



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

**FACTOR TISULAR Y SEVERIDAD DE
ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLE**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. LUIS GERARDO RODRÍGUEZ LOBATO

ASESORES DE TESIS:

DRA. AURORA DE LA PEÑA DÍAZ

DR. MARCO ANTONIO PEÑA DUQUE

PROFESOR TITULAR:

DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dra. Aurora de la Peña Díaz
Asesor de Tesis
Profesor Titular B, Facultad de Medicina UNAM
Doctora en Ciencias. Sistema Nacional de Investigadores Nivel I

Dr. Marco Antonio Peña Duque
Asesor de Tesis
Jefe de Servicio de Hemodinámica Instituto Nacional de Cardiología Ignacio
Chávez. Sistema Nacional de Investigadores Nivel I

Dr. Francisco Moreno Sánchez
Profesor Titular de Medicina Interna, Centro Médico ABC
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina UNAM

Dr. José Halabe Cherem
Jefe de la División de Educación e Investigación Médica, Centro Médico ABC
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina UNAM

Agradezco a mis papas y a mi hermana,
por todo su amor, comprensión y cariño.

A Benjamín por encontrar en ti a un gran amigo.

ÍNDICE

1. Resumen	1
2. Marco Teórico	3
3. Pregunta de Investigación	23
4. Justificación	24
5. Hipótesis	24
6. Objetivos	24
7. Materiales y Métodos	25
8. Análisis Estadístico	27
9. Resultados	28
10. Discusión	30
11. Conclusiones	35
12. Referencias	36

RESUMEN

Introducción: La aterosclerosis es una enfermedad vascular inflamatoria crónica. Recientemente se ha relacionado al sistema hemostático como modulador de aterosclerosis, especialmente al factor tisular (FT). Se ha observado un aumento de FT en síndromes coronarios agudos y en enfermedad arterial periférica. Mientras que otros autores han encontrado un incremento en el estado procoagulante en lesiones ateroscleróticas tempranas en comparación con lesiones coronarias avanzadas.

Métodos y Resultados: Se estudiaron a 99 pacientes con diagnóstico de angina estable. Se realizó angiografía coronaria encontrándose 37 con enfermedad coronaria univascular, 35 bivascular y 27 con trivascular. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la prevalencia de los factores de riesgo tradicionales de aterosclerosis coronaria. Los niveles de FT en univascular fue de 406.82 ± 215.74 pg/mL, bivascular de 366.62 ± 281.31 pg/mL, y trivascular de 182.99 ± 189.81 pg/mL, $p=0.001$. Se determinó una correlación negativa entre la concentración de FT y severidad de enfermedad coronaria ($r = -0.441$, $p < 0.001$).

Conclusiones: Los pacientes con angina estable y un menor número de lesiones ateroscleróticas significativas por angiografía, exhiben un incremento en la concentración sérica de FT.

Palabras clave: aterosclerosis, factor tisular, angina estable, enfermedad coronaria.

ABSTRACT

Background: Atherosclerosis is a chronic inflammatory vascular disease. In the last years the hemostatic system has been related as a modulator of atherosclerosis, particularly the tissue factor (TF). An increase of TF has been observed in acute coronary syndromes and peripheral arterial disease; nevertheless other authors, have found an enhanced procoagulant state in early atherosclerotic lesions comparing with advanced coronary lesions.

Methods and Results: The thesis was studied on a total of 99 patients diagnosed with stable angina. Coronary angiography was performed to all, finding univascular disease in 37 patients, bivascular in 35, and 27 with trivascular. There were no statistically significant differences between the prevalence of traditional risk factors of coronary atherosclerosis. The levels of TF were 406.82 ± 215.74 pg/mL in univascular disease, 366.62 ± 281.31 pg/mL in bivascular and 182.99 ± 189.81 pg/mL in trivascular $p=0.001$. A negative correlation was determined between the concentration of TF and severity of coronary artery disease ($r = -0.441$, $p < 0.001$).

Conclusions: Patients with stable angina and a lower number of significant atherosclerotic lesions by angiography, exhibit an increase in the serum concentration of TF

Key words: atherosclerosis, tissue factor, stable angina, coronary artery disease.

MARCO TÉORICO

ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis se caracteriza por lesiones a nivel de la íntima llamadas ateromas o placas ateroscleróticas que protruyen hacia el lumen de las arterias. La placa aterosclerótica consiste en una lesión elevada con un centro lipídico, predominantemente de colesterol y éster de colesterol, cubierto por una capa fibrosa. Estas placas ateroscleróticas pueden romperse, causando trombosis, o pueden debilitar la pared media generando aneurismas.

La aterosclerosis se ha presentado desde la antigüedad, al encontrarse en arterias de momias Egipcias. Anteriormente existía una gran controversia entre la descripción de Virchow quien veía a la aterosclerosis como una enfermedad proliferativa y Rokitsky quien creía que el ateroma provenía de la curación y reabsorción de los trombos¹.

Esta patología tiene un espectro clínico de presentación muy amplio, desde enfermedades cardíacas como infarto agudo al miocardio con y sin elevación del ST, angina inestable, angina estable, formación de aneurismas, y afección de otras arterias como estenosis de carótidas, o de arterias periféricas como las renales, mesentéricas, ilíacas, poplíteas y afección en cerebrales.

Epidemiología

Es una enfermedad que se presenta generalmente en poblaciones industrializadas, aunque se ha visto un incremento en países en vías de desarrollo.

En México según reportes del INEGI del 2007, la aterosclerosis juega un papel muy importante dentro de las principales causas de muerte en mujeres y hombres. Las enfermedades isquémicas cardíacas (10.7% mujeres y 11% hombres) se encuentran en un tercer lugar; las enfermedades cerebrovasculares ocupan un cuarto lugar en mujeres con 6.7% y en hombres el quinto lugar con 4.9%. Si sumamos los porcentajes de

enfermedades isquémicas cardíacas y cerebrovasculares, este número sobrepasa la causa principal de muerte en México que es de diabetes mellitus y el segundo lugar los tumores en general².

Estructura normal de la arteria. Tipos celulares que la conforman

El entender la patogénesis de la aterosclerosis requiere un conocimiento de su estructura y biología normal de la pared arterial³.

- **Células endoteliales:** la célula endotelial de la íntima constituye la superficie de contacto con la sangre. Es una superficie que mantiene en estado líquido la sangre, la cual se debe a la expresión de moléculas de heparán sulfato en su superficie. Este proteoglicano funciona como cofactor de antitrombina III, lo que causa un cambio conformacional que permite a este inhibidor su unión e inactivación de la trombina. La superficie de las células endoteliales contienen trombomodulina, la cual se une a la trombina y puede incrementar sus propiedades antitrombóticas al activar a las proteínas C y S. Pueden producir activadores de plasminógeno tisular y tipo urocinasa, las cuales catalizan la activación de plasminógeno a plasmina⁴.
- **Células de músculo liso vascular (CMLV):** es el segundo tipo celular más abundante en la pared arterial. Estas células pueden contraerse y relajarse y de esta manera controlar el flujo sanguíneo a través de las arterias, generalmente a nivel de las arteriolas musculares, sin embargo su contracción anormal puede causar vasoespasmo. Estas células sintetizan la matriz extracelular que juega un rol importante en la homeostasis vascular y la formación de placas ateroscleróticas. Pueden migrar y proliferar, contribuyendo a la formación de lesiones hiperplásicas en la íntima, incluyendo aterosclerosis y restenosis. La muerte de las CMLV pueden promover la desestabilización de las placas ateroscleróticas o favorecer la formación de aneurismas⁵.

Las arterias normales tienen una estructura trilaminar.

Túnica íntima o capa más interna: es delgada al inicio de la vida y se describe como una monocapa de células endoteliales, mientras que en adultos es una estructura más compleja y heterogénea. Esta monocapa tiene una membrana basal que contiene colágeno no fibrilar (colágeno tipo IV, laminina, fibronectina) y con el paso del tiempo, las arterias desarrollan una íntima de mayor complejidad al contener CMLV y colágeno fibrilar (tipo I y III)¹.

Lámina elástica interna: separa a la íntima de la túnica media.

Túnica media: se encuentra por debajo de la íntima y la lámina elástica interna. La media de las arterias elásticas como la aorta tiene capas formadas por CMLV, con campos de matriz extracelular rica en elastina. Esta estructura se encarga de almacenar la energía cinética de la sístole del ventrículo izquierdo a través de la pared de las grandes arterias. La capa media de las arterias musculares pequeñas contiene CMLV de una manera característica, ya que se encuentran rodeadas por matriz extracelular de una manera más continua que el arreglo lamelar. Las CMLV en las arterias normales rara vez proliferan³.

Lámina elástica externa: se une a la túnica media y la separa de la adventicia.

Adventicia: es la última capa y se encuentra compuesta de fibras de colágeno en un arreglo más flexible, en comparación con la íntima. En esta capa podemos encontrar a los vasa vasorum y las terminaciones nerviosas. Los tipos celulares que se encuentran son fibroblastos y mastocitos³.

Inicio de la aterosclerosis:

- **Acumulación extracelular de lípidos:** una dieta aterogénica, rica en colesterol y grasa saturada, produce una acumulación de lipoproteínas en la íntima⁶. Estas lipoproteínas tienden a coalescer en agregados junto con proteoglicanos en la íntima. Las lipoproteínas y proteoglicanos son susceptibles a modificaciones químicas y oxidativas, lo cual contribuye al inicio de la aterosclerosis. Otros estudios sugieren que el aumento de la permeabilidad en algunos sitios de la monocapa endotelial tienen predilección por las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Podría contribuir al estrés oxidativo las oxidasa NADH/NADPH expresadas en células vasculares, las lipooxigenasas en leucocitos o las mieloperoxidasas⁶.
- **Reclutamiento de leucocitos:** el reclutamiento y la acumulación de leucocitos también ocurre durante el inicio de las lesiones. La célula endotelial normal generalmente resiste la adherencia de los leucocitos. Después del inicio de la hipercolesterolemia, los leucocitos se adhieren al endotelio y se pueden desplazar a través de las células endoteliales o pueden penetrar las células endoteliales (transición), para poder alcanzar la íntima, donde comienzan a acumular lípidos y convertirse en células espumosas⁷. La expresión de algunas moléculas de adhesión leucocitaria en la superficie endotelial regula la adherencia de monocitos y linfocitos T al endotelio⁸. Entre estas moléculas de adhesión existen dos categorías, la superfamilia de las inmunoglobulinas donde se incluye VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1 o CD 106), la cual tiene una importancia en el inicio de la aterosclerosis, ya que interactúa con la integrina VLA-4 (very late antigen 4), la cual se expresa únicamente en los leucocitos que se acumulan en la placa de ateroma. Otras moléculas incluyen ICAM-1 (intercelular adhesion molecule 1). La otra categoría de moléculas de adhesión la constituye las selectinas. E-selectina (endotelial) tiene poca importancia en la aterosclerosis, ya que recluta polimorfonucleares, los cuales juegan un pobre papel en la aterosclerosis. P-selectina (plaquetaria) tiene un rol

de mayor importancia en la aterosclerosis, esta puede ayudar a la unión y rodamiento de los leucocitos sobre el endotelio. Ya que los leucocitos se encuentran adheridos al endotelio vascular iniciaran la migración hacia la pared vascular por las señales generadas por quimiocinas^{9,10}. Entre estas las más importantes se encuentran MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1 o CCL2), la cual es producida por el endotelio y CMLV en respuesta a las lipoproteínas oxidadas. También participa la interleucina-8 (IL-8) (CXCL8), una quimiocina que se une a CXCR2 leucocitaria. Existen otras quimiocinas selectivas de linfocitos como IP-10 o CXCL10, I-TAC o CXCL11 y MIG o CXCL9¹¹.

- **Formación de lesiones focales:** la ubicación espacial de las placas ateroscleróticas es desafiante. Se sabe que los factores de riesgo afectan todo el endotelio vascular del cuerpo humano. La localización de algunos sitios predilectos para formación de ateromas como las porciones proximales de algunas arterias, o posterior a bifurcaciones orientan a una base hidrodinámica. Las arterias con pocas ramas como la mamaria interna y la radial experimentan poca formación de placas ateroscleróticas. El flujo local alterado puede generar alteraciones en el inicio de la aterosclerosis. El flujo laminar tiene mecanismos homeostáticos antiaterogénicos como el aumento en la producción de superóxido dismutasa y de la sintasa de óxido nítrico, ya que pueden disminuir el estrés oxidativo, catabolizar el anión superóxido y producir vasodilatación endógena a través del óxido nítrico, respectivamente¹². El óxido nítrico ejerce su efecto anti-inflamatorio al impedir la expresión, con la regulación transcripcional, del factor nuclear kappa B (NF-KB), el cual se encuentra relacionado con respuestas inflamatorias y en aterogénesis. Pero el endotelio que sufre de flujos turbulentos puede aumentar la expresión de algunos genes aterogénicos¹³.
- **Acumulación intracelular de lípidos (formación de células espumosas):** el monocito que se encuentra en la íntima, comienza acumular lípidos intracelulares, transformándose en una célula espumosa. Los receptores scavenger son los encargados de acumular LDL intracelulares. Estos receptores

unen a lipoproteínas modificadas y participan en su internalización¹⁴. Existen otros receptores como CD36 y macrosialina que se unen preferentemente a LDL oxidadas. Ya que los monocitos se transformaron en macrófagos espumosos, estos pueden replicarse con la ayuda de M-CSF (macrophage colony-stimulating factor), IL-3, GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulatory factor). Hasta este punto se incluye la formación de estrías grasas, que es el precursor de las placas de ateroma complejas³.

Evolución del ateroma:

- **Inmunidad innata y adaptativa (mecanismos de inflamación en aterogénesis):** Inmunidad innata: los macrófagos espumosos sirven como reservorios de lípidos y producen mediadores proinflamatorios como citocinas, quimiocinas y especies reactivas de oxígeno como anión superóxido. Todos estos mediadores pueden promover el proceso inflamatorio en la placa aterosclerótica y de esta manera contribuir en la progresión de las lesiones¹⁵. La inmunidad adaptativa se caracteriza por la presentación de antígenos como lipoproteínas modificadas, β 2-glicoproteína Ib y agentes infecciosos¹⁶. Las células presentadoras de antígeno como macrófagos, células dendríticas y células endoteliales permiten la interacción entre los antígenos y las células T, para su futura activación. Las células T activadas pueden secretar múltiples citocinas que modulan la aterogénesis. Las células Th1 y la producción de citocinas proinflamatorias como IFN γ , linfotoxina, ligando de CD40 y TNF α , las cuales pueden activar las células de la pared vascular, desestabilizar la placa e incrementar su trombogenicidad. Las células Th2 producen IL-10, la cual puede inhibir la inflamación en la aterogénesis. Los linfocitos T CD8 pueden expresar ligando de Fas que promueven apoptosis de las CMLV, endotelio y macrófagos, con lo cual contribuye a la progresión y complicación de las placas ateroscleróticas¹⁷.

- **Migración y proliferación de células de músculo liso:** algunas de las CMLV pueden llegar a la pared arterial desde edades tempranas, otras se acumulan en las placas de ateroma después de reclutarse en la media y migrar hacia la íntima o a través de precursores sanguíneos. Dentro de las quimiocinas encargadas de reclutar CMLV se encuentran PDGF (platelet-derived growth factor), la cual es secretada por macrófagos activados y sobreexpresada en placas ateroscleróticas. Ya dentro de la placa las CMLV pueden multiplicarse, pero estas células exhiben un fenotipo menos maduro. La acumulación de CMLV durante la aterosclerosis y el crecimiento de la íntima no se presenta de manera continua o lineal, sino que presenta crisis, o picos de crecimiento, replicación y migración¹⁷.
- **Muerte de células de músculo liso:** la muerte de las CMLV participa en las complicaciones de la placa. Pueden presentar apoptosis en respuesta a citocinas inflamatorias presentes en el ateroma. Algunas células T expresan ligando de Fas en su superficie, con lo cual puede incrementar la muerte celular¹⁸.
- **Matriz extracelular arterial:** conforma gran parte del volumen de la placa aterosclerótica avanzada. Dentro de las macromoléculas que se acumulan se encuentran: colágeno tipo I y III, proteoglicanos como versican, biglican, agregan y decorin, aunque también pueden acumularse fibras de elastina. Dentro los estímulos para una excesiva producción de colágeno por las CMLV, se encuentran PDGF y TFG- β . Es importante el rol que tienen las enzimas catabólicas de la matriz, conocidas como metaloproteinasas (MMPs), ya que es necesaria la disolución de matriz extracelular durante la migración de las CMLV, así como la importancia en la remodelación arterial que acompaña al crecimiento de la lesión. En las etapas tempranas en la formación de las lesiones ateroscleróticas, estas presentan un crecimiento hacia fuera o extrínseco en una dirección abluminal. Este crecimiento de la íntima permite un incremento en el calibre de la arteria, por lo cual se denomina remodelación positiva o crecimiento compensatorio³.

- **Angiogénesis:** las placas ateroscleróticas desarrollan sus propia microcirculación por migración y replicación endotelial, así como sobreexpresión de péptidos angiogénicos como VEGF (vascular endotelial growth factor), PlGF (placental growth factor) y oncostatin M. Toda esta microvasculatura puede crear una gran área para movilización de leucocitos, permite el crecimiento de la placa, suministra oxígeno y nutrientes. Esta microvasculatura es muy friable y puede sufrir rupturas, produciendo hemorragias y trombosis *in situ*, con la consiguiente proliferación de CMLV y acumulación de matriz extracelular¹⁹.
- **Mineralización:** las placas ateroscleróticas pueden desarrollar áreas de calcificación. Algunas subpoblaciones de CMLV pueden fomentar la calcificación al incrementar la secreción de citocinas como proteínas morfogenéticas óseas homólogas a TGF- β . El ligando del receptor activador de NF- κ B (RANKL) promueve la mineralización por CMLV a través de BNP4 (bone morphogenetic protein 4) y la transcripción del factor Runx-2 activado por mediadores inflamatorios y estrés oxidativo²⁰.

Complicaciones de la aterosclerosis

- **Estenosis arteriales:** las fases iniciales del proceso de aterosclerosis pueden durar varios años y clínicamente los pacientes se encontrarán asintomáticos. Después de que el crecimiento de la placa exceda la capacidad de remodelación hacia el exterior, iniciará una invasión hacia el lumen arterial. Durante la fase estable de la evolución de la lesión, el crecimiento probablemente será discontinuo, con periodos de quiescencia y episodios de progresión rápida. Eventualmente, la estenosis progresará a un grado que impedirá el flujo a través de las arterias. Este tipo de lesiones atero-oclusivas producen angina estable crónica o claudicación intermitente, dependiendo el sitio de la lesión. Se sabe que no todos los infartos al miocardio tiene historia previa de angina estable. Se sugiere que algunos de los infartos al miocardio no resultan de una lesión que genera una estenosis significativa. Ahora se sabe que la trombosis, puede

complicar a placas no oclusivas. Aunque las estenosis críticas y las lesiones de alto grado producen infartos con mayor facilidad²¹.

- **Trombosis:** la evolución en la patogénesis de los síndromes coronarios agudos, hace énfasis en la trombosis como el mecanismo crítico en la transición de aterosclerosis crónica en aguda. Existen distintos mecanismos con los que la disrupción de la placa puede generar la mayoría de los trombos coronarios. Trombosis secundario a ruptura de la placa aterosclerótica 50-60%; trombosis secundario a la erosión el endotelio 20%; trombosis secundario a la protrusión de una calcificación hacia el lumen arterial 2%³.

FACTORES DE RIESGO EN ATEROTROMBOSIS

Un factor de riesgo cardiovascular se define como cualquier característica o circunstancias detectables de una persona o grupo de personas que se relacionan con un aumento de la probabilidad de presentar o desarrollar una enfermedad cardiovascular. Los factores de riesgo se dividen en dos categorías: principales y contribuyentes. Los principales factores de riesgo son aquellos cuyo efecto de aumentar el riesgo cardiovascular ha sido comprobado. Los factores contribuyentes son aquellos que pueden dar lugar a un mayor riesgo cardiovascular pero cuyo papel exacto no ha sido definido aún. Cuantos más factores de riesgo tenga una persona, mayores serán sus probabilidades de padecer una enfermedad cardíaca.

Los factores de riesgo cardiovasculares pueden estratificarse en personales, genéticos y ambientales.

- **Factores de riesgo personales:** son un grupo de factores que forman parte de las características personales del individuo y en los que no se puede intervenir como sexo y edad.

- **Factores de riesgo ambientales:** entre estos podemos encontrar a la hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, obesidad, sedentarismo, estrés, entre otros, los cuales pueden ser objeto de intervenciones, pueden ser modificables y podría disminuir el riesgo de generar enfermedades cardiovasculares.
- **Factores de riesgo genéticos:** son factores no modificables. Entre estos se encuentran algunos genes relacionados como el de la apolipoproteína E, de la enzima convertidora de angiotensina, angiotensina I, inhibidor del activador del plasminógeno, entre otros.

Factores de riesgo ambientales:

- **Tabaquismo:** es el factor de riesgo más importante en la enfermedad arterial coronaria. El riesgo es más intenso en tabaquismo activo, pero también se presenta en el pasivo. Los pacientes que fuman 20 o más cigarrillos al día incrementan de dos a tres veces el riesgo de enfermedades cardíacas. Se ha relacionado a muerte súbita, aneurismas aórticos, enfermedad arterial periférica, enfermedad vascular cerebral isquémica y cardiopatía isquémica recurrente. Es importante mencionar que anteriormente los hombres eran los que fumaban más y ahora se ha observado un incremento en el número de mujeres que lo utilizan. El tabaquismo acelera la progresión de la aterosclerosis, al incrementar la oxidación de el C-LDL, y alterar la vasodilatación arterial coronaria. Tiene efectos proinflamatorios al elevar los niveles de proteína C reactiva (PCR), ICAM-1, fibrinógeno y homocisteína. Puede provocar agregación plaquetaria espontánea, incrementar la adhesión de monocitos al endotelio, y generar alteraciones en factores antitrombóticos²².

El suspender el tabaquismo es la intervención más importante en las enfermedades cardíacas, ya que reduce la mortalidad en 36%, disminuye el riesgo de cáncer de pulmón, páncreas, estómago y enfermedad pulmonar

obstructiva crónica, pero no así la disminución en el número de cigarrillos fumados²³.

- **Hipertensión:** la elevación de la presión arterial confiere un riesgo cardiovascular silente, y es importante mencionar que su prevalencia se ha incrementado. Es de llamar la atención que en Estados Unidos del total de pacientes hipertensos, un tercio evade el diagnóstico y únicamente un cuarto recibe tratamiento efectivo. A nivel mundial la hipertensión causa 7.6 millones de muertes prematuras anualmente. La reducción de 4-5 mmHg en la presión arterial resulta en una reducción significativa en la tasa de infarto cerebral, mortalidad vascular, insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad coronaria. Se ha observado que la reducción en las cifras de presión arterial modifican los desenlaces que causa la hipertensión arterial, por este motivo se insiste a los pacientes un control estricto, dieta, ejercicio, pérdida de peso, restricción de sodio en la dieta y en los casos pertinentes uso de antihipertensivos. Dependiendo de las comorbilidades que tengan los pacientes se elegirá el tipo de antihipertensor y las metas de tratamiento^{24,25}.
- **Colesterol LDL:** existen estudios que revelan la relación entre niveles de colesterol y muerte cardiovascular. A pesar que la evidencia científica correlaciona los niveles de colesterol con muerte coronaria, los intentos por demostrar la disminución del riesgo con uso de hipolipemiantes aun no es posible. De hecho algunos de estos fármacos han incrementado la tasa de muerte en general. Existen estudios que demuestran que la disminución en los niveles de C-LDL en un 20-60% reducen los eventos coronarios en un tercio en cinco años. Por lo que hoy en día se aprueba el uso de estatinas en la disminución de niveles séricos de C-LDL, por lo que se deben de medir desde etapas tempranas de la vida^{3,26}.
- **Colesterol HDL:** se ha demostrado una relación inversa entre los niveles de colesterol HDL y el riesgo vascular. El incremento de 1 mg/dL se asocia con una

disminución del riesgo total en un 2 a 3%. Las HDL transportan colesterol y enzimas antioxidantes desde la pared vascular, aumentando el catabolismo periférico del colesterol^{3,27}.

- **Lipoproteínas ricas en triglicéridos:** el rol de los triglicéridos permanece controversial. Algunos autores sugieren su medición posterior a un ayuno de 12 horas, mientras que otros postprandial. Por este motivo, las guías actuales no lo establecen como una prioridad en el tratamiento^{3,28}.
- **Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y diabetes mellitus:** la resistencia a la insulina y diabetes mellitus se encuentran entre los principales factores de riesgo cardiovasculares. Los pacientes con diabetes tienen un riesgo de 2 a 8 veces mayor de presentar eventos cardiovasculares. La resistencia a la insulina confiere un riesgo elevado de falla cardíaca. El síndrome metabólico comprende intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL, hipofibrinólisis, hipertensión, microalbuminuria, partículas LDL pequeñas y obesidad central. Existen múltiples definiciones, la definición propuesta por: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel requiere por lo menos 3 de los siguientes 5 criterios: 1 circunferencia de la cintura >102 cm en hombres y 88 cm en mujeres; 2 triglicéridos > 150 mg/dL; 3 C-HDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres; 4 presión arterial > 130/85 mmHg; 5 glucosa sérica > 100 mg/dL. Utilizando estos criterios la prevalencia de síndrome metabólico en Estados Unidos es de por lo menos 25%. La definición de síndrome metabólico puede variar dependiendo los países y en el caso de México se ajusta la circunferencia de la cintura a 88 y 80 cm. Existen múltiples estudios donde se documenta que la presencia de síndrome metabólico incrementa el riesgo cardiovascular, coronario y la mortalidad. Todos los pacientes con síndrome metabólico deben adoptar y adherirse a un estilo de vida más saludable y un régimen de tratamiento apropiado. En el estudio NHANES solo 31% de los participantes alcanzaron un nivel adecuado de HbA1c, 36% de presión arterial, menos de la mitad alcanzaron las metas de colesterol y solo 7% alcanzaron las tres metas²⁹⁻³¹.

- **Ejercicio, pérdida de peso y obesidad:** los estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre la actividad física y la reducción en la mortalidad cardiovascular. La caminata por 30 minutos en hombres y mujeres ha demostrado beneficios cardiovasculares. El ejercicio aeróbico se asocia a una reducción en la presión sistólica de 5 mmHg, con efectos modestos en C-LDL, elevación importante de C-HDL y reducción de Tg También mejora la sensibilidad a la insulina, control glicémico, reducción de hemoglobina glicosilada, disminución en los requerimientos de insulina, disminución en los niveles de PCR, mejora la función endotelial coronaria.

En cuanto a la obesidad, existe controversia si es un factor de riesgo real en enfermedades cardiovasculares, o si su impacto deriva de interrelaciones con intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, sedentarismo y dislipidemia. En la población norteamericana se ha observado un incremento en la incidencia de obesidad en adultos (30%) y en niños (10-20%)^{32,33}.

- **Depresión y estrés mental:** el estrés mental y depresión incrementan el riesgo cardiovascular. La estimulación adrenérgica por estrés mental aumenta los requerimientos de oxígeno miocárdico y agrava la isquemia miocárdica. Se ha asociado a disfunción endotelial, síndrome metabólico y arritmias ventriculares³⁴. Los pacientes con depresión tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad coronaria, activación plaquetaria, incremento de PCR³⁵.

- **Proteína C Reactiva:** la inflamación es importante en todas las fases de la aterosclerosis y es la unión entre la formación de la placa y la ruptura aguda de la misma. La PCR es un marcador de inflamación y juega un rol importante en la respuesta inmune innata. Incrementa la expresión de moléculas de adhesión, PAI-1, reduce la bioactividad del óxido nítrico endotelial y altera la captación de LDL por macrófagos. La medición de este marcador predice el riesgo de infarto al miocardio, isquemia cerebral, enfermedad arterial periférica, y muerte súbita. En algunos estudios se ha demostrado que el efecto de la PCR es tan importante como la presencia de hipertensión y tabaquismo. Este marcador se debe solicitar

como un panel de evaluación del riesgo global³⁶. Su uso es de mayor relevancia en pacientes con riesgo intermedio (entre 5-20% a los 10 años) y se deberá considerar el uso de estatinas en pacientes con niveles > 2 mg/l. En el estudio JUPITER³⁷ en hombres y mujeres sanas se evaluó el tratamiento con rosuvastatina en pacientes con C-LDL < 130 y niveles de PCR > 2. Se demostró que el uso de estatinas disminuye los niveles de PCR y C-LDL y clínicamente el riesgo de infarto al miocardio, isquemia cerebral, necesidad de revascularización arterial y mortalidad en general.

- **Otros marcadores:** existen nuevos marcadores asociados a la generación de aterosclerosis como homocisteína, lipoproteína(a), IL-6, IL-8, fibrinógeno, entre otros. Los cuales en algunos estudios se han relacionado al incremento en el riesgo de aterosclerosis, pero se necesitan más estudios para implementar su uso en la práctica médica diaria^{3,38}.

Factores de riesgo genéticos

- **Determinantes genéticos:** se han encontrado distintos factores genéticos que se han relacionado a progresión de aterosclerosis como el gen ABO y ADAMTS7 y el locus 9p21 con los genes CDKN2A y CDKN2B5³⁹. Existen otros genes candidatos como: 1. Metabolismo de lípidos: ApoB, ApoE, lipoproteinlipasa, proteína que transfiere ésteres de colesterol (CETP); 2. Coagulación y fibrinólisis: glicoproteína IIb/IIIa del receptor de plaquetas, glicoproteína la del receptor de colágena, fibrinógeno, factor VII, inhibidor del activador del plasminógeno, factor XIII; 3. Circulación y crecimiento vascular: enzima convertidora de angiotensina, angiotensinógeno, receptor tipo I de angiotensina II; 4. Factores metabólicos: metilentetrahydrofolato reductasa (MTHFR); 5. Moléculas proinflamatorias: IL-1, IL-6, TNF- α , entre otros⁴⁰. En la tabla 1 se resumen algunos de los genes candidatos.

Tabla 1. Genes candidatos para enfermedades cardiovasculares.

Gen	Alelo	Riesgo
<i>MTHFR</i>	C677T	1.14-1.21
<i>CETP</i>	TaqiB	0.78
Paraoxonasa	Q192R	1.14-1.21
eNOS	T-786C	1.31
Protrombina	G20210A	1.21
<i>APOB</i>	Ins/Del (DD)	1.30
Glicoproteína IIIa	PI(A2)	1.10
<i>APOE</i>	ε4/ε4	1.42
ECA inserción/delección	DD	1.15-1.21
<i>APOB</i>	SpIns/Del (DD), EcorI (AA)	1.19-1.73
<i>PAI1</i>	4G/5G	1.20
Fibrinógeno cadena β	G-455 ^a	0.68
Óxido nítrico endotelial	Glu298Asp, Intron-4	1.31-1.34

Tomado y modificado de referencia 41.

Interacción genes-ambiente: la interacción gen-ambiente ocurre cuando el mismo genotipo produce diferentes fenotipos al tener diferentes exposiciones ambientales como tabaquismo, edad, tratamiento farmacológico, etc. Un ejemplo de esto sería: la presión arterial responde a una dieta baja en sodio dependiendo los polimorfismos de los genes del sistema renina-angiotensina aldosterona, en particular el polimorfismo de la angiotensina 1 (*AGT*) -6 G-A⁴¹.

Finalmente el desarrollo de aterosclerosis es un proceso complejo, donde intervienen múltiples factores de riesgos genéticos y ambientales, así como nuevos marcadores de riesgo. Se cree que las enfermedades causadas por aterosclerosis son multifactoriales y secundarias a la interacción de múltiples genes, cada uno aportando un efecto relativamente pequeño, trabajando solo o en combinación con genes modificadores y/o factores ambientales y/o estrategias terapéuticas que modifiquen algunos factores de riesgo. Aunque la aplicación clínica de todos estos hallazgos genéticos aún es limitada. En un futuro se espera su incorporación a las estrategias diagnósticas, consejo genético y tratamiento⁴¹.

EL SISTEMA HEMOSTÁTICO COMO MODULADOR DE ATEROSCLEROSIS

En un análisis de 120,000 pacientes con enfermedad cardiovascular, 15% de las mujeres y 19% de los hombres no tuvieron hiperlipidemia, hipertensión, diabetes, o tabaquismo y más del 50% tuvieron únicamente un factor de riesgo⁴². Debido a este motivo en los últimos 10 a 50 años se han buscado nuevos factores de riesgo de aterosclerosis que expliquen ese porcentaje de pacientes que no presentan algún factor de riesgo.

Se ha relacionado la coagulación con progresión de aterosclerosis. Se sabe que las plaquetas y los factores procoagulantes y fibrinolíticos pueden participar en el proceso de aterosclerosis y definitivamente se encuentran relacionados en aterotrombosis⁴³.

La hemostasia es un proceso que incluye a las plaquetas, coagulación y las vías anticoagulantes y fibrinolíticas, las cuales generan un equilibrio dinámico para mantener un flujo sanguíneo adecuado, las alteraciones en este balance puede generar trombosis y sangrado^{44,45}.

Estudios experimentales sugieren que la membrana plaquetaria y el sistema de coagulación tienen un papel importante en la regulación en la progresión de aterosclerosis. Las plaquetas son importantes en condiciones proinflamatorias como la aterosclerosis⁴⁶, al crear una interface entre hemostasia, inmunidad innata, inflamación y aterosclerosis; y los factores de la coagulación se han implicado en procesos como alteración en la barrera endotelial, estrés oxidativo, reclutamiento leucocitario, inflamación, migración y proliferación de CMLV, respuestas inmunes, apoptosis y angiogénesis, la mayoría de estas acciones son mediadas por el factor tisular (FT), el factor VIIa, factor Xa y trombina⁴³.

FACTOR TISULAR Y ATEROSCLEROSIS

El FT o CD142 o tromboplastina, es una proteína transmembrana, que pertenece a la familia de receptores de citocinas clase II⁴⁷. Se localiza en el cromosoma 1 (p21-p22) y cuenta con 6 exones y 263 aminoácidos que forman un dominio extracelular, uno transmembrana y el intracelular^{48,49}.

Es considerado un desencadenante fisiológico primario de la vía extrínseca de la coagulación, al formar el complejo FT/FVIIa que convierte a los factores IX y X en sus formas activas⁴⁵.

El FT se encuentra en cerebro, pulmones, riñones, corazones y placenta⁵⁰. Se expresa constitutivamente en fibroblastos de la adventicia en la pared arterial, CMLV, pericitos o puede inducirse su expresión por agentes proinflamatorios en células endoteliales como TNF- α , interleucina-1 β , ligando de CD40, serotonina o histamina. A todos estos se les denomina **FT derivado de la pared vascular**⁵¹⁻⁵³. El **FT circulante o “blood-borne”**, que incluye el FT plaquetario, el FT en monocitos/macrófagos (expresan FT de manera constitutiva, pero se puede incrementar su expresión con lipopolisacáridos y las fracciones de complemento C3a y C5a), FT en granulocitos (expresan FT al estimularlos con lipopolisacáridos o TNF- α), FT en eosinófilos, FT en micropartículas y FT con empalme alternativo⁵⁴⁻⁵⁶.

Las plaquetas contienen FT por tres mecanismos distintos: por transferencia de micropartículas, almacenaje en gránulos α y la síntesis *de novo* a través de ARN mensajero específico⁵⁷. Las micropartículas son fragmentos submicrométricos con un diámetro de 0.1-1 μm , las cuales provienen principalmente de monocitos, plaquetas y la placa aterosclerótica^{58,59}. Se han encontrado niveles elevados de FT en micropartículas en pacientes con diabetes, hipertensión, obesidad, dislipidemia, en la generación de trombina y en la propagación del trombo⁶⁰.

El FT con empalme alternativo elimina el exón 5, con lo cual se pierde el dominio transmembrana. Es expresado y liberado por células endoteliales y cardiomiocitos. Su contribución a la actividad del FT plasmática total y en la formación del trombo aún es desconocida⁶⁰.

Anteriormente se creía que el FT únicamente tenía funciones prohemostáticas al iniciar la vía extrínseca de la coagulación, actualmente se sabe que en embriones con deficiencia homocigota de FT desarrollan malformaciones vasculares, sangrado y muerte⁶¹⁻⁶².

Al unirse con el FVIIa puede iniciar mecanismos de señalización intracelular, y activar a los receptores activados por proteasas tipo 2 (PAR-2)⁶³. Las señales generadas por los PAR-2 contribuyen a la producción de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-8 y quimiocinas, así como la expresión de moléculas de adhesión celular como E-selectina y moléculas de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) y moléculas de adhesión celular-vascular (VCAM-1), aumento en la expresión de FT, proliferación de CMLV y la liberación de VEGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas y TGF- β , todo esto contribuye en la progresión de la placa aterosclerótica, inflamación, transmigración leucocitaria, reestenosis y angiogénesis⁴³.

Se han demostrado propiedades proinflamatorias al administrar FT soluble o FVIIa recombinante, en sepsis⁶⁴. En la aterosclerosis la infiltración de neutrófilos y monocitos/macrófagos al endotelio produce un incremento en la expresión de FT⁶⁰. La formación del complejo FT-FVIIa induce una respuesta proinflamatoria en macrófagos⁶⁵, así como migración de fibroblastos, monocitos activados, CMLV y secreción de IL-6 e IL-8^{63,64,66}. Se ha encontrado ARN mensajero y antígeno de FT en la aterogénesis temprana⁶⁷, y en etapas tardías se ha encontrado expresión de FT en CMLV, células endoteliales y espumosas⁶⁸.

Algunos factores de riesgo como hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes mellitus elevan los niveles circulantes del antígeno y la actividad de FT, así como un incremento en la expresión de FT en la placa aterosclerótica, mientras que su tratamiento puede disminuirlo⁶⁰.

En el caso de hipertensión arterial, esta puede elevar los niveles de FT, con la activación de NFκB y Egr-1⁶⁹⁻⁷¹. Los niveles elevados de colesterol LDL y los LDL oxidados incrementan la actividad de FT⁷²⁻⁷³. En pacientes con diabetes mellitus, se ha relacionado los niveles elevados de glucosa, hiperinsulinemia o por los productos finales de glicosilación avanzada el incremento en la expresión de FT⁷⁴⁻⁷⁶.

Existen distintas estrategias para poder modificar la actividad del FT. El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina disminuyen la expresión de FT⁷⁷⁻⁷⁸, y también el uso de bloqueadores del receptor tipo 1 de angiotensina II reduce la actividad plasmática del FT⁷⁹. El uso de estatinas reduce la expresión de FT y disminuye su actividad proinflamatoria, lo que sugiere un efecto pleiotrópico independiente a las propiedades hipolipemiantes⁸⁰⁻⁸². El control glicémico y el uso de rosiglitazona se han asociado a una disminución en los niveles de FT⁸³.

En pacientes con enfermedad arterial periférica se han encontrado niveles plasmáticos elevados de VEGF y FT, lo que apoya una relación clínica importante entre los estados de hipercoagulabilidad en la aterosclerosis y la angiogénesis⁸⁴. Se compararon los niveles de FT en pacientes con enfermedad arterial periférica contra sanos y se encontró que los niveles elevados de FT podrían contribuir al proceso de aterogénesis⁸⁵. Las placas ateroscleróticas en carótidas humanas presentan un elevado contenido de FT y se encuentran con mayor frecuencia en pacientes sintomáticos⁸⁶. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el genotipo A-603G del FT y el grosor de la íntima-media carotídea, con lo que se soporta de manera clínica la implicación del FT en aterosclerosis⁸⁷.

En aterectomías coronarias de pacientes con angina inestable o infarto al miocardio, presentaron niveles elevados de antígeno de FT, así como de actividad de FT, en comparación a pacientes con angina estable⁸⁸⁻⁸⁹. Se han encontrado niveles elevados de FT plaquetaria en pacientes con síndromes coronarios agudos en comparación con anginas estables o individuos sanos⁹⁰⁻⁹¹. Los niveles de FT se encuentran asociados a la severidad del síndrome coronario agudo, ya que los pacientes con angina inestable o

infarto agudo al miocardio sin elevación del ST y con un TIMI elevado (≥ 4) presentan niveles de FT más elevados en comparación a los que tuvieron un TIMI < 3 ⁹².

Como se mencionó previamente, actualmente las investigaciones mundiales se centran en la búsqueda de biomarcadores que aporten evidencia de los diferentes estadios del desarrollo del proceso aterosclerótico. Los marcadores de inflamación y citocinas nos permitirían distinguir un entorno propicio para el inicio o progresión de la aterosclerosis.

La trombina inicia los mecanismos que generan un microambiente en zonas particulares del árbol vascular y pueden orientar el balance hacia un entorno oxidativo, inflamatorio, lo cual favorece a la formación de placas ateroscleróticas como se resume en la figura 1.

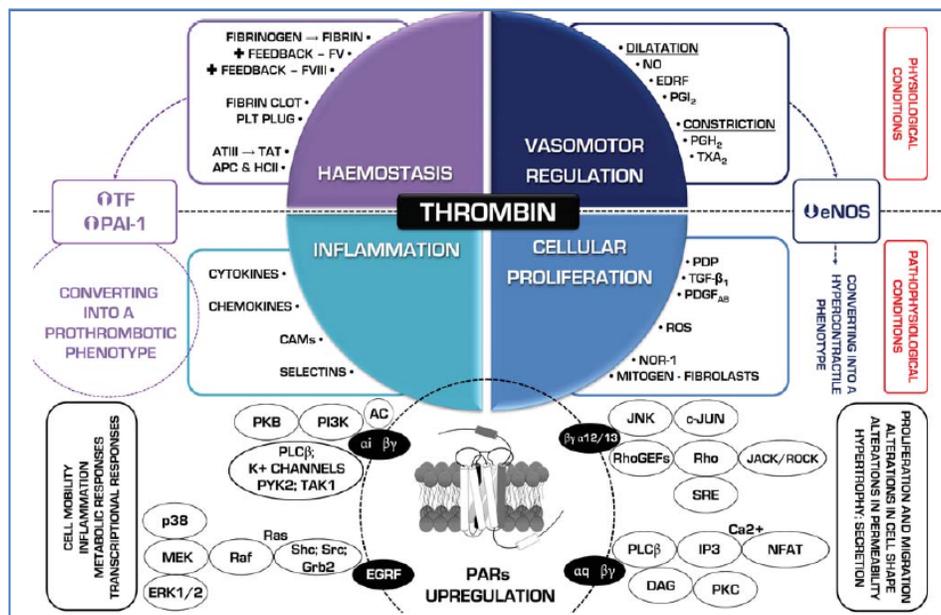


Figura 1. Tomada de Borissoff JI, Spronk HM, Heeneman S, ten Cate H. Is thrombin a key player in the “coagulation-atherogenesis” maze? *Cardiovasc Res.* 2009;82:392-403.

La trombina y el FT son biomarcadores que podrían establecer si concentraciones mayores permitirían el inicio acelerado del proceso aterosclerótico y que afecten zonas limitadas del árbol vascular (univascular), pero a medida que se alcanza un estado estacionario con una progresión mayor del proceso aterosclerótico (bivascular o trivascular), disminuye su presencia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los niveles séricos de FT se encontrarán incrementados en lesiones coronarias univasculares, y a medida que se alcanza un estado estacionario con una progresión mayor del evento vascular (lesiones bi y trivasculares) estos disminuirán?

JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades ateroscleróticas conforman un grupo de patologías con alta mortalidad en nuestro País. En los últimos años se ha relacionado al sistema hemostático con la aterosclerosis. El FT juega un papel importante en la formación de la placa aterosclerótica. Algunos autores han demostrado que en las etapas iniciales del proceso aterosclerótico se encuentran elevados algunos factores procoagulantes como el FT y que conforme progresa la enfermedad estos disminuyen. A pesar de todo esto, la contribución específica del FT en el proceso de aterosclerosis, aun permanece incierta. El descubrir nuevos factores de riesgo que influyan en la aterosclerosis, podrá generar nuevas estrategias terapéuticas para evitar la mortalidad de esta patología.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS ALTERNA

La concentración plasmática de FT disminuye conforme el proceso aterosclerótico progresa de lesiones univasculares a bi y trivasculares en angiografías coronarias, en pacientes con enfermedad coronaria estable.

HIPÓTESIS NULA

La concentración plasmática de FT no disminuye conforme el proceso aterosclerótico progresa de lesiones univasculares a bi y trivasculares en angiografías coronarias, en pacientes con enfermedad coronaria estable.

OBJETIVOS

Determinar si existe una disminución en la concentración plasmática de FT conforme el proceso aterosclerótico progrese en severidad en angiografías coronarias en pacientes con enfermedad coronaria estable.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño:

Estudio analítico, observacional, transversal, prolectivo, comparativo.

Población:

Todos los pacientes con angina estable admitidos, de julio de 2011 a diciembre de 2011, en el departamento de Hemodinámica del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, para realización de angiografía coronaria selectiva y que aceptaran otorgar el consentimiento informado.

Se incluyeron 99 pacientes, 37 con enfermedad coronaria univascular, 35 con bivascular y 27 con trivascular.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de edad, hombres y mujeres.
- Diagnóstico de angina estable.
- Realización de angiografía coronaria selectiva.

Criterios de exclusión

- Infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST.
- Infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST.
- Angina inestable.
- Cirugía de revascularización coronaria previa.
- Intervencionismo coronario previo.
- Enfermedades tiroideas.
- Enfermedades hepáticas.
- Enfermedades renales.
- Deficiencia de factores de coagulación.
- Enfermedades protrombóticas.

Variables:

- **Independiente:** lesión coronaria.
- **Dependiente:** FT.
- **Cualitativas nominales:** hombre, mujer, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, tabaquismo actual y previo, dislipidemia:
- **Cuantitativas continuas:** edad, índice de masa corporal.

Definición operacional de variables:

- Lesión coronaria: oclusión > 50% de un vaso coronario en angiografía.
- FT: proteína transmembrana, encargada del inicio de la vía extrínseca de la coagulación y propiedades ateroscleróticas.
- Diabetes mellitus tipo 2: si los pacientes habían sido diagnosticados previamente o estaban recibiendo tratamiento hipoglicemiante oral y/o insulina.
- Hipertensión arterial sistémica: si habían sido diagnosticados previamente o estaban recibiendo un tratamiento antihipertensivo.
- Dislipidemia: CT \geq 200 mg/dl y/o C-LDL \geq 130 mg/dl y/o Tg \geq 150 mg/dl y/o C-HDL \leq 40 mg/dL o por un diagnóstico previo.
- Índice de masa corporal: se calculó utilizando la fórmula estándar (peso (kg) / altura (m)²).

Asignación de la maniobra:

A todos los pacientes se les realizó una angiografía coronaria selectiva usando un acceso arterial femoral. Los pacientes fueron clasificados dependiendo del grado de severidad de la aterosclerosis coronaria, clasificándolos en enfermedad uni, bi o trivascular, dependiendo del número de arterias con una oclusión mayor del 50%.

Mediciones de Laboratorio:

De cada paciente con 8 horas de ayuno, se obtuvo una muestra de sangre venosa (10mL), fue depositada en un tubo con citrato de sodio como anticoagulante. La muestra después fue centrifugada a 5000 rpm por 15 minutos. El plasma fue distribuido en alicuotas y almacenado a -70°C.

El CT y los Tg fueron medidos por métodos enzimáticos (Roche-Syntex / Boehringer Mannheim, Alemania). El C-HDL fue medido después de precipitar con fosfotungstato- Mg^{2+} las lipoproteínas que contenían apolipoproteína B. El C-LDL fue calculado con la fórmula modificada de Friedewald.

La concentración de FT fue medida con un kit de ELISA (IMUBIND Tissue Factor, American Diagnostica Inc., Estados Unidos de América) y los valores se expresan en pg/mL. Este kit identifica moléculas en plasma, en extractos de tejidos, células lisadas o en sobrenadantes de cultivos celulares.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva con promedio \pm desviación estándar (DE) y mediana y rango intercuartílico dependiendo de su distribución.

Las diferencias entre variables cuantitativas se evaluaron con la prueba de ANOVA.

Se utilizó la prueba de Kolmogorov–Smirnov para evaluar la normalidad de las variables.

Las diferencias entre las variables categóricas fueron evaluadas con la prueba de chi-cuadrada.

La prueba de correlación de Pearson o Spearman fue utilizada para evaluar la correlación entre la concentración de factor tisular y la extensión de la enfermedad arterial coronaria.

Un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativamente estadístico.

Todos los cálculos estadísticos fueron hechos en el software SPSS, versión 15.

RESULTADOS

Incluimos 99 pacientes, 37 con enfermedad coronaria univascular, 35 con bivascular y 27 con trivascular.

En la tabla 2 mostramos las características clínicas y bioquímicas de los pacientes dependiendo del número de vasos obstruidos en la angiografía coronaria.

No se observó diferencias estadísticamente significativas entre la prevalencia de los factores de riesgo tradicionales de aterosclerosis coronaria, como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, tabaquismo y dislipidemia.

La concentración de FT fue más baja conforme se incrementaba el número de placas ateroscleróticas.

En el grupo de pacientes con enfermedad univascular el promedio de la concentración de FT fue 406.82 ± 215.74 pg/mL, en la enfermedad bivascular de 366.62 ± 281.31 pg/mL, mientras que en la enfermedad trivascular la concentración fue más baja 182.99 ± 189.81 pg/mL, $p=0.001$.

Encontramos una correlación negativa entre la concentración de FT y la severidad de enfermedad coronaria ($r = -0.441$, $p < 0.001$).

No encontramos correlación significativa entre la edad o el índice de masa corporal y la concentración de FT.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes dependiendo del número de arterias coronarias ocluidas.

VARIABLES	Uni-vascular n=37	Bi-vascular n=35	Tri-vascular n=27	p
Edad (DE)	59.51 (10.77)	63.77 (10.81)	62.10 (10.23)	NS
Sexo (H/M)	30 / 7	32 / 3	25 / 2	NS
IMC kg/m² (DE)	28.02 (4.27)	27.11 (3.58)	27.16 (3.11)	NS
DM 2, n (%)	13 (35.1)	18 (51.4)	10 (37)	NS
Hipertensión, n (%)	25 (67.6)	23 (65.7)	18 (66.7)	NS
Tabaquismo actual, n (%)	4 (11.1)	7 (20)	7 (25.9)	NS
Tabaquismo previo, n (%)	24 (66.7)	23 (65.7)	13 (48.1)	NS
Dislipidemia, n (%)	18 (48.6)	17 (48.6)	16 (59.3)	NS
Factor tisular (DE) pg/mL.	406.82 ± 215.74	366.62 ± 281.31	182.99 ± 189.81	0.001

Las variables están expresadas en promedio ± desviación estándar (DE). La prueba de ANOVA se realizó para comparar las diferencias entre las variables cuantitativas. La prueba de chi-cuadrada fue hecha para las variables categóricas. IMB = índice de masa corporal, DM2 = Diabetes Mellitus tipo 2.

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró una correlación negativa entre la concentración de FT y la severidad de enfermedad coronaria ($r = -0.441$, $p < 0.001$), con lo que se acepta la hipótesis alterna.

Se encontró en este estudio que a mayor número de lesiones coronarias disminuye la concentración plasmática de FT.

En el estudio creado por Chung y colaboradores⁹⁷, se investigó la relación entre la concentración de factor de von Willebrand como marcador de disfunción endotelial, niveles de VEGF como marcador de angiogénesis y niveles de FT como marcador trombogénico, en pacientes a los que se les realizó coronariografía y se clasificaron dependiendo el número de vasos afectados por una estenosis $>50\%$. Todos los pacientes que se incluyeron tenían antecedentes de angina estable y excluyeron aquellos con infarto agudo al miocardio en los últimos 6 meses, angina inestable, infarto cerebral o insuficiencia cardíaca congestiva. Fueron comparados con pacientes sanos, sin factores de riesgo (a este grupo no se les realizó coronariografía). Encontraron niveles elevados de los 3 marcadores al comparar el grupo control con los pacientes con angina estable, aunque no encontraron ninguna correlación significativa entre el número de vasos afectados y los niveles de FT.

Borisoff J y colaboradores⁹⁸, demostraron que las placas ateroscleróticas tempranas presentan un estado procoagulante incrementado en comparación con las placas ateroscleróticas tardías. Analizaron las placas ateroscleróticas tempranas y tardías de 27 pacientes durante la necropsia. Los tejidos se prepararon para detectar la actividad de los factores II, X, XII y FT, así como análisis de microarreglos para elucidar la síntesis local de ARN mensajero de las proteínas de la coagulación. Encontraron que la actividad del FT, FII, FX y FXII se encontraban significativamente elevadas en las lesiones ateroscleróticas tempranas en comparación con lesiones ateroscleróticas avanzadas estables, con lo que sugieren que los factores de la coagulación son importantes no solo en la aterotrombosis, sino en la progresión del proceso aterosclerótico.

Una de las posibles explicaciones del porque se encontraron niveles de FT aumentados en pacientes con lesiones univasculares, sería que muchas de las proteínas de la coagulación ayudan a propagar la placa ateromatosa, al inducir múltiples acciones proaterogénicas como adhesión celular, migración, angiogénesis e inflamación⁹⁸⁻¹⁰⁰. Además de su naturaleza protrombótica, inducen proliferación celular, de gran importancia en la estabilidad de las lesiones ateroscleróticas. La abundancia de casi todas las proteínas de la coagulación sugiere que la generación de trombina es un proceso activo durante la aterogénesis, apoyando el papel importante de la trombina y posiblemente de la fibrina en estas condiciones⁹⁸. La formación de fibrina puede servir para proteger a las lesiones tempranas de la ruptura y contribuir a la estabilidad de la placa aterosclerótica. La actividad de las proteasas de la coagulación contribuye a la inflamación local y angiogénesis que posteriormente prevalecerá sobre el proceso de proliferación y de esta manera comprometer la estabilidad de la placa⁹⁸. Este estado proinflamatorio de la placa en evolución, incluido con el incremento en la apoptosis de las CMLV, la pérdida gradual de proteínas y el incremento en la angiogénesis, anuncian la evolución de la placa y el incremento en la vulnerabilidad⁹⁸.

Las placas ateroscleróticas tempranas serán más estables por un incremento en la actividad en la coagulación, mientras que las placas ateroscleróticas avanzadas estables serán más vulnerables debido a su inestabilidad⁹⁸.

Esto podría deberse a la acción que tiene la trombina. La trombina participa de manera importante en el desarrollo, progresión y el potencial aterotrombótico en las placas ateroscleróticas¹⁰⁰. La trombina además de tener efectos en la cascada de la coagulación, al ser generada por la unión entre el FT y el FVII, que posteriormente forma el complejo protrombinasa (factor Xa, Va y calcio), que activa al factor II (protrombina en trombina). Esta activación se incrementa por la retroalimentación positiva que genera la trombina sobre el factor Va, VIIIa y XIa. Finalmente la trombina cataliza la conversión de fibrinógeno en fibrina y la formación del coágulo de fibrina. Se ha observado que la trombina tiene efectos procoagulantes con la activación del fibrinógeno en fibrina, la activación de los factores FXIIIa, Va, VIIIa, XIa y activando a

TAFI (inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina), y efectos anticoagulantes con la activación de la proteína C, formación del complejo trombina-antitrombina y activación del cofactor de heparina II. Entre los múltiples efectos que tiene la trombina se ha demostrado la activación de los receptores PARs -1, -3 y -4¹⁰⁰. Estos receptores se han asociado a cambios en el tono vascular, en la forma de las células endoteliales, hemostasia, permeabilidad, transcripción de genes y angiogénesis¹⁰⁰⁻¹⁰¹. En las arterias normales, los efectos de la trombina a corto plazo refuerzan la acción de vasodilatadores como óxido nítrico y prostaglandina I₂, en cambio se encuentra un incremento en la generación de trombina en los sitios de lesión vascular o en la formación de trombos, y en síndromes coronarios agudos. En lesiones vasculares la trombina promueve una respuesta proinflamatoria, caracterizada por un incremento en quimiocinas, citocinas, moléculas de adhesión celular, aumento en la permeabilidad vascular, migración y proliferación de CMLV, engrosamiento y constricción de la pared vascular; lo cual podría deberse a la combinación de una disminución de la trombomodulina y el receptor endotelial de la proteína C, que sobre-expresaría los receptores PAR-1 y -2 en las lesiones vasculares. También se ha demostrado que la trombina puede alterar la barrera endotelial y generar acumulación intracelular de calcio¹⁰¹.

En las placas ateroscleróticas tempranas la trombina, a través de las señalizaciones generadas por los PAR, incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno, facilitando la lipoperoxidación y la apoptosis; puede generar mediadores proinflamatorios, IL-6, IL-8, MCP-1, E y P selectinas, VCAM-1, ICAM-1, facilitando el reclutamiento de monocitos y de esta manera contribuye a la formación de placas ateroscleróticas tempranas¹⁰¹.

En las lesiones ateroscleróticas avanzadas la trombina colabora con la progresión de la placa. Puede inducir señales aterogénicas mediadas por plaquetas al incrementar la síntesis y liberación de mediadores proinflamatorios, favorecer la quimiotaxis, adhesión y migración leucocitaria. También puede regular el tono vascular, media la migración, proliferación e hipertrofia de las CMLV. Se sabe que las CMLV expresan receptores

PAR-1, -2 y -4 que potencia el efecto de la trombina en la activación, proliferación y migración de las CMLV. La expresión de PAR-1 depende del estrés físico generado en las CMLV, que se incrementa con la tensión cíclica y disminuye con flujos turbulentos. La perturbación en el flujo se relaciona con el proceso de aterosclerosis, con una sobreexpresión de los receptores PAR-1 y -2¹⁰¹. Otro de los efectos que puede producir el FT y la trombina es sobre la angiogénesis, al incrementar la expresión del VEGF⁵¹. La interacción FT-VEGF puede ser relevante en la vulnerabilidad de la placa aterosclerótica para su ruptura, secundario a la angiogénesis incrementada y la hemorragia intraplaca por la fragilidad de los nuevos capilares¹⁰¹.

Otra posible explicación del incremento de FT en placas tempranas, se pudiera demostrar en el estudio de Arenillas et al, donde se asocio a la progresión de lesiones ateroscleróticas intracraneales sintomáticas con una estado proinflamatorio y alteración en la fibrinólisis, caracterizado por una elevación del inhibidor de la fibrinólisis endógeno PAI-1¹⁰². La expresión de PAI-1 se incrementa por la presencia de FT y trombina en células endoteliales *in vitro*. Por lo que un incremento en los niveles de FT séricos, podrían alterar la fibrinólisis y estabilizar la placa aterosclerótica.

La fibrina también se encuentra relacionada en la formación de la placa aterosclerótica, al estimular la proliferación de las CMLV y los productos de degradación de la fibrina incrementan la permeabilidad endotelial, la migración celular, quimiotaxis de monocitos y CMLV y la producción de IL-6 por los monocitos¹⁰¹.

Todas las alteraciones ateroscleróticas sobre la pared vascular mediadas por el FT y la trombina, podrían deberse al incremento en la expresión de los PARs sobre los distintos constituyentes celulares implicados en la aterosclerosis¹⁰¹. Dependiendo de la localización de su expresión, el incremento en su número, o las vías de señalización, podría explicar el incremento en los niveles séricos de FT en placas ateroscleróticas tempranas.

La importancia de la hemostasia en la enfermedad vascular arterial es evidente, al observar la eficacia de los antiagregantes plaquetarios y de los anticoagulantes para prevenir la aterotrombosis. Se ha propuesto un efecto adicional antiinflamatorio por los

fármacos antitrombóticos, primordialmente los antiagregantes plaquetarios^{43,101}. La inhibición del FT no reducirá el volumen de la placa aterosclerótica, pero puede modificar el fenotipo protrombótico de la placa aterosclerótica¹⁰¹.

Ya que las plaquetas representan una fuente importante de FT, sería apropiado pensar que los antiagregantes plaquetarios, podrían reducir la expresión de FT y sus niveles séricos. El uso de fármacos antiplaquetarios como aspirina y los fármacos más selectivos como clopidogrel, prasugrel y ticagrelor han reportado efectos antiinflamatorios y un retraso en la aterosclerosis¹⁰³. El clopidogrel reduce la expresión de FT en arteria coronaria isquémica en un modelo animal de infarto agudo al miocardio¹⁰⁴ y el abciximab suprime la expresión de FT en monocitos¹⁰⁵. Aunque algunos autores no han encontrado una disminución en el desarrollo de la placa aterosclerótica con el uso de antiagregantes plaquetarios¹⁰⁶.

Se podrían crear nuevos agentes para interferir con la acción del FT y el complejo FT/FVIIa. Estos agentes actuarían en los primeros pasos de la coagulación, dejando intactos los subsecuentes. Algunos ejemplos serían: fármacos que inhiban la síntesis de FT al destruir el ARN mensajero del FT, inhibición directa del FT por anticuerpos o TFPI recombinante⁵².

A pesar de que toda la evidencia científica apunta hacia una importante contribución del FT en la trombogenicidad en la placa aterosclerótica, la contribución específica de la señalización del complejo FT-FVIIa para el desarrollo y progresión de aterosclerosis, permanece incierto¹⁰¹.

Limitaciones del estudio.

El kit utilizado para detectar niveles de FT puede identificar la molécula en plasma, en extractos de tejidos, células lisadas o en sobrenadantes de cultivos celulares. Es capaz de reconocer tanto el FT solo o el complejo FT-FVIIa. No podemos detectar el origen del FT, ya sea plaquetario, leucocitario o de micropartículas.

CONCLUSIONES

En este estudio se demostró que existe una correlación negativa estadísticamente significativa entre la concentración de FT sérico y la severidad de enfermedad coronaria estable, en pacientes con angina estable, sometidos a coronariografía.

Este estudio es una evidencia más que el sistema de coagulación y en específico el FT juegan un papel importante en el proceso de aterosclerosis.

Los pacientes con angina estable y un menor número de lesiones ateroscleróticas significativas por angiografía, exhiben un incremento en la concentración de FT, que concuerda con la literatura médica sobre las lesiones ateroscleróticas tempranas que presentan un estado procoagulante incrementado.

Una de las posibles explicaciones sobre la función que tiene el FT, es activar a la trombina y subsecuentemente a la fibrina; así como alteración en la fibrinólisis, lo cual evitará la ruptura y contribuirá a la estabilidad de la placa aterosclerótica en las lesiones tempranas ateroscleróticas.

A pesar de que toda la evidencia científica a punta hacía una importante contribución del FT en la trombogenicidad en la placa aterosclerótica, la contribución específica para el desarrollo y progresión de aterosclerosis, permanece incierto¹⁰¹.

Se deberá seguir investigando el papel que tiene el FT en el proceso de aterosclerosis, las vías de señalización a través de PARs y se deberán realizar nuevos estudios básicos y clínicos sobre el uso de antiagregantes plaquetarios o inhibidores de FT y su efecto antiaterosclerótico.

REFERENCIAS

1. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease. Saunders Elsevier, Eight Edition, 2009.
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Mujeres y hombres en México 2010.
3. Bonow R, Mann D, Zipes D, Libby P. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Saunders Elsevier, Nine Edition, 2011.
4. Aird WC. Mechanisms of endothelial cell heterogeneity in health and disease. *Circ Res.* 2006;98(2):159-62.
5. Majesky MW. Developmental basis of vascular smooth muscle diversity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(6):1248-58.
6. Kruth HS. Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13(5):483-8.
7. Muller WA. Mechanisms of transendothelial migration of leukocytes. *Circ Res.* 2009;105(3):223-30.
8. Galkina E, Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(11):2292-301.
9. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Eng J Med.* 2006;354(6):610-21.
10. Gleissner CA, von Hundelshausen P, Ley K. Platelet chemokines in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(11):1920-7.
11. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002;420(6917):868-74.
12. Yamawaki H, Pan S, Lee RT, Berk BC. Fluid shear stress inhibits vascular inflammation by decreasing thioredoxin-interacting protein in endothelial cells. *J Clin Invest.* 2005;115(3):733-8.
13. Parmar KM, Larman HB, Dai G, Zhang Y, Wang ET, Moorthy SN, et al. Integration of flow-dependent endothelial phenotypes by Kruppel-like factor 2. *Circ Res.* 2006;116(1):49-58.
14. Moore KJ, Freeman MW. Scavenger receptors in atherosclerosis: Beyond lipid uptake. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(8):1702-11.

15. Hartvigsen K, Chou MY, Hansen LF, et al. The role of innate immunity in atherogenesis. *J Lipid Res.* 2009;Suppl:S388-93.
16. Andersson J, Libby P, Hansson GK: Adaptive immunity and atherosclerosis. *Clin Immunol.* 2010;134(1):33-46.
17. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: From pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(23):2129-38.
18. Kavurma MM, Tan NY, Bennet MR. Death receptors and their ligands in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(10):1694-702.
19. Moulton KS. Angiogenesis in atherosclerosis: Gathering evidence beyond speculation. *Curr Opin Lipidol.* 2006;17(5):548-55.
20. Aikawa E, Nahrendorf M, Figueiredo JL, et al. Osteogenesis associates with inflammation in early-stage atherosclerosis evaluated by molecular imaging in vivo. *Circulation.* 2007;116(24):2841-50.
21. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation.* 2005;111(25):3481-8.
22. Centers of Disease Control and Prevention (CDC). Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses United States, 2000-2004. *MMWR MORb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(45):1226-8.
23. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. *JAMA.* 2003;290(1):86-97.
24. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A: Global burden of blood-pressure related disease. *Lancet.* 2008;371(9623):1513-8.
25. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA.* 2003;289(19):2534-44.
26. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: Meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2009;338:b2376.

27. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation*. 2005;112(22):3375-83.
28. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115(4):450-8.
29. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M: The Metabolic syndrome: Time for a critical appraisal: Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2289-304.
30. Mathieu P, Lemieux I, Despres JP. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(4):407-16.
31. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415-28.
32. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113(6):898-918.
33. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA: Fruit and vegetable consumption and stroke: Meta-analysis of cohort studies. *Lancet*. 2006;367(9507):320-6.
34. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953-62.
35. Whooley MA. Depression and cardiovascular disease: Healing the broken-hearted. *JAMA*. 2006;295(24):2874-81.
36. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: An individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-40.

37. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207.
38. Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation*. 2004;109(25 Suppl 1):IV6-19.
39. O'Donnell CJ, Nabel EG. Genomics of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2098-109.
40. Vargas-Alarcón G, Fragoso JM, Delgadillo H. Síndrome coronario agudo. Fisiopatología y genética. *Rev Invest Clin*. 2011;63(1):64-74.
41. Arnett DK, Baird AE, Barkley RA, Basson CT, Boerwinkle E, Ganesh SK. Relevance of Genetics and Genomics for Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, the Stroke Council, and the Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;115(22):2878-2901.
42. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290(7):898-904.
43. Borissov J, Spronk HMH, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364(28):1746-60.
44. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Eng J Med* 2007;357(24):2482-94.
45. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Eng J Med*. 2008;359(9):938-49.
46. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3378-84.
47. Bazan JF. Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(18):6934-6938.

48. Mackman N, Morrissey JH, Fowler B, Edgington TS. Complete sequence of the human tissue factor gene, a highly regulated cellular receptor that initiates the coagulation protease cascade. *Biochemistry* 1989;28(4):1755-1762.
49. Butenas S, Krudysz-Amblo J. Decryption of tissue factor. *Thromb Res.* 2012;129 Suppl 2:S18-20.
50. Mackman N, Tilley RE, Key N. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vas Biol.* 2007;27(8):1687-1693.
51. Pawlinski R, Pedersen B, Erlich J, Mackman N. Role of tissue factor in haemostasis, thrombosis, angiogenesis and inflammation: lessons from low tissue factor mice. *Thromb Haemost.* 2004;92(3):444-50.
52. Steffel J, Lüscher TF, Tanner FC. Tissue factor in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2006;113(5):722-31.
53. Osterud B. Tissue factor expression in blood cells. *Thromb Res.* 2010;125 Suppl 1:S31-4.
54. Chou J, Mackman, Merrill-Skoloff G, Pedersen B, Furie BC, Furie B. Hematopoietic cell-derived microparticle tissue factor contributes to fibrin formation during thrombus propagation. *Blood.* 2004;104(10):3190-3197.
55. Day SM, Reeve JL, Pedersen B, Farris DM, Myers DD, Im M, et al. Macrovascular thrombosis is driven by tissue factor derived primarily from the blood vessel wall. *Blood.* 2005;105(1):192-198.
56. Osterud B. Tissue factor/TFPI and blood cells. *Thromb Res.* 2012;129(3):274-278.
57. Camera M, Brambilla M, Facchinetti L, Canzano P, Spirito R, Rossetti L, et al. Tissue factor and atherosclerosis: not only vessel wall-derived TF, but also platelet-associated TF. *Thromb Res.* 2012;129(3):279-84.
58. Hron G, Kollars M, Weber H, Sagaster V, Quehenberger P, Eichinger S, et al. Tissue factor-positive microparticles: Cellular origin and association with coagulation activation in patients with colorectal cancer. *Thromb Haemost.* 2007;97(1):119-123.
59. Mallat Z, Benamer H, Hugel B, Benessiano J, Steg PG, Freyssinet JM, Tedgui A. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2000;101(8):841-843.

60. Breitenstein A, Tanner FC, Lüscher TF. Tissue factor and cardiovascular disease: Quo Vadis? *Circ J.* 2010;74(1):3-12.
61. Carmeliet P, Mackman N, Moons L, Luther T, Gressens P, Van Vlaenderen I, et al. Role of tissue factor in embryonic blood vessel development. *Nature.* 1996;383(6595):73-5.
62. Toomey JR, Kratzer KE, Lasky NM, Stanton JJ, Broze Jr GJ. Targeted disruption of the murine tissue factor gene results in embryonic lethality. *Blood.* 1996;88(5):1583-7.
63. Monroe DM, Key NS. The tissue factor-factor VIIa complex: procoagulant activity, regulation, and multitasking. *J Thromb Haemost.* 2007;5(6):1097-105.
64. Van den Hengel LG, Versteeg HH. Tissue factor signaling: a multi-faceted function in biological processes. *Front Biosci.* 2011;3:1500-10.
65. Cunningham MA, Romas P, Hutchinson P, Holdsworth SR, Tipping P. Tissue factor and factor VIIa receptor/ligand interactions induce proinflammatory effects in macrophages. *Blood* 1999;94(10):3413-20.
66. Demetz G, Sultz I, Stein A, Steppich B, Groha P, Brandl R, et al. Tissue factor-factor VIIa complex induces cytokine expression in coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 2010;212(2):466-71.
67. Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D. Localization of tissue factor in normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86(8):2839-43.
68. Thiruvikraman SV, Guha A, Roboz J, Taubman MB, Nemerson Y, Fallon JT. *In situ* localization of tissue factor in human atherosclerotic plaques by binding of digoxigenin-labeled factors VIIa and X. *Lab Invest.* 1996;75(4):451-461.
69. Felmeden DC, Spencer CG, Chung NA, Belgore FM, Blann AD, Beevers DG, et al. Relation of thrombogenesis in systemic hypertension to angiogenesis and endothelial damage/dysfunction (a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial [ASCOT]). *Am J Cardiol.* 2003;92(4):400-405.
70. Dielis AW, Smid M, Spronk HM, Hamulyak K, Kroon AA, ten Cate H, et al. The prothrombotic paradox of hypertension: Role of the rennin-angiotensin and kallikrein-kinin systems. *Hypertension.* 2005;46(6):1236-1242.

71. Houston P, Dickson MC, Ludbrook V, White B, Schwachtgen JL, McVey JH, et al. Fluid shear stress induction of the tissue factor promoter in vitro and in vivo is mediated by Egr-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(2):281-289.
72. Camino-Lopez S, Llorente-Cortes V, Sendra J, Badimon L. Tissue factor induction by aggregated LDL depends on LDL receptor-related protein expression (LRP1) and Rho A translocation in human vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res.* 2007;73(1):208-216.
73. Cui MZ, Penn MS, Chisolm GM. Native and oxidized low density lipoprotein induction of tissue factor gene expression in smooth muscle cells is mediated by both Egr-1 and Sp1. *J Biol Chem.* 1999;274(46):32795-32802.
74. Stegenga ME, van der Crabben SN, Levi M, de Vos AF, Tanck MW, Sauerwein HP, et al. Hyperglycemia stimulates coagulation, whereas hyperinsulinemia impairs fibrinolysis in healthy humans. *Diabetes* 2006; 55(6): 1807-1812.
75. Boden G, Vaidyula VR, Homko C, Cheung P, Rao AK. Circulating tissue factor procoagulant activity and thrombin generation in patients with type 2 diabetes: Effects of insulin and glucose. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4352-4358.
76. Min C, Kang E, Yu SH, Shinn SH, Kim YS. Advanced glycation end products induce apoptosis and procoagulant activity in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999;46(3):197-202.
77. Wojewodzka-Zeleznikowics M, Chabielska E, Mogielnicki A, Kramkowski K, Karp A, Opadczuk A, et al. Antithrombotic effect of tissue and plasma type angiotensin converting enzyme inhibitors in experimental thrombosis in rats. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57(2):231-245.
78. Soejima H, Ogawa H, Yasue H, Kaikita K, Takazoe K, Nishiyama K et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduces monocyte chemoattractant protein-1 and tissue factor levels in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(4):983-988.
79. Koh KK, Chung WJ, Ahn JY, Han SH, Kang WC, Seo YH, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockers reduce tissue factor activity and plasminogen activator inhibitor type-1 antigen in hypertensive patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2004;177(1):155-160.

80. Bea F, Blessing E, Shelley MI, Shultz JM, Rosenfeld ME. Simvastatin inhibits expression of tissue factor in advanced atherosclerotic lesions of apolipoprotein E deficient mice independently of lipid lowering: potential role of simvastatin-mediated inhibition of Egr-1 expression and activation. *Atherosclerosis*. 2003;167(2):187-94.
81. Sukhova GK, Williams JK, Libby P. Statins reduce inflammation in atheroma of nonhuman primates independent of effects on serum cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(9):1452-8.
82. Monetti M, Canavesi M, Camera M, Parente R, Paoletti R, Tremoli E, et al. Rosuvastatin displays anti-atherothrombotic and anti-inflammatory properties in apoE-deficient mice. *Pharmacol Res*. 2007;55(5):441-449.
83. Golledge J, Mangan S, Clancy P. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor ligands in modulating tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in acutely symptomatic carotid atheromas. *Stroke*. 2007;38(5):1501-1508.
84. Makin AJ, Chung NAY, Silverman SH, Lip GYH. Vascular endothelial growth factor and tissue factor in patients with established peripheral artery disease: a link between angiogenesis and thrombogenesis? *Clin Sci*. 2003;104(4):397-404.
85. Blann AD, Amiral J, McCollum CN, Lip GY. Differences in free and total tissue factor pathway inhibitor, and tissue factor in peripheral artery disease compared to healthy controls. *Atherosclerosis*. 2000;152(1):29-34.
86. Jander S, Sitzer M, Wendt A, Schroeter M, Siebler M, et al. Expression of tissue factor in high-grade carotid artery stenosis: association with plaque destabilization. *Stroke*. 2001;32(4):850-4.
87. Gertow K, Amato M, Werba JP, Bianchi E, Parolari A, Colnago D, et al. Tissue factor gene promoter haplotype associates with carotid intima-media thickness in subjects in cardiovascular risk prevention. *Atherosclerosis*. 2009;207(1):168-73.
88. Annex BH, Denning SM, Channon KM, Sketch MH Jr, Stack RS, Morrissey JH, et al. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation*. 1995;91(3):619-622.

89. Ardisso D, Merlini PA, Ariens R, Coppola R, Bramucci E, Mannucci PM. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet*. 1997;349(9054):769-771.
90. Brambilla M, Camera M, Colnago D, Marenzi G, De Metrio M, Giesen PL, et al. Tissue factor in patients with acute coronary syndromes: expression in platelets, leukocytes, and platelet-leukocyte aggregates. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(5):947-53.
91. Misumi K, Ogawa H, Yasue H, Soejima H, Suefuji H, Nishiyama K, et al. Comparison of plasma tissue factor levels in unstable and stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1998;81(1):22-26.
92. Lee KW, Blann AD, Lip GY. Plasma markers of endothelial damage/dysfunction, inflammation and thrombogenesis in relation to TIMI risk stratification in acute coronary syndromes. *Thromb Haemost*. 2005;94(5):1077-1083.
93. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
94. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-95.
95. Strong JP, Malcolm GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP 3rd, Herderick EE, Cornhill JF. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA*. 1999;281(8):727-735.
96. Insull W Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med*. 2009;122(Suppl1):S3-S14.
97. Chung NA, Lydakis C, Belgore F, Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GYH. Angiogenesis, thrombogenesis, endothelial dysfunction and angiographic severity of coronary artery disease. *Heart*. 2003;89(12):1411-1415.
98. Borissoff JI, Heeneman S, Kiliç E, Kassak P, Van Oerle R, Winckers K, Govers-Riemslog JWP, Hamulyák K, Hackeng TM, Daemen MJAP, ten Cate H, Spronk HMH. Early Atherosclerosis Exhibits an Enhanced Procoagulant State. *Circulation*. 2010;122(8):821-830.

99. Versteeg HH, Ruf W. Emerging insights in tissue factor-dependent signaling events. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(1):24-32.
100. Borisoff JI, Spronk HM, Heeneman S, ten Cate H. Is thrombin a key player in the “coagulation-atherogenesis” maze? *Cardiovasc Res.* 2009;82(3):392-403.
101. Ten Cate H. Tissue factor-driven thrombin generation and inflammation in atherosclerosis. *Thromb Res.* 2012;129 Suppl 2:S38-0.
102. Arenillas JF, Alvarez-Sabin J, Molina CA, Chacon P, Fernandez-Cadenas I, Ribo M et al. Progression of symptomatic intracranial large artery atherosclerosis is associated with a proinflammatory state and impaired fibrinolysis. *Stroke.* 2008;39(5):1456-1463.
103. Muhlestein JB. Effect of antiplatelet therapy on inflammatory markers in atherothrombotic patients. *Thromb Haemost.* 2010;103(1):71-82.
104. Molero L, Lopez-Farre A, Mateos-Caceres PJ, Fernandez-Sanchez R, Luisa Maestro M, Silva J, et al. Effect of clopidogrel on the expression of inflammatory markers in rabbit ischemic coronary artery. *Br J Pharmacol.* 2005;146(3):419-424.
105. Kopp CW, Steiner S, Nasel C, Seidinger D, Mlekusch I, Lang W, et al. Abciximab reduces monocyte tissue factor in carotid angioplasty and stenting. *Stroke.* 2003;34(11):2560-2567.
106. Dieker HJ, French JK, Joziase IC, Brouwer MA, Elliott J, West TM, et al. Antiplatelet therapy and progression of coronary artery disease: a placebo controlled trial with angiographic and clinical follow-up after myocardial infarction. *Am Heart J.* 2007;153(1):66.e1-66.e8.