 con mayor activación de las plaquetas, trombocitopenia y aumento de la adhesión al colágeno. (19)

2.5 Manifestaciones clínicas.

El cuadro clínico de la SAF se caracteriza por trombosis a cualquier nivel del territorio vascular venoso y arterial, afecta a todos los tamaños y se asocia con pérdidas fetales y trombocitopenia. Cualquier combinación de eventos vasculares oclusivos puede ocurrir en el mismo individuo y el intervalo de tiempo entre ellos también varía considerablemente de semanas a meses o inclusive años. Tras un seguimiento de cinco años a mil pacientes con SAF en el "proyecto Euro-fosfolípido", las manifestaciones más frecuentes incluyen: Trombocitopenia 3,7%, livedo reticularis 2,6%, accidente cerebrovasculares 2,4%, ataques isquémicos transitorios 2,3%, TVP 2,1%, embolia pulmonar 2,1%, epilepsia 1,7%, vegetaciones válvula 1,4% y MI 1%, entre otros.(1,21)

Dentro de las manifestaciones cardiacas más frecuentes tenemos la endocarditis trombotica de origen no bacteriano, ubicada en el lado atrial a nivel mitral y ventricular y vascular a nivel aórtico. Siendo fuente importante de émbolos sistémicos el engrosamiento valvular, debido a la deposición de inmune complejo, que puede conducir a vegetaciones y a la disfunción de la válvula. Esta es la alteración eco cardiográfica más frecuente, la más afectada es la mitral, seguida de la aortica. Como consecuencia la insuficiencia ocurre en un 22% de los pacientes con SAF y en el 26% asociado a lupus, la insuficiencia aortica ocurre en un 10%. La estenosis es muy rara. La disfunción ventricular es el resultado de isquemia por aterosclerosis acelerada por la reacción cruzada entre aPL y anti-LDL oxidada, la re-estenosis post-angioplastia, la trombosis de bypass y de pequeños vasos como ocurre en el SAF, la formación trombo intracardiaco. Más frecuentes en cámaras derechas. Se observó una correlación entre los niveles séricos de ACL y anti B2GPI y la incidencia y severidad del SCA y Stroke.(22,24)

La trombosis venosa se presenta típicamente como TVP de las extremidades inferiores en el 30 y el 55%. Más de la mitad se acompaña de episodios asintomático de TEP, menos frecuentes venas intracraneales, cava superior e inferior, renal, hepáticas, portal y retiniana. (23) La trombosis arterial es menos frecuente, lo más común es el Stroke 13%, AIT 7%, IAM 3%. Se debe de pensar en SAF cuando ocurre en individuos sin o con factores reales para aterosclerosis, como la presencia de diabetes II, sedentarismo, sobrepeso, hipertensión arterial, dislipidemia, y estrés. En nuestra paciente es menos frecuente a nivel renal, subclavio, mesentérico, retiniano, axilar, iliaco, femoral entre otras. Los mayores eventos venosos están asociados a IL, y los arteriales a ACL y anti B2GP1.

El aPL puede aparecer en diferentes escenarios: En pacientes "portadores asintomáticos" para el aPL, en SAF "clásico" con trombosis arterial o venosa recurrente, en SAF no-trombótica de manifestaciones como la trombocitopenia, anemia hemolítica o livedo reticularis) o, en un pequeño subgrupo de pacientes como una forma potencialmente mortal caracterizada por un rápido desarrollo de micro trombosis que llevaron al fracaso multiorgánico. Esto último se denomina SAF catastrófico. (25)

Tabla 2.51 Manifestaciones más comunes en la SAF, según el "proyecto Euro-fosfolípido". (1,6)

Manifestación	%
Trombosis periférica	
Trombosis venosa profunda	38.9
Tromboflebitis superficial en piernas	11.7
Trombosis arterial en las piernas	4.3

Trombosis venosa en brazos	3,4
Trombosis arterial en brazos	2.7
Trombosis de la vena subclavia	1.8
Manifestaciones neurológicas	
Migraña	20.2
Accidente cerebrovascular	19.8
Ataque isquémico transitorio	11.1
Epilepsia	7.0
Demencia multiinfarto	2.5
Corea	1.3
Encefalopatía aguda	1.1
Manifestaciones pulmonares	
Embolia pulmonar	14.1
Hipertensión pulmonar	2.2
Micro trombosis pulmonar	1.5
Manifestaciones cardiacas	
Engrosamiento y disfunción de la válvula	11.6
Infarto de miocardio	1
Angina de pecho	2.7
Miocardiopatía	2.9
Vegetaciones	2.7
Re trombosis bypass coronario	1.1
Manifestaciones intrabdominales	

Manifestaciones renales (trombosis glomerular, infarto renal, trombosis de la arteria renal, trombosis de la vena renal)	2.7
Manifestaciones gastrointestinales (isquemia mesentérica o esofágica)	1.5
Infarto esplénico	1.1
Manifestaciones cutáneas	
Livedo reticularis	24.1
Úlceras	5.5
Lesiones pseudovasculítica	3.9
Gangrena digital	3.3
Necrosis cutánea	2.1
Manifestaciones osteoarticulares	
Artralgia	38.7
Artritis	27.1
Necrosis avascular del hueso	2.4
Manifestaciones oftalmológicas	
Amaurosis fugaz	5.4
Trombosis de la arteria retiniana	1.5
Manifestaciones de Otorrinolaringología	
Perforación del tabique nasal	0.8
Manifestaciones hematológicas	
Trombocitopenia (< 100.000/ μ l)	29.6

Anemia hemolítica	9.7
Manifestaciones obstétricas (mujer embarazada = 590)	
La eclampsia	9.5
Preeclampsia	4.4
Desprendimiento placentario	2.0
Manifestaciones fetales (embarazos = 1580)	
Pérdidas fetales tempranas (< 10 semanas)	35.4
Pérdida fetal tardía (= 10 semanas)	16.9
Nacidos vivos	47.7
Prematuros	10.6

2.6 Criterios para diagnóstico.

En 1999, se estableció un criterio de clasificación preliminar después de un taller de expertos celebrada en Sapporo, Japón. Recientemente, otro taller se celebró en Sydney, Australia, en el cual los expertos propusieron algunas modificaciones a los criterios anteriores, como la inclusión de los anticuerpos anti- β 2GPI. Aunque no hay nuevos criterios clínicos agregados, hay algunas características particulares asociadas al SAF. Estas incluyen la participación de válvula cardiaca, la livedo reticularis, la trombocitopenia, y la nefropatía por SAF. (3)

IL es más específico para el diagnóstico de SAF, y es un fuerte predictor de la aparición de trombosis. El fenómeno es causado por la presencia de inmunoglobulinas IgA, IgG, IgM o una mezcla de ellas que interfieren con los test de la coagulación. Esto depende de los fosfolípidos, el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activada, el tiempo de veneno de la víbora de Russel diluido, el tiempo de textarina y el tiempo de coagulación de Koalin. Los ACL son altamente sensibles el 90%, pero poco específicos para SAF; las plaquetas de estos pacientes tienen aumentada la expresión de glicoproteína IIb-IIIa, que estimula la agregación plaquetaria e incrementa la síntesis de tromboxano A2. (3)

Tabla 2.6.1 Criterios de diagnóstico para SAF. (1,25)

De acuerdo a los criterios de diagnóstico abajo mencionados, nuestra paciente tiene los siguientes:

Clínico: Trombosis de la vena oftálmica derecha.

Obstétricos: Dos partos prematuros.

Laboratorio: Anticuerpo anticardiolipina IgG 49.8 GLP.

Criterio clínico
- Trombosis vascular.
Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venoso, en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe confirmarse mediante estudios de imagen, de Doppler o histopatología. Con excepción de la trombosis venosa superficial. Para la confirmación histopatológica, la trombosis debe estar presente sin evidencia significativa de inflamación en la pared del vaso.
- Morbilidad de embarazo.
a. Uno o más muertes inexplicadas de un feto morfológicamente normal más allá de la décima semana de gestación; con morfología fetal normal documentada por ultrasonido o por examen directo del feto.
b. Uno o más nacimientos prematuros de un recién nacido morfológicamente normal antes de las treinta y cuatro semanas de gestación debido a: Eclampsia o preeclampsia severa definida según las definiciones estándar, o reconocidas características de insuficiencia placentaria.
c. Tres o más abortos consecutivos, inexplicables y espontáneos antes de la décima semana de gestación. Con anomalías anatómicas u hormonales maternas y paternas y con causas maternas cromosómicas excluidas.
Criterio de laboratorio.
1. Anticuerpos anticardiolipina de isotipo IgG o IgM en suero o plasma, presente en

el título de media o alto (es decir, > 40 GPL o MPL, o > el percentil 99, o > media + 3 de 40 controles sanos). En dos o más ocasiones, por lo menos doce semanas de diferencia, medido por un ensayo inmunoenzimático estandarizados.

2. Anticoagulante lúpico presente en el plasma, en dos o más ocasiones separado, por lo menos doce semanas. Detectada según las directrices de la sociedad internacional de trombosis y hemostasia (Subcomité científico sobre Lupus anticoagulantes/fosfolípido-dependiente de anticuerpos).

3. Glicoproteína anti-β₂ -me anticuerpos de isotipo IgG o IgM en suero o plasma, presente en dos o más ocasiones, por lo menos doce semanas. Medición por un ensayo inmunoenzimático estandarizada, según los procedimientos recomendados.

El SAF definitivo está presente si se cumplen al menos uno de los criterios clínicos y uno de los criterios de laboratorio. Con la primera medición de la prueba de laboratorio realizada por lo menos doce semanas después de la manifestación clínica.

2.7 Evaluación del riesgo de trombosis.

Ha habido varios intentos para identificar el riesgo individual de la trombosis en pacientes positivos para el aPL. Un estudio de mujeres embarazadas con SAF informó que pacientes con positividad aPL triple (es decir, la positividad de IL, aCL y anti-β2GPI) tiene mayor riesgo de trombosis. El anticoagulante lúpico es un predictor más específico, pero menos sensible de trombosis, que los anticuerpos anticardiolipina. (1)

Recientemente una puntuación global de SAF (GAPSS) fue desarrollada en una cohorte de doscientos once pacientes, desde un único centro. GAPSS se deriva de la combinación de riesgo independiente para la trombosis y la pérdida del embarazo.

Finalmente, seis factores fueron incluidos en el modelo: IgG/IgM aCL (5 puntos), IgG/IgM anticuerpos anti-β2GPI (4 puntos), IL (4 puntos), IgG/IgM anti-fosfatidilserina – protrombina anticuerpos complejos (3 puntos), hiperlipidemias (3 puntos) y la hipertensión arterial (1 punto). Un valor de corte GAPSS de =10 puntos parece tener el mejor rendimiento de diagnóstico. Hasta la fecha, la puntuación de GAPSS no ha sido validada por otros grupos, pero es una herramienta prometedora para la evaluación del riesgo de trombosis en pacientes SAF. (1,26) La reducción del efecto de los factores de riesgo es especialmente importante, ya que la mera presencia de la APL puede ser insuficiente para generar trombosis o un "segundo golpe" que se requiere para que la trombosis que se produzca, además de los niveles elevados de anticuerpos. (27)

2.8 Síndrome antifosfolípido catastrófico.

Ese síndrome es una complicación rara, brusca, en potencia letal y se presenta en el 1% de los pacientes con SAF. Consiste en trombosis múltiples de vasos de mediano y pequeño calibre (tormenta trombótica), que ocurren a lo largo de un período de días (a pesar de la anticoagulación aparentemente adecuada), y causan ictus, infartos cardíacos, hepáticos, suprarrenales, pulmonares, renales, intestinales, y gangrena periférica, con subsiguiente falla multiorgánica. Puede ser provocada por una cirugía, una infección o cambios en la terapia de anticoagulación. (3)

Los criterios de clasificación preliminar SAFC fueron formulados en un taller en Taormina, Italia en 2002, durante el X Congreso Internacional sobre aPL. Posteriormente fueron publicados como una declaración de consenso en 2003, conformado por cuatro criterios. (1)

Tabla 2.8.1 Criterios diagnósticos. (1)

1. Evidencia de la implicación de tres o más órganos, sistemas y tejidos.
2. Desarrollo de manifestaciones simultáneamente o en menos de una semana.
3. Confirmación por la histopatología de la oclusión de los vasos pequeños en por lo menos un órgano o tejido.
4. Confirmación del laboratorio de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (lupus anticoagulante lúpico y anticardiolipina los anticuerpos).

El manejo de SAF catastrófico incluye un enfoque agresivo con un tratamiento combinado que contiene la anticoagulación con heparina, dosis altas de esteroides, recambio plasmático o las inmunoglobulinas intravenosas. Para los pacientes con SAF refractaria catastrófica, el Rituximab y eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra proteínas del complemento C5. Actualmente está aprobado para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna y es un procedimiento prometedor en el SAF catastrófico. (28)

2.9 Tratamiento.

La anticoagulación es el único tratamiento eficaz para el SAF. Se usan la Warfarina, la heparina no fraccionada y la heparina de peso molecular bajo, muchas veces junto con dosis bajas de ácido acetilsalicílico. La anticoagulación está indicada para los pacientes seropositivos con trombosis, y en las embarazadas seropositivas que han tenido abortos previos atribuibles al SAF. No está indicada para tratamiento profiláctico de los individuos seropositivos asintomáticos. (1)

Eliminación del aPL puede lograrse mediante varios regímenes terapéuticos incluyendo la administración de altas dosis de esteroides; la inmunosupresión (por ejemplo la ciclofosfamida) o el intercambio del plasma. Sin embargo, la disminución o eliminación, es temporal y los anticuerpos volverán rápidamente -dentro de 1 a 3 semanas- en la cesación de la terapia. Por lo tanto la terapia no debe ser principalmente dirigida a reducir efectivamente los niveles de aPL. El uso de inmunoterapia generalmente no está indicado, a menos que requiera para el tratamiento de situaciones agudas potencialmente mortales, tales como el SAF catastrófico. El riesgo de recurrencia de la trombosis se incrementa notablemente en los primeros seis meses después de la terapia de discontinuación, sugiriendo un fenómeno de "rebote". Por lo tanto para los pacientes que ya han experimentado eventos trombóticos, continuar el tratamiento con anticoagulantes es esencial. (28)

En los casos del primer evento venoso, de perfil bajo riesgo aPL o un conocido transitorio factor precipitante como anticonceptivos orales, anticoagulación podría limitarse de tres a seis meses. Los antiagregantes y evitar los factores desencadenantes, puede que sean lo suficientemente eficaces para la tromboprolifaxis del futuro. (28)

La anticoagulación a largo plazo con antagonistas de la vitamina K por vía oral como la Warfarina es el tratamiento de la piedra angular en la SAF. Sin embargo se han desarrollado nuevas terapias anticoagulantes orales durante los últimos años; estas terapias son inhibidores directos anti-Xa e incluido el rivaroxabán, apixaban y edoxabán, así como un inhibidor directo de la trombina dabigatrán. Aunque estas terapias son prometedoras para los pacientes con trombosis arterial o venosa, hay datos de SAF en ensayos clínicos prospectivos que generalmente no incluyen a estos pacientes. Es importante considerar que la presencia moderada de trombocitopenia severa en pacientes con trombosis en curso, no es una contraindicación para la anticoagulación. (29,30)

Los pacientes con SAF definida con un primer evento de trombosis venosa deben recibir tratamiento anticoagulante oral con un objetivo RIN de 2 a 3. Los pacientes con SAF definitivo, trombosis arterial y recurrencia, deben recibir tratamiento anticoagulante oral con un objetivo alrededor 3.0. O recibir una terapia combinada con antiagregantes, además de anticoagulación con un objetivo RIN entre 2.0 y 3.0 (32)

La trombocitopenia que ocurre durante el curso de la SAF, generalmente es leve y no requiere ninguna intervención activa. Sin embargo en una minoría de casos puede ser grave y refractaria a la terapia de la Prednisona. En estos casos la terapia inmunosupresiva (p.ej. Azatioprina), las inmunoglobulinas intravenosas o Rituximab pueden ser eficaces. (33)

Tabla 2.9.1 Recomendaciones terapéuticas Kelly. Tratado de Reumatología, 7ª edición, España, Elsevier, 2006, paginas 1261-1270. (28)

Título de anticuerpos	Circunstancias clínicas	Recomendación
Positividad moderada o alta	Asintomático	No tratamiento*
	Trombosis equívoca	Acido acetilsalicílico, 81 mg/día
	Trombosis venosa recurrente	Warfarina INR 2,5 indefinidamente
	Trombosis arterial	Warfarina INR 2,5 indefinidamente
	Primer embarazo	No tratamiento*
	No solo aborto antes de 10 semanas	No tratamiento*
	Abortos de repetición o aborto después de las 10 semanas, sin trombosis	Heparina a dosis bajas (5.000 U cada 12 h) o heparina de bajo peso molecular durante el embarazo, retirarla 6 a 12 semanas después del parto
	Abortos recurrentes o un aborto después de las 10 semanas, trombosis	Heparina no fraccionada o heparina de peso molecular bajo durante el embarazo, warfarina después del parto
	<i>Livedo reticularis</i>	No tratamiento**
	Úlceras en las piernas	Warfarina, INR 2,5
Negativo o positivo bajo	Nódulos o deformidad de las válvulas	No tratamiento efectivo conocido; anticoagulación si se demuestran trombos intracardíacos completa o émbolos
	Trombocitopenia con más de 50.000/mm ³	No tratamiento
	Trombocitopenia con 50.000/mm ³ o menos	Prednisona hasta 60 mg/día
	Trombosis venosa recurrente	Evaluación para deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina III, factor V Leiden; warfarina, INR 2,0 a 3,0 indefinidamente
	Trombosis arterial	Evaluación para homocistinemia, aterosclerosis, vasculitis; warfarina 2,5 indefinidamente
	Aborto recurrente	Evaluación para coagulopatías, otras causas de aborto; considerar heparina, 5.000 U c 12 h, o heparina de bajo peso molecular durante el embarazo; interrumpir de 6 a 12 semanas después del parto

*Se puede administrar ácido acetilsalicílico (81 mg/día).
**Se puede considerar la anticoagulación.

2.10 Prevención.

En pacientes con aPL que nunca han sufrido un evento trombótico (profilaxis primaria), debe haber intentos enérgicos para evitar o para tratar cualquier factor de riesgo asociado. Por ejemplo antihipertensivos, agentes reductores del colesterol, tratamiento de la nefritis activa, evitar el tabaquismo, el sedentarismo, etc.

Las decisiones individuales deben realizarse basadas en varios aspectos, incluyendo el perfil de aPL (tipo de anticuerpos, nivel y persistencia), la coexistencia de otros factores protrombóticos, la presencia de una subyacente enfermedad autoinmune (especialmente LES) y, potencialmente la puntuación de GAPSS. (1,26)

Se debe tener cuidado también con la administración de anticoagulantes orales. Puede haber un caso para el tratamiento profiláctico de individuos con altos niveles de IgG aCL o persistente IL actividad con antiagregantes (Aspirina, 75 – 150 mg diarios), especialmente en aquellas personas con factores de riesgo añadido. Sin embargo, un estudio publicado recientemente no ha confirmado los beneficios de la Aspirina en la SAF trombopprofilaxis primaria. Para pacientes de riesgo alto (pacientes con LES y IL persistentemente positiva), está la profilaxis primaria con Hidroxicloroquina y una baja dosis de Aspirina. (31)

Las dosis bajas de Aspirina (50 – 100 mg diarios) administradas desde el inicio del embarazo hasta justo antes del nacimiento, es el estándar aceptado para la prevención de la pérdida fetal. Se puede combinar con heparina subcutánea diaria, ante pérdidas fetales anteriores usando Aspirina. En los casos de la anticoagulación en curso, debe suspenderse la administración de Warfarina en cuanto se diagnostica un embarazo, puesto que es teratogénica. Además debe haber un seguimiento del embarazo con técnicas de Doppler,

con el fin de detectar una Insuficiencia vascular placentaria temprana, y la entrega con los primeros signos de sufrimiento fetal es obligatoria. (31)

No hay recomendaciones basadas en la evidencia conocida del efecto de la profilaxis primaria en individuos positivos APL, ni existe prevención de la trombosis en estos individuos. Sin embargo, la presencia de factores de riesgo para la trombosis parece aumentar el riesgo de un primer caso de pacientes positivos aFL. Un ensayo controlado de tres años prospectivo aleatorizado de la Aspirina, versus placebo, indicó que no había beneficio de la Aspirina para personas que llevan un anticuerpo título moderado-alto aFL pero que no tenía trombosis previa. (28)

Algunas posibles alternativas para el tratamiento de SAF obstétrica refractario incluyen la terapia antiagregante doble, las inmunoglobulinas intravenosas y las terapias biológicas. Especialmente el antifactor de necrosis tumoral, el factor alfa y las sesiones de intercambio de plasma. (31)

Por otro lado, la profilaxis de la trombosis venosa es necesaria para los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos (cirugía de cadera particularmente), para aquellos que requieren largas estancias en la cama, o durante el puerperio. Se recomienda el uso de heparina subcutánea de bajo peso molecular en esas circunstancias. (34,35)

2.11 Evolución y pronóstico.

Dado que el SAF afecta predominantemente a pacientes jóvenes, la evaluación de daños en los órganos es crucial, pero las publicaciones en ese campo son limitadas. Un análisis retrospectivo fue recientemente publicado, este se centró en el daño de morbilidad, mortalidad y órgano en ciento treinta y cinco pacientes SAF (ochenta y nueve con SAF primarios y cuarenta y seis con SAF secundario). Los pacientes fueron agrupados según el evento inicial: Morbilidad arterial trombosis, trombosis venosa profunda o embarazo. Una cuarta parte de los pacientes progresó con daño en órganos en un tiempo de diez años desde el inicio de la enfermedad. La morbilidad más alta fue atribuida a daño neurológico, que era más común entre los pacientes con trombosis arterial como manifestación inicial. (6,28)

Durante el período de estudio de seguimiento del proyecto "Euro-fosfolípido", se informó una tasa de supervivencia de 5 años del 94%. Durante este período de seguimiento, murieron cincuenta y tres pacientes (5,3%) de los cuales el 72% fueron mujeres y el 28% hombres con una edad media de cincuenta y tres años. Las principales causas de muerte incluyen infección bacteriana (21%), MI (19%), accidente cerebrovascular (13%), hemorragia (11%), malignidad (11%), APS catastrófico (9%) y embolia pulmonar (9%), entre otros. (6,36)

3. Síndrome Antifosfolípido y su relación con el Infarto agudo de miocardio.

3.1 Anticuerpo antifosfolípido como marcador de riesgo cardiovascular.

A parte de los factores de riesgo tradicionalmente conocidos, que provocan enfermedad coronaria y sus manifestaciones en otro grupo etario, la presencia de estos anticuerpos ha demostrado predisponer a la disfunción endotelial y la aterosclerosis acelerada en poblaciones más jóvenes, con sus respectivas manifestaciones.

Para comprender el rol de los AFL y la arterosclerosis es necesario analizar conjuntamente la dislipidemia (oxidación del LDL), la inflamación crónica (citoquinas quimiotácticas y proinflamatorias) y los mecanismos inmunes dentro de la pared arterial.

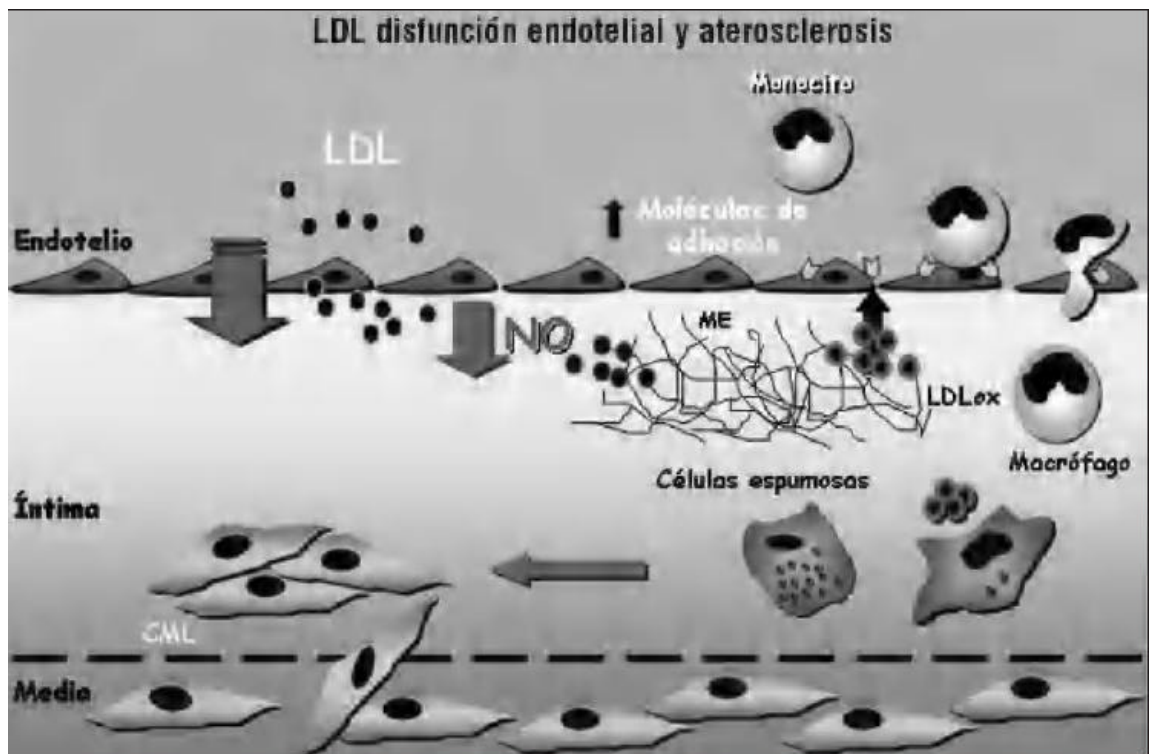
La oxidación LDL es altamente inflamatoria e inmunogènica pero muy inestable y de una vida media corta en la circulación, sin embargo al unirse ox LDL a B2GP1 forman un complejo inmunogènico y proaterogènico más estable: oxLDL/B2GP1 que estimularían la respuesta autoinmune mediante la formación de anticuerpos anti B2GP1 y anti oxLDL/B2GP1. Estos generan inmuno complejos y activan a los macrófagos que poseen receptores que captan dichos complejos, los internalizan e inician la acumulación acelerada de lípidos intracelulares y su transición hacia células espumosas, así forman estrías grasas y placas ateromatosas.(37)

Vaarala y colaboradores (1993) describen una reacción cruzada entre los anticuerpos anticardiolipinas y la oxidasa de LDL. Los anticuerpos anti-oxidasa de LDL estaban presentes en el 80% de la población con lupus estudiada y el 47% tenía anticardiolipinas. La fijación de anticardiolipinas a cardiolipinas en fase solida, fue neutralizada por la oxidasa de LDL pero no por la LDL nativa en diez y seis de veintidós sueros de pacientes con LES. La presencia de anticuerpos anti oxidasa de LDL promueve la

actividad de los anticuerpos anticardiolipinas, lo que es un mecanismo potencial para la progresión de la aterosclerosis. (38)

Bassi, N. (2007), reporta la detección de mayor engrosamiento en intima media carotidea, placas en las mismas y calcificaciones coronarias en pacientes con LES y Artritis Reumatoide comparado con los controles. Los autores atribuyen este aumento en la velocidad de progresión de lesiones vasculares a la presencia de anticuerpos anti-oxidasa de LDL y el más reciente, anti-oxidasa LDL/B2GPI como común denominador de la peor evolución cardiovascular. (38)

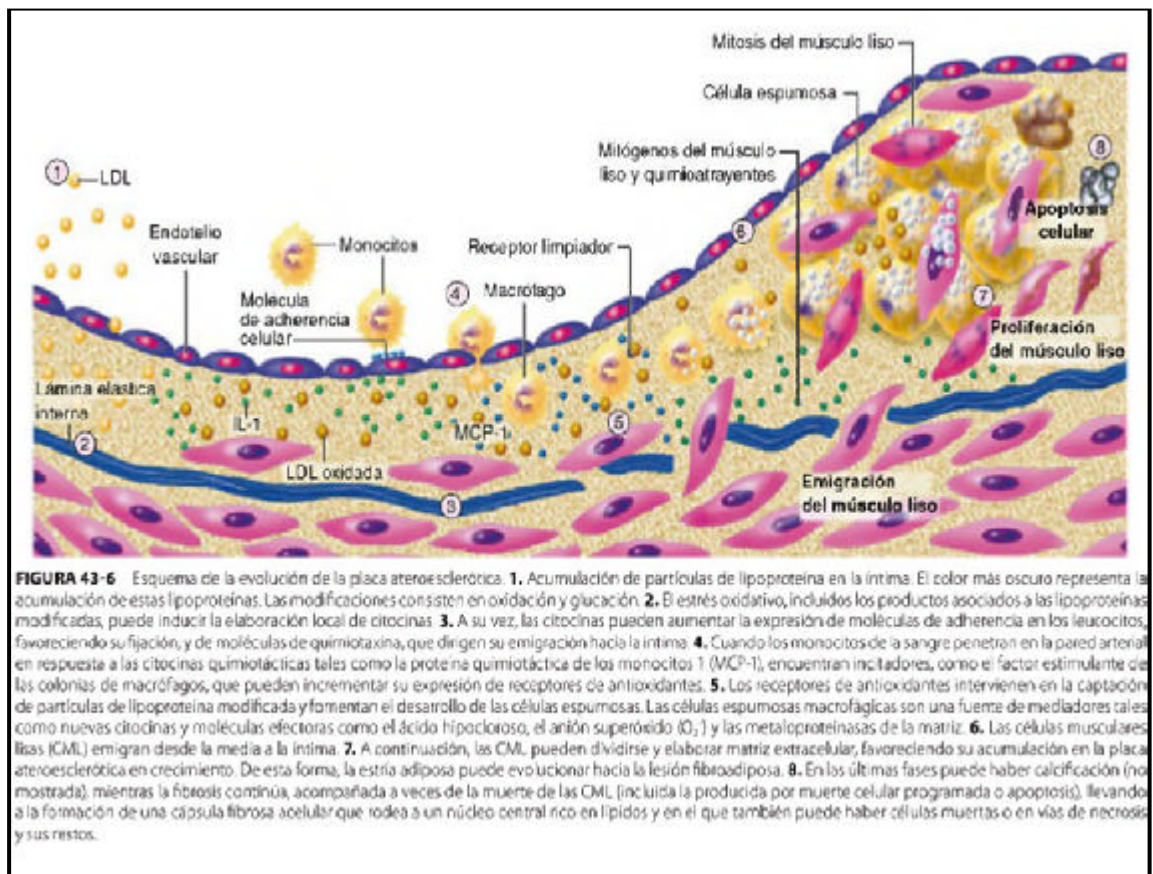
Figura 3.1.1 Disfunción Endotelial y aterosclerosis. Rev. Esp Cardiol Supl. 2006; 6:21A-30A. (10)



3.2 Fisiopatología de la aterosclerosis en el SAF. Inflación, ruptura y erosión de la placa.

La asociación entre estas dos entidades clínicas, se debe a la presencia de los anticuerpos antifosfolípidicos. Estos provocan inflamación endotelial, disfunción endotelial y estrés oxidativo. La aterosclerosis es prematura y acelerada. (5)

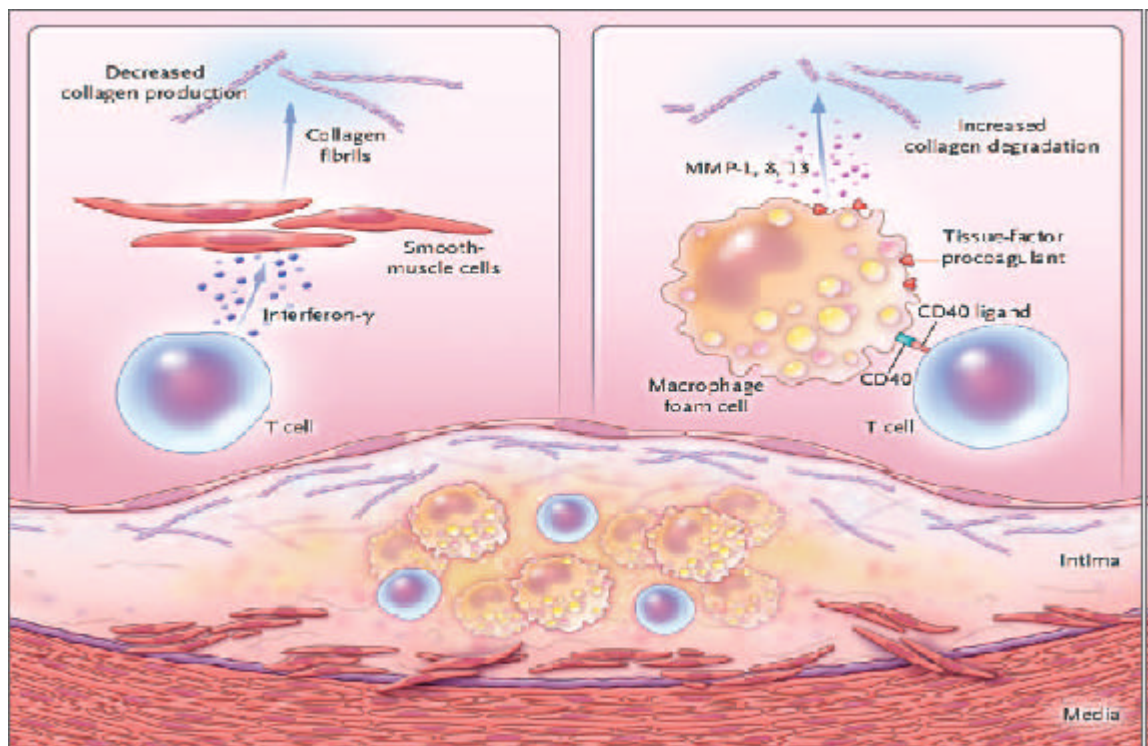
Figura 3.1.2 Formación de placa Braunwald. Tratado de cardiología, 9ª edición, Barcelona, Elsevier, 2013, Paginas 905-921. (39)



La producción de proteasas degradadoras de la matriz y por los macrófagos llevan a la ruptura y la formación de trombo. Los elevados niveles séricos de los complejos oxLDL/B2GP1 fueron asociados con enfermedades vasculares severas y un incremento de 3.4 veces el riesgo de padecer enfermedades coronaria s. (39)

En el centro de un ateroma, las células de espuma y las gotitas de lípidos extracelulares forman una región del núcleo, rodeado por un casquillo de células de músculo liso y una matriz rica en colágeno. Las células T, macrófagos y mastocitos se infiltran en la lesión del ateroma. Muchas de las células inmunes muestran signos de activación y producen citoquinas inflamatorias. (4)

Figura 3.1.3 vías inflamatorias que predisponen arterias coronarias a la ruptura y trombosis. N Engl J Med 2013; 368; 21. (4)



Hay dos causas principales de la trombosis coronaria: La ruptura de la placa y la erosión endotelial. La ruptura de la placa es detectable en el 60 a 70% de los casos, es peligrosa porque expone el material protrombótico desde el núcleo de la placa, el factor tisular, y las moléculas de la matriz y adhesión de las plaquetas. Las rupturas preferentemente se producen cuando la capa fibrosa es delgada y en parte destruida. En estos sitios, las células inmunes activadas son abundantes. Ellos producen numerosas moléculas inflamatorias y enzimas proteolíticas que pueden debilitar la capa y activar las células en el núcleo. Así como la transformación de la placa estable en una estructura vulnerable, inestable que puede romperse, inducir un trombo, y provocar un síndrome coronario agudo. (4)

La estenosis progresiva estrecha el lumen de una arteria coronaria aterosclerótica hasta tal punto que un pequeño trombo de plaquetas podría ocluir el vaso por completo. Por lo tanto, un trombo oclusivo que complica una estenosis de alto grado sería detener el flujo y causar elevación del segmento ST infarto de miocardio. Los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST serían el resultado de una obstrucción incompleta o transitoria del flujo en la arteria coronaria causal en un sitio de la estenosis crítica.

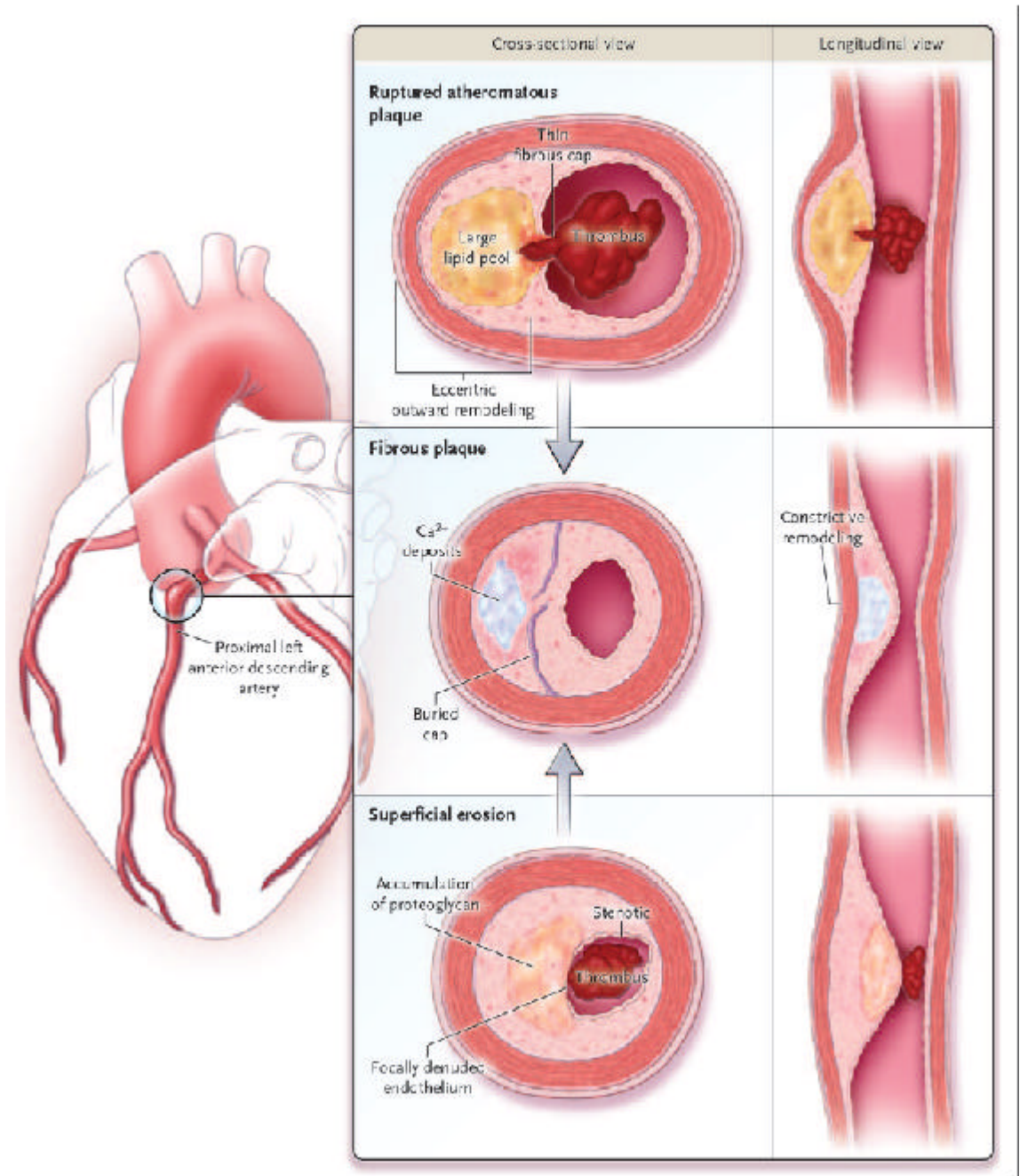
La región más débil de una placa está entre la unión de ella y el endotelio, siendo allí donde se producen más comúnmente los accidente de placa. Al producirse, ruptura, erosión o ulceración, el colágeno subintimal hace que se liberen sustancias vasoespásticas, procoagulantes, y protrombóticos, que inducen a la agregación plaquetaria, a esto sumado el vasoespasmo. Dependiendo de la profundidad de la lesión en la placa se condiciona la magnitud del trombo intracoronario. Así un accidente de placa superficial puede pasar desapercibido al condicionar solo cambios leves de la luz arterial. Otra lesión más profunda podría favorecer una disminución crítica de la luz arterial ocasionando angina inestable,

infarto o muerte súbita. Las placas proclives a sufrir accidentes son las relativas recién formadas, las que obstruyen entre un 40 a 60 %, las obstrucciones mayor al 70 % causan síntomas ante situaciones que condicionan aumento en la demanda de oxígeno. (4)

La erosión superficial de ateromas coronaria causa aproximadamente 20 a 25% de los casos de infarto agudo de miocardio fatales. Este sustrato anatómico para trombosis coronaria se produce con mayor frecuencia en mujeres que en hombres y en personas con ciertos factores de riesgo, tales como hipertrigliceridemia. Muchas lesiones que causan trombosis coronaria debido a la erosión superficial, carecen de prominentes infiltrados inflamatorios; estas placas presentan acumulación de proteoglicanos. El mecanismo involucrado en la erosión es la apoptosis de las células endoteliales, este podría contribuir a su descamación. El estrés oxidativo puede promover la apoptosis endotelial, en particular, el ácido hipocloroso, producto de la mieloperoxidasa. Una enzima liberada por leucocitos activados asociados con ateromas puede iniciar la apoptosis de las células endoteliales, produciendo erosión. (4)

Figura 3.1.4 Ruptura y erosión de la placa aterosclerótica. N Engl J Med 2013;

368; 21. (4)



3.3 Infarto agudo de miocardio como primera manifestación del síndrome antifosfolípido.

El IAM en los menores de 40 años representa alrededor de 3% de los casos de enfermedad coronaria. En este grupo de pacientes, es más frecuente encontrar otras causas distintas a la enfermedad ateromatosa coronaria. En los casos con coronariografía normal y ausencia de abuso de drogas como la cocaína, el SAF parece ser una de las más importantes. (40)

Es importante conocer en estas asociaciones patológicas los criterios de infarto agudo de miocardio, según la tercera definición universal.

Detección de un aumento o descenso de los valores de biomarcadores cardíacos (preferiblemente troponinas) con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite de referencia superior y con al menos uno de los siguientes signos:

- Síntomas de isquemia.
- Nuevos o supuestamente nuevos cambios significativos del segmento ST-T o nuevo bloqueo de rama izquierda.
- Aparición de ondas nuevas Q patológicas.
- Pruebas por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared.
- Identificación de un trombo intracoronario en la angiografía o la autopsia. (41)

El infarto agudo del miocardio es raro en pacientes adolescentes y adultos jóvenes. La trombosis de las arterias coronarias se puede observar hasta en 25% de los pacientes; sin embargo el infarto agudo del miocardio como presentación inicial de este síndrome en un paciente previamente sano, es raro. (42)

El infarto agudo al miocardio en presencia de síndrome antifosfolípido se presenta en pacientes jóvenes con manifestaciones clínicas similares, como en la población general.

Tras un seguimiento de cinco años de los mil pacientes con SAF desde el "proyecto Euro-fosfolípido", el infarto de miocardio constituyó el 1 % del total de las manifestaciones clínicas. De estos, 2.8 % de pacientes se manifestaron inicialmente con infarto al miocardio. De cincuenta y tres muertes, el 19 % se lo atribuyó al infarto de miocardio. (6)

En una serie de más de ochocientos pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) realizado por Davies et al, refieren que menos del 1% de los pacientes se presenta con IAM. Los posibles mecanismos de trombosis en el SAF incluyen efectos de los anticuerpos sobre membranas de las plaquetas, en células endoteliales y en componentes de coagulación, tales como protrombina, proteína C y proteína S que conduce a la agregación plaquetaria y formación de coágulos. Un análisis de cincuenta y nueve pacientes con SAF (27 primario y 32 secundario a lupus eritematoso sistémico), realizado por Miranda et al, probó que la trombosis arterial es más prevalente en el SAF primario; pero en esa serie no hubo ningún caso con afectación coronaria. (43)

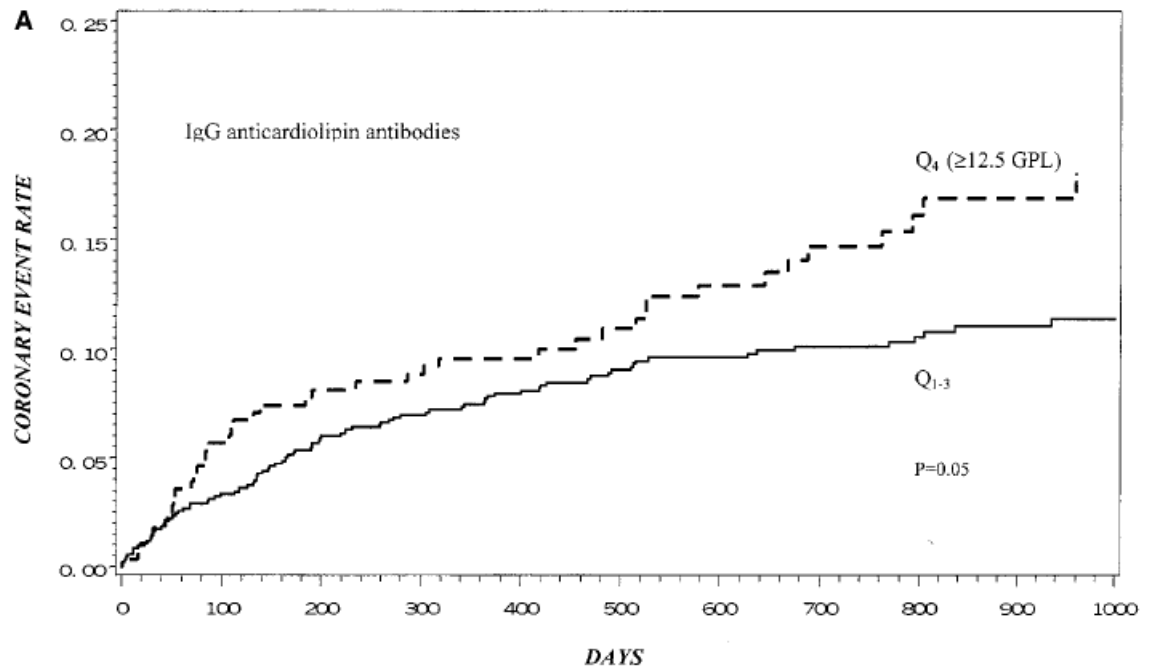
En 1986 Hamsten y colaboradores realizan detección de anticuerpos anticardiolipinas en sesenta y dos pacientes <45 años, sobrevivientes a un Infarto Agudo de Miocardio a los tres, doce y treinta y seis meses del evento agudo. El 21 % fueron positivos en al menos dos de tres ocasiones. No hubo diferencia en los factores de riesgo entre los portadores de anticardiolipinas y el resto de pacientes, ocho de los trece pacientes portadores presentaron nuevos eventos cardiovasculares tras el primer infarto de miocardio. (44) De acuerdo con Asherson y colaboradores, de trece pacientes reportados como síndrome antifosfolípido con infarto del miocardio asociado, solo uno tuvo infarto del miocardio aislado, antes de cualquier otra trombosis vascular. (42)

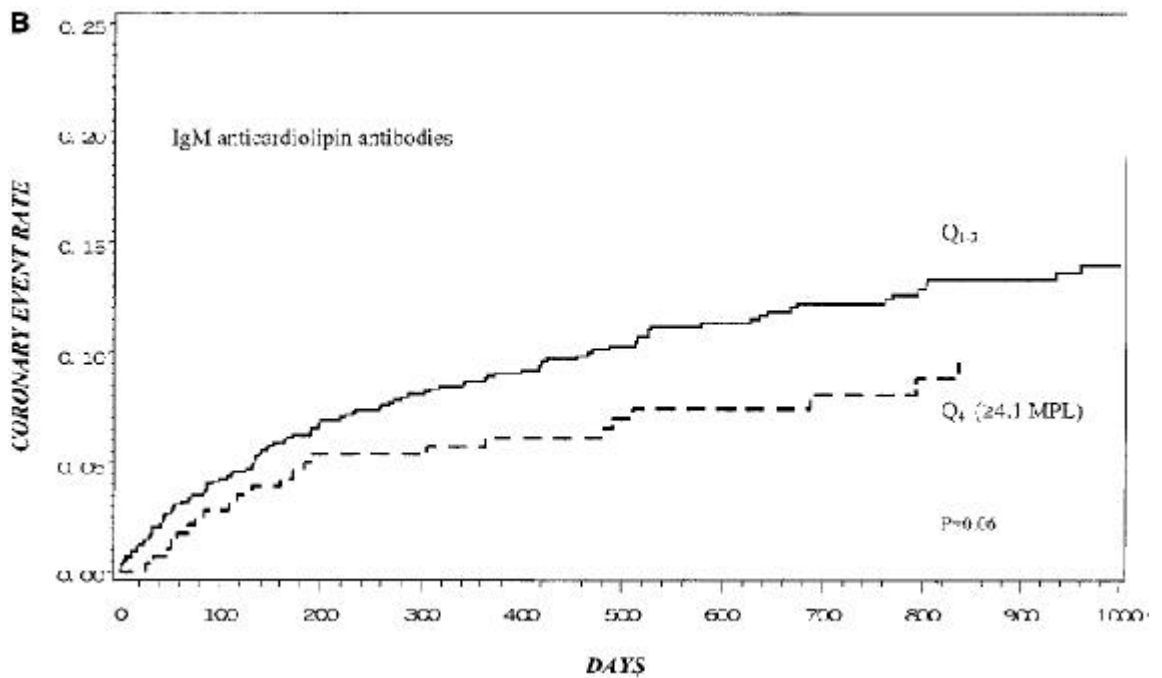
3.4 Anticuerpo antifosfolípido y eventos coronarios recurrente.

En un estudio que consistió en mil ciento cincuenta pacientes con infarto agudo de miocardio, se evaluó la asociación de aCL y antiB2GPI, con el riesgo de eventos cardíacos recurrentes en pacientes postinfarto. Hubo ciento treinta y un eventos cardíacos recurrentes (infartos de miocardio no fatales o muertes cardíacas) durante un período de seguimiento medio de 24,6 meses. Los pacientes con anticuerpos IgG aCL elevados tenían una tasa de eventos mayores que los pacientes con niveles bajos ($P = 0,05$). (45)

El análisis multivariado de Cox tras ajustar por variables clínicas relevantes mostró que los niveles elevados de IgG aCL (cociente de riesgo = 1,63, $p = 0,01$) y bajos niveles de IgM aCL (razón de riesgo de 1,76, $p = 0,02$) anticuerpos, contribuyen riesgos independientes para eventos cardíacos recurrentes. Los pacientes con niveles elevados de IgG aCL y los bajos niveles de anticuerpos IgM aCL tenían tres veces más riesgo de eventos cardíacos recurrentes que los pacientes con baja IgG aCL y niveles elevados de anticuerpos IgM aCL ($P < 0,001$). No se encontró asociación significativa de los anticuerpos aB2GPI con eventos cardíacos recurrentes. (45)

Figura 3.4.1 Eventos cardíacos acumulativos para cuartil más alto (Q 4) vs inferior 3 cuartiles (Q 1-3) para IgG (A) e IgM anticuerpos aCL (B). *Circulation*.2000; 102:1258-1263. (45)





Kaplan-Meier tasas de eventos cardíacos acumulativos para cuartil más alto (Q 4) vs inferior 3 cuartiles (Q 1-3) para IgG (A) e IgM anticuerpos aCL (B).

El estudio Thrombo reclutó mil ciento sesenta y un pacientes hospitalizados por infarto agudo de miocardio, incluyó a hombres y mujeres = 21 años de edad con la confirmación de la enzimas, síntomas y / o cambios en el ECG compatibles con un infarto agudo de miocardio, Q o no Q, o bien primer episodio o recurrencia. Los criterios de exclusión fueron de bypass de la arteria coronaria, malignidad, o hepática grave, renal, o enfermedad cerebral. Durante la media del período de seguimiento de 24,6 meses (rango de 0 a 42 meses), ocurrieron un total de ciento treinta y un eventos cardíacos recurrentes (ochenta y cuatro muertes cardíacas y cuarenta y siete IM no fatal). El grupo con eventos fue mayor, con un mayor porcentaje de haber tenido un IM previo, tabaquismo, edad = 60 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, congestión pulmonar y la fracción de eyección

=30%. Los anticuerpos IgG aCL en el cuartil más alto de la distribución aportaron una relación independiente de riesgo (HR) de 1,63 (IC 95% 1,11 a 2,38; P = 0,01) para los eventos coronarios recurrentes. En contraste, los anticuerpos IgM aCL en los menores de 3 cuartiles de la distribución contribuyeron un HR independiente de 1,76 (IC 95% 1,10 a 2,82; P = 0,02) para los eventos coronarios recurrentes. (45)

En cuanto a los eventos no cardíacos, los anticuerpos IgG aCL en niveles por encima del percentil 95 se han implicado como un factor de riesgo significativo para la trombosis venosa o embolia pulmonar en un estudio de casos y controles desde el Physicians 'Health Study 2 y para el primer accidente cerebrovascular en un gran estudio de casos y controles. 3 En otros estudios se encontraron una asociación positiva de los anticuerpos IgG aCL con trombosis arterial. (46)

Esta hipótesis es biológicamente plausible debido a las propiedades pro inflamatoria y pro coagulante de estos anticuerpos. Los auto anticuerpos aCL detectados en el LES se dirigen principalmente contra las denominadas "proteínas cofactor", incluyendo β 2 GPI (el cofactor predominante), la protrombina, la anexina V, la trombomodulina, y las proteínas C y S, entre otros. Tales cofactores comparten la propiedad de ser proteínas de unión a fosfolípidos con actividad intrínseca anticoagulante. Por lo tanto, la unión de anticuerpos aCL puede disminuir la función de estos sistemas anticoagulantes. Además, los anticuerpos IgG aCL potencian la activación plaquetaria y la producción de tromboxano y activan las células endoteliales en presencia de β 2 GPI. La interacción entre los anticuerpos aCL, el sistema anticoagulante, y las células endoteliales podrían contribuir al estado protrombótico, que es central a la patogénesis de IM recurrente. (46)

3.5 Nuevos anticuerpos antifosfolípidos, predictores de eventos adversos en pacientes con síndrome coronario agudo.

Numerosos marcadores serológicos de inflamación y coagulación se han asociado con el pronóstico y progresión de enfermedad de las arterias coronarias, además de eventos adversos como IM. (17)

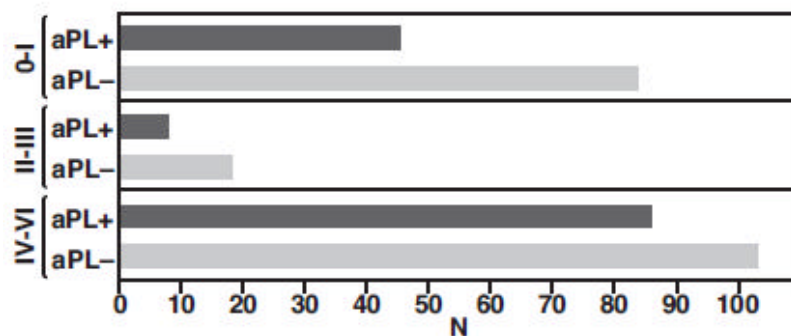
Se estudiaron trescientos cuarenta y cuatro pacientes con síndromes coronarios agudos; aproximadamente el 40% eran aPL + en 1 o más pruebas y el 60% aPL- en 215 pacientes. La enfermedad arterial coronaria (EAC) fue documentada angiográficamente, con el 43,7% positivo para SAF vs 34,9 % de los pacientes sin EAC positivo para aFL, Anti- β 2 - glicoproteína β 2GPI; 54% y anti-lipoproteína de baja densidad oxidada (oxLDL) / β 2GPI (48 %) fueron los más frecuentes , representando el 87 % de todo el SAF + casos de EAC. Los eventos adversos ocurrieron en el 16,7 % de los pacientes con EAC , con más frecuencia en los pacientes que estaban aPL + (P = 0,0006, riesgo relativo, 2,9; intervalo de confianza del 95% ,1.5 a 5.6).

Los pacientes que fueron aPL+ con EAC severa tenían más eventos adversos que los pacientes que se encontraban con aPL - EAC severa (p = 0,005) y aPL + pacientes sometidos a procedimientos de revascularización (p=0,001). La presencia de anti- β 2GPI y anti-oxLDL/ β 2GPI se asociaron con la gravedad de EAC y los resultados adversos por la aterogènesis acelerada y la predisposición a trombosis. (17)

Los pacientes AFLS han sido positivamente asociados con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, con la presencia de EAC , infarto de miocardio y una asociación con eventos adversos. Incluyendo la necesidad de revascularización debido al

fracaso de la angioplastia, la reestenosis y trombosis del stent, una nueva oclusión vascular coronaria, el fracaso de bypass de la arteria coronaria y la aceleración de la placa, IM. (17)

Figura 3.5.1 Distribución de la enfermedad arterial coronaria, la gravedad del SAF del estado de los trescientos cuarenta y cuatro pacientes del estudio Am J clin Pathol 2009; 132:613-620 (17)

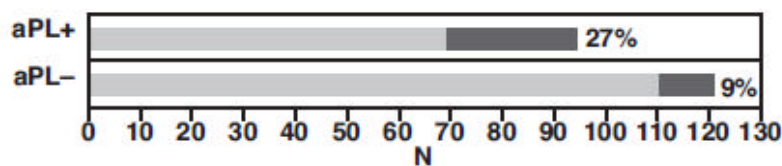


La proporción de pacientes aFL + tiende a aumentar con la severidad de EAC. La diferencia en proporciones entre los grados CAD 0 -I y IV -VI no alcanzaron significación estadística ($p = 0,05$) ; sin embargo, la proporción de anti- $\beta 2$ - glicoproteína I ($\beta 2$ GPI) y / o de baja densidad oxidada/ $\beta 2$ GPI aPL + pacientes lipoproteínas aumentaron significativamente($P = 0,012$) con la severidad de CAD (26 % para el grado 0 -I vs 42 %para el grado V -VI).

Anti- $\beta 2$ GPI era el tipo aFL más frecuente, ocurriendo en cincuenta y uno (54 %) de los noventa y cuatro pacientes con SAF+EAC. La frecuencia de anti-oxLDL/ $\beta 2$ GPI fue el segundo, que se encuentra en (48 %) de los pacientes. En conjunto, estos aFLS

representaron el 87 % de todos los pacientes con SAF +, aCL. Era infrecuente que se encuentre en (6 %) de la APL + pacientes con CAD isotipos IgM, predominado en todos los ensayos, excepto para anti-oxLDL/ β 2GPI, en que se encontraron con frecuencia tanto de IgG e IgM. (17)

Figura 3.5.2 Eventos adversos. Am J clin Pathol 2009; 132:613-620 (17)



De doscientos quince pacientes con enfermedad de arteria coronaria de acuerdo con SAF del estado. La proporción de eventos adversos (27 %) para aPL + pacientes fue significativamente más alto (9%) que para APL - pacientes. El riesgo de eventos adversos en los pacientes fue aPL+ 3 veces más alta que para pacientes APL - .

Los anticuerpos contra β 2GPI predisponen a la trombosis al activar la coagulación por vía humoral. Los mecanismos son a través de la cascada de la coagulación e inhibición del plasminógeno y mediante el aumento de la adhesividad de las plaquetas, que pueden predisponer los eventos agudos. Los anticuerpos anti- β 2GPI también pueden tener un papel en la enfermedad coronaria a través de mecanismos de la unión de los anticuerpos anti- β 2GPI con oxLDL para formar oxLDL/ β 2GPI inmuno complejos. Estos promueven la acumulación intracelular de oxLDL en los macrófagos, la mejora de la formación de células de espuma y la ruptura. (3)

Varios estudios han demostrado que la hipercoagulabilidad de los pacientes APLS predispone a una mayor tasa de eventos tromboembólicos, así como a una alta tasa de estenosis de las arterias coronarias y de los injertos después de intervenciones percutáneas, y trombosis de puentes, causando significativa morbilidad y mortalidad. Los pacientes pueden desarrollar complicaciones vasculares oclusivos antes y después de las cirugías por reversión o anticoagulación inadecuada. (34)

La válvula mecánica es la primera elección si se necesita un reemplazo, pero trombosis y embólismo son complicaciones que hacen que una válvula mecánica esté en peligro de disfunción. La ventaja de una bioprótesis es la independencia de la anticoagulación oral. Sin embargo válvula fracasó debido a una pannus excesiva y su consecutiva estenosis hace inevitable la sustitución después algunos años. (34)

3.6 Relación de los anticuerpos antifosfolípido después de intervenciones coronarias percutáneas.

La lesión arterial inducida por la angioplastia, conduce a la agregación de plaquetas, la adhesión y la trombosis. Varios factores que están implicados en la trombogénesis pueden influir en la tasa trombosis y reestenosis después de la intervención coronaria percutánea (ICP). (47)

Diferentes mecanismos se asocian con alta aCL IgG niveles y reestenosis después de ICP, Eber, et al mostró que ACL-IgM era un factor de riesgo independiente de reestenosis después de la angioplastia en sesenta y cinco hombres con enfermedad arterial coronaria, sin embargo, no se encontró correlación entre aCL IgG y reestenosis. Ludia, et al informaron de que la reestenosis fue más frecuente en los pacientes positivos con aCL enfermedad isquémica del corazón. (47)

Ludia, et al informaron que la reestenosis fue más frecuente en los pacientes positivos con aCL, enfermedad isquémica del corazón. Gurlek et al estudió, angiografía coronaria en dos grupos de ochenta pacientes con síndrome coronario agudo, en comparación a los niveles de IgM e IgG aCL medido antes del alta hospitalaria. Los resultados sugieren que se produce reestenosis con mayor frecuencia en pacientes positivos de anticardiolipina, Sin embargo, la presencia de aCL con niveles elevados de LDL actuando sinérgicamente, aumentó el riesgo de reestenosis. (47)

En el estudio más grande en este tema se informó recientemente por Bili et al, que estudió mil ciento cincuenta pacientes con IAM, lo que demuestra que los anticuerpos IgM-aCL, IgG-aCL, fueron independientes factores de riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes. Zuckerman et al, sugiere que la presencia de aCL es una marcador de mayor riesgo de reinfarto de miocardio y eventos tromboembólicos después de un infarto agudo

(IM). (47)

En el peri y post operatorio hay riesgos que incluyen trombosis y / o sangrado secundario a la anticoagulación excesiva o APLS , asociando deficiencias de factor de coagulación (especialmente factor II). No hay consenso en la literatura como un óptimo método para asegurar la anticoagulación perioperatoria en APLS. (48)

La literatura ofrece estimaciones muy diferentes de morbilidad, mortalidad asociada con SAF y cirugía cardiopulmonar. En un análisis retrospectivo de diecinueve pacientes con APLS sometidos a procedimientos quirúrgicos cardiacos o vasculares, Ciocca y sus colegas informaron de un 84,2% de incidencia de trombosis o hemorragia postoperatoria y un 63,2% de mortalidad. Así como complicaciones trombóticas o hemorrágicas, incluyendo oclusión precoz del injerto, hemotórax y embolia pulmonar, IM. (48)

Se han publicado casos de infarto de miocardio en embarazadas, lo cual confiere un riesgo adicional, asociado a la hipercoagulabilidad, con trombosis del stent. Una semana posterior a la suspensión del Clopidogrel, para prevenir el sangrado antes de la interrupción del embarazo, conlleva un alto riesgo de mortalidad materna y perinatal, complica aproximadamente uno de cada diez mil embarazos. El aumento de la demanda miocárdica de oxígeno debido a un notable incremento en el volumen sanguíneo, el volumen sistólico y la frecuencia cardiaca, provocan profundas alteraciones en la coagulación y el sistema fibrinolítico que conduce a un mayor riesgo de trombosis. La anemia fisiológica y la disminución de la presión arterial diastólica que puede reducir el suministro de oxígeno del miocardio son los mecanismos más importantes que conducen a las mujeres a IAM en periparto. Teniendo de tres a cuatro veces más riesgo que las mujeres no embarazadas. Un mayor riesgo de miocardio en mujeres embarazadas está en aquellas mayores de treinta años, en tercer trimestre de embarazo, con multiparidad, hipertensión, eclampsia,

preeclampsia, diabetes, tabaquismo, y trombofilia. Probablemente sean responsables del infarto de miocardio en pacientes embarazadas las etiologías no ateroscleróticas que incluyen trombosis, espasmo de arteria coronaria y la disección arteria coronaria espontánea. (49)

El tratamiento basado en la evidencia de estos pacientes es difícil debido a la falta de datos de ensayos controlados. No se recomiendan agentes trombolisis debido al riesgo de complicaciones hemorrágicas como el aborto espontáneo, el sangrado vaginal leve, el hematoma espontáneo en el inguinal y la región axilar que requieren transfusiones de sangre. Así como un desprendimiento con muerte fetal, la hemorragia uterina que requiere cesárea de emergencia, y la hemorragia posparto que requiere transfusión. Las terapias opciones van desde un enfoque conservador para la intervención percutánea coronaria o la cirugía de bypass de arteria coronaria. (49)

Desde que las revascularizaciones percutáneas y quirúrgicas pueden ser muy difíciles en el contexto de un embarazo, el tratamiento médico debe ser considerado como la primera línea de tratamiento en la ausencia de isquemia en curso. Lo mejor es evitar la implantación de stent y preferir la angioplastia con balón en estos pacientes, debido a los efectos perjudiciales de Clopidogrel como la interrupción del embarazo. En caso de implantación stent, como es nuestra experiencia, el cese de Clopidogrel puede causar resultados catastróficos. Por lo tanto, en pacientes que fueron sometidos a intervenciones coronarias percutáneas y la colocación de stents, el Clopidogrel podría interrumpirse sólo en la presencia de contraindicaciones convincentes a los agentes antiplaquetarios. Una estrategia alternativa puede ser cambiar de Clopidogrel cinco días antes de la cirugía a un agente antiplaquetario reversible con una vida media corta como una glicoproteína IIb / IIIa o eptifibatida y detener la infusión de cuatro horas antes de la cirugía o el aborto. (49)

5. Caso Clínico.

NN.

Sexo: Femenino.

Edad: 42 años.

Lugar de nacimiento: Asunción (Paraguay).

Lugar de residencia: Buenos Aires (Argentina).

Profesión: Manicurista y oficios varios.

Antecedentes patológicos familiares: Madre diabética, padre IAM (+).

Antecedentes patológicos obstétricos y personales: Gesta 03. Parto prematuro 02.

Aborto 00. Cesárea 01. Metrorragia por miomatosis uterina, histerectomía, anemia ferropénica, trombosis de vena oftálmica derecha, glaucoma, hemorragia vítrea por anticoagulación con vitrectomía de ojo izquierdo, no alergias medicamentosas, hipertensión arterial pulmonar, angina inestable, IAM, CRM.

Factores de riesgo cardiovascular: Diabetes II, Sedentarismo, sobrepeso, hipertensión arterial, dislipidemia, estrés.

Medicación habitual: Glimpirida 4 mg, Insulina NPH 20 UI, metformina 1gr, timolol.

Fecha de ingreso: 22/12/2008

Fecha de egreso: 24/12/2008

Cuadro clínico: Paciente de sexo femenino de 42 años de edad, ingresa derivada de otro sanatorio para realización de cinecoronariografía (CCG) en contexto de cámara gamma de alto riesgo isquémico. El cuadro clínico se inició semanas atrás de su ingreso tras el fallecimiento de un hermano, y mucho estrés físico y emocional caracterizado por opresión en epigastrio, de intensidad 5/10, de alrededor de 5 minutos de duración, sin irradiación, acompañado de astenia, adinamia, frialdad. Motivo por el cual consulta a médico clínico, lo relaciona con el evento familiar, por el aumento de frecuencia de los síntomas consulta nuevamente y la derivan a cardiología. Le solicitan cámara gamma, presentado en la perfusión miocárdica, isquemia en territorio de descendente anterior de alto riesgo, por infradesnivel del ST mayor a 3 mm en V5, V6 asociado a disminución de 20 mm Hg de la tensión arterial, dilatación del ventrículo izquierdo con isquemia transitoria, defecto parcialmente reversible apicoanterior y anterior compatible con isquemia perinecrosis, defecto fijo anterior basal y anterolateral.

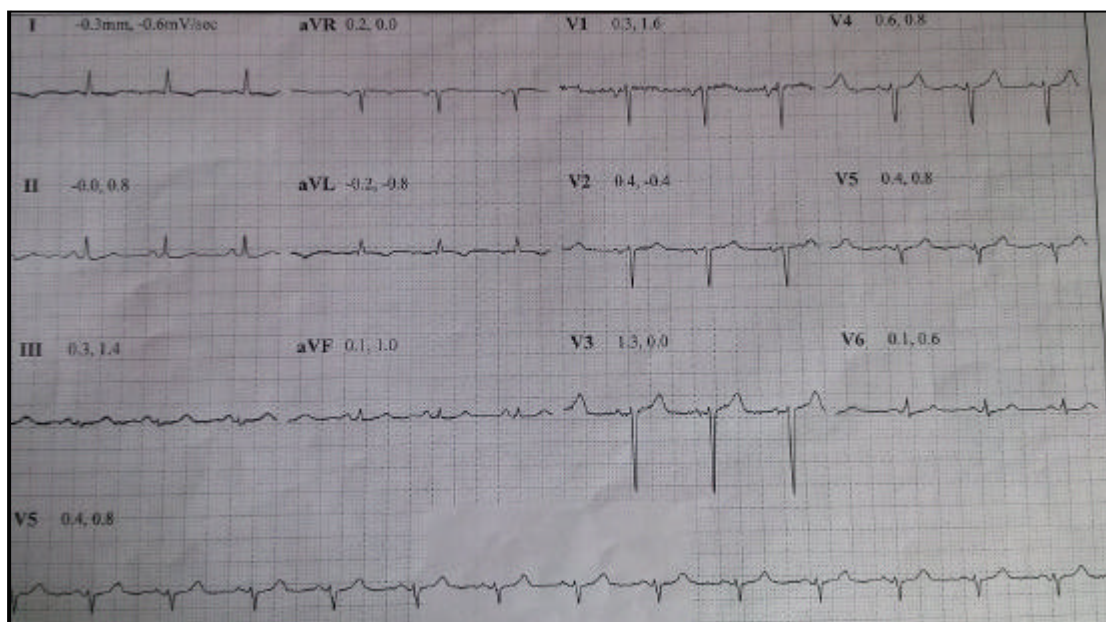
22/12/2008 ingresa para realización de CCG, asintomático para ángor y disnea, doble producto controlado.

Examen Físico: Normocefálico, amaurosis de ojo derecho, no soplos carotídeos, no masas en cuello, campos pulmonares ventilados sin ruidos agregados, ruidos cardíacos rítmicos, no soplos, no desplazamiento del choque de punta, no ingurgitación yugular, abdomen blando no doloroso, no resistencia, no masas ni soplos, no edemas de extremidades inferiores. Pulsos periféricos presentes.

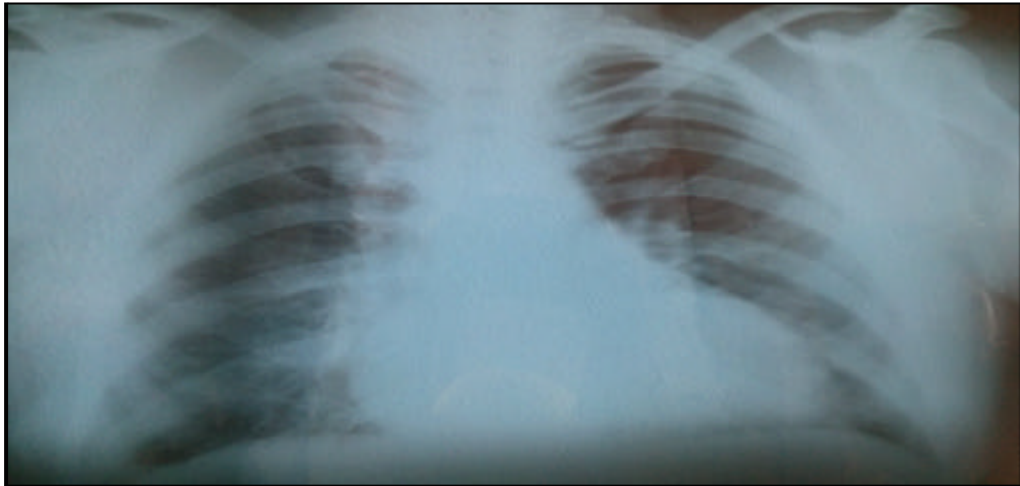
Signos vitales: FC 78 x min, TA 130/80 mm Hg, FR 16 x min, T 36.4.

Laboratorio de ingreso: HTC 43%, Hb 13.8 gr/dl, Pla_q 246000 ul, glucosa 89 mg, urea 27 mg, creatinina 0.7 mg, Na 139 mEq/l, K 4,3 mEq/l, CPK 79 u/l, MB 3u/l, TP 75 100%, KPTT 37 seg

ECG: RS, FC 83 x min, Eje + 30°, Pr 0.14 seg, QRS 0.08 seg, QT 0.36 seg, mala progresión de R de V1 a V6.



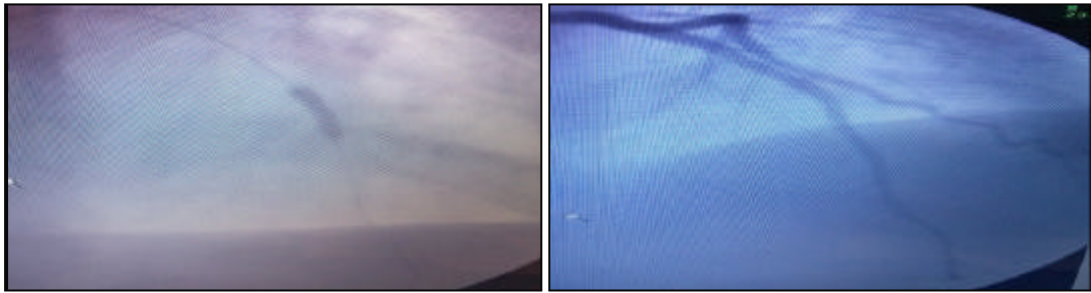
Radiografía de tórax: Parte ósea y blanda sin patología, ángulos costofrénico y cardiofrénico libres, índice cardiorácico <0.5 , hilios pulmonares de vascular.



CCG: Tronco coronaria izquierda sin lesiones angiográficamente significativas.

Descendente anterior 80% en tercio medb, 100% primer ramo diagonal. Enfermedad difusa de descendente posterior de coronaria derecha, posteroventricular de circunfleja. Se realiza angioplastia más colocación de stent liberte 3.0x 20 mm en tercio medio de descendente anterior, por arteria femoral derecha sin complicaciones.





Laboratorio de egreso: HTC 39%, Hb 12,7 gr/dl, Pla_q 229000 ul, CPK 67 u/l, TP 100%, KPTT 35seg.

Ecocardiograma: Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI) 51 mm. Diámetro sistólico ventrículo izquierdo (DSVI) 29 mm. Septum interventricular y aurícula izquierda 38 cm². Insuficiencia mitral leve, FEY 55%.

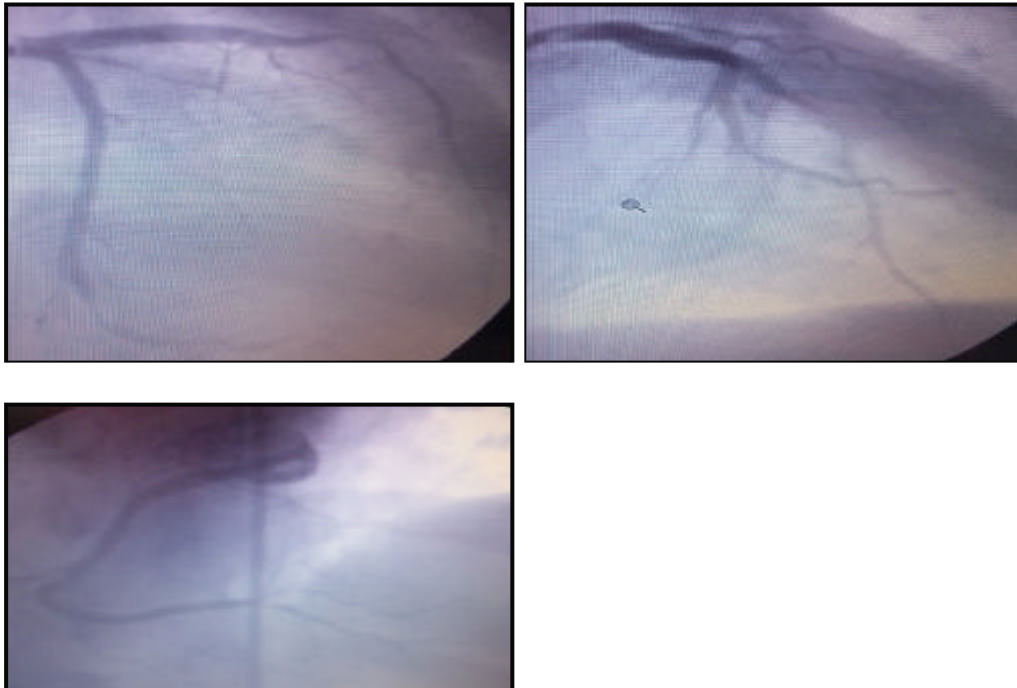
Medicación de egreso: Aspirina 100 mg al día. Clopidogrel 75 mg al día. Atenolol 50 mg al día. Enalapril 20 mg al día. Clonazepam 0.5 mg al día. Insulina NPH 20 UI al día y Atorvastatina 10 mg al día.

La paciente evoluciona asintómicamente para ángor y disnea, sin complicaciones en el sitio de punción. Se externa, se dan pautas de alarma y control ambulatorio por consultorios de cardiología.

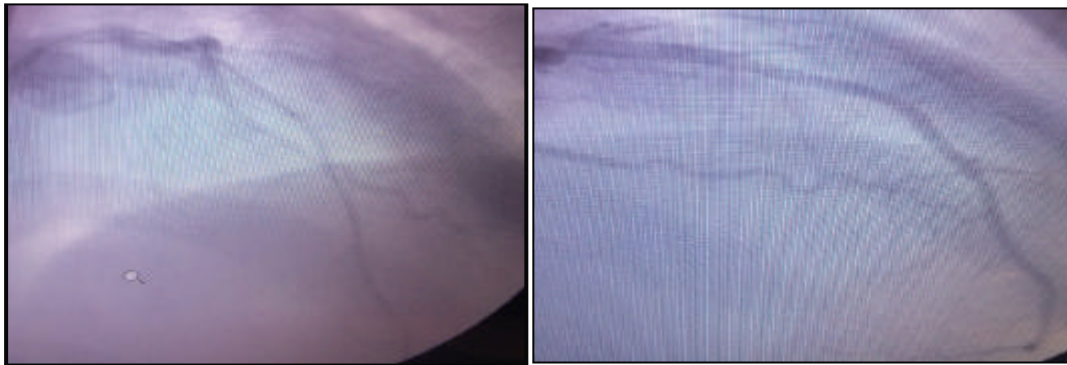
15/04/09: La consulta de control refiere molestias opresivas en clase funcional variable, se solicita SPECT.

18/04/09: Se realiza prueba de perfusión miocárdica. Al doble producto alcanzado evidencia isquemia anterior, anterior apical y antero lateral, infra ST de 2 mm de V4 a V6.

23/04/09 Se realiza CCG, evidenciándose TCI sin lesiones angiográficamente significativas. Reestenosis de stent en tercio medio de DA 70 %. Primer ramo diagonal pequeño 100%. Circunfleja no dominante, ramo obtuso marginal obstrucción 60 %. CD dominante de buen calibre con obstrucción difusa de ramo descendente posteriormente.



30/04/09 Se realiza angioplastia más stent medicado (paclitaxel 3.0 x32) con éxito en DA. Flujo Timi 3.



Se recomienda continuar con Aspirina y Clopidogrel evitando suspensión de estas ante cualquier eventualidad quirúrgica. Se dan pautas de alarma, se solicita estudio de trombofilias, interconsulta por hematología por anemia HTC 31%, y control cardiológico ambulatorio.

10/05/2009: Paciente intercorre con dolor opresivo retroesternal, de intensidad 8/10, con irradiación a cuello, de más de 15 minutos de duración, en clase funcional IV. Acompañado de disnea. Ingresa por guardia al sanatorio Denton Cooley, evidenciando en el ECG supradesnivel del ST de de V1 a V4. Se solicita hemodinamia de emergencia, presentado TCI sin lesiones, DA oclusión aguda proximal, se visualiza dos stents implantados en dicha zona. Circunfleja lesión de moderada a severa en tercio distal, coronaria derecha. Lesión suboclusiva en tercio distal. Se realiza angioplastia más colocación de stent convencional 3.0 x 16 sin complicaciones. Timi 3, CPK 3981. Ecocardiograma: Aquinesia de segmentos apicales, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (VI) 56 mm. FEY del VI moderada. **Alta 18/05/09** sin complicaciones.

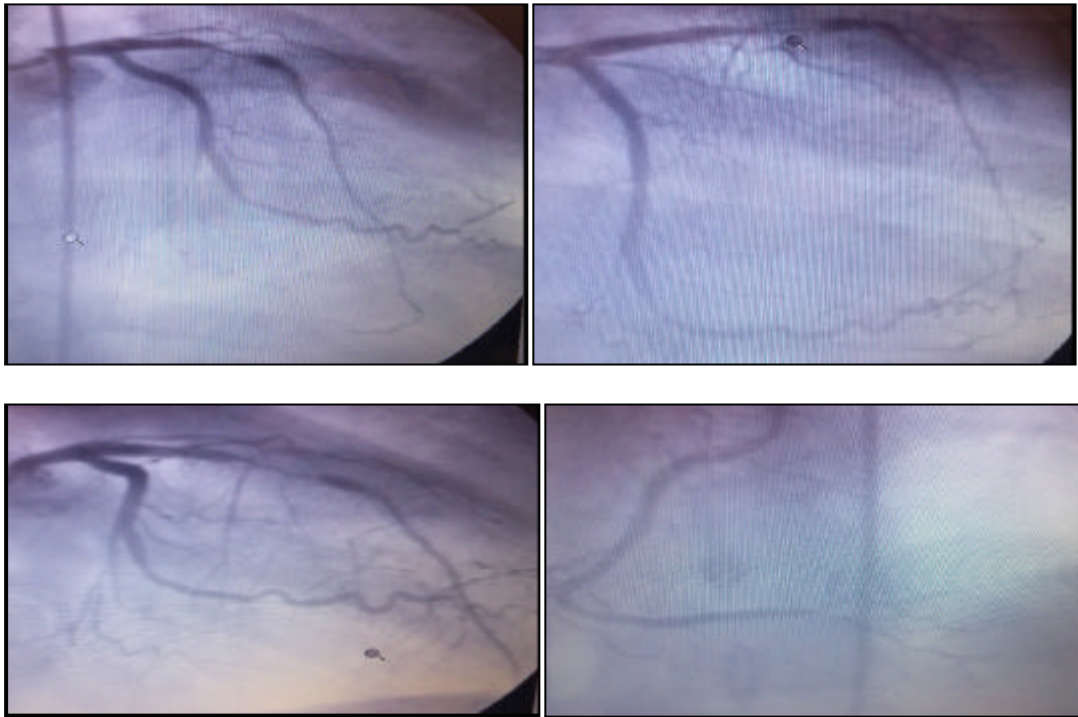
22/06/09: Consulta de control asintomática para ángor y disnea. Doble producto controlado, TA 125/ 70 mmHg, ECG RS, FC 80 x minuto, Pr 0.18 seg, eje + 30*, QRS 0.08 seg, QT 0.38 seg, mala progresión de R de V1 a V6.

Laboratorio: HTC 30%, Hb 9.6 gr/dl, glucosa 121 mg, colesterol 80 mg, LDL 27 mg, HDL 39 mg, urea 24 mg, creatinina 0.68 mg, CPK 89 u/l, hepatograma normal, hemoglobina glicosilada 6,4 %, homocisteinemia 6.9 umol/l, anticoagulante lúpico negativo, anticuerpo anticardiolipina IgG 49.8 GLP, IgM 17 MPL.

Tratamiento: Aspirina 100 mg al día. Clopidogrel 75 mg al día. Carvedilol 25 mg al día. Atorvastatina 10 mg al día. Hierro un comprimido por día. Ácido fólico un comprimido por día. Enalapril 10 mg por día. Insulina NPH 20 UI por día. Se solicita interconsulta por hematología, rehabilitación cardiovascular y seguimiento cardiológico ambulatorio. Tres meses después anticuerpo anticardiolipina IgG 24 GLP, IgM 5 MPL.

27/07/09: Consulta de control. Refiere estar asintomática para disnea y episodios de ángor en clase funcional variable de dos semanas de evolución. Sin signos de insuficiencia cardiaca, FC 70 x minuto, TA 180/80 mmHg, se interpreta como angina de reciente comienzo post angioplastia. Se decide internación.

28/07/09: Se realiza CCG presentado TCI sin lesiones. DA se observa stents en tercio medio con reestenosis intra stent severa difusa del 90 %. Cx primer ramo diagonal 100%. CD dominante descendente posterior 80% proximal. Es llevada a ateneo general, donde se decide cirugía de revascularización miocárdica.



03/08/09 Se interviene quirúrgicamente. Realizan puente mamario a arteria descendente anterior, cirugía sin circulación extracorpórea y recuperación cardiovascular sin complicaciones altas. Se inicia anticoagulación con anti vitaminas K (RIN 2.1), Carvedilol 25 mg por día. Aspirina 100 mg por día. Clopidogrel 75 mg por día. Losartan 50 mg por día. Atorvastatina 10 mg por día. Alprazolam 0.5 mg por día. Insulina NPH 20 UI por día. Hierro un comprimido al día. Se decide alta con pautas de alarmas y seguimiento ambulatorio con cardiología y hematología. Alta 07/08/09.

29/07/09 Ecocardiograma: DDVI 34 mm, DSVI 34 mm, SIV 12 mm, PP 11 mm, AI 44 mm, hipoquinesia anterior, septoapical, inferior apical, FEY leve, IM leve, IT leve.

31/08/09: Consulta de control, asintomático para ángor y disnea. FC 70 x min, TA 120/70 mmHg, campos pulmonares ventilados, ruidos cardiacos rítmicos. Laboratorio: RS, FC 75 x minuto, RS DIII, aVF, mala progresión de R cara anterior, T negativa en DI y aVL. A la medicación se agrega Hidrocortiazida 12.5 mg a la habitual. Plan de ecocardiograma de control, consulta con endocrinología, hematología, cardiología, ginecología y rehabilitación cardiovascular.

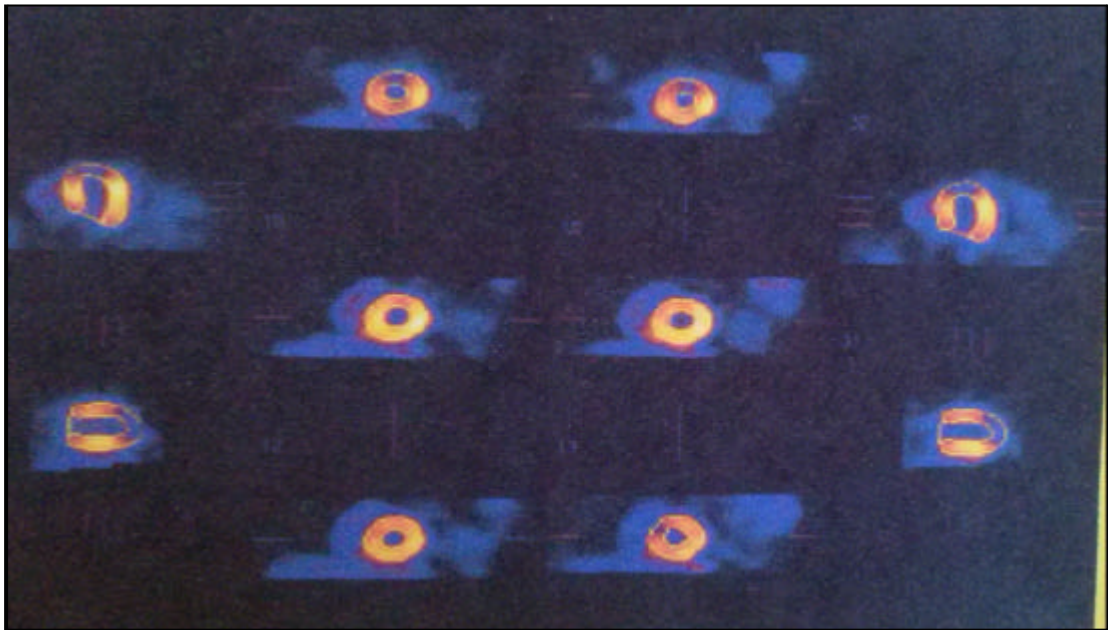
Posteriormente la paciente continúa su vida normal por más de tres años. Tiene controles con cardiología y hematología. Se suspendió Clopidogrel, Hidrocortiazida, Atorvastatina y se aumentó la dosis del Carvedilol

09/03/10 Ecostress con ejercicio: Prueba insuficiente por agotamiento de miembros inferiores al doble producto alcanzado negativo para isquemia miocárdica. Necrosis apical estricta e inferoapical, FEY por SIMPSON 48%, IM leve, IT leve que permite estimar una PASP 48 mmHg.

16/09/10 Ecostress con dobutamina: Se observa necrosis ínfero apical estricto. Estudio negativo para isquemia miocárdica al doble producto alcanzado.

17/02/11 Ecostress con dobutamina: Estudio compatible con necrosis apical sin evidencia de isquemia ni viabilidad miocárdica hasta el doble producto alcanzado. Insuficiente por no haber alcanzado el 85% de la frecuencia cardiaca esperada para la edad. Se suspende por hipertensión arterial sistodiatolica 230/120 mmHg.

14/05/11 Perfusión miocárdica esfuerzo y reposo SPECT gatillado: Al doble producto alcanzado no sugiere isquemia, necrosis apical, anterior, anteroseptal y anterolateral. FEY conservada del VI (62%) con trastornos segmentarios de motilidad parietal.

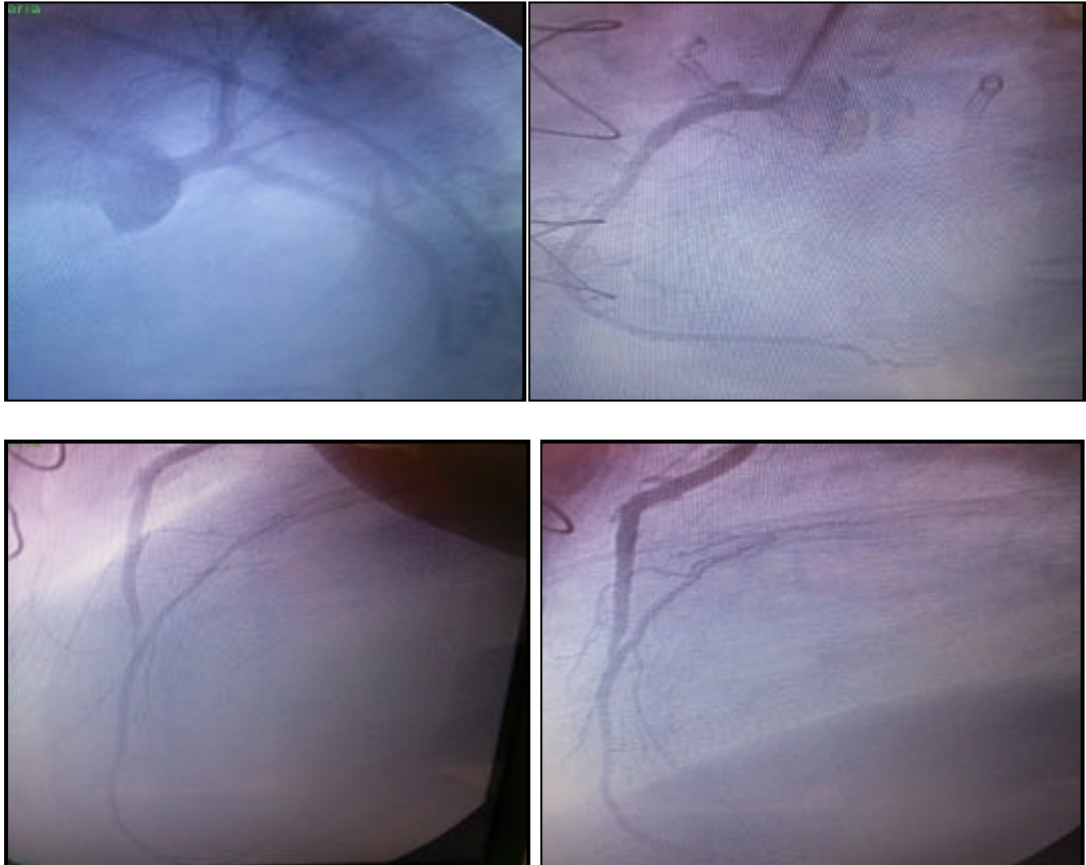


20/12/12 Ecostress con ejercicio: Prueba insuficiente por fatiga muscular, aquinesia septoapical e inferoapical. Negativo para isquemia miocárdica al doble producto alcanzado.

08/04/2013 Ecostress con ejercicio: Prueba insuficiente por fatiga muscular. Estudio negativo para isquemia miocárdica al doble producto alcanzado. Necrosis anteroapical, septoapical, inferoapical y lateroapical.

CCG 13/08/13: TCI sin lesiones. DA reestenosis intra stent 100% en su tercio medio. Primer ramo diagonal ocluido 100%. Cx no dominante, ramo obtuso marginal obstrucción 60%. CD dominante obstrucción difusa 80% ramo descendente posterior proximal. Puente

mamario interno izquierdo: Descendente anterior obstrucción moderada 50% en la abocadura distal del puente.



25/09/13 Eco stress con protocolo de Dipyridamol 0.84 mg/K: Estudio negativo para isquemia miocárdica, necrosis anteroseptal. Reserva en arteria DA normal (4.03), FEY 57%, leve dilatación biauricular, disfunción leve de la función sistólica del VD (TAPSE 14 mm), IM leve, IT leve con PASP 53 mmHg, IAO leve.

29/10/13 Doppler arterial y venoso de miembros inferiores sin patología.

Para mediados de 2013 la paciente ingresa con hemorragia de vítreo del ojo izquierdo. Al mismo tiempo con metrorragias por miomatosis uterina. Se suspende la anticoagulación. A finales de 2013 aparece con disnea en clase funcional II. Consulta a cardiología en varias ocasiones, se le atribuye a la desproporción con el esfuerzo. Continúa con la misma sintomatología, se solicita ecocardiograma: DDVI 48 mm, DSVI 34 mm, SIV 11 mm, PP 9 mm, AI 46 mm, VDM 36 mm, FEY 45%, ITM que permite estimar una PASP 72 mmHg. Consulta a cardiología ambulatoriamente donde le medican Sildenafil. Continúa con este tratamiento mejorando su sintomatología por alrededor de cuatro meses. Ingresa nuevamente con disnea en clase funcional II/III de una semana de evolución.

09/04/14 Ecodoppler de vasos de cuello: Lado derecho; arteria carótida primitiva sin patología. En la carótida interna a nivel del bulbo se observa ateromatosis que no genera repercusión hemodinámica. En la carótida externa y vertebral no hay patologías. Lado izquierdo; arteria carótida primitiva sin patología. En la carótida interna hay ateromatosis sin repercusión hemodinámica. La carótida externa y vertebral no registran patologías.

17/06/14 La paciente ingresa por guardia donde interpretan sus síntomas como insuficiencia cardiaca. Ingres a UCO se maneja como tal. En pase de sala deciden realizar angiografía pulmonar, cateterismo derecho más test de vasoreactividad pulmonar, siendo positivo para NTG a dosis de 30 ug/min. Se interpreta como HTAP mas SAF, se agrega al tratamiento calcio antagonista, a más del tratamiento habitual para su enfermedad de base. No se agrega anticoagulación por el antecedente de hemorragia del vitreo de ojo derecho y metrorragias asociadas a miomatosis uterina. Se dan pautas de alarma, control ambulatorio

con, cardiología, hematología, oftalmología, y ginecología. Laboratorio: HB 12 mg, HTC 39%, GB 8.300 ul, PLQ 34800 ul, glucosa 122 mg, urea 31mg, creatinina 0.9 mg, Na 140 mEq/l, K 3.9 mEq/l, Quick 80%, Kptt 38 seg.

ECG: RS, FC 75 x minuto, Eje 0, Pr 0.6 seg, QRS 0.08 seg, QT 0.38 seg. Mala progresión de R V1 a V6 sin signos de isquemia aguda.

17/06/14 Arteriografía pulmonar: Tronco de arteria pulmonar, derecha e izquierda y sus ramas de características angiográficas normales.

Cateterismo derecho: AD 9 mm Hg, AP 87/24 mmHg, capilar 26/10 mmHg, aorta 130/90 mmHg.

Examen funcional respiratorio (espirometría): Valores normales.

07/07/14 Paciente con disnea progresiva de cuatro días de evolución. Tos no productiva acompañada de episodios aislados de fiebre. Ingresa por guardia y luego a UCO, se interpreta como insuficiencia cardiaca. Se realiza balance negativo, se ajusta la medicación. En virtud que no mejora su clase funcional atribuible a su HAP, se decide agregar Ambrisentan 5 mg al día, el cual no es autorizado por la obra social. En este contexto piden que la paciente sea evaluada por otro sanatorio donde a la fecha continúa su control médico, más interconsultas con cardiología, hematología, ginecología, y oftalmología.

Laboratorio: HTC 28.3%, HB 9gr/dl, glucemia 57 mg, uremia 32 mg, creatinina 0.6 mg, Na 137 mEq/l, K 3.7 mEq/l, Cl 111 mEq/l, CPK 83, LDH 232 UI/L, TGO 8 u/l, TGP 20 u/l, BT 0.6 mg, TP 70%, KPPT 45 seg.

ECG: RS, FC 88 x min, EJE + 40, PR 0.16 seg, QRS 0.08 seg, QT 0.38 seg. Sin trastornos agudos de repolarización. Mala progresión de R V1 a V6.

Medicación de alta: AAS 100 mg al día. Atorvastatina 20 mg día. Sildenafil 50 mg cada 6 horas. Espironolactona 50 mg por día. Carvedilol 6.25 mg cada 12 horas. Lecarnidipina 20 mg por día. Acenocumarol 2mg por día. Ambrisentan 5 mg al día.

La paciente por enfermedad de base HTAP más SAF es medicada con Ambrisentan por lo que su obra social pide evaluación por el sanatorio Fundación Favaloro, donde es referida a médico especialista en HTAP, IC y cardiopatía isquémica.

29/01/15 Cateterismo derecho.

VENTRICULOGRAFÍA				
Presiones				
Corrida	Sitio	Sistólico	Diastólico	Media
1 - Basal	AD	13	12	12.3
	Ventriculo derecho	56	3	31.3
	AP	54	20	20
	Wedge			
Volúmenes				
No existe Hipertrofia Muscular				
INTERPRETACIÓN DIAGNÓSTICA				
Hipertensión pulmonar moderada. No se realiza test de vasoreactividad dado la elevada presión diastólica del ventrículo izquierdo.				

Paciente al momento asintomática para ángor y disnea, fue intervenida en diciembre de 2015 de histerectomía. Para evaluar la incorporación de ACO al tratamiento habitual por SAF por servicio de hematología, continúa en seguimiento con médico especialista en HTAP la cual se interpretó secundaria a enfermedad cardiaca izquierda. Grupo 2 de la clasificación de NIZA 2013, en contexto de disfunción diastólica grado III y aumento de la presión wedge (20mmHg), insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada. La medicación para HTAP fue suspendida a la fecha. La última medición de presión arterial media por cateterismo cardiaco fue de 31.3 mmHg. Se solicita seguimiento por equipo de cardiopatía coronaria, quienes solicitaron la prueba de perfusión miocárdica en reposo y stress farmacológico con Dipyridamol gatillado la cual dio negativa para isquemia.

Medicación habitual: Aspirina 200 mg al día, Losartan 50 mg al día, Atorvastatina 10 mg al día, Espironolactona 25 mg al día, Insulina corriente 20 UI al día, Carvedilol 100 mg

4. Conclusiones.

Al revisar la bibliografía y el caso clínico podemos concluir lo siguiente:

1. El SAF es la trombofilia de alto riesgo adquirida con más frecuencia. Tiene una incidencia de alrededor de cinco nuevos casos por cada cien mil personas al año y la prevalencia alrededor de cuarenta a -cincuenta casos por cada cien mil personas. Las manifestaciones cardiológicas pueden ser por consecuencia de aterosclerosis acelerada por la presencia de los anticuerpos y como complicación del SAF catastrófico.

2. El SAF es un marcador de riesgo independiente para el desarrollo del infarto agudo de miocardio, en donde la presencia de estos anticuerpos, provocan disfunción endotelial, interacción con el oxLDL, aterosclerosis coronaria acelerada, con su posterior evolución a la cardiopatía isquémica por ruptura o desequilibrio entre la oferta y demanda.

3. El infarto agudo de miocardio como primera manifestación de SAF es muy raro, afectando a poblaciones jóvenes, especialmente mujeres. En presencia o no de otros factores de riesgos cardiovasculares con manifestaciones clínicas similares como en la población general.

4. La recurrencia de eventos coronarios en estos pacientes es muy probable, en donde la presencia de niveles elevados de IgG aCL tienen tres veces más riesgo de eventos coronarios recurrentes. Además otros anticuerpos como glicoproteína β 2GPI; y anti-lipoproteína de baja densidad oxidada (oxLDL) / β 2GPI son predictores de eventos adversos en pacientes con síndrome coronario agudo. Estos hechos ocurrieron en nuestra paciente, ya sea por reestenosis o trombosis del stent y por trombosis de bypass coronarios.

5. El tratamiento y seguimiento en el IM por SAF es similar al resto de síndromes coronarios, siendo la anticoagulación la parte fundamental de la terapéutica, con un RIN

entre 2.5 y 3, por el riesgo de trombosis del stent y del bypass coronario, si no existe contraindicación.

6. El pronóstico de estos pacientes, tras un seguimiento de cinco años de los mil pacientes con SAF en el "proyecto Euro- fosfolípido", el infarto de miocardio constituyó el 1 % del total de las manifestaciones clínicas. De cincuenta y tres muertes, el 19 % se lo atribuyó al infarto de miocardio.

6. Bibliografía.

1. José A. Gómez-Puerta, Ricard Cervera. Et al. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrom. *Journal of Autoimmunity* 48-49 (2014) 20-25.
2. Pacheco Mora, J.M 2013. Incidencia de los Anticuerpos Antifosfolípidos en el Síndrome Coronario Agudo, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
3. Gustavo Nasswetter, Tratado de Reumatología, 1ª edición, Buenos Aires, Akadia, 2014, paginas 357-409.
4. Peter Libby, M.D. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *N Engl J Med* 2013; 368; 21.
5. Göran K. Hansson, M.D., Ph.D. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685-95.
6. R Cervera. MA Hkhamashte.Y Shoenfeld. Et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome, for a period of 5 years: a prospective multicenter study of 1,000 patients. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1428–1432. doi:10.1136/ard.2008.093179.
7. Patricio López, Jaramillo MD PhD, Bioquímica del endotelio vascular, Segunda edición, Ecuador, CONACYT, 2006, pág. 11 a 17.

- 8.** Gyuton Arthur, Tratado de fisiología, 9ª edición, México, Elsevier, 1999, Páginas 509 a 517.
- 9.** Insuficiencia cardiaca crónica Prof. Dr. Fernando de la Serna Editorial Federación Argentina de Cardiología, 2 da Edición, 2010, Capitulo 6.
- 10.** Lina Badimóna, José Martínez-González. Disfunción endotelial. Rev. Esp Cardiol Supl. 2006; 6:21A-30-vol.6.
- 11.** Antonio Iglesias-Gamarra, José Félix Restrepo, Carlos Toro. Et al. Historiografía de los diferentes eventos que entrelazan la estructuración del síndrome antifosfolípido. Revista Colombiana de Reumatología Vol. 15 No. 4, Diciembre 2008, pp. 229-269.
- 12.** Dr. Miguel Castro Ríos. Dra. Marta Serga. Dr. Gustavo Chiappe. Trombofilias. Sociedad Argentina de Hematología • GUÍAS DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO • 2015.
- 13.** Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4:295 - 306.
- 14.** J. E. ALONSO SANTOR, L. INGLADA GALIANA, G. PÉREZ PAREDES Síndrome antifosfolípido, estado actual. AN. MED. INTERNA (Madrid) Vol. 24, N. ° 5, pp. 242-248, 2007.

- 15.** Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2013 Mar 14; 368(11):1033-44.
- 16.** Biggioggero M, et al. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmun Rev.* 2010 MAR; 9(5): A299-304.
- 17.** Thomas P. Greco, MD, Ann Marie Conti-Kelly, MD, Thomas Greco Jr, Newer Antiphospholipid Antibodies Predict Adverse Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Am J clin Pathol* 2009; 132:613-620.
- 18.** Alessandri C, Conti F, Pendolino M, et al. New autoantigens in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2011; 10:609–16.
- 19.** Aird WC. Phenotypic Heterogeneity of the Endothelium: I. Structure, Function and Mechanisms. *Circ Res* 2007; 100:158-173.
- 20.** Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4:295 - 306.
- 21.** Krause I, Leibovici L, Blank M, et al. Clusters of disease manifestations in patients with antiphospholipid syndrome demonstrated by factor analysis. *Lupus* 2007; 16:176–80.

22. Maldonado Cocco, Reumatología, 1ª edición, Argentina, ediciones Azzurras, 2010, paginas 424-431.

23. Hughes GRV. Hughes syndrome (the antiphospholipid syndrome). Ten clinical lessons. *Autoimmunity Reviews* 2008; 7: 262-266.

24. Hughes GRV. Hughes Syndrome. The Antiphospholipid syndrome: A clinical Overview. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2007; 32: 2-9.

25. Erkan D, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev.* 2010 Dec; 10 (2): 74-9.

26. Galli M, Luciani D, Bertolini G, et al: Anti-beta 2- glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003, 102:2717-23.

27. Lockshin MD. Update on antiphospholipid syndrome. *Bull NYU Hosp Joint Dis* 2008; 66:195e7.

28. Kelly, Tratado de Reumatología, 7ª edición, España, Elsevier, 2006, paginas 1261-1270.

29. Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y (eds.). The antiphospholipid syndrome II- Autoimmune Thrombosis. Elsevier, Amsterdam, 2002; pp. 3-9.

- 30.** Harris EN, Gharavi AE, Hegde U, et al. Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1985; 59: 231-234.
- 31.** Rory Collins, M.B., B.S., Richard Peto. F.R.S., Colin Baigent, B.M., B.CH. Et al. Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine* Volume 336 Number 12.
- 32.** Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The Management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-997.
- 33.** Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, et al. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus* 2007; 16:39e45.
- 34.** Koniari I, Siminelakis SN, Baikoussis NG, et al. Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review. *J Cardiothorac Surg* 2010; 5:101.
- 35.** Kearon D. Hirsh J: Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997; 336:1506.
- 36.** Espinosa G, Cervera R antiphospholipid syndrome: frequency, main causes and risk factors of mortality. *Rev. Rheumatol.* (2010)6, 296-300.

- 37.** Andrej Artenjaka, Katja Lakota, Mojca Frankb. Et al. Antiphospholipid antibodies as non-traditional risk factors in atherosclerosis based cardiovascular diseases without overt autoimmunity. A critical updated review. *Autoimmunity Reviews* 11 (2012) 873–882.
- 38.** Ricard Cervera, Jean-Charles Piette, Josep Fon. Et al. Antiphospholipid syndrome: manifestations and expression patterns of clinical and immunological disease in a cohort of 1,000 patients. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 46, No. 4, Abril 2002, pp. 1019–1027.
- 39.** Braunwald, Tratado de cardiología, 9ª edición, Barcelona, Elsevier, 2013, Páginas 905-921.
- 40.** Dra. Esmeralda García Padilla, Dr. David L. Aguilar de la Torre, Dr. Eder N. Flores López. Et al. Infarto agudo de miocardio como primera manifestación de síndrome antifosfolípido *CorSalud* 2014 Jul-Sep; 6(3):271-274.
- 41.** Esmeralda García-Padilla, Eder Natanael Flores-López, David Leonardo Aguilar-De la Torre. Et al. Infarto agudo de miocardio como primera manifestación de síndrome antifosfolípido *Rev. Mex Cardiol* 2014; 25 (2): 126-128.
- 42.** Marisol Jurado, Josefina Durán, Alejandro Martínez. Et al. Acute myocardial infarction in a man without coronary atheromatosis and antiphospholipid syndrome. Report of one case. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 1478-1481.

- 43.** Carlos E. Uribe, MD.; Juan M. Cárdenas, MD.; Jaime Cabrales, MD. Acute myocardial infarction as first manifestation of primary antiphospholipid syndrome in a twenty-four years old patient *Rev. Col. Cardiol.* 2005; 12: 135-139.
- 44.** Miranda CH, Gali LG, Marin-Neto JA, et al. Coronary thrombosis as the first complication of antiphospholipid syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2012; 98 (4): e66-e69.
- 45.** Androniki Bili, Arthur J. musgo, Charles W. Francis Anticardiolipin Antibodies and Recurrent Coronary Events. *Circulation.* 2000; 102:1258-1263.
- 46.** Gurlek A, Ozdol C, Pamir G, et al: Association Between Anticardiolipin Antibodies and Recurrent Cardiac Events in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Int Heart J* 2005, 46:631-638
- 47.** Serdar Biceroglu, Muge Ildizli Demirbas, Mustafa Karaca. Et al. Acute Thrombotic Occlusion of Right Coronary and Left Circumflex Coronary Arteries in a Patient with Antiphospholipid Syndrome: Successful Stent Implantation Hindawi Publishing Corporation *Case Reports in Medicine* Volume 2010, Article ID 198594, 4,pages,doi:10.1155/2010/198594.
- 48.** Balmain S, McCullough CT, Love C, et al. Acute myocardial infarction during pregnancy successfully treated with primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2007; 116:e85—7.

49. Huseyin Altug Cakmak (MD), Serkan Aslan (MD), Eser Durmaz (MD), Et al. Acute myocardial infarction due to antiphospholipid antibody syndrome in a young pregnant woman *Journal of Cardiology Cases* (2011) 4, 8—12.

50. Balmain S, McCullough CT, Love C, Hughes R, Heidemann B, Bloomfield P. Acute myocardial infarction during pregnancy successfully treated with primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2007; 116:e85—7.

7. Anexo: Glosario.

- APLS** Anticuerpo antifosfolipídicos.
- ACL** Anticuerpo anticardiolipina.
- AIT** Accidente isquémico transitorio.
- AntiB2GPI** Anticuerpo anti beta 2 glucoproteína I.
- AT** Antitrombina.
- CCG** Cinecoronario grafía.
- DA** Descendente anterior.
- EAC** Enfermedad arterial coronaria.
- FVL** Factor V de Leiden.
- HLA** Antígenos leucocitarios humanos
- HHcy** Hiperhomocisteinemia.
- ICP** Intervención coronaria percutánea.
- IL** Inhibidor Lúpico.
- LDL** Lipoproteína de baja densidad.
- LES** Lupus eritematoso sistémico.
- OxLDL** Lipoproteína de baja densidad oxidada.
- MTHFR -C677T** Metilentetrahidrofolato reductasa.
- PT20210** Protrombina G20210A.
- PPCA** Resistencia a la proteína C activa adquirida.
- PS** Proteína S.
- PC** Proteína C.
- SCA** Síndrome coronario agudo.
- SAF** Síndrome antifosfolipídico.

SAFC Síndrome antifosfolípídico catastrófico.

TVP Trombosis venosa profunda.

TEP Trombo embolismo de pulmón.