



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA DR. IGNACIO CHÁVEZ**

**“ VELOCIDAD DE POLIMERIZACIÓN DE LA FIBRINA EN
SUPERVIVIENTES DE INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON Y SIN
DIABETES MELLITUS ”**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA
DR. OCTAVIO MORA IBARRA**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA
DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO**

**ASESOR
DR. RAÚL IZAGUIRRE ÁVILA
COLABORADOR
QFB. EVELYN CORTINA DE LA ROSA**



MÉXICO. DISTRITO FEDERAL. AGOSTO DEL 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA DEL INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

DR. RAÚL IZAGUIRRE ÁVILA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA.
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

DEDICATORIA

A mis padres, por fomentar en mí el espíritu de lucha ante los retos de la vida.

A mis hermanos, por su comprensión, apoyo y cariño.

A Rosa María, por ser compañera de vida, por su amor, por ser y estar en todo momento.

A cada paciente que me enseñó a ser mejor médico día a día.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Raúl Izaguirre Ávila, con quien tuve la fortuna de realizar esta tesis. Por su generosidad y entusiasmo, por sus ideas, su cultura y paciencia.

Al Dr. Fernando Guadalajara Boo, por sus enseñanzas sobre la ciencia, la técnica y arte de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

A la QFB. Evelyn Cortina por su paciencia, interés y apoyo en la elaboración de esta tesis.

Al mis compañeros de generación, por su entusiasmo y compañerismo.

ÍNDICE	Pag.
A. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
I. Justificación	
II. Antecedentes	
B. MARCO TEÓRICO	7
I. Antecedentes históricos	7
II. Biología de la hemostasia	8
III. Biología vascular de la aterosclerosis	16
IV. Disfunción endotelial	19
V. Factores de riesgo en la Cardiopatía isquémica	21
VI. Diabetes Mellitus y estado protrombótico	32
C. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	37
D. HIPÓTESIS	37
E. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	38
I. Objetivo primario	
II. Objetivos secundarios	
F. MATERIAL Y MÉTODOS	38
I. Diseño del estudio	38
II. Población del estudio	39
III. Criterios de inclusión	40
IV. Criterios de exclusión	40
V. Criterios de eliminación	40
VI. Definición operativa de las variables	41
G. DESCRIPCIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS	41
H. RECURSOS	43
I. VALIDACIÓN DE LOS DATOS	43
J. RESULTADOS	44
K. DISCUSIÓN	55
L. CONCLUSIONES	61
M. REFERENCIAS	62

A. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

I. Justificación del Estudio

La cardiopatía isquémica y la diabetes mellitus (DM) son algunas de las principales causas de morbimortalidad en la actualidad. El paciente diabético se encuentra un estado protrombótico en el que intervienen múltiples factores, entre ellos, factores procoagulantes, algunos de los cuales se conocen solamente en forma parcial. Es necesario investigar sobre estos factores protrombóticos, para entender los mecanismos fisiopatológicos y establecer las bases para el desarrollo de marcadores de riesgo o intervenciones para reducir el riesgo cardiovascular.

Existen pocos estudios que relacionan la velocidad de polimerización de la fibrina (VPF) con la enfermedad arterial coronaria. Es importante estudiar e identificar que factores de la población mexicana con cardiopatía isquémica y DM se relacionan con los parámetros hemostáticos y la VPF, con el fin de establecer marcadores de riesgo cardiovascular.

II. Antecedentes del problema

La DM es una pandemia mundial de la que se espera una prevalencia de 366 millones para el 2030. Los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y aterosclerosis.

Las enfermedades cardiovasculares en México no sólo están en el primer lugar de mortalidad, sino que van con aumento persistente y están desligadas del crecimiento de la población. La aterosclerosis constituye por lo menos la cuarta parte de todas las causas de defunción de nuestro del país.

De acuerdo al registro estadístico del sistema nacional de salud, en 2008 hubo 528, 288 muertes totales en México, de las cuales el 14% del total se atribuyó a la DM, siendo esta la primera causa de mortalidad, mientras que la cardiopatía isquémica ocupó el segundo lugar como causa de mortalidad con el 11% del total de las muertes registradas.

B. MARCO TEÓRICO

I. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Introducción

El origen de la enfermedad cardiovascular como “epidémica”, data de la “revolución industrial”, en el siglo XVIII, cuando se destacaron tres de los factores de riesgo que actualmente se conocen: dietas altas en grasas saturadas, calorías y colesterol, el consumo de tabaco y el sedentarismo.

El perfil de la enfermedad de la sociedad ha tenido históricamente una relación directa con el nivel de desarrollo económico y social. En el periodo de la industrialización, las mayores causas de muerte y discapacidad, aún en las sociedades avanzadas de dicha época, han evolucionado y cambiado desde las antiguas deficiencias nutricionales y enfermedades infecciosas, a las entidades actuales clasificadas como crónico-degenerativas, como son la enfermedad cardiovascular, el cáncer y la diabetes. Este cambio se ha denominado la “transición epidemiológica”¹.

II. BIOLOGIA DE LA HEMOSTASIA

Función endotelial

El endotelio vascular como el principal regulador de la homeostasis vascular, no solo tiene una función de barrera, también actúa como un transductor activo de señales en la circulación, las cuales modifican el fenotipo de la pared del vaso².

El endotelio funciona como un órgano estructural y metabólico. Mantiene el fluido sanguíneo en un estado “líquido” por la inhibición del sistema de coagulación y agregación plaquetaria. También, promueve la fibrinólisis; de igual manera regula el tono vascular, regula la permeabilidad hacia un medio externo y provee una capa protectora que separa los componentes hemostáticos de sus estructuras reactivas subendoteliales los cuales se sitúan en las capas más profundas de la pared vascular. El endotelio trabaja como un órgano receptor y efector, respondiendo a estímulos físicos o químicos con liberación de sustancias que mantienen el balance vasomotor y la homeostasis vascular tisular.³

A su vez, produce componentes “reactivos” que comprenden a proteínas como colágeno, fibronectina, laminina y el factor de Von Willebrand, que promueve la adhesión plaquetaria e interactúa con la proteína situada sobre la membrana del músculo liso vascular denominado factor tisular, y que, en conjunto con los fibroblastos y macrófagos desencadena la cascada de la coagulación.

El endotelio inhibe al sistema de coagulación por medio de síntesis y secreción de diversas proteínas como la trombomodulina y el heparán sulfato, modula la fibrinólisis al sintetizar y secretar activador tisular del plasminógeno, activador del plasminógeno tipo uroquinasa e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1); inhibe de igual manera la agregación plaquetaria por liberación de prostaglandinas como la PG12 y el óxido nítrico y regula el tono vascular por medio de diversas endotelinas. Las células endoteliales pierden sus propiedades “protectoras” no trombogénicas después de que son estimuladas por diversos agentes como la trombina, la hipoxia, las fuerzas de cizallamiento propias del eritrocito, metabolitos oxidantes, citocinas como la interleucina-1, el factor de necrosis tumoral y el interferón gama, así como también por el acetato de desmopresina; esta última sustancia promueve la liberación de factor de Von Willebrand, lo que aumenta la adhesión plaquetaria al vaso dañado.

Las células endoteliales tienen una gran carga negativa, una característica que a su vez repele la carga negativa de las plaquetas. Este mecanismo, así como otras propiedades antitrombóticas del endotelio, pueden ser importantes en la limitación de la extensión intravascular de diversas reacciones hemostáticas producidas ante un daño vascular.³

Aunque el endotelio es sólo una monocapa simple, el endotelio sano es capaz de responder a la integridad física y señales químicas con la producción de una amplia gama de factores que regulan el tono vascular, la adhesión celular,

la tromborresistencia, la proliferación de células de músculo liso y la inflamación de la pared del vaso. La importancia del endotelio fue reconocido por primera vez por su efecto sobre el tono vascular. Esto se logra por la producción y la liberación de varias moléculas vasoactivas que relajan o constriñen el vaso, así como por la respuesta y la modificación de difusión de mediadores vasoactivos como la bradicinina y la trombina. Esta vasomoción juega un papel directo en el equilibrio entre la oferta y la demanda tisular de oxígeno metabólico por medio de la regulación del tono y el diámetro del vaso, y también participa en la remodelación de la estructura vascular y la perfusión de órganos a largo plazo.⁴

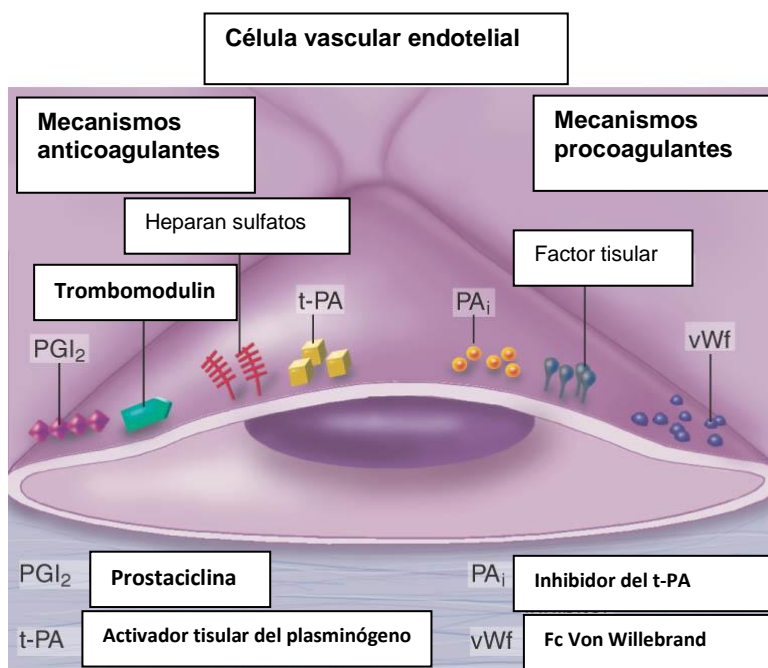


Figura 1. Equilibrio trombótico endotelial.

Funciones anticoagulante profibrinolíticas de la célula endotelial (izquierda) y procoagulantes antifibrinolíticas (derecha).

El óxido nítrico (NO), antes conocido como factor relajante derivado del endotelio se forma a partir de la L-arginina por la acción de la sintetasa del óxido nítrico endotelial (eNOS). Este gas se difunde a las células del músculo liso vascular y activa la guanilato ciclasa, lo que conduce a vasodilatación mediada por GMP cíclico (GMPc). La enzima eNOS puede ser activada por moléculas de señalización, como la bradicinina, la adenosina, el factor de crecimiento vascular endotelial (en respuesta a hipoxia) y por la serotonina (liberada durante la agregación plaquetaria).

La prostaciclina, derivada de la acción del sistema de la ciclooxigenasa, es otro vasodilatador derivado del endotelio, que actúa independientemente del NO. Parece tener un papel más limitado en el mantenimiento del tono vasodilatador en los seres humanos. La modulación vasomotora del endotelio

también está dada por un aumento del tono constrictor a través de la generación de endotelina y vasoconstrictores prostanoideos, así como a través de la conversión de la angiotensina I a angiotensina II en la superficie del endotelio. Estos agentes vasoconstrictores predominantemente actúan en forma local, pero puede también ejercen algunos efectos sistémicos y tienen un papel en la regulación de la estructura arterial y la remodelación.

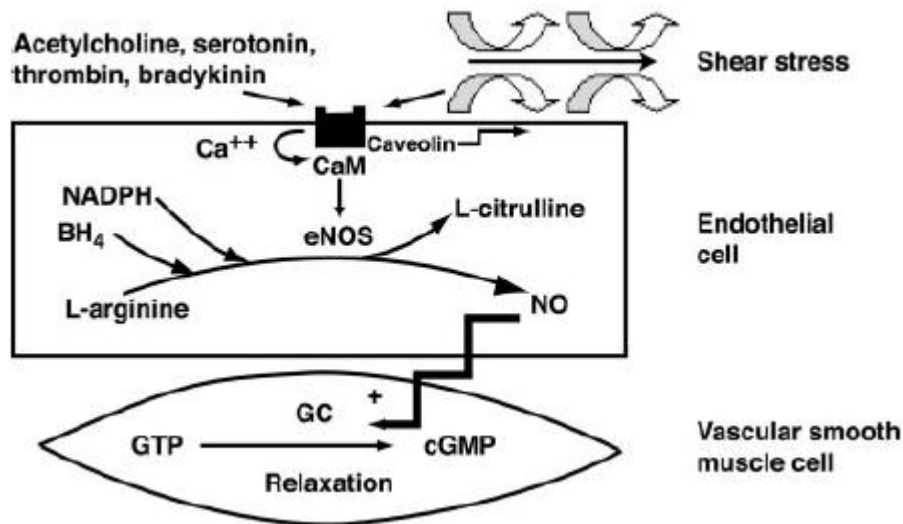


Figura 2. La producción del NO por las células endoteliales.

El NO es producido por la acción de la sintetasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) sobre la L-arginina. Esta reacción requiere una serie de cofactores, como tetrahidrobiopterina (BH_4) y la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH). El aumento del Ca^{++} intercelular en respuesta a los agonistas vasodilatador o el estrés de la pared desplaza el inhibidor caveolina de la calmodulina (CaM), activando la eNOS. El NO difunde al músculo liso vascular y causa su relajación mediante la activación de la guanilato ciclasa (GC), a través de una aumento intracelular del monofosfato cíclico de guanosina (GMPc).

La envoltura propia del endotelio y la regulación vasomotora de las arterias y venas afectan al sistema hemostático y la cicatrización de las heridas. Todos estos procesos actúan de manera concertada, de manera similar involucran el sistema celular de las plaquetas y el propio sistema de la coagulación; así como de las vías fibrinolíticas e inhibitorias para mantener un sistema hemostático normal.

El estrés oxidativo contribuye como factor de riesgo cardiovascular reconocido, al alterar la capacidad de las células endoteliales y favorecer la disfunción endotelial, la cual reduce la capacidad de la capacidad intrínseca de mantener la hemostasis y permite el desarrollo de procesos inflamatorios y enfermedad vascular.³

La alteración en la función endotelial precede el desarrollo de los cambios morfológicos ateroscleróticos y también puede contribuir a la lesión y el desarrollo futuras complicaciones clínicas.

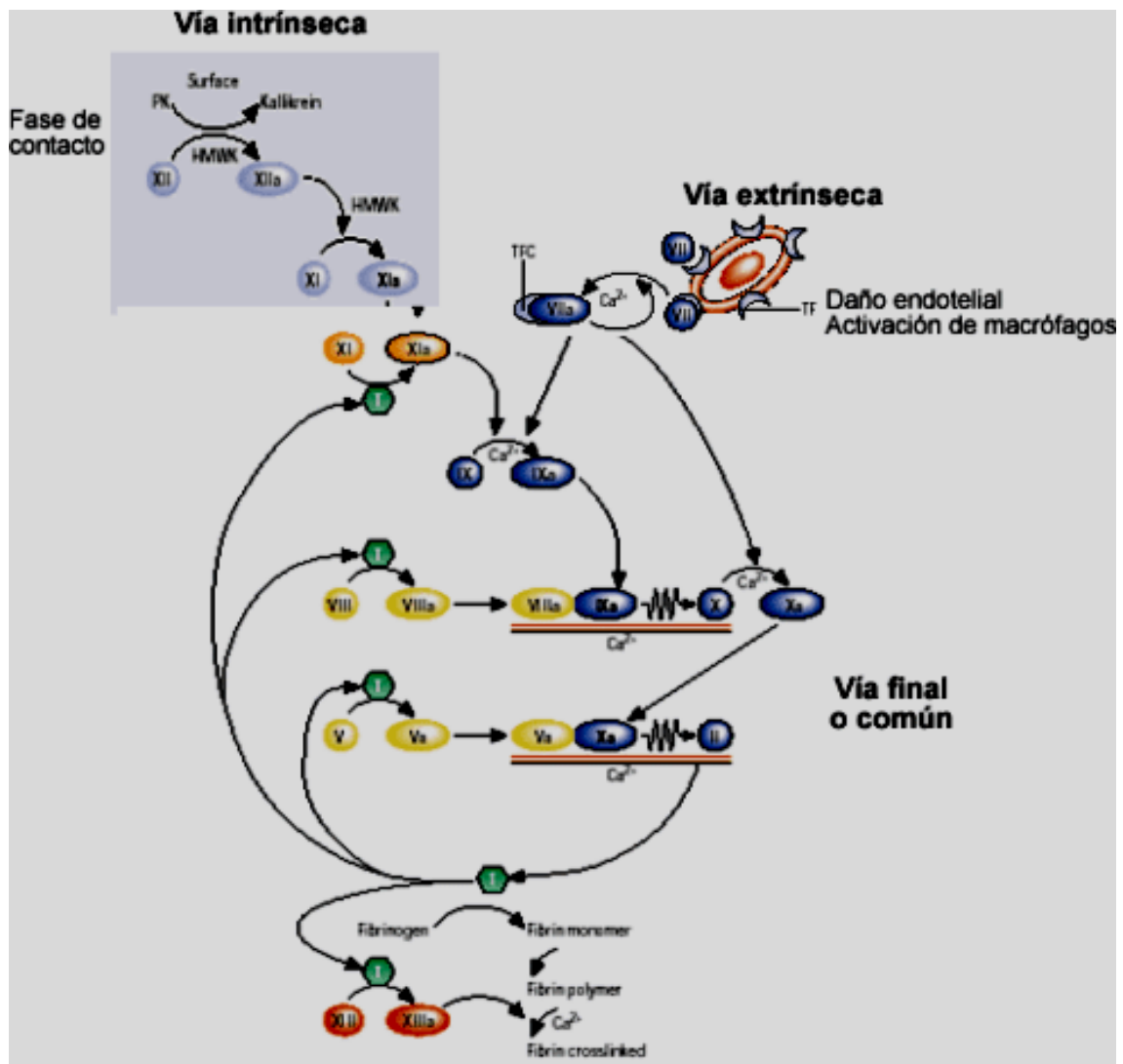
Coagulación y fibrinólisis

El proceso de la hemostasia y formación de un trombo depende de un delicado equilibrio entre la coagulación y los sistemas de la fibrinólisis (Figura 3). La más lenta vía intrínseca de la coagulación depende de factores de la coagulación, como los factores IX activado (FIXa) y VIII activado (FVIIIa). La vía extrínseca que es más rápida se activa cuando la sangre es expuesta a un factor extravascular tal como el factor tisular. El factor VII (FVII) juega un papel clave en el inicio de este mecanismo de la coagulación cuando forma complejos con el factor tisular proveniente de la ruptura de una placa de ateroma. La activación del sistema de coagulación induce la formación de la trombina a partir de la protrombina. La trombina convierte el fibrinógeno a fibrina e induce la activación de las plaquetas.⁴

La unión del fibrinógeno a la glucoproteína plaquetaria IIb / IIIa conduce a la agregación plaquetaria. El fibrinógeno es también el principal determinante de la viscosidad de la sangre y del plasma. Por lo tanto una tendencia en el aumento de la hemostasia y de la trombosis puede reflejarse por la presencia de altos niveles de fibrinógeno, factores de la coagulación VII y VIII, la generación de trombina, la reactividad plaquetaria y por una viscosidad del plasma alta.

Por otra parte, la activación del sistema fibrinolítico induce la conversión de plasminógeno en plasmina por medio de los activadores del plasminógeno. El activador del plasminógeno tisular (tPA) es el estimulador fibrinolítico principal. La plasmina promueve la digestión de fibrina en el trombo, la desintegración de coágulos y por lo tanto, mantiene la permeabilidad vascular. La fibrina se degrada en productos solubles de fibrina, incluidos los dímeros-D. El inhibidor primario del proceso fibrinolítico es el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), que inhibe la activación del plasminógeno al unirse con el tPA para formar complejos PAI /APT. Por lo tanto, la alteración de la función fibrinolítica puede reflejarse por niveles plasmáticos elevados de PAI-1 o antígeno tPA y / o por los bajos niveles plasmáticos de la actividad del tPA o por la activación de productos como el dímero-D y complejos plasmina 2-antiplasmina. La reducción de la generación de plasmina conduce a la supresión de la actividad fibrinolítica, lo que favorece la persistencia de fibrina y la trombosis.

Figura 3. Vías de la coagulación y fibrinólisis



La coagulación y las vías fibrinolíticas. La activación del sistema de coagulación se produce través de la liberación del factor tisular y la activación de la vía intrínseca a través de la activación del FIX o través de la vía extrínseca a través de la activación del FVII. Ambas vías terminan en la generación de la trombina que activa el fibrinógeno. La división de los fibrinopéptidos A y B, resulta en la polimerización para formar el coágulo de fibrina, la estabilidad del coágulo se refuerza por la formación de enlaces covalentes entre moléculas de fibrina (catalizados por el FXIIIa). La fibrinólisis es iniciada por la activación del plasminógeno en plasmina por el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y del activador del plasminógeno de tipo urinario (u-PA). Los principales inhibidores de la fibrinólisis son el PAI-1 (inhibe el t-PA y u-PA) y la α 2-antiplasmina (que inactiva la plasmina).

La iniciación de la coagulación requiere de varios elementos. Las plaquetas, las células endoteliales y los leucocitos especiales, los cuales deben de estar activados. Las superficies de estas células permite la adhesión de las proteínas de la coagulación. Los eventos se inician cuando ocurre un daño vascular. El

daño en la pared del vaso es el estímulo principal para que la coagulación se estimule. El daño puede ser mecánico, químico o eléctrico.

MODELO CELULAR DE LA COAGULACIÓN

Este modelo propone que la coagulación se lleva a cabo en diferentes superficies celulares durante tres fases: 1) iniciación, 2) amplificación y 3) propagación. (Figura 4). Estas fases a su vez se traslapan entre si.⁴

Fase de iniciación

Ocurre sobre las células que expresan factor tisular (FT), las cuales forman el complejo FT/FVIIa. Un gran número de células expresan FT, incluyendo fibroblastos, células mononucleares, macrófagos y células endoteliales., pero el FT usualmente no está en contacto con la sangre hasta que ocurre el daño vascular.

El FT también se conoce con el nombre de trombocinasa, tromboplastina tisular o factor III (FIII). La síntesis del FT se incrementa con la elevación intracelular de calcio y la síntesis del FT es inhibida por agentes que incrementan el AMP cíclico (AMPc). Cuando se induce el FT se localiza completamente en la membrana plasmática de los monocitos.

El FT es a su vez el receptor celular y cofactor para la proteína, la proteasa de serina y el factor VII (FVII). En complejo el FT y el FVII son muy eficaces para actuar sobre sus sustratos; el factor X (FX) y el factor IX (FIX).

El factor X activado (FXa) se une en complejo con su cofactor el factor Va, formando el complejo protrombinasa en la superficie celular de las células que expresan FT. El FVa proviene de las plaquetas que inicialmente después de la lesión vascular se adhieren, las plaquetas se activan y promueven la secreción de factor V (FV) parcialmente activado en los gránulos de estas plaquetas. El FV se puede activar también por el FXa o por proteasas que no son factores de la coagulación.⁵

Amplificación

La generación de trombina, aun cuando esta es limitada, activa a las plaquetas, los cofactores de la coagulación VIII y del factor XI; este factor tiene sitios de alta afinidad en la superficie de las plaquetas activadas y es capaz de activar el factor IX. Esto explica que el factor XII y otros factores de contacto no son siempre necesarios para activar la coagulación.⁴

Propagación

Durante esta fase el FIXa se une a su cofactor el FVIIIa sobre la superficie de las plaquetas activadas. El FIX puede ser activado por el complejo FT/FVIIa y por el factor XIa sobre las plaquetas activadas. Una vez formado el complejo FXIa/FVIIIa, se activa el factor X, formando el FXa, el cual inmediatamente se une a su cofactor, el factor FVa, este complejo protrombinasa; (FXa/FVa) convierte grandes cantidades de protrombina a trombina y la trombina a su vez convierte el fibrinógeno en fibrina, el cual se polimeriza y consolida para formar un coágulo estable de fibrina en presencia del FXIIIa, el cual se activa por la presencia de trombina. Adicionalmente la trombina en esta fase modula la fibrina a través de la activación del TAFI (inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina).⁴

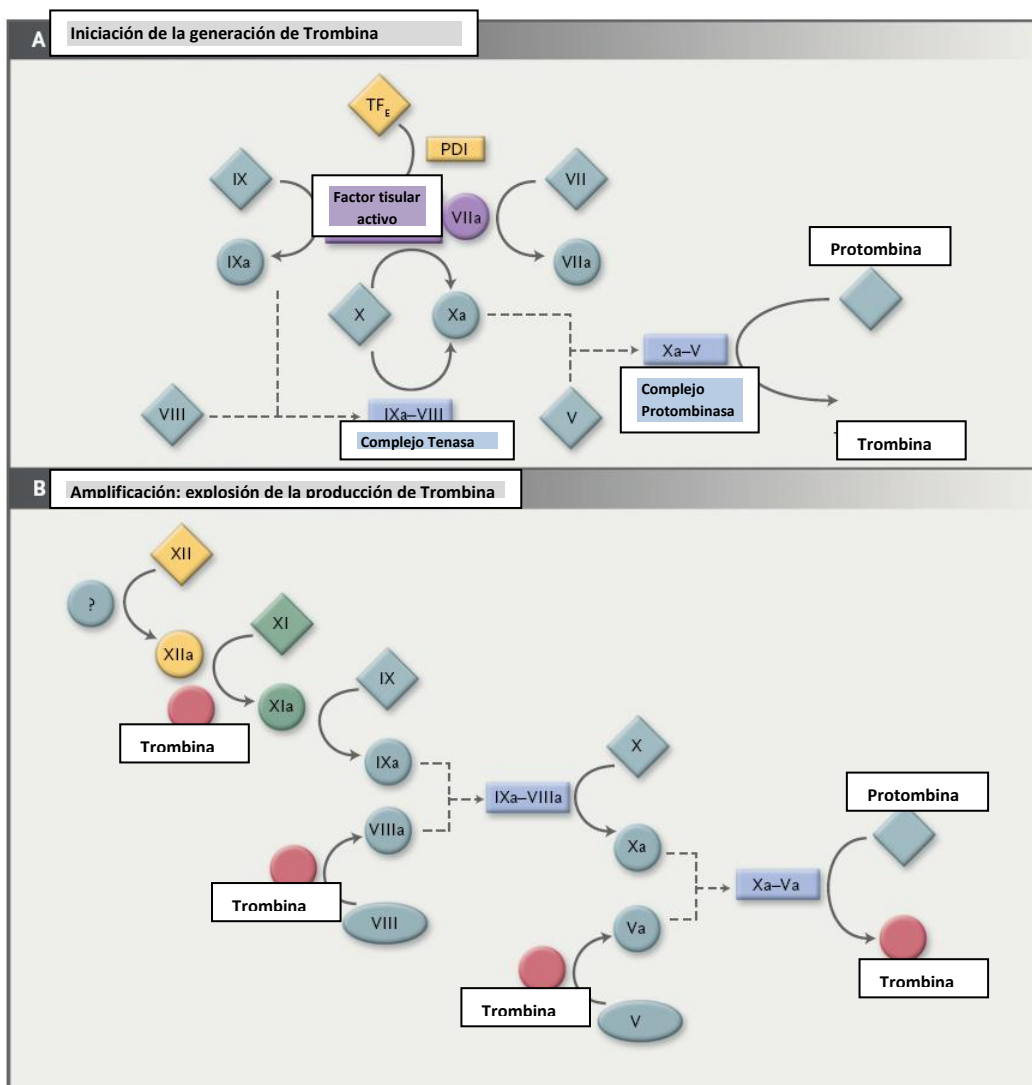


Figura 4. Vías de la coagulación durante la hemostasia y la Trombosis.⁶

La coagulación se puede dividir en la fase de iniciación (Grupo A) y la fase de amplificación (Grupo B). Durante la iniciación, el complejo factor tisular-factor VIIa actúa como un estímulo para activar la coagulación de la sangre mediante la generación de pequeñas cantidades de trombina. Aunque el mecanismo no se conoce, en esta vía la proteína disulfuro isomerasa (PDI) es necesaria para la

generación de trombina. El factor tisular forma un complejo con factor VIIa. Este complejo tiene tres sustratos: el factor VII, factor IX y el factor X. El factor IXa se une al factor VIII. Este complejo activa el factor X para formar factor Xa. El factor Xa se une al factor V en la superficie de la membrana. Este complejo convierte la protrombina en trombina. La tasa de generación de trombina con el factor V es menor del 1% de la tasa de generación de trombina en presencia de la trombina activada por el factor Va. Durante la fase de amplificación, la trombina generada activa los factores VIII y V, dando lugar a una explosión de la generación de trombina. De forma alterna, la trombina puede activar el factor XI. Durante la hemostasia, la vía del factor tisular es el estímulo para la iniciación de la coagulación. En algunos mecanismos de la trombosis, el factor tisular puede requerir la activación de la proteína disulfuro isomerasa. TFE: factor tisular codificado.

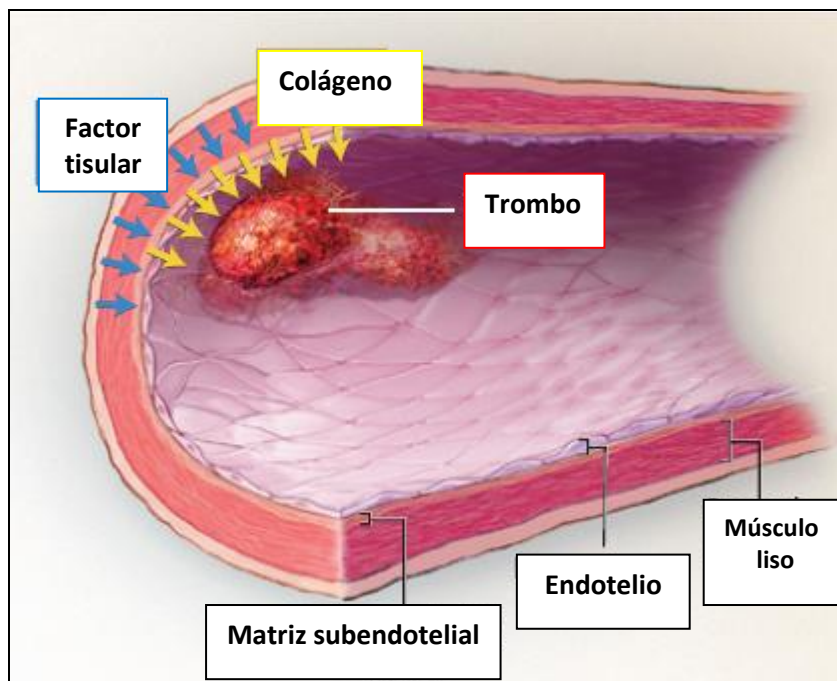


Figura 5. Respuesta a la lesión vascular ⁶

El colágeno y el factor tisular, asociados a la pared del vaso proporcionan una barrera hemostática para mantener el sistema circulatorio de alta presión. El colágeno (flechas amarillas), que se encuentra en la matriz subendotelial, no está expuesto a la sangre en condiciones normales. El factor tisular (flechas azules), ubicado en la capa media del músculo liso y en la capa de la adventicia de la pared del vaso, entra en contacto con la sangre que fluye cuando el vaso sanguíneo se rompe o se perfora. Tanto el colágeno y la trombina inician la formación del trombo. El colágeno es una primera línea de defensa, y el factor tisular una segunda línea de defensa.

III. BIOLOGÍA VASCULAR DE LA ATEROESCLEROSIS

La aterosclerosis es una enfermedad de la pared arterial que se produce en sitios susceptibles dentro de las arterias. Se inicia por la retención, la oxidación, y la modificación de lípidos, que provocan inflamación crónica, que ocasionan finalmente la trombosis o estenosis arterial. Las lesiones ateroscleróticas pueden causar estenosis con una potencial isquemia distal o puede provocar trombosis por oclusión de las arterias principales en el corazón, en el cerebro o en las extremidades inferiores.

Varios factores de riesgo pueden intensificar o provocar la aterosclerosis a través de efectos en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la inflamación. Estos factores de riesgo más frecuentes incluyen a la hipertensión, el tabaquismo, la diabetes mellitus, la obesidad y la predisposición genética.

La aterosclerosis se desarrolla progresivamente a través de una evolución continua de las lesiones de la pared arterial alrededor de la acumulación de lípidos ricos en colesterol y de la respuesta inflamación que la acompaña.

Dado que el desarrollo de las lesiones avanza con la acumulación de lípidos y la inflamación, los procesos y cambios histológicos son cada vez más complejos y puede variar considerablemente entre individuos y dentro de una determinada persona. En la historia natural de la aterosclerosis, la regresión espontánea de la fase temprana de las lesiones pueden ocurrir, pero las etapas intermedias y avanzadas parecen ser continuamente progresivas.^{7 8 9}
10

Desarrollo de la estría grasa temprana

El desarrollo de la estría grasa comienza durante la infancia y en la adolescencia. El primer paso se produce cuando las partículas de LDL salen de la sangre y entran en la íntima arterial, donde, si los niveles de LDL son altos, se acumulan. A continuación, las lipoproteínas LDL se modifican por las enzimas y se oxidan en partículas proinflamatorias, que provocan la reacción inflamatoria del sistema innato dentro de la íntima vascular. Partículas de grasa se pueden acumular en el citoplasma de las células del músculo liso. Estos primeros cambios en la pared arterial se producen en los puntos de bifurcación de las arterias, donde se produce un engrosamiento de la íntima como respuesta adaptativa al estrés hemodinámico en la pared del vaso. La inflamación comienza cuando las células endoteliales se activan y secretan moléculas de adhesión, las células musculares secretan quimiocinas y factores quimiotácticos, junto con los monocitos, linfocitos, células cebadas y neutrófilos en la pared arterial. Las células del músculo liso también secretan en la matriz extracelular, proteoglicanos, colágeno y fibras elásticas. Al llegar,

los monocitos se transforman en macrófagos, secuestran los lípidos como en múltiples inclusiones pequeñas, y se convierten en células espumosas.⁷

Fibroateroma temprano

El fibroateroma temprano se presenta entre la adolescencia y los 20 años de edad. Numerosas células espumosas, otras células inflamatorias activadas y las células naturales de las arterias se acumulan. Los macrófagos asumen un rol de control de desarrollo de la placa, pero la inflamación puede llegar a ser incontrolada y excesiva. Algunos factores promueven la muerte de los macrófagos y de las células musculares lisas y los restos necróticos provoca más inflamación. El aumento de la acumulación de lípidos extracelulares se acumulan y causa necrosis celular. Esto distorsiona progresivamente la arquitectura normal de la íntima hasta que completamente esta capa sufre ruptura. El tejido fibroso se añade para formar una capa fibrosa sobre el núcleos necróticos ricos en lípidos justo por debajo del endotelio en la interfaz de la sangre. Esto forma la lesión de placa fibrosa que se desarrolla para convertirse en la lesión dominante.⁷

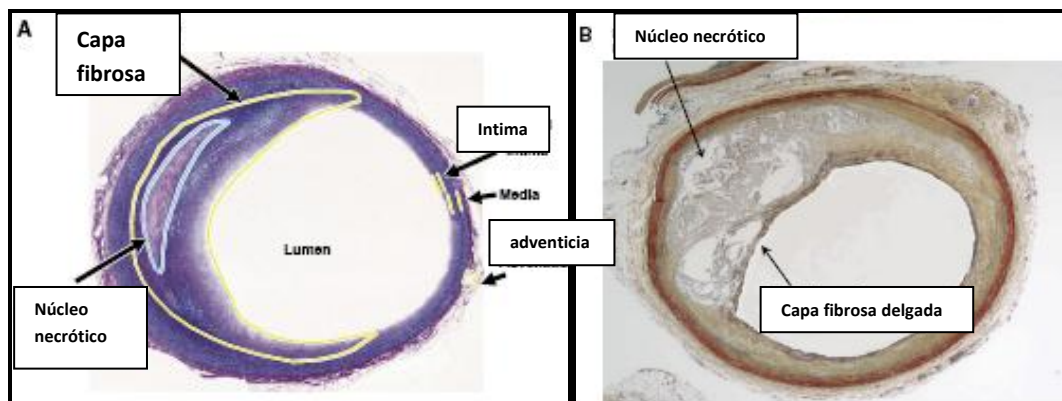


Figura 6. Ejemplos histológicos de placas ateroscleróticas. (A) Capa fibrosa coronaria (B) Capa fibrosa de ateroma delgada.¹¹

Ateroma tardío. Capa delgada de fibroateroma y su ruptura

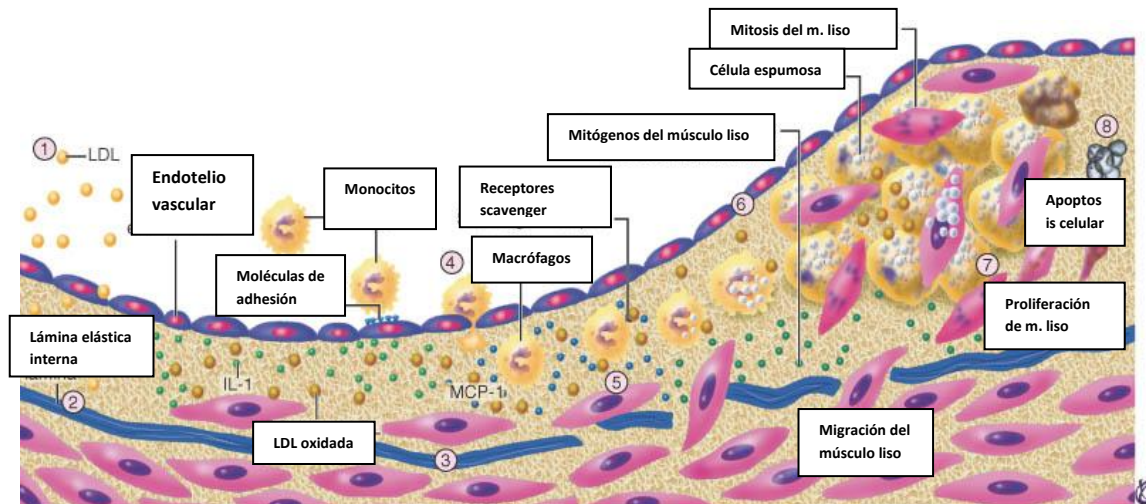
El ateroma tardío se produce en personas de edad mayor a los 55 años. En esta etapa del desarrollo de la placa, se desarrolla un fibroateroma con capa delgada y puede sufrir ruptura (Figura). La capa fibrosa en algunos sitios se vuelve delgada y débil cuando la actividad de las enzimas proteolíticas actúan sin control y se disuelve el tejido fibroso. La ruptura de la placa, expone el interior trombogénico arterial de la pared y produce un trombo que se extiende hasta el lumen arterial. A esta lesión se le ha denominado “placa vulnerable” debido al riesgo de ruptura y trombosis que puede poner en peligro la vida.

Estas lesiones aparecen a la edad de 55 a 65 años, justo antes del pico de incidencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Los ateromas de capa delgada y las placas con ruptura, participan respectivamente en el 1,6% y 1,2% de las porciones de las arterias coronarias epicárdicas. La mayoría de estas lesiones se limitan a las porciones proximales de las arterias coronarias principales. La placa puede crecer adyacente a la capa media o adventicia vascular y las distorsiona. A medida que la placa crece, el segmento local de la pared arterial puede aumentar su calibre, compensando así la reducción de la luz vascular ocasionada por la placa. Esta compensación, que se considera como remodelación, se detiene cuando la placa ocupa alrededor del 40% de la superficie de la arteria. Cualquier ampliación de la placa reduce aún más la luz arterial y puede llegar a ser hemodinámicamente significativa. Nuevos *vaso vasorum* con paredes delgadas invaden la íntima enferma a través de la capa media. Estos vasos frágiles del endotelio, por falta de pericitos que les de sostén, pueden desarrollar fugas, produciendo hemorragia dentro de la pared arterial y estas hemorragias intramurales provocan aumento de tejido fibroso.⁷

Desarrollo de la lesión compleja

Muchas rupturas de la fina cápsula fibrosa son clínicamente silentes y se curan mediante la formación de matriz de células de tejido fibroso, fibras de colágeno, pero se puede romper de nuevo con formación de trombo (Figura 7). Estos cambios cíclicos de ruptura, trombosis, y curación puede reaparecer hasta cuatro veces en un solo sitio en la pared arterial, lo que resulta en varias capas de tejido cicatricial. Los depósitos de calcio en la pared se producen en todos estos pasos, al principio como pequeños agregados, y más tarde como nódulos grandes. Las placas pueden romperse en el lumen y exponer a los nódulos, que se convierten en sitios para la trombosis.

La masa cada vez mayor de algunas placas pueden llegar a ser suficiente para formar una estenosis significativa que pueda causar isquemia letal a través de la restricción del flujo. Todos estos cambios pueden ser significativamente influidos por factores de riesgo, en particular el estrés de la hemodinámica local y los patrones de flujo de sangre, la hipertensión, el tabaquismo y la diabetes, así como una susceptibilidad arterial o resistencia arterial a la aterosclerosis genéticamente determinada.¹²



© Copyright 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Figura 7. Evolución de la placa aterosclerótica. 1. Acumulación de partículas de lipoproteínas en la íntima. La modificación de estas lipoproteínas se representa por el color más oscuro. Las modificaciones incluyen la oxidación y la glucosilación. 2. El estrés oxidativo, incluidos los productos que se encuentran en las lipoproteínas modificadas puede inducir la elaboración de citoquinas locales. 3. Las citoquinas inducidas aumentan la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos que causa su adhesión y moléculas quimioatrayentes que dirigen su migración a la íntima. 4. los monocitos, al entrar en la pared arterial en respuesta a la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y el factor estimulante de colonias de los macrófagos (M-CSF) pueden aumentar la expresión de receptores scavenger. 5. Receptores Scavenger median la captación de las partículas de lipoproteínas modificadas y promueven el desarrollo de células espumosas. Las células espumosas son una fuente de más citoquinas y ácido hipocloroso, anión superóxido (O_2^-), y metaloproteinasas de la matriz. 6. CML migran a la íntima. 7. CML se pueden dividir y promueven la acumulación de matriz extracelular en la placa aterosclerótica en crecimiento. De esta manera, la estría grasa puede convertirse en una lesión fibro-grasosa. 8. En etapas posteriores, la calcificación puede ocurrir y la fibrosis continúa. L-1 = interleucina-1; LDL = lipoproteína de baja densidad, CML = células del músculo liso.⁷

IV. DISFUNCION ENDOTELIAL

La activación endotelial y la aterosclerosis.

La activación endotelial representa un cambio de un fenotipo quiescente hacia uno que implica la respuesta de defensa del huésped. La mayoría de los factores de riesgo cardiovascular activan la maquinaria molecular en el endotelio que resulta en la expresión de quimiocinas, citocinas y moléculas de adhesión que están diseñadas para interactuar con los leucocitos y las plaquetas y con blancos de inflamación en tejidos específicos para eliminar a microorganismos. El cambio fundamental en este proceso es una activación en la señalización de un silenciamiento celular mediado por NO, hacia la activación del endotelio. Especies reactivas de oxígeno (ROS), en presencia de la superóxido dismutasa, conducen a la generación de peróxido de hidrógeno, que, como el NO, puede difundirse rápidamente por toda la célula y reacciona con grupos de cisteína en las proteínas y altera su función. Esto provoca fosforilación de factores de transcripción, la inducción de la remodelación de la cromatina nuclear y los genes de transcripción, y la activación de proteasas.¹³

En determinadas circunstancias, la producción crónica de ROS puede exceder la capacidad antioxidante celular (enzimática y no enzimática), y por lo tanto contribuyen a la enfermedad vascular por medio de la inducción de la activación endotelial sostenida. Una importante fuente de ROS es probablemente la mitocondria, en las que la producción de ROS y la capacidad de dismutación mitocondrial de la superóxido dismutasa suele ser cuidadosamente equilibrada durante forforilación oxidativa. Este balance puede ser alterado durante la hipoxia o en algunas condiciones, como ocurre en los trastornos metabólicos relacionados con la obesidad o la diabetes, que se caracterizan por la hiperglucemia y la mayor circulación ácidos grasos libres. Otras fuentes importantes de estrés oxidativo en el endotelio son las oxidasas de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, así como la xantina oxidasa, que se ha demostrado que su actividad está aumentada en las arterias coronarias de pacientes con enfermedad arterial coronaria. La señalización endotelial de las ROS puede iniciarse por la exposición a citoquinas inflamatorias y factores de crecimiento, y por la interacción del endotelio con los leucocitos. Independientemente de su fuente, la interacción entre las ROS y el NO crea un círculo vicioso, que se traduce en activación endotelial y mas inflamación.¹⁴¹⁵

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo sistémico se define como un desequilibrio entre la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS, por ejemplo, el superóxido , peróxido de hidrógeno y peroxinitrito) y la capacidad del cuerpo de eliminar estas especies a través de sistemas endógenos de antioxidantes. El superóxido es considerado como la especie reactiva de oxígeno principal. El peroxinitrito y el peróxido de hidrógeno se forman incluso bajo condiciones fisiológicas normales, a través de la reacción con el óxido nítrico y la dismutación del superóxido por la superóxido dismutasa, respectivamente.¹⁶

La oxidasa NADPH es un sistema enzimático que cataliza la producción de superóxido. La respiración mitocondrial (fosforilación oxidativa), que impulsa la síntesis de ATP, también genera superóxido como un subproducto de su actividad. Si bien la xantina oxidasa, la sintasa desacoplada del óxido nítrico, y / o la ciclooxigenasa, también representan potenciales fuentes de superóxido en el corazón, la NADPH oxidasa es la generadora predominante de las especies reactivas de oxígeno en el miocardio. La angiotensina (Ang) II es particularmente un potente activador de la NADPH oxidasa en el corazón y los vasos sanguíneos. Los niveles normales de las ROS en el corazón se mantienen en ciertos límites por los antioxidantes endógenos como las enzimas superóxido dismutasa (SOD), la catalasa, glutatión peroxidasa, las tiorredoxinas y las vitaminas C y E. Muchos de estos antioxidantes endógenos están disminuidos en la insuficiencia cardíaca.¹⁷

El papel de la disfunción endotelial en el desarrollo de resistencia a la insulina.

Varios estudios transversales sugieren que la disfunción endotelial en forma independiente predice la incidencia de la diabetes. En un estudio prospectivo (Framingham Offspring Study) se demostró que, marcadores plasmáticos circulantes de la disfunción endotelial (PAI-1 y factor de von Willebrand) aumentan el riesgo de desarrollar diabetes, independientemente de otros factores de riesgo para la diabetes. Estos estudios apoyan el papel causal potencial de la disfunción endotelial en resistencia a la insulina.¹⁷

Papel de la resistencia a la insulina en el desarrollo de la disfunción endotelial.

En las personas con resistencia a la insulina existe una alteración en la capacidad de la insulina para inducir vasodilatación. La disminución de los efectos de la insulina para estimular el flujo de sangre se ha demostrado en sujetos obesos, con diabetes tipo 2 y con síndrome de ovarios poliquísticos. Los hijos no diabéticos de padres diabéticos tienen resistencia a la insulina y disfunción endotelial. La resistencia a la insulina suele estar acompañada de hiperinsulinemia compensatoria para mantener la euglucemia. La lipotoxicidad, glucotoxicidad y la inflamación contribuyen al deterioro de las acciones vasculares y metabólicas mediadas por la insulina.¹⁷

Glucotoxicidad

La hiperglucemia asociada con la intolerancia a la glucosa y la diabetes causa resistencia a la insulina y disfunción endotelial mediante el aumento del estrés oxidativo y la formación de productos de la glucosilación avanzada (PGA). La hiperglucemia aguda afecta constantemente la función endotelial en individuos con resistencia a la insulina o diabetes tipo 2.¹⁷

V. FACTORES DE RIESGO EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

a. Factor de riesgo

Desde el punto de vista epidemiológico, un factor de riesgo es una característica o variable que se presenta en una persona o en determinados individuos que aparece en las fases precoces de la vida y se asocia a un aumento en la probabilidad del desarrollo futuro de una enfermedad. El factor de riesgo de interés puede ser un comportamiento adquirido (ej. Tabaquismo), un rasgo hereditario (ej. hiperlipidemia familiar) o una determinación analítica (concentración de colesterol o de proteína C reactiva). Para que un factor de riesgo sea causal, el marcador de interés debe ser previo al comienzo de la

enfermedad y debe de existir verosimilitud biológica. En lo que concierne a la mayor parte de los factores de riesgo utilizados en la práctica diaria se ha demostrado un efecto graduado de respuesta constante y su intervención se ha confirmado en grandes series de estudios prospectivos epidemiológicos efectuados en amplias cohortes de población. Varios de los factores de riesgos como la hiperlipidemia y la hipertensión, pueden modificarse y se ha demostrado que su disminución reduce el riesgo cardiovascular.

No todos los episodios coronarios afectan a personas con múltiples factores de riesgo tradicionales y en algunos casos parece que ciertas anomalías aisladas de la inflamación, la hemostasia o la trombosis adquieren una importancia crítica. En concreto, casi la mitad de todos los infartos del miocardio y antecedentes cerebrovasculares se producen en personas sin hiperlipidemia. Los factores de riesgo tradicionales para enfermedad arterial coronaria explican solo cerca del 50 al 70% del problema. En los últimos decenios se han considerado nuevos marcadores de riesgo probables. Éstos incluyen factores como la lipoproteína (a), subclases de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y LDL oxidada; factores metabólicos como la resistencia a la insulina y la homocisteína; factores hematológicos, como el fibrinógeno, factor VII, factor VIII, tPA (activador tisular del plasminógeno tipo 1) y PAI-1 (inhibidor del activador tisular del fibrinógeno tipo 1); marcadores inflamatorios, como la proteína C-reactiva (PCR) y agentes infecciosos como la *Clamydia pneumoniae*.

b. Factores de riesgo convencionales para enfermedad arterial coronaria.

El tratamiento de la enfermedad cardiovascular, que incluye a la diabetes, se orienta hacia la reducción del riesgo cardiometabólico, así como sobre la prevención primaria y secundaria.

Los factores de riesgo principales incluyen factores de riesgo mayores (los cuales son las causas directas probadas; los factores de riesgo emergentes (menos definidos, pero apoyados por evidencia como causal de enfermedad) y factores de riesgo subyacentes (como la raíz de las causas que son emergentes de enfermedad de los propios factores de riesgo mayores).

El análisis de los factores de riesgo cardiovasculares realizados por diversas organizaciones, entre ellas el panel de expertos en la detección, evaluación y tratamiento para la dislipidemia en adultos (ATP III por sus siglas en inglés), muestran la necesidad de enfatizar en el conocimiento de los factores de riesgo cardiovascular en un sentido epidemiológico (Tabla 1). De igual manera se han realizado lineamientos de manera continua por la American Heart Association para la prevención primaria y secundaria de eventos coronarios y otras enfermedades cardiovasculares. Dichos organismos ha propuesto una lista de factores de riesgo estratificado por categorías para conocer entidades externas

e inherentes al individuo que son de suma importancia para determinar en un momento dado la propensión a desarrollar algún evento de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o bien evitar recurrencias de eventos.¹⁸

Tabla 1. Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

<p>FACTORES DE RIEGO MAYORES</p> <ul style="list-style-type: none">• Tabaquismo• Hipertensión• Elevación de colesterol LDL o VLDL• Nivel bajo de colesterol HDL• Diabetes mellitus• Síndrome metabólico• Aterosclerosis avanzada <p>FACTORES DE RIESGO EMERGENTES</p> <ul style="list-style-type: none">• Estado protombótico• Estado proinflamatorio• Resistencia a la insulina <p>FACTORES DE RIESGO MENORES</p> <ul style="list-style-type: none">• Dieta aterogénica• Obesidad• Inactividad física• Historia Familiar

En el año 2001 el Panel Nacional de expertos para el tratamiento del Colesterol en adultos desarrolló un algoritmo diseñado para la evaluación del riesgo cardiovascular en la enfermedad aterosclerótica cardiovascular. Los pacientes con enfermedad cardíaca o diabetes mellitus se consideraron como entidades de alto riesgo.

En este algoritmo, la estratificación del riesgo se realizó con cada uno de los factores de riesgo, de tal manera que mientras más factores de riesgo podía tener un individuo consecuentemente mayor era su riesgo cardiovascular para el desarrollo de eventos fatales y no fatales.¹⁹

En relación a la estrategia del tratamiento, se recomienda que los pacientes de mayor riesgo reciban tratamiento médico que incluya fármacos, de tal manera que los pacientes con altos niveles de lípidos deben recibir tratamiento médico intensivo.

Por otra parte, es ampliamente conocido que el gran número de factores de riesgo identificados en numerosos estudios epidemiológicos, tienen un efecto

sistémico en la trombogenicidad. Existe evidencia de que factores de riesgo como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial sistémica y la dislipidemia incrementan la trombogenicidad, la cual se caracteriza por estados combinados de hipercoagulabilidad, hipofibrinólisis o incremento en la reactividad plaquetaria. De manera inversa, la mejoría de los factores de riesgo cardiovascular se asocia a una menor tendencia a desarrollar trombosis.²⁰

En relación a las variables hemostásicas y fibrinolíticas se conoce que existen importantes diferencias en los efectos del entrenamiento físico moderado y el ejercicio intenso de corta duración como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Efectos del ejercicio en los factores trombogénicos.

Marcadores trombogénicos	Ejercicio Físico	
	Regular	Agudo
Fibrinógeno	↓	↑
Factor VII	↓	↔
Viscosidad del plasma	↓	↑†
tPA	↑	↑
PAI – 1	↓	↓
Activación plaquetaria	No se conoce	↑
Fibrinopéptido A	No se conoce	↑
Generación de trombina	No se conoce	↑
‡		↑

Abreviaciones: PAI-1, activador del plasminógeno-1; tPA, activador tisular del plasminógeno.

† Sujetos sanos.

‡ Un aumento en la generación de trombina se indica mediante niveles elevados de complejos trombina-antitrombina III y fragmentos de protrombina 1 + 2

Con los conceptos previamente descritos, es importante mencionar que el proceso de aterotrombosis en la enfermedad cardiovascular es un fenómeno complejo donde intervienen múltiples factores. Los síndromes coronarios agudos comparten procesos fisiopatológicos comunes caracterizados por ruptura de la placa coronaria con formación de trombo sobreimpuesta. Existe evidencia experimental y clínica en la que se ha demostrado que la hipercoagulabilidad y trombogenicidad están promovidas en la circulación.

c. Nuevos factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria

En un análisis reciente de más de 120,000 pacientes con cardiopatía isquémica, el 15% de los varones y el 19% de las mujeres no presentaron hiperlipidemia, hipertensión, diabetes ni tabaquismo y más de la mitad tenía solo uno de estos factores de riesgo generales.²¹

Entre los nuevos factores de riesgo cardiovasculares se encuentran algunos marcadores de inflamación como la PCR, interleucina- 6, ligando CD40, moléculas de adherencia intercelular 1 (ICAM – 1), la selectina P, así como marcadores de activación de los leucocitos del tipo de la mieloperoxidasa, otros marcadores asociados a la oxidación de los lípidos como la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína; se encuentran también factores hemostáticos como factor Von Willebrand, factores VII y VIII de la coagulación, PAI-1, fibrinógeno, dímero D, la hiperhomocisteinemia, la lipoproteína (a), formas especiales de lipoproteínas, entre otros.^{22 23}

En varios estudios prospectivos de población se ha demostrado que la elevación de la PCR es un factor de riesgo independiente cardiovascular.

Varios estudios epidemiológicos prospectivos han demostrado de manera convincente que la PCR, cuando se mide con nuevos análisis de alta sensibilidad, constituye un factor de predicción potente e independiente de riesgo de infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica y muerte súbita de origen cardíaco.

Se ha observado que la elevación de la PCR es más frecuente en los paciente con rupturas francas de las placas ateroscleróticas que en los que tienen alteraciones erosivas o en los que mueren de causas no vasculares.

Existen muchos otros marcadores de inflamación relacionados con un incremento en el riesgo cardiovascular como: formas solubles de determinadas moléculas de adherencia celular tales como la molécula de adherencia intercelular 1 (ICAM – 1), la selectina P, el mediador ligando CD40, así como marcadores de activación de los leucocitos del tipo de la mieloperoxidasa y otros marcadores asociados a la oxidación de los lípidos como la fosfolipasa A2 asociada a la lipoproteína.

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo para aterosclerosis prematura y los mecanismos que se proponen para esto son la disfunción endotelial, la oxidación acelerada del colesterol LDL, la alteración del factor de relajación derivado del endotelio, la activación plaquetaria, un aumento de la expresión de la proteína quimioatrayente de los monocitos (MCP – 1) y la interleucina – 8, que produce una respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo.

La lipoproteína (a) es una partícula LDL, cuyo componente apolipoproteína B-100 está unido a la apo (a), una proteína con secuencias homólogas al plasminógeno. La complejidad molecular de esta lipoproteína se debe a que existen 25 formas hereditarias, lo cual es un aspecto importante para la predicción de riesgo en los distintos grupos de población.

En un metaanálisis reciente de 27 estudios prospectivos con periodos medios de seguimiento, se comprobó que las personas con concentraciones de lipoproteína (a) situadas en el tercio superior de la distribución tuvieron un riesgo 1.6 veces mayor que las personas con concentraciones de lipoproteína (a) en el tercio inferior.

En estudios más recientes se observó que las cocentraciones séricas elevadas de lipoproteína (a) son un importante factor de riesgo sobre todo, para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o con hiperlipidemia.

Las alteraciones de la fibrinólisis puede ser consecuencia de un desequilibrio entre las enzimas que disuelven el coágulo, como la tPA o el activador del plasminógeno tipo urocinasa, y sus inhibidores endógenos, sobre todo el PAI-1. La obesidad visceral estimula la producción de PAI-1 en los adipocitos y la consiguiente alteración de la fibrinólisis ayudaría a explicar la influencia de la ganancia ponderal y de la obesidad en la aterotrombosis.

d. El Fibrinógeno

El fibrinógeno (FG) es la proteína de la coagulación más abundante en la circulación. Es precursor de la fibrina, principal componente del trombo. La concentración plasmática de FG se incrementa durante la inflamación, por lo que es considerado uno de los indicadores del estado inflamatorio. (Figura 8).

La molécula de FG está formada por tres pares de cadenas (α, β, γ), unidas por puentes de disulfuro. Los tres genes que codifican su síntesis se encuentran muy cercanos uno de otro en el cromosoma 4 y algunos estudios sugieren que la regulación en la síntesis de las tres cadenas depende del gene de la cadena beta. El FG tiene una variación condicionada genéticamente; de los cuatro haplotipos comunes de la cadena β , el polimorfismo genético del alelo 455G > A se ha asociado con mayores niveles plasmáticos de FG. Los individuos con este alelo podrían tener hasta un 40% más de riesgo para desarrollar un evento trombótico. También se ha especulado que algunos individuos tendrían un genotipo que les haría responder con mayor facilidad a los estímulos inflamatorios externos que les colocaría en un mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria.²⁴

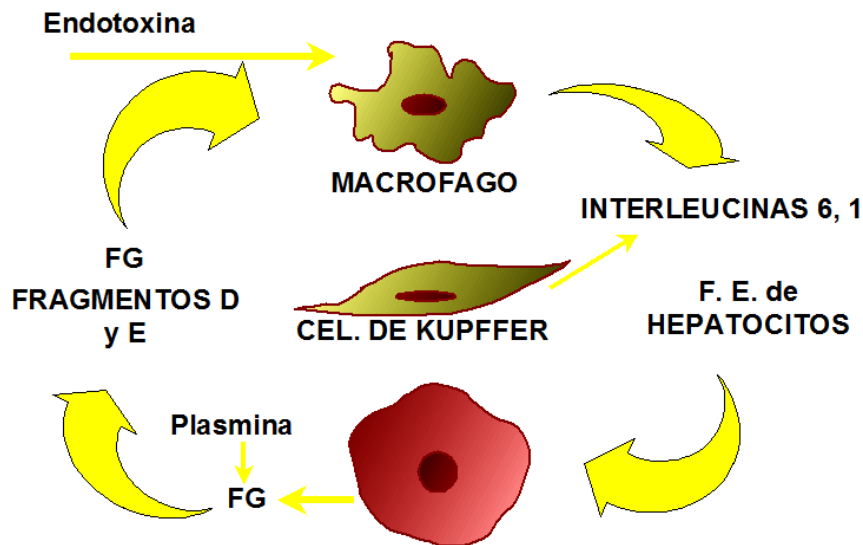


Figura 8. Síntesis del fibrinógeno.

El FG tiene una actividad importante en el proceso de inflamación, aterosclerosis y trombogénesis y aunque el conocimiento es incompleto, mecanismos como el aumento de la viscosidad sanguínea, agregación plaquetaria y trombosis pueden incrementar el riesgo cardiovascular. El Fg también modula la disfunción endotelial y promueve migración y proliferación de las células del músculo liso (Figura 9).²⁵

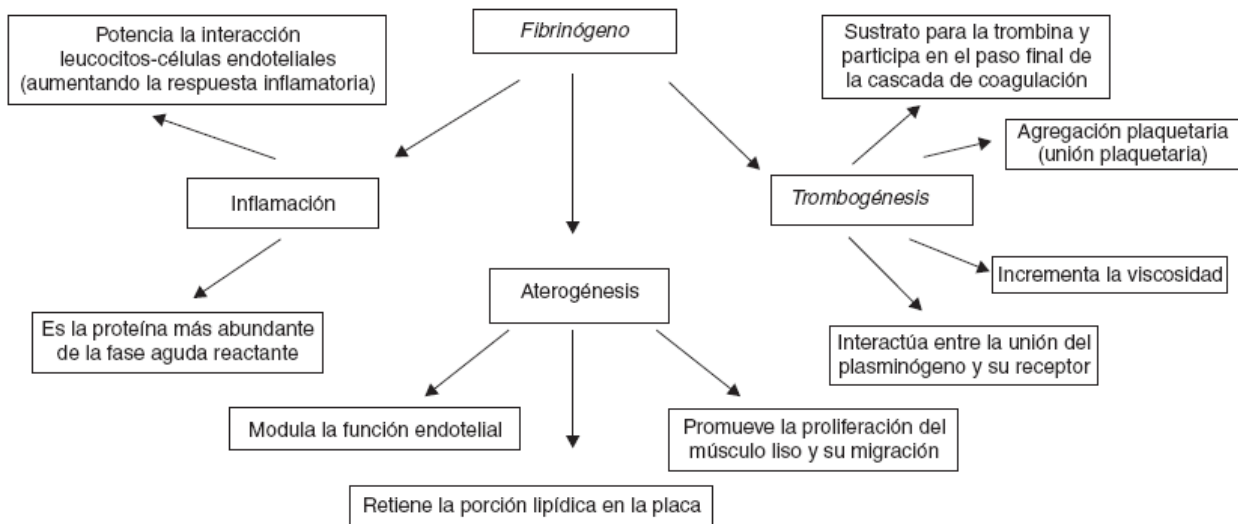


Figura 9. Participación del fibrinógeno en los tres mecanismos más importantes de la patofisiología de la enfermedad cardiovascular: inflamación, aterogénesis y trombogénesis .

Fibrinógeno y fisiopatología cardiovascular

Desde el punto de vista fisiopatológico, el FG participa en dos etapas en la enfermedad cardiovascular. Una es durante la etapa aguda, en que contribuye a la aterotrombosis que sigue a la fractura de la placa aterosclerosa. El FG participa en la agregación plaquetaria al unirse a la glucoproteína IIb/IIIa para formar el puente de unión entre varias plaquetas. Se ha observado que los individuos con concentraciones elevadas de fibrinógeno tienen mayor agregabilidad plaquetaria inducida por ADP; ésta depende a su vez de variantes polimórficas de la glucoproteína IIIa. En los siguientes días al infarto del miocardio, el FG se incrementa como parte de la respuesta inflamatoria a la necrosis tisular y podría estar relacionado con los eventos de retrombosis y re-infarto.²⁶

La otra etapa es durante el desarrollo de la aterosclerosis. El FG se deposita en la pared arterial, sobre todo en los sitios de formación de una placa aterosclerosa, donde es convertido a fibrina; ésta se acumula, al igual que los productos de desintegración de la fibrina, donde son un estímulo para la migración y proliferación de células de músculo liso; con ello, el FG contribuye al crecimiento de la lesión.²⁷

Existe una relación directa de la concentración de FG y de la viscosidad plasmática con la gravedad de enfermedad arterial coronaria, y con la disminución del flujo sanguíneo, particularmente en los sitios de estenosis vascular como los que produce la placa aterosclerosa. La viscosidad plasmática también se incrementa por la agregación eritrocítica dependiente del FG. Los niveles plasmáticos de FG se han relacionado con una mayor tendencia a formar fibrina en respuesta a la trombina y a generar trombos de mayor tamaño, con una estructura que los hace resistentes a la acción fibrinolítica.²⁵

Fibrinógeno y riesgo cardiovascular

Existen números estudios epidemiológicos que han relacionado el riesgo de sufrir enfermedad arterial coronaria con ciertos parámetros de la coagulación como son el fibrinógeno, factor VII, factor VIII, tPA, PAI-1, PCR, factor de Von Willebrand, velocidad de sedimentación globular, hematocrito, viscosidad sanguínea, entre otros.²⁶

En los últimos años varios estudios ha establecidos al Fg como variable independiente de riesgo para enfermedad arterial coronaria (ECA). La primera evidencia se obtuvo del estudio Northwick Park Heart²⁸ que incluyó 1,511 individuos masculinos de raza blanca con un seguimiento de 7 a 13 años, donde se observó que el Fg fue factor de riesgo mayor para EAC y tuvo, independientemente de la edad, mayor valor predictivo para infarto que el colesterol. Un incremento de FG en una desviación estándar, se acompañó de un 84% de riesgo de sufrir IAM en los siguientes 5 años independientemente de la edad.²⁹

Numerosos estudios han relacionado al FG tanto con la enfermedad arterial coronaria como con otras formas de enfermedad aterotrombótica, incluyendo enfermedad vascular cerebral^{30 31} y enfermedad arterial periférica.³² El FG correlaciona con la progresión de las placas aterosclerosas carotídeas y es predictivo de la gravedad de la aterosclerosis de la aorta torácica y de las placas silenciosas.³³ Hace más de 20 años, en un estudio prospectivo realizado en 1,510 individuos mayores de 40 años de edad, el 2% que murieron por infarto agudo del miocardio (IAM) en un período de 6 años, tenían el FG incrementado en relación a los que no tenían enfermedad arterial coronaria.³⁴

Un meta-análisis publicado en 1993 reveló un riesgo relativo de eventos cardiovasculares de 2.45 (IC 95%, 2.05 a 2.93)³⁵ en el tercil superior de la concentración de FG, comparado con el tercil inferior. La concentración de FG se asocia directamente con la historia de infarto agudo del miocardio y es un factor predictivo de mortalidad a corto plazo en este grupo de enfermos.³⁶

El FG proporciona un riesgo adicional a los tres factores convencionales de riesgo cardiovascular más importantes (colesterol, hipertensión y tabaquismo) y es el factor predictivo de mayor peso tanto de mortalidad por causas cardiovasculares, como muerte por cualquier causa, aún más que la presión arterial y el colesterol. El estudio sobre prevención de infarto agudo del miocardio con dosis bajas de aspirina, realizado entre médicos, mostró que valores de FG superiores a 3.43 g/L duplican el riesgo de IAM, comparado con valores por debajo de esa concentración.³⁷

Los factores de riesgo cardiovascular tienen diferente impacto sobre cada sexo y el FG en particular se incrementa más en la mujer en relación a la edad.³⁸ En individuos de edad avanzada, la concentración de FG tiene una relación indirecta con la actividad física.³⁹

Aunque el tabaquismo aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, el incremento del riesgo por el FG es independiente del que proporciona el tabaquismo, que eleva los valores de FG en proporción directa al número de cigarrillos por día.⁴⁰ También existe una relación directa entre los niveles de colesterol y el FG. La concentración elevada de Lp (a) asociada al aumento del FG plasmático incrementa el riesgo cardiovascular a 2.5 (IC 95%, 1.2 a 5).⁴¹ Por el contrario, el consumo moderado de alcohol los reduce.

Varios estudios han encontrado una variación en la concentración plasmática de FG durante las estaciones del año.⁴² Se incrementa durante el invierno y disminuye en el verano. Se ha encontrado una relación directa del incremento del FG con la cuenta de leucocitos, la proteína C reactiva y las manifestaciones de infección respiratorias.⁴³ En otro estudio se observó que el incremento de FG durante el invierno es mayor entre los sujetos mayores de 75 años de edad que entre los de 55 a 75 años. Esta variación puede ser una causa más del incremento de la mortalidad por causas cardiovasculares de los ancianos durante el invierno.

Factores que modifican el fibrinógeno.

Algunos factores endógenos o exógenos pueden modificar el nivel de FG en el plasma (Tabla 3).

Factores endógenos

Las variaciones plasmáticas del Fg parecen estar reguladas por polimorfismos (20% a 51%)⁴⁴ y su síntesis se regula por el polimorfismo de cadena β .⁴⁵ Aunque varios polimorfismos en el promotor - 455 G/A, -148 C/T, BclI, TaqI, - 854 G/A, R448K tienen relación estrecha con el incremento plasmático del Fg y la EAC, específicamente el polimorfismo -455 G/A se asocia con mayores niveles de FG y con un mayor riesgo de trombosis (40%).⁴⁶ Los valores más elevados de Fg se observan en pacientes con el gen homocigoto -455AA (390 mg/dL) en relación con el heterocigoto -455GA (320 mg/dL) y homocigoto -455GG. (310 mg/dL) ($p < 0.05$) En individuos con el alelo -455A podría existir un estado de hipercoagulabilidad y una fuerte respuesta de fase aguda como expresión fisiopatogénica para progresión de la aterosclerosis coronaria. El polimorfismo Bcl1 incrementa dos veces el riesgo de infarto (OR 2.4; 95% CI 1.3-4.6) y de eventos adversos cardiovasculares.^{47 48}

Tabla 3. Factores endógenos y exógenos que modifican los niveles de fibrinógeno.

Aumentan	Disminuyen
Factores endógenos	
GENÉTICOS	
Polimorfismos -455G/A -148C/T, BclI, 854G/A Arg448Lis, R/K488	?
Factores exógenos	
Sexo femenino	Sexo masculino
Raza negra	Raza blanca
Edad avanzada	
LDL. colesterol elevados	LDL y colesterol disminuidos
HDL disminuida	HdL elevada
Embarazo	
Menopausia	Terapia de reemplazo hormonal
Diabetes mellitus	Hepatitis crónica
Hipertensión arterial	
Índice masa corporal > 30	Bajar de peso
Infecciones: <i>Clamydia</i> , <i>H. pylori</i>	
Tabaquismo	
Anticonceptivos orales	
Invierno	
Ejercicio intenso	
Consumo de alcohol > 60 g al día	

Factores exógenos

El estudio PRIME realizado en 10,500 individuos sanos (50-59 años) demostró una relación estrecha entre niveles elevados de Fg con la edad, el índice de masa corporal, cintura, tabaquismo, diabetes, LDL, HDL, menor consumo de alcohol, nivel de educación y ejercicio.⁴⁹

Algunos datos sugieren que independientemente de la edad, embarazo y uso de anticonceptivos orales, el Fg se encuentra más elevado en el sexo femenino que en el masculino, sin embargo, estos resultados son controversiales.⁵⁰

En ambos sexos existe una correlación directamente proporcional con los niveles de Fg y el índice de masa corporal, observándose los niveles más elevados con índices $> 30 \text{ kg/m}^2$.⁵¹

En el síndrome metabólico se han demostrado mayores niveles de Fg ($300.2 \pm 3.0 \text{ mg/dL}$) en relación con controles, ($285.1 \pm 1.9 \text{ p} = 0.01$).⁵²

En hombres jóvenes (26.6 ± 3.6 años) sometidos a esfuerzo máximo y submáximo se han demostrado cambios en el volumen plasmático del Fg de 266.3 ± 14.5 a $222.2 \pm 23.9 \text{ mg/dL}$ y de 239.5 ± 45.4 a $209.7 \pm 42.4 \text{ mg/dL}$ respectivamente.⁵³ Existe evidencia que el ejercicio mejora la fibrinólisis al incrementar el activador tisular del plasminógeno y disminuir su inhibidor.⁵⁴

El ejercicio regular en comparación con el realizado en fines de semana reduce significativamente morbilidad y mortalidad cardiovascular, el riesgo de cardiopatía isquémica (15%) y los niveles de Fibrinógeno.^{55 56}

En la época invernal la mayor incidencia de infarto con elevación del ST se ha atribuido a vasoconstricción coronaria y posibles infecciones, sin embargo deben ser considerados otros mecanismos de trombosis como factores hemostáticos, disfunción endotelial e inflamación.

En esta época se ha demostrado en pacientes > 75 años, niveles de Fg $> 350 \text{ mg/dL}$ en comparación con el verano ($< 295 \text{ mg/dL}$, $p < 0.00001$).⁵⁷

Aunque no existe un claro mecanismo, evidencias recientes sugieren que la relación inversa entre el estado socioeconómico y la EAC podría explicarse en parte por diferentes niveles de Fibrinógeno. Al analizar en adultos de ambos sexos el medio socioeconómico en la infancia (altura de adulto, clase social del padre y educación) se demostró una relación inversa con los niveles de Fg. En el grupo con el estado socioeconómico bajo (calidad del empleo) se observaron los niveles más elevados de Fg con una diferencia de 220 mg/dL (95% CI 0.13-0.31) para el género masculino y 370 mg/dL (CI 0.18-0.56) para el femenino ($p < 0.0001$).⁵⁸

Los anticonceptivos orales a través del aumento de estrógenos incrementa significativamente los niveles de Fg y cuando éstos se suspenden las cifras de Fg se normalizan en los siguientes tres meses.⁵⁹ La menopausia tiene un efecto independiente sobre los niveles del Fg y durante el climaterio la

hiperfibrinogenemia aumenta el riesgo de EAC (40%) en comparación con premenopáusicas de la misma edad.⁶⁰

El tabaquismo activo o pasivo se asocian estrechamente con hiperfibrinogenemia, por lo que éste podría ser otro mecanismo importante en la génesis multifactorial de eventos cardiovasculares adversos asociados a este hábito.⁶¹ Por cada cigarro diario el Fg incrementa 35 mg/dL⁵² y en 10 años, independientemente del sexo, el riesgo cardiovascular crece exponencialmente con los niveles de Fg. (180 a 450mg/dL).⁶² Los niveles de Fg más elevados se observan en pacientes con infarto y tabaquismo activo (24 horas previas) en relación con grupos que no fumaron. Un efecto similar se ha observado en fumadores crónicos (22.7 + 1.3 mg/kg), en comparación con no fumadores. (16.0 + 1.3 mg/kg, $p < 0.01$).

El mecanismo por el cual el tabaquismo incrementa los niveles de Fg se atribuye a una reacción inflamatoria en bronquios, alvéolos y vasos pulmonares con liberación de citocinas e interleucina – 6 que activan su producción hepática.⁶³

Se ha observado una relación directa con infecciones, (*Helicobacter pylori* y *Clamidia pneumoniae*), niveles elevados de Fg y mayor riesgo de EAC. También se han demostrado en pacientes con infarto cerebral, hipertensión y EAC, la presencia de anticuerpos contra *C. pneumoniae*. Aunque no es claro el mecanismo por el cual estos microorganismos modifican el riesgo cardiovascular, infecciones agudas o crónicas podrían aumentar las proteínas de fase aguda, incluyendo al Fg.⁶⁴

VI. DIABETES MELLITUS Y ESTADO PROTROMBÓTICO

Existe evidencia que indica que un conjunto de factores de riesgo trombóticos se asocian con la presencia de diabetes mellitus y con la resistencia a la insulina (RI), la supresión de la fibrinólisis debido a la elevación de la concentración de los inhibidores fibrinolíticos y del plasminógeno. Otros estudios indican que el riesgo protrombótico (factores de coagulación VII, XII y fibrinógeno) también están asociados con la RI.

La hiperglucemia y la glucosilación tienen marcados efectos sobre la función de la estructura de la fibrina, originado un coágulo que tiene una estructura más densa y resistente a la fibrinólisis. La combinación del aumento de zimógenos de la coagulación, la inhibición de la fibrinólisis, los cambios en la estructura y función de la fibrina y alteraciones en reactividad plaquetaria crean estado de riesgo trombótico que promueve el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Fibrinógeno y diabetes mellitus

Aunque la relación que existe entre el fibrinógeno y las características del síndrome de resistencia a la insulina es más débil que la relación con otros factores hemostáticos como el PAI-1 y el FVII, en estudios epidemiológicos se ha encontrado una asociación consistentemente significativa entre los niveles de fibrinógeno, los niveles de insulina (en mujeres con intolerancia a la glucosa en ayuno), el índice de masa corporal y la reducción de los niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL).⁶⁵ Los niveles de fibrinógeno están elevados en familiares sanos de primer grado de pacientes con diabetes tipo 2⁶⁶, y dichos niveles de fibrinógeno predijeron el desarrollo de diabetes tipo 2 en individuos sanos⁶⁷. Varios estudios han encontrado que los niveles de fibrinógeno en plasma están aumentados en la diabetes tipo 2, en ausencia y presencia de enfermedad microvascular⁶⁸. Existe además, una correlación positiva entre los niveles de fibrinógeno plasmático y el control glucémico⁶⁹, y a pesar de un tratamiento intensivo para mejorar el control glucémico no siempre se logra la reducción en los niveles de fibrinógeno. Mientras que la terapia con insulina no tuvo ningún efecto beneficioso en la disminución del fibrinógeno, el tratamiento con metformina ocasiona una importante reducción de los niveles de fibrinógeno en pacientes con diabetes mellitus.⁷⁰

La hiperglucemia, la glucosilación y el riesgo trombótico

La diabetes mellitus se caracteriza por una hiperglucemia fluctuante y ocasiona el desarrollo de distintos grados de glucosilación de las proteínas. Algunos de los efectos establecidos de la hiperglucemia como el estrés oxidativo, la disfunción de las células endoteliales, la formación de matriz extracelular y la apoptosis se consideran que juegan un papel importante en la relación con el daño vascular. La diabetes mellitus acompaña en cierta medida de alteraciones en la hemostasia. La hiperglucemia *per se* ha sido implicada en el desarrollo de los cambios protrombóticos donde en condiciones de hiperglucemia euinsulinémica incrementó dos veces la concentración de complejos de trombina-antitrombina y de factor tisular.⁷¹ Por otra parte, la hiperinsulinemia en presencia de euglucemia aumenta los niveles de PAI-1, y algunos autores proponen que la glucosa modula procesos trombóticos, mientras que la insulina regula la fibrinólisis. *In vitro*, la albúmina glucosilada aumenta la expresión del factor tisular tanto en los monocitos como en células endoteliales de la vena umbilical para indicar un mecanismo probable por el cual la glucosilación podría iniciar procesos de coagulación.⁷²

En algunos estudios en sujetos no diabéticos se ha encontrado correlación entre los productos finales de la glucosilación avanzada en suero (PGA) y los niveles de PAI-1 y de fibrinógeno, que sustenta el concepto de que la acumulación de los PGA puede estimular cambios protrombóticos. Además,

los niveles más altos de la glucosilación están asociados con la apoptosis de las células endoteliales, lo cual podría contribuir al daño vascular.⁷³

En los pacientes con diabetes mellitus con deficiente control glucémico, el fibrinógeno purificado de estos sujetos, forma coágulos de fibrina con disminución de tamaño de los poros y un menor grosor de la fibra con una susceptibilidad reducida a la lisis de los coágulos (Figura 10).⁷⁴

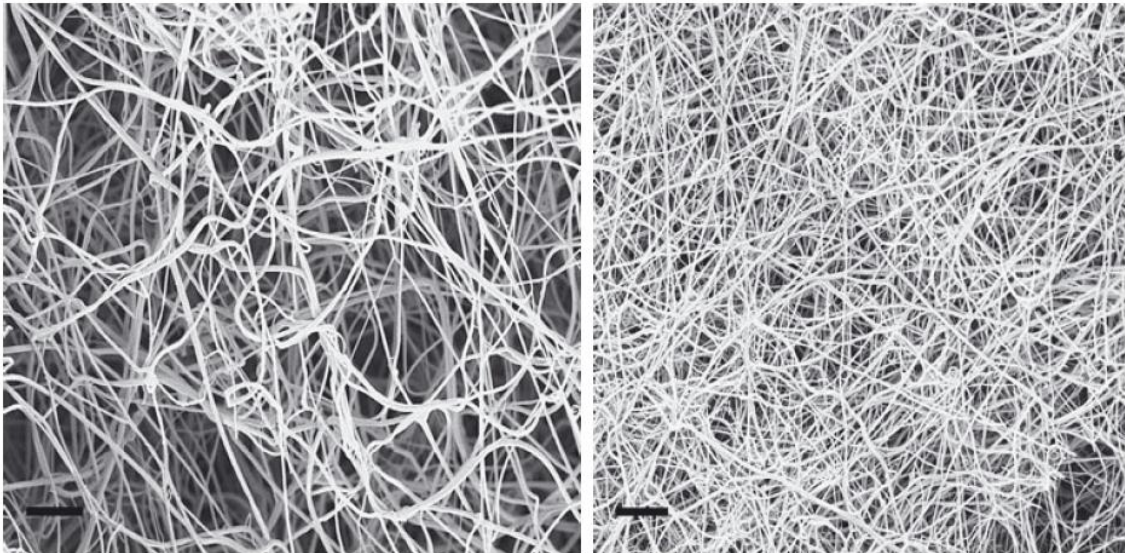


Figura 10. Estructuras de fibrina formadas a partir de fibrinógeno purificado de los controles (izquierda) y de pacientes diabéticos con mal control glucémico (derecha). La glucosilación del fibrinógeno conduce a la formación de un coágulo que tiene fibras empaquetadas más densas que son resistentes a la fibrinólisis.

La concentración plasmática del Fibrinógeno glucosilado (FGg) en pacientes con DM es aproximadamente 2 veces mayor que los pacientes no diabéticos (7.84 vs 1.89 mol glucosa / mol fibrinógeno).

La Velocidad de polimerización de la fibrina

La velocidad de polimerización de la fibrina (VPF) se refiere a la velocidad de formación del coágulo de fibrina.

La velocidad de polimerización de la fibrina se puede determinar por espectrofotometría, con el registro de los cambios de densidad óptica que ocurren, debido a la formación del coágulo de fibrina, que reflejan la velocidad de esta transformación.

Los parámetros de polimerización que se pueden estudiar comprenden: (a) el tiempo de retardo (RT), señala los segundos que tardan en liberarse los fibrinopéptidos e iniciar la polimerización de la fibrina. (b) la velocidad de

polimerización (Delta OD), expresa el incremento de la absorbancia a medida que transcurre el tiempo. c) la permeabilidad del coágulo de fibrina, parámetro que mide el volumen de líquido (Solución de NaCl 0,9%) que pasa a través del coágulo de fibrina a una velocidad y presión constante en un intervalo de tiempo.

Se han realizado pocos estudios que demuestran un incremento en la velocidad de polimerización de la fibrina como factor de riesgo en enfermedades tromboembólicas, tal es el caso de un estudio realizado en pacientes con Síndrome antifosfolípido primario y lupus eritematoso sistémico, en donde se encontró un incremento en la VPF en pacientes con lupus e historia de trombosis en comparación con controles sanos, además se encontró que la VPF fue mayor en el grupo de lupus más Síndrome antifosfolípidos en comparación a todos los grupos, con lo que se concluyó que la VPF puede ser considerada como un factor de riesgo adicional para trombosis en ese grupo de pacientes⁷⁵ (Figura 11).

Un estudio transversal mostró que el incremento de la VPF es un factor de riesgo independiente para evento vascular cerebral⁷⁶, mientras que en otros estudios se ha encontrado que la VPF se encuentra aumentada en los pacientes con Infarto agudo del miocardio y en pacientes con dislipidemia, lo que puede favorecer la trombosis arterial⁷⁷.

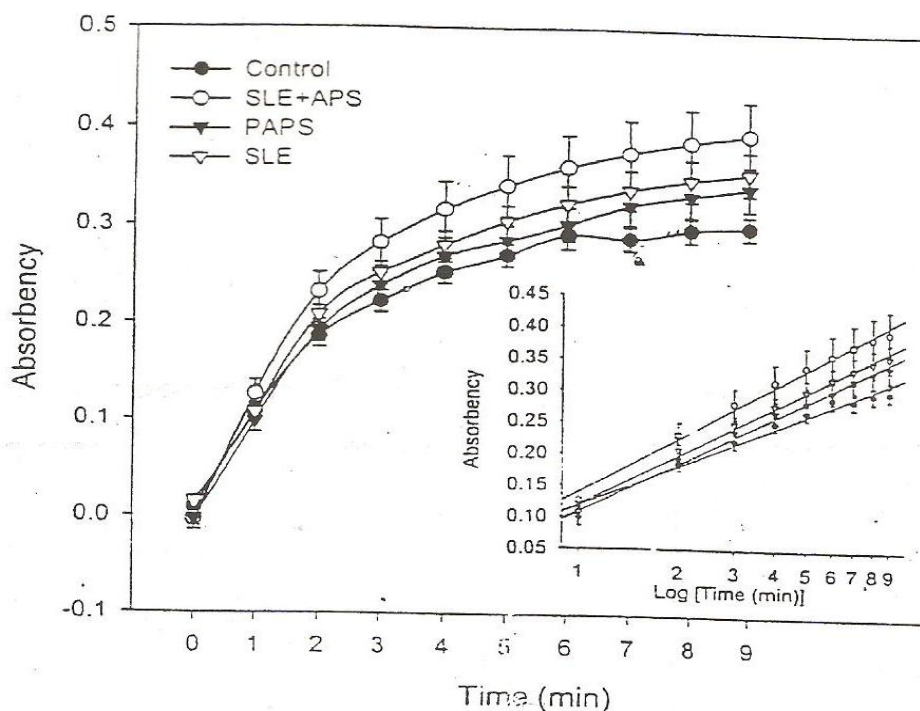


Figura 11. Velocidad de polimerización de la fibrina en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y Síndrome antifosfolípidos.

En otro estudio se encontró que el aumento de la VPF en sujetos sanos se asocia a una mayor probabilidad de tener enfermedad cardiovascular y en pacientes con antecedente de enfermedad arterial coronaria, con un riesgo aumentado de eventos nuevos ⁷⁸ (Figura 12).

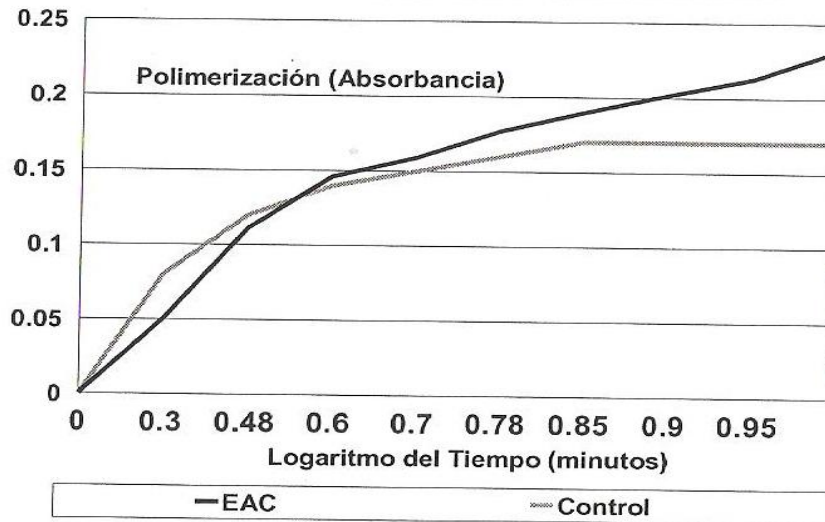


Figura 12. Velocidad de polimerización de la fibrina en pacientes con Enfermedad arterial coronaria.

C. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Existe asociación entre la presencia de DM y la VPF?
2. ¿Cómo se encuentra la VPF en la cardiopatía isquémica asociada a la DM?
3. ¿La VPF en supervivientes de Infarto agudo del miocardio (IAM) con DM es un factor de pronóstico?
4. ¿Influye la DM para incrementar la VPF y conferir un mayor riesgo cardiovascular?
5. ¿Qué factores se asocian con el aumento de la VPF?
6. ¿Existe relación entre la concentración plasmática de fibrinógeno (FG) y la VPF?

D. HIPÓTESIS

I. Hipótesis nula.

En enfermos diabéticos supervivientes de infarto agudo del miocardio no se encuentra aumentada la velocidad de polimerización de la fibrina.

II. Hipótesis alterna:

En enfermos diabéticos supervivientes de Infarto agudo del miocardio se encuentra aumentada la velocidad de polimerización de la fibrina.

E. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

I. Objetivo General

- Conocer la asociación entre la VPF y la presencia o no de DM en pacientes supervivientes de infarto agudo del miocardio.

II. Objetivos secundarios

1. Determinar la asociación entre la VPF y los factores clásicos de riesgo cardiovascular, así como con otros factores procoagulantes
2. Determinar la asociación entre la VPF y la concentración plasmática de fibrinógeno.

F. MATERIAL Y MÉTODOS

I. Diseño del estudio

Estudio descriptivo, retrospectivo, analítico de casos y controles, transversal y comparativo

El estudio se realizará con revisión de expedientes y de las encuestas aplicadas a los pacientes en el momento de la toma de muestras sanguíneas.

II. Población del estudio

Se estudiaron dos grupos de pacientes con diagnóstico de IAM con elevación del segmento ST, a quienes se les haya practicado angiografía coronaria. Se seleccionaron pacientes tanto de la consulta externa, área de hospitalización y de la Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en el periodo de agosto de 2007 a enero de 2011.

Se revisaron los expedientes de los pacientes y se obtuvieron datos acerca de los antecedentes de tabaquismo, comorbilidades como DM, hipertensión arterial sistémica (HAS) y dislipidemia, número de eventos coronarios, número de arterias coronarias afectadas, antecedente de angioplastia y cirugía de revascularización coronaria.

Grupos de estudio:

Grupo I: conformado por 41 pacientes de ambos sexos con antecedente de IAM y DM.

Grupo II: conformado por 45 pacientes de ambos sexos, con antecedente de IAM y sin DM.

III. Criterios de inclusión

1. Pacientes con expedientes completos.
2. Pacientes de ambos géneros
3. Edad igual o mayor a 18 años.
4. Pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica, supervivientes de IAM.
5. Pacientes con y sin diagnóstico de DM.

IV. Criterios de exclusión

1. Supervivientes de IAM cuyo último evento coronario haya ocurrido en las últimos 4 semanas.
2. Pacientes sin seguimiento regular en la consulta.
3. Pacientes bajo alguna de las siguientes situaciones o diagnósticos:
 - Valvulopatía conocida. Prótesis valvulares.
 - Enfermedades autoinmunes.
 - Cardiopatía congénita, insuficiencia hepática o renal, insuficiencia cardiaca de clase funcional III/IV.
 - Infección o inflamación aguda en el momento de la evaluación.

V. Criterios de eliminación

1. Pacientes con expedientes incompletos.

VI. Definición operativa de las variables

a. Variables independientes

Edad, género, tabaquismo, antecedente de DM, HAS y dislipidemia, número de eventos coronarios, edad del primer evento coronario y número de arterias coronarias afectadas.

b. Variables dependientes

Fibrinógeno , factor VIIIc, factor de Von Willebrand, VPF, leucocitos y neutrófilos totales, volumen plaquetario medio (VPM), tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), INR, glucosa, velocidad de sedimentación globular (VSG), colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL.

G. DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS

Pruebas de coagulación y química sanguínea.

El TP se determinó por la técnica coagulométrica empleando tromboplastina de placenta humana, con un índice de sensibilidad de 1.0. El método se encuentra avalado por el departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cardiología por la certificación en la Norma ISO-9001-2000.

El TTPa se determinó por la técnica coagulométrica empleando cefalina y sílica micronizada. El método se encuentra avalado por el departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cardiología por la certificación en la Norma ISO-9001-2000.

El FG se determinó mediante la técnica coagulométrica de Clauss empleando como reactivo a la trombina en una concentración de 100 u/ml, que mide la capacidad funcional del fibrinógeno para transformarse en fibrina.

Para la determinación del factor VIII se empleó como reactivo plasma comercial deficiente de factor VIII y se realizó por la técnica coagulométrica aceptada actualmente.

La prueba de VSG se realizó mediante el proceso de sedimentación en sangre empleando tubo de Wintrobe con sangre homogenizada. El método se encuentra avalado por el departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cardiología por la certificación en la Norma ISO-9001-2000.

Determinación de la velocidad de polimerización de la fibrina

La muestra de sangre citratada se centrifugó. El plasma pobre en plaquetas se congeló a -70°C hasta la realización de la prueba. Las muestras de los dos grupos de estudio se descongelaron en bloques.

La muestra de plasma se diluyó 1:9 con solución de NaCl a 0.154 M, se colocaron 400 uL de la dilución anterior en una microcelda de un espectrofotómetro Shimadzu y se adicionaron 200 uL de trombina bovina (Baxter) a 0.5 UL/ml.

La VPF se calcula como la pendiente resultante de graficar los datos de absorbancia contra el logaritmo del tiempo.

El resultado sólo dependerá de la calidad el FG de la muestra del paciente.

H. RECURSOS

Las muestras sanguíneas obtenidas para este estudio se procesaron en el laboratorio central y en el laboratorio de Trombosis, Fibrinólisis y Función plaquetaria del Departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

I. VALIDACIÓN DE LOS DATOS

Para la validación de la información se utilizó estadística descriptiva, prueba de ANOVA para la determinación de promedios, prueba de Chi cuadrada para la determinación de prevalencias, prueba de Spearman para fuerzas de asociación y prueba U de Mannwithney para mediana.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS 10 para Windows 98.

J. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 86 pacientes. De ellos, 41 pacientes representaron al grupo I que correspondió a los enfermos con diagnóstico de Cardiopatía isquémica y antecedente de IAM más DM, a saber: el 32.6% fueron hombres y el 16.3% fueron mujeres. El grupo II lo conformó un total de 45 pacientes con diagnóstico de Cardiopatía isquémica y antecedente de IAM sin DM, de los cuales el 46.5% fueron hombres y el 4.7% fueron mujeres.

En los 86 pacientes se determinaron varias pruebas de laboratorio que constituyeron el motivo de la investigación, como fueron el nivel de FG, actividad del factor VIIIc, actividad del factor de Von Willebrand, VPF, leucocitos y neutrófilos totales, VPM, TP, TTPa, INR y VSG.

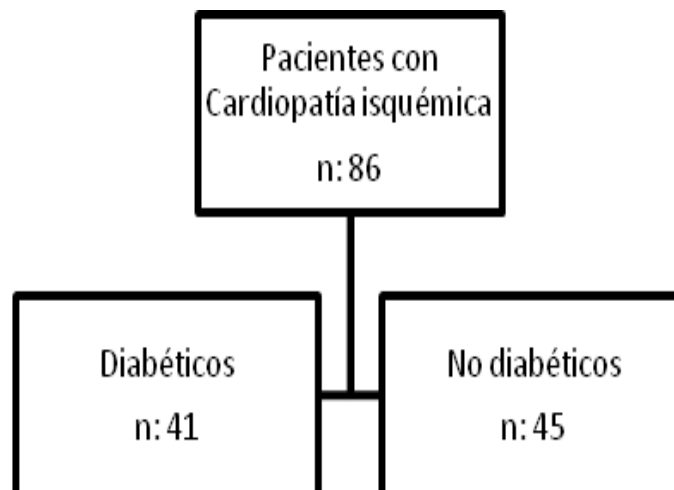


Figura A. Población de estudio.

I. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

La edad promedio y desviación estándar en el grupo I fue de 60.4 ± 12.17 años y en el grupo II de 57.7 ± 13.3 años, sin observar diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de estudio. Figura 1.

Se estudiaron un total de 18 mujeres, de las cuales el 77.8% pertenecieron al grupo I y al 22.2% el grupo II. El total de hombres estudiados fue de 68, de los cuales el 41.2% pertenecieron al grupo I y el 58.5% al grupo II.

La edad promedio al primer evento coronario en el grupo I fue de 49.2 ± 23 años y en el grupo II de 50.4 ± 18 años, sin observar diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de estudio. Figura 2.

Figura 1.

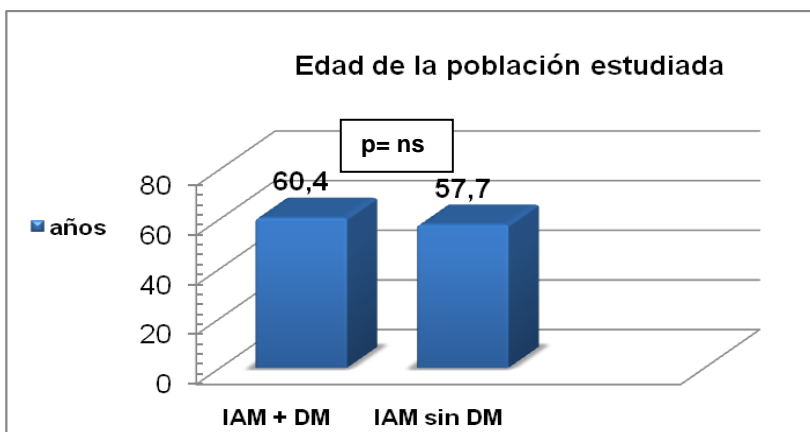
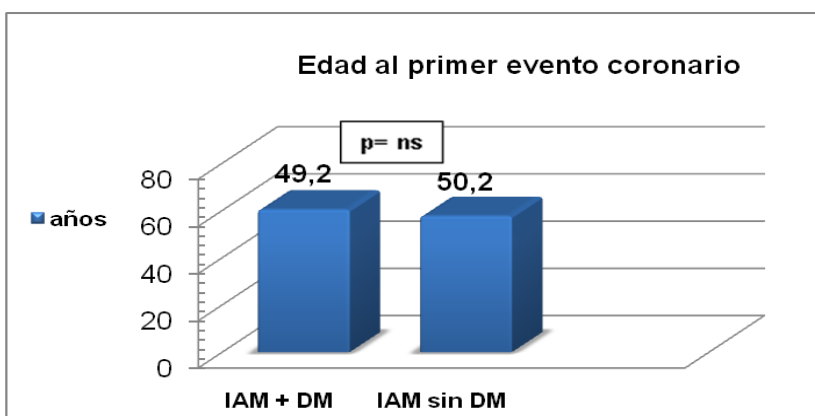


Figura 2.



En la tabla 1 se describen las características demográficas de los dos grupos de pacientes.

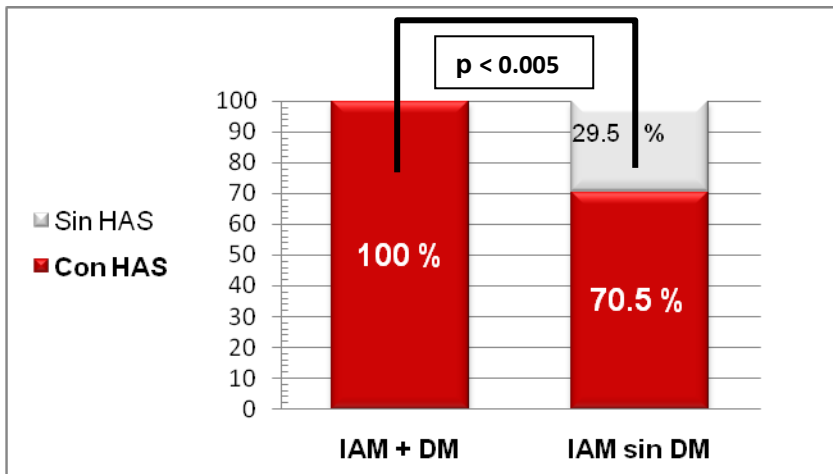
Tabla 1. Características demográficas de los pacientes.

Variable	Total de enfermos (n = 86)		valor de p
	Grupo I IAM con DM (n = 41)	Grupo II IAM sin DM (n = 45)	
Edad (años)	60.4 ± 12	57.7 ± 13	ns
Género			ns
Mujeres (%)	77.8	22.2	
Hombres (%)	41.2	58.8	
Edad 1er evento coronario (años)	49.2	50.4	ns
No. de vasos afectados	2.13 ± 0.8	1.96 ± 0.8	ns
1 vaso			
2 vasos	24.4 %	36.4 %	
≥ 3 vasos	31.7 %	36.4 %	
	41.5 %	22.7 %	
Prevalencia de Tabaquismo (%)	61.9	54.5	ns
Prevalencia de HAS (%)	100	70.5	< 0.005 *
Prevalencia de dislipidemia (%)	31	20.5	ns
Prevalencia de CRVC † (%)	31	20	ns

(*) p con diferencia significativa. (†) antecedente de cirugía de revascularización coronaria.

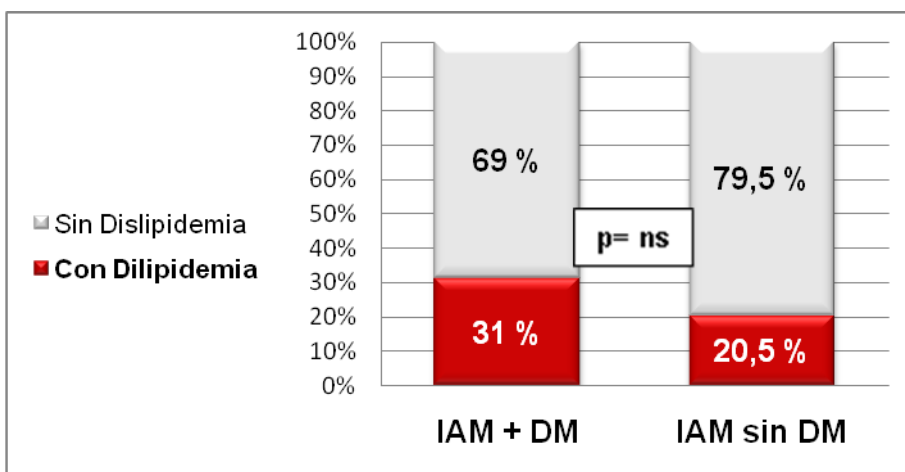
La prevalencia de HAS en el grupo I fue del 100% y en el grupo II fue del 70%, cuya diferencia fue estadísticamente significativa. Figura 3.

Figura 3 Prevalencia de Hipertensión arterial sistémica.



Como se muestra en la tabla 1, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de antecedente de tabaquismo y dislipidemia entre ambos grupos de estudio. Figura 4.

Figura 4. Prevalencia de Dislipidemia.



Descripción de las pruebas de laboratorio.

En la tabla 2 se muestran los resultados de las variables de laboratorio medidas en cada grupo de estudio.

Tabla 2. Resultados de las pruebas de laboratorio.

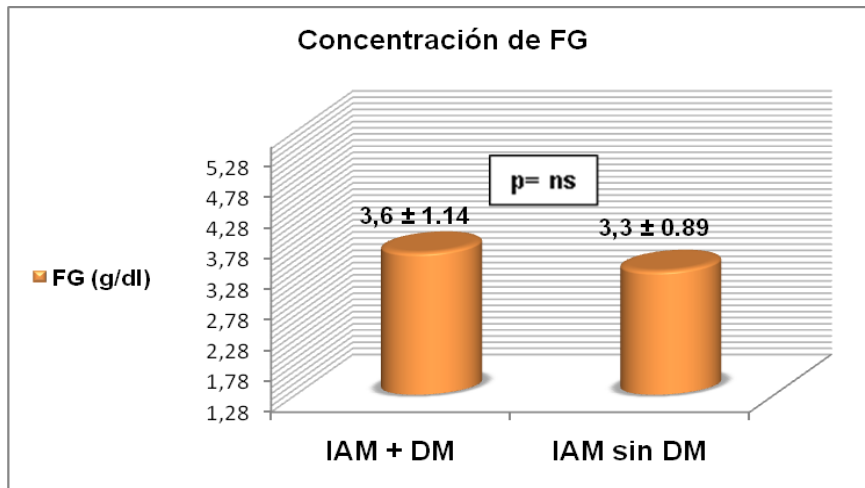
Variable	Total de enfermos (n = 86)		valor de p
	Grupo I CI con DM (n = 41)	Grupo II CI sin DM (n = 45)	
Fibrinógeno (g/dl)	3.6 ± 1.17	3.4 ± 0.89	ns
FG incrementado (%) (>3.5 g/dL)	45	47	ns
VPF (min ⁻¹)	0.2845 ± 9.82	0.2507 ± 7.42	0.073
Prevalencia de VPF incrementada (≥ 0.2927)	46.3	22.2	0.018 *
FVIIIc (%)	133.3 ± 36	115.3 ± 38	0.003 *
FVWvc (%)	141.3 ± 45	112.9 ± 45	0.007 *
TP (seg)	11.9	11.5	ns
TTPa (seg)	33.4	33.4	ns
VSG	18.7 ± 12.7	11.4 ± 7.0	0.005 *
Leucocitos totales	6,504	6,695	ns
Neutrófilos totales	3,853	3,600	ns
VPM	9.2 ± 0.9	8.9 ± 1.8	0.025 *
Glucosa	142	108	≤ 0.001 *
Colesterol total	166.3	169.9	ns
LDL	92.6	87.3	
HDL	36.2	44.6	
Triglicéridos	194	192	Ns

(*) p con diferencia significativa.

FG: fibrinógeno. VPF: velocidad de polimerización de la fibrina. FVIIIc: porcentaje de actividad del Factor VIIIc. FVWvc: porcentaje de actividad del factor de Von Willebrand. TP: tiempo de protrombina. TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado. VSG: velocidad de sedimentación globular. VPM: volumen plaquetario medio. LDL: lipoproteínas de baja densidad. HDL: lipoproteínas de alta densidad.

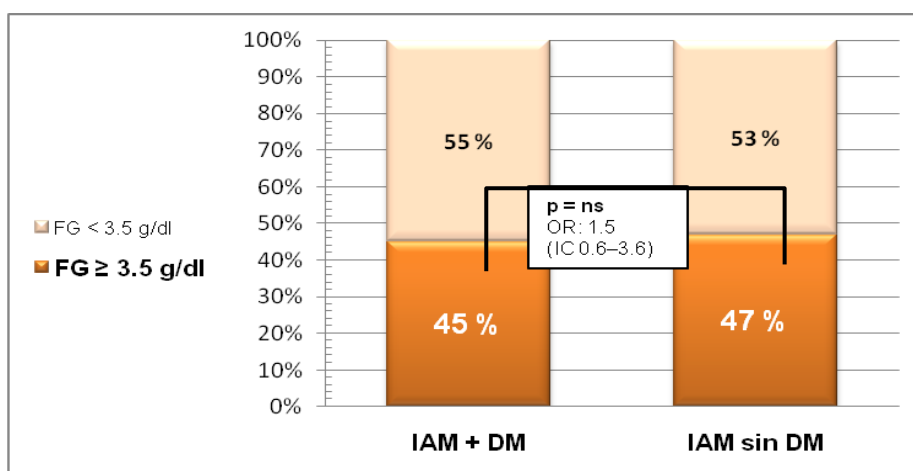
La media y desviación estándar del valor de FG en el grupo I fue de 3.6 ± 1.14 g/dl en comparación con una media y desviación estándar de 3.3 ± 0.89 g/dl del grupo II, cuya diferencia no fue estadísticamente significativa. Figura 5.

Figura 5. Medias de la concentración de Fibrinógeno en ambos grupos



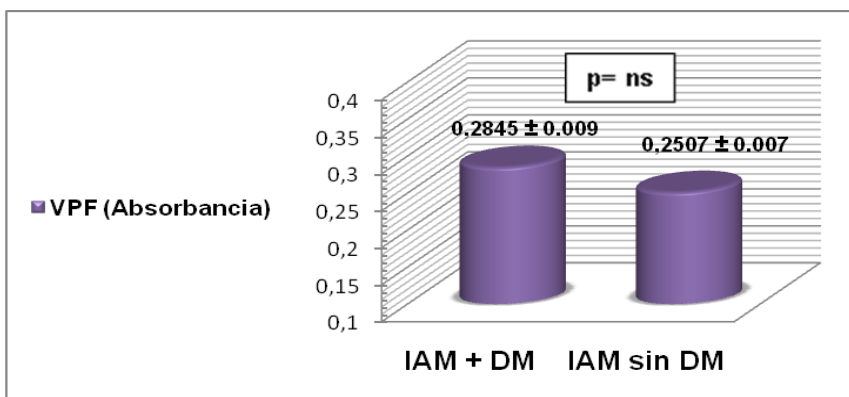
De acuerdo a un estudio previo en un grupo de controles sanos se determinó como un nivel de FG alto aquel que fuera ≥ 3.5 g/dl. Se encontró que la prevalencia de FG alto en el grupo I fue de 45% mientras que en el grupo II fue de 47%. Se determinó la razón de momios de 1.5 (IC 95% 0.6 – 3.6), sin diferencia estadísticamente significativa. Figura 6.

Figura 6. Prevalencia de fibrinógeno alto (≥ 3.5 g/dl)



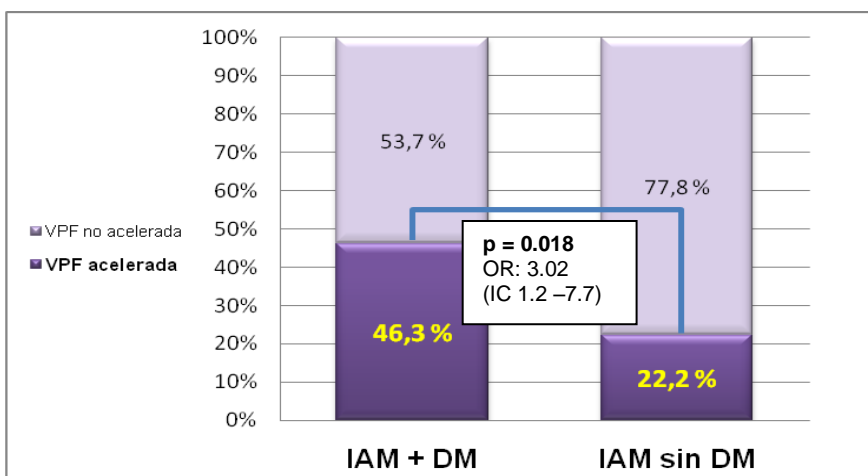
La media y desviación estándar de la VPF en el grupo I fue de 0.2845 ± 0.0098 y para el grupo II de 0.2507 ± 0.0074 , cuya diferencia no fue estadísticamente significativa. Figura 7.

Figura 7. Medias de la velocidad de polimerización de la fibrina en ambos grupos.



De acuerdo a un estudio de controles sanos, se determinó el valor que se encontraba en la percentila 95 de la VPF y se consideró para ambos grupos de nuestro estudio que un valor ≥ 0.2927 sería el punto de corte para determinar la existencia de una VPF como aumentada. Se encontró que la prevalencia de VPF aumentada en el grupo I fue de 46.3% y para el grupo II de 22.2%. Se determinó la razón de momios en 3.02 (IC 95% 1.2 – 7.7) con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.018$). Figura 8.

Figura 8. Prevalencia de VPF aumentada en ambos grupos.



En el análisis por género de la prevalencia de VPF aumentada, se observó que la prevalencia en las mujeres de ambos grupos fue de 77.8% y en los hombres de ambos grupos de 22.1%. Se determinó la razón de momios en 12.4 (IC 95% 3.54 – 43.17) con diferencia estadísticamente significativa. Figura 9a.

En el análisis del total de mujeres con y sin Diabetes mellitus, se observó que la prevalencia de velocidad de polimerización de la fibrina incrementada fue de 77.8% en el grupo de mujeres con infarto del miocardio con diabetes y de 22.1% en el grupo de mujeres con infarto del miocardio sin diabetes. Se determinó la razón de momios en 39 (IC 95% 1.86 – 817) con diferencia estadísticamente significativa. Figura 9b.

Figura 9a. Prevalencia de VPF aumentada en el total de la población.

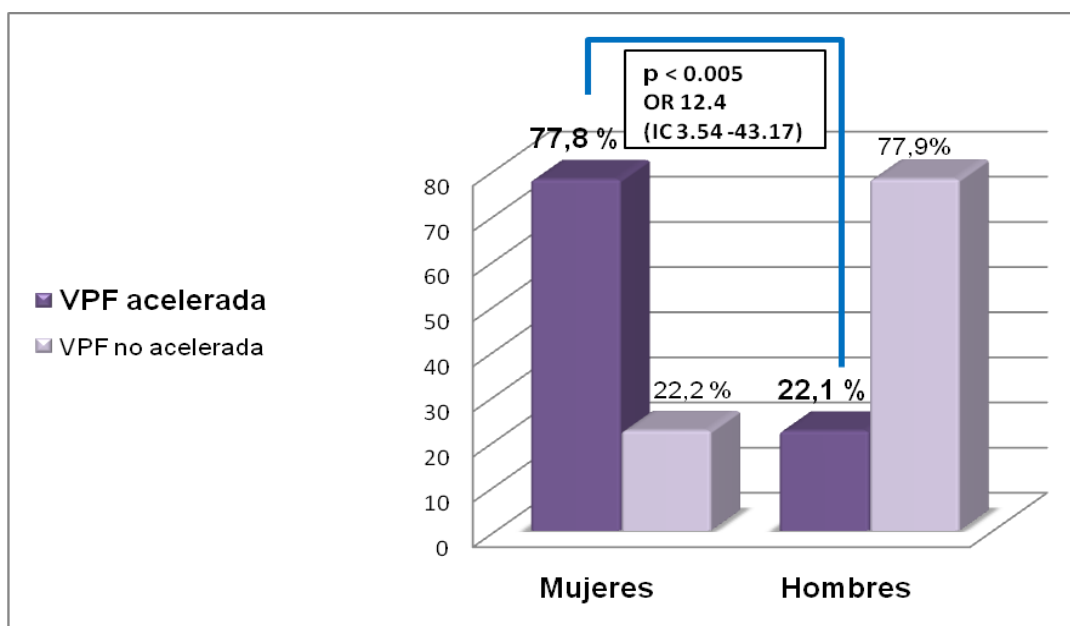
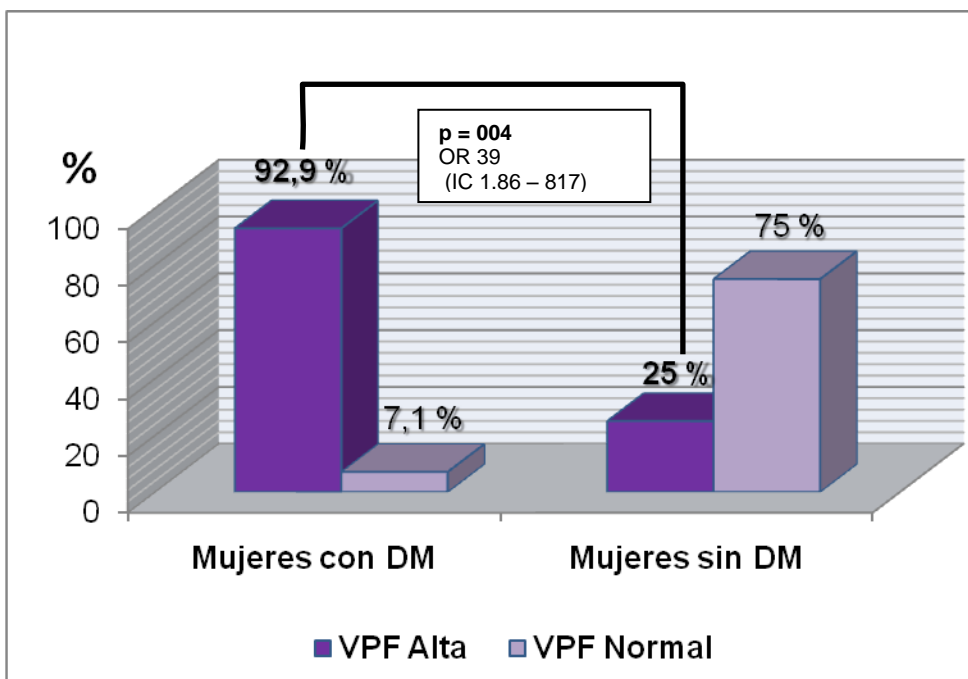
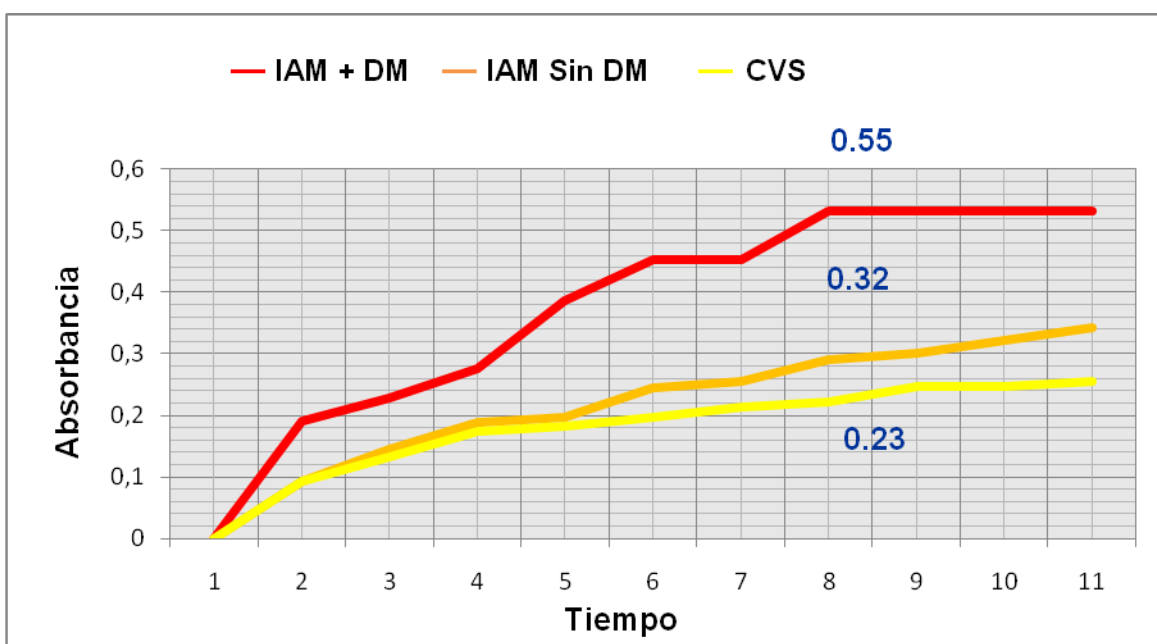


Figura 9b. Prevalencia de VPF aumentada en mujeres con y sin DM.



La gráfica de la figura 10 muestra la diferencia entre las velocidades de polimerización de la fibrina entre 3 poblaciones, los 2 grupos de estudio y 1 grupo de controles sanos.

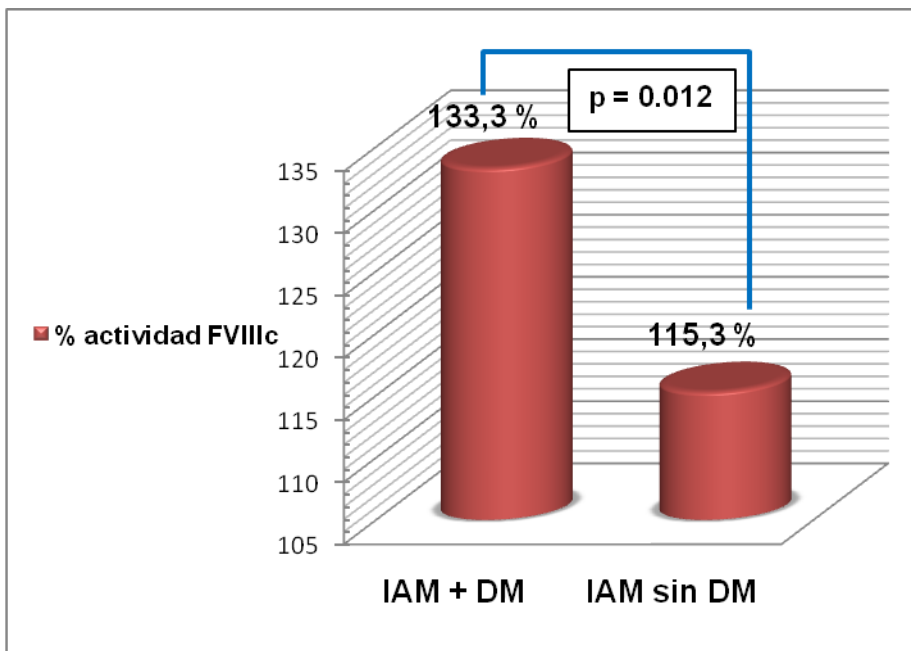
Figura 10. Diferencia de las medias de las pendientes de VPF entre los grupos.



Se encontró que la VPF se correlacionó con las siguientes variables y sus respectivos índices de correlación: porcentaje de actividad del factor VIII (0.219), FG (0.653), neutrófilos totales (0.224) y la VSG (0.606).

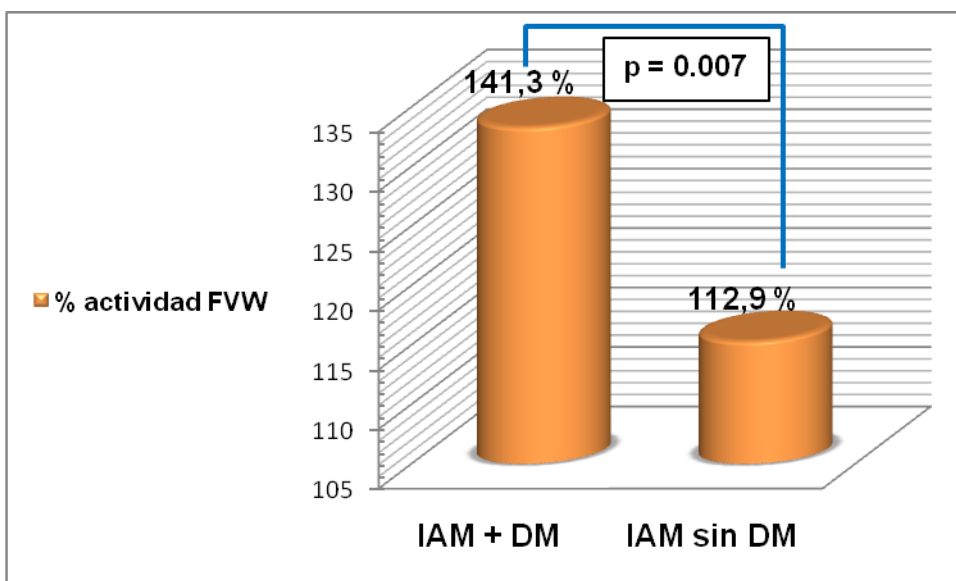
Las medias y desviación estándar del porcentaje de actividad del Factor VIIIc en el grupo I fue de 133.3 ± 36 % y en el grupo II de 115.3 ± 38 %, lo cual mostró diferencia estadísticamente significativa. Figura 11.

Figura 11. Diferencia en el porcentaje de actividad del Factor VIIIc.



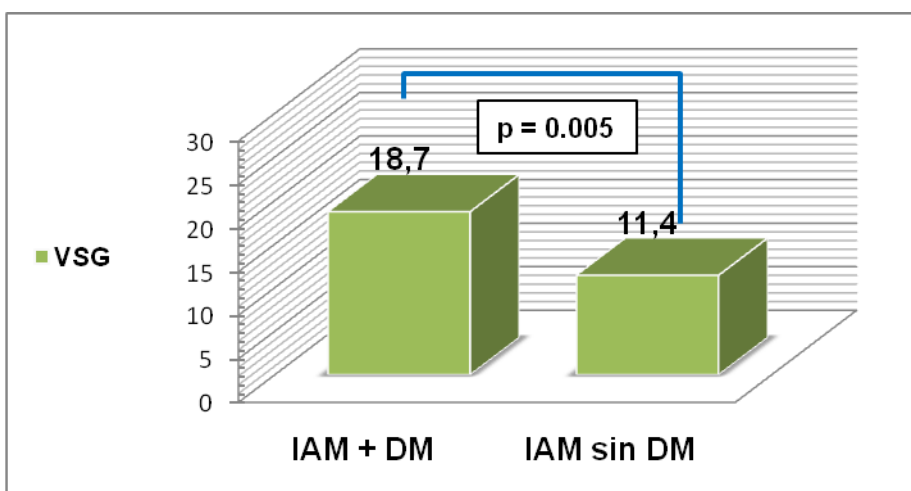
Las medias y desviación estándar del porcentaje de actividad del Factor de Von Willebrand en el grupo I fue de 141.3 ± 45 % y en el grupo II de 112.9 ± 45 % cuya diferencia fue estadísticamente significativa. Figura 12.

Figura 12. Diferencia en el porcentaje de actividad del Factor de Von Willebrand.



Las medias y desviación estándar del valor de la VSG en el grupo I fue de 18.7 ± 12.7 y en el grupo II de 11.4 ± 7.0 , cuya diferencia fue estadísticamente significativa. Figura 13.

Figura 13. Medias del nivel de VSG en ambos grupos.



Las medias y desviación estándar del valor de la VPM en el grupo I fue de 9.2 ± 0.9 y en el grupo II de 8.9 ± 1.8 , cuya diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.025$).

K. DISCUSIÓN

El presente estudio se realizó con la finalidad de investigar algunos factores de riesgo protrombóticos en pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica y DM. Considerando que la DM confiere un mayor riesgo de enfermedad aterosclerosa, además de otros factores protrombóticos, se estudió particularmente la VPF, la cual es una prueba que refleja el estado funcional del fibrinógeno. A este factor se le ha considerado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de nuevos eventos cardiovasculares.

Al comparar las dos poblaciones de estudio, encontramos que ambos grupos compartieron varias características demográficas. Se observó que la edad promedio en el grupo de pacientes con antecedentes de IAM y DM fue similar al grupo de pacientes con antecedentes de IAM sin diabetes (60.4 ± 12.17 vs 57.7 ± 13.3 años). Además, se encontró que la mayoría de los pacientes de ambos grupos fueron del sexo masculino. Lo anterior concuerda con lo establecido en la literatura, en relación a que la mayor prevalencia de IAM ocurre en la sexta década de la vida y en el género masculino.

Considerando que ambos grupos de estudio fueron conformados por sujetos con cardiopatía isquémica, como era de esperarse, se encontró una alta prevalencia de hipertensión arterial sistémica, que fue mayor en el grupo de pacientes diabéticos que en el grupo sin diabetes (100% vs 70%).

También se encontró en ambos grupos una prevalencia alta de antecedente de tabaquismo y dislipidemia, sin que existiera diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de pacientes.

Hemos encontrado que el nivel de FG en ambos grupos de estudio fue similar, 3.6 ± 1.14 g/dl para los pacientes con diabetes contra 3.3 ± 0.89 g/dl para los pacientes sin diabetes. Al considerar un nivel de FG alto ($FG \geq 3.5$ g/dl), se encontró una alta prevalencia de hiperfibrinogenemia en ambos grupos de pacientes, (45% para los pacientes diabéticos y de 47% para los no diabéticos). Lo anterior concuerda con estudios realizados previamente, donde se encontró

mayor nivel de fibrinógeno en pacientes con antecedente de IAM que en la población de controles sanos.

Se encontró que la VPF (medida de la absorbancia contra el tiempo, como resultado de una pendiente) fue similar en ambos grupos de estudio, 0.2845 ± 0.009 en el grupo de pacientes con diabetes y 0.2507 ± 0.007 en el grupo sin diabetes, con una tendencia de VPF mayor en el grupo de paciente diabéticos, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p = 0.073$). Al considerar un valor de corte de VPF ≥ 0.2927 para definir a una VPF aumentada o acelerada (de acuerdo a un estudio de controles sanos) se encontró una mayor prevalencia de VPF acelerada en el grupo de pacientes con antecedente de IAM y diabetes que en el grupo de pacientes con IAM sin diabetes (46.3% vs 22.2%).

Desde hace años se sabe que la DM es una entidad que se asocia a un estado trombogénico acelerado en relación a otras enfermedades. En la DM se ha demostrado incremento en la concentración del FG, factor VIII y factor de Von Willebrand, así como incremento en la reactividad plaquetaria, lo que podría explicar la mayor tendencia que tienen los pacientes diabéticos a sufrir complicaciones trombóticas tanto venosas como arteriales.^{35 37 40} También se acepta que la DM acelera la aterosclerosis a través de numerosos mecanismos de daño endotelial, disminución de la fibrinólisis, aumento de la reactividad plaquetaria, aumento de la actividad procoagulante, incremento en la respuesta inflamatoria y aumento en la migración celular que conduce a la formación de placas aterosclerosas.^{27 28} Es por ello que en cardiología se considera a la DM como uno de los factores de riesgo que más influyen en la aparición de eventos cardiovasculares.

Como se ha mencionado en esta tesis, se ha planteado el problema de la velocidad con la que se genera el coágulo de fibrina. Al saber que la diabetes descompensada produce la glucosilación de numerosas proteínas, se plantea la posibilidad de que el FG pudiera sufrir cambios funcionales precisamente por dicha glucosilación. Estudios previos han mostrado que el mayor contenido de ácido siálico en la molécula de FG podría relacionarse con mayor

coagulabilidad.^{45 79} Así es que nosotros planteamos la hipótesis de que los enfermos con DM que han sufrido IAM podrían tener un FG que genere un coágulo de fibrina más denso y con mayor rapidez. Esto equivale a aceptar que no todos los individuos transforman el FG a fibrina con la misma velocidad y que en algunos casos esta diferencia condicionaría tendencia a la trombosis o tendencia a la hemorragia de acuerdo a que la velocidad de formación de fibrina sea más rápida o más lenta.

Se sabe que otro de los factores que determina la VPF es la sensibilidad que el FG tenga a la enzima que lo polimeriza: la trombina (Tb). A mayor cantidad de Tb mayor producción de fibrina y viceversa. Esto sucede en algunas enfermedades que generan concentraciones diferentes de Tb.⁶⁸ Por ejemplo, en la Insuficiencia hepática, en la deficiencia de la vitamina K o en la administración de anticoagulantes orales, la hipoprotrombinemia alarga los tiempos de coagulación del FG. Por el contrario, la mutación 20210A de la protrombina produce una mayor cantidad de Tb que a su vez induce una rápida producción de fibrina. Este fenómeno se ha relacionado con trombosis tanto venosa como arterial. En los casos mencionados anteriormente queda claro que la generación de Tb influye sobre la formación del coágulo, pero en esta tesis hemos postulado que la VPF podría ser diferente aún con una concentración fija de Tb. Dicho de otra manera, si en un modelo de laboratorio adicionamos una cantidad constante de Tb al plasma de diferentes individuos y se producen coágulos con diferente velocidad y de diferente densidad, interpretaríamos el fenómeno como independiente sólo de dos variables: la concentración del FG o la calidad de su molécula para responder a la misma cantidad de trombina. Aún más, sería la naturaleza del propio FG lo que condicionaría que tan rápido se transforma a fibrina ante un estímulo constante de Tb, y esas diferencias podrían radicar en la sensibilidad de la molécula del FG para dejarse escindir en las cadenas alfa y beta, donde se producen los fibrinopéptidos A y B para iniciar la polimerización. Se sabe que la construcción de la fibrina se logra mediante la aparición inicial de los monómeros de fibrina, que son el resultado de la acción de la Tb sobre las cadenas alfa y beta. Los sitios así expuestos, se unen a otros monómeros de

fibrina contiguos para formar dímeros primero, tetrámeros después, octámeros y así sucesivamente para formar la protofibrillas.⁷⁹ La acción del factor XIII activado producirá uniones entre las protofibrillas para lograr un crecimiento transversal de la molécula y conducir a la formación de la malla de fibrina insoluble. Por lo tanto la sensibilidad del FB a la Tb es uno de los factores que regulan su crecimiento, pero se ha postulado que la cantidad de ácido siálico también podría incrementar la polimerización de fibrina.

En esta tesis hemos encontrado que los pacientes con DM y cardiopatía isquémica forman más rápidamente fibrina que los pacientes con cardiopatía isquémica sin DM, y por supuesto, que los individuos sin cardiopatía isquémica voluntarios. El hecho de encontrar una concentración de FG similar en los diabéticos y en los no diabéticos, nos permite afirmar que no es la cantidad de FG lo que produce la velocidad con la que se forma el coágulo, sino que la VPF es un fenómeno independiente a la concentración plasmática de FG. Así, la variable FG es constante en las dos poblaciones de enfermos diferenciadas por la DM, y es este trastorno metabólico el que encontramos asociado con una mayor velocidad de generación de la fibrina. Por lo tanto, podemos especular que algunas de las alteraciones metabólicas de la DM inducen mayor generación de fibrina, y pensamos que podría ser la cantidad de ácido siálico o la glucosilación del FG. En este estudio no hemos explorado estas posibilidades, por lo que queda abierta una línea de investigación para estudiar la influencia de la glucosilación del FG sobre la velocidad con que se produce el coágulo en los individuos con diabetes.

En estudios previos en nuestra Institución, ya se habían encontrado las mismas alteraciones procoagulantes en enfermos diabéticos que en esta tesis también corroboramos. Comprobamos que los enfermos con cardiopatía isquémica y DM tienen mayor actividad del factor VIII procoagulante, mayor actividad de factor de Von Willebrand, mayor velocidad de sedimentación globular (VSG) e incremento del volumen plaquetario medio (VPM). Podríamos elucubrar que estos cambios se deben al estado inflamatorio de la DM, fenómeno que se ha relacionado con el Síndrome metabólico en general.⁶⁷ La VSG es un marcador de inflamación, al que se le ha concedido un valor predictivo positivo de

numerosos eventos adversos, como son, recurrencia de eventos cardiovasculares, recurrencias de eventos embólicos venosos, resistencia a la acción de medicamentos antiplaquetarios, entre otros. Es interesante observar que los pacientes con DM tienen plaquetas de mayor tamaño a juzgar por el VPM incrementado. Esto significa que son plaquetas jóvenes recién liberadas de la médula ósea, las que predominan en la circulación general. El fenómeno se interpreta como un acortamiento en la vida media de las plaquetas por consumo, fenómeno que se ha asociado a hiperreactividad plaquetaria, depósito de las plaquetas en las placas ateroscleróticas, que conduce a un consumo total de las plaquetas circulantes y producen una respuesta de la médula ósea que libera plaquetas jóvenes. Dicho de otra manera, el VPM incrementado sugiere un alto recambio de plaquetas en estos pacientes, que podría ser debido al consumo en los sitios de actividad aterosclerosa. Estos depósitos harían crecer las placas ateroscleróticas, fenómeno característico que se observa en la aterosclerosis acelerada en los paciente diabéticos.^{72 74}

De eso se infiere un estado protrombótico acelerado en los enfermos con DM, ya que el FG que tiene mayor tendencia a polimerizarse a fibrina, facilitaría la hiperagregabilidad de las plaquetas, ya por sí reactivas debido a los cambios de la propia DM. Los cambios fisiopatológicos que hemos observado en esta tesis nos permiten confirmar que los enfermos diabéticos generan con mayor rapidez coágulos de fibrina más densos, que confieren mayor riesgo de eventos vasculares oclusivos que explican la recurrencia de síndromes coronarios agudos en estos enfermos.

De los hallazgos de esta tesis también se puede inferir que es prioritario el buen control de la DM para revertir el estado protrombótico. Queda por investigar que tanto influye el contenido de ácido siálico o la glucosilación del FG sobre esta trombogenicidad y, lo más importante, como lo podríamos modificar con el tratamiento. Es de suponer que exista una relación directa entre el descontrol diabético y la glucosilación de FG o la concentración de ácido siálico. También sería interesante observar a través de microscopía de barrido la densidad de los coágulos resultantes en los individuos que tienen incrementada la polimerización. Es probable que a mayor glucosilación del FG,

mayor VPF y mayor densidad del coágulo de fibrina final. De esta tesis se derivan otras líneas de investigación que deberían de explorar las posibilidades postuladas anteriormente y, aún más, la resistencia de los coágulos formados en los diabéticos frente al tratamiento trombolítico. No sería demasiado especulativo pensar que los trombos producidos en las arterias coronarias en los enfermos diabéticos son más densos por los fenómenos descritos aquí, y por lo tanto, son de difícil disolución frente al tratamiento trombolítico que se realiza en los síndromes coronarios agudos.

En resumen, los datos obtenidos en esta tesis nos permiten afirmar que los paciente diabéticos que ha tenido un IAM forman el coágulo de fibrina con mayor velocidad y que este fenómeno es más evidente en el género femenino, diferencia que debería ser investigada con mayor amplitud. Será interesante realizar estudios futuros que amplíen el conocimiento sobre este fenómeno complejo de hipercoagulabilidad en los enfermos con DM. Desde el punto de vista terapéutico, cabe recordar que el efecto pleiotrópico de las estatinas se ha relacionado con una mejoría de la función fibrinolítica, una disminución de la concentración de FG y una mejoría de la disfunción endotelial. Cabe preguntarnos si no sólo el control diabético, sino también las estatinas podrían contribuir a retrasar la generación de fibrina y disminuir la generación de trombos oclusivos.

L. CONCLUSIONES

1. Entre los pacientes supervivientes de Infarto agudo del miocardio, los enfermos diabéticos tienen mayor actividad de factor VIIIc y de factor de Von Willebrand, así como de VSG y VPM.
2. La velocidad con que se genera el coágulo de fibrina es mayor en los pacientes diabéticos que tuvieron infarto agudo del miocardio.
3. Las mujeres con antecedente de infarto agudo del miocardio (diabéticas y no diabéticas) son las que presentan con más frecuencia una generación rápida de fibrina.
4. En los pacientes con antecedente de infarto agudo del miocardio, la diabetes mellitus incrementa 3.02 veces el riesgo de generación más rápida de fibrina, lo que contribuye a mayor trombogenicidad en este grupo de enfermos.
5. Los datos observados sugieren que, más que la concentración plasmática de fibrinógeno, es la velocidad con que se convierte a fibrina la que podría contribuir al riesgo cardiovascular.
6. Quedan por investigar las causas por las cuales el fibrinógeno se convierte más rápido en fibrina en los individuos diabéticos con infarto agudo del miocardio.

M. REFERENCIAS

1. García A, Sánchez C, Martínez P, et al. RENASICA II. Arch Card Mex 2005; 75; S6-S19.
2. John E, Halcox P, Ton J, et al. Endothelial Function and Dysfunction: Testing and Clinical Relevance. Circulation 2007;115;1285-1295.
3. Colman R, Clowes AW, George JN, et al. Overview of Hemostasis. En: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al. Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and clinical practice. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia 2001: 3-16.
4. Hoffman M A, Monroe D. Cell based model of hemostasis. Thromb Haemost 2001; 958-65.
5. Wiger MT, Prydz H, Pettersen KS, et al. The changing faces of tissue factor biology. Thromb Haemost 2007; 98: 38-42
6. Furie B, Barbara C Furie C, et al. Mechanisms of Thrombus Formation. N Engl J Med 2008;359:938-49.
7. William I. The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment. Am J Med 2009; 122, S3–S14.
8. Libby P, Aikawa M, Shonbeck U, et al. Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation 2005;111:3481-3488.
9. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. Circulation 2004;109, II2-II10.
10. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20:1262-1275.
11. Ibañez B, Badimon JJ, Garcia MJ, et al. Diagnosis of atherosclerosis by imaging. Am J Med. 2008;122 :S15-S25.
12. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. Circulation 2001;103:934-940
13. John E, Halcox JP, Rabelink TJ, et al. Endothelial Function and Dysfunction: Testing and Clinical Relevance. Circulation 2007;115;1285-1295
14. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005;352:1685–1695.

15. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, et al. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002;23:599–622.
16. Kimberley M, Rebecca H, Ritchie L, et al. Evidence for a Causal Role of Oxidative Stress in the Myocardial Complications of Insulin Resistance. *Heart, Lung and Circulation* 2009;18:11–18.
17. Dhalla AK, Hill MF, Singal PK, et al. Role of oxidative stress in transition of hypertrophy to heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:506–14.
18. Grundy S, Howard B, Smith S Jr, et al. Cardiovascular and Metabolic Risk Factors: How Can We Improve outcomes in the High-Risk Patient?. *Am J Med* 2007; 120 , S3–S9.
19. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113: 2363–2372.
20. Kaeng W, Lee MR, Gregory, et al. Effects of Lifestyle on Hemostasis, Fibrinolysis and Platelet Reactivity. *Arch Intern Med* 2003;163:2368-2392
21. Umesh N. Khot M, Topol E, et al. Prevalence of Conventional Risk Factors in Patients With Coronary Heart Disease. *JAMA* 2003;290:898-904
22. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA. *Circulation* 1999; 99:237
23. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, et al. Haemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris: European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 635
24. Izaguirre, R. El fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular. *Arch Cardiol Mex* 2003; 73:7-10.
25. Luis M Canseco-Ávila. Fibrinógeno. ¿Factor o indicador de riesgo cardiovascular?. *Arch Cardiol Mex* 2006; 76: 158-172.
26. Gold H, Leinbach RC, Garabedian HD, et al. Acute coronary reocclusion after thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator. Prevention by maintenance infusion. *Circulation* 1986; 73: 347-352.
27. Smith E, Keen GA, Grant A, et al. Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 263-275.

28. Meade TW, Chakrabarti R, Haines A, et al. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980; 1: 1050-1054.
29. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2: 533-537.
30. Wilhensen L, Svardsudd K, Korsan K, et al: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 501-505.
31. Qizilbash N, Jones L, Warlow C, et al. Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Br J Med* 1991; 303: 605-609.
32. Bainton D, Sweetnam P, Baker I, et al. Peripheral vascular disease. Consequence for survival and association with risk factors in the Speedwell Prospective Heart Disease Study. *Br Heart J* 1994; 72: 128-132.
33. Colas JL, Montalescot G, Tribouilloy C, et al. Fibrinogen: a cardiovascular risk factor. *Presse Med* 2000; 29: 1862-1866.
34. Meade TW, Fuller JH, Keen H, et al. Haemostatic function and cardiovascular death: Early results of a Prospective study. *Lancet* 1980; 1: 1050-1054.
35. Ernest E, Matrai A, Paulsen HF, et al. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956-963
36. Acevedo M, Foody JM, Pearce GL, et al. Fibrinogen: associations with cardiovascular events in an outpatient clinic. *Am Heart J* 2002; 143: 277-282.
37. Hennekens J, Ridker PM, Stampfer MJ, et al. Prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1347-1352
38. Roeters JE, Westerveld HT, Erkelens DW, et al. Risk factors for coronary heart disease: implications of gender. *Cardiovascular Res* 2002; 53: 538-549.
39. Wannamethee SG, Welsh P, Lowe G, et al. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 2002; 105: 1785-1790.
40. Kannel WB, Wolf P, Castelli W, et al. Fibrinogen, cigarette smoking and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1006-1010.

41. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, et al. Association of fibrinogen and lipoprotein(a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol* 2002; 89: 662-666.
42. Stout RW, Crawford V. Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people. *Lancet* 1991; 339: 9-13.
43. Woohouse PR, Ghosh A, Pramanik T, et al. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet* 1994; 343: 345-349.
44. Humphries SE, Cook M, Dubowitz M, et al. Role of genetic variation at the fibrinogen locus in determination of plasma fibrinogen concentrations. *Lancet* 1987; 1: 1452-1455.
45. Yu S, Kudryk B, Redman CM, et al. Fibrinogen precursors. Order of assembly of fibrinogen chains. *J Biol Chem* 1984; 259: 10574-10581.
46. Thomas AE, Brennan PJ, Meade, et al. Variation in the promoter region of the beta fibrinogen gene is associated with plasma fibrinogen levels in smokers and non-smokers. *Thromb Haemost* 1991; 65: 487-490.
47. De Maat MP, Kastelein JJ, Jukema JW, et al. -455G/ A polymorphism of the beta-fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men: proposed role for an acute-phase reaction pattern of fibrinogen. REGRESS group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 265-271.
48. Behague I, Bara L, Green F, et al. Beta fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction. The ECTIM Study. *Etude Cas-Temoins sur l'Infarctus du Myocarde*. *Circulation* 1996; 93: 440-449.
49. Scarabin PY, Aillaud MF, Amouyel P, et al. Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10,500 male participants in a prospective study of myocardial infarction—the PRIME Study. *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction*. *Thromb Haemost* 1998; 80: 749-756.
50. Krobot K, Hense HW, Cremer P, et al. Determinants of plasma fibrinogen: relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age, and sex. Results from the second MONICA Augsburg survey 1989-1990. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 780-788.
51. Ditschuneit HH, Flechtner M, Adler G, et al. Fibrinogen in obesity before and after weight reduction. *Obes Res* 1995; 3: 43-48.
52. Imperatore G, Riccardi G, Iovine C, et al. Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. A population-based study. *Diabetes Care* 1998; 21: 649-654.

53. El-Sayed MS. Exercise induces a change in plasma fibrinogen concentration: fact or fiction? *Thromb Res* 1999; 96: 467-472.
54. Rankin T. Acute dynamic exercise increases fibrinolytic activity. *Thromb Haemost* 1995; 73: 281-286.
55. Imhof A, Kratzer W, Boehm B, et al. Exercise and thrombosis. *Cardiol Clin* 2001; 19: 389-400.
56. Verissimo MT, Aragao A, Sousa A, et al. Physical exercise and thrombotic risk in the elderly. *Rev Port Cardiol* 2001; 20: 625-639.
57. Mavri A, Gužič-Salobir B, Salobir-Pajnič B, et al. Seasonal variation of some metabolic and haemostatic risk factors in subjects with and without coronary artery disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12: 359-365.
58. Brunner E, Davey G, Marmot M, et al. Childhood social circumstances and psychosocial and behavioural factors as determinants of plasma fibrinogen. *Lancet* 1996; 347: 1008-1013.
59. Ernst E, Matrai A, Paulsen HF, et al. Oral contraceptives, fibrinogen and cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 1992; 93: 1-5.
60. Meade TW, Imerson JD, Haines AP, et al. Menopausal status and haemostatic variables. *Lancet* 1983; 1: 22-24.
61. Eliasson M, Asplund K, Evrin PE, et al. Relationship of cigarette smoking and snuff dipping to plasma fibrinogen, fibrinolytic variables and serum insulin. The Northern Sweden MONICA Study. *Atherosclerosis* 1995; 113: 41-53.
62. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, et al. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1006-1010.
63. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett* 1989; 242: 237-239.
64. Pattel P, Mendall M, Carrington D, et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 1995; 311: 711-714.
65. Meigs J, Mittelman MA, Nathan DM, et al. Hyperinsulinaemia, hyperglycaemia and impaired hemostasis. the Framingham Offspring Study. *JAMA* 2000; 283: 221-8.
66. Mansfield M, Heywood DM, Grant PJ, et al. Circulating levels of factor VII, fibrinogen, and von Willebrand factor and features of insulin resistance in first degree relatives of patients with NIDDM. *Circulation* 1996; 94: 2171-6.

67. Festa AL. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 1131–7.
68. Christe M, Fritschi J, Lfimmle B, et al. Fifteen coagulation factors and fibrinolysis parameters in diabetes mellitus and in patients with vasculopathy. *Thromb Haemost* 1984; 52: 138–43
69. Bruno G, Cavallo-Perin P. Association of fibrinogen with glycaemic control and albumin excretion rate in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996; 125: 653
70. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition (Review). *J Intern Med* 2007; 262: 157–172.
71. Stegenga M, van der Crabben SN, Levi M, et al. Hyperglycaemia stimulates coagulation, whereas hyperinsulinaemia impairs fibrinolysis in healthy individuals. *Diabetes* 2006; 55: 1807– 12.
72. Khechai F, Ollivier V, Bridey F, et al. Effect of advanced glycation end product-modified albumin on tissue factor expression by monocytes. *Arterioscler Vasc Biol* 1997; 17: 2885–90.
73. Enomoto M, Adachi H, Yamagishi S, et al . Positive association of serum advanced glycation end products with thrombogenic markers in humans. *Metabolism* 2006; 55: 912–7.
74. Dunn E, Ariens R, Grant P, et al. The influence of type 2 diabetes on fibrin structure and function. *Diabetologia* 2005; 48: 1198– 206.
75. De plabo P, Ramirez A, Cortina E, et al. Increased fibrin polymerization rate in patients with primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus and functions. *Clin Appl Throm/Hemos* 2003; 9 (3): 221 – 225
76. Hong M, Wie, Li H, Yang R, et al. Association of fibrin monomer polymerization function, cerebrovascular risk factors and ischemic cerebrovasculr disease in old people. *J. Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2003; 23: 131
77. Alessandri C, Bucci A, Basili S, et al. The behavior of the fibrinogen polymerization curve in hypercholesterolemic subjects. *Clin Ter.* 1993 ;142:115-21.
78. Ramirez A. Tesis de Postgrado. Agosto. 2007
79. Irina N, Nagaswami Ch, Weisel JW, et al. Visualization and identification of the structures formed during early stages of fibrin polymerization. *Blood* 2011; 117: 4609-4614