

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
“IGNACIO CHAVEZ”**

**TESIS**

**“LIPOPROTEINA (a). IMPACTO DE LOS NIVELES  
PLASMATICOS ELEVADOS EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD CORONARIA MULTIVASCULAR.  
RESULTADOS PRELIMINARES.”**

**ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**DR. MANUEL ALFONSO BAÑOS GONZALEZ**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **TUTORES**

**DR. MARCO ANTONIO PEÑA DUQUE**  
**Servicio de Hemodinámica**  
**Instituto Nacional de Cardiología**  
**“Ignacio Chávez”**

**DRA AURORA DE LA PEÑA DIAZ**  
**Departamento de Farmacología**  
**Facultad de Medicina**  
**Universidad Nacional Autónoma de México**

**DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO**

**Director de Enseñanza  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
“IGNACIO CHAVEZ”**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A MI ESPOSA**, por su amor, comprensión, por ser mi compañera inseparable y mi brazo izquierdo (soy zurdo).

**A MIS HIJOS**, quienes son el motor que me impulsa para seguir superándome.

**A MI MADRE**, por hacerme un hombre de bien y enseñarme a dar amor al prójimo.

**A MI PADRE**, por enseñarme el camino y apoyarme incondicionalmente.

**A MIS MAESTROS**, todos, por sus enseñanzas y por fomentar en cada uno de nosotros, el conocimiento para ser mejores cada día.

## INDICE

<b>1. Resumen .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Introducción.....</b>	<b>7</b>
<b>3. Planteamiento del problema.....</b>	<b>9</b>
<b>4. Metodología.....</b>	<b>11</b>
<b>5. Cálculo de tamaño de muestra.....</b>	<b>12</b>
<b>6. Descripción operativa.....</b>	<b>13</b>
<b>6. Hoja de consentimiento informado.....</b>	<b>16</b>
<b>6. Hoja de recolección de datos.....</b>	<b>17</b>
<b>7. Resultados.....</b>	<b>20</b>
<b>8. Discusión.....</b>	<b>23</b>
<b>9. Limitaciones.....</b>	<b>25</b>
<b>10. Tablas.....</b>	<b>26</b>
<b>11. Figuras.....</b>	<b>29</b>
<b>12. Conclusión.....</b>	<b>34</b>
<b>13. Bibliografía.....</b>	<b>35.</b>

## RESUMEN

### INTRODUCCION:

La Lipoproteína (a) [Lp(a)] se considera en la actualidad un factor de riesgo independiente para la enfermedad arterial coronaria. Las lesiones coronarias localizadas en sitios proximales, en bifurcación y las oclusiones totales se han relacionado con un resultado angiográfico adverso después de intervencionismo coronario. No se conoce en nuestra población, si las concentraciones elevadas de Lp(a) elevada se asocian a lesiones coronarias proximales en pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos.

**OBJETIVO:** Analizar la asociación entre niveles de Lp (a) elevados con la localización de las lesiones coronarias en pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

### MATERIAL Y METODOS:

Del 1 de Enero al 30 de junio del 2007 se incluyeron 33 pacientes con enfermedad arterial coronaria de 2 o más vasos, quienes estuvieron hospitalizados en el Instituto Nacional de Cardiología. La extensión de la enfermedad arterial coronaria se consideró con el número de lesiones en un mismo vaso principal o secundario. Se utilizó análisis coronario cuantitativo utilizando 2 o más proyecciones ortogonales. La grado de la enfermedad arterial coronaria se dividió en arteria sin lesiones coronarias, enfermedad obstructiva menor de 50%, obstrucción de 50 a 70%, obstrucción de 71 a 99% y oclusión total del vaso coronario. La obstrucción igual o mayor de 50% se consideró significativa. La muestra de sangre se obtuvo por lo menos con 8 horas de ayuno en cada enfermo. Mediante estudio nefelométrico se determinó la concentración de Lp (a) en plasma.

### RESULTADOS:

Se analizaron un total de 33 pacientes con enfermedad arterial coronaria multivascolar, con una mediana 56 años (35-79), el 78.8% de los pacientes tenía enfermedad coronaria de tres vasos, mientras que el 21.2% tenía enfermedad bivascolar. El 24.2% de los pacientes con enfermedad de múltiples vasos tuvieron niveles elevados de Lp(a). Los niveles de Lp (a) se correlacionaron con las cifras altas de colesterol total ( $r=0.52$ ,  $p < 0.01$ ), con los niveles de colesterol LDL ( $r=0.57$ ,  $p < 0.05$ ), pero no con los niveles de HDL, triglicéridos y ácido úrico. Se dicotomizó a los pacientes en aquellos que tenían Lp(a) menor de 30 y Lp (a) igual o mayor de 30 mg/dl. La concentración de colesterol total mostró diferencias significativas entre ambos grupos. La localización de la lesión aterosclerosa a nivel proximal en la arteria descendente anterior y/o ramo diagonal fueron mas frecuente en pacientes con niveles de Lp (a) mayor de 30 mg/dl con diferencia estadística significativa ( $p= 0.034$ ). Las lesiones en bifurcación no se asociaron de manera estadísticamente significativa con los niveles elevados de Lp (a). En este estudio, la gravedad de las lesiones coronarias no se relacionaron con los niveles elevados de Lp(a).

**CONCLUSION:** Este estudio preliminar sugiere que los niveles plasmáticos elevados de Lp (a) se asocian a lesiones proximales en la arteria descendente anterior y/o ramos diagonales.

Palabras clave: lipoproteína (a), enfermedad coronaria multivascolar.

## INTRODUCCION

La aterosclerosis es una enfermedad crónica inflamatoria y multifactorial. Los principales componentes de las placas ateroscleróticas son la matriz de tejido conectivo extracelular, incluyendo colágena, proteoglicanos y fibras elásticas de fibronectina; colesterol cristalino, ésteres de colesterol y fosfolípidos, macrófagos, linfocitos T, y células de músculo liso, plaquetas y depósitos de fibrina. Existen factores de riesgo tradicionales para esta enfermedad como son, la obesidad, la hipertensión arterial sistémica, la dislipidemia, la diabetes mellitus, el tabaquismo, la edad, el género, y otros factores llamados emergentes como la lipoproteína (a) o Lp (a). Los distintos factores de riesgo ocasionan disfunción del endotelio, promueven el aumento de la permeabilidad de los lípidos y células, oxidación de lipoproteínas, inflamación, proliferación del músculo liso, depósito o lisis de la matriz extracelular, activación plaquetaria y formación de un trombo. Estos cambios ocurren en la íntima, media y adventicia. En las fases iniciales de la aterosclerosis, las células endoteliales expresan moléculas de adhesión celular, atraen a los monocitos, se acumulan lípidos y se incrementa la proliferación de las células del músculo liso. Si el daño persiste, se incrementa el número de macrófagos y linfocitos en la lesión. En las fases avanzadas, se liberan enzimas hidrolíticas, citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento, los cuales inducen mayor daño y eventualmente conducen a una necrosis focal. Los macrófagos mediante la secreción de enzimas proteolíticas, pueden debilitar la capa fibrosa y predisponer a su ruptura, con manifestaciones clínicas de angina inestable, infarto del miocardio o muerte súbita.

La Lp (a) se considera en la actualidad como un factor de riesgo independiente para la enfermedad arterial coronaria. La Lp(a) es una molécula que presenta una LDL (apoB-100 rodeando a colesterol, triglicéridos y fosfolípidos) que se une a través de la apoB-100 por medio de dos enlaces disulfuro con la glicoproteína apo (a). Se han descrito más de 25 formas heredables de Lp (a), lo que permite asumir diferencias como factor predictor de riesgo coronario en diferentes grupos de población. La heterogeneidad de la Lp(a) está dada por la apo (a). Las isoformas pequeñas de apo(a) se relacionan con niveles más elevados de Lp(a) y estos a su vez con un grado mayor de aterogenicidad. Varios mecanismos en los que participa la Lp (a) se relacionan con la patogénesis de la aterosclerosis. Su similitud estructural con el plasminógeno le permite competir con éste por los sitios de unión a lisina, inhibiendo la fibrinólisis en el interior de los vasos sanguíneos. El mecanismo antifibrinolítico depende de la alta afinidad de las isoformas pequeñas de apo (a) a la fibrina. Otros mecanismos protrombóticos de la Lp(a) son inactivar al inhibidor de la vía del factor tisular e incrementar al inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). La molécula de LDL que forma parte de la Lp(a) le confiere características aterogénicas por sí misma. Otros mecanismos pro-aterogénicos son el incremento de moléculas de adhesión VCAM-1 y selectina E en las células endoteliales y la disminución de la activación del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (factor que limita el crecimiento y favorece la proliferación de las células del músculo liso vascular).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **JUSTIFICACION:**

A pesar de que se desconocen muchos aspectos sobre los mecanismos de aterogénesis de Lp (a), está bien demostrado que el incremento en los niveles de Lp (a) predice de manera independiente la presencia de enfermedad arterial coronaria clínica y documentada por angiografía. Los niveles de Lp (a) se han asociado de manera importante con la gravedad y extensión de la enfermedad arterial coronaria. En población mexicana, la Lp(a) es un factor de riesgo cardiovascular y cerebrovascular independiente a otros factores de riesgo conocidos. Desde el punto de vista angiográfico, las lesiones coronarias localizadas en sitios proximales, en bifurcación y las oclusiones totales se han relacionado con un resultado angiográfico adverso después de intervencionismo coronario. No se conoce en nuestra población, si las concentraciones elevadas de Lp(a) elevada se asocian a lesiones coronarias proximales, en bifurcación y oclusión total en pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Las lesiones coronarias proximales se asocian a niveles elevados de lipoproteína (a) en pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos?

### **HIPOTESIS NULA**

Los niveles plasmáticos de lipoproteína (a) no se asocian a lesiones coronarias proximales en pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos

## **HIPOTESIS ALTERNA**

Los niveles plasmáticos de lipoproteína (a) se asocian a lesiones coronarias proximales en pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos.

## **OBJETIVO GENERAL**

Analizar la asociación entre niveles de Lp (a) elevados con la localización de las lesiones coronarias en pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- Determinar la asociación de Lp (a) con otros factores de riesgo coronario tradicionales.
- Analizar la asociación entre niveles de Lp (a) elevados con la gravedad de las lesiones coronarias en pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos.

## **-METODOLOGIA**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Transversal Analítico

### **POBLACIÓN:**

Pacientes con enfermedad arterial coronaria de múltiples vasos hospitalizados en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” que cumplan con los criterios de inclusión.

### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

Pacientes con enfermedad arterial coronaria de 2 o más vasos documentada por angiografía coronaria.

Hombres y mujeres mayores de 18 años de edad

### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- Historia de Infarto de miocardio 1 mes previo
- Patología tiroidea o antecedentes de uso de hormonas tiroideas
- Intervenciones quirúrgicas recientes (3 meses previos)
- Antecedente personal de artritis reumatoide
- Antecedentes personal de cardiopatía reumática
- Infección grave (3 meses previos)
- Insuficiencia renal o hepática.

## CALCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA

Se aplicó la siguiente fórmula para cálculo de tamaño de muestra:

$$n^1 = \frac{Z_{\alpha/2}^2 (p(1-p))}{d^2}$$

Donde, n=tamaño de muestra

$Z_{\alpha/2} = 1.96$  cuando el valor de alfa es 0.05

P= prevalencia poblacional.

d= Diferencia entre valor esperado y error aceptable. Esta cifra sale de resta de 0.30 (prevalencia poblacional) menos 0.20 que es el valor esperado.

$Z_{\alpha/2} = 1.96$

P=0.30

d=0.1

$$n^1 = \frac{(1.96)^2 (0.30(1-0.30))}{(0.1)^2}$$

$$n^1 = \underline{0.806736}$$

0.01

**n= 81**

## **DESCRIPCION OPERATIVA:**

Se registró en los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, los factores de riesgo tradicionales como edad, género, índice de masa corporal, antecedentes familiares y personales como hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo y dislipidemia. Cada paciente autorizó por escrito su participación en el estudio mediante consentimiento informado. Las angiografías coronarias fueron realizadas con un sistema angiográfico digital por el personal del servicio de hemodinámica y analizadas por el cardiólogo hemodinamista responsable del procedimiento.

La muestra de sangre se obtuvo por lo menos con 8 horas de ayuno en cada enfermo. Mediante punción venosa se extrajeron 10 ml de sangre y se colocaron en un tubo de ensayo de vidrio con EDTA como anticoagulante. Se centrifugó a 5000 rpm durante 15 minutos. El plasma se distribuyó en alícuotas y se congelaron a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta completar la muestra piloto. Se analizaron en bloque con el fin de disminuir la variabilidad interensayo. Mediante estudio nefelométrico se determinó la concentración de Lp (a) en plasma.

## **DEFINICION DE VARIABLES:**

- Diabetes mellitus tipo 2: Pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2 ó que estuvieran recibiendo tratamiento hipoglucemiante y/o insulina, y pacientes con glucemia en ayuno de 126 mg/dL en 2 o más ocasiones.
- Hipertensión arterial sistémica: Pacientes con diagnóstico previo o con tratamiento antihipertensivo establecido.
- Hipercolesterolemia: Pacientes con diagnóstico previo, niveles de colesterol total igual o mayor de 240 mg/dL, niveles de colesterol LDL igual o mayor de 160 mg/dl o colesterol HDL menor de 40 mg/dl.
- Hipertrigliceridemia: se considero con diagnóstico previo, tratamiento con fibratos o triglicéridos séricos igual o mayor de 150 mg/dL.
- Tabaquismo previo: Antecedentes de consumo de 5 o más cigarros al día suspendido en un tiempo mayor a un año.
- Tabaquismo activo: al consumo de 5 o más cigarros al día al momento de su ingreso al estudio o suspendido en un tiempo menos a 1 año.
- Obesidad: cuando el índice de masa corporal (peso en kg/ talla en m<sup>2</sup>) fue igual o mayor de 30.
- La extensión de la enfermedad arterial coronaria: se consideró con el número de lesiones significativas en un mismo vaso principal o secundario (número de segmentos afectados).
- La localización de la lesión: se dividió en ostial, cuerpo y distal para el tronco de la arteria coronaria izquierda; ostial, proximal, medio y distal para la descendente anterior (DA), circunfleja (CX), coronaria derecha (CD) o sus ramas secundarias (mayores de 2 mm).
- Gravedad: Se utilizó análisis coronario cuantitativo (QCA por sus siglas en ingles) utilizando 2 o más proyecciones ortogonales: arteria sin lesiones coronarias; enfermedad obstructiva menor de 50%; obstrucción de 50 a 70%,; obstrucción de 71 a 99% u oclusión total del vaso coronario.
- La obstrucción igual o mayor de 50% se consideró significativa. La enfermedad significativa del tronco principal izquierdo por si sola se consideró enfermedad de 2 vasos (descendente anterior y circunfleja).

**TIPO DE MUESTREO:**

No probabilístico incidental

**ANALISIS ESTADISTICO:**

Para la estadística descriptiva, se utilizaron medidas de tendencia central. Medias con desviación estándar o medianas para variables continuas según la distribución. Variables discretas como frecuencias y porcentajes. El análisis estadístico se realizó con la prueba U de Mann-Whitney para comparar diferencias entre variables continuas. Las diferencias significativas entre variables categóricas fueron evaluados usando chi-cuadrada. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para frecuencias menores a 5. La prueba de correlación de Spearman se utilizó para evaluar la asociación de los niveles de Lp(a) con otras variables cuantitativas. Se utilizó prueba de Kruskal-Wallis para determinar asociación entre niveles de Lp (a) y grado, localización y extensión de la enfermedad arterial coronaria. Un valor de  $P < 0.05$  se consideró significativo. Los cálculos estadísticos se realizaron con el paquete SPSS versión 12.

**RIESGO DE LA INVESTIGACION:**

Mínimo

**RECURSOS HUMANOS:**

Residentes de Cardiología, Médicos Adjuntos Cardiología, Hemodinámica, Investigadores de los departamentos de Endocrinología y Farmacología. Personal de Enfermería.

**RECURSOS FISICOS:**

Servicio de Cardiología, Hemodinámica, Farmacología y endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología.

**RECURSOS FINANCIEROS**

Institucionales.

## HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo \_\_\_\_\_

**Declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio:**

**“ASOCIACION ENTRE LIPOPROTEINA (a) Y LESIONES CORONARIAS  
PROXIMALES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA  
MULTIVASCULAR”**

**El estudio consiste en una toma de muestra de sangre venosa, en la cual se realiza la determinación de lipoproteína (a). Los propósitos del estudio son identificar la relación de los niveles elevados de lipoproteína (a) con la localización de lesiones arteriales coronarias. Este estudio podría en un futuro, beneficiar a estos pacientes con nuevos tratamientos. Puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en el estudio.**

**Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme del presente estudio en el momento que así lo desee. En caso de que decidiera no participar, la atención que como paciente recibo en esta Institución no se verá afectada.**

\_\_\_\_\_  
**FIRMA**

\_\_\_\_\_  
**TESTIGO**

**Fecha:**

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**DATOS GENERALES DEL PACIENTE**

NOMBRE: \_\_\_\_\_

REGISTRO: 

--	--	--	--	--	--

EDAD: \_\_\_\_\_

FECHA DE NACIMIENTO (DIA/MES/AÑO): (\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)

GENERO: MASCULINO  FEMENINO

ESCOLARIDAD: \_\_\_\_\_

CSE: \_\_\_\_\_

FECHA DE INGRESO AL INC: (\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)

<b>ANTECEDENTES FAMILIARES:</b>	SI	NO
CARDIOPATIA ISQUEMICA:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CARDIOPATIA ISQUEMICA TEMPRANA (Hombres < 55, Mujer <65)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HIPERTENSION ARTERIAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIABETES MELLITUS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR:</b>	SI	NO
---	----	----

HIPERTESION ARTERIAL:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-----------------------	--------------------------	--------------------------

TIEMPO DE EVOLUCION: \_\_\_\_\_

DIABETES MELLITUS:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------	--------------------------	--------------------------

TIEMPO DE EVOLUCION: \_\_\_\_\_

TABAQUISMO PREVIO:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------	--------------------------	--------------------------

DURACION EN AÑOS: \_\_\_\_\_

SUSPENDIDO HACE: \_\_\_\_\_

TABAQUISMO ACTUAL:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------	--------------------------	--------------------------

NUMERO DE CIGARROS AL DIA: \_\_\_\_\_

EDAD DE INICIO: \_\_\_\_\_

DISLIPIDEMIA:

TIEMPO DE EVOLUCION: \_\_\_\_\_

PESO: \_\_\_\_\_ TALLA: \_\_\_\_\_

**INFARTO DE MIOCARDIO PREVIO:**

TRATAMIENTO DE REPERFUSION:

- TROMBOLISIS
- PERCUTANEA
- QUIRURGICA

**TRATAMIENTO MEDICO ACTUAL:**

ASPIRINA

ESTATINA

BETABLOQUEADOR

CALCIO ANTAGONISTA

INHIBIDOR DE LA ECA

BLOQUEADOR DE RECEPTOR DE ANGIOTENSINA

FIBRATOS

HIPOGLUCEMIANTE ORAL

INSULINA

**PERFIL DE LIPIDOS:**

Colesterol Total: \_\_\_\_\_

Colesterol LDL: \_\_\_\_\_

Colesterol HDL: \_\_\_\_\_

Triglicéridos: \_\_\_\_\_

Acido úrico: \_\_\_\_\_

**ANALISIS ANGIOGRÁFICO TRONCO**

	Lesión 1	Lesión 2	Lesión 3	Lesión 4
Localización				
Porcentaje				
Bifurcación				
Calcificación				

Localización: O= Ostial; C: Cuerpo; D: Distal

**ANALISIS ANGIOGRÁFICO DESCENDENTE ANTERIOR**

	Lesión 1	Lesión 2	Lesión 3	Lesión 4
Localización				
Porcentaje				
Bifurcación				
Calcificación				

Localización: O= Ostial; P: Proximal; M: Medio; D: Distal

**ANALISIS ANGIOGRÁFICO RAMO DIAGONAL**

	Lesión 1	Lesión 2	Lesión 3	Lesión 4
Localización				
Porcentaje				
Bifurcación				
Calcificación				

Localización: O= Ostial; P: Proximal; M: Medio; D: Distal

**ANALISIS ANGIOGRÁFICO RAMO INTERMEDIO**

	Lesión 1	Lesión 2	Lesión 3	Lesión 4
Localización				
Porcentaje				
Bifurcación				
Calcificación				

Localización: O= Ostial; P: Proximal; M: Medio; D: Distal

**ANALISIS ANGIOGRÁFICO CIRCUNFLEJA**

	Lesión 1	Lesión 2	Lesión 3	Lesión 4
Localización				
Porcentaje				
Bifurcación				
Calcificación				

Localización: O= Ostial; P: Proximal; M: Medio; D: Distal

**ANALISIS ANGIOGRÁFICO OBTUSA MARGINAL**

	Lesión 1	Lesión 2	Lesión 3	Lesión 4
Localización				
Porcentaje				
Bifurcación				

Localización: O= Ostial; P: Proximal; M: Medio; D: Distal

**ANALISIS ANGIOGRÁFICO CORONARIA DERECHA**

	Lesión 1	Lesión 2	Lesión 3	Lesión 4
Localización				
Porcentaje				
Bifurcación				

Localización: O= Ostial; P: Proximal; M: Medio; D: Distal

**ANALISIS ANGIOGRÁFICO DESCENDENTE POSTERIOR**

	Lesión 1	Lesión 2	Lesión 3	Lesión 4
Localización				
Porcentaje				
Bifurcación				
Calcificación				

Localización: O= Ostial; P: Proximal; M: Medio; D: Distal

**ANALISIS ANGIOGRÁFICO RETROVENTRICULAR**

	Lesión 1	Lesión 2	Lesión 3	Lesión 4
--	----------	----------	----------	----------

<b>Localización</b>				
<b>Porcentaje</b>				
<b>Bifurcación</b>				
<b>Calcificación</b>				

Localización: O= Ostial; P: Proximal; M: Medio; D: Distal

## RESULTADOS:

Del 1 de Enero al 30 de junio del 2007 se incluyeron 33 pacientes consecutivos con enfermedad arterial coronaria de 2 o más vasos, con una mediana de 56 años (35-79), (masculinos 90.9%). El 24.2% (8 pacientes) tenían antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, y 1 de ellos a edad temprana (< 45 años). En cuanto a factores de riesgo cardiovascular, 21 pacientes eran hipertensos (63.6%), 12 pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2 (36.3%), el 51% (17 pacientes tenían antecedente de tabaquismo previo mientras que 8 pacientes (24.2%) eran fumadores activos. La dislipidemia estaba presente en 21 pacientes (63.6%). El 27.2% de los pacientes eran obesos (IMC= ó > de 30). Solo 5 pacientes (15.1%) tenían hiperuricemia. Ninguno de los factores de riesgo tradicional se correlacionó con niveles de Lp (a) elevados incluyendo dislipidemia. De los 33 pacientes, 30 (90.9%) tenían antecedente de infarto previo, de los cuales 3 (9.0%) había recibido trombolisis y 5 pacientes (15.1%) revascularización coronaria percutánea. Ninguno tenía antecedente de revascularización quirúrgica previa. El 74% de los pacientes no había recibido ninguna terapia de reperfusión. En cuanto a tratamiento farmacológico, solo 19 pacientes recibían aspirina (57%) ya que algunos estaban en espera de cirugía de revascularización coronaria. El 93.9% de los pacientes recibía una estatina, el 84.8% un inhibidor de la ECA, el 75.7% betabloqueadores, el 18.1% calcioantagonistas, el 12.1% un bloqueador de receptores de angiotensina II, el 42.4% recibía nitratos mientras que ningún paciente tenía fibratos como tratamiento hipolipemiante. El perfil bioquímico de los pacientes se expone en la tabla 1.

En cuanto a los datos angiográficos coronarios (tabla 2), el 78.8% de los pacientes tenía enfermedad coronaria de tres vasos, mientras que el 21.2% tenía enfermedad bivascular. De los 33 pacientes, 12 tenían enfermedad del tronco principal izquierdo (33.3% ostial, 25% en cuerpo y 41.7% en tronco distal). Las lesiones más significativas (70-90%) se encontraron en el ostium (3 pacientes). Se observó lesión en bifurcación con la DA y/o CX en 3 pacientes. Veintisiete pacientes tenían lesiones significativas en la arteria descendente anterior de los cuales el 51.9% eran de localización proximal, mientras que el 29.6% se encontraron en el segmento medio, 18.5 ostiales y 3 de pacientes con lesiones en bifurcación. En 6 pacientes (22.2%) la arteria descendente anterior tenía 3 o más lesiones. El grado de obstrucción entre 71 y 99% del diámetro luminal se observó en 13 pacientes (46.4%), mientras que 9 pacientes (32.1%) tenían oclusión total del vaso. La arteria circunfleja tenía enfermedad aterosclerosa significativa en 26 pacientes con enfermedad multivascular. Las lesiones fueron proximales en el 38.5%, en segmento medio en 38.5%, distales en 15.4% y solo 7.7% ostiales. Se observó lesión en bifurcación en 1 paciente. El 40.7% (11 pacientes) tenían lesiones de 81 a 99%. Solo 2 pacientes tenían oclusión total en esta arteria. La coronaria derecha tenía lesiones significativas en 27 pacientes, proximales en el 44.4%, segmento medio en 22.2%, 7 pacientes (25.9%) tuvieron afección distal y 2 pacientes con lesión en bifurcación (cruz del corazón).

La mediana de 10.2 (2.4-57.4)[ver figura 1]. El 24.2% de los pacientes con enfermedad de múltiples vasos tuvieron niveles elevados de Lp(a). Los niveles de Lp (a) se correlacionaron con las cifras altas de colesterol total ( $r=0.52$ ,  $p < 0.01$ ), con los niveles de colesterol LDL ( $r=0.57$ ,  $p < 0.05$ ), pero no con los niveles de colesterol HDL, triglicéridos y ácido úrico. Los niveles de Lp (a) igual o mayores de 30 mg/dl se consideran elevados en población mexicana según un estudio previo.<sup>8</sup> Se dicotomizó a los pacientes en aquellos que tenían Lp(a) menor de 30 y Lp (a) igual o mayor de 30 mg/dl. La concentración de colesterol total mostró diferencias significativas entre ambos grupos. (Ver tabla 3). La mediana de Lp(a) en lesiones del tronco principal izquierdo fue de 11.5 con rango intercuartil de 8.3-19.9, sin mostrar diferencia significativa con el grado de obstrucción coronaria ( $p= 0.327$ ). En la arteria DA la mediana de Lp(a) fue de 11.4 mg/dl con rango intercuartil de 7.1-33.5, sin mostrar diferencia significativa ( $p= 0.423$ ). La mediana de Lp (a) en la arteria CX fue de 11.5 mg/dl con rango intercuartil de 8.3-32.4, sin mostrar diferencia significativa en el grado de obstrucción coronaria ( $p=0.179$ ). Finalmente las lesiones de la CD tuvieron una mediana de Lp(a) de 10.8 mg/dl, con rango intercuartil de 5.8-30 ( $p=0.747$ ). La localización de la lesión aterosclerosa a nivel proximal en la arteria DA y/o ramo diagonal fueron mas frecuente en pacientes con niveles de Lp (a) mayor de 30 mg/dl con diferencia estadística significativa ( $p= 0.034$ ), no así en el resto de las arterias coronarias (ver tabla 4). Las lesiones en bifurcación en el tronco, DA, CX y CD no se asociaron de manera estadísticamente significativa con los niveles elevados de Lp (a). En este estudio, la gravedad de las lesiones coronarias no se relacionaron con los niveles elevados de Lp(a).

## **DISCUSION:**

El presente estudio muestra datos preliminares que sugieren que las lesiones proximales en la arteria descendente anterior y/o ramo diagonal se asocian a niveles elevados de Lp(a) en pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos. A pesar de que el tamaño de la muestra no ha sido completado, estos datos preliminares apoyarían el fuerte impacto que tiene la Lp (a) sobre la génesis de las lesiones aterosclerosas. Se utilizó el método cuantitativo para determinar la gravedad de las lesiones coronarias. Este análisis cuantitativo disminuye la variabilidad intra e interobservador que se presenta cuando se utilizan estimaciones visuales. Se analizó el grado de obstrucción coronaria y la localización de las lesiones coronarias que tienen valor pronóstico clínico y durante procedimientos de intervencionismo coronario con los niveles de Lp (a). Los niveles de Lp (a) mayor a 30 mg/dl se relacionan de manera significativa con lesiones coronarias proximales en la arteria descendente anterior y/o ramo secundario (diagonal). Las lesiones proximales de los demás vasos coronarios no mostraron la misma asociación. Estas lesiones se han atribuido a proliferación de células de músculo liso y la íntima documentada en estudios histológicos de lesiones coronarias. La Lp (a) se ha encontrado en placas ateroscleróticas en pacientes con enfermedad aterosclerosa.

Los niveles de Lp (a) mayores a 30 mg/dl se asociaron con colesterol elevado y dislipidemia. Este hallazgo es interesante ya que estudios previos no han encontrado asociación entre incremento en la Lp(a) y otros factores de riesgo tradicionales incluida la dislipidemia. También se sabe que la concentración de Lp (a) no se modifica por medicamentos hipolipemiantes o por la dieta.

En el presente estudio se observa que la enfermedad de múltiples vasos se asocia a factores de riesgo tradicionales, sin embargo, no siempre están presentes. Los factores de riesgo más prevalentes en estos pacientes fueron la hipertensión y la dislipidemia presentes en más de 2 terceras partes de los pacientes.

La relación de los niveles de Lp (a) con las lesiones aterosclerosas documentada por angiografía se ha demostrado en varios estudios previos. Budde y cols<sup>9</sup> evaluaron a población masculina con sospecha de enfermedad coronaria mediante angiografía coronaria encontrando que los niveles plasmáticos de Lp (a) elevados son predictores independientes para enfermedad arterial coronaria y no solamente el número de estenosis coronaria de alto grado (>70%) sino la proporción de la superficie endotelial afectada por lesiones aterosclerosas de estrechez luminal menor.

Tsimikas y cols<sup>7</sup> analizaron la máxima estenosis de cada uno de los 27 segmentos arteriales coronarios (clasificación CASS) mediante análisis visual. Este estudio demostró que la Lp (a) se asocia con la extensión de la enfermedad arterial coronaria, especialmente en pacientes menores de 60 años. Por otro lado, la proporción de pacientes con enfermedad coronaria obstructiva incrementó consistentemente con el aumento de los niveles de Lp (a).

En población mexicana, los estudios previos han mostrado consistencia en la relación de los niveles elevados de Lp (a) con la presencia y grado de enfermedad coronaria y cerebrovascular.

## **LIMITACIONES:**

Debido a que el tamaño de la muestra para poder rechazar adecuadamente la hipótesis nula no se ha completado, los resultados deben tomarse con reserva.

No se midieron en este estudio, las isoformas de apo (a) presentes en la Lp (a) ni se determinó la actividad fibrinolítica en plasma dependiente de Lp (a).

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes con enfermedad multivascular. (n=33)

Edad	58 $\pm$ 10.8
Hombres	30 (90.9%)
<b>Antecedentes Familiares</b>	
- Cardiopatía isquémica	8 (24.2%)
- Cardiopatía isquémica temprana (< 45 años)	1 (3.0%)
- Hipertensión arterial	13 (39.3%)
- Diabetes mellitus	13 (39.3%)
<b>Antecedentes Personales</b>	
- Hipertensión Arterial Sistémica	21 (63.6%)
- Diabetes mellitus tipo 2	12 (36.3%)
- Tabaquismo previo	17 (51%)
- Tabaquismo actual	8 (24.2%)
- Dislipidemia	21 (63.6)
- Hiperuricemia	5 (15.1%)
- Obesidad	9 (27.2%)
<b>Infarto de Miocardio previo</b>	30 (90.9%)
- Trombolisis	3 (9.0%)
- Tratamiento revascularización percutánea	5 (15.1%)
<b>Tratamiento médico anti-isquémico</b>	
- Aspirina	19 (57%)
- Estatina	31 (93.9%)
- Betabloqueador	25 (75.7%)
- Calcioantagonistas	6 (18.1%)
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	28 (84.8%)
- Bloqueadores de receptor de angiotensina	4 (12.1%)
- Nitratos	14 (42.4%)
<b>Perfil bioquímico</b>	
- Colesterol total	170.6 $\pm$ 71.6
- HDL	34.4 $\pm$ 17.9
- LDL	84 $\pm$ 64.5
- Triglicéridos	169.5 $\pm$ 76.4
- Acido úrico	8.6 $\pm$ 9.4
Lipoproteína (a)	
- Media	17.4 $\pm$ 16.3 mg/dl
- Mediana	10.2

**Tabla 2.** Datos Angiográficos de los pacientes con enfermedad Multivascular (n= 33)

Enfermedad de 2 vasos	7 (21.2%)
Enfermedad de 3 vasos	26 (78.8%)
<b>Lesiones de tronco coronario principal</b>	12
- Ostial	4 (33.3)
- Cuerpo	3 (25%)
- Distal	5 (41.7%)
<b>Lesiones en la arteria descendente anterior</b>	27
- Ostial	5 (18.5%)
- Proximal	14 (51.9%)
- Medio	8 (29.6%)
- Distal	0
<b>Lesiones en la arteria circunfleja</b>	26
- Ostial	2 (7.7%)
- Proximal	10 (38.5%)
- Medio	10 (38.5%)
- Distal	4 (15.4%)
<b>Lesiones en la arteria coronaria derecha</b>	27
- Ostial	2 (7.4%)
- Proximal	12 (44.4%)
- Medio	6 (22.2%)
- Distal	7 (25.9%)
- Bifurcación	3 (11.1%)
<b>Grado de Obstrucción en el tronco principal</b>	
* <50%	3 (25%)
* 50-70%	5 (41.7%)
* 71-99%	4 (33.3%)
<b>Grado de Obstrucción en la arteria descendente anterior</b>	
* <50%	2 (7.1%)
* 50-70%	4 (14.3%)
* 71-99%	13 (46.4%)
* Oclusión total	9 (32.1%)
<b>Grado de obstrucción en la circunfleja</b>	
* <50%	6 (22.2%)
* 50-70%	8 (29.6%)
* 71-99%	11 (40.7%)
* Oclusión total	2 (7.4%)
<b>Grado de obstrucción en la coronaria derecha</b>	
* <50%	2 (7.4%)
* 50-70%	8 (29.6%)
* 71-99%	9 (33.3%)
* Oclusión total	8 (29.6%)

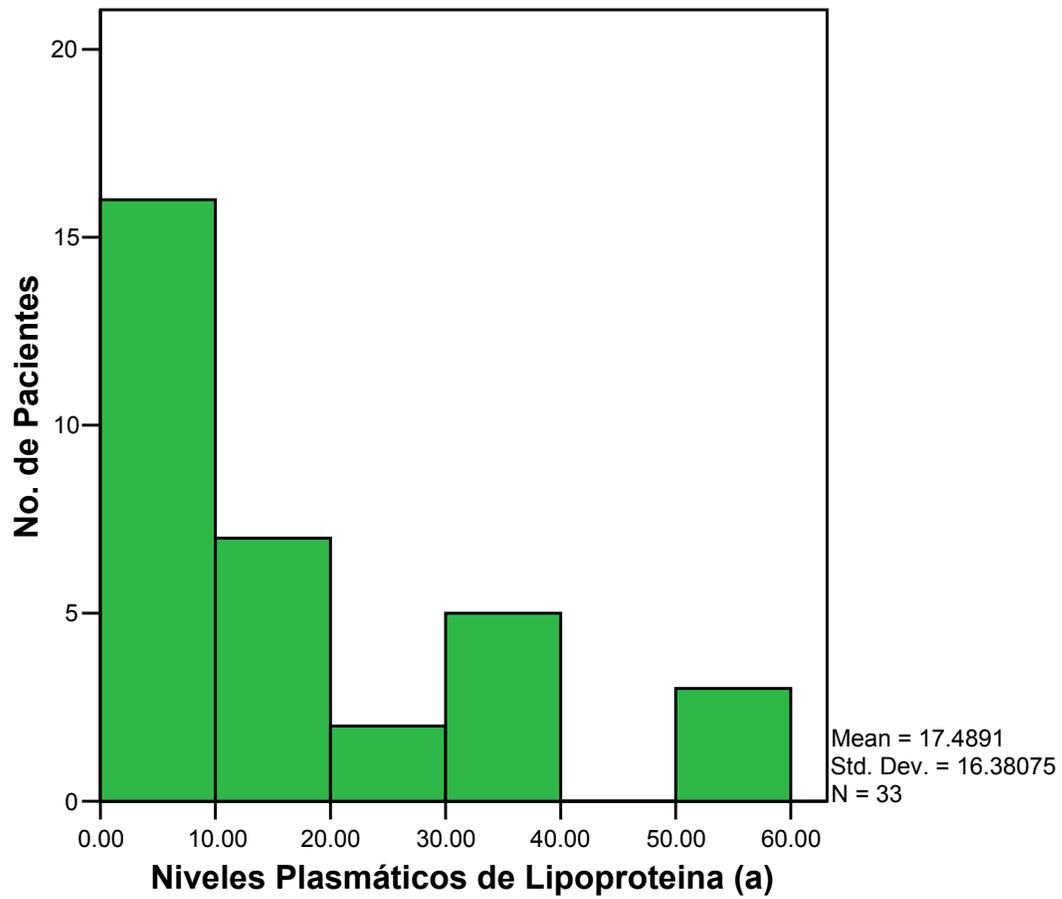
**Tabla 3.** Niveles de Lp (a) en pacientes con enfermedad multivascular dicotomizado en 30 mg/dl.

	Lp (a) < 30 mg/dl n= 24	Lp (a) ≥ 30 n= 8	Diferencia Estadística
Edad	61 ±8.6	53 ±13	p =0.71
Colesterol total	149 mg/dl	237 mg/dl	<b>p =0.01</b>
C-LDL	77 mg/dl	116 mg/dl	p =0.275
C-HDL	34 mg/dl	31 mg/dl	p =0.779
Triglicéridos	174 mg/dl	252 mg/dl	p = 0.061
Acido úrico	9.8 mg/dl	6.9 mg/dl	p = 0.615
Genero ♂	20 (83.3%)	8 (100%)	p = 0.218
Hipertensión	12 (50%)	3 (37.5%)	p = 0.795
Diabetes mellitus	12 (50%)	2 (25%)	p = 0.077
Tabaquismo previo	9 (37.5%)	5 (62.5%)	p = 0.170
Tabaquismo actual	5 (20.8)%	3 (37.5%)	p = 0.430
Hiperuricemia	5 (20.8)%	1 (12.5%)	p = 0.656
Dislipidemia	10 (41.6%)	7 (87.5%)	<b>p = 0.039</b>
Obesidad	10 (41,6%)	1 (12.5%)	p = 0.244

**Tabla 4.** Niveles de Lp (a) dicotomizados y lesiones proximales en arterias coronarias.

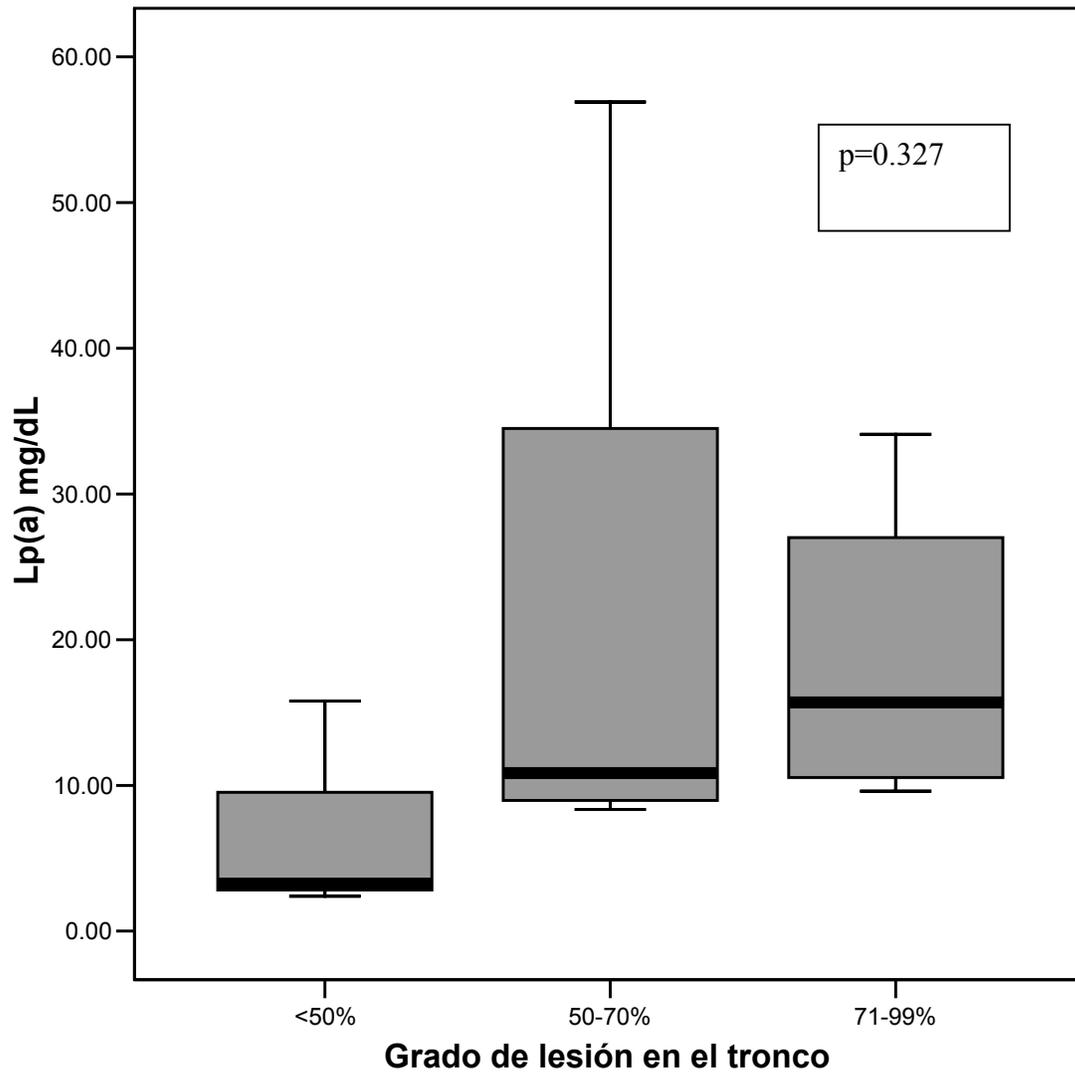
	Lp (a) < 30 mg/dl N= 24	Lp (a) ≥ 30 mg/dl N= 8	Nivel significancia
Lesión proximal en tronco principal izquierdo	20%	18.2%	P= 0.899
Lesión proximal en DA y/o ramo diagonal	64%	100%	<b>P = 0.034</b>
Lesión proximal en CX y/o ramo marginal	40%	27.3%	P = 0.708
Lesión proximal en CD y/o Descendente posterior.	40%	63.6%	P = 0.191

**Figura 1.**

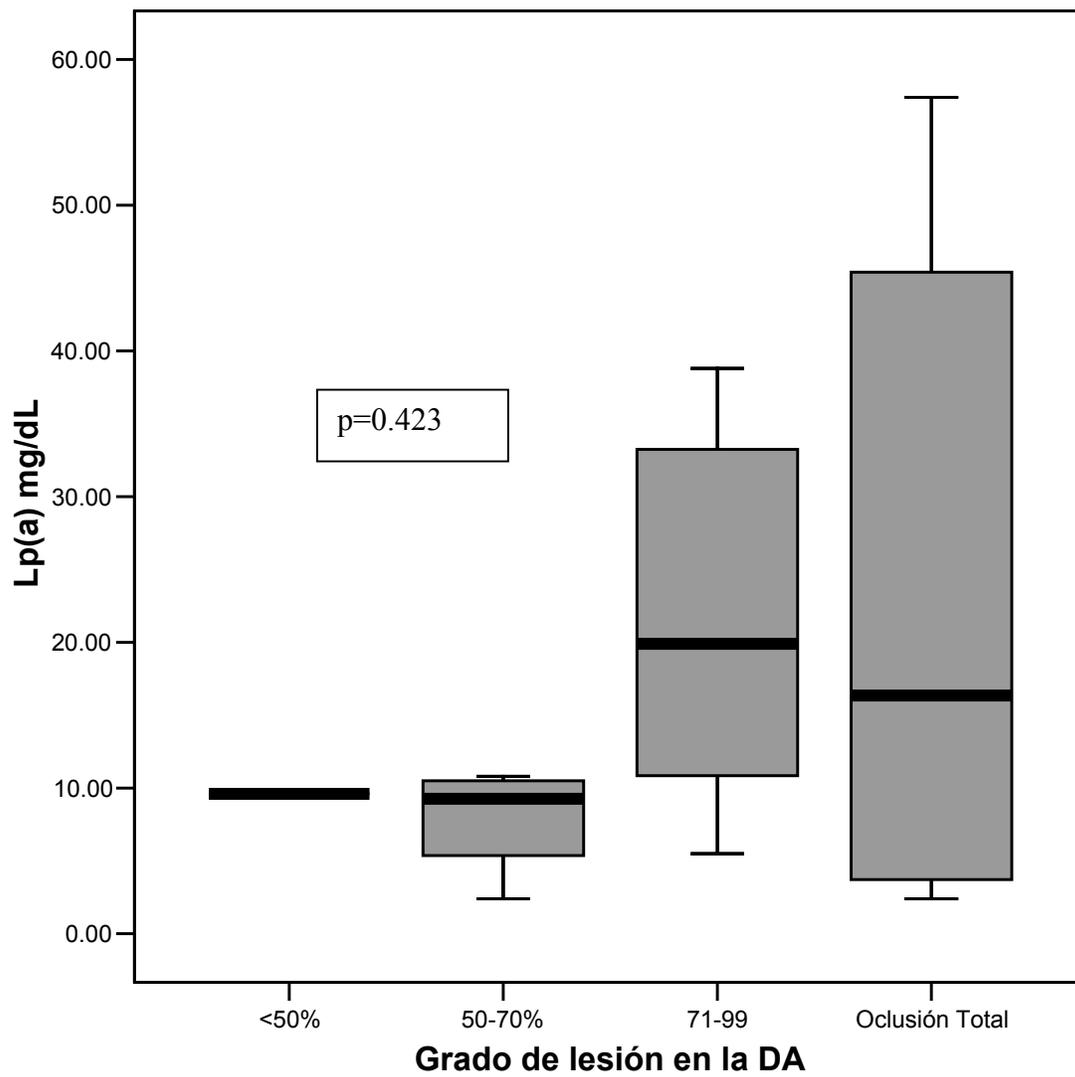


**Figura 1.** Distribución de los niveles de Lp (a) en pacientes con enfermedad coronaria multivascular.

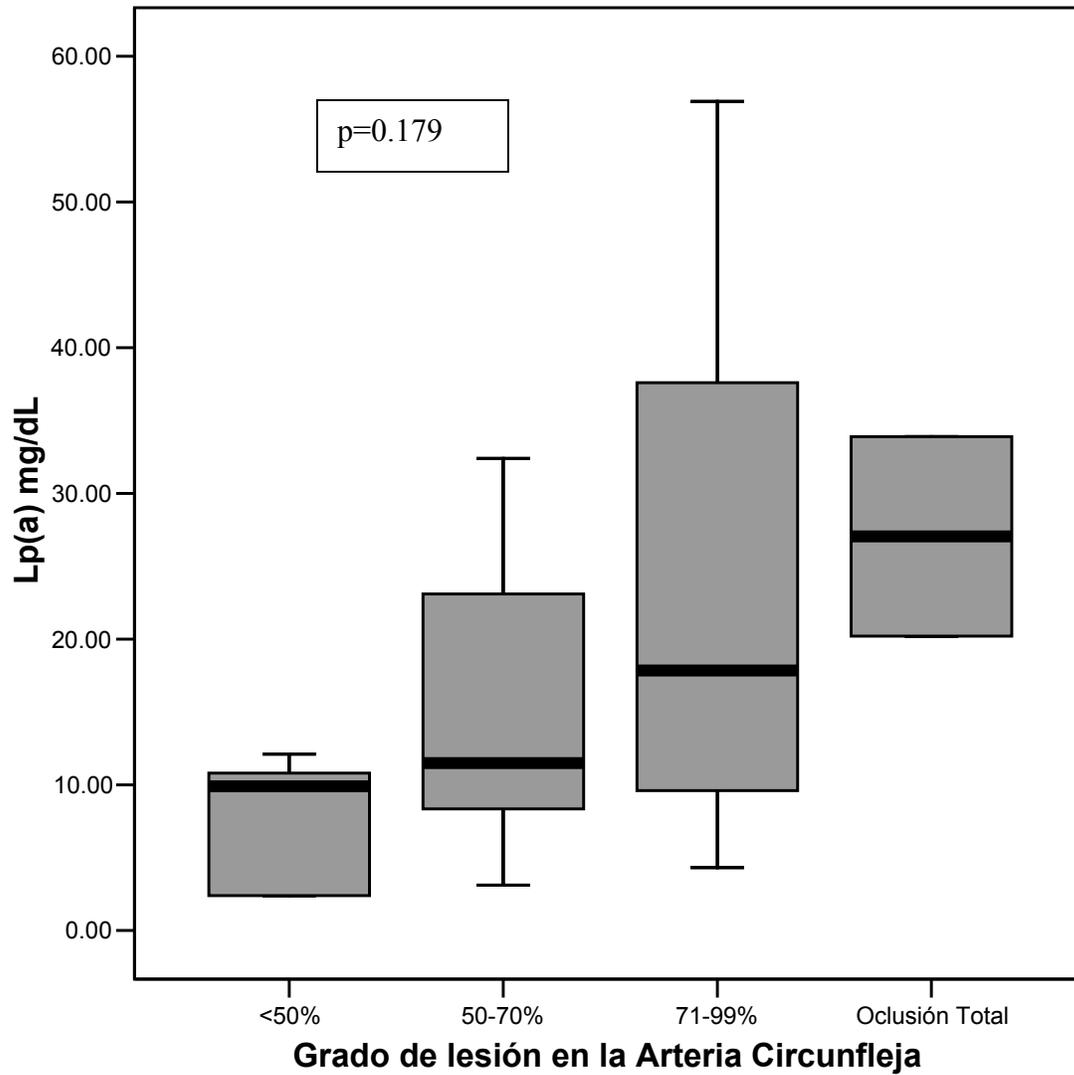
**Figura 2.** Niveles de Lp (a) y grado de obstrucción en el tronco principal de la arterial coronaria izquierda.



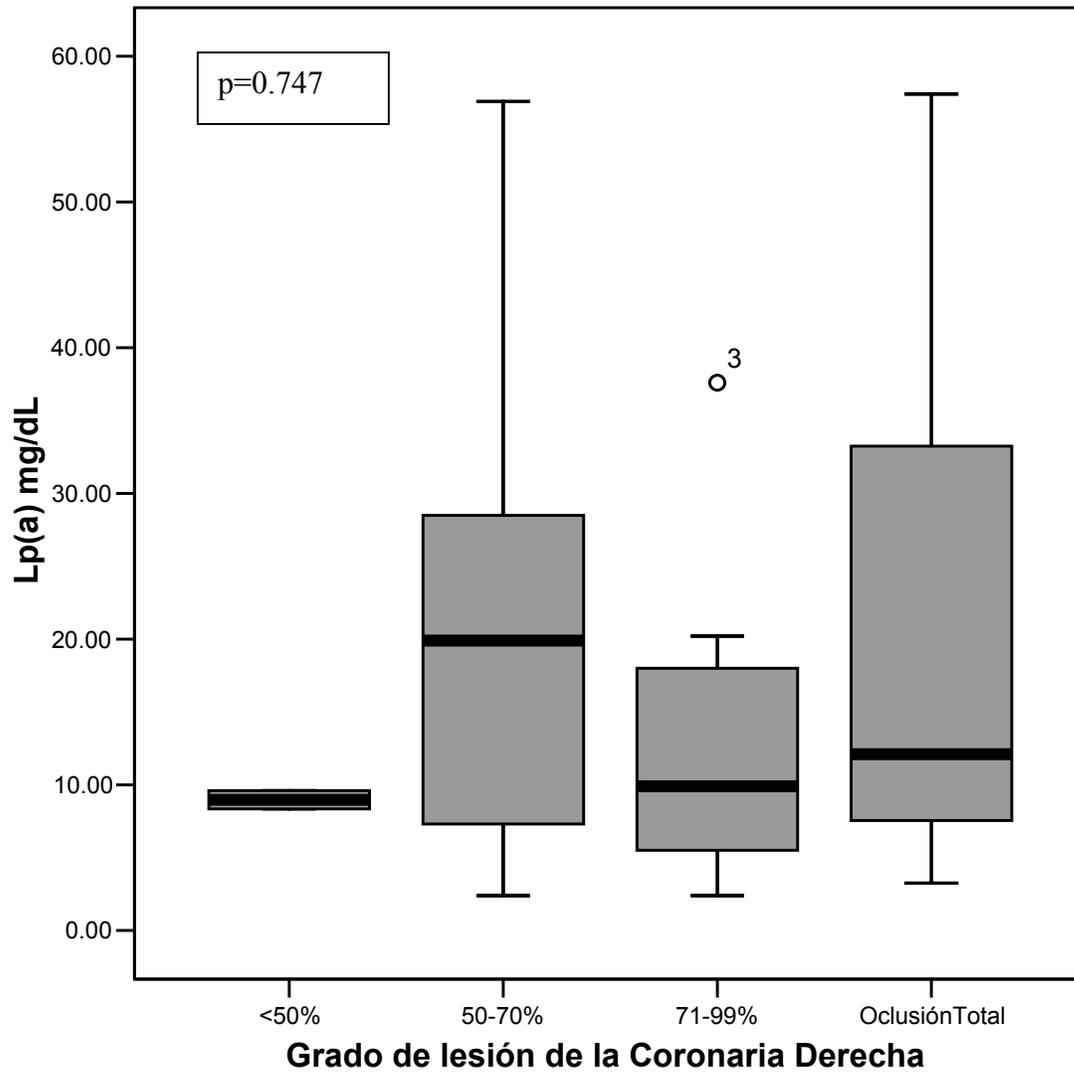
**Figura 3.** Niveles de Lp(a) y grado de obstrucción en la arteria Descendente Anterior



**Figura 4.** Niveles de Lp(a) y grado de obstrucción en la Arteria Circunfleja.



**Figura 5.** Niveles de Lp (a) y grado de obstrucción en la Arteria Coronaria Derecha



**CONCLUSION:**

Un tercio de los pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos tiene niveles elevados de lipoproteína (a). Este estudio preliminar sugiere que los niveles plasmáticos elevados de Lp (a) se asocian a lesiones proximales en la arteria descendente anterior y/o ramos diagonales. Las lesión en bifurcación, las lesiones con oclusión total y la gravedad de las lesiones coronarias no se relacionaron con los niveles elevados de Lp (a).

## BIBLIOGRAFIA

1. Stary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch.* 1992; 421: 277-90.
2. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, et al. New Risk Factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation.* 2004; 109 (suppl III): III-15—III-19.
3. Fuster V, Corti R, Fayad A, Schwitter J, Badimon JJ. Integration of vascular biology and magnetic resonance imaging in the understanding of atherothrombosis and acute coronary syndromes. *J Thromb Haemost.* 2003; 1: 1410-21.
4. Shah PK, Galis ZS. Matrix metalloproteinase hypothesis of plaque rupture: players keep piling up but questions remain. *Circulation* 2001; 104: 1878-80.
5. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein (a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation.* 2000; 102: 1082-1085.
6. Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, et al. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. *Clin Chem.* 1998; 44: 2301-2306.
7. Gaubatz JW, Heideman C, Gotto AM, Morrisett JD, Dahlen GH. Human plasma lipoprotein(a)-structural properties. *J Biol Chem* 1983; 258: 4582-4589
8. Hobbs HH, White AL, Lipoprotein (a): Intrigues and insights. *Curr Opin Lipidol.* 1999; 10: 225-236.
9. Carmena R, Duriez P, Fruchart, JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation.* 2004; 109 (suppl III) III-2—III-7.
10. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, et al. Lipoprotein (a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis.* 1990; 10: 240-245.
11. Hervio L, Durlach V, Girard-Globa A, et al. Multiple binding with identical linkage: a mechanism that explains the effects of lipoprotein (a) on fibrinolysis. *Biochemistry.* 1995; 34: 13353-13358.
12. Kang C, Dominguez M, Loyau S, Miyata T, Durlach V, Anglés-Cano E. Lp (a) particles mold fibrin-binding properties of apo (a) in size-dependent manner. *Arterioscler thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 1232-1238.
13. Anglés-Cano E, De la Peña A, Loyau S. Inhibition of fibrinolysis by lipoprotein (a). *Ann NY Acad of Sci* 2001; **936**: 261-75.
14. Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, et al. Lipoprotein (a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: a novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood.* 2001; 98: 2980- 2987.
15. Buechler C, Ullrich H, Ritter M, et al. Lipoprotein (a) upregulates the expression of the plasminogen activator inhibitor 2 in human blood monocytes. *Blood.* 2001; 97: 981-986.
16. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein (a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082-1085.
17. Tsimikas S, et al. Oxidized phospholipids, Lp (a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 46-57.
18. Fujino A, et al. Lipoprotein (a) is a potential coronary risk factor. *Jnp Circ J* 2000; 64: 51-56.
19. Budde T, et al. Plasma Lp (a) levels correlate with number, severity, and length-extension of coronary lesions in male patients undergoing coronary arteriography for clinically suspected coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1730-1736.
20. De la Peña A, Cardoso-Saldaña G, Zamora-González J, Barinagarrementeria F, Loyau S, Izaguirre R, Anglés-Cano E. Functional Approach to investigate in ischaemic Heart and cerebral diseases. *Eur J Clin Invest* 2003;
21. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Gómez-Delgado A, Cuevas-Orióstegui ML, et al. El tamaño de muestra: un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. *Bol Med Hosp. Mex.* 1995; 52: 381-391.
22. Anglés-Cano E, Hervio L, Loyau S. Lipoprotéine, hypofibrinolyse et athérombose, quo vadis?. *Sang Thrombose Vaisseaux,* 1995; 7: 315
23. Joseph Loscalzo. Lp(a) and the fibrinolytic system. In: *Lipoprotein (a).* Scanu AM Ed 1990. Academic Press, Inc.p 103-112