

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “DR. IGNACIO CHÁVEZ”

“FACTOR VIIIc COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2 Y ANTECEDENTE DE CARDIOPATÍA
ISQUÉMICA”

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA

DR. ALFREDO PÉREZ CUADRA.

DIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO

ASESOR

DR. RAÚL IZAGUIRRE ÁVILA

COLABORADOR

QFB. EVELYN CORTINA DE LA ROSA





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.

MEXICO. DISTRITO FEDERAL. AGOSTO DEL 2008

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

DR. RAÚL IZAGUIRRE ÁVILA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA Y TROMBOSIS
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHAVEZ"

DEDICATORIA

A mi madre por fomentar en todo momento el espíritu de luchar por lo que se quiere.

A mi padre por ser un ejemplo de tenacidad.

A mis hermanos Sergio y Adrián, gracias por su paciencia, cariño y comprensión a pesar de la distancia.

A Israel, por ser el gran amigo de siempre.

A Valeria

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Raúl Izaguirre Ávila, con quien tuve la fortuna de realizar este trabajo y cuya generosidad y entusiasmo fueron fundamentales para mejorar como persona y como médico.

Al Dr. Juan Verdejo Paris, por tener siempre la disposición de escucharme y creer en mi.

Al Dr. Fernando Guadalajara Boo, por haberme permitido formar parte del grupo de residentes del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", además fomentar aún más el espíritu de la práctica cardiológica.

A Evelyn Cortina de la Rosa, por la paciencia e interés en este trabajo.

Al personal del Departamento del laboratorio central así como al departamento de Hematología y Trombosis del Instituto Nacional de Cardiología por las facilidades que me otorgaron para este trabajo.

A los enfermos, porque son el ejemplo de una condición humana distinta, que nos permite a nosotros los médicos vivir y servir para ellos.

INDICE.

I.- MARCO TEÓRICO

I.I.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

- I.I.- Introducción.
- I.II.- Perspectiva Histórica de la aterotrombosis.
 - a) Trombosis
 - b) Aterosclerosis
- I.III.- Aparición del tratamiento antiplaquetario.

II.- BIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIS

- II.I Función Endotelial.
- II.II.- Fisiología y acción de las plaquetas en la hemostasis.

III. COAGULACIÓN Y FIBRINOLISIS

- III.I- Concepto.
- III.II.- Características esenciales de la coagulación: Hemostasis primaria y secundaria.
- III.III.- Cascada de la coagulación:
 - a) Vías procoagulantes.
 - b) Fibrinólisis.

IV.- BIOLOGÍA VASCULAR DE LA ATEROESCLEROSIS

- IV.I.- Estructura y función de la arteria normal.
- IV. II. Fenómeno Ateroscleroso.
- IV.III.- Inicio, progresión y ruptura de la placa.

V.- EL PAPEL DE LOS FACTORES DE RIESGO EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

- V.I.- Cardiopatía isquémica en México.

VI.- DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

VII.- MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

- VII.I.- Concepto.
- VII.II.- Biología del factor VIII. Biosíntesis y metabolismo.

VII.III.- Factor VIII y asociación con enfermedad cardiovascular.

VIII.I.- Planteamiento del problema.

VIII.II.- Justificación.

VIII.III.- Hipótesis.

VIII.IV.- Objetivo.

IX. MATERIAL Y MÉTODOS.-

Diseño del estudio.

Criterios de selección.

Variables utilizadas.

Descripción de procedimientos.

X.- VALIDACIÓN DE DATOS.

XI. RESULTADOS

XI.I.- Análisis descriptivo.

XI.II.- Análisis bivariado y fuerzas de asociación.

XI.III. Análisis multivariado

XII.- DISCUSIÓN

XIII.- CONCLUSIONES

XIV.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

I.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

I.I.- INTRODUCCIÓN.

El origen de la enfermedad epidémica cardiovascular, data de la “revolución industrial” en el siglo XVIII, cuando en dicha época se destacaron tres factores responsables de los primeros factores de riesgo que actualmente conocemos, a saber: la industrialización con el comienzo y comercialización de productos alimenticios enlatados cuyos componentes proporcionaban dietas altas en grasas saturadas, calorías y colesterol, el consumo de tabaco, y por otra parte, una reducción en la actividad física propia de grandes jornadas laborales de aquella épocaⁱ.

El perfil de enfermedad en las sociedades humanas, 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, ha 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”.

Esta transición puede ocurrir no sólo entre las diferentes categorías de enfermedad (p ej, mortalidad infantil por trastornos infecciosos y malnutrición que orientan hacia enfermedades crónicas del adulto), sino también dentro de categorías específicas de diferentes enfermedades (p ej, enfermedad reumática cardiovascular en pacientes jóvenes que evolucionan hacia la insuficiencia cardiaca del anciano).^{ii iii}

Con el paso del tiempo, la medicina se ha exigido mucho en aspectos que van más allá de la enfermedad *per se*. En función de ello, existen muchos estudios que han demostrado la relación entre ciertos marcadores de riesgo y enfermedad cardiovascular. Estos pueden ser clasificados en dos categorías: (1) aquéllos factores de riesgo que han demostrado ser causales como son la dislipidemia, tabaquismo, la hipertensión arterial sistémica, cifras de glucosa elevadas y (2) aquéllos que han mostrado asociaciones directas con enfermedad cardiovascular, pero cuya relación “causa-efecto” sigue todavía por ser demostrada (marcadores de riesgo), como son: factores protrombóticos elevados (fibrinógeno, inhibidor del activador tisular del plasminógeno), marcadores de inflamación, hiperhomocisteinemia etc.

I.II PERSPECTIVA HISTÓRICA DE LA ATEROTROMBOSIS Y FUNCIÓN DE LAS PLAQUETAS

a) Trombosis

A diferencia de otros sistemas fisiológicos y de su patología, el conocimiento sobre la hemostasia y las enfermedades hemorrágicas apareció tardíamente en la cultura occidental. Uno de los primeros científicos que hizo referencia a la hemostasis fue Hipócrates al describir cómo la sangre que brotaba de un animal sacrificado pasaba rápidamente del estado líquido al estado sólido, es decir, se coagulaba en el recipiente donde caía.

Durante los quince siglos que siguieron a la cultura grecorromana, no se hicieron aportes importantes al conocimiento sobre la hemostasis y la hemorragia anormal seguía considerándose como un evento natural después de las heridas.

Fue en 1860 cuando Rudolf Virchow (1821-1902) realizó la primera descripción de un trombo venoso y su tendencia a desprenderse de la pared venosa para viajar hacia el pulmón (embolia

pulmonar). Jerarquizó tres componentes de la trombosis, que ahora son clásicos: alteraciones en la pared vascular, alteraciones en el flujo de la sangre y alteraciones en la composición sanguínea.

De los tres elementos formes de la sangre, la plaqueta fue el último en ser descubierto. Varias circunstancias retrasaron su hallazgo, entre ellas, su tamaño, notablemente más pequeño que el de los eritrocitos y leucocitos, así como las limitaciones ópticas de los primitivos microscopios. Otro factor que impidió reconocerlas fue su carácter de agregabilidad, ya que durante la toma de muestras o al realizar los extendidos de sangre obtenida por pinchazos, su aglutinación las convertía en un conglomerado que impedía observarlas como partículas independientes.

La primera descripción de las plaquetas data de 1842, cuando fueron observadas como diminutas partículas presentes en la sangre, más pequeñas que los glóbulos rojos y los glóbulos blancos. Bizozzero (1846-1901), en el año de 1882, las reconoce como células circulantes en la sangre, diferentes a los glóbulos rojos y blancos y las denomina "Plättchen"; de igual manera, describió células gigantes en la médula ósea; años después William Henry Howell (1860-1946) les llamó a este grupo de células *megacariocitos*.

Fue hasta 1906 en el que el gran patólogo norteamericano James Homer Wright (1869-1928) perfeccionó la tinción que lleva su nombre, la aplicó al estudio de la sangre y de la médula ósea, y descubrió, mediante preparaciones histológicas convincentes, que los megacariocitos de este tejido daban lugar a las plaquetas después de la fragmentación de su citoplasma^{iv}.

b) Ateroesclerosis

A partir de la década de 1950 se ha evolucionado rápidamente en el estudio de la biología en la ateroesclerosis. Tradicionalmente se ha concebido a la ateroesclerosis como una enfermedad degenerativa, que afecta a pacientes de edad avanzada.

A lo largo de los años, diversas teorías han explicado el proceso de la ateroesclerosis, ninguna de las cuales son capaces de abarcar todos los aspectos de la enfermedad. Los trabajos más recientes muestran que la ateroesclerosis es consecuencia de una inflamación en el vaso sanguíneo, datos apoyados por los resultados de ensayos clínicos de gran escala.

Describo brevemente algunas de las teorías más aceptadas que incluso han sido tomados como modelos actuales en la enfermedad ateroesclerosa.

Hipótesis de los lípidos: Fue propuesta inicialmente por Anitschkow en 1913, y sostiene que el desarrollo de ateroesclerosis es el resultado de una acumulación gradual de lípidos en la pared arterial, cuya presencia es responsable de la generación de las características tisulares del ateroma. Esta idea es apoyada por relación entre niveles séricos elevados de lípidos y el riesgo de lesiones ateroescleróticas en humanos^v.

Hipótesis de "la respuesta al daño": La hipótesis de "respuesta al daño" fue propuesta por Virchow alrededor de 1856, quien creyó que los cambios degenerativos que se asociaban con la ateroesclerosis eran debidos a la respuesta propia de la íntima secundario a un daño mecánico previo.

Hipótesis Modificada de "la respuesta al daño": No fue hasta principios de 1973, cuando Russel Ross (1929-1999) y colaboradores propusieron que el daño localizado en la "cubierta" de la pared arterial era la responsable de que exista mayor acúmulo de células lisas dentro de la pared arterial y con ello prolifere la neoíntima del vaso, de esta manera se estrechaba el lumen de la arteria.

Para 1974 Ross y sus colaboradores identificaron el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el cual estimula el crecimiento de la célula lisa de manera anormal y provoca migración de más células lisas dentro de la íntima arterial provocando lesiones.

De manera alterna, otros investigadores encontraron el mismo factor (PDGF) en células cancerosas y en las heridas en fases de cicatrización. Para 1991 Ross y colaboradores demostraron que los anticuerpos contra el PDGF atenuaba el proceso de acumulación de células lisas en animales de experimentación, por tanto se reducía la lesión estenótica.

Teoría de la inflamación: Comienza a principios de la década de 1980 con el descubrimiento del óxido nítrico (ON). Esta molécula se aisló a partir de lipopolisacáridos de macrófagos primarios. Se observaron diversas acciones del ON, y se destacó en aquél entonces que actuaba como un poderoso inhibidor de la agregación plaquetaria.^{vi}

Posteriormente se descubrieron otras acciones del ON que involucraban el bloqueo en la expresión génica de moléculas de adhesión celular como ICAM-1, moléculas de adhesión celular vascular (VCAM-1), P-selectina y proteínas quimiotácticas de monocitos (MCP-1). El ON es una molécula con propiedades antiinflamatorias muy potentes, y con la característica de ser concentración-dependiente para actuar en contra de radicales libres.^{vii viii}

Actualmente se conocen diversos mecanismos en la patogénesis y progresión de la enfermedad aterosclerótica; en primer lugar existen numerosos estudios descriptivos que subrayan que la placa aterosclerosa tiene composición celular y que los tipos celulares predominantes pueden determinar el riesgo de eventos clínicos fatales. Segundo, estudios de biología molecular en años recientes han enfatizado la importancia de las células inflamatorias y mediadores de inflamación en la patogénesis de la aterosclerosis. Tercero, existen numerosos estudios clínicos que reportan el beneficio de la utilización de diversas drogas, en particular de los inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A- capaces de reducir el número de eventos clínicos en pacientes con aterosclerosis establecida.

Estos tres tipos de evidencia muestran más que un proceso irreversible de enfermedad, una condición dinámica, un proceso inflamatorio multicausal que puede ser aminorado con tratamiento médico.^{ix}

I.III APARICIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIPLAQUETARIO

La corteza del sauce y otras plantas que contienen salicilatos han sido utilizadas para el alivio del dolor desde tiempos ancestrales. Por ejemplo, los médicos de la antigüedad clásica, Galeno e Hipócrates, describieron efectos analgésicos de la corteza del sauce. Galeno fue el primero en describir los efectos antipiréticos y antiinflamatorios. Es importante reconocer que el salicilato proveniente de la corteza del sauce ha vencido la prueba del tiempo y fue científicamente validada en la era moderna. El desarrollo de técnicas bioquímicas entre los siglos XVIII y XIX definieron y caracterizaron de manera bioquímica los componentes derivados de la corteza del sauce. Henry Leroux en 1826, aisló lo que en aquél tiempo se le denominó “salicina” a partir de la corteza del sauce.

De manera simultánea, otros grupos purificaron aún más la “salicina”. En 1838, Raffaele Piria en Francia, optimizó el protocolo de purificación de la “salicina” para generar ácido salicílico. Un médico en la localidad de Dundee, Escocia, utilizó salicina para el tratamiento de problemas reumáticos en varios pacientes, dicha descripción y sus hallazgos fueron publicados en la revista *Lancet* de 1876.

No fue hasta 1897 cuando un químico alemán llamado Félix Hoffman, quien trabajaba para la compañía Bayer, fue capaz de modificar el ácido salicílico para crear el ácido-acetil-salicílico, el cual denominó aspirina. El hecho de acetilar la molécula previa, provocó una mayor aceptación por los pacientes en función de ser más tolerable por el estómago. La misma acetilación también mostró ser afortunada en otro sentido, ya que dicha modificación bioquímica provee una mayor capacidad para prevenir eventos cardiovasculares.

De igual manera, a finales del siglo XVIII se comenzaron a observar y describir en estudios postmortem las primeras lesiones vasculares propias de la aterosclerosis; de hecho se encontraron en pacientes que habían sufrido un infarto del miocardio. Sin embargo, no fue hasta finales de la década de los 40 en el siglo pasado, cuando surgió el conocimiento de las placas ateroscleróticas y su relación con la cardiopatía isquémica. Fue en ésta época cuando los efectos de la utilización de la aspirina en el infarto del miocardio era pobremente comprendida.

Entre 1945 y 1955 un médico estadounidense llamado Lawrence Craven (1883-1957) fue el pionero en el campo clínico respecto a la utilización de la aspirina en la cardiopatía isquémica; de hecho, realizó diversos trabajos de los cuales se centran en la utilización profiláctica de la aspirina. En 1950 publicó su primer trabajo en *Annals of Western Medicine and Surgery*, en el cual introdujo su hipótesis acerca de que la aspirina prevenía la trombosis coronaria. Al mismo tiempo que se describían de manera objetiva los resultados cardiovasculares de la utilización de aspirina, se comenzaba a cuestionar sobre su mecanismo de acción como antiagregante plaquetario; también se comenzó a relacionar su utilización con trastornos relacionados con hemorragia en asociación con defectos en la agregación plaquetaria.

En el mismo año, Craven estableció que la utilización de altas dosis de aspirina prolongaba el tiempo de protrombina. Las múltiples observaciones de Craven sugirieron a lo largo de su vida describiendo que la profilaxis con aspirina prevenía infarto al miocardio. Los ensayos clínicos han mostrado a lo largo del tiempo que la aspirina reduce significativamente el riesgo de infarto del miocardio y eventos cerebrales isquémicos. Está claro, por otra parte que la aspirina no ofrece una protección universal.

Lawrence Craven fue considerado un intelectual, adelantado a su tiempo y también cursó con un poco de suerte, según revelan sus múltiples observaciones clínicas. Su historia ilustra el valor del esfuerzo clínico. Paradójicamente Craven falleció en 1957 víctima de un infarto del miocardio.^{x xi}

II.- BIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIS

II.I.- Función endotelial.

Los seres humanos han evolucionado hacia un intrincado sistema hemostático diseñado para mantener la sangre como un fluido bajo condiciones fisiológicas que reacciona ante un daño vascular, así como una manera dinámica de contener la propia pérdida sanguínea por un defecto en la pared del vaso. La trombosis puede considerarse como un accidente de la naturaleza que no tuvo tiempo de adaptarse a través de un proceso prolongado de evolución hacia los modernos avances de la medicina, los cuales permiten a los pacientes sobrevivir a cambios hemostáticos en cirugías mayores o trauma, pero al mismo tiempo, los expone hacia una estado de vulnerabilidad para el desarrollo de trombosis venosas.

El endotelio vascular se comporta de manera heterogénea, es decir, funciona como órgano estructural y metabólico. Mantiene el fluido sanguíneo en un estado “líquido” por la inhibición del sistema de coagulación y agregación plaquetaria así como también, promueve la fibrinólisis; de igual manera modula el tono vascular, regula la permeabilidad hacia su 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 del vaso.^{xii}

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.

A su vez, produce componente “reactivos” que comprenden a proteínas como colágeno, fibronectina, laminina, fibronectina y el factor de Von Willebrand, que promueve la adhesión plaquetaria e interactúa con una 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 vascular inhibe al sistema de coagulación por medio de síntesis y secreción de diversas proteínas como la trombomodulina y heparán sulfato, modula la fibrinólisis al sintetizar y secretar activador tisular del plasminógeno, activador de plasminógeno tipo uroquinasa (u-PA) e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1); inhibe de igual manera la agregación plaquetaria por liberación de prostaglandinas como la PGI₂ y óxido nítrico (ON) 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, diversos metabolitos oxidantes, citocinas como la interleucina -1, el factor de necrosis tumoral y el interferón gama, así como también derivados como el acetato de desmopresina; esta última sustancia promueve la liberación de multímeros de alto peso molecular de factor de Von Willebrand a partir de los cuerpos de Weibel-Palade los cuales aumentan la adhesión plaquetaria al vaso dañado.

Por otra parte, las condiciones de recambio de las células endoteliales varían con su localización, ya que, en sitios donde existe mayor estrés hemodinámico y consecuentemente mayor daño, dichas células tienen un recambio mayor.

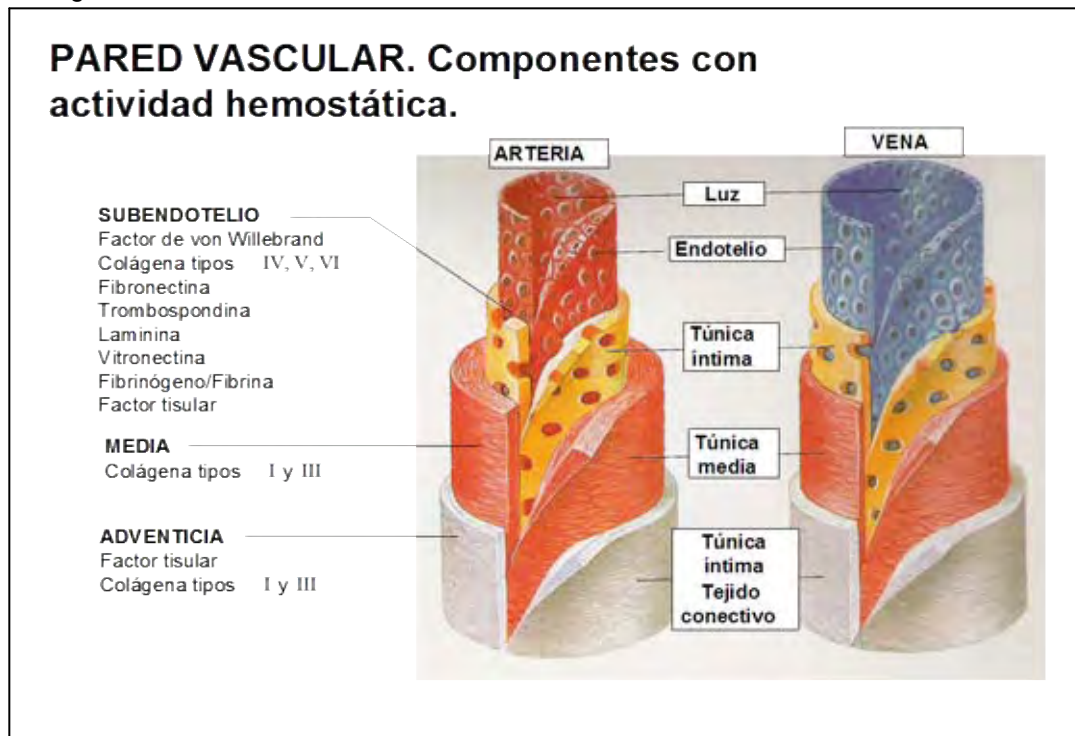
La permeabilidad celular endotelial es mediada por adaptaciones que unen las células con otras vecinas. Existen macromoléculas que atraviesan el endotelio dentro de la pared del vaso por medio de un sistema de poros y endocitosis subsecuente. La permeabilidad del vaso se incrementa en función de diversas respuestas como la vasodilatación *per se*, así como por trombocitopenia grave de incluso por altas dosis de heparina; tal es el caso de los episodios de hemorragia espontánea observados en presencia de bajas cuentas plaquetarias posterior a la infusión de heparina.

Es importante describir que las células endoteliales tienen una gran carga negativa, una característica que a su vez repele la carga negativa de las plaquetas. Esta superficie aniónica resultante, así como otras propiedades antitrombóticas del endotelio, pueden ser importantes en la limitación de la extensión intravascular de diversas reacciones hemostáticas provocadas ante un daño vascular.

En el sistema endotelial existe una intrincada reacción de diversas proteínas que regulan los diversos procesos hemostáticos. La trombomodulina se une a la trombina, inhibiendo la capacidad de la unión enzimática del fibrinógeno y activación plaquetaria, así como de los factores Va y VIIIa. La trombomodulina también permite la marcada unión de la trombina para activar la proteína C, que a su vez inactiva los factores Va y VIIIa y permite la fibrinólisis, probablemente por unión selectiva de inhibidores derivados del plasminógeno.

Existe una compleja interacción entre los mediadores y contramediaadores derivados de la pared del vaso sanguíneo. La "envoltura" propia del endotelio y la regulación vasomotora de las arterias y venas afectan el sistema hemostático y la cicatrización de las heridas. Todos estos procesos tan particulares actúan de manera concertada, de manera similar involucran el sistema celular de las plaquetas y el propio sistema de coagulación, así como las vías fibrinolíticas e inhibitorias para mantener un sistema hemostático normal.

Figura1. PARED VASCULAR. COMPONENTES CON ACTIVIDAD HEMOSTÁTICA



Como se describió anteriormente, el endotelio interviene en proliferación, migración y adhesión leucocitaria; de igual manera activa y regula aspectos inflamatorios e inmunológicos. El estrés oxidativo contribuye a un factor de riesgo cardiovascular reconocido, al alterar la capacidad de las células endoteliales y favorecer la disfunción endotelial, la cual reduce la capacidad intrínseca de mantener la homeostasis y permite el desarrollo de procesos inflamatorios y enfermedad vascular.^{xiii}

II.II.- FISIOLÓGÍA Y ACCIÓN DE LAS PLAQUETAS EN LA HEMOSTASIS.

La participación de las plaquetas es un componente fundamental en el sistema fisiológico del sistema hemostático.

Existen diversas reacciones involucradas en la función hemostática, que incluyen adhesión primaria hacia el sitio de daño vascular, el esparcimiento de mayor número de plaquetas adherentes hacia la superficie de exposición subendotelial, así como la secreción desde los gránulos plaquetarios. Además, existen sitios específicos en la superficie de la membrana plaquetaria disponibles para la concentración de factores de coagulación, por lo que el propio sistema de coagulación favorece mayor activación, resultando en la formación de una red de fibrina que refuerza al tapón plaquetario inicial. El coágulo compuesto de fibrina y plaquetas de manera subsecuente promueve una retracción para ser de menor tamaño, un proceso que es plaquetario-dependiente.

Es importante hacer notar que las plaquetas no se adhieren hacia el sitio de lesión endotelial de manera directa, sino que el mismo endotelio expresa proteínas de unión en su superficie con

propiedades adhesivas, y secreta factor de Von Willebrand que se une a glucoproteínas plaquetarias del grupo Ib/IX/V. De igual manera se describe la expresión de receptores de integrina para la unión con el fibrinógeno y fibronectina. La importancia de estos eventos es ilustrada por la enfermedad de Bernard-Soulier, en la cual existe deficiencia del complejo GPIb/IX, o en la enfermedad de Von Willebrand, en la cual el factor de Von Willebrand disminuye o se muestra inefectivo.

Por otra parte, la acción de la unión plaquetaria hacia un sitio determinado previamente dañado, se relaciona con sitios propios de la vasculatura sistémica donde existen diferencias de fricción.

Otro tipo de eventos de adhesión plaquetaria incluyen interacciones del colágeno con los diversos tipos de receptores plaquetarios, dentro de los más conocidos son los defectos en los receptores GPIa-IIa plaquetarios hacia el colágeno endotelial, los cuales provocan episodios de hemorragia.

Una vez adheridas al endotelio, las plaquetas se agregan hacia la superficie endotelial, junto con más plaquetas provenientes del flujo sanguíneo, para formar un importante conglomerado. Un evento crítico en la agregación plaquetaria es la inducción de un cambio conformacional que ocurre en la superficie de la membrana plaquetaria en los receptores IIb/IIIa, los cuales cuentan con la capacidad de unirse con el fibrinógeno, así como con el receptor de factor de von Willebrand (glucoproteína Ib-IX-V), fibronectina y vitronectina.

El fibrinógeno parece ser el componente más importante de la agregación plaquetaria en virtud de su estructura divalente, permitiendo la formación de puentes entre plaqueta y plaqueta y por tanto, mediando su agregación; sin embargo existen otros agonistas de la agregación plaquetaria que tienen la capacidad de agregabilidad, que han sido estudiados *in vitro* demostrando el hecho de tener relevancia fisiológica como son ADP, colágeno, ácido araquidónico y epinefrina.

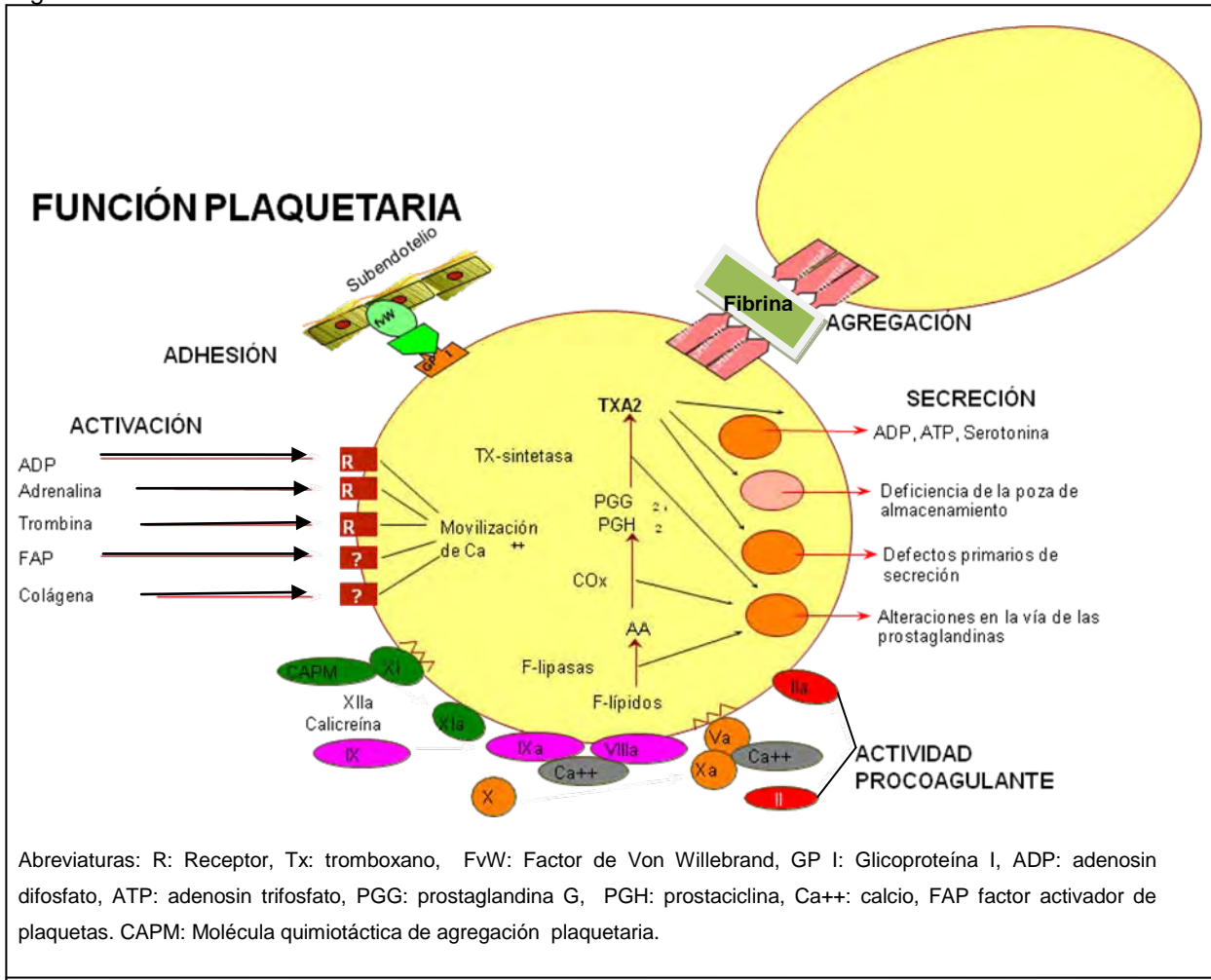
Existen receptores específicos en la superficie plaquetaria para este grupo de análogos biológicos los cuales interactúan a nivel molecular para modular el flujo de diversos iones hacia el interior celular, especialmente el calcio. El acompañamiento de estos eventos bioquímicos tiene efectos demostrables, como son la desaparición de microtúbulos dispuestos en forma de banda que normalmente mantiene la forma discoide de la célula plaquetaria; por otra parte, se mantiene la centralización de gránulos de depósito los cuales almacenan serotonina.

Los agonistas plaquetarios estimulan la activación de fosfolipasa C y el sistema de proteínas G, los cuales interactúan como mensajeros intracelulares en conjunto con el fosfatidil inositol (PIP2) para formar trifosfato de inositol (IP3). El IP3 reacciona con receptores intracelulares de diversos organelos con el calcio por medio de un sistema tubular compacto, análogo al retículo sarcoplásmico muscular, con lo que permite la movilización del mismo e incrementa su concentración intracelular. En relación a dicho sistema celular es importante mencionar que existen anomalías familiares en el grupo de proteínas G así como en la proteína C, que se manifiestan como trastornos hemorrágicos.

Por otra parte, existen otro tipo de procesos involucrados en la activación plaquetaria que son calcio-dependientes, incluyendo la fosforilación de la cadena ligera de miosina por un sistema enzimático específico de quinasa, así como liberación de ácido araquidónico a partir de la membrana fosfolipídica por su enzima correspondiente, la fosfolipasa A2. El ácido araquidónico es convertido por la ciclooxigenasa y finalmente se convierte a tromboxano A2, un potente agonista plaquetario. Como se describió anteriormente, el factor vW es un componente fundamental del sistema hemostático inicial. Su existencia en el plasma se muestra, en conjunto con el factor VIII, como un complejo no covalente y su función es la aceleración para la conversión del factor X hacia Xa. La ausencia de factor VIII o IX es el fundamento para la presentación de los síndromes hemofílicos, tanto la hemofilia tipo A como la B, los cuales producen estados hemorrágicos

idénticos. La gravedad de los trastornos clínicos hemorrágicos reflejan la concentración del factor VIII o IX. La presentación clínica más grave se manifiesta por hemorragia articular espontánea (hemartrosis), que ocurre con niveles de factor VIII o factor IX entre 0 y 1%.

Figura 2.



Cuando existen niveles entre 5 y 30% de dichos factores, especialmente el VIII, los síntomas pueden ser ligeros o no existentes, exceptuando condiciones de trauma o cirugía. La presencia de nivel de actividad de factor VIII y IX más de dos veces en personas normales (media de 50%) indica que el sistema proteínico de la coagulación se encuentra presente. Actualmente se conoce que existen condiciones genéticas y no genéticas, como la edad, la exposición a radicales libres, la disfunción en la producción de óxido nítrico (ON), inflamación crónica y diabetes para determinar el nivel de actividad de vW. De hecho, se describe en los últimos años que el factor de vW cuando se expresa en cantidades mayores se considera un factor de riesgo cardiovascular.^{12 xiv xv xvi}

III.- COAGULACIÓN Y FIBRINOLISIS

III.I- Concepto.

El sistema de coagulación es uno de los sistemas de defensa en la sangre que permite el mantenimiento y la integridad del sistema circulatorio.

En el momento que ocurre un daño vascular, se genera una potencial exposición a patógenos biológicos; el sistema hematológico provee un integrado y exquisito sistema de regulación diseñado para preservar condiciones propias durante un estado de daño, como son la preservación del volumen sanguíneo, la presión arterial y la fluidez. En un sentido amplio, el sistema de coagulación se refiere hacia una multitud de distintos mecanismos fisiológicos que promueven y regulan la formación de un coágulo.

La fibrinólisis es la contraparte de la coagulación y es responsable de la digestión de fibrina y remoción del coágulo; una herida que se encuentra sanando es la manifestación del mantenimiento de la circulación como un sistema hemodinámico cerrado en un estado basal de equilibrio referido como hemostasis.

Las proteínas de la coagulación ó mejor conocidas como factores coagulantes, son el principal punto de atención del sistema de la coagulación; existen aproximadamente una docena de distintas proteínas plasmáticas que participan en una cascada de eventos que permiten la transformación enzimática de la trombina, la cual a su vez convierte el fibrinógeno en fibrina; esta última molécula es el *escalón* final para la formación de un coágulo.

Por otra parte, se ha reconocido desde hace mucho tiempo el papel de la exposición de diversos receptores en la superficie del subendotelio como parte fundamental para la adherencia plaquetaria, particularmente en un vaso dañado como principal “disparador” del inicio del sistema procoagulante.

Recientemente ha habido un interés creciente en el reconocimiento de las diferentes interacciones del factor tisular con las proteínas de la coagulación en unión con las células endoteliales, de igual manera, existe un gran interés en destacar la importancia de diversas interacciones específicas con el endotelio vascular para el mantenimiento de la tromboresistencia del vaso sanguíneo, limitando a su vez la propagación del coágulo.

De manera tradicional, la coagulación se ha visto como un sistema se “activa o desactiva” en respuesta a algún daño. Sin embargo, con el advenimiento de exámenes específicos y sensibles de laboratorio se puede medir la actividad de los “pasos” individuales de la vía de coagulación *in vivo*. Este hecho demuestra que existe un delicado balance entre el sistema procoagulante y su contraparte profibrinolítica; ambos sistemas permiten una adecuada respuesta coagulante.^{xvii}

Conocer la importancia del sistema procoagulante-fibrinolítico parece obvia. Se estima que alrededor del 25% de las proteínas relacionadas con la coagulación no tiene unión con la albúmina. Este hecho tiene relevancia, ya que estas proteínas contribuyen a la enfermedad cardiovascular, la cual permanece como la principal causa de muerte en los Estados Unidos y Europa occidental. Existen diversos estudios epidemiológicos prospectivos que han demostrado la correlación entre los elevados niveles plasmáticos de factor VII y fibrinógeno, así como eventos isquémicos subsecuentes incluyendo eventos cerebrovasculares e infarto del miocardio.^{xviii xix}

Las investigaciones en la patogénesis de la aterosclerosis como la principal causa de infarto cerebral y cardiaco, demuestran claramente la participación de las plaquetas y proteínas de la coagulación en eventos oclusivos que siguen inmediatamente a la ruptura de una placa ateromatosa.^{xx}

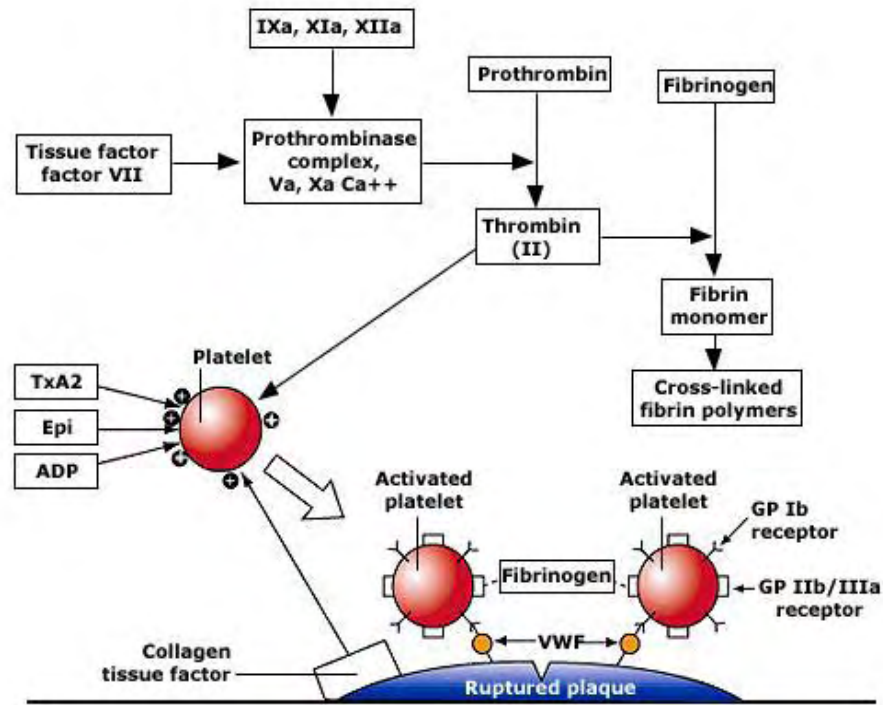


FIGURA 3.- ACTIVIDAD PLAQUETARIA

Esquema de activación plaquetaria, adhesión plaquetaria en la ruptura de la placa y su interacción con la cascada de la coagulación. La activación plaquetaria puede estimularse por tromboxano A2 (TxA2), epinefrina (Epi), difosfato de adenosine (ADP), trombina o factor tisular. Las plaquetas activadas se adhieren hacia el sitio de la ruptura plaquetaria de manera inicial por la unión de las mismas por su receptor en la superficie plaquetaria Ib (GP Ib) con el factor de Von Willebrand (VWF) en la matriz subendotelial. La consecuente activación plaquetaria con el receptor IIb/IIIa es convertida a partir de una afinidad sutil hacia una afinidad alta con el receptor de fibrinógeno; de esta manera existe un "cruce de puentes" y permite la unión con las plaquetas activadas. Adaptado de Alexander, JH, Harrington, RA. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12:427.

Por otra parte, se ha encontrado recientemente que existe un determinado grupo de proteínas de la coagulación que poseen una actividad mitogénica y estimulan la proliferación celular por activación de diversos receptores que a su vez, promueven diversas señales de transducción celular. Este hecho incrementa la posibilidad de que las proteínas de la coagulación jueguen, hasta ahora, un papel subestimado en la proliferación celular, tanto en el contexto normal de la regeneración de los tejidos como en condiciones patológicas caracterizadas por hiperplasia; tal como lo demuestra el engrosamiento de la íntima del vaso sanguíneo, el cual es el marco de las lesiones ateroscleróticas.

III.II.- CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA COAGULACIÓN.

Hemostasia primaria y secundaria.

El sistema definido como la “cascada de la coagulación” fue descrito por primera ocasión en 1964 por McFarlane ^{xxi}, Davie y Ratnoff ^{xxii}

Estos investigadores propusieron que la coagulación consistía en una serie de reacciones similares, en la cual cada una tenía un precursor proteínico inactivo o “cimógeno”, el cual convertía o “activaba” a una enzima la cual actuaba con otra proteína de manera secuencial. Este concepto forma la base de la vía de la coagulación. La conversión de cada cimógeno o también denominado “proenzima” hacia la conversión de una enzima propiamente dicha, resulta a partir de la unión de uno o dos sitios de unión peptídica específicos, con los cambios concomitantes hacia una forma tridimensional de la molécula y su formación con el sitio activo.

Las enzimas de la coagulación son proteasas de serina relacionadas con enzimas del tracto digestivo como la tripsina y la quimiotripsina, las cuales comparten un estructura homóloga así como un mecanismo molecular similar; sin embargo, las enzimas de la coagulación son de mayor tamaño, tienen dominios estructurales que son responsables para funciones con propiedades especializadas. La nomenclatura convencional, designa la forma activada con la letra “a”, seguida del nombre de la proteína. Por ejemplo, el factor Xa es la forma activada de la forma cimógena del factor X.

Además de las proteínas de la coagulación, las superficies receptoras de los mismos y los diversos iones que existen en el microambiente juegan un papel crucial. Muchas de las reacciones individuales de la cascada de la coagulación toma lugar como resultado de un “ensamblaje” de complejos macromoleculares, consistentes en un sistema de enzima-sustrato y proteínas cofactores sobre las superficies aniónicas fosfolipídicas.

El ensamblaje de estos complejos macromoleculares requiere, a su vez, de uniones específicas con características de cargas catiónicas divalentes que unan sitios específicos con las características aniónicas de la superficie celular ó que interactúen con la misma membrana celular para estabilizar la proteína. El calcio es considerado el ion divalente más relevante, otros, como el Magnesio (Mg) y el Zinc (Zn) también están involucrados en dichas reacciones.

Es importante destacar, que en cualquier evento, la importancia de las uniones divalentes se demuestra en la capacidad del citrato y el ácido diamin-tetra-acético etileno (EDTA) para ser anticoagulantes efectivos durante la toma de muestra en el laboratorio, lo cual se basa en la capacidad para quelar los iones divalentes.

Una segunda característica esencial de la coagulación reside en tener una rápida respuesta al daño. Dependiendo del tipo de vía que se siga, es inherente a la cascada de la coagulación una amplificación de las diferentes respuestas, ya que el producto de cada reacción es una enzima, la cantidad de la cual incrementa con el tiempo, y a su vez cataliza la siguiente reacción en serie.

Por ejemplo, el factor Xa y la trombina permiten la activación de los factores VIII y V, dos importantes cofactores. Además, la trombina estimula a las plaquetas y células endoteliales, permitiendo la exposición de cargas negativas en la superficie fosfolipídica la cual apoyarán reacciones de coagulación subsecuentes.

Una tercera característica que se describe en relación a la coagulación es su respuesta limitada, tanto en términos de localización como en duración. Los mecanismos de la coagulación actúan de tal manera que aseguran que el coágulo se limite en el sitio del daño y no se propague más allá de lo necesario para estabilizar y reparar el daño en el sistema circulatorio. Estos mecanismos son diseñados de manera efectiva en presencia de flujo sanguíneo. Esto crea de manera precisa una regulación muy particular y crítica, ya que el coágulo por sí mismo altera el flujo laminar en los márgenes del vaso sanguíneo, que a su vez puede efectuar y promover un fenómeno de “tromboresistencia” en las células endoteliales vecinas de un mismo vaso.

Más allá del propio flujo sanguíneo, la respuesta de la coagulación tiene un límite y una duración. Una vez que se comienza el sistema de coagulación, de manera inmediata se inicia el proceso de fibrinólisis; esto es debido a que por sí misma, la cascada de la coagulación se desarrolla como un fenómeno de retroalimentación negativa, en donde toma relevancia la proteína C activada, cuya característica principal de anticoagulación es “apagar” la cascada de la coagulación.

Una cuarta característica esencial, es la integración del sistema de coagulación con otros sistemas de defensa en la sangre. La adhesión inicial de las plaquetas en el sitio de daño y su agregación para la formación del tapón plaquetario se considera una primera línea de defensa contra la hemorragia. Esta primera barrera no será efectiva, hasta que la acción e integración de la fibrina se una al coágulo.

La coagulación se interrelaciona e integra con la respuesta inflamatoria. Este hecho se pone de manifiesto de manera muy evidente en la sepsis bacteriana ó en los trasplantes de órganos; ambos se caracterizan por una activación del sistema de la coagulación y depósito de fibrina. La inflamación y la coagulación comparten señales en común que estimulan diversas vías homeostáticas. Por otra parte, un activador de la trombina activa a la proteína C, una molécula con propiedades anticoagulantes y un importante modulador de la respuesta a la coagulación con propiedades antiinflamatorias.¹⁷

III.III.- CASCADA DE LA COAGULACIÓN

Vías procoagulantes.

El entendimiento de la coagulación, así como el uso de la nomenclatura, se ha basado a lo largo de los años y en muchos estudios, en un sistema de plasma libre de células mediante técnicas *in vitro*. En estas investigaciones se realizaron mediciones de la velocidad con la que el coágulo se formaba, después de añadir sustancias como la caolina al plasma de individuos normales o aquellos pacientes con trastornos hemorrágicos. Esto permitió la identificación y aislamiento de muchos de los factores de la coagulación para elucidar la secuencia y el orden en el cual las reacciones ocurren.

Esta serie de reacciones se refieren como *vía intrínseca* a aquellas en las cuales todos los componentes proteínicos necesarios para la coagulación se encuentran presentes en el plasma. La primera fase de la vía intrínseca se denomina fase de contacto, la cual se inicia con la activación del factor XII, precalicreína y kininógeno de alto peso molecular. La fase de contacto se inicia por la unión del factor XII a superficies con carga negativa en el tubo de ensaye, el dextrán sulfato ó caolina.

El factor XII se activa a XIIa y éste a su vez activa al factor XI; el resultante factor XIa convierte el factor IX a factor IXa; en esta primera reacción de la cascada se requiere la liberación de calcio (Ca). El complejo IXa-Ca dependen de un cofactor agregado, el factor VIIIa. Este complejo enzimático se conoce con el nombre de diez-asa, el cual a su vez convierte el factor X a factor Xa.

Por otra parte se observó que ciertos extractos en diversos tejidos, como el cerebro y el pulmón, tienen una potente capacidad para formar y promover un coágulo. Estos extractos de tejidos, denominados tromboplastinas, fueron hallados como dos sustancias responsables de esta actividad; un componente fosfolipídico y un componente lipoproteico. De esta manera se descubrió el factor tisular (FT), una proteína integral de membrana expresada por células en tejidos extravasculares; de esta manera también se descubrió al factor VII, una proteína que funciona de manera conjunta acoplándose al factor tisular.

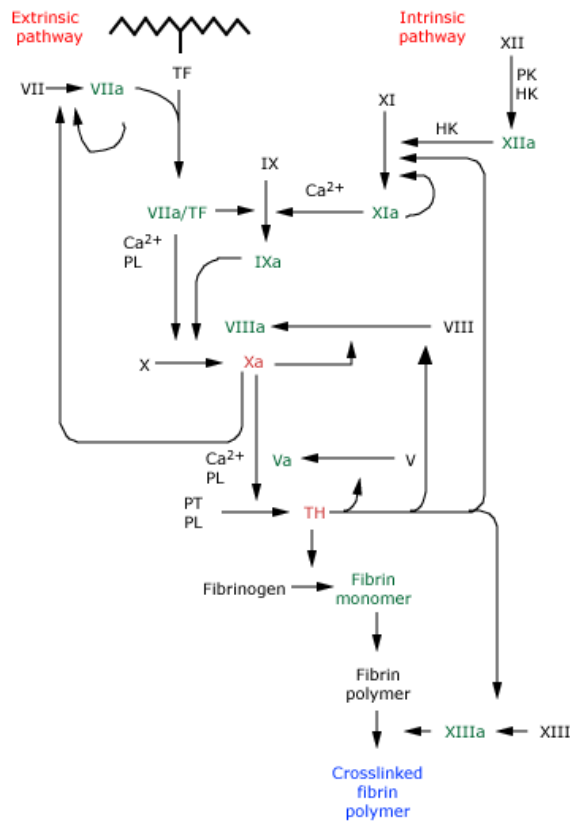
Este complejo de FT y factor VII junto con el factor VIII, convierten al factor X en factor Xa. Las reacciones llevadas a cabo por el factor tisular y el factor VII fueron denominadas "vía extrínseca", en función de su componente principal, el factor tisular, el cual no está presente en el plasma. Esta nomenclatura se sigue utilizando hasta la actualidad, a pesar de estar un poco anticuada.

Tanto la vía intrínseca como la extrínseca resultan en la formación del factor Xa. La unión de ambas vías una vez que se forma el factor Xa se le denomina vía común.

La vía común consiste en el ensamblaje del factor Xa en un complejo dependiente de calcio junto con el factor Va sobre la superficie aniónica, que se denomina complejo protrombinasa, el cual convierte la protrombina en trombina, y ésta a su vez convierte el fibrinógeno en un monómero de fibrina; el factor XIII, también activado por trombina, forma el factor XIIIa.

Aunque existen pacientes con deficiencias congénitas de alguno de los factores iniciales de contacto (factor XII, prekalicreína, kininógeno de alto peso molecular), no sufren de episodios de hemorragia. Esto contrasta con las otras proteínas de la coagulación, asociadas a deficiencias de factor XI, factor IX, factor VIII, factor X, protrombina, fibrinógeno y factor XIII. Estos hallazgos, en conjunto con estudios de marcadores específicos los cuales son mediciones de reacciones individuales han permitido revisiones constantes del modelo de la coagulación.

FIGURA 4.- CASCADA DE LA COAGULACIÓN.



Representación esquemática de la cascada de la coagulación incluyendo el papel del factor tisular (FT) como iniciador del fenómeno; las interacciones entre ambas vías y el papel de la trombina en el mantenimiento de la cascada de la coagulación por retroalimentación de los diversos factores. Abreviaturas: HK: high-molecular-weight kininogen; PK: prekallikrein; PL: phospholipid; PT: prothrombin; TH: Thrombin. Adaptado de Ferguson et al. Eur Heart J 1998; Suppl 19:8

En la actualidad, el modelo de la cascada de la coagulación tiene otros puntos de opinión. Hoffman et al, realizan una revisión del modelo moderno de la hemostasis y dan énfasis al papel de las superficies celulares (Figura 5).^{17 21 xxiii}

Figura 5.

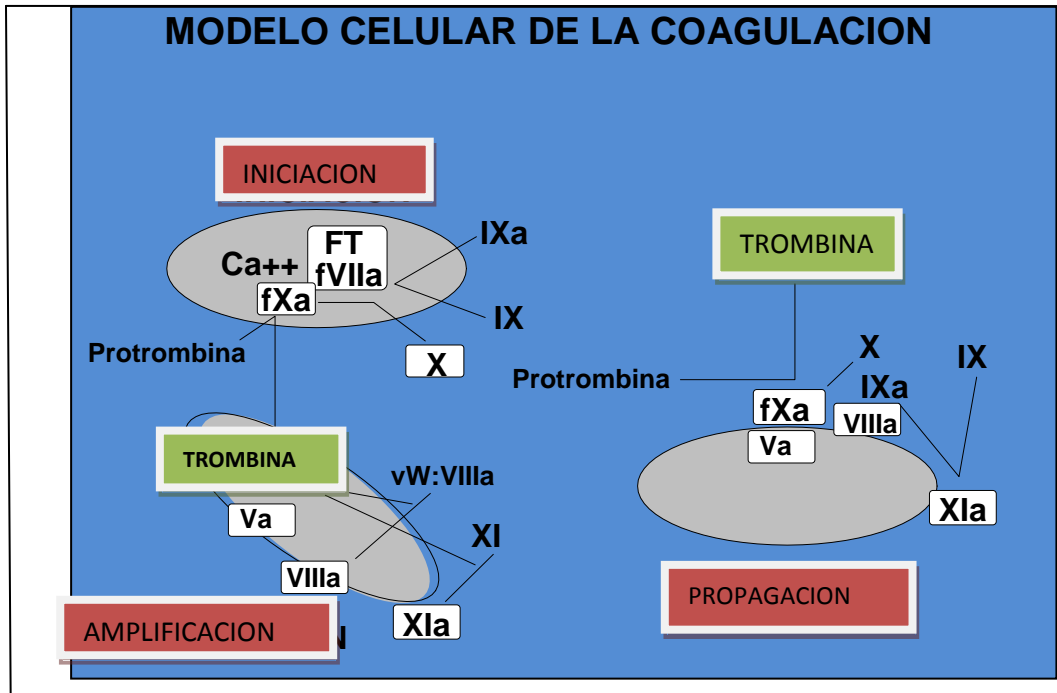


Figura 5. Modelo celular de la coagulación donde muestra los procesos centrales: Destaca la acción del complejo X con Xa y Calcio; propagación en los cuales se promueve por la activación del factor V y el fenómeno final de la amplificación, en el cual se interactúa con el complejo vW: VIIIa. Abreviaturas: FVIIa factor VII activado, Ca^{++} calcio, Vw:VIIIa complejo factor VIII y Von Willebrand.

Fibrinólisis

Una vez que el coágulo de fibrina se forma en una lesión, el sistema fibrinolítico comienza a actuar contra el coágulo formado. El producto final del sistema fibrinolítico es la formación de plasmina, la cual se une dentro de la fibrina para producir su desintegración.

La plasmina se produce a partir de su precursor inactivo, el plasminógeno, mediante la acción de dos activadores: el activador de plasminógeno tipo uroquinasa (u PA) y el activador de plasminógeno tipo tisular (t PA).

El plasminógeno se encuentra en el plasma en cantidad mucho mayor en relación a sus precursores "activadores". Por otra parte, la disponibilidad de los dos activadores en el plasma determina la cantidad de formación de plasmina. El t-PA es liberado a partir de células endoteliales a partir de oclusiones venosas con la consecuente generación de trombina. El t-PA junto con el plasminógeno se unen y forman una envoltura que cubre al polímero de fibrina.

Una vez que el plasminógeno se activa hacia plasmina, ésta se une a la fibrina mediante residuos específicos de lisina y arginina, lo que resulta en la disolución del coágulo.

El inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI por sus siglas en inglés), es un zimógeno que se activa por función directa de trombina o plasmina. La fibrina es disuelta por la plasmina, luego entonces existen residuos de lisina carboxi-terminal que son expuestos una vez que existe mayor exposición adicional del coágulo a plasmina. El TAFI remueve los residuos de lisina carboxi-terminal a partir de fibrina, y por lo tanto inhibe la actividad de cofactor de la fibrina para la activación del plasminógeno.

La fibrinólisis es esencial para la remoción de los coágulos durante el proceso de sanado de las heridas así como para la eliminación de coágulos intravasculares, los cuales se manifiestan en un contexto clínico de trombosis.

Es conocido que el depósito intravascular de fibrina se asocia con el desarrollo de aterosclerosis. Un sistema fibrinolítico efectivo, tiende a proteger contra los procesos crónicos de la enfermedad vascular aterosclerosa, así como también promueve procesos trombóticos de presentación aguda. De manera recíproca los defectos de la fibrinólisis incrementan el riesgo para la enfermedad aterotrombótica.

Por ejemplo, niveles incrementados de inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), un inhibidor de la fibrinólisis, junto con niveles bajos de plasminógeno se asocia con un riesgo incrementado de aterosclerosis y trombosis.

La efectividad de la hemostasis *in vivo*, depende no solamente de las reacciones procoagulantes sino también de la efectividad del proceso fibrinolítico.²³

IV.- BIOLOGÍA VASCULAR DE LA ATEROESCLEROSIS

IV.I.- ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA ARTERIA NORMAL.

El crecimiento habitual de un vaso nuevo comienza durante el desarrollo embriológico y de manera subsecuente se adapta hacia la vasculatura del adulto.

La formación de un vaso disfuncional se relaciona de la misma manera con una amplia gama de defectos genéticos y patológicos. Describo la definición de acuerdo a tres clásicos paradigmas: Vasculogénesis, angiogénesis y arteriogénesis.

Vasculogénesis se refiere a la formación *in situ* de vasos sanguíneos a partir de angioblastos durante el desarrollo embriológico; posteriormente durante el desarrollo de los mismos vasos, los capilares más pequeños que “brotan” de un vaso primario se refiere propiamente dicho a la angiogénesis.

El término angiogénesis se refiere de manera común como un término que indica nueva formación de vasos sanguíneos pudiendo ser previamente sanos y/o enfermos.

Finalmente, la arteriogénesis es la maduración de vasos con histología de pared delgada dentro de un vaso muscular a través del reclutamiento de células murales, resultando en un vaso sanguíneo más durable y “robusto”.

En otro sentido y de manera tradicional, las arterias y las venas se han definido por la dirección de flujo sanguíneo en relación al corazón. Las presiones derivadas de un lecho arterial hacia un territorio venoso y nuevamente hacia las arterias experimentan altas presiones hidrodinámicas. Estas fuerzas físicas son traducidas por sensores mecánicos en la pared del vaso hacia diferentes estructuras entre el sistema arterial y el venoso. A manera de ejemplo, las venas coronarias se desarrollan antes que las arterias, sin embargo las arterias son las primeras en revestirse de músculo liso.

En el adulto, los vasos son normalmente inactivos, sin embargo pueden comenzar a crecer y responder con diversas condiciones de estrés como procesos neoplásicos, inflamación o isquemia, un proceso acuñado como el “cambio angiogénico”. Los vasos sanguíneos tienen una función vital y juegan un rol importante en numerosos trastornos. De hecho, estudios a lo largo de la década pasada revelan el hecho de que, muchos trastornos son, en esencia *angiogénicos*.

Es importante comprender dicha relación, ya que en conjunto con nuevos hallazgos de biología molecular que están emergiendo actualmente, favorece diversos cuestionamientos de la biología vascular y permite proponer diseños terapéuticos racionales dirigidos hacia la estimulación de los vasos en tejidos isquémicos ó evitar crecimientos anómalos en tejidos inflamados o neoplásicos, como se demuestra en algunos pacientes con cáncer colorectal.^{xxiv}

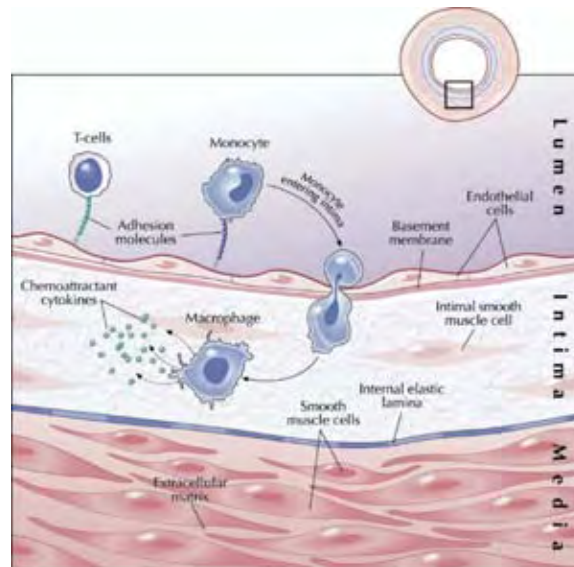


FIGURA 6.- La transición a partir de la arteria normal hacia el nacimiento de la lesión aterosclerosa.

La porción muscular normal tiene una estructura trilaminar. La capa de células endoteliales se sitúa sobre la íntima y se confina sobre la membrana basal. En el humano, la íntima contiene pequeñas cantidades de células musculares lisas y están sostenidas por matriz extracelular. La lámina elástica constituye una frontera entre la íntima y la túnica media, esta última capa se encuentra rodeada de células musculares suspendidas en matriz extracelular rica en elastina. Cuando las moléculas asociadas con los factores de riesgo estimulan el estrés oxidativo o promueven inflamación, se induce la expresión de moléculas de adhesión para leucocitos y otros quimiotácticos que traen consigo mayor migración leucocitaria dentro de la íntima. Tomado de Libby and Ridker Inflammation and Atherothrombosis JACC 2006; 48 A33–46

Hace más de cien años, los patólogos comenzaron a catalogar los cambios microscópicos que involucran a la íntima y centran la progresión de la enfermedad aterosclerosa a partir de la estría grasa hacia una placa ateromatosa. El concepto sobre el papel del endotelio vascular en la relación salud-enfermedad ha cambiado a lo largo de los últimos años de manera dramática.

Como ya se ha descrito anteriormente, el endotelio forma una interfase entre el espacio intravascular y el compartimento extravascular, sirve de manera selectiva como barrera y provee un revestimiento con propiedades principalmente no trombogénicas en el sistema cardiovascular. Es conocido que la propia localización y anatomía del endotelio juega factor dinámico principal, de manera que promueve señalización celular con otras células dentro del sistema circulatorio. Las células endoteliales forman parte central de la señalización en el proceso inflamatorio y pueden influir sobre la matriz extracelular, así como promover reacciones hematológicas en el tejido circundante; tales eventos conocidos definen al endotelio vascular como un órgano “sensorial”.

Un aspecto relevante de la organización endotelial es su especialización regional. A pesar de su simplicidad morfológica y relativa homogeneidad, existe evidencia de que el endotelio vascular tiene variaciones fisiológicas en diversos sitios anatómicos. En la aorta y las ramas principales subsecuentes, incluyendo las arterias coronarias, el revestimiento endotelial contiene una cantidad modesta de matriz extracelular que está en contacto con túnica-íntima. Es en este territorio de la pared arterial donde se localiza y comienza el proceso aterotrombótico

De igual manera, un aspecto importante en la organización estructural del endotelio es su gran superficie luminal. En el cuerpo humano se estima que existe un área no calculada con exactitud, de miles de metros cuadrados de epitelio simple. Esta expansión continua forma parte esencial

donde se apoyan numerosas células cuya función es formar una base sólida reactiva amplísima con función absorbente, lo cual favorece especialmente a las funciones de la microcirculación.

Estas funciones relacionadas al área de superficie, donde la proporción de endotelio contiene un volumen de sangre determinado es fundamental, y por tanto el endotelio es constantemente expuesto a diversos estímulos biomecánicos. Estos estímulos promueven la adaptación continua de fuerzas mecánicas generadas por flujo pulsátil (tensión en la pared luminal, presión intraluminal y fuerzas de cizallamiento). Algunas de estas fuerzas parecen ser pasivas a través de la capa endotelial hacia otros componentes- células y matriz extracelular- de la misma pared del vaso, mientras que otro tipo de fuerzas actúan directamente en la célula endotelial para modificar su estado metabólico y de esta manera modificar una regulación *in situ*.

Cierto es que los efectos biomecánicos promueven cambios en diversos factores de crecimiento, acciones vasoconstrictoras, vasodilatadoras e incluso fibrinolíticas. Actualmente se sabe que las fuerzas de cizallamiento son promotores de expresión genética hacia diversas células endoteliales.

Además de un interés intrínseco de biología celular, el cuestionamiento del papel del endotelio como transductor de señales en respuesta a fuerzas biomecánicas tiene un particular interés en el contexto de la aterogénesis. Se reconoce actualmente, que las lesiones de aterotrombosis se incrementa en sitios de la vasculatura donde hay mayor turbulencia de flujo sanguíneo; de manera más reciente, se ha sugerido que la persistencia de flujo laminar tiene efectos “atero-protectores”.

Por otra parte, la capacidad de los vasos sanguíneos para contraerse en respuesta a sustancias humorales y paracrinas, son afectadas por el estado de enfermedad del vaso bajo estudio. El entendimiento de la regulación de diversas moléculas vasoactivas tiene por tanto relevancia en situaciones clínicas y puntos finales, tal como la oclusión del flujo. Un modulador paracrino de la reactividad vascular es la endotelina 1, un agente vasoconstrictor potente, el cual es regulado por la oxidación de las lipoproteínas y la fricción sanguínea.

El endotelio también controla el tono vascular, dependiendo del estado fisiológico de determinados vasos, el cual responde de manera vasodilatadora el óxido nítrico, que tiene acciones recíprocas a la endotelina 1 y la angiotensina.

Existen múltiples estudios de la década pasada realizados en modelos animales y humanos, que han establecido las interrelaciones entre la relajación dependiente de endotelio y los niveles de colesterol circulantes. De manera contraria, la relación entre el desarrollo de una placa aterotrombótica y la vasorelajación también está fuertemente documentada. La vasodilatación disfuncional dependiente de endotelio se ha observado de pacientes con hipercolesterolemia en la región del antebrazo.

De igual manera los pacientes con factores de riesgo coronario y lesiones aterotrombóticas proximales muestran una falta de respuesta en los vasos coronarios a la acetilcolina. Estos estudios refuerzan el hecho de que la disminución en las cifras de colesterol mejoran la relajación dependiente de endotelio.^{xxv}

El endotelio es una única capa delgada en cualquier sitio vascular. Es concebida en la actualidad y entendida como un gran órgano multifuncional con acciones específicas; su integridad es esencial para mantener una fisiología vascular normal y la disfunción puede ser un factor crítico en la patogénesis de múltiples enfermedades vasculares. El endotelio vascular es un intrincado sistema estratégico de regulación sistémica, resultado de un proceso de adaptación que contribuye a un sistema normal de homeostasis.

Sin embargo, los cambios que no ocurren como respuesta a una adaptación “normal”, provocan un estímulo fisiopatológico que puede ser agudo o crónico y provoca alteraciones en la señalización celular, los componentes celulares de la sangre y la pared del vaso.

Dichas alteraciones incluyen y permiten la permeabilidad y consecuentemente la oxidación de lipoproteínas plasmáticas, favorecen la hiperadhesión de leucocitos y promueven un estado de balance alterado entre protrombosis y antitrombosis, así como diversas sustancias vasoactivas y constrictoras.

Estas manifestaciones colectivamente realizadas se conocen como disfunción endotelial, que juega un importante papel en el inicio, progresión y complicaciones clínicas de diversas formas de inflamación y enfermedad degenerativa vascular.^{12 13 24}

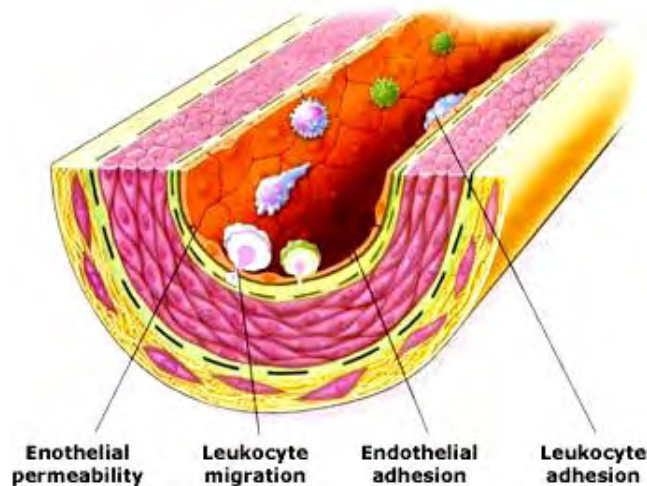


FIGURA 7.- Los cambios iniciales que preceden a la formación de las lesiones ateroscleróticas toman lugar en el endotelio. Estos cambios incluyen un incremento en la permeabilidad para las lipoproteínas y otros constituyentes del plasma, los cuales son mediados a su vez por óxido nítrico, prostaciclina, factor derivado del endotelio, angiotensina II; así como una regulación positiva de otras moléculas de adhesión las cuales incluyen ICAM-1, incluyendo mayor migración leucocitaria dentro de la pared arterial, que a su vez es mediado por la propia oxidación de lipoproteínas de baja densidad, proteína quimiotáctica monocítica tipo 1, interleucina 8 y factor derivado de crecimiento plaquetario, factor estimulante de colonias de macrófagos y osteopontina. **Adaptado de Ross, R, N Engl J Med 1999; 340:115.**

IV. II. EL FENÓMENO ATEROESCLEROSO

La aterosclerosis es la causa subyacente de casi todos los casos de enfermedad arterial coronaria y enfermedad arterial periférica, así como también en la enfermedad oclusiva vascular cerebral. La trombosis secundaria a la aterotrombosis es la causa inmediata de las manifestaciones de la propia aterosclerosis así como responsable de muchos de los eventos agudos y potencialmente letales, incluyendo los síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto al miocardio y muerte súbita), isquemia arterial periférica y el evento oclusivo vascular cerebral. De este modo, la aterosclerosis con un fenómeno sobrepuesto de trombosis se denomina *aterotrombosis*.

La aterotrombosis, es la principal causa de discapacidad en los países ricos y próximamente se presentará como fenómeno mundial en función del crecimiento pandémico por la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2.

De manera general, la aterosclerosis predomina en lesiones responsables de angina crónica estable, mientras que el componente crucial de la trombosis está presente en lesiones críticas responsables de los síndromes coronarios agudos.

Es importante reconocer que existen diferencias de terminología en los diferentes estadios y progresión de las lesiones ateroscleróticas; de hecho, para evitar confusiones, explicaré los términos más aceptados y utilizados para describir las características de progresión en las lesiones propias del fenómeno aterotrombótico.

La *aterosclerosis* es un fenómeno de inflamación lenta y progresiva que afecta de manera primaria a los vasos de mediano y gran tamaño en la capa íntima que da como resultado un engrosamiento que causa estrechez luminal y consecuentemente un inadecuado aporte sanguíneo. Como su nombre lo implica, las placas ateroscleróticas consisten de manera típica en dos componentes principales: Una capa blanda rica en lípidos (del griego *athére= potaje*) y una capa fibrosa rica en colágeno (*skleros* que significa rigidez).

La *ruptura de la placa* es un término que corresponde a un fenómeno bien definido. Es un daño profundo en la placa que compromete más allá de un endotelio afectado. En la ruptura de la placa existe una franca separación de las capas que aíslan la capa rica en lípidos de la capa fibrosa compuesta de colágeno; de esta manera el despegamiento de ambas capas hace que se expongan diversos componentes al flujo sanguíneo (principalmente lípidos oxidados y células espumosas) lo que provoca la trombogenicidad.

El término *fisura de la placa* se introdujo a mediados de los años ochenta para designar un proceso patogenético común en los síndromes coronarios agudos: el “desgarro” de la superficie de la íntima en ausencia de exposición de la capa lipídica.

Por otro lado, el término *placa inestable* usualmente se refiere a las lesiones críticas en la angina inestable y otros síndromes coronarios agudos. En términos de anatomía patológica, el término de placa inestable se asume como una lesión vulnerable y lábil, de tal manera que en cualquier momento sea susceptible de romperse y desarrollar una trombosis.

Finalmente, un trombo se define como una masa sólida que aparece dentro del torrente sanguíneo a partir de los propios componentes de la sangre. De este modo un trombo no sólo puede formarse dentro del corazón o arterias coronarias, sino también en un falso canal como lo puede ser en casos de disección aórtica donde el desgarro del vaso promueve la trombosis.

La aterosclerosis puede considerarse, como se describió anteriormente, como un fenómeno insidioso, crónico, durante el cual los monocitos y linfocitos migran hacia el espacio subintimal de

la pared arterial. La expansión progresiva de estas lesiones, debida a la acumulación de lípidos, permite la estrechez del vaso con la consecuente reducción de flujo sanguíneo. ²⁴

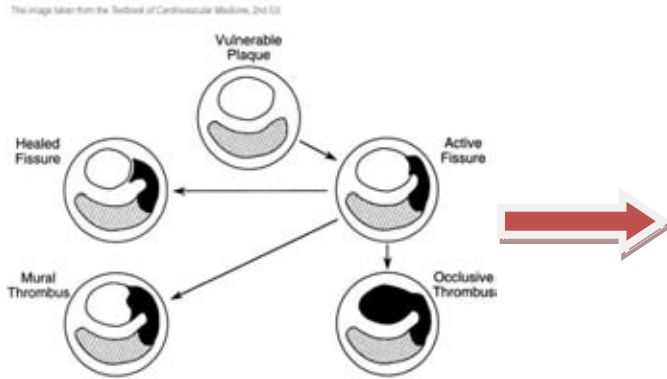


FIGURA 8.- Diferentes tipos de síndromes coronarios y sus diferentes expresiones clínico-oclusivas (placa vulnerable, fisurada, trombo mural, trombo oclusivo, fisura activa). La placa vulnerable desarrolla una fisura, la cual puede sanar o desarrollar un trombo oclusivo. El destino final de la placa fisurada depende en parte de la extensión de la ruptura dentro del vaso. Adaptado de Textbook of Cardiovascular Medicine Topol 2nd Edition 2002.

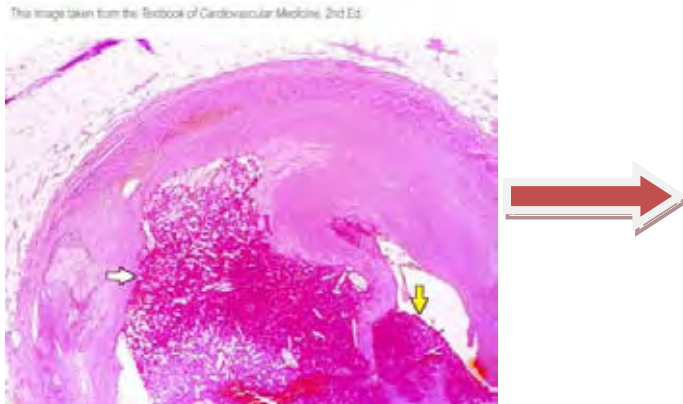


FIGURA 9.- Trombo organizado dentro de una placa ateromatosa (flecha blanca) la cual se encuentra cerca de un trombo fresco (flecha amarilla). La imagen es tomada en relación a una lesión aterosclerótica rota en la arteria coronaria derecha 5 días posteriores a un procedimiento de angioplastia. Adaptado de Textbook of Cardiovascular Medicine Topol 2nd Edition 2002.

IV.III.- INICIO, PROGRESIÓN Y RUPTURA DE LA PLACA.

En 1844 la gaceta médica de Dinamarca describió por primera vez la ruptura de una placa aterosclerosa asociada a un evento coronario fatal. El hallazgo patológico se hizo durante la autopsia de un escultor muy famoso de la época, que había muerto durante una representación en el teatro Real de Copenhague. No fue hasta mediados de los años sesenta cuando se describió el papel de la trombosis en estudios patológicos hechos en Europa por Sinapius, y en estados Unidos por Chapman, Friedman y van den Bovenkamp. Es importante describir, que dicho hallazgo no tomó un gran significado hasta 15 o 20 años posteriores, cuando se revivió el papel primario de la trombosis en el infarto del miocardio.²⁴

Es importante describir los fenómenos celulares que ocurren como piedra angular del fenómeno aterotrombótico. De manera inicial, un evento crítico subyacente a la aterotrombosis es la disfunción endotelial, la cual de manera típica y anormal expresa moléculas de adhesión (ICAM) y favorece el estrés oxidativo, y que se relaciona de manera importante con la disfunción del endotelio.

Estos cambios en el endotelio facilitan la traslocación y depósito de partículas lipídicas dentro del espacio subendotelial (lesión descrita como “estría grasa”). Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se difunden de manera pasiva a través de uniones extracelulares dentro del subendotelio; este proceso se acelera por factores de riesgo cardiovasculares reconocidos como la hipertensión arterial sostenida, la dislipidemia, la diabetes mellitus entre otros. Por otra parte, el mecanismo por el cual la diabetes mellitus promueve y acelera la enfermedad aterosclerótica es mediada, en parte, por el estrés oxidativo a través de los productos finales de la glucosilación avanzada. Los factores como la hiperhomocisteinemia y el tabaquismo inducen un estrés oxidativo mucho más acelerado con la consecuente captura de mayores cantidades de LDL.²⁵

Una vez que las LDL se internan en el espacio subintimal, sufren un proceso de oxidación-reducción por acción de liberadores de oxígeno y enzimas de óxido reductasa como la mieloperoxidasa, esfingomielinasa y fosfolipasas del grupo II de los macrófagos. Esta oxidación para modificar la estructura de las LDL son un quimiotáctico potente para mayor atracción de macrófagos, adoptando una acción biocelular “barredora” para formar las células espumosas.

La diferenciación de monocitos en macrófagos se produce para consumir mayor oxidación de LDL y formar mayor número de células espumosas. La expresión de receptores en las células espumosas es crucial para el fenómeno barredor de otro grupo de macrófagos. La expresión de estos receptores dentro de las células espumosas parece ser controlado por receptores proliferadores de activación alfa y gamma.

Al mismo tiempo, los macrófagos también producen citocinas como la interleucina beta-1, interleucina 4 y factor de necrosis tumoral alfa (FNTA) que favorecen la respuesta inflamatoria.

Los macrófagos que sufren apoptosis promueven la formación de productos de oxidación-reducción que incluyen superóxidos; éstos a su vez, depletan la disponibilidad para la conversión del óxido nítrico y promueven por otra parte la formación de peroxinitrito (OONO⁻), y de esta manera las células lisas vasculares proliferan, migran y segregan proteínas de matriz bajo influencia de angiotensina para la formación de la capa fibrosa de la placa. La elastina, colágeno y proteoglicanos elaborados por las lisas vasculares componen la estructura esencial de la capa fibrosa de la placa.^{xxvi xxvii}

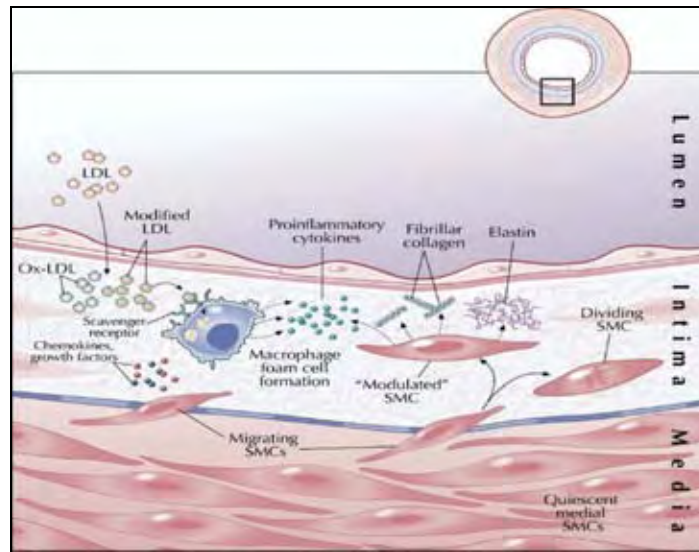


FIGURA 10. Formación de la estría fibro-grasa. La transición a partir de la estría grasa hacia la lesión aterosclerosa involucra la migración de células de músculo liso (SMCs por sus siglas en inglés) a partir de la túnica media hacia la lámina interna elástica dentro de la íntima, en dicho sitio se secreta moléculas que promueven mayor matriz extracelular como la elastina, fibrilina y colágena, asimismo se promueve continuamente estímulos mitogénicos. Los fagocitos mononucleares fagocitan las lipoproteínas de baja densidad oxidadas a través de receptores “barredores” para la formación de las células espumosas. Los fagocitos mononucleares activados liberan citoquinas quimiotácticas con propiedades proinflamatorias siendo a su vez mayor estímulo para promover leucotrienos, prostaglandinas así como sustancias reactivas de oxígeno. Cuando las células musculares lisas encuentran un estímulo fibrogénico (p ej factor de crecimiento beta) se promueve un gran estímulo para mayor producción de macromoléculas de matriz extracelular incluyendo colágeno fibrilar. Modificado de Libby and Ridker. *Inflammation and Atherothrombosis* JACC 2006; 48 A33–46

La aterosclerosis es un fenómeno lento y progresivo. El mecanismo responsable para la transición crítica de una lesión “estable”, frecuentemente silente, hacia una condición sintomática que comprometa la vida, es la denudación y erosión de la superficie de la placa seguida de trombosis. La activación plaquetaria ocurre en sitios vulnerables, donde existe un espacio separado entre la capa fibrosa y la capa rica en lípidos. La evidencia más convincente de la participación plaquetaria en la trombosis arterial en humanos, proviene de estudios de activación plaquetaria en pacientes con síndrome isquémico agudo a partir de ensayos clínicos sobre el uso de drogas antiplaquetarias.^{xviii} La naturaleza episódica de activación plaquetaria en la trombosis coronaria es un proceso dinámico, existen eventos repetidos de formación y fragmentación de trombos en el sitio de lesión previamente rota.

El tratamiento con aspirina o estreptocinasa, iniciado dentro de las primeras 24 hrs del inicio de un infarto del miocardio reduce la mortalidad a 5 semanas en un 25%. Este hallazgo apoya fuertemente el concepto de episodios repetidos de activación plaquetaria en una superficie trombogénica que contribuye importantemente al riesgo de muerte a partir de causas coronarias. De igual manera, se conoce que existe un 50% de reducción en el riesgo de infarto del miocardio o muerte a partir de causas vasculares en pacientes con angina inestable que previamente utilizaban aspirina; la evidencia demuestra el papel del tromboxano A2 como mecanismo que regula el crecimiento y favorece la estabilidad del trombo intracoronario por acción de las plaquetas.

Finalmente, una vez ocurrida la ruptura de la placa, se desencadena un fenómeno trombótico conocido.

La respuesta de la plaqueta a la trombina es mediada a través de receptores de proteasa acoplados a proteínas G (PAR'S); dicha unión favorece la aparición de una hendidura en el medio extracelular de la plaqueta e inicia un complejo sistema de señalización transmembrana.

Los humanos expresamos PAR 1 y PAR 4. El PAR 1 activa su propio receptor de membrana para la trombina, siendo el PAR 1 el principal receptor de trombina en las plaquetas humanas, mientras que el PAR 4 probablemente sea un receptor redundante en este importante sistema. Estudios en ratones demuestran que el PAR 4 claramente promueve y favorece la hendidura molecular para que el fibrinógeno forme fibrina de manera más importante que el simple hecho de activar trombina directamente por las plaquetas.

Las plaquetas han emergido como una piedra angular determinante en la fisiología vascular en el fenómeno de la reparación; no solo actúan a través de liberación inmediata de una gran variedad de mediadores proteicos o lipídicos, sino también son parte fundamental para el reconocimiento de vías moleculares que son el blanco para la intervención molecular en el fenómeno aterotrombótico. Estudios de profilaxis en el uso de antiplaquetarios en personas jóvenes con riesgo de aterogénesis acelerada involucran apoyo de imagen vascular como puntos finales, lo cual puede proveer conceptos y justificar resultados en futuros estudios a gran escala.

Es conocido que los mecanismos precisos responsables para la ruptura de la placa no son tan sencillos de aclarar; sin embargo estudios microscópicos de placas rotas indican que la composición de la placa es más importante más que el tamaño. Existen características asociadas a la ruptura como son de tipo estructural, celular, funcional y las lesiones que sufren un gran "remodelamiento".

En la estructura de las lesiones críticas, las placas que son más vulnerables lo son por múltiples razones; se describen afecciones de tipo morfológico (gran contenido en lípidos cubierta por una delgada capa fibrosa compuesta por músculo liso); mientras que las características celulares comprenden fundamentalmente la pérdida de músculo liso en el sitio de la ruptura. Los trastornos de índole funcional se relacionan principalmente con la producción de metaloproteinasas derivados de los macrófagos así como una gran liberación de citocinas proinflamatorias.

El remodelado de una lesión crítica o vulnerable es la capacidad del vaso para reorganizar sus componentes celulares y extracelulares en respuesta a estímulos crónicos. Las placas con gran carga de lípidos en su interior y una delgada capa de músculo liso, son las responsables de los síndromes coronarios agudos, los cuales se asocian con un fenómeno de "remodelado positivo" el cual tiende a preservar un lumen normal a pesar de tener un vaso potencialmente dañado. La razón para entender el fenómeno de remodelamiento no se conoce a ciencia cierta; se propone una afección de la íntima como parte crucial del fenómeno.

Existen disparadores para la ruptura de la placa. La súbita ruptura ocurre de manera espontánea por potenciales estímulos los cuales incluyen actividad física extrema, actividad sexual, trauma emocional, exposición a drogas como la cocaína, marihuana o anfetaminas, exposición al frío e infecciones agudas. Como disparador de dicho fenómeno también puede incluir actividades referidas como habituales en una jornada diaria normal.^{24 28}

V.- EL PAPEL DE LOS FACTORES DE RIESGO EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

El abordaje clínico para comprender, evaluar y dirigir un manejo terapéutico de la enfermedad cardiovascular, que incluye a la diabetes mellitus, se orienta hacia la reducción de riesgo cardiometabólico, así como también con énfasis 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 sobre los factores de riesgo cardiovascular realizados por diversas organizaciones como la American Heart Association, el panel de expertos en detección, evaluación y tratamiento para la dislipidemia en adultos (ATP III por sus siglas en inglés), así como reportes del Instituto Nacional de Estados Unidos para el corazón, pulmón y la sangre, muestran la necesidad de enfatizar el conocimiento de los factores de riesgo cardiovascular en un sentido epidemiológico. 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.

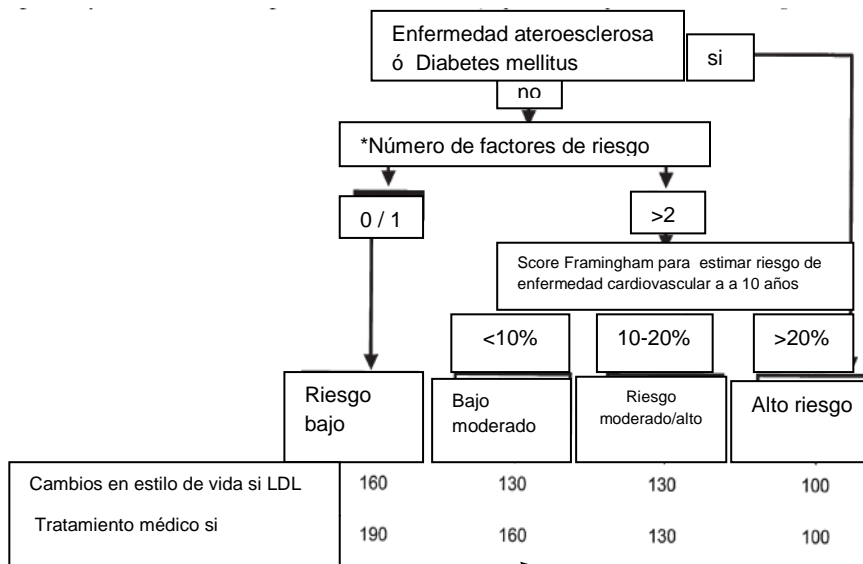
Dichos organismos proponen de manera conjunta una lista de factores de riesgo estratificado por categorías para conocer entidades externas e inherentes al individuo que son de suma importancia para determinar en un momento dado así como la propensión a desarrollar algún evento de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o bien evitar recurrencia de eventos.^{xxix}

TABLA 1.-

<p>FACTORES DE RIESGO MAYORES</p> <ul style="list-style-type: none">- Tabaquismo-Niveles incrementados de LDL y VLDL-colesterol*- Niveles disminuidos de HDL-colesterol- Diabetes mellitus- Síndrome metabólico- Lesiones ateroscleróticas críticas <p>FACTORES DE RIESGO EMERGENTES</p> <ul style="list-style-type: none">-Estados protrombóticos-Estados proinflamatorios-Resistencia a la insulina <p>FACTORES DE RIESGO SUBYACENTES</p> <ul style="list-style-type: none">- Dieta aterogénica- Obesidad- Historia familiar- Sedentarismo

En el año 2001 se incorporó por ATP III un algoritmo diseñado para la evaluación de riesgo cardiovascular en enfermedad aterosclerótica cardiovascular. Los pacientes con enfermedad cardíaca ó diabetes mellitus se consideraron como entidades de alto riesgo.

En dicho estudio, se describe otro tipo de estratificación en otro grupo de pacientes, la estratificación de riesgo se ejecuta de manera numeraria en el número de factores, 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; p ej.- pacientes con puntuación de 0 a 1 se consideraron como pacientes de bajo riesgo, mientras que pacientes con 2 o más factores de riesgo se les incorporó un cálculo predictivo con la incorporación de Framingham para estimar el riesgo global de desarrollo de enfermedad cardiovascular dentro de un



periodo de tiempo estimado de 10 años. ^{29 xxx}

Figura 11. Algoritmo propuesto por NCEP ATP III.

Recomendaciones para evaluación de riesgo cardiovascular. Panel Nacional de expertos para el tratamiento de colesterol en el adulto. *En presencia de otros factores de riesgo, edad > ó = 45 años en hombres, >=55 años en mujeres; tabaquismo, hipertensión, niveles bajos de HDL-colesterol, considerándose como meta de tratamiento un LDL-Colesterol <70mg/dL, especialmente en pacientes de alto riesgo. Modificado de Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA 2001;285:2486-2497.

En relación a la estrategia de tratamiento, ésta depende del nivel de riesgo global y los niveles de LDL. Los pacientes de mayor riesgo deben recibir tratamiento médico incluyendo fármacos. Es importante resaltar que la valoración de riesgo cardiovascular por medio de algoritmos como el utilizado por el ATP III para el tratamiento de la dislipidemia, puede ser utilizado para clasificar pacientes con factores de riesgo cardiovascular y otros problemas metabólicos así como ser útil en determinar el apropiado nivel de intervención terapéutica.

Los pacientes de alto riesgo en lípidos deben recibir tratamiento médico intensivo. Por otra parte, la presencia de síndrome metabólico, hipertensión arterial sistémica, glucosa alterada de ayuno, entre otros, confieren riesgo adicional para el riesgo de desarrollar diabetes mellitus y con ello mayor progresión de enfermedad cardiovascular aterosclerosa.

Los fármacos que disminuyen los lípidos, las drogas antihipertensivas, los antiagregantes plaquetarios o los agentes sensibilizadores de insulina (p, ej metformina) son útiles para modificar factores de riesgo específicos, sobretodo en pacientes catalogados de alto riesgo; sin embargo, los cambios en el estilo de vida (abandono de hábito tabáquico, reducción de peso, mayor incremento en actividad física y modificaciones en la dieta) deben ser utilizados en todas las categorías de riesgo. 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 creciente de la cercana relación entre los tradicionales factores de riesgo como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial sistémica o 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 tienen una menor tendencia para desarrollar trombosis.^{xxxii}

Con los conceptos previamente descritos, es importante destacar que el proceso de inicio, progresión y complicación de la aterotrombosis en la enfermedad cardiovascular es un fenómeno complejo y es influido a su vez, por múltiples factores. Los síndromes coronarios agudos como la angina inestable, el infarto del miocardio y la muerte súbita comparten procesos fisiopatológicos comunes caracterizados por ruptura de la placa coronaria con formación de trombo sobreimpuesta. Existe evidencia experimental y clínica en la cual se demuestra la hipercoagulabilidad o trombogenicidad promovida en la circulación.

Epidemiología de la Cardiopatía isquémica en México

El infarto agudo del miocardio representa la causa número uno de muerte a nivel mundial, y México no es la excepción; se estiman 500,000 decesos en los Estados Unidos y alrededor de 80,000 en nuestro país por dicha causa.

La cardiopatía isquémica por aterotrombosis coronaria en México es la forma más frecuente de enfermedad cardiovascular después de los 30 años de edad, y es la principal causa de mortalidad en México. Datos epidemiológicos de México establecen a la cardiopatía isquémica como primera causa de mortalidad en pacientes mayores de 60 años; de igual manera, es la segunda causa de morbilidad en la población general durante el año 2003; consecuentemente dicha entidad fue responsable de 50,000 defunciones contribuyendo alrededor del 10% de todas las causas de mortalidad.^{xxxii}

En el año 2003, se publicó en Archivos de Cardiología de México el momento y situación epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares en nuestro país. Chávez et al. describieron con gran precisión metodológica el análisis de datos consignados en las publicaciones oficiales sobre mortalidad, estadísticas vitales, morbilidad y daño a la salud hasta el año 2000. Se complementó la información con datos históricos tomados de periodos anteriores, desde el año 1950 hasta el 2000. Con dichos resultados, se obtuvieron datos muy representativos de la cardiopatía isquémica.

Las cardiopatías ocupaban el primer lugar con 68,716 fallecimientos, (tasa de 69.0/100,000 hab) que constituye 15.7% de toda la mortalidad, esto es moda estadística. La cardiopatía coronaria que encabeza la lista de las cardiopatías, causó 44,064 defunciones, (tasa de 44.3 /100,000 hab) y significa el 10.1% de todos los fallecimientos; significa también el 64.1% de las muertes del corazón. El rubro de infarto agudo del miocardio no figura entre las causas principales, pues está integrado a la cardiopatía coronaria; sin embargo, en el cuadro de todas las causas aparece como responsable de 35,453 fallecimientos, (tasa de 35.9/100,000 hab) y es el 51.5% de todas las cardiopatías, aunque dentro de la cardiopatía coronaria es el 79.9%. Por otra parte, la presencia del proceso de aterosclerosis se manifiesta, al sumar conservadoramente el total de los rubros 1, 3 y 6, del cuadro de principales causas de muerte, dando un total de 142,756 fallecimientos, lo cual significa 32.6% del total de defunciones. Es decir, en la población mexicana los fallecimientos informan que por lo menos es la tercera parte de las defunciones que caso por caso reclaman atención cardiovascular y en realidad, su total, duplica fácilmente al rubro de la primera causa de muerte. Por cuanto a la participación del proceso de aterosclerosis, se hace presente en los rubros de la mortalidad general por lo menos en el 25%.^{xxxiii}

La epidemiología de la enfermedad cardiovascular en México se ha obtenido a partir de datos históricos y de evolución recopilados desde 1950. Se analizaron los datos de mortalidad general y de mortalidad por enfermedad cardiovascular. La descripción de las cifras muestra un incremento proporcional de muertes por cardiopatía coronaria en comparación con otros tipos de cardiopatías *Tabla de mortalidad nacional en México*. Este cuadro se diseñó por los autores para contrastar los hechos en una especie de lente amplificador para descubrir lo oculto, considerando los últimos 50 años. Como se puede observar la proporción de cardiopatías se ha multiplicado más de tres veces, con incremento no ligado al de la población, la proporción interna de crecimiento de cardiopatía isquémica, respecto a las demás cardiopatías se ha multiplicado más de diez veces.

Tabla 2.

Año mortalidad nacional	Proporción de cardiopatías en la mortalidad global	Proporción de cardiopatía isquémica en la mortalidad por cardiopatías
1950	4.4	0.1
1960	5.9	1.0
1970	6.3	2.1
1980	11.9	3.0
1990	14.4	7.2
1998	15.4	9.6
2000	15.7	10.0

Es evidente que la tendencia de la mortalidad por cardiopatías se ha incrementado y no muestra evolución estática o en decremento, como ocurre ya en algunos otros países en el mundo, que han implementado actividades de control³³

Chávez et al, concluye su artículo con un punto de vista crítico, ya que describe la importancia de que las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de muerte en el país. No obstante, expresa preocupación en el sentido de que el daño a la salud no se va deteniendo, sino por el contrario, sigue avanzando. El evento clínico más relevante que se destaca es el infarto agudo del miocardio. A su vez, describe las posibilidades de poder controlar el problema desde el abordaje inicial de la prevención. El autor se muestra optimista en el sentido de una creación de Registro de Enfermedades Cardiovasculares, procedimientos y diagnóstico en conjunto con la Sociedad Mexicana de Cardiología como por la Secretaría de Salud de México con la finalidad de tener en un futuro cifras epidemiológicas más confiables.

VI.- DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades caracterizadas por hiperglucemia, que es el resultado de defectos en la secreción de insulina, en su acción ó en ambas. La hiperglucemia crónica se asocia a largo plazo con disfunción de varios órganos, especialmente los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Los síntomas cardinales de la diabetes incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso, visión borrosa y en algunos casos polifagia. La susceptibilidad a ciertas infecciones también puede acompañar a la glucemia crónica. De manera aguda y con consecuencias que comprometan la vida se describe a la cetoacidosis y el estado hiperosmolar no cetósico. Las complicaciones a largo plazo de la diabetes incluyen la retinopatía con potencial riesgo de pérdida de la visión; la nefropatía que progresa hacia la insuficiencia renal crónica; neuropatía periférica con riesgo de úlceras en extremidades y amputación, articulación de Charcot, neuropatía autonómica con compromiso gastrointestinal, genitourinario y síntomas cardiovasculares así como disfunción sexual.

Los pacientes con diabetes tienen una incidencia incrementada de aterosclerosis cardiovascular, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular. De manera concomitante las anormalidades en el metabolismo de lípidos y la hipertensión arterial sistémica se encuentran en este tipo de pacientes.^{xxxiv}

La Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés) estima que el número global de gente con diabetes se incrementará entre 150 y 220 millones en el año 2010, y 300 millones en el año 2025. La enfermedad aterosclerótica vascular y la consecuente enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica continúan como las mayores causas de morbilidad y mortalidad en la población adulta en los Estados Unidos. Datos recientes estiman que aproximadamente 21 millones de norteamericanos tienen diabetes mellitus tipo 2, dentro de los cuales se tienen varios fenotipos de riesgo, como son la glucosa alterada de ayuno, el síndrome metabólico o intolerancia a la glucosa. Por otra parte, mientras la tasa de mortalidad para otro grupo de enfermedades multifactoriales como enfermedad cardíaca, enfermedad cerebral vascular y tipos distintos de cáncer han declinado o se mantienen sin cambios, la tasa de muerte ajustada para la edad en el fenómeno de la diabetes en los Estados Unidos se ha incrementado un 30% desde 1980.^{24 xxxv}

Por otra parte, se conoce la importancia en el monitoreo del estado glucémico ya que éste es la piedra angular en el cuidado de la enfermedad. Los resultados del monitoreo son utilizados para dirigir la eficacia del tratamiento así como el ajuste en la dieta, ejercicio y tratamiento médico complementario promueve en conjunto un mejor control de glucosa.

En México^{xxxvi}, la Diabetes Mellitus es un problema importante de salud pública, para 1999 ocupaba el tercer lugar como causa de mortalidad por debajo de enfermedades del corazón y el cáncer. La prevalencia de pacientes diabéticos en el año 2001 muestra que el 59.8% de los pacientes tenía conocimiento de su enfermedad, el 11% acudía regularmente a tratamiento y el 29.2% desconocía la enfermedad, lo que traduce en un impacto sobre eventos cardiovasculares a mediano y largo plazo.

La hiperglucemia se define de manera conceptual fácilmente, ya que con el sólo hecho de determinar la cifra de glucosa se determina el "estado" de descontrol glucémico del individuo. A lo largo de los años se han realizado diversos tipos de pruebas que detecten el "estado glucémico"; la determinación de glucosa capilar y cetonas urinarias proporcionan información útil de manera

constitucional; sin embargo este tipo de pruebas no proveen al paciente de un monitoreo de glucosa por largos periodos de tiempo. En dicho sentido, la determinación de proteínas glucosiladas (principalmente la hemoglobina) se añaden como una alternativa diferente en el monitoreo de la glucemia.

La hemoglobina glucosilada (HbA1c por su abreviatura en inglés), también referida como glucohemoglobina, ó glicohemoglobina, es un término que describe componentes estables de manera no enzimática entre la glucosa y la hemoglobina.

El paso determinante para esta reacción no enzimática es la condensación de un grupo amino-primario libre de hemoglobina con el grupo carboxilo de la glucosa. Los eritrocitos son permeables a la glucosa, de esta manera, el nivel de HbA1c en una muestra de sangre revela la historia de 120 días de glucosa dentro del eritrocito; por otra parte y de manera esencial, la tasa de formación de HbA1c es directamente proporcional a la concentración plasmática de glucosa. Esta prueba está disponible para su utilización clínica desde los años setenta.

Es importante considerar que existen variables que afectan los resultados de la HbA1c; en general cualquier circunstancia que afecte o disminuya la vida del eritrocito tendrá valores anormalmente falsos de HbA1c; las vitaminas C y E se han reportado con falsos valores a la baja posiblemente por inhibición de la glucosilación de la hemoglobina. La anemia ferropénica incrementa los valores; la hipertrigliceridemia, la hiperbilirrubinemia, la uremia, el alcoholismo crónico, la ingesta de salicilatos, adicción a opiáceos, hemoglobinopatías y derivados químicos que modifican la hemoglobina e interfieren con algunos resultados de laboratorio.

La interpretación apropiada de la HbA1c no es fácil, requiere que los médicos y proveedores en salud comprendan la relación entre los resultados de dicha prueba, así como el promedio de glucosa, la cinética de la HbA1c, sus propias limitaciones en las pruebas de laboratorio, así como factores inherentes al paciente. De manera frecuente la determinación de HbA1c se utiliza en el cuidado rutinario de los pacientes; el hecho de determinar el "estado" glucémico es un reflejo de la glucemia durante semanas o meses previos. Finalmente, independientemente del tipo de diabetes que se trate, la necesidad continua del registro glucémico debe ser interrogada.^{xxxvii}

Davidson^{xxxviii} propone que la HbA1c es el mejor determinante de control glucémico respecto a la curva de tolerancia oral de glucosa por dos fundamentos: (1) La HbA1c refleja mejor la prevalencia en la concentración de glucosa la cual permanece en meses, más que en una sola determinación; (2) existen cinco estudios que evalúan a miles de pacientes diabéticos a lo largo de 6 a 9 años en relación al promedio de HbA1c los cuales predicen el desarrollo y progresión de las complicaciones microvasculares de la diabetes. Los cinco estudios demostraron que el promedio de HbA1c un 1% menor por encima de su límite para la prueba utilizada (p ej- <7% para la prueba utilizada en el DCCT, en el cual el límite superior normal fue de 6%) no desarrollaron progresión hacia retinopatía o nefropatía. Si el promedio de HbA1c fuera entre 1 y 2 por ciento por encima de su límite superior normal existe un incremento para el desarrollo y progresión de estas complicaciones.

Sobel describe estatutos de control y autocuidado en los pacientes diabéticos, su artículo compiló aspectos significativos de la enfermedad macrovascular en los pacientes diabéticos incluyendo mecanismos patogénicos y el manejo óptimo para la reducción de riesgo cardiovascular.

Describiré brevemente los estatutos y condiciones que considero relevantes para tomar en cuenta la diabetes como factor de riesgo cardiovascular.

Por principio de cuentas, el paciente diabético tiene un riesgo incrementado para enfermedad cardiovascular, lo cual contribuye a una disminución en la esperanza de vida. Los pacientes con diabetes tienen un riesgo mayor para infarto del miocardio comparable con un primer evento cardiaco en relación a pacientes no diabéticos. La diabetes tipo 2 se asocia con un riesgo de dos a cuatro veces para enfermedad cardiovascular.

En relación al pronóstico posterior a un evento cardiovascular, éste será pobre en pacientes diabéticos comparándolos con no diabéticos. El pronóstico se ensombrece, ya que dichos pacientes tienen un riesgo mayor de muerte a partir de un infarto del miocardio; dadas las observaciones realizadas con los pacientes hospitalizados con DM2 en un primer evento coronario, la diabetes se asoció con mayor número de complicaciones como la insuficiencia cardíaca.

Sobel describe los mecanismos subyacentes que incrementan el riesgo coronario. Se sintetizan en la conocida resistencia a la insulina, cambios en la función endotelial, dislipidemia concomitante, inflamación crónica y liberación de mediadores de inflamación, estados procoagulantes e hipofibrinólisis. Si bien lo descrito es ampliamente conocido, llama la atención que en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico con frecuencia tienen un estado de hipercoagulabilidad caracterizado por reactividad plaquetaria aumentada, aumento en la actividad del sistema de coagulación y la hipofibrinólisis.

Los mecanismos subyacentes que incrementan el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes incluyen por supuesto a trastornos inherentes a la glucemia sostenida, y de manera conocida la disfunción endotelial. Se describe en la literatura una gran variedad de mecanismos que subyacen en el riesgo de eventos cardiovasculares. La resistencia a la insulina en el músculo esquelético, disminuye la disponibilidad de la glucosa y promueve la mayor liberación de ácidos grasos libres, permitiendo hiperglucemia y niveles altos de lipoproteínas de muy baja y baja densidad (VLDL y LDL respectivamente), incluyendo niveles altos de proteínas de alta densidad (HDL); estas manifestaciones de dislipidemia promueven la disfunción endotelial, lo cual crea un círculo vicioso en los mediadores de vasoconstricción y vasorelajación en el endotelio así como mayor resistencia periférica a la insulina.

El depósito de lípidos, particularmente de las proteínas de baja densidad (LDL) así como un estrés oxidativo acelerado, libera citocinas inflamatorias y moléculas de adhesión (interleucina 1, factor de necrosis tumoral, moléculas de adhesión celular vascular tipo 1 lo cual favorece la formación de mayor cantidad de células espumosas en la formación de las lesiones ateroscleróticas.

Resultados en ratas con diabetes sugieren que la expresión génica en producción de colágena es mayor en diabetes, permitiendo elaboración de matriz extracelular. La disminución de síntesis y actividad de las metaloproteinasas de matriz (MMP's) contribuyen a mayor depósito de colágeno y remodelación patológica en la vasculatura arterial.

El incremento en los agregados plaquetarios y la presencia de niveles incrementados de liberación plaquetaria como beta – tromboglobulina, factor plaquetario-4 y tromboxano B2 proveen evidencia de hiperactividad plaquetaria. En el rubro de las concentraciones de diversos marcadores de activación del sistema de la coagulación; como los fragmentos 1 y 2 de protrombina así como el complejo trombina-antitrombina, están incrementados en estos pacientes, de igual manera los marcadores plasmáticos para trombosis (fibrinógeno, factor VII, factor VIII, factor XI, factor XII, calicreína y factor de Von Willebrand).^{xxxix}

Finalmente, la corrección del nivel de glucemia tiene impacto en los eventos micro y macrovasculares. Está bien establecido que la hiperglucemia es el mayor contribuyente a la enfermedad microvascular, p ej., retinopatía, nefropatía y neuropatía en pacientes con diabetes; cuando la nefropatía se sobreimpone en la diabetes, alguno de los mecanismos aterogénicos se

acentúa, tal como lo demuestra el estudio de Brophy et al, en el cual expresa una teoría acerca de que la insuficiencia renal incrementa la agregabilidad plaquetaria sin tener una relación directa con los niveles de urea.^{xi}

Un brazo del estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) reveló que el tratamiento intensivo para el control de la glucemia retrasaría la progresión y el inicio de las complicaciones macrovasculares lo cual proporciona un beneficio significativo.^{xii}

De manera similar el estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) demostró los beneficios del control glucémico intensivo con metformina, sulfonilurea o insulina sobre las complicaciones microvasculares en pacientes recién diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2, con una reducción significativa de 25% sobre los puntos finales en eventos microvasculares.

Por otra parte, el seguimiento a largo plazo de pacientes del estudio DCCT han mostrado que el control glucémico intensivo se relaciona con una reducción relativa de riesgo de infarto no fatal, evento isquémico cerebral y muerte a partir de una enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en un 57%; mientras que en los pacientes con diabetes tipo 2, los estudios prospectivos han mostrado asociación directa entre el grado de hiperglucemia y complicaciones macrovasculares, los datos epidemiológicos sugieren que la reducción en los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) se asocian con reducción en la tasa de infarto del miocardio (14% por cada 1% de reducción en HbA1c).^{37 xlii}

VII.- MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

VII.I.- Concepto.

Ya se ha mencionado en este marco teórico, la importancia de reconocer los factores de riesgo cardiovascular denominados “clásicos” (tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, colesterol, diabetes mellitus); el interés aumenta con el conocimiento de otros factores de riesgo cardiovascular emergentes (homocisteína, resistencia a la insulina, factores psicosociales, consumo de alcohol, determinado tipo de lipoproteínas). En conjunto representan valores predictivos para futuros eventos cardiovasculares.^{xliii}

En la actualidad, si bien existe un interés impetuoso sobre la relación entre enfermedad cardiovascular y marcadores hemostáticos, no es nueva dicha asociación; desde 1968 se demostró por Allan et al.- que el grupo sanguíneo se relaciona con la propia enfermedad cardiovascular, mostrando diferencias de incidencia en cardiopatía isquémica y antecedentes familiares con mujeres cuyos grupos sanguíneos eran A y O^{xliiv}

Las asociaciones entre los diversos marcadores de inflamación comienzan a despertar mayor interés a finales de los años ochenta y principios de los años noventa, como lo describe Jansson et al.- al demostrar que el factor de Von Willebrand sugería un nuevo factor de riesgo para infarto del miocardio recurrente y muerte; en dicho estudio, se discute y se comienza a relacionar de manera más específica el papel del daño endotelial con la expresión de factor VIII y factor de Von Willebrand, así como su interacción con la adhesión y agregación plaquetaria.^{xliv}

El estudio EAS (Edinburgh Artery Study)^{xlvi} publicado en 1993, encontró una alta prevalencia de enfermedad arterial periférica caracterizada por claudicación en pacientes sintomáticos y asintomáticos que tenían factores de riesgo cardiovascular convencionales. Este estudio incorporó relaciones entre la viscosidad plasmática, fibrinógeno, cifra de leucocitos, hematocrito y fibrinopéptido A2. Las conclusiones demostraron que los factores reológicos se asocian con la gravedad del proceso aterosclerótico; de igual manera proponen valorar los factores reológicos para predecir eventos oclusivos en extremidades, corazón y cerebro.

Danesh et al.-^{xlvii} realizaron una extensa revisión de estudios epidemiológicos que reportaban asociación entre diversos factores de inflamación y enfermedad coronaria previos al año 1998 mediante investigación en MEDLINE con referencias en epidemiología y cardiología entre otros. La publicación de sus resultados mostró que el aumento en las cifras de cada uno de los factores individuales estudiados (fibrinógeno, leucocitos, albúmina, y la proteína C reactiva) según su punto de corte y referencia en dicho estudio, mostraban asociación con enfermedad coronaria con resultados estadísticamente significativos.

El estudio mostró, que los individuos con niveles incrementados de fibrinógeno (cuyo valor basal de su población control era de 2.4 μ mol/L), tenían un riesgo combinado para enfermedad cardíaca coronaria de 1.8 (IC 95% 1.6-2.0), dichos resultados se confirmaron recientemente en el grupo de colaboración para el estudio del fibrinógeno;^{xlviii} en el mismo estudio la cuenta de leucocitos mostró una asociación con enfermedad cardíaca coronaria de 1.4; (IC 95% 1.3-1.5) siendo comparable dichos resultados con la proteína C reactiva 1.49; (IC 95% 1.37-1.62) y ambos determinaron ser más débiles en comparación con el fibrinógeno.

El aumento del fibrinógeno (y otros reactantes de alto peso molecular) incrementan las variables reológicas del plasma: la viscosidad y la velocidad de sedimentación globular (VSG). La activación

leucocitaria (la cual promueve necrosis tisular) y los cambios reológicos pueden reducir la microcirculación sanguínea y se favorece la isquemia y el infarto. Estos cambios dinámicos de inflamación, respuesta reológica y hemostática usualmente se resuelve en 4 semanas.

Existe en la actualidad interés en la determinación de diversos marcadores de inflamación en eventos coronarios agudos para predecir progresión clínica, resultados adversos y posibilidad terapéutica. Por ejemplo, la determinación de niveles incrementados de dímero D se asocia con riesgo de progresión hacia el infarto cerebral, sin embargo también pueden ser utilizados como objetivos terapéuticos en pacientes quienes reciben anticoagulación.⁴⁰

En la actualidad se reconoce al fibrinógeno como indicador de riesgo de trombosis arterial; de igual manera aumenta el riesgo para enfermedad arterial periférica y evento isquémico cerebral. Este punto de vista propuesto por T.W. Meade, así como otros estudios prospectivos, han confirmado la asociación entre niveles de fibrinógeno y enfermedad coronaria cardiovascular. Sin embargo, actualmente sigue habiendo controversia en dicha asociación, en virtud de que el fibrinógeno puede ser causa, consecuencia o coincidencia de la respuesta inflamatoria que define a la aterosclerosis.^{xlix}

Actualmente persiste un interés en las asociaciones de distintos tipos de marcadores de inflamación circulantes (proteína C reactiva, fibrinógeno, cuenta leucocitaria, albúmina, velocidad de sedimentación globular, el complejo factor VIII: von Willebrand, el complejo inhibidor de activación del plasminógeno tipo 1 (PAI-1): activador de plasminógeno tisular (t-PA), dímero D; no sólo con el pronóstico del fenómeno isquémico coronario y la enfermedad vascular cerebral, sino como predictores de eventos cardiovasculares en población general.

Independientemente del fenómeno inflamatorio, incluyendo el evento cardiovascular y cerebral, existe una respuesta inflamatoria no específica, llevada a cabo por citocinas, leucocitosis y agregación plaquetaria, así como diversos reactantes de fase aguda.

En estudios epidemiológicos en población general los distintos tipos de marcadores también se asocian con cualquier factor de riesgo cardiovascular, así como también con enfermedad arterial asintomática.

La causalidad de estas asociaciones con eventos cardiovasculares es cuestionada por la pérdida de especificidad de los propios eventos cardiovasculares, así como por la ausencia de asociación en genotipos funcionales de enfermedad cardiovascular.⁴⁰

A finales de la década de los noventa el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) publicó datos sólidos para entender de manera más contundente el papel de diversos marcadores hemostáticos y su relación con fenómenos trombóticos arteriales y venosos, así como su correlación clínica en eventos cardiovasculares. Este estudio prospectivo incluyó 14, 477 pacientes libres de enfermedad cardiovascular cuyo intervalo de edad reportado era de 45 a 64 años. Dichos pacientes tuvieron seguimiento por 5.2 años y se determinó con muestras sanguíneas diversos marcadores hemostáticos, entre ellos fibrinógeno, factor VIII, factor de Von Willebrand y cuenta leucocitaria entre otros. Se demostró que dichos marcadores hemostáticos son factores de riesgo cardiovascular y a su vez revela que pueden ser predictores de eventos coronarios más allá de los factores de riesgo establecidos.¹ En ese mismo año Rumley *et al*ⁱⁱ.- publicaron la asociación específica del complejo factor VIII y von Willebrand con eventos isquémicos cardiovasculares; los resultados de dicha asociación fueron independientes de la edad, factores de riesgo convencional y evidencia clínica de evento cardiovascular; sus resultados

fueron similares a los realizados por Meade *et al* cinco años previos a partir del estudio Northwick Park Heart Study (NPHS).^{lii}

Sin duda, el fenómeno ateroscleroso ha seguido siendo un fenómeno de interés continuo. Folsom^{liii} publica un documento donde realiza una extensa revisión que comprende la compilación diversos estudios epidemiológicos realizados previos al año 2000 que diferencias interesantes.

TABLA 3.

ESTUDIO	PUNTO FINAL	FVII:c UNI	FVII:c MULTI	FACTOR VW UNI	FACTOR VW MULTI	FACTOR VIIIc UNI	FACTOR VIIIc MULTI
Northwick Park I	ECV	+	+	+		+	
ARIC	EIC	+	0	+	+*	+	+*
Edinburgh	IAM	0	0	0	0		
	EAP	0	0	+	0	0	
Caerphilly	ECV			+	+	+	+

Estudios epidemiológicos de factor VIIc, factor VIIIc, y factor de von Willebrand y enfermedad cardiovascular en sujetos inicialmente sanos. Abreviaturas ECV=Enfermedad cardiovascular, EIC= Evento isquémico cerebral, IAM= Infarto del miocardio, EAP= Enfermedad arterial periférica. UNI= Factores de riesgo ajustados en análisis univariado, MULTI=Factores de riesgo ajustados en análisis multivariado, Modificado de Folsom A. Thromb Haemost 2001;86:366-73.

+ Evento clínico presente

+* Resultado positivo de evento durante seguimiento.

Folsom inicialmente centralizó su documento en los datos de sujetos sanos y reconoce varios estudios epidemiológicos que evalúan el fenómeno ateroscleroso con diversos marcadores hemostáticos en algunas ocasiones se muestran confusos o bien muestran asociaciones con múltiples factores de riesgo (*tabla 3*), tal como lo muestra la asociación de t-PA antigénico en el estudio ARIC con diferentes variables como el índice cadera-cintura, nivel de triglicéridos, índice de masa corporal e insulina sérica de ayuno. Con respecto a factor VIII y factor de von Willebrand, el estudio ARIC no reveló asociación de enfermedad cardiovascular en ambos géneros durante las primeras etapas del seguimiento, sin embargo mostrò una fuerte asociación de factor VIIIc con incidencia de evento isquémico cerebral, a pesar de ello el resultado no fue estadísticamente significativo durante el seguimiento a largo plazo. El autor concluye con las siguientes consideraciones: (1) Existe evidencia sugestiva pero inconsistente que los niveles incrementados de factor de von Willebrand, factor VIIIc, antígeno t-PA y dímero D pueden ser marcadores de riesgo independientes; (2) Los estudios epidemiológicos observacionales no demuestran que estos factores hemostáticos sean la causa ligada al fenómeno aterotrombótico; (3) Existe variación genética múltiple involucrada en la enfermedad cardiovascular dada la población en riesgo.

Es indiscutible que en el contexto global de la enfermedad aterosclerosa es multifactorial, sin embargo es importante comentar que la predisposición a la formación de trombos se incrementa por diversos factores genéticos, cambios adquiridos en los mecanismos de coagulación y, de manera más común, una interacción entre ambos.

En la actualidad se conocen alrededor de 20 trastornos trombofílicos que se caracterizan por tener defectos genéticos asociados, entre los que se mencionan: la deficiencia de factor V Leiden, la mutación del gen de la protrombina (conocida como mutación 20210A), deficiencia de proteína C, proteína S, antitrombina III (ésta con característica de ser trastorno autosómico dominante, por tanto afecta a ambos sexos por igual), la disfibrinogenia, hiperhomocisteinemia, plasminógeno y de factores VII y XI; niveles elevados de factor VIII, IX, XI e inhibidor del activador plasminógeno activado; lipoproteína (a) incrementada, así como polimorfismo del gen de glucoproteína plaquetaria, mutación en el gen de la trombomodulina y deficiencia de glucoproteína rica en histidina.

Finalmente, es importante reconocer que no sólo existen defectos trombóticos venosos ó arteriales “puros”, ya que existen estudios previos, como los realizados por Koelman y Gandrille, los que reportan asociación conjunta entre defectos de mutación V Leiden y deficiencia de proteína C. Estos estudios apoyan la presencia de trombofilia hereditaria y polimorfismos protrombóticos que incrementan sustancialmente el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes. ^{liv}

VII.II BIOLOGÍA DEL FACTOR VIII.

Biosíntesis y metabolismo

La presencia del factor VIII en el plasma se demostró en 1911. En el año de 1937, Patek y Taylor^{lv} describieron el papel del factor VIII en la hemostasis. La caracterización detallada del factor VIII fue detectada por sus características biológicas: baja concentración en el plasma, tamaño y heterogeneidad así como su alta sensibilidad para degradarse de manera proteolítica. En la década de los ochenta, el factor VIII fue purificado exitosamente del plasma por inmunoafinidad cromatográfica y se aisló el gen que lo codifica.

Estos desarrollos han incrementado de manera dramática el entendimiento de la estructura y función del factor VIII en la coagulación; de esta manera se ha promovido el desarrollo de factor VIII recombinante para el tratamiento de la hemofilia tipo A.

Es importante decir, que el propio factor VIII no actúa solo. El factor de Von Willebrand tiene dos funciones principales en la hemostasis. Primero, es esencial para la adhesión plaquetaria en el subendotelio así como para la agregación plaquetaria en vasos cuyo alto flujo resulta en una gran fuerza de cizallamiento. En segundo lugar, el factor de Von Willebrand actúa como transportador del factor VIII en el plasma y ofrece protección contra la digestión proteolítica, con lo que se prolonga su vida media en la circulación y promueve mayor eficiencia en el sitio de daño vascular.

Actualmente se conoce que el factor VIII y el factor de Von Willebrand son dos proteínas separadas que funcionan de manera conjunta como un solo complejo, sin embargo están separados en su control genético. Basados en el gran entendimiento del factor VIII y factor Von Willebrand, en 1985 el Subcomité Internacional de Factor VIII y von Willebrand formularon las guías para su nomenclatura a saber: El factor VIII se designa como VIII, el antígeno del factor VIII se designa como VIII:Ag; la actividad procoagulante del factor VIII se designa como VIII:C, el factor de von Willebrand se designa como vWF, y el antígeno de factor von Willebrand se designa como vWF:Ag.

La respuesta fisiológica en el vaso dañado, es la activación secuencial de proteasas en el plasma fenómeno conocido como "cascada de coagulación", que permite la generación localizada de trombina y la conversión de fibrinógeno en fibrina. La generación de trombina requiere la interacción de proteasas, cofactores proteicos, sustratos en forma de cimógenos que se ensamblen sobre la superficie fosfolípida de la superficie celular.

El factor VIII es activado de manera proteolítica por el factor IIa. El factor VIIIa sirve a su vez como cofactor para que el factor IXa active al factor X. De manera subsecuente, el factor Xa actúa en presencia de factor V activado, el cual tiene gran carga de fosfolípidos negativa y calcio para convertir protrombina en su forma activa la trombina.

La actividad específica reportada del factor VIII varía de 2300 U/mg a 8000 U/mg. La definición del nivel de actividad de factor VIII es compleja, en razón de que la trombina convierte su propio cofactor dentro de una forma mucho más activa. Sin embargo, con fines de normar internacionalmente el nivel de actividad y consecuentemente para estandarizar, 1 U de factor VIII se define como la cantidad de actividad en 1 ml de plasma humano medido por el tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) utilizando plasma deficiente de factor VIII. Para mayor conveniencia y precisión, la actividad del factor VIII se puede medir por su capacidad para promover activación del factor X en presencia de factor IXa, fosfolípido y como iones de calcio. El antígeno de factor VIII se puede determinar utilizando anticuerpos específicos para factor VIII en inmunoensayos específicos.

Por otra parte, el tipo celular natural que produce factor VIII no se ha identificado de manera definitiva. Sin embargo, la evidencia obtenida a partir de hígados trasplantados en perros con deficiencia de factor VIII así como en pacientes con hemofilia, sugiere fuertemente que tanto el hígado como el sistema retículo-endotelial son los sitios primarios de síntesis de factor VIII.

En exámenes de microscopía electrónica se ha identificado al antígeno del factor VIII en hepatocitos. Análisis más recientes, demuestran la cuantificación de factor VIII por RNAm en reacción reversa de cadena de la polimerasa (RT-PCR por sus siglas en inglés) de manera cuantitativa en hígado, seguido del riñón. De igual manera por el método de RT-PCR se ha observado en los sinusoides hepáticos y células de Kupffer la producción de factor VIII. Finalmente, no ha sido posible establecer el estudio de biosíntesis de factor VIII en células de huésped.

El análisis de la expresión del factor VIII en el ovario de hámsters chinos proveen hallazgos para proponer una vía de biosíntesis. El factor VIII se transloca dentro del lumen del retículo endoplásmico (RE) donde se ensambla manera peptídica; una vez dentro del retículo endoplásmico, se produce una cubierta con alto contenido en manosa que su vez produce múltiples residuos de aspargina promoviendo la formación de la molécula de factor VIII. Una proporción alta de factor VIII se une a proteínas que residen en el propio retículo endoplásmico que incluyen proteínas de regulación por glucosa de aproximadamente 78,000 daltones de peso molecular, también conocidos como inmunoglobulina de unión o BiP (por sus siglas en inglés); este hecho molecular es trascendente ya que el nivel de BiP a nivel celular correlaciones de manera inversa con la eficiencia en la secreción del factor VIII.

Por otra parte, una proporción significativa de factor VIII dentro del retículo endoplásmico nunca viaja hacia el compartimento de Golgi; la porción que se mantiene en el Golgi sufre un proceso de modificación de los contenidos de unión de aspargina-manosa y posteriormente se agregan múltiples residuos de treonina y serina, para formar, en conjunto con otros residuos de tirosina tanto cadenas ligeras como delgadas de molécula de factor VIII.

Es importante describir que dentro de estos intrincados procesos celulares, durante un proceso intermedio, el factor de von Willebrand promueve la estabilidad y secreción de factor VIII; en este sentido, la ausencia de vWF favorece la degradación de las cadenas individuales delgadas y/o pesadas del factor VIII.

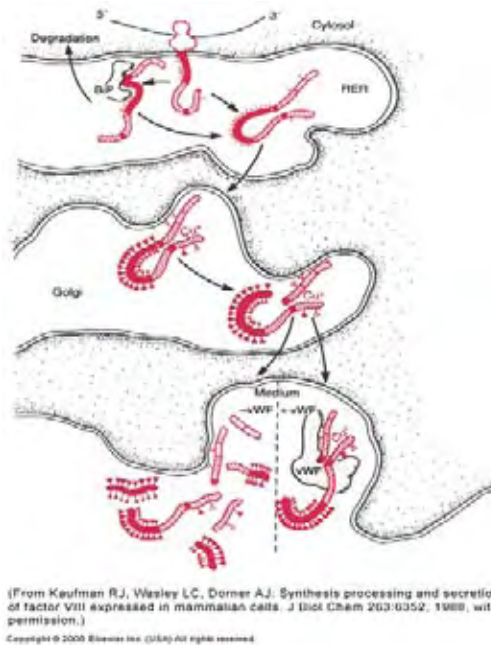


FIGURA 12.- Síntesis, procesamiento y secreción del Factor VIII en células de mamíferos. Existe un primer paso de translocación dentro del lumen del retículo endoplásmico donde ocurre una glucosilación con asparagina. Una fracción de factor VIII se une fuertemente a un complejo (BiP). Una proporción de la molécula viaja hacia el aparato de Golgi sufriendo una modificación para agregarse residuos de serina y treonina con la finalidad de producir cadenas ligeras y pesadas. En ausencia de vWF las cadenas previamente formadas se degradan. Modificado de Hematology Basic Principles and Practice Hoffman R. Benz Elsevier 4th Edition.

Los niveles de factor VIII y vWF en el plasma se mantienen de manera constante en una relación de 1:50. Los pacientes con enfermedad de Von Willebrand tipo 1, cuyos niveles de reducción de vWF ocurre en un 50%; corresponden a una reducción de factor VIII en un 50%. La herencia autosómica dominante de factor VIII resulta a partir de mutaciones en los primeros 91 aminoácidos del complejo molecular de vWF; esta enfermedad denominada enfermedad de vWF tipo Normanda o tipo 2N, reduce su capacidad para unirse y estabilizar el factor VIII en el plasma. La infusión de factor de vWF en éstos pacientes produce de manera inmediata incremento en los niveles circulantes de factor VIII.

El factor VIII y el factor vWF tienen una vida media de 12 hrs en los pacientes con hemofilia. La infusión de factor VIII en pacientes con esta deficiencia exhiben una cinética similar al complejo VIII/vWF, de manera presumible en razón de su rápida unión con el factor VIII al plasma. Por lo tanto, preparaciones de factor VIII que contengan mínimas cantidades de vWF son ineficaces en el tratamiento de pacientes con formas graves de enfermedad de Von Willebrand. Múltiples estudios a nivel científico establecen la influencia del vWF y el factor VIII en la circulación.

ACTIVIDAD DEL FACTOR VIIIc

Espectro clínico

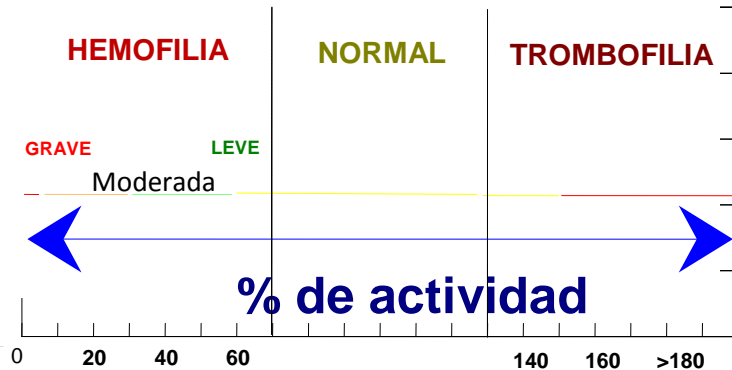


FIGURA 13.- El porcentaje de actividad revela los diferentes efectos clínicos del factor VIII. A mayor porcentaje de activación se promoverán estados protrombóticos, por el contrario, el déficit de factor VIII se manifestará con hemorragia.

De manera importante, el conocimiento del complejo factor VIII/vWF es fundamental; el vWF tiene un papel crítico en la regulación y actividad del factor VIII. El vWF inhibe al factor VIII a partri de la activación del factor Xa, pero llama la atención que dicho inhibición no compite para la formación de trombina. Actualmente existe una propuesta que demuestra que el vWF se une hacia el receptor plaquetario GPIb proporcionando factor VIII por vecindad de otro grupo de plaquetas y a su vez promueve mayor adhesión hacia un endotelio dañado.

La interacción del factor VIII con vWF es mediado por una complejo mayor de unión que se sitúa dentro de los primero 272 aminoácidos en la propia molécula de vWF dentro de los residuos 78 y 96. Existen múltiples defectos de unión en múltiples sitios peptídicos de la molécula de vWF que se traduce en muchas formas de esta enfermedad.

Dentro del mecanismo del factor VIII, el nivel máximo de activación por trombina es mayor respecto al observado para el factor Xa. Estas observaciones sugieren que la trombina utiliza de manera selectiva residuos de sulfato de tirosina para facilitar dicho enclavamiento. Mucho de estos datos se apoyan por observaciones de que la trombina se une através de carga eléctrica rica en aniones con la finalidad de reconocer al factor VIII y factor V; por ejemplo, la activación de la trombina por factor VIII es inhibida por heparina.^{lvi}

VII.III.- FACTOR VIIIc Y ASOCIACIÓN CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

El sistema de coagulación comprende tres elementos básicos: adhesión, activación y agregación plaquetaria, formación de fibrina y fibrinólisis. Bajo condiciones fisiopatológicas, la coagulación se activa bajo los principios descritos por Virchow; los cuales indican que la trombosis (formación de trombo intraluminal) siempre ocurre a través de la interacción de tres componentes: un vaso dañado, un trastorno de flujo sanguíneo y una alteración en la composición sanguínea.

En la trombosis venosa de las extremidades inferiores, la estasis y la inflamación local resultan en activación de células endoteliales inducidas por adhesión leucocitaria y plaquetas, así como en algunos casos el propio daño vascular directo, el cual promueve la formación local de un trombo. En un primer evento de trombosis venosa, la composición preexistente de la sangre juega un papel particularmente importante, mientras que factores hipercoagulables como la mutación V Leiden y la contracepción oral (congénitos y/o adquiridos respectivamente) actúan de manera concertada para acelerar la coagulación.

Por su parte, en la trombosis arterial, los cambios de flujo local y de manera particular el daño a la pared vascular son los principales elementos fisiopatológicos. Participan también las alteraciones en la composición de la sangre arterial, sin embargo el papel específico y su importancia en relación a la coagulación es motivo de debate continuo.^{lvii}

Grant^{lviii} expresa diversos motivos por los cuales los estados de hipercoagulabilidad se relacionan con alteraciones en el metabolismo de la glucosa (p ej.- resistencia a la insulina, obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial), éstos se asocian con coronariopatía especialmente en pacientes diabéticos.

Utiliza en su revisión el modelo de enfermedad cardiovascular en relación a la resistencia a la insulina y la diabetes, ya que el mayor número de eventos aterotrombóticos ocurren en edades más tempranas respecto a población no diabética, y en segundo lugar describe el trasfondo fisiopatológico en los estados de resistencia a la insulina, los cuales generalmente tienen incremento en la actividad de los factores de la coagulación, (los cuales generan mayor cantidad de trombina), inhibición de la fibrinólisis y alteración en la función plaquetaria. El autor trata de justificarse bajo fundamentos bioquímicos, clínicos e incluso filosóficos.

Por su parte, Reitsma^{lix} describe la evidencia y la participación dentro del sistema hemostático protrombótico de factores previamente conocidos y descritos, (p ej- deficiencia de antitrombina III, factor V Leiden, proteína S y C así como deficiencia genética en la protrombina); sin embargo muestra puntos de vista distintos en relación a los estados hipercoagulables argumentando que los fenómenos trombóticos arteriales tienen un comportamiento hereditario menos dominante en relación a las trombosis venosas.

En ese sentido, Reitsma reconoce al mismo tiempo, que el fibrinógeno es un factor de riesgo cardiovascular en personas sanas y pacientes de alto riesgo, lo que motiva a que se proponga el término "paradoja del fibrinógeno", en el cual el fenómeno trombótico no sólo es arterial sino también venoso.

Tomando dichos antecedentes, Reitsma propone las siguientes consideraciones:

- (1) Un primer evento de trombosis venosa se presentará cuando existe un estado hipercoagulable previamente heredado
- (2) Los estados hipercoagulables con base hereditaria también determinan trombosis arteriales en ausencia de inflamación vascular, sin embargo son raros.

- (3) Los estados hipercoagulables son menos fiables para predecir eventos de trombosis arterial en el contexto de la aterosclerosis o de trombosis venosa recurrente. En dichos casos los niveles de proteínas procoagulantes elevados parecen ser indicadores de riesgo hasta el momento.
- (4) Las proteínas procoagulantes elevados son fenómenos adquiridos. Dependen de inflamación vascular en la forma de aterosclerosis (trombosis arterial) o síndrome post-trombótico (trombosis venosa).

Sistema de coagulación en el infarto del miocardio.

El infarto del miocardio ocurre cuando un trombo se forma sobre una placa aterosclerótica que se rompe y consecuentemente ocurre oclusión vascular. La exposición del factor tisular en el torrente sanguíneo se comporta como un disparador del sistema extrínseco para la generación de trombina por medio del complejo factor VIIa –factor tisular que induce la adhesión, activación y agregación plaquetaria. El complejo factor VIIa-factor tisular activado promueve la activación de factor X y factor IX, que permite la generación de trombina y fibrina. Una vez formada la trombina ésta se genera en mayor cantidad por activación del factor V, factor VIII y factor XI. Sin embargo, el papel del sistema de la coagulación sobre el riesgo en el infarto del miocardio no está completamente esclarecido.^{ix}

En relación con el factor VIII está establecida su asociación con trombosis venosas y arteriales (vide supra) existiendo una mayor tendencia hacia el fenómeno trombótico venoso. De la misma manera, la participación del factor VIII y su asociación con la enfermedad cardiovascular (evento isquémico cerebral, enfermedad arterial periférica e infarto del miocardio) no es del todo clara; pese a ello, existen varias publicaciones a lo largo de los últimos años en las cuales hay datos que apoyan mayor asociación del fenómeno trombótico arterial y del factor VIII con eventos cardiovasculares, que predominan principalmente en pacientes con hemofilia A y B.

Estudios europeos y un sólo americano han encontrado mortalidad específica por causa isquémica coronaria en personas con hemofilia comparados con la población general. Estos hallazgos significan que el estado hipocoagulable propio de los pacientes con hemofilia ofrece protección contra eventos trombóticos. Una explicación alterna para dicha hipótesis es la baja prevalencia de riesgo cardiovascular en personas con hemofilia, los cuales ya habían sido estudiados por Rosendaal et al.^{ixi} quienes hallaron diferencia entre factores de riesgo que sólo ocurrieron en una pequeña proporción de pacientes con hemofilia.

En otro sentido, se piensa que la enfermedad isquémica cardíaca (EIC) y la trombosis en pacientes con hemofilia está relacionada con los niveles incrementados de factor VIII durante el tratamiento según algunos investigadores. Kulkarni et al.^{ixii} estudiaron a 3422 pacientes masculinos con hemofilia durante un periodo de 6 años, de los cuales, 2,075 (61%) tuvieron un periodo de hospitalización en al menos una sola ocasión durante su seguimiento; 79 pacientes tenían el diagnóstico de cardiopatía isquémica en el registro de alta hospitalaria. De ellos (56%) habían sufrido algún evento isquémico agudo. De otros 136 diagnósticos cardiológicos, el 28% se relacionó a insuficiencia cardíaca, el resto estaba dividido entre cardiomiopatías, trastornos de conducción y arritmias. En dicho estudio la prevalencia de enfermedad isquémica cardíaca en los pacientes con hemofilia fue de 0.05% en menores a 30 años, mientras que aquéllos quienes tenían 60 años o más, su prevalencia fue de 15.2%

Girolami^{lxiii} publicó un estudio muy interesante en relación con el factor VIII; estudió a 36 pacientes con Infarto del miocardio, 6 con evento isquémico cerebral; el promedio de edad para ambas enfermedades fue de 44 años, 16 de los 36 pacientes con infarto del miocardio tenían menos de 40 años de edad, 26 de los 42 eventos arteriales (22 de infarto y 4 de evento isquémico cerebral) sufrieron infarto del miocardio durante la infusión de concentrados de factor VIII, complejo protrombínico o factor VIIa recombinante. Este estudio concluye la alta prevalencia de infarto del miocardio durante este tipo de tratamiento, en que temporalmente se incrementa la actividad de los factores de coagulación. De igual manera se propone la selección cuidadosa de los enfermos que recibirán cualquier tipo de concentrados de factores de coagulación.

Paparounas et al.^{lxiv} publicaron el caso de una mujer joven con historia de episodios recurrentes de ceguera monocular transitoria acompañado de debilidad en las extremidades. Destaca el hecho de que sólo tenía como factor de riesgo reconocido el hábito tabáquico; los niveles de factor VIII fueron de 252 IU/dL (40-150IU/dL); otros reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular así como pruebas de trombofilia fueron normales. Después del egreso hospitalario, las determinaciones realizadas a los 2, 6 y 12 meses posterior al primer episodio fue persistentemente elevada, mientras que PCR y VSG fueron normales.

Este ejemplo clínico es muy demostrativo; el hecho de que el factor VIII puede incrementarse a partir de un control genético alterado ó de manera secundaria a enfermedades inmunológicas o inflamatorias parece ser una manifestación de fase aguda; sin embargo, si tan sólo fuese un reactante agudo, los niveles del factor VIII no se encontrarían incrementados durante su seguimiento. Los autores sugieren que el grupo sanguíneo diferente al O, tienen niveles más altos de factor VIII más que los grupos O. Esta observación es importante, sugiriendo la determinación del factor VIII en ciertos grupos sanguíneos que confieren de manera particular un mayor riesgo.

Por otra parte, el antecedente de la relación entre niveles incrementados de factor VIII y su asociación con trombosis venosa está establecida; Erkekol et al.^{lxv}, realizaron un estudio de casos y controles en el cual evaluaron la asociación de factores VIII y IX, factor V Leiden y mutación de protrombina F20210A asociados a embolismo pulmonar; 64 casos con trombosis venosa profunda de los cuales sólo 26 pacientes evolucionaron a embolismo pulmonar. Los autores concluyen que el riesgo es 11 veces más alto para tromboembolia pulmonar aislada en los individuos con niveles de factor VIII que estaban por arriba de 168 U/dl.

En resumen, los factores tradicionales de riesgo cardiovascular explican el 50% de los eventos oclusivos arteriales. La fisiopatología de la aterotrombosis es aún confusa; uno de los mecanismos más importantes que se han propuesto, es la activación de la coagulación sobre la placa aterosclerosa complicada. Se considera la importancia de los factores de coagulación como papel determinante y fundamental en la trombosis arterial; entre ellos, los factores VII, VIII, IX, XI y XIII han tomado interés en los últimos años.

La morbi-mortalidad observada por causas vasculares es menor entre los enfermos hemofílicos que en la población general. El nivel incrementado de factor VIII predice eventos de trombosis venosa, sin embargo el papel en la trombosis arterial permanece poco claro.

VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es el factor VIII procoagulante un factor de riesgo para el desarrollo de síndromes coronarios agudos?

¿Existe relación entre la edad a la que ocurre el primer evento coronario agudo y la actividad procoagulante del factor VIII?

¿Cuáles son los factores que se asocian al incremento en la actividad procoagulante del factor VIII en individuos con enfermedad arterial coronaria?

¿Se asocia la diabetes mellitus a niveles incrementados en la actividad procoagulante del factor VIII? ¿Varía esta actividad de acuerdo al estado de control o descontrol de la enfermedad, evaluada por hemoglobina glucosilada?

VIII.I HIPÓTESIS

Los enfermos supervivientes de infarto del miocardio tienen incremento en la actividad procoagulante del factor VIII y del fibrinógeno que contribuyen a un estado de hipercoagulabilidad.

El incremento de la actividad procoagulante del factor VIII en individuos con cardiopatía isquémica no tiene relación con la edad.

La diabetes mellitus tiene un efecto sinérgico sobre la actividad procoagulante del factor VIII en individuos con cardiopatía isquémica y contribuye a incrementar el riesgo cardiovascular, en especial en individuos de edad avanzada.

VIII.II JUSTIFICACIÓN

La cardiopatía isquémica es una de las primeras causas de morbi-mortalidad en la actualidad con gran impacto en la economía de los países desarrollados como en países en vías de desarrollo. La fisiopatología de los fenómenos cardiovasculares ha sido ampliamente descrita, y tiene como papel central el daño endotelial, la agregabilidad plaquetaria y la hipercoagulabilidad sanguínea, que da como resultado una oclusión vascular que compromete el flujo sanguíneo. Por otro lado, se sabe que el paciente con diabetes mellitus tiene un estado protrombótico, pero no existe en nuestro medio información suficiente sobre otros factores procoagulantes, como el factor VIII en la enfermedad coronaria asociada a diabetes mellitus.

VIII. III. OBJETIVO

Objetivo primario.- Conocer la asociación de la actividad plasmática del factor VIIIc, fibrinógeno y factor de Von Willebrand, en pacientes sobrevivientes de infarto del miocardio con diabetes mellitus, cuyo primer evento ocurrió antes de los 50 años de edad.

Objetivo secundario.- Determinar la asociación de la actividad plasmática del factor VIIIc, con los factores clásicos de riesgo cardiovascular (Índice de masa corporal, tabaquismo, dislipidemia, hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus), cifra de leucocitos y neutrófilos totales, grupos sanguíneos, fibrinógeno, velocidad de sedimentación globular, plaquetas, y factor de Von Willebrand

IX. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio abierto descriptivo, retrospectivo, analítico de casos y controles, transversal, comparativo no aleatorizado. Para los casos se realizó revisión de expedientes y toma de muestras de sangre para determinación de factor VIII, grupo sanguíneo, factor de von Willebrand, fibrinógeno, velocidad de sedimentación globular, volumen plaquetario medio, cifra de leucocitos, cifra de neutrófilos totales, plaquetas y hemoglobina glucosilada; para los controles se realizó determinación de grupo sanguíneo, fibrinógeno, factor VIII y factor de Von Willebrand.

El periodo de revisión y colección de muestras se realizó durante el periodo de agosto de 2007 a junio 2008.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

a) Para los casos.- Criterios de inclusión

- Expedientes y pacientes ambos sexos.
- Edad igual o mayor a 20 años.
- Sobrevivientes de infarto agudo del miocardio captados después de 6 meses del último evento coronario.
- Pacientes en ritmo sinusal en el momento del estudio.
- Diagnóstico de diabetes mellitus conocido, además de la cardiopatía isquémica.
- Pacientes que se encuentren bajo seguimiento regular en la consulta externa del servicio de cardiología adultos.

Para los casos.- Criterios de exclusión

- Sobrevivientes de infarto del miocardio cuyo último evento coronario haya ocurrido en los últimos 6 meses.
- Pacientes que no hayan tenido seguimiento regular en consulta externa del servicio de cardiología adultos.
- Pacientes que se encontraban en fibrilación atrial en el momento del estudio.
- Pacientes con valvulopatía conocida, enfermedades autoinmunes, enfermos con marcapasos definitivo ó desfibrilador automático implantable (DAI), pacientes con cardiopatía congénita, insuficiencia hepática, insuficiencia cardiaca en clase funcional III/IV determinada por la descripción clínica en el expediente, pacientes con infección aguda en el momento de la evaluación clínica.

Para los casos.- Criterios de eliminación

Expedientes incompletos.

b) Para los controles.- Criterios de inclusión

- Individuos sanos voluntarios que asistieron al Instituto Nacional de Cardiología a donar sangre.
- Edad mayor o igual a 20 años.
- Que hayan cumplido los requisitos como donadores voluntarios de sangre, que marca la Norma Oficial Mexicana.

Para los controles.- Criterios de exclusión

Desconocimiento del grupo sanguíneo por falta de información en el expediente del donador.

Para los controles.- Criterios de eliminación

Individuos con valores extremos de factor VIIIc que salían de la normalidad.

VARIABLES UTILIZADAS:

- Independientes.- Edad, sexo, antecedente de tabaquismo, IMC, tipo sanguíneo, antecedente de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia, número de eventos coronarios, último síndrome coronario, endoprótesis coronarias utilizados en su último evento coronario, antecedente de trombolisis y número de vasos afectados, además de la cifra de leucocitos, neutrófilos totales y volumen plaquetario medio.
- Dependientes.- Hemoglobina glucosilada, Fibrinógeno, Factor VIIIc, Factor de Von Willebrand, Velocidad de sedimentación globular, creatinina, Tiempo de protrombina, Tiempo de tromboplastina activado, leucocitos totales, cifra de neutrófilos totales
- Modificadoras.- IMC y tipo sanguíneo (continuas), antecedente de DM, Hipertensión arterial, tabaquismo y dislipidemia, número de eventos coronarios y número de endoprótesis vasculares (nominales)

DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS.

Pruebas de coagulación y química sanguínea.

Se colectaron muestras de sangre venosa obtenidas de la vena antecubital aplicando un torniquete de presión suave, que se colocaron en tubos de polipropileno que contienen citrato de sodio al 3.2%. Se mezclaron en una proporción de nueve partes de sangre y una parte de citrato de sodio, para obtener una concentración final de 0.109 mmol de citrato de sodio.

Las muestras fueron centrifugadas durante veinte minutos para obtener plasma desprovisto de plaquetas. En el laboratorio se lleva un control de calidad de la preparación del plasma sin plaquetas, contando el número residual de plaquetas entre $5-15 \times 10^3$ en 4 muestras diarias tomadas al azar; la cantidad final de plaquetas debe ser $< 10,000/uL$.

El tiempo de protrombina (TP) se determinó por la técnica coagulométrica empleando tromboplastina de placenta humana (Tromborel S ®) de la casa Dade Behring, con un índice internacional de sensibilidad de 1.0 El método se encuentra avalado en el Departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cardiología por la certificación en la Norma ISO-9001-2000.

El tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) se determinó por la técnica coagulométrica empleando cefalina y sílica micronizada (Pathromtin SL®) de la casa Dade Behring. El método se encuentra avalado en el Departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cardiología por la certificación en la Norma ISO-9001-2000.

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

Para la determinación de factor VIII se empleó como reactivo plasma comercial deficiente de factor VIII de la casa Dade Behring, y se hizo por la técnica coagulométrica aceptada actualmente.ⁱⁱ

La prueba de velocidad de sedimentación globular (VSG) se realizó mediante el proceso de sedimentación en sangre empleando tubo de Wintrobe con sangre homogeneizada. El tiempo de lectura para registro de VSG ocurre en 1 hr. El método se encuentra avalado en el Departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cardiología por la certificación en la Norma ISO-9001-2000.

El volumen plaquetario medio se obtiene mediante el procedimiento automatizado durante el estudio de la biometría hemática en el equipo Coulter-Gen' s ®

Para la determinación de Hemoglobina Glucosilada (HgAc1%) se utilizó el sistema Roche/Hitachi® siguiendo el protocolo 2ⁱⁱⁱ (según el DCCT/INGSP): 4.8 – 5.9 de HbA1c, los cuales indican que los niveles superiores al intervalo de referencia establecido indican la existencia de una hiperglucemia durante un lapso mínimo de los 2 a 3 meses precedentes. Los pacientes diabéticos con niveles de HbA1c inferiores a 7% cumplen los objetivos fijados por la Asociación Americana de Diabetes.^{iv}

Recursos: Las muestras sanguíneas obtenidas para este estudio se procesaron en el laboratorio central y departamento de hematología y trombosis del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

X. VALIDACIÓN DE DATOS.

Para la validación de la información se utilizó estadística descriptiva, prueba de ANOVA para determinación de promedios, Chi cuadrada para determinación de prevalencias, prueba de Spearman para fuerzas de asociación, prueba U de Mannwithney para mediana y análisis multivariado de regresión lineal. Se utilizaró el paquete estadístico SPSS 10 para Windows 98

XI.- RESULTADOS

Se eligieron a un grupo de enfermos con antecedente de haber sufrido un síndrome coronario agudo (infarto del miocardio con y sin elevación del segmento ST) después de 6 meses del último evento coronario conocido con la intención de encontrar una condición libre de inflamación aguda; de igual manera se revisaron los expedientes para completar el resto de las variables a determinar. Los pacientes fueron capturados en el periodo comprendido agosto 2007 a junio 2008 durante su seguimiento en la consulta externa de cardiología adultos del Instituto Nacional de Cardiología. Al grupo de enfermos se les tomó una muestra de sangre para procesamiento de Biometría hemática, factor VIIIc, fibrinógeno y vW, la HgAc1% fue procesada en el laboratorio central de nuestro hospital.

Los controles se seleccionaron al azar siendo individuos sanos voluntarios como donadores de sangre. En los controles se obtuvieron solamente fibrinógeno y factor VIIIc. Este último grupo fue sometido a una historia clínica completa de selección como donador, que incluye un interrogatorio dirigido y un examen clínico, de acuerdo a la norma oficial mexicana, y que sirve para corroborar que se encuentren libres de enfermedad, inflamación y otras alteraciones clínicas en el momento del estudio. También se corroboró que no estaban tomando medicamentos en el momento de la toma de la muestra.

Se estudiaron 233 individuos. De ellos, 140 fueron enfermos que asisten a la consulta externa del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y que representan el grupo de estudio, a saber: 25 mujeres y 115 hombres. Los 93 restantes fueron individuos sanos voluntarios que asistieron al banco de sangre del mismo instituto como donadores. En los 140 enfermos estudiados se determinaron las principales pruebas de laboratorio que constituyen el motivo de la investigación, en especial la actividad coagulométrica del factor VIIIc, fibrinógeno, velocidad de sedimentación globular y factor de von Willebrand, además de biometría hemática. Por diversos motivos, no fue posible conocer el grupo sanguíneo de la totalidad de este grupo inicial, por lo que el análisis estadístico sobre la participación del factor VIIIc como riesgo cardiovascular, se redujo al número de individuos que tenían el tipo sanguíneo conocido; para este análisis en particular, la cifra se ajustó a 106 pacientes y 60 controles. Con el objetivo de indagar la influencia de la diabetes en las variables estudiadas, en especial el factor VIII y el fibrinógeno, los 106 pacientes se dividieron en diabéticos y no diabéticos. En el primer subgrupo quedaron 32 y en el segundo 74 (Ver figura 14).

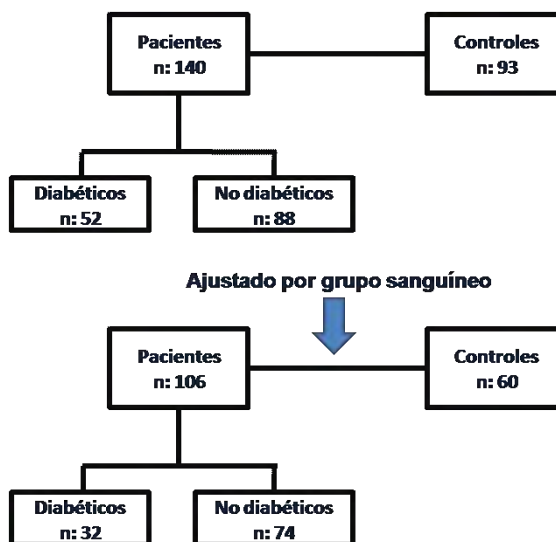


Figura 14. Población de estudio

XI.I DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

La edad de los 140 enfermos al momento del estudio fue de 57 ± 13.5 años. De ellos, la edad de los 115 hombres fue de 55.6 ± 13.25 y de las 25 mujeres 63.48 ± 12.97 años ($p=0.008$ ANOVA). La edad de los 93 controles fue de 34.6 ± 10.34 años; de ellos, la edad de los 57 hombres fue de 33.73 ± 10.08 y de las 36 mujeres 36.13 ± 10.73 años ($p=ns$). Se puede observar que la edad del grupo control es menor que la del grupo de los enfermos, con una diferencia significativa ($p<0.001$).

La edad al primer evento coronario agudo para todo el grupo de enfermos fue de 54.07 ± 12.57 años. Al considerar la edad al primer evento coronario para cada sexo, encontramos que en los hombres ocurrió a los 52.95 ± 12.54 años y en las mujeres a los 59.24 ± 11.6 años. La prueba de ANOVA muestra una diferencia significativa ($p=0.023$), en la que los hombres presentan el primer evento coronario a una edad más temprana que las mujeres.

Variable	Sexo	Enfermos (n=140)	
		Hombres n=115	Mujeres n=25
Edad (años)		55.6 ± 13.25	63.48 ± 12.97
		57 ± 13.5	$p= 0.008$
Edad al 1er evento		52.95 ± 12.54	59.24 ± 11.6
		54.07 ± 12.57	$p= 0.023$
fVIIIc%		110% (90-140)	144% (100.5-173)
		110% (94-147)	$p= 0.055$
VSG mm/hr		13.67 ± 11.02	18.3 ± 14.11
		14.53 ± 11.74	$p= ns$
Fg g/L		3.35g/L (2.7-4.1)	3.8g/L (2.85-4.75)
		3.4g/L (2.8-4.4)	$p= 0.077$
Leucocitos 10^3		6,650 (5,720-7,600)	7,000 (5,650-8,200)
		6,800 (5,600-7,900)	$p= ns$
Neutrófilos 10^3		4,000 (3,225-4,900)	4,200 (3,400-3,650)
		4,100 (3,312-	$p= ns$

		4,275)	
IMC	27 (25-29.3)		26 (24-27.65)
		26.5 (24.5-28.4)	p= 0.063
Creatinina(mg/dl)	1.12 (1.02-1.3)		0.9 (0.8-1.15)
		1.01 (0.91-1.23)	p<0.001
Previamente diabéticos (%)	38/115= 33%		14/25= 56%
		52/140= 37.1%	$\chi^2= 4.6$ p= 0.031
HgAc1(/%)	8 (7,37-10.3)		9 (8-10.8)
		8.5 (7.69-10.55)	p= ns
HTA(%)	81/115= 70.4%		22/25= 88%
		103/140= 73.6%	$\chi^2= 3.25$ p= 0.071
Dislipidemia (%)	79/115= 68.7%		19/25= 76%
		98/140= 70%	$\chi^2= 0.52$ p= ns
TTPa (segundos)	33.4 (31-37.2)		30.5 (28.8-33.45)
		31.9 (29.9-35.3)	p= 0.001

Tabla 4. Descripción general de los enfermos estudiados. Los resultados de la edad y VSG se muestran como promedio y desviación estándar y los del resto en medianas e intervalos.

Variable	Controles (n=93)	
	Hombres n= 57	Mujeres n= 36
Edad (años)	33.73 ± 10.08	36.38 ± 10.73
		34.66 ± 10.34
fVlllc %	102% (90-121)	105% (92.25-119.17)
		105% (91.2-120)
Fg g/L	2.8g/L (2.3-3.1)	3g/L (2.6-3.6)
		2.9g/L (2.5-3.3)

Tabla 5. Descripción general de los individuos que formaron en grupo control. Los resultados de la edad se muestran como promedio y desviación estándar y los del resto en medianas e intervalos.

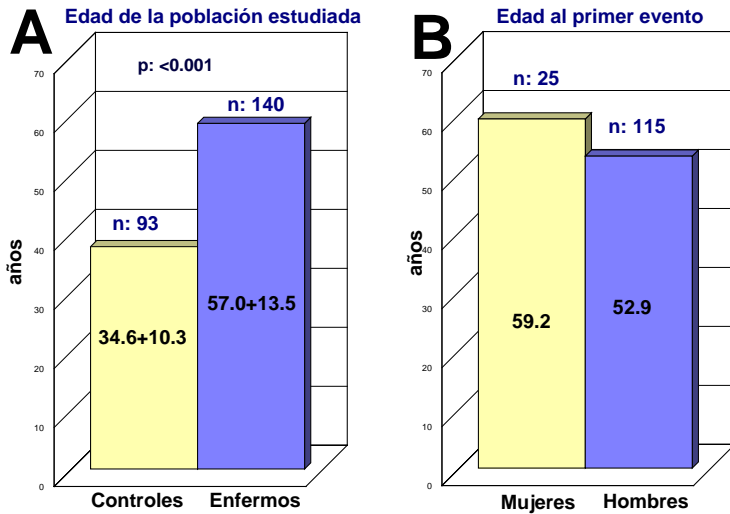


FIGURA 15. Edad de los enfermos con Infarto Agudo del Miocardio y de los controles sanos voluntarios. La figura muestra la edad promedio en los grupos originales de estudio. **A:** controles sanos voluntarios contra el grupo total de enfermos sobrevivientes de Infarto del Miocardio. **B:** Promedio de edad al momento del primer evento en el grupo de enfermos de acuerdo al sexo. *ANOVA.

Índice de masa corporal (IMC)

Se determinó el índice de masa corporal en el grupo de enfermos y se hizo una división por sexos. Los resultados muestran que tanto hombres como mujeres se encuentran con sobrepeso. El IMC fue de 27 (25 – 29.3) para los hombres y de 26 (24-27-6) para las mujeres (p=0.063).

Prevalencia de diabetes

La prevalencia de diabetes mellitus en los 140 enfermos fue de 37.1%. Se encontraron más diabéticos en el sexo femenino (14/25 = 56%), que en el sexo masculino (38/115 = 33%) y esta diferencia, calculada por χ^2 fue estadísticamente significativa (p=0.031).

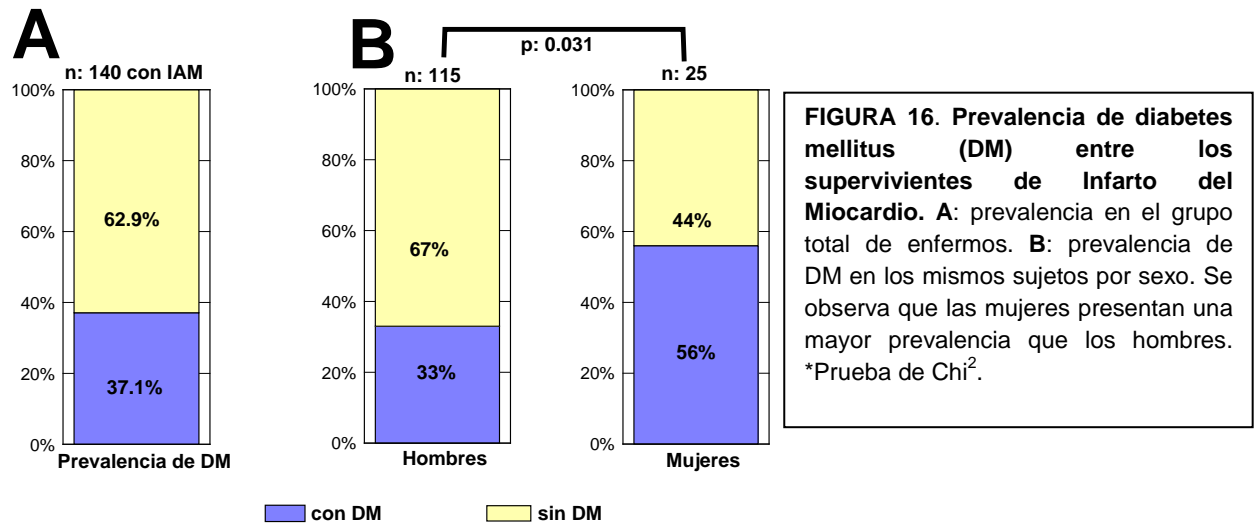


FIGURA 16. Prevalencia de diabetes mellitus (DM) entre los supervivientes de Infarto del Miocardio. A: prevalencia en el grupo total de enfermos. **B:** prevalencia de DM en los mismos sujetos por sexo. Se observa que las mujeres presentan una mayor prevalencia que los hombres. *Prueba de Chi².

Prevalencia de hipertensión arterial sistémica

La prevalencia de hipertensión arterial sistémica en los 140 enfermos fue de 73.6%. Se encontró mayor porcentaje de hipertensión arterial en el sexo femenino (88%) que en el masculino (70.4%), pero esta diferencia muestra una ligera tendencia, aún así el resultado no fue significativo (p=0.079).

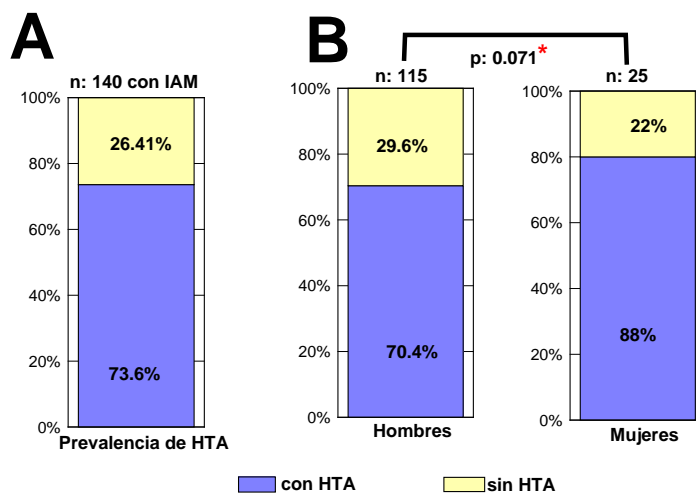


FIGURA 17: Prevalencia de hipertensión arterial sistémica (HTAS) entre los supervivientes de IAM. A: Grupo total de enfermos; la mayoría (73.6%) tenían HTAS. **B:** prevalencia de HTAS en los mismos sujetos por sexo; se observa que en las mujeres la tendencia es mayor que en los hombres. *Prueba de Chi².

Prevalencia de dislipidemia

La prevalencia de algún tipo de dislipidemia en los 140 enfermos fue de 70%. Al hacer el análisis por sexo, observamos que entre las mujeres hay una prevalencia mayor de estas alteraciones, aunque no es significativamente diferente.

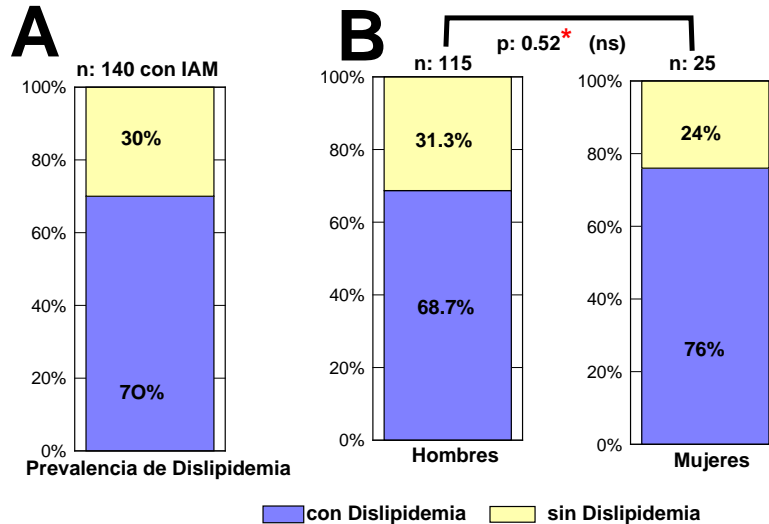


FIGURA 18: Prevalencia de dislipidemia entre los supervivientes de IAM. A: muestra el grupo total de enfermos estudiados; la mayoría padecen dislipidemia. B: prevalencia de dislipidemia en los mismos sujetos por sexo, donde la prevalencia es similar y no presenta diferencia estadísticamente significativa. *Prueba de χ^2 .

Prevalencia de tabaquismo

La prevalencia del antecedente en el hábito tabáquico en los 140 enfermos fue de 50.7%, pero en el momento del estudio, el 46.4% habían dejado de fumar.

Al hacer el análisis del antecedente por sexo, observamos que el 53.9% de los hombres y el 36% de las mujeres habían fumado. Al momento del estudio, sólo 4.3% de los hombres y 4.0% de las mujeres continuaban con el hábito. El resto, 49.3%, nunca habían fumado.

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Tiempo de Tromboplastina Parcial activado

El TTPa fue de 33.4" (31-37.2) en los 115 enfermos varones y de 30.5" (28.8-33.45) en las enfermas mujeres. La diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.001$).

Se analizó el valor de TTPa por la edad a la que ocurrió el primer evento coronario. En los enfermos que tuvieron IAM antes de los 50 años de edad, fue de 33.1" (29.5 – 38), comparado con 32.9" (30.4 – 36.5) en aquellos que tuvieron el IAM después de los 50 años. No se encontró diferencia estadísticamente significativa.

El TTPa mostró una correlación positiva con en factor VIIIc, el fibrinógeno, el TP y el índice de masa corporal. Prueba de Spearman ($p < 0.001$)

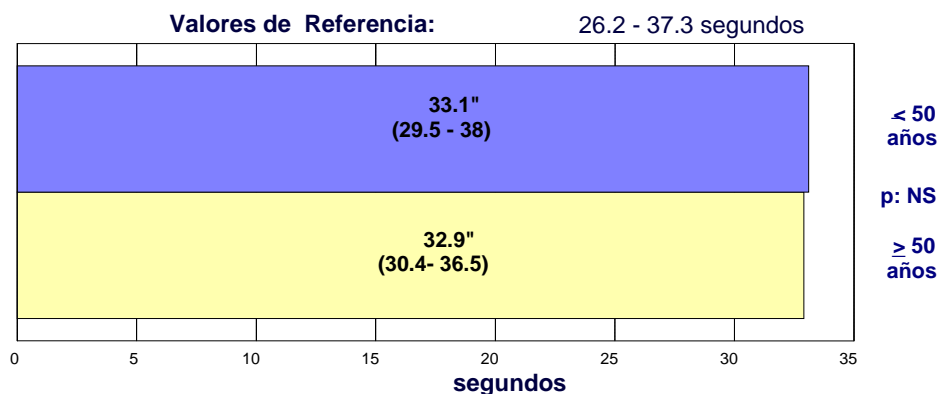


Figura 19: Tiempo de tromboplastina parcial activado de acuerdo a la edad en que ocurrió el primer evento coronario. No hay diferencia significativa.

Actividad procoagulante del factor VIII

La actividad del factor VIIIc en el grupo de enfermos fue de 110% (94.5 – 147%), en relación con el grupo control, que fue de 105% (91.25-120.0). Mediante la prueba U de Mann-Whitney se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.006$). En las mujeres la actividad de factor VIIIc fue mayor que en los hombres (144% vs 110%) con una p 0.055.

En los controles se calculó la actividad del factor VIIIc para determinar el punto de corte y definir a los individuos con incremento en la actividad de dicho factor. Para ello se estableció la percentila 95 que resultó en 160%. Por lo tanto, resultados por arriba de este valor se definieron como incremento de la actividad del factor VIIIc. De esta manera se estableció la prevalencia de esta anomalía en el grupo de enfermos motivo del estudio. Se encontraron 21 enfermos con actividad de factor VIIIc mayor de 160%, que representan el 19.8% del grupo. Entre los 60 controles se encontró una prevalencia de 5.4% de individuos con factor VIIIc mayor a 160%. La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa cuando se aplicó la prueba de χ^2 ($p=0.023$).

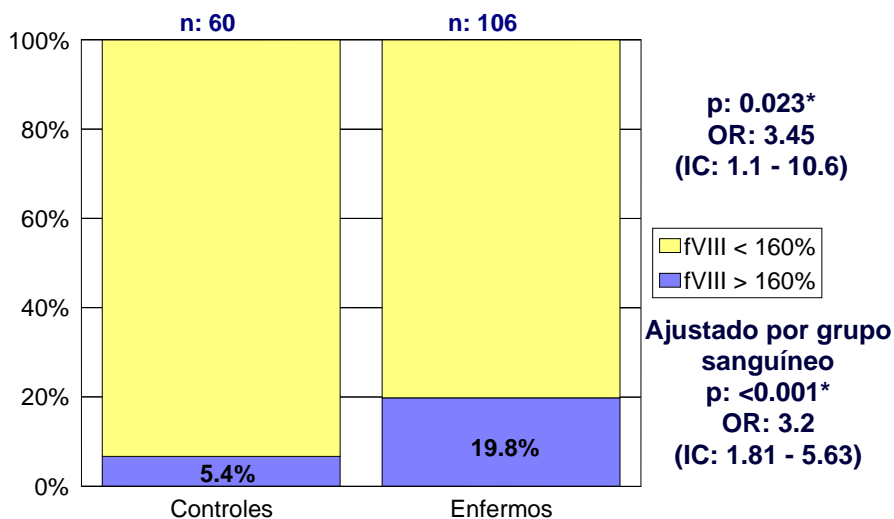


FIGURA 20. Prevalencia del incremento en la actividad procoagulante del fVIIIc entre enfermos y controles. El punto de corte se estableció con la percentila 95 del grupo control (>160% de actividad). Se puede observar que en el grupo de enfermos existen más individuos con incremento en la actividad del factor VIIIc. La diferencia con el grupo control es estadísticamente significativa. El riesgo de IAM en individuos con incremento en la actividad del fVIIIc es de 3.45. *Prueba de χ^2

De esta manera se calculó la OR, que resultó en 3.45 (IC 1.1-10.6). Al hacer el ajuste por grupo sanguíneo la p resultó aún más significativa ($p < 0.001$), con una OR de 3.2 (IC 1.81-5.63). Así, los resultados indican que en los individuos supervivientes de infarto del miocardio existe una mayor prevalencia en la actividad incrementada de factor VIIIc en relación a individuos sanos voluntarios.

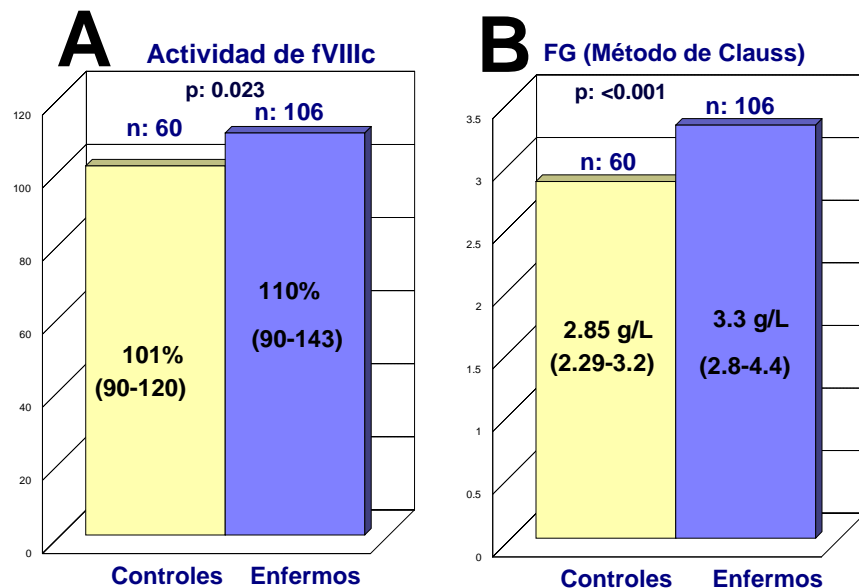
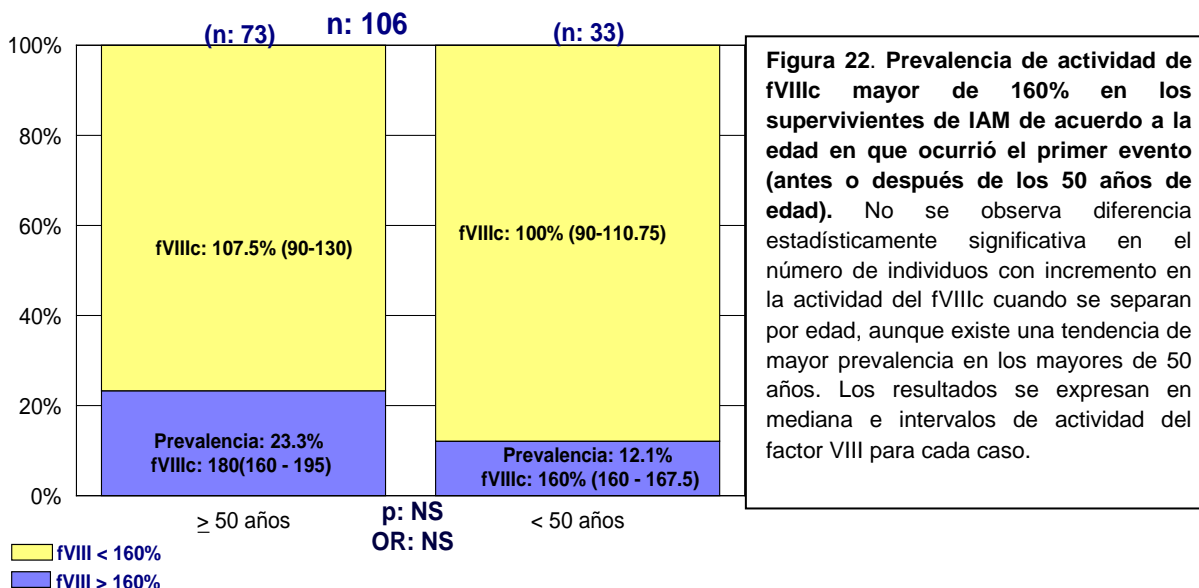


FIGURA 21. A: Supervivientes de IAM con tipo de sangre conocido, a los que se les dosificó la actividad de factor VIIIc. Este grupo de 106 enfermos con IAM y grupo sanguíneo conocido se tomó del grupo original de 140. Los resultados se expresan en mediana e intervalos de la actividad en los dos grupos estudiados (control y enfermos). **B:**, Mediana e intervalos de la concentración de Fg de Claus en los mismos grupos de controles y enfermos. Datos calculados con la U de Mann-Whitney.

Actividad de factor VIII de acuerdo a la edad.

Se formaron dos grupos de pacientes: Aquéllos en los que el primer evento coronario ocurrió antes de los 50 años de edad y otro en el que ocurrió después de los 50 años, con el propósito de indagar si la actividad de factor VIIIc podría ser diferente en cada uno de estos grupos etarios. Entre los individuos mayores de 50 años, la prevalencia de factor VIII incrementado fue mayor que entre los menores de esa edad (23.3% vs 12.1%), pero la diferencia no resultó significativa. El promedio en la actividad de factor VIIIc entre los que tenían el incremento fue de 180% en los mayores de 50 años y de 160% en menores de 50 años. Esos datos nos indican que es en los individuos que tienen infarto del miocardio después de los 50 años de edad en los que hay una tendencia a mayor prevalencia y actividad procoagulante de dicho factor.



Actividad de factor VIIIc ajustado por tipo sanguíneo.

Debido a que algunos estudios epidemiológicos han mostrado que la actividad del factor VIIIc es mayor en los individuos con grupo sanguíneo diferente al tipo O, hicimos un ajuste tomando en cuenta el tipo sanguíneo de los enfermos, con la intención de eliminar la influencia de éste sobre la actividad del factor VIIIc encontrada en ellos. Mediante esta maniobra también encontramos que los individuos mayores de 50 años de edad tienen mayor actividad de factor VIIIc que los menores de 50 años (121% vs 100%) y esta diferencia es significativa ($p=0.001$). Con ello se puede decir que la mayor actividad de factor VIIIc después de los 50 años de edad, es un hallazgo independiente del tipo sanguíneo.

TIPO SANGUINEO	No	fVIIIc (%)
A	30	125.5
B	10	130
O	65	100*

*Avs0, $p=0.039$ prueba de Kruskal Wallis. Un sólo sujeto AB = 126% de fVIII

Tabla 6. Promedio de actividad de factor VIIIc por grupo sanguíneo. El grupo sanguíneo A mostró tener un nivel de actividad de fVIIIc de 125%, el grupo sanguíneo B tuvo 130% de actividad y el grupo O+ fue el grupo sanguíneo predominante. Sólo hubo un paciente con grupo AB con un nivel de actividad 126%.

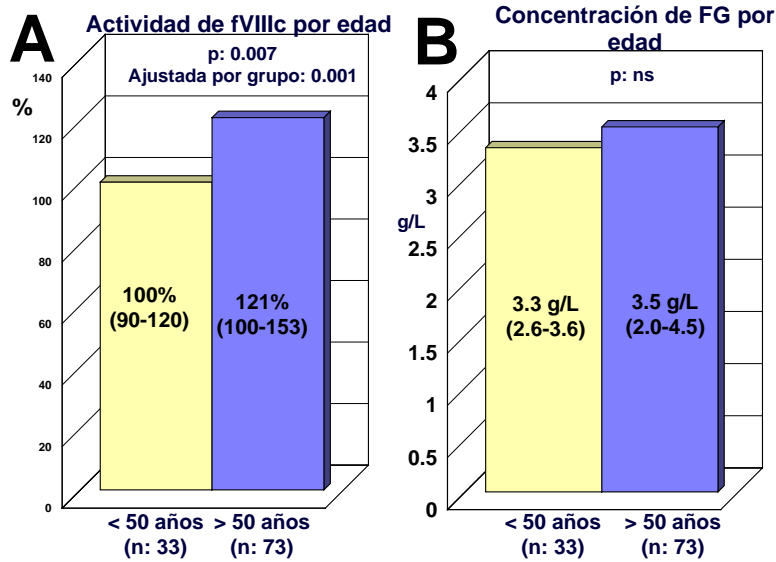


Figura 23. A y B: Actividad de factor VIIIc y concentración de fibrinógeno en supervivientes de IAM, de acuerdo a la edad en que ocurrió el primer evento. Los resultados se expresan en medianas e intervalos para cada caso.

Factor VIIIc y Diabetes Mellitus (DM).

Como se ha mencionado anteriormente, el 30% de los enfermos estudiados tenían diabetes mellitus; por ello uno de nuestros objetivos fue investigar si este trastorno metabólico tiene una influencia sobre la actividad procoagulante del factor VIIIc y su relación con la DM. Al comparar los pacientes con DM y sin DM, encontramos mayor actividad del factor VIIIc en el primer subgrupo 130% (108.5-160%) vs 100% (90-130%) y esta diferencia fue altamente significativa ($p < 0.001$), lo que parece indicar que la diabetes mellitus es un factor que incrementa la actividad de factor VIIIc en este grupo de enfermos. También encontramos que en el grupo de pacientes con DM hay una mayor prevalencia de individuos con incremento en la actividad del factor VIIIc comparada con los enfermos sin DM (34.4% vs 13.5%). La diferencia resultó significativa ($p = 0.01$), lo que significa que los individuos con diabetes tienen una OR 3.3 (1.2 – 9.05). Al hacer el ajuste por grupo sanguíneo, para eliminar la influencia que los grupos A y B tienen sobre el incremento del factor VIIIc, la diferencia se hace aún más significativa ($p = < 0.001$) y la OR se incrementa a 4.3 (2.5 – 7.2). (ver figura 24)

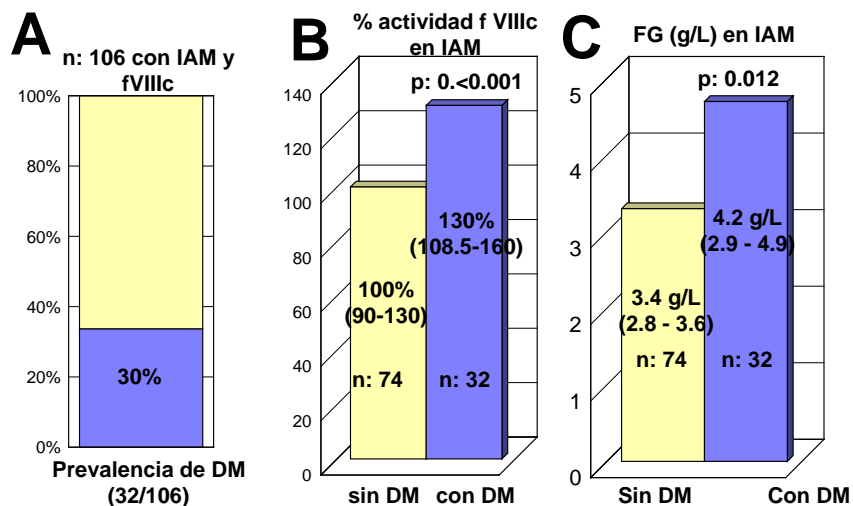
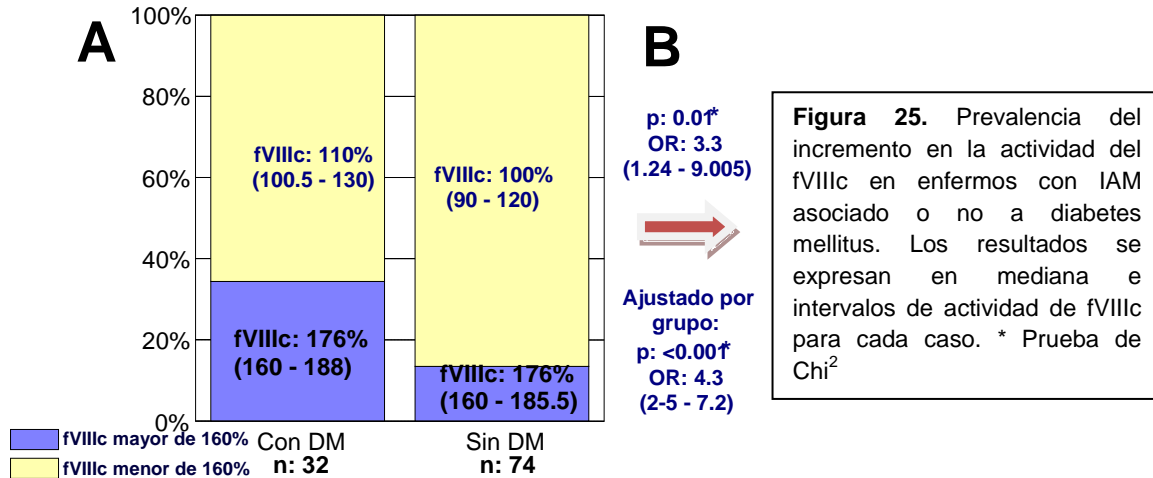
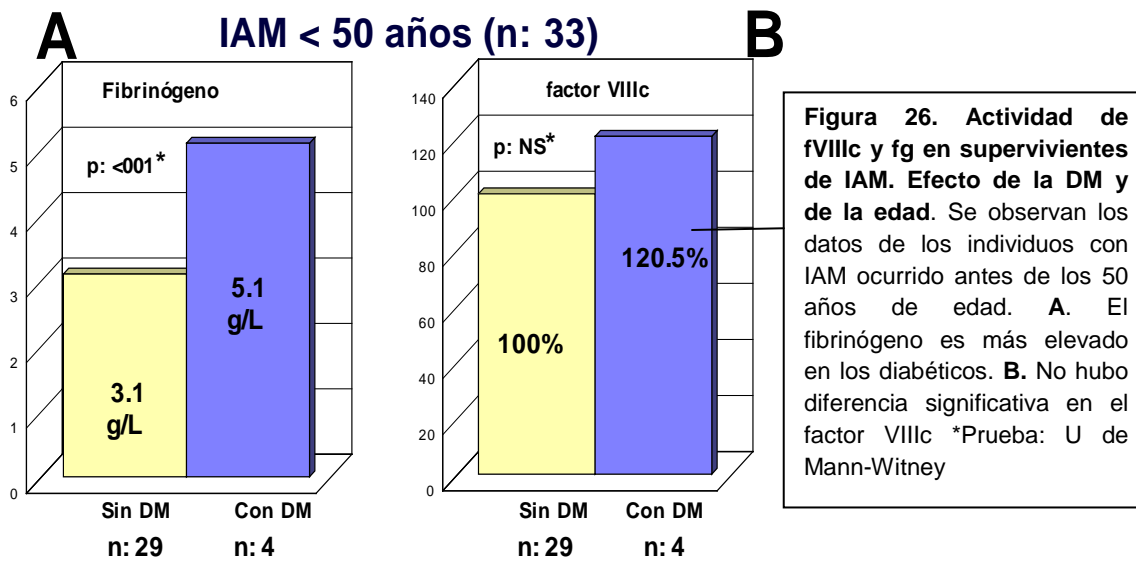


Figura 24. A. Se muestra la prevalencia de diabetes mellitus entre los 106 enfermos con IAM que tienen grupo sanguíneo conocido. **B.** Se compara la actividad de factor VIII en enfermos con y sin diabetes. **C.** se muestra el fibrinógeno en los mismos grupos de enfermos. En **B y C** los resultados se expresan en medianas e intervalos.



Prevalencia de la actividad de factor VIII en pacientes diabéticos e influencia de la edad

Para indagar si existe asociación entre la diabetes y el incremento del factor VIIIc en los individuos que tienen infarto antes o después de los 50 años de edad, calculamos la prevalencia de la actividad superior a 160% de dicho factor en individuos diabéticos y no diabéticos, cuando el primer evento ocurrió antes o después de los 50 años de edad. En general, encontramos que la prevalencia de factor VIIIc es mayor después de los 50 años, en especial en los enfermos diabéticos, grupo en el que se incrementa a 35.7%, en comparación del 25% en los menores de esa edad. Por el contrario, en los enfermos no diabéticos la prevalencia de factor VIIIc por arriba de 160% en los mayores de 50 años de edad es de 15.6%, comparada con 10.3% en los menores de 50 años de edad. (Figuras 26, 27, 28)



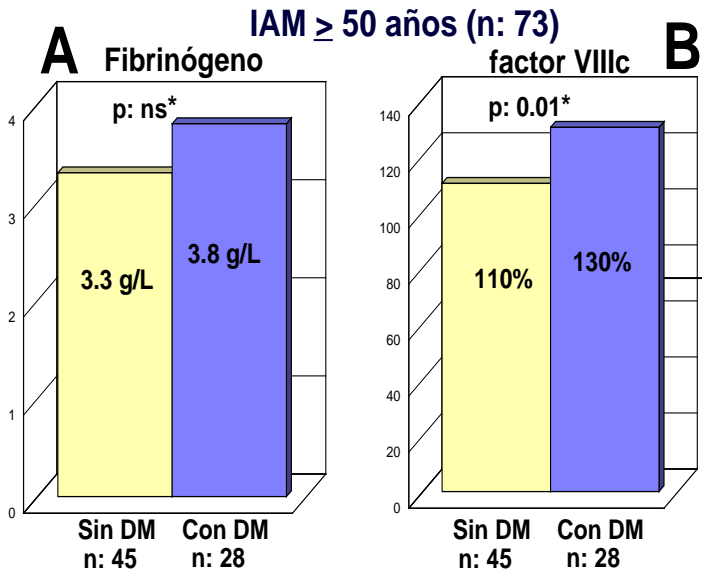


Figura 27. Actividad de fVIIIc y fibrinógeno en supervivientes de IAM. Efecto de la DM y de la edad. Se observan los datos de los individuos con IAM ocurrido después de los 50 años de edad. **A:** No hubo diferencia significativa en la concentración plasmática de fibrinógeno en este grupo. **B:** Los enfermos diabéticos tuvieron mayor actividad de fVIIIc.
Prueba: U de Mann-Whitney.

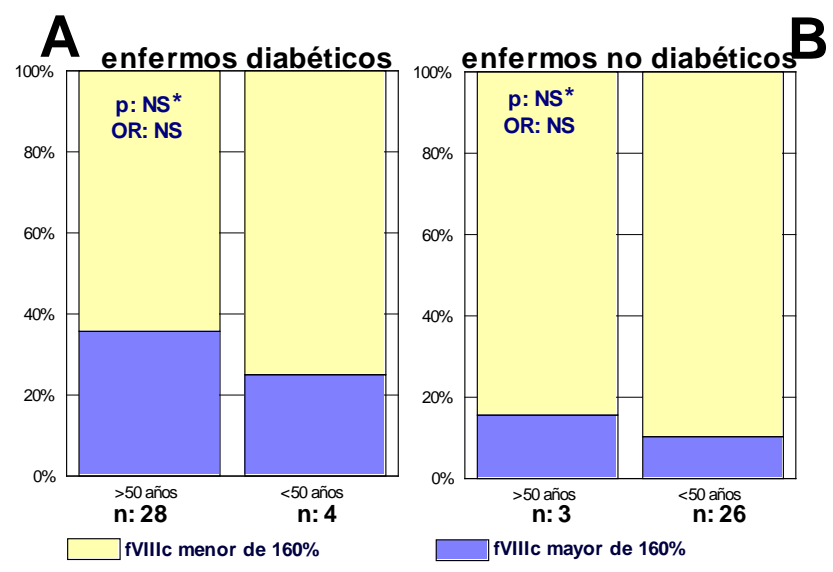


Figura 28. Prevalencia del incremento de la actividad del fVIIIc en enfermos con IAM asociado o no a diabetes mellitus. Influencia de la edad. **A:** se observa que entre los enfermos diabéticos con IAM ocurrido después de los 50 años de edad, la prevalencia de incremento del fVIIIc es mayor que en los diabéticos que tuvieron el IAM antes de esa edad. **B:** En los enfermos no diabéticos, el incremento del fVIIIc también es mayor en los que tuvieron el evento después de los 50 años, pero no con tanta frecuencia como en los diabéticos.

Hemoglobina glucosilada.

Para vigilar el control de la glucosa sanguínea, se determinó la hemoglobina glucosilada. En los lineamientos de la American Diabetes Association se han establecido los valores porcentuales de este analito para definir el estado que guarda la glucemia del enfermo diabético. De esa manera se logra establecer el control o descontrol glucémico. Los valores que definen cada uno de estos estados son: una cifra superior a 7% se considera descontrol diabético y un valor inferior a éste, se considera un buen control.

En nuestros enfermos, la mediana de hemoglobina glucosilada fue de 8% (7.37 – 10.3%) en los hombres y de 9% (8-10.8) en las mujeres, lo que indica que ambos grupos de pacientes no tenían un buen control de la diabetes, a juzgar por la Hb glucosilada, que permanecía por arriba de los valores de control glucémico que establecen los lineamientos. Las mujeres mostraron mayor descontrol glucémico, aunque la diferencia entre ambos géneros no fue significativa desde el punto de vista estadístico.

Fibrinógeno.

El fibrinógeno se encontró incrementado significativamente en el grupo total de enfermos en relación al grupo control. Cuando consideramos el grupo total de 140 enfermos, el fibrinógeno es de 3.4 g/L, comparado con 2.9 g/L en los 93 controles sanos voluntarios. Este valor de fibrinógeno incrementado en los enfermos es similar al encontrado por diversos estudios epidemiológicos publicados en los últimos años, que consideran 3.4 g/L como punto de corte para establecer un mayor riesgo para infarto agudo del miocardio.

El análisis del fibrinógeno de acuerdo al sexo de los 140 enfermos, encontramos que las 25 mujeres tienen un fibrinógeno de 3.8 g /L y los 115 hombres 3.35 g/L; la diferencia no es significativa ($p=0.077$), posiblemente por el número reducido de la muestra; sin embargo, esos valores coinciden con lo que se ha encontrado en otros estudios epidemiológicos, en que las mujeres tienen una concentración plasmática de fibrinógeno mayor que los hombres. El mismo fenómeno encontramos en el grupo control, pues el fibrinógeno en las 36 mujeres fue de 3.0 g/L, comparado con 2.8 g/L en los 57 varones del sexo masculino.

Ya hemos comentado que para evaluar adecuadamente la concentración del factor VIIIc, se requiere ajustar los datos al tipo sanguíneo. De los 140 enfermos estudiados, se conoció el tipo sanguíneo en 106, grupo en el que también se analizó el fibrinógeno, que resultó ser de 3.3 g/L; en los 60 controles que tenían grupo sanguíneo conocido, el fibrinógeno fue de 2.85 g/L. La diferencia fue estadísticamente significativa, con una $p<0.001$ calculada con la U de Mann-Whitney.

Los 73 enfermos que tuvieron el infarto agudo del miocardio después de los 50 años de edad tuvieron una concentración mayor de fibrinógeno, comparada con la de los enfermos que sufrieron el infarto antes de esa edad, aunque la diferencia no resultó estadísticamente significativa (3.5 g/L vs 3.3 g/L, respectivamente; $p=ns$). Los resultados en la concentración plasmática de fibrinógeno calculada en los sujetos con tipo de sangre conocido, fueron similares a los obtenidos en el grupo original de 140 enfermos y 93 controles.

Se encontró mayor incremento de fibrinógeno en los pacientes con diabetes mellitus que entre los pacientes que tuvieron IAM no asociado a esta entidad (4.2g/L vs 3.4g/L) respectivamente y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.012$).

Velocidad de sedimentación globular

Con el propósito de descartar que las alteraciones encontradas en el factor VIIIc ó en el fibrinógeno fueren independientes de inflamación se determinó la velocidad de sedimentación globular como indicador. Encontramos que los 115 varones del grupo original de enfermos tuvo una VSG promedio de 13.67 ± 11.02 mm/hr comparada con 18.3 ± 14.11 mm/hr. Observamos una diferencia entre ambos sexos, en que la mujeres tienen un promedio de VSG anormal, pues los valores de referencia en nuestra institución son menores de 12mm/hr La diferencia encontrada no fue significativa cuando se aplicó la prueba de anova.

Otros parámetros de laboratorio:

No se encontró alteración en la cifra total de leucocitos, neutrófilos ni creatinina en el grupo de enfermos. Los datos se muestran en la tabla demográfica (Ver tabla 4)

RESULTADOS DE VARIABLES CLÍNICAS

Además de las variables de laboratorio ya descritas, se estudió a los 106 individuos enfermos con el antecedente clínico de cardiopatía isquémica. Las variables utilizadas para este estudio contemplaron el número de eventos coronarios del individuo, el antecedente de haber recibido tratamiento de revascularización farmacológico, antecedente de revascularización mecánica con la colocación y el número de endoprótesis vasculares; finalmente describiremos solamente el número de arterias coronarias totales las cuales estaban involucradas en el último evento coronario. Es importante hacer mención que las cifras de prevalencia descritas se realiza por ajuste de tipo sanguíneo en los resultados.

En relación al número de eventos coronarios nuestros resultados demuestran que entre los 39 individuos que tuvieron 2 o más episodios agudos de isquemia coronaria, la prevalencia de factor VIIIc superior a 160%, fue mayor que la de los 67 enfermos que sólo sufrieron un evento coronario (28.2% vs 14.9% respectivamente); la diferencia, haciendo el ajuste por grupo sanguíneo, es significativa ($p: 0.003$) (Figura 29)

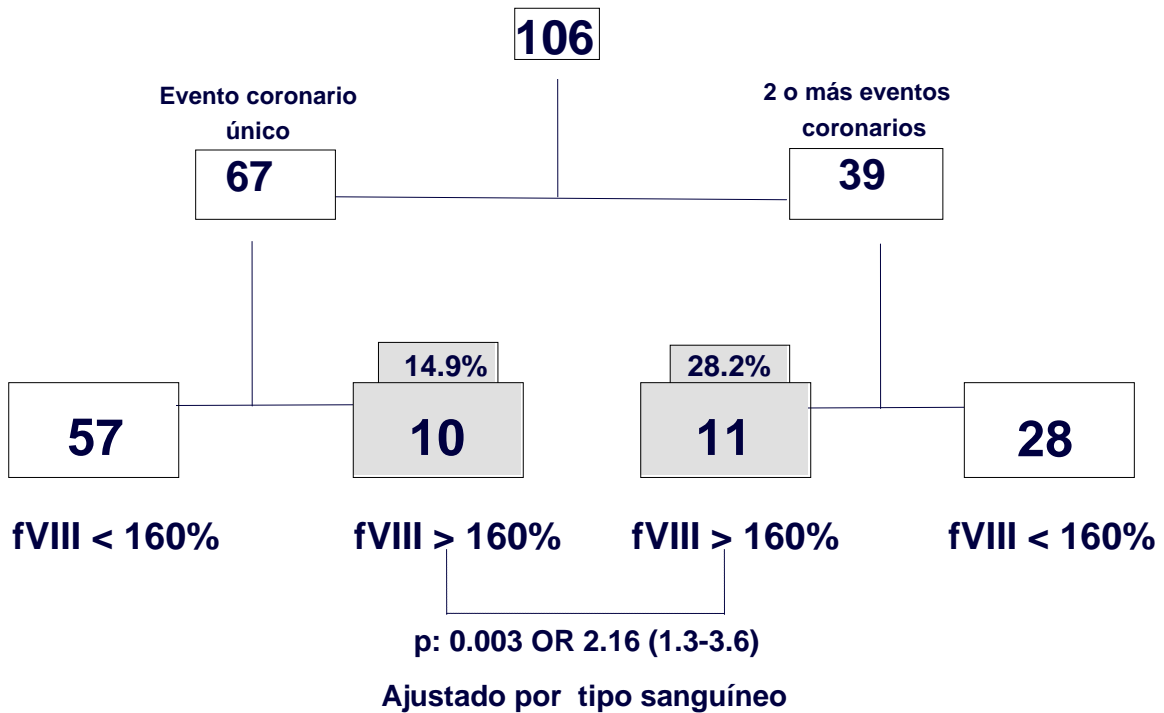


Figura 29. Relación de número de eventos coronarios y la actividad coagulométrica del fVIII. Se observa que en el grupo de enfermos con 2 o más eventos coronarios, la prevalencia del incremento del fVIII es mayor que en los que sólo sufrieron un evento.

Cuando buscamos si los eventos coronarios son más frecuentes en los individuos con actividad incrementada de factor VIIIc, encontramos que efectivamente ocurre de esta manera, pues de los 21 enfermos con más de 160% de actividad de factor VIIIc, el 54.4% tuvieron eventos coronarios recurrentes, en contra de un 32.9% de recurrencias entre los 85 enfermos que tenían factor VIIIc menor a 160%. Aquí también encontramos una diferencia significativa (p=0.003). (Figura 30)

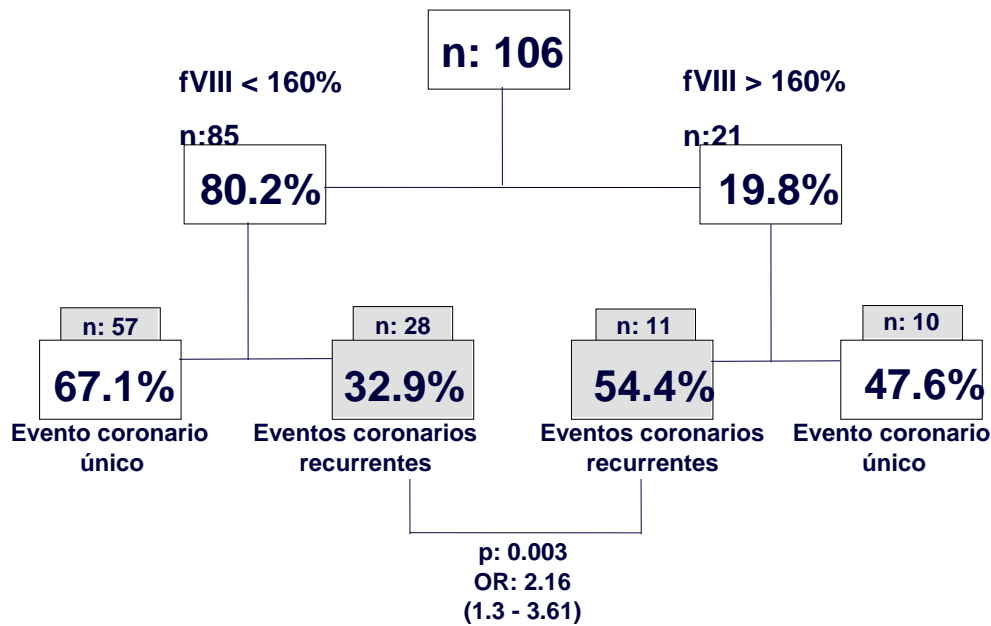


Figura 30. Actividad de factor VIIIc y recurrencia de eventos coronarios. Se observa que de los 106 enfermos estudiados, 21 tenían más de 160% de actividad procoagulante de factor VIII. De ellos, el 54.4% tuvieron eventos recurrentes, comparados con 32.9% entre los que tenían menos de 160% de actividad. La diferencia es significativa.

Se investigó la actividad de factor VIIIc de acuerdo al número de arterias coronarias dañadas. Los datos se obtuvieron de los reportes de coronariografía que se encuentran en el expediente clínico. Sólo no se encontraron los datos angiográficos de un enfermo. De los 105 pacientes con datos disponibles, 35 tenían lesionada una arteria coronaria, y la mayoría de los enfermos (n=70) tenían 2 o más vasos dañados. El 22.9% de éste último grupo tenían factor VIIIc mayor de 160% de actividad y sólo 14.2% de los que tenían un vaso dañado mostraron factor VIIIc incrementado. La diferencia entre estos grupos no fue significativa por lo que podemos considerar que en este estudio no logramos demostrar la influencia que el factor VIIIc pueda tener sobre la progresión y extensión coronaria de la aterosclerosis.

Con respecto al antecedente de haber recibido trombolisis farmacológica, encontramos que el 20.4% (n=19/93) no había recibido tratamiento de reperfusión farmacológica, mientras que sólo el 15.4% (n=2/13) sí tenían dicho antecedente.

El tratamiento de reperfusión mecánica con colocación de endoprótesis vascular lo describimos en aquellos pacientes quienes en su último evento habían sido tratados con tan sólo una endoprótesis, o más de una endoprótesis totales. Encontramos que el 15.4% (n=4/26) recibieron

más de una endoprótesis, mientras que el 21.3% (n=17/80) tan sólo recibieron una endoprótesis. La prevalencia de endoprótesis entre ambas comparaciones no fue significativo.

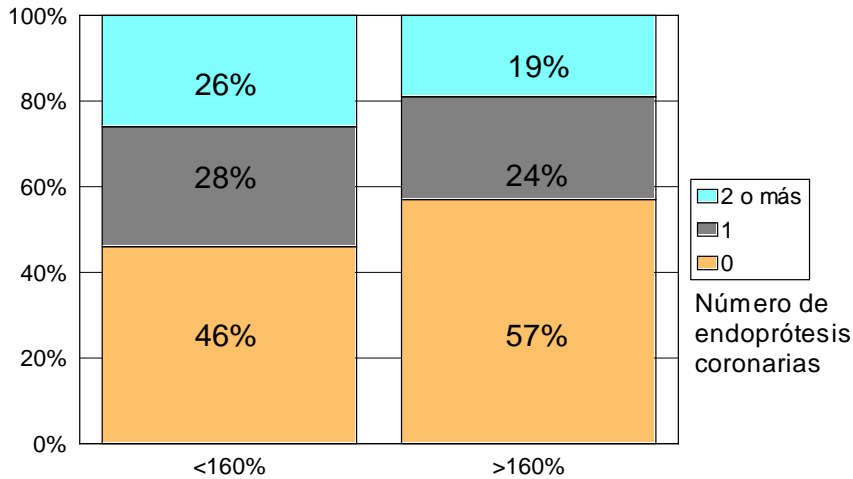


Figura 31. Número de prótesis endocoronarias en los enfermos con actividad de factor VIIIc superior o inferior a 160%. No se encontró ninguna relación.

Finalmente nuestro estudio describe la prevalencia de actividad en el factor VIIIc ajustada en percentilas con relación al número de vasos enfermos involucrados. Se obtuvieron los datos descriptivos del reporte de coronariografía y cateterismo en el expediente clínico, es importante aclarar que no describimos alteraciones de flujo coronario ni perfusión miocárdica, ya que no fue el motivo de nuestro estudio; nos limitamos a conocer el número de vasos afectados totales en el último evento coronario. Para fines más descriptivos, diseñamos esta prevalencia con aquellos enfermos quienes tenían una cifra mayor o menor a 160% de actividad de factor VIIIc en el momento de su último evento coronario. Aquéllos quienes tenían más de una arteria coronaria obstruída y una actividad de factor VIIIc mayor a 160% fue de 22.9% (n=16/70), mientras que el 77.1% (n=54/70) tenían más de un vaso dañado pero con niveles de factor VIIIc menor a 160%. Por otro lado, aquellos enfermos cuyo último evento coronario tenía evidencia angiográfica de un solo vaso dañado con niveles de factor VIIIc por arriba de 160% fue de 14.3% (n=5/35); llama la atención finalmente; que los enfermos cuyos niveles de factor VIIIc se registraron por debajo de 160% en la actividad de factor VIIIc y sólo una arteria involucrada en su último evento coronario fue de 88.7% (n=30/35). Prueba χ^2 (p=ns)

XI. II ANALISIS BIVARIADO Y FUERZAS DE ASOCIACION

CORRELACIONES DEL FACTOR VIIIc

Se obtuvo la correlación del factor VIIIc mediante análisis bivariado. Se encontró asociación con, nombrándolas de mayor a menor TTPa, TP, velocidad de sedimentación globular, fibrinógeno, plaquetas, e índice de masa corporal.

Tabla 7. Correlación de factor VIIIc.

Correlación de Factor VIIIc		
VARIABLE	COEFICIENTE DE CORRELACION	P
TTPa	-.404	p<0.001
TP	-.340	p<0.001
IMC	-.134	0.12
Plaquetas	.190	p<0.001
Fibrinógeno	.197	p<0.001
VSG	.262	p<0.001
Leucocitos	.109	0.030
Edad primer evento	.119	0.17

FUERZAS DE ASOCIACIÓN DEL FIBRINÓGENO:

Se encontró asociación significativa del fibrinógeno con vsg, leucocitos, creatinina, plaquetas, factor de Von Willebrand, TP, edad del primer evento. (p=<0.001)

Tabla 8. Correlación de fibrinógeno.

Correlación de Fibrinógeno		
VARIABLE	COEFICIENTE DE CORRELACION	P
TP paciente	-.123	0.14
Creatinina	.217	p<0.001
Edad 1er evento	.117	0.18
Leucocitos	.313	<0.001
VSG	.518	p<0.001
Plaquetas	.190	.002
Factor VW	.177	.006

FUERZA DE ASOCIACIÓN DE LA EDAD EN EL MOMENTO DEL ESTUDIO.

La edad del paciente en el momento del estudio correlacionó de manera importante con eda, FIB, PLQ, creatinina, VSG siendo la fuerza de asociación muy significativa. ($p < 0.001$)

Tabla 9. Correlación de edad actual

Correlación de Edad actual		
VARIABLE	COEFICIENTE DE CORRELACION	P
Creatinina	0.278	$p < 0.001$
Edad 1er evento	.920	$p < 0.001$
VSG	.230	$p < 0.001$
Plaquetas	-.294	$p < 0.001$
Fibrinógeno	.324	$p < 0.001$

FUERZA DE ASOCIACIÓN DE LA VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR

Tabla 10. Correlación de VSG

Correlación de VSG		
VARIABLE	COEFICIENTE DE CORRELACION	P
TP	-.130	$p < 0.001$
Edad 1er evento	.245	$p < 0.001$
Plaquetas	.295	$p < 0.001$
Leucocitos	.210	$P < 0.001$

Resultados de fVIII por quintiles de edad.

Se observa una tendencia directa de la actividad del fVII con la edad de los sujetos estudiados hasta el tercer quintil, que se pierde en los enfermos de más de 62.2 años. Aunque la diferencia del tercer quintil se mantiene con los dos últimos. **Figura 32.**

Se muestran los resultados más contundentes con relación a edad, fibrinógeno, VSG e IMC en las figuras (32 a 35 respectivamente)

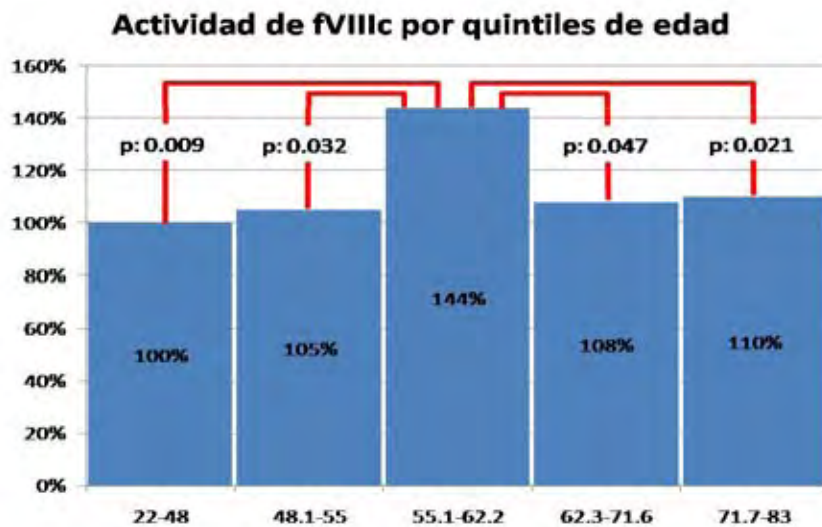


Figura 32.

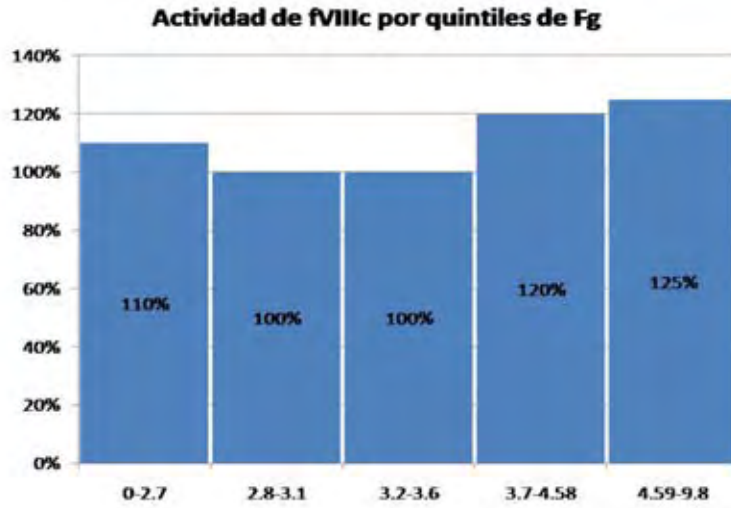


Figura 33.

Figura 33. Al hacer el análisis del factor VIIIc por fibrinógeno, observamos que la actividad del primero se incrementa cuando el fibrinógeno es superior a 3.6g/L, cifra que se ha considerado como factor de riesgo coronario.

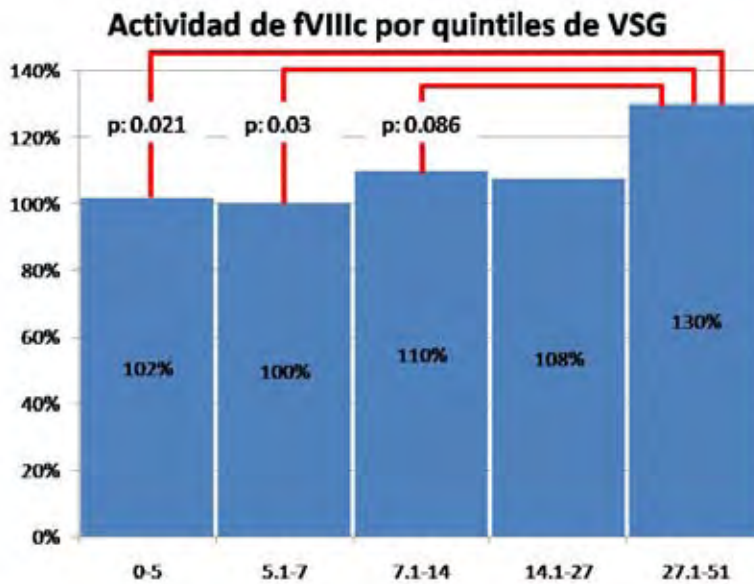


Figura 34

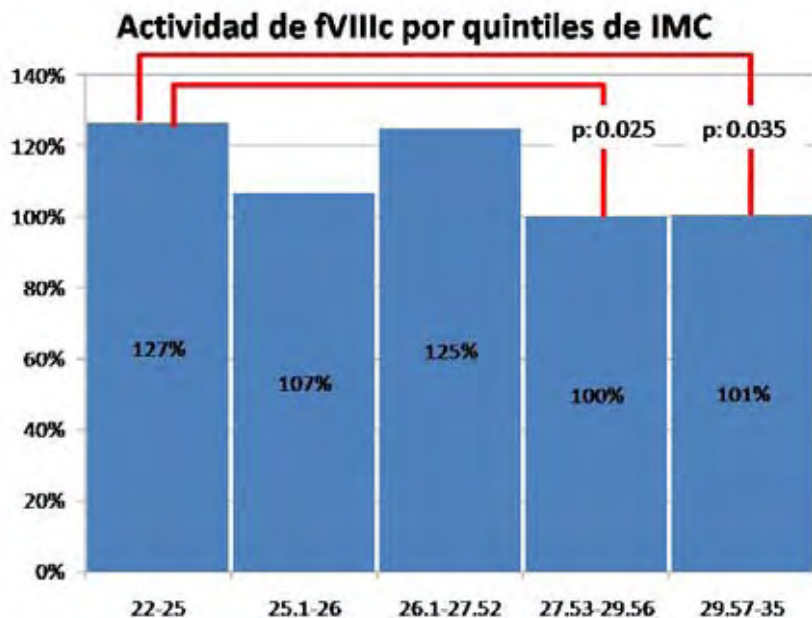


Figura 35

La actividad del factor VIIIc se encontró más baja en los dos quintiles superiores de la masa corporal, lo que parece indicar que los individuos con menos masa corporal tienen actividad de factor VIIIc superior a los primeros.

XI.III ANALISIS MULTIVARIADO

Con el propósito de conocer el poder de asociación de factor VIIIc con las diversas variables analizadas en el estudio, se hizo mediante el método estadístico un análisis multivariado. Encontramos que las asociaciones más consistentes del factor VIIIc se dieron con la VSG, la edad del primer evento y el índice de masa corporal. Resultó que la VSG contribuye con el 8.7% al incremento del factor VIIIc; la combinación VSG y edad aporta un 2.8%; y la suma de VSG, edad e IMC aportan 1.3%. En conjunto esas tres variables resultaron ser responsables del 12.8% de la actividad procoagulante del factor VIIIc.

XII.- DISCUSIÓN

Esta investigación se planeó con el fin de conocer si el factor VIII de la coagulación juega algún papel como factor de riesgo para el desarrollo de infarto del miocardio. Así, se estudiaron enfermos que habían sufrido este síndrome coronario agudo. La información clínica y las muestras de laboratorio se obtuvieron entre 6 y 12 meses después del último evento coronario; el objetivo fue que no existiera inflamación aguda secundaria a la aterotrombosis que ocasionó la lesión miocárdica durante la etapa aguda del infarto del miocardio y de esta manera eliminar sesgos en la determinación de fibrinógeno y factor VIIIc, que se sabe sufren un incremento durante la respuesta inflamatoria. Con esa maniobra se trató de obtener resultados confiables en los que no interfiriera algún tipo inflamación, atribuida al propio evento ó a los procedimientos diagnósticos ó terapéuticos que con frecuencia se realizan en estos enfermos, como son angioplastia, colocación de endoprótesis coronarias, revascularización farmacológica, revascularización quirúrgica y colocación de catéteres o punciones para tomas de muestras sanguíneas durante la estancia en

hospitalización; todos esos procedimientos pueden desencadenar diversos tipos de respuesta inflamatoria, como incremento de leucocitos, en especial neutrófilos, liberación de citocinas e incremento de diversas proteínas plasmáticas designadas genéricamente como reactantes de fase aguda. Así, los resultados de laboratorio de este estudio, en especial la cuenta de leucocitos, la velocidad de sedimentación globular, el factor VIIIc, el fibrinógeno, el TTPa y otros, se puede considerar que son representativos de un momento similar al que se encontraban los enfermos antes del desarrollo de la sintomatología aguda de los eventos coronarios. Con esto se pretende establecer si el factor VIIIc y el fibrinógeno están incrementados de manera independiente a la inflamación originada por el síndrome coronario agudo, para que puedan ser identificados como factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no podemos estar seguros de que no exista algún grado de inflamación, pues numerosos autores consideran que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria, como lo indican numerosos estudios de la última década. Si descartamos la inflamación aguda como causa de incremento del factor VIIIc y del fibrinógeno, podríamos considerar entonces que el incremento se debe a otra causa, entre las que se puede proponer la inflamación propia de la aterosclerosis o una determinante genética, que en nuestro estudio no exploramos, pero que abre la posibilidad a futuras investigaciones.

En cuanto a las características demográficas del grupo de estudio, vemos que nuestros enfermos estudiados se encuentran en la sexta década de la vida, época que la literatura señala como una edad de mayor riesgo de sufrir síndromes coronarios agudos. Al separar la edad por sexo, los resultados muestran que el primer evento coronario ocurrió a una edad más temprana entre los hombres que entre las mujeres (52.95 vs 59.24 años), datos que concuerdan con que el sexo masculino confiere mayor riesgo de sufrir infarto agudo del miocardio. Nos pareció que determinar la edad del primer evento coronario podría servirnos para clasificar dos grupos de enfermos que podrían tener una etiopatogenia diferente; esto es, estudiar los eventos coronarios ocurridos a una edad temprana y diferenciarlos de los ocurridos a una edad más avanzada. Esto es importante, porque en la literatura existen datos o sugerencias de que los factores de riesgo podrían ser diferentes en cada grupo de edad. Por ejemplo, diversos estudios muestran que el infarto del miocardio ocurrido antes de los 40 años de edad tiene características especiales, a saber: En este grupo con frecuencia la oclusión ocurre en un sólo vaso, a diferencia de lo que ocurre a edad más avanzada. En los jóvenes no se encuentran factores de riesgo tradicionales con tanta frecuencia como entre los individuos que tienen el primer evento coronario a edad más avanzada; entre los jóvenes con IAM, con frecuencia los vasos coronarios se encuentran sanos en la angiografía, mientras que en los que tienen más edad, es más frecuente encontrar enfermedad bi o trivascular; así es que se ha propuesto que la etiopatogenia de los síndromes coronarios agudos tienen mecanismos diferentes si ocurren a una edad más temprana.

No existe un acuerdo sobre la edad en la que hay que establecer la diferencia. Algunos autores mencionan que sea antes de los cuarenta años de edad, en tanto otros, han prolongado este límite por arriba de los 50 años de edad. Por ello, uno de nuestros objetivos fue conocer si el factor VIIIc es un factor de riesgo que influya más en alguno de estos grupos de edad. Más adelante discutiremos estos resultados, por ahora deseo dejar explicado el motivo por el que dividí la edad de los pacientes estudiados en esta forma.

Como se muestra en los resultados, el grupo de enfermos tiene una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales, en especial hipertensión arterial sistémica (73.6%) y dislipidemia (70%) y esta prevalencia es aún mayor en el sexo femenino que en el masculino. Esto se puede considerar una tendencia ya que la prueba de Chi cuadrada no mostró una diferencia significativa. En el caso de la diabetes mellitus, como era de esperarse, se encontró una prevalencia de 37.1%, que claramente es superior en el sexo femenino (56% vs 36%), y en este

caso la prueba de Chi cuadrada sí pudo documentar una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.031$). Esto corrobora que los pacientes con enfermedad cardiovascular tienen una historia clínica en la que destacan los factores tradicionales de riesgo que en la literatura se han relacionado con enfermedad arterial coronaria.

También vemos que de la población que asiste al Instituto Nacional de Cardiología, son las mujeres en las que predominan estos factores de riesgo adquiridos.

Diversos trabajos publicados recientemente sugieren que el factor VIIIc podría ser un factor de riesgo cardiovascular. En este estudio encontramos que los enfermos supervivientes de infarto del miocardio tienen un incremento en la actividad del factor VIIIc, comparada con sujetos sanos voluntarios, y esta diferencia es estadísticamente significativa. Las limitaciones que podríamos tener radican en el hecho de que nuestros controles son más jóvenes que los enfermos, tal como se ha presentado en la sección de resultados.

En el grupo de enfermos encontramos que la actividad de factor VIIIc se incrementa con la edad, por lo menos hasta la séptima década de la vida, ya que en nuestro análisis por quintiles de edad claramente mostraron un aumento significativo de la actividad del factor VIIIc de un promedio de 100% en la tercera y cuarta década de la vida a un 144% en la sexta y séptima década de la vida. Después de los 62 años de edad no se sostiene el incremento de factor VIIIc pero tal vez nuestros resultados se deben al tamaño limitado de la población estudiada. Otros estudios han encontrado incremento del factor VIIIc a edades tan avanzadas como son los individuos centenariosⁱ.

Los mismos resultados encontramos cuando analizamos la actividad del factor VIIIc y la edad a la que ocurrió el primer evento coronario. La capacidad procoagulante de dicho factor se incrementa en los quintiles de edad desde 100% en aquellos individuos que sufrieron el primer evento coronario antes de los 46 años de edad, hasta 130% en los que sufrieron el primer evento en la sexta década de la vida. Por lo tanto parecería ser que la actividad procoagulante del factor VIIIc se incrementa con la edad. Algunos estudios realizados en individuos de edad avanzada han demostrado que en ellos existe un estado de hipercoagulabilidad por incremento del fibrinógeno, del factor VIIIc y de factor de Von Willebrand principalmenteⁱⁱ. Por otra parte, un estudio demostró que en individuos menores de 45 años de edad con enfermedad cardiovascular aterotrombótica, existe un incremento mayor en la actividad de varios factores de la coagulación entre ellos, el VIII, IX y XI, en relación a los individuos sanos voluntarios, pero no fueron comparados con enfermos de mayor edadⁱⁱⁱ.

Un hallazgo interesante de nuestro estudio es que la actividad del factor VIIIc muestra un incremento significativo en cada uno de los quintiles de la velocidad de sedimentación globular, lo que apoya la idea de que podría tratarse de la manifestaciones de un fenómeno inflamatorio. A mayor VSG, mayor actividad de factor VIIIc.

De hecho, en el análisis bivariado encontramos que las asociaciones del factor VIIIc más consistentes se dieron con la propia VSG y la edad. Sabemos que la VSG es uno de los marcadores de inflamación crónica y aguda, aunque hay otros marcadores con mejor sensibilidad y especificidad, como la PCR y algunas interleucinas. En esta tesis no se determinaron tales variables, porque no eran los objetivos primordiales de la investigación. Queda abierta la línea de estudio para explorar estas asociaciones en nuestro medio. El factor VIIIc muestra una tendencia a tener mayor actividad de acuerdo con el incremento en la concentración de fibrinógeno aunque la diferencia no resultó significativa. Esta asociación entre incremento de factor VIIIc y fibrinógeno puede explicarse con relativa facilidad porque ambos son reactantes de fase aguda.

Nuestros resultados apoyan el concepto de que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria, y parecen indicar que a mayor inflamación, mayor hipercoagulabilidad por el incremento de estos dos factores.

En contra de nuestra hipótesis inicial, no encontramos una relación directa entre la actividad del factor VIIIc y el índice de masa corporal. Se sabe que otros factores de riesgo cardiovascular como el colesterol y el fibrinógeno se incrementan en los individuos con mayor índice de masa corporal. Cabría esperar lo mismo para el factor VIIIc, pero nuestros resultados indican lo contrario ya que descubrimos mayor actividad en los individuos cuyo índice de masa corporal era menor de 26. Este hallazgo fue de un interés especial y pensamos que se debe a que en el momento del estudio, los enfermos ya habían disminuido de peso corporal como parte del tratamiento integral de la cardiopatía isquémica, pues iniciamos la recolección de datos clínicos y de laboratorio 6 meses después del último evento coronario.

El individuo que sobrevive a un evento coronario adquiere mayor conciencia para su vida futura, ello incluye la modificación en el estilo de vida que abarca aspectos dietéticos los cuales son fundamentales (principalmente en reducción de grasas saturadas e ingesta de sal), programas de reacondicionamiento físico y consecuentemente disminución de peso, así como la utilización de múltiples medicamentos que les disminuyen el peso corporal, por ejemplo, el empleo de diuréticos. Como es sabido, el conjunto de medidas propias de prevención secundaria en el contexto de la cardiopatía isquémica conllevan al paciente a la reducción de peso. Si este fuera el caso de los enfermos de nuestro estudio llegaríamos a la conclusión de que la reducción de peso no mejoró los niveles de factor VIIIc pero es una hipótesis que habrá que corroborar en estudios futuros.

De acuerdo con nuestros resultados, entre los individuos con una actividad de factor VIIIc >160% el riesgo de sufrir un síndrome coronario agudo es de 3.2 en relación con los que tienen valores menores de factor VIIIc.

Este riesgo se obtuvo una vez que se hizo el ajuste por tipo sanguíneo para eliminar la influencia de los tipos A y B, que se sabe están relacionados con mayor incremento de la actividad de factor VIIIc. Cuando analizamos la prevalencia de este incremento, claramente encontramos que entre los enfermos es 18.8% en tanto que los controles es sólo de 5.4%.

Con respecto a fibrinógeno, en nuestro estudio encontramos datos acordes con ese concepto que respalda la numerosa bibliografía sobre el tema. Observamos que en los 106 enfermos, el valor del fibrinógeno fue de 3.3 g/L, cifra superior a la que tuvieron los 60 controles de 2.85g/L. La diferencia fue estadísticamente significativa y confirma al fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular. La mediana de fibrinógeno en el grupo de enfermos no está por arriba del punto de corte que han establecido algunos autores para considerar el riesgo cardiovascular. El valor ha sido entre 3.4 y 3.5 en los diversos trabajos. La explicación por la que no hallamos un valor de fibrinógeno por arriba de las cifras que marca la literatura, podría ser que nuestra muestra no es suficiente para poner en evidencia este fenómeno.

En relación al fibrinógeno, en la introducción comentamos que es uno de los factores de coagulación cuyo incremento se ha asociado con más consistencia al riesgo para IAM.

Con relación a la edad y su interacción con fibrinógeno y factor VIIIc, quisimos conocer si la edad y la diabetes tienen influencia sobre la concentración de factor VIIIc en los individuos con infarto del miocardio. Nuestros datos indican que cuando el infarto agudo ocurre después de los 50 años de edad, son los enfermos diabéticos los que muestran la más alta concentración de factor VIIIc (prevalencia 37.5%); en cambio en los menores de 50 años de edad la prevalencia es de 25%.

Cuando el infarto ocurre en pacientes sin diabetes mellitus, la actividad de factor VIIIc tiene una prevalencia de 15.6% entre los mayores de 50 años de edad y de 10.3% en los menores de esa edad. Eso significa que los individuos por arriba de 50 años tienen factor VIIIc más alto que los menores de esa edad, y ese incremento es aún mayor cuando existe diabetes.

Parecer ser, por lo tanto, que la diabetes incrementa la actividad procoagulante del factor VIIIc en cualquier grupo de edad, pero hay una tendencia a que ese incremento sea mayor en los sujetos en que el infarto ocurre a edad más avanzada. Dicho de otra manera, entre los individuos diabéticos que sufren un infarto del miocardio después de los 50 años de edad, la prevalencia de incremento en la actividad procoagulante del factor VIIIc afecta a más de la tercera parte. Por el contrario, cuando el infarto del miocardio ocurre en individuos por debajo de los 50 años de edad, sólo 1 de cada 10 enfermos tienen incremento en la actividad del factor VIIIc. Eso parece indicar que la diabetes y el incremento del factor VIIIc a edad avanzada confieren un mayor riesgo para que ocurra infarto agudo del miocardio. Se sabe que la DM por sí sola es un factor de riesgo para ello, y nuestro estudio indica que el incremento en el factor VIIIc tendría una acción sinérgica con la diabetes para potenciar aún más el riesgo de aterotrombosis. Esto muestra cómo la combinación de factores de riesgo tradicionales con uno de los factores de riesgo emergentes, puede incrementar la posibilidad de sufrir síndromes coronarios agudos.

En este estudio no podemos explicar porque se encuentra el factor VIIIc incrementado en individuos que sufren IAM asociado a DM después de los 50 años de edad; una posible explicación puede ser el efecto inflamatorio de la diabetes, pero se requeriría una línea nueva de estudio para asociar marcadores específicos de inflamación con el factor VIIIc en este grupo especial de edad asociado a la alteración metabólica de la glucosa. Otra explicación podría ser que la inflamación propia de la aterosclerosis, se suma el efecto sinérgico de la diabetes para incrementar aún más los valores del factor VIIIc procoagulante. Los cálculos estadísticos no apoyan una diferencia contundente entre la prevalencia de factor VIIIc incrementado en los pacientes diabéticos que sufren IAM antes y después de los 50 años de edad, lo que parece indicar que es la diabetes la que de manera independiente incrementa el factor VIIIc a cualquier edad pero que éste fenómeno tiende a ser más acentuado cuando los síndromes coronarios ocurren después de los 50 años de edad.

Quisimos investigar si la actividad del factor VIIIc tiene alguna relación con el número de eventos coronarios. Como nuestros resultados indican, en el grupo de enfermos que tuvieron dos o más eventos coronarios, la prevalencia de individuos con más de 160% de actividad de factor VIIIc fue mayor, casi del doble, que el factor VIIIc incrementado en aquellos enfermos que habían tenido sólo un evento coronario y que no tuvieron recurrencia.

La diferencia, haciendo el ajuste al tipo de sangre, es significativa, lo que parece sugerir que efectivamente el incremento del factor VIIIc predispone a que haya mayor recurrencia de los síndromes coronarios agudos después del primer evento.

Una explicación podría ser que la hipercoagulabilidad dependiente del factor VIIIc condiciona mayores eventos de trombosis intracoronaria. Haciendo un enfoque diferente de esta misma relación, corroboramos que en más de la mitad de los pacientes con más de 160% de actividad de factor VIIIc tienen eventos coronarios recurrentes contra la tercera parte de aquéllos que tienen menos de 160% de actividad.

Nuevamente en esta comparación se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa. Al calcular la OR encontramos que los individuos con más de 160% de factor VIIIc tienen 2.16 veces más riesgo de sufrir eventos coronarios recurrentes que los que tienen una concentración menor del factor VIIIc.

Sin embargo ese comportamiento clínico no corresponde completamente al número de vasos dañados, pues no fue posible demostrar en nuestro estudio que el factor VIIIc procoagulante tuviese asociación sobre la magnitud del daño coronario. Parecería pues que el estado hipercoagulable por factor VIIIc incrementado, predispone más a eventos isquémicos independientemente del número de vasos dañados. Tampoco encontramos relación entre la actividad del factor VIIIc con número de endoprótesis coronarias que se colocaron.

En cuanto a la correlación del factor VIIIc con otras variables del estudio encontramos varias. En las que tuvieron mayor fuerza están el TTPa, el TP, el ÍMC, las plaquetas, el fibrinógeno y la velocidad de sedimentación globular. Es interesante notar que hay una fuerte asociación de factor VIIIc y el TTPa. Esto puede ser explicado porque la actividad del factor VIIIc se determina por un método coagulométrico que es el TTPa, en el que se emplea el plasma del enfermo mezclado con un plasma deficiente de factor VIIIc y se activa la coagulación mediante sílica micronizada para obtener el tiempo en el que aparece un coágulo de fibrina. El tiempo obtenido expresado en segundos, se convierte a actividad de factor VIIIc, por lo tanto es de esperar que el resultado del TTPa esté condicionado por la cantidad de factor VIIIc presente en el ensayo del laboratorio. Algo similar ocurre con la cantidad de fibrinógeno presente en la muestra del enfermo por lo que el resultado del TTPa tiene diversas condicionantes que deben de ser ajustadas para establecer una correlación confiable con cada una de ellas. En otros modelos experimentales, como en el cáncer, se ha encontrado que los valores cortos de TTPa correlacionan con una tendencia a la trombosis, lo que habla de un estado de hipercoagulabilidad en esa enfermedad, que en el laboratorio se manifiesta por un TTPa corto y en el que podrían participar incremento del fibrinógeno y factor VIIIc. Es probable que ocurra algo similar en los pacientes con aterosclerosis en los que la sangre tiene cambios que favorecen la trombosis arterial. De hecho, en algunos trabajos recientes se distinguen dos conceptos para explicar la trombosis sobre una placa aterosclerosa, a saber: la exposición de material trombogénico de la placa complicada y la respuesta hemostática incrementada por parte de la sangre que algunos autores en cardiología llaman "sangre hipercoagulable". En este estudio nuestros resultados sugieren que tal estado de hipercoagulabilidad en los pacientes con aterosclerosis podría depender entre otras muchas variables de la actividad procoagulante del factor VIIIc que aquí estudiamos. Caso contrario es el el tiempo de protrombina en el que no participa el factor VIIIc, sino que su valor depende, además de los factores V, VII, X y II además del fibrinógeno.

XIII.- CONCLUSIONES

1.- La actividad procoagulante del factor VIII se encuentra incrementada en supervivientes de infarto agudo del miocardio, comparada con controles sanos voluntarios, independientemente del tipo sanguíneo.

2.- La prevalencia del incremento en la actividad procoagulante del factor VIII tiene tendencia a ser mayor en los individuos que sufren el primer infarto del miocardio después de los 50 años de edad.

3.- El primer evento de infarto de miocardio ocurre a edad más temprana en los hombres que en las mujeres.

4.- En nuestro medio, el incremento en la actividad procoagulante del factor VIII es mayor en los individuos con los tipos sanguíneos A y B, y este hallazgo es acorde con lo encontrado en otros grupos raciales.

5.- La actividad procoagulante del factor VIII se incrementa progresivamente con la edad de manera significativa hasta la séptima década de la vida.

6.- La diabetes mellitus tiene un efecto sinérgico sobre la edad para incrementar la actividad procoagulante del factor VIII en individuos con infarto del miocardio.

7.- El incremento de la actividad procoagulante del factor VIII que se observa en supervivientes de infarto agudo del miocardio es más acentuado en los individuos en que esta entidad se asocia a diabetes mellitus descontrolada.

8.- Los individuos diabéticos que sufren infarto agudo del miocardio después de los 50 años de edad son los que muestran mayor incremento en la actividad procoagulante del factor VIII.

9.- En contraste, los individuos no diabéticos que sufren un infarto agudo del miocardio antes de los 50 años de edad son los que tienen la prevalencia más baja del incremento en la actividad procoagulante del factor VIII.

10.- En concordancia con otros estudios, en los individuos con cardiopatía isquémica de nuestro medio, la concentración plasmática de fibrinógeno se incrementa con la edad.

11.- Se corrobora en nuestra población que el fibrinógeno es un factor de riesgo cardiovascular, tal como lo indican numerosos estudios en otros grupos raciales.

12.- De manera similar a otros estudios, en nuestro medio son las mujeres las que muestran mayor incremento de fibrinógeno, tanto en la salud como en supervivientes de infarto del miocardio.

13.- Los individuos con menor índice de masa corporal muestran mayor actividad de factor VIIIc.

14.- El incremento en la actividad procoagulante del factor VIII se encuentra asociado a la VSG y la edad.

15.- Entre los individuos que han sufrido eventos coronarios recurrentes, el incremento en la actividad procoagulante del factor VIII tiene una prevalencia mayor.

16.- De manera similar, son los individuos con incremento en la actividad procoagulante del factor VIII, los que muestran mayor prevalencia de eventos coronarios recurrentes.

17.- La actividad procoagulante del factor VIII no muestra correlación con la necesidad de revascularización mediante endoprótesis coronarias.

XIV.- REFERENCIAS

¹ Wong ND, Wilson PW, Kannel WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1991; 115:687-693.

¹ Yusuf S, Reddy S, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases. Part I: General Considerations, the Epidemiologic Transition, Risk Factors, and Impact of Urbanization. *Circulation*. 2001; 104:2746-2753.

¹ Chockalingam A, Balaguer-Vinto. Impending Global Pandemic of Cardiovascular Diseases: Challenges and Opportunities for the Prevention and Control of Cardiovascular Diseases in Developing Countries and Economies in Transition. World Heart Federation. Barcelona: Prous Science; 1999.

¹ Izaguirre R. Breve historia del conocimiento de la hemostasis. En: Otero A M ed: Hemostasis y Trombosis 2^{ed}. Editorial Arena. Montevideo, 2007: 21-33.

¹ Berliner JA; Navab M, Fogelmann AM. Et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation and genetics. *Circulation* 1995; 91:2488-2496.

¹ Topol J E. Textbook of Cardiovascular Medicine 2nd ed. 2002. Atherosclerotic Biology and Epidemiology of Disease p3-14.

¹Palmer RM, Terrige AG, Moncada S. Nitric Oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:524-526.

¹ Tsao PS, Wang B, Buitrago R. et al. Nitric Oxide regulates monocyte chemotactic protein-1. *Circulation* 1997; 96: 934-940.

¹ Anggard E. Nitric Oxide: mediator, murderer and medicine. *Lancet* 1994; 343:1199-1206.

¹ Miner . Hoffhines A. The Discovery of Aspirin's Antithrombotic Effects. *Tex Heart Inst J* 2007;34:179-86.

¹ One hundred years of aspirin. David B Jack. *Lancet* 1997; 350: 437-39.

¹ Colman R W, Clowes Alexander W, George JN, Hirsh J, Marder VJ. Overview of Hemostasis. En: Colman RW, Hirsch J, Marder VJ et al. Editores. Hemostasis and Thrombosis. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia; 2001:3-16.

¹ Esper R J, Nordaby R et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovascular Diabetology* 2006. 5:4.

¹ Brass LF. The molecular basis of platelet activation. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al, Hematology: basic principles and practice. 4th edition. Elsevier: Philadelphia; 2005. p. 1899-914.

¹ A Seegmiller, MD, PhD, R Sarode, MD. Laboratory Evaluation of Platelet Function. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007 21; 731-742.

¹ Vischer UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2006 4: 1186–1193.

¹ Brummel-Ziedins K, Orfeo T, Swords Jenny N, Everse SJ, Mann K G. Blood Coagulation and Fibrinolysis. En: *Wintrobe's Clinical Hematology 11th edition*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia; 2004: 674-774

¹ Wilhelmssen L, Svardsudd K, Korsan-Bengsten K, et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311:501-5.

¹ Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1987; 258:1183-6.

¹ Chandler AB, Chapman I, Erhardt LR, et al. Coronary thrombosis in myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1974; 34:823-33.

¹ McFarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature*. 1964; 202:498-9.

¹ Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964; 145:1310-12.

¹ Hoffman M, Monroe D. Coagulation 2006: A modern View of Hemostasis. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007 21:1-11.

¹ *Atherothrombosis and Coronary Artery Disease*. Fuster V, Topol E, Nabel E. Second Edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia; 2005

¹ Leung WH, Lau cp, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemia patients. *Lancet* 1993; 341:1496-1500.

¹ Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*. 2000; 83:361-366.

¹ Ruberg F, Jane A Leopold, Loscalzo J. Atherothrombosis: Plaque instability and Thrombogenesis. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2002, 44 5 381-394.

¹ David G, Patrono C. Platelet Activation and Atherothrombosis. *N Engl Med* 2007; 357:2482-94.

¹ Grundy S. Cardiovascular and Metabolic Risk Factors: How Can We Improve Outcomes in the High- Risk Patient?. *The American Journal of Medicine* 2007 120, S3-S9.

¹ Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.

¹ Lee; Gregory Y. H. Lip. Effects of Lifestyle on Hemostasis, Fibrinolysis, and Platelet Reactivity. A systematic Review. Arch Intern Med 2003; 163: 163:2368-2392.

¹ García- Castillo, Jerjes Sánchez C, et al. Guías clínicas para el manejo del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. Sociedad Mexicana de Cardiología. Arch Cardiol Mex 2006; 76: S3.

¹ Chávez R. La Cardiopatía Coronaria en México y su Importancia Clínica, Epidemiológica y Preventiva. Arch Cardiol Mex. 2003; 73: 2.

¹ Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. Diabetes Care, 2005; 28, S1.

¹ Uwaifo G, Ratne RE. Differential Effects of Oral Hypoglycemic Agents on Glucose Control and Cardiovascular Risk. Am J Cardiol 2007; 99 (S): 51B-67B.

¹ Encuesta Nacional de Salud 2000.

¹ Goldstein D E, Little R R., Lorenz RA., Malone J et al. Test of Glycemia in Diabetes. Diabetes Care, 2004; 27, 7:1761-1773.

¹ Davidson Mayer B. How Do We Diagnose Diabetes and Measure Blood Glucose Control?. Diabetes Spectrum 2001; 14, 2.

¹ Sobel BE. Optimizing Cardiovascular Outcomes in Diabetes Mellitus. The American Journal of Medicine 2007; 120 9B: S3-S11.

¹ Brophy D, Martin R, Gehr T WB, Carr M. A hypothesis-generating study to evaluate platelet activity in diabetics with chronic kidney disease. Thrombosis Journal 2005; 3:3.

¹ The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-986.

¹ United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352:837-853.

¹ Lowe G. Circulation inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2005; 3:1618-1627.

¹ Allan T M, Dawson A. ABO Blood Groups and Ischaemic Heart Disease in Men. Br. Heart J., 1968; 30, 377-382.

¹ Jansson J-H, Nilsson T, Johnson O. Von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. Br Heart J 1991; 666: 351-5.

¹ Lowe GDO, MD, Fowkes FGR. et al. Blood Viscosity, Fibrinogen, and Activation of Coagulation and Leukocytes in Peripheral Arterial Disease and the Normal Population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 1993; 87:1915-1920.

¹ Danesh J, Collins R, Appleby P et al. Association of Fibrinogen, C-reactive Protein, Albumin, or leukocyte Count With Coronary Heart Disease. Meta-analyses of Prospective Studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-1482.

¹ Danesh j, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: and individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005, 14; 294 (22): 2848.

¹ Lowe GDO. Fibrinogen measurement to asses the risk of arterial thrombosis in individual patients: not yet. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2005; 3: 635-637.

¹ Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997 18; 96 (4):1102-8.

¹ Rumley A. Lowe GDO. et al. Factor VIII, von Willebrand factor and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly Heart Study. *British Journal of Haematology* 1999; 105: 110-116.

¹ Meade TW, Cooper, JA, Stirling, Howarth, DJ, Ruddock, V, Miller, GJ. Factor VIII, ABO blood group and the incidence of ischaemic heart disease. *British Journal of Haematology*, 1994; 88; 601-607.

¹ Folsom AR. Hemostatic Risk Factors for Atherothrombotic Disease: An Epidemiologic View. *Thromb Haemost* 2001; 366-73.

¹ Khan Salwa, Dickerman Joseph. Hereditary thrombophilia. *Thrombosis Journal* 2006, 4:15.

¹ Patek AJ, Taylor FHL: Hemophilia II. Some properties of a substance obtained from normal plasma effective in accelerating the clotting of hemophilic blood. *J Clin Invest* 1937; 16: 113–124.

¹ Hoffman. Hematology. Basic Principles and Practice Hoffman R. Benz Elsevier 4th Edition.

¹ Spronk H, van der Voort D, ten Cate H. Blood coagulation and the risk of Atherothrombosis: a complex relationship. *Thrombosis Journal* 2004, 2:12.

¹ Grant PJ. Is hypercoagulability an issue in arterial thrombosis? Yes. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2: 690-691.

¹ Reitsma PH. Is hypercoagulability an issue in arterial thrombosis? No. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2: 692-694.

¹ Doggen CJM, Rosendaal FR, Meijers J C. Levels of intrinsic coagulation factors and the risk of myocardial infarction among men: opposite and synergistic effects of factors XI and XII. *Blood* 2006;108:4045-4051.

¹ Rosendaal FR, Briët E, Stibbe J, van Herpen G, Leuven JA, Hofman A, Vandenbroucke JP. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol* 1990; 75 4: 525-30.

¹ Kulkarni R, Soucie MJ, Evatt BL, and the Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Prevalence and Risk Factors for Heart Disease Among Males with Hemophilia. *Am J Hematol* 2005; 79:36-42.

¹ Girolami A, Ruzzon E, Fabris F, Varvarikis C, Sartori R, Girolami B: Myocardial Infarction and Other Arterial Occlusions in Hemophilia A Patients. *Acta Hematol* 2006; 116:120-125.

¹ Paparounas K, Gotsi A, Galiatsou E, Kitsos A and Akritidis N. Increased levels of coagulation factor VIII in internal carotid artery occlusion. *European Journal of Neurology* 2006; 13: e7-e8

¹ Erkeköl OF, Ulu A, Numanoglu N and Akar N. High plasma levels of factor VIII: An important risk factor for isolated pulmonary embolism. *Respirology* 2006; 11: 70-74.

¹ Von Clauss A. Gerinnunphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematol* 1957; 237-246.

¹ Blanco A, Grosso S: Metodología de estudio del factor VIII. Método de coagulación en una etapa. En Kordich L, Ed: *Fundamentos para el manejo práctico en el laboratorio de hemostasia*. Talleres Gráficos de la Federación Bioquímica de Buenos Aires, 2003: 285-287.

¹ Junge W, Wilke B, Halabi A et al. Determination of reference intervals in adults for hemoglobin A1c (HbA1c). Poster presentation 18TH International Diabetes Federation Congress, Paris 2003.

¹ American Diabetes Association. Standards of Medical Care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1995; S1:8-15.

¹ Mari D, Mannucci PM, Coppola R, Bottasso B, Bauer KA, Rosenberg RD. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. *Blood* 1995;85:3144-9.

¹ Mari D, Coppola R, Provenzano R. Hemostasis factors and aging. *Exp Gerontol* 2008, 43:66-73.

¹ Glueck CJ, Munjal J, Aregawi D, Agloria M, Winiarska M, Khalil Q, Wang P. Thrombophilia-hypofibrinolysis and Atherothrombotic cardiovascular disease <or = age 45 years. *Transl Res* 2007 150:93-100.