



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN  
MEDICINA INTERNA

CORRELACIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE FIBRINÓGENO Y  
PORCENTAJE DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN LOS PACIENTES CON  
DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE LA CONSULTA EXTERNA DE MEDICINA  
INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE XOCO

MODALIDAD DE GRADUACIÓN: TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:  
ALEJANDRA PEDRO GONZÁLEZ

TUTORES PRINCIPALES  
DR FIDEL CERDA TELLÉZ  
DR SAÚL HUERTA RAMÍREZ

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE DE 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.

Vo.Bo.

---

Dr. José Juan Lozano Nuevo  
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna

Vo.Bo

---

Dr Antonio Fraga Mouret  
Director de Educación e Investigación

VoBo

---

Dr Fidel Cerda Téllez  
Médico Internista adscrito a Hospital General Xoco

VoBo

---

Dr Saúl Huerta Ramírez  
Médico Internista adscrito a Hospital General de Ticóman

**A mis padres, porque sin ellos esto no sería posible.**

**A mis hijas, por tolerar el abandono**

## NDÍCE

1.- RESÚMEN .....	1
2.- INTRODUCCIÓN .....	2
Marco teórico .....	2
Antecedentes .....	17
Planteamiento del problema .....	20
Pregunta de Investigación .....	21
Justificación .....	22
Hipótesis .....	23
Objetivos .....	24
3.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
Tipo de Estudio.....	25
Definición de variables.....	25
Diseño estadístico.....	28
Diseño de la muestra.....	29
Criterios de Inclusión, no inclusión y exclusión.....	31
9.- RESULTADOS .....	32
12.- DISCUSIÓN .....	35
13.- CONCLUSIÓN.....	37
14.- BIBLIOGRAFÍA.....	38

## Resumen

**Antecedentes:** Se ha descrito una relación fisiopatológica entre el fibrinógeno y la aterosclerosis, inflamación y eventos coronarios; así como entre mejor control glicémico menor número de complicaciones. **Objetivo:** determinar si existe correlación entre las concentraciones de fibrinógeno y hemoglobina glucosilada en pacientes con Diabetes Mellitus.

**Metodología.** Estudio Transversal Analítico. Se recabaron del expediente, 29 pacientes. Se realizó correlación de Pearson para Hemoglobina glucosilada (HbA1C) y fibrinógeno; para variables cualitativas U Mann-Whitney y prueba exacta de Fisher. Se utilizó STATA versión 11.

**Resultados:** De los 29 pacientes analizados; se encontró glucosa ( $\bar{X}$  = 186.9 mg/dL  $\pm$  62.7), HbA1c ( $\bar{X}$  = 9.69%  $\pm$  2.8), fibrinógeno ( $\bar{X}$  = 445.6 mg/dL  $\pm$  106). Se encontró correlación de HbA1c con fibrinógeno  $r=0.24$ , con  $p=0.19$ . Los pacientes con retinopatía diabética presentaban una media de fibrinógeno  $521 \pm 78$  mg/dL y los pacientes sin retinopatía  $425 \pm 104$  mg/dL ( $p=0.03$ ).

**Conclusión:** No se encontró correlación significativa de fibrinógeno con HbA1c. El fibrinógeno se encuentra asociado significativamente a retinopatía diabética.

**Palabras clave:** Hemoglobina glucosilada, Enfermedad cardiovascular, fibrinógeno

## Abstract

**Background:** It has been reported pathophysiological relationship between fibrinogen and atherosclerosis, thrombosis, inflammation, and coronary events, as well as better glycemic control among fewer complications. **Objective:** To determine whether there is a correlation between the concentrations of fibrinogen and glycosylated hemoglobin in diabetic patients

**Methodology:** Transversal Analytical Study. The record was collected, results of 29 patients. Pearson correlation was performed for glycosylated hemoglobin (HbA1C) and fibrinogen, for qualitative variables U Mann-Whitney and Fisher's exact test. STATA version 11 was used.

**Results:** Of the 29 patients analyzed, we found glucose ( $m = 186.9$  mg / dL  $\pm$  62.7), HbA1c ( $m = 9.69\% \pm 2.8$ ), fibrinogen ( $m = 445.6$  mg / dL  $\pm$  106). A correlation of HbA1c with fibrinogen  $r = 0.24$ ,  $p = 0.19$ . Patients with diabetic retinopathy had a mean fibrinogen  $521 \pm 78$  mg / dL and patients without retinopathy  $425 \pm 104$  mg / dL ( $p = .03$ ).

**Conclusion:** No significant correlation was found with HbA1c fibrinogen. Fibrinogen is significantly associated with diabetic retinopathy.

**Keywords:** glycated hemoglobin, cardiovascular disease, fibrinogen

## **INTRODUCCIÓN**

### **MARCO TEÓRICO**

La diabetes mellitus tipo 2 se define como una enfermedad sistémica crónica degenerativa de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición genética y con participación de diversos factores ambientales; se distingue por hiperglucemia crónica debido a deficiencia en la producción o acción de insulina, lo que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas.<sup>1</sup>

De la década de 1940 datan los primeros reportes relacionados con la aparición de complicaciones crónicas; como la retinopatía, neuropatía y nefropatía, las cuales eran directamente proporcionales al número de años de evolución de la enfermedad.

En reportes de 1987, Pirat informó que las complicaciones se relacionaban con el grado de descontrol metabólico<sup>2</sup>; observaciones similares se encontraron en los informes del Control de la Diabetes y sus Complicaciones (DCCT en inglés), de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos para los pacientes con diabetes tipo 1.<sup>3</sup>

En 1995 Kumamoto describió que un tratamiento intensivo con insulina a pacientes con diabetes mellitus 2 podría reducir la frecuencia de las complicaciones. Diferentes estudios han señalado la necesidad de un tratamiento intensivo para mejorar el estado del paciente diabético, por ejemplo: El Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS) (1988) concluyó que el control glucémico reduce el riesgo de complicaciones; sin embargo, tiene

poca influencia en la mortalidad cardiovascular; el estudio también menciona que el control antihipertensivo puede tener por sí solo un efecto semejante al control glucémico en supervivencia de pacientes. <sup>4</sup>

El Estudio STENO 2 demostró que la intervención agresiva multifactorial en pacientes de alto riesgo puede disminuir la frecuencia de complicaciones crónicas de la enfermedad, así como la mortalidad cardiovascular global.<sup>7</sup>

Actualmente según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes, esta enfermedad se diagnostica de la siguiente manera<sup>1</sup>:

- HbA1c > 6.5%
- Glucemia en ayunas > 126 mg/dL.
- Glucemia 2 horas después de prueba de tolerancia a glucosa oral > 200 mg/dl
- Glucemia tomada aleatoriamente >200 mg/dL

Y a los pacientes que se deben realizar las pruebas diagnósticas:

- Aquellos con sobrepeso u obesidad (Índice de Masa Corporal > 25 kg/m<sup>2</sup>)
- Aquellos con uno o más de los siguientes factores de riesgo adicionales:
- Familiares en primer grado con diabetes.
- Etnia o raza de alto riesgo: afro-americanos, latinos
- Gestación con peso de bebé mayor a 4 kg con diagnóstico previo de diabetes gestacional.

- Hipertensos (>140/90)
- Dislipidemia: HDL<35 y/o TG >250.
- Ovario poliquístico
- A1C>5,7%; ó intolerancia a los carbohidratos.
- Obesidad grave, y acantosis nigricans.
- Enfermedad cardiovascular.
- Aquellos pacientes sin los factores anteriores, mayores de 45 años. Si tienen glucemia normal, repetir la prueba cada 3 años.

También se ha estudiado la prevención o retraso de la enfermedad en los pacientes con:

- Categorías de alto riesgo para diabetes (también llamada pre-diabetes):
- Glucemia en ayunas "afectada" = glucemia en ayunas entre 100 a 125 mg/dL.
- Tolerancia a la glucosa "afectada" = glucemia 2 h post-carga de glucosa de 140 a 199 mg/dL
- HbA1C = 5,7 a 6,4%

En donde se pueden utilizar las siguientes medidas; que han demostrado retraso en la aparición de la enfermedad, hasta por una media de 2 años. Pérdida del peso corporal de al menos 7%; actividad física de al menos 150 min/semana y uso de metformina (especialmente en pacientes con IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, mayores

de 60 años o con antecedentes de Diabetes Gestacional). Cada año debe realizársele a estos pacientes una determinación de glucemia en ayunas.

Las complicaciones se previenen mediante un adecuado control glucémico y mediante los demás parámetros establecidos por las diferentes organizaciones, como la Norma Oficial Mexicana<sup>5</sup> y la Asociación Americana de Diabetes. Un óptimo control metabólico mediante un tratamiento intensivo puede prevenir o retardar la aparición de complicaciones; sin embargo, una vez que la enfermedad se encuentra en etapas avanzadas, la normoglucemia es incapaz de revertir el proceso e, incluso, de prevenir su progresión.

La diabetes mellitus 2 es la principal causa de ceguera en países industrializados, es la primera causa de amputación no traumática y de insuficiencia renal y multiplica de dos a cuatro el riesgo de morbilidad cardiovascular. Cabe resaltar que 75% de la mortalidad de pacientes diabéticos ocurre por enfermedad cardiovascular; y este porcentaje se incrementa aún más si concomitantemente se encuentra albuminuria.

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia notablemente con la obesidad (50% en hombres y 70% en mujeres); entonces México es primer lugar en obesidad a nivel mundial. Uno de cada tres adolescentes de entre 12 y 19 años tiene obesidad o sobrepeso. Aproximadamente 5 millones 757mil 400 adolescentes. La prevalencia de sobrepeso fue más alta en hombres mayores a 20 años (42.5%) que en mujeres de más de 20 años (37.4%), sin embargo la prevalencia de obesidad en mujeres fue de 34.5% y en hombres de 24.2%. Por la tanto, la

prevalencia de sobrepeso y obesidad a nivel nacional fue de 71.9% en mujeres mayores de 20 años.

Otros parámetros útiles en nuestro medio, como circunferencia de cintura se refiere que 86% de las mujeres mexicanas tenían una circunferencia >80 cm, la cual es un factor de riesgo cardiovascular en las mujeres. Mientras que 63.8% de los hombres tenían una circunferencia >90 cm, la cual es un factor de riesgo cardiovascular en varones. El promedio, la circunferencia en mujeres de 20 a 49 años fue de 91.1cm.

También la actividad física es importante; en nuestro país, los adolescentes entre 10 y 19 años son: 35.2% activos, 24.4% moderadamente activos y 40.4% inactivos. Diariamente, más del 50% de los adolescentes de 10 a 19 años pasan más de dos horas frente al televisor.

La epidemia de la diabetes mellitus (DM) es reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una amenaza mundial. En 2005 se registraron 1.1 millones de muertes debidas a la enfermedad, de las cuales alrededor de 80% ocurrieron en países de ingresos bajos o medios, que en su mayoría se encuentran menos preparados para enfrentar esta epidemia<sup>9</sup>. De conformidad con la información de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT) la prevalencia aumentó en comparación con la proporción reportada en la ENSA 2000 (5.8%) y en la ENSANUT 2006 (7%). Al hacer las comparaciones por grupo de edad para 2000, 2006 y 2012, tanto en hombres

como en mujeres se observa un ligero incremento en el diagnóstico médico previo de diabetes conforme aumenta la edad; después de los 50 años este aumento es mayor en 2012. En la ENSANUT 2012, tanto en hombres como en mujeres se observó un incremento importante en la proporción de adultos que refirieron haber sido diagnosticados con diabetes en el grupo de 50 a 59 años de edad, similar en mujeres (19.4%) y en hombres (19.1%). Para los grupos de 60 a 69 años se observó una prevalencia ligeramente mayor en mujeres que en hombres (26.3 y 24.1%, respectivamente) que se acentuó en el grupo de 70 a 79 años (27.4 y 21.5%, respectivamente). <sup>10</sup>

En México, la DM ocupa el primer lugar en número de defunciones por año, tanto en hombres como en mujeres las tasas de mortalidad muestran una tendencia ascendente en ambos sexos con 80,788 muertes censadas en 2011, y 400,000 casos nuevos anuales. Cabe señalar que según la Dirección General de Información en Salud en el 2011 hubo un número mayor de defunciones en el grupo de las mujeres (37,202 muertes) comparado con el de los hombres (33,310), con una tasa 69.2 por 100,000 habitantes en mujeres y de 64 en hombres, diferencias importantes a considerar en las acciones preventivas, de detección, diagnóstico y tratamiento de este padecimiento<sup>11</sup>.

En México, cada hora se diagnostican 38 nuevos casos de diabetes, cada dos horas mueren 5 personas a causa de complicaciones originadas por la diabetes. De cada 100 pacientes con diabetes, 14 presenta alguna complicación renal, El 30% de los problemas de pie diabético termina en amputación; de cada

cinco pacientes con diabetes, 2 desarrollan ceguera. Según la Federación Internacional de Diabetes; en su última actualización de 2012, México ocupa el sexto lugar en diabetes a nivel mundial. Mientras que en 2007 la OMS estimó que para 2030 ocupará el séptimo puesto.

De tres millones que se saben diabéticos, sólo 11% acude a los servicios estatales de salud y solamente 473,000 acuden de manera regular a su tratamiento.

De acuerdo con la Dirección General de Epidemiología, el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas 1993, sólo 11% de la población diabética se encuentra en control, si se considera la glucosa pre y postprandial como objetivo final<sup>10</sup>.

El control glucémico se entiende como todas las medidas que facilitan el mantener los valores de glucemia dentro de los límites de la normalidad. Los métodos utilizados para determinar la cantidad de glucosa en sangre, deben garantizar que sus resultados sean confiables, para evitar el daño tisular.

Según la Norma Oficial Mexicana acerca de DM2 se deben de establecer los siguientes parámetros; para un adecuado control y de esta manera evitar complicaciones posteriores, dividiéndolo en un control bueno, regular y malo: <sup>5</sup>

- Glucemia en ayunas: <110mg/dl, 110-140 mg/dl, >140 mg/dL respectivamente.

- Glucemia postprandial de 2 hrs: <140 mg/dL, <200 mg/dl y >240 mg/dl.
- Colesterol total: <200 mg/dl, 200-239 mg/dl y mas de 240 mg/dL
- Triglicéridos en ayuno: <150 mg/dl, 150-200 mg/dL, >200 mg/dL.
- Colesterol HDL > 40 mg/dL, 35-40 mg/dL, < 35 mg/dL
- TA: <120/80 mm/Hg, 121-129/81-84 mm/Hg, >130/85 mm/Hg
- IMC: <25, 25-27 y > 27
- HbA1c<6.5%, 6.5-8% y por último 8%

Definido por esta norma, llevar un control bueno, reduce las complicaciones de la enfermedad.

Hablando ya propiamente de la enfermedad cardiovascular; en pacientes con Diabetes tipo 2, el grupo Steno refiere que estos pacientes tienen un aumento de riesgo entre 2 y 6 de enfermedad cardiovascular y que se considera una reducción de la esperanza de vida a menos de 10 años en pacientes con alto riesgo. Este mismo grupo establece que los pacientes diabéticos que han desarrollado complicaciones vasculares graves, la supervivencia a 5 años se compara a la de pacientes con cáncer en estadios avanzados.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades cardiovasculares, como el infarto al miocardio y el evento vascular cerebral, representan 17.5 millones de muertes al año en el mundo<sup>14</sup>

La enfermedad cardiovascular (ECV), que incluye cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica, constituye la principal causa de mortalidad en individuos con diabetes. Al menos el 5,2% de

las muertes por ECV en Estados Unidos es atribuible a la diabetes mellitus. Se han llevado a cabo múltiples estudios que han puesto de manifiesto un aumento de la incidencia y prevalencia de cardiopatía coronaria en pacientes con diabetes mellitus tanto de tipo 1 como 2. Además, y como se explicará a continuación en el paciente diabético se produce un trastorno del sistema de la coagulación con aumento del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) y del fibrinógeno, alteraciones de la función plaquetaria, disfunción endotelial, inflamación crónica, albuminuria y trastorno de la reactividad vascular mediada por el óxido nítrico. Más allá de estos factores, está el papel de la hiperglucemia por sí misma.<sup>16</sup>

El 80% de todas las muertes relacionadas con la diabetes mellitus es atribuible a las manifestaciones macrovasculares de la enfermedad, siendo la enfermedad vascular diabética la responsable del incremento de 2 a 4 veces la incidencia de enfermedad coronaria isquémica e infarto agudo de miocardio, así como del aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca (de 2 a 8 veces) en comparación con pacientes no diabéticos. Además, esta mortalidad es más prematura.

De forma análoga, los datos de la encuesta NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) sugieren que la tasa de mortalidad de los varones diabéticos ajustada por la edad se ha mantenido bastante uniforme en los últimos años, mientras que la tasa de mortalidad por cualquier causa, también ajustada por edades, se ha elevado en un 15,2% entre las mujeres diabéticas.

El pronóstico a largo plazo de los pacientes diabéticos supervivientes tras haber sufrido un Infarto Agudo al Miocardio (IAM) muestra un aumento de la

mortalidad de 2 a 3 veces. La función ventricular izquierda es, al igual que en los pacientes no diabéticos, el factor más estrechamente relacionado con el pronóstico a largo plazo. El aumento de mortalidad a largo plazo y reinfarto parece encontrarse en las mujeres con diabetes mellitus.

En cuanto a la afección vascular cerebral (EVC). El riesgo de infarto tromboembólico está aumentado en pacientes con DM incluso tras ajustar otros factores de riesgo asociados con la EVC.

No parece haber un aumento del riesgo de infarto hemorrágico en esta población. Los pacientes con diabetes pueden tener una mayor mortalidad hospitalaria tras un infarto cerebral agudo. El pronóstico a largo plazo es significativamente peor, mostrando una frecuencia de secuelas alta, un mayor riesgo de recurrencia y una mayor mortalidad en los primeros seis meses. Tras un accidente cerebrovascular, puede manifestarse una hiperglucemia de estrés. Estos pacientes pueden tener un peor curso que aquellos que se mantienen normoglucémicos tras el episodio cerebrovascular. El peor pronóstico se ha relacionado con un mayor volumen de la lesión cerebral y con elevación más acusada de las concentraciones de cortisol sérico.

Hablando de la afección de las extremidades inferiores. La enfermedad oclusiva vascular se caracteriza en los pacientes diabéticos por una predilección por las arterias tibiales y peronéas, sobre todo limitada a la región entre la rodilla y el tobillo. Las arterias pedias están menos afectadas. La presentación clínica está condicionada por la presencia concomitante de neuropatía periférica. A menudo se presentan con úlceras del pie o pequeñas áreas de necrosis. Además

de la afectación de los vasos tibiales, no es inusual encontrar aterosclerosis en la región aortoiliaca manifestada como disminución de los pulsos femorales. El lugar de oclusión más frecuente tras la afectación tibial es la femoral superficial.

Durante los últimos 10 años numerosos estudios prospectivos han identificado una serie de factores de riesgo potencialmente modificables de complicaciones vasculares isquémicas. Estos factores incluyen la hipertensión hiperglucemia, dislipidemia, microalbuminuria, un estado protrombótico y el tabaquismo. También se ha obtenido información crucial de estudios de intervención en pacientes tanto diabéticos como no diabéticos.

El grado de reducción del riesgo relativo con cada una de las variables estudiadas es muy distinto, definido desde muy pequeño (por ejemplo, no significativo para la reducción de la hiperglucemia con insulina o sulfonilurea en el UKPDS), a moderada (aproximadamente 10% con el tratamiento con aspirina), a sustancial (25-30% de reducción de la presión arterial o uso de estatinas e hipolipemiantes)<sup>17</sup>.

Sin embargo, durante los últimos 5 años se ha dado una mayor importancia al papel potencial de los factores hemostáticos particularmente fibrinógeno en diversos trastornos y sus complicaciones ha ganado considerable interés.

En este tenor, el fibrinógeno plasmático es un marcador de inflamación y cuando se encuentra elevado es predisponente a enfermedad cardiovascular. Sin embargo no se ha estudiado las concentraciones en población de pacientes diabéticos hasta el momento.

El fibrinógeno es una proteína de peso molecular alto que está en el plasma en cantidades de 150 a 400 mg/dl y que, fundamentalmente, se forma en el hígado. Se compone de una estructura fibrilar de tres cadenas, alfa, beta y gamma; unidas por enlaces disulfuro, con un peso molecular de 340 kd. Se sintetiza en el hígado, tiene una vida media de 100 hrs aproximadamente y una velocidad catabólica diaria del 25%. En el plasma se presenta en forma soluble y mediante la acción proteolítica de la trombina, se degrada en dímeros, transformándose en fibrina soluble, que por acción del factor XIIIa plasmático se convierte en una hebra de fibrina insoluble, cumpliendo su rol principal en el proceso de coagulación sanguínea. Su catabolismo está mediado por la plasmina, la cual actúa sobre las moléculas de fibrinógeno y de fibrina, generando los productos de degradación D y E. Estos últimos estimulan, en los macrófagos, la producción de Interleucina 6 y otros factores estimulantes de los hepatocitos, que traen como consecuencia un incremento en la síntesis de fibrinógeno.

Es una proteína de fase aguda cuya concentración aumenta de 2 a 20 veces como resultado de la respuesta inflamatoria causada por agresiones físicas, químicas, infecciones, neoplasias e incluso por estímulos de naturaleza inespecífica: postoperatorio y el embarazo; este nivel elevado de fibrinógeno retorna a su nivel basal una vez resuelta la inflamación.

Juega un papel fundamental en la aterogénesis, infiltrando la pared arterial, siendo precursor de trombos intramurales de fibrina; responsable también, de los trombos murales que se recubren de endotelio. Concentraciones

mayores de 300 mg/dl, aumentan la viscosidad sanguínea lo cual, como factor hemorreológico, favorece el aumento de la incidencia de eventos aterotrombóticos.

Por otra parte la concentración de fibrinógeno se relaciona positivamente con el porcentaje de oclusión de puentes coronarios y con la presencia de enfermedad arterial periférica clínica o subclínica. En estudios que valoran el desarrollo de aterosclerosis mediante la medición del grado de calcificación arterial, el fibrinógeno se encontró asociado con una mayor calcificación de las arterias carótidas, femorales, coronarias y aorta. El fibrinógeno incrementa su nivel durante un infarto de miocardio y episodios de angina inestable.<sup>23</sup>

En la aterogénesis, el fibrinógeno, cuando se liga a los receptores de moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1) de la célula endotelial, aumenta la producción de sustancias vasoactivas. Ejerce además, acción moduladora sobre la permeabilidad del endotelio a través de los productos de su degradación, los cuales, cuando se acumulan en el espacio subendotelial, estimulan la migración de células endoteliales, proliferación y migración de células musculares lisas e inducen al reclutamiento de monocitos por quimiotaxis. El fibrinógeno facilita la acumulación extracelular subendotelial de lipoproteína de baja densidad (LDL), transfiere colesterol de las plaquetas a los monocitos/macrófagos, pudiendo además participar en la formación de células espumosas.<sup>24</sup>

En la agregación plaquetaria el fibrinógeno tiene participación primordial, porque es capaz de ligarse a los receptores de glicoproteína IIb/IIIa

de la membrana plaquetaria, promoviendo la agregación y la formación del tapón plaquetario o trombo blanco. Elevados niveles de fibrinógeno aumentan la velocidad de agregación y también de reactividad plaquetaria. En el proceso trombótico el fibrinógeno es el precursor del trombo de fibrina, modulando su tamaño, su estructura y su forma. Niveles elevados de fibrinógeno inducen la formación de trombos murales rígidos, fuertemente adheridos y pocos susceptibles a la acción de la fibrinólisis endógena, además, interfieren con los receptores de plasminógeno disminuyendo la capacidad del sistema fibrinolítico.

La comprensión de los complejos mecanismos por los cuales el fibrinógeno ejerce sus efectos patológicos sigue sin estar del todo esclarecida, pero está bien establecido su papel como un importante marcador de coagulación e inflamación que influencia negativamente en la fibrinólisis.

De manera genética, las variaciones plasmáticas del fibrinógeno parecen estar reguladas por polimorfismos (20% a 51%) y se encuentra formado por tres cadenas estructurales: gamma, alfa y beta codificadas por tres genes en el cromosoma 4 en el locus 4q23-q32 y su síntesis se regula por el polimorfismo de cadena B. Los valores más elevados de fibrinógeno se observan en pacientes con el gen homocigoto 455AA (390 mg/dL) en relación con el heterocigoto -455GA (320 mg/dL) y homocigoto 455 GG (310 mg/dL) ( $p < 0.05$ ). En individuos con el alelo -455GA podría existir un estado de hipercoagulabilidad y una fuerte respuesta de fase aguda como expresión fisiopatogénica para progresión de la aterosclerosis coronaria. <sup>24</sup>

Se ha observado que existen factores endógenos y exógenos que modifican las concentraciones de fibrinógeno. De éstos, favorecen el incremento los polimorfismos ya descritos, el género femenino, raza negra, edad avanzada, colesterol LDL elevado, HDL disminuido, embarazo, menopausia, DM (Diabetes Mellitus), HAS (Hipertensión Arterial Sistémica), IMC (Índice de Masa Corporal) mayor de 30, Infecciones por *Chlamydia*, *H pylori*, tabaquismo, anticonceptivos orales, invierno, ejercicio intenso, consumo de alcohol de más de 60 gr al día.

### **Antecedentes**

En el estudio PRIME,<sup>25</sup> que incluyó 10 500 hombres saludables con edades entre 50 y 59 años, fueron demostradas las asociaciones positivas de fibrinógeno con la edad, el índice de masa corporal, la obesidad abdominal, el tabaquismo, la diabetes y el LDL-colesterol y las asociaciones negativas con consumo moderado de alcohol y el nivel educacional. En el estudio ARIC<sup>26</sup>, fue descrita una asociación entre fibrinógeno e hipertensión arterial en hombres y mujeres.

Se han realizado diversos estudios longitudinales que relacionan la enfermedad arterial coronaria con las concentraciones de fibrinógeno, como los estudios Northwick Park Heart<sup>27</sup>, Gothenburg<sup>28</sup>, PROCAM<sup>29</sup>, FRAMINGHAM<sup>30</sup>, Y GRIPS<sup>31</sup>, donde se observa incrementado el riesgo de padecer enfermedad coronaria con concentraciones de fibrinógeno elevados. Cabe mencionar que en GRIPS sugieren que un fibrinógeno mayor de 560 mg/dL incrementa el riesgo de

infarto o enfermedad vascular cerebral aguda de 1.8 a 4.1 veces en relación al cuartil inferior (<350 mg/dL)<sup>32</sup>.

En el estudio TIMI IIIB, el fibrinógeno fue medido en 1 473 pacientes en los que fueron computados los eventos de infarto de miocardio (IM), muerte e isquemia espontánea, separadamente, o para un evento combinado. No hubo asociación entre el fibrinógeno antes del tratamiento, el infarto al miocardio y muerte hospitalaria; pero para los eventos combinados en 10 días de internamiento, los pacientes con mayores concentraciones de fibrinógeno eran los más afectados.<sup>33</sup>

En el estudio FRISC, a 965 pacientes investigados en cuanto a los efectos de la heparina de bajo peso molecular, se les dosificó el fibrinógeno. Durante el seguimiento de 5 meses las probabilidades de muerte fueron 1,6, 4,6 y 6,9 % ( $p=0,005$ ) y las probabilidades de muerte o IM, o ambas, fueron 9,3%, 14,2% e 19,1% ( $p=0,002$ ), respectivamente, de acuerdo con los terciles de fibrinógeno en el momento de la admisión al protocolo de estudio.<sup>34</sup>

En otro estudio donde se incluyeron 211 pacientes con diagnóstico de angina inestable, el fibrinógeno y otros marcadores de inflamación dosificados a la admisión fueron relacionados con la ocurrencia de eventos intrahospitalarios. El fibrinógeno aumentado fue claramente relacionado con la ocurrencia de angina inestable refractaria, con un incremento del riesgo en 3 veces para aquellos en el cuartil más elevado en comparación con el cuartil más bajo. Las asociaciones

encontradas con la proteína C reactiva fueron discretamente menores que las relacionadas con el fibrinógeno en este estudio.<sup>35</sup>

Se podría concluir con estos análisis referidos que hay una relación fisiopatológica entre el fibrinógeno y la aterosclerosis, trombosis, inflamación y eventos coronarios.

La concentración elevada de fibrinógeno puede ser considerada como un factor de riesgo cardiovascular, sin embargo por su alta variabilidad biológica y las innumerables limitaciones metodológicas, la disminución rutinaria de fibrinógeno para la población general no puede ser recomendada. Por lo que no se ha requerido manejo específico para la reducción de fibrinógeno por sí mismo; sin embargo se encuentran diversas intervenciones que son deseables y que de manera indirecta disminuyen dichas concentraciones. Tales como, cambios en el estilo de vida, abandono del tabaquismo, reducción del peso corporal, y práctica regular de ejercicio moderado.

En cuanto a los medicamentos; los fibratos, que son derivados del ácido fíbrico reduce las concentraciones séricas de fibrinógeno, lo que sugiere que podría estar regulado por el receptor alfa activado proliferador de peroxisomas.

El fenofibrato en pacientes con hiperlipidemia disminuye las concentraciones de IL-6 (Interleucina 6), PCR (proteína C reactiva) y fibrinógeno posiblemente a través de la activación de este receptor. Se observó que pacientes con Enfermedad Coronaria sin DM2 se beneficiaron de rosiglitazona,

que reduce significativamente la activación endotelial celular y los reactantes de fase aguda, incluyendo el fibrinógeno.

La terapia hormonal de reemplazo (estrógenos con progestágenos o estrógenos solos) reduce las cifras de fibrinógeno y la viscosidad plasmática. No se han encontrado resultados concluyentes con Ácido Acetilsalicílico y estatinas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **Magnitud**

Investigaciones previas realizadas sobre el control glucémico han demostrado que en la medida que mejora el control glucémico se presenta menor número de complicaciones, mayor cantidad y calidad de vida. Lo anterior se acompaña de reducción en los altos costos, mejor atención del paciente portador de diabetes mellitus.

La epidemia de la diabetes mellitus (DM) es reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una amenaza mundial. En 2005 se registraron 1.1 millones de muertes debidas a la diabetes, de las cuales alrededor de 80% ocurrieron en países de ingresos bajos o medios. En México según la ENSANUT la prevalencia aumentó en comparación con la proporción reportada en la ENSA 2000 (5.8%) y en la ENSANUT 2006 (7%).

Se ha observado que el 80% de la mortalidad en pacientes diabéticos es por enfermedades cardiovasculares y de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades cardiovasculares, como el infarto al miocardio y accidente cerebrovascular, cobran 17.5 millones de vidas al año en el mundo.

Conocer si hay correlación directamente proporcional entre la hiperglicemia; medida por hemoglobina glucosilada y la concentración sérica de fibrinógeno, nos permitiría intervenir de manera adecuada y oportuna para disminuir la enfermedad cardiovascular en estos pacientes.

**Pregunta de investigación.**

¿Los valores séricos de fibrinógeno están correlacionados con el porcentaje de hemoglobina glucosilada en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2?

## **JUSTIFICACIÓN**

Si establecemos una correlación entre la concentración de fibrinógeno sérico y hemoglobina glucosilada se podría establecer un punto de corte, quizá diferente, de los valores de glicemia como factor de riesgo cardiovascular. Con este estudio, se podrían justificar estudios adicionales, para establecer una intervención médica, e intensificar las medidas y el tratamiento necesario para disminuir la enfermedad cardiovascular, en este tipo de pacientes.

De tal manera que si hay disminución de la concentración de fibrinógeno, con un porcentaje de hemoglobina glucosilada diferente al estándar actual, se podría disminuir el riesgo cardiovascular en este tipo de pacientes; y de esta manera disminuir el impacto socioeconómico de la diabetes a corto y mediano plazo.

## **HIPÓTESIS.**

Ha: Existe una correlación positiva entre la concentración de fibrinógeno y el porcentaje de hemoglobina glucosilada en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General:**

1. Determinar si existe correlación entre las concentraciones de fibrinógeno y el porcentaje de hemoglobina glucosilada en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en la consulta externa de Medicina Interna

### **Objetivos específicos**

1. Determinar las concentraciones séricas de fibrinógeno en pacientes con DM2
2. Establecer si existe asociación entre la concentración sérica de fibrinógeno y la presencia de retinopatía diabética.
3. Evaluar la variación en la concentración de fibrinógeno plasmático en relación a metas requeridas por la ADA en colesterol, HDL, triglicéridos, Tensión arterial.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **Tipo de estudio**

Transversal.Analítico.

Se recabó la muestra de expedientes clínicos de pacientes del Hospital General de Xoco y Hospital General de Ticóman, de la Secretaría de Salud del Distrito Federal, que son tratados en la Consulta externa de Medicina Interna.

Se recabaron los siguientes datos:

- **Hemoglobina glucosilada**, definido como porcentaje de hemoglobina glucosilada en plasma, con base en una toma de muestra sanguínea, como variable cuantitativa continua independiente, con técnica por cromatografía en columna, seguida de una cuantificación colorimétrica. Datos tomados del expediente clínico.
- **Fibrinógeno**, definido como cantidad de fibrinógeno plasmático expresado en mg/dL, con base a una toma de muestra sanguínea, como variable cuantitativa continua dependiente, datos tomados del expediente clínico.
- **Colesterol Total**, definida como concentración sanguínea de Colesterol Total, con niveles séricos en ayuno de 8 horas, expresada en mg/dl, tomada de una muestra sanguínea como variable cuantitativa continua dependiente, datos tomados del expediente clínico.
- **Colesterol HDL**, definida como concentración sanguínea de Colesterol HDL, con niveles séricos en ayuno de 8 horas, expresada en mg/dl, como

variable cuantitativa continua dependiente, datos tomados del expediente clínico.

- **Triglicéridos**, definida como concentración sanguínea de triglicéridos, con concentraciones séricas en ayuno de 8 horas, expresada en mg/dl, como variable cuantitativa continua dependiente, datos tomados del expediente clínico.
- **Tensión Arterial**, definida como la fuerza ejercida por la sangre contra la pared arterial y se expresa como presión arterial sistólica y presión arterial diastólica, medida con esfigmomanómetro calibrado y expresada en milímetros de mercurio (mmHg), como variable cuantitativa continua dependiente, datos tomados del expediente clínico.
- **Glucosa**, definida como concentración sanguínea de Glucosa, con concentraciones séricas en ayuno de 8 horas, expresada en mg/dl, como variable cuantitativa continúa independiente, datos tomados del expediente clínico.
- **Edad**, se recaba la edad del paciente, variable cuantitativa continua independiente.
- **Género**, definido como hombre o mujer, variable cualitativa independiente.
- **Retinopatía diabética**, diagnosticada por servicio de oftalmología, que es descrita como una microangiopatía progresiva caracterizada por lesiones y oclusión de vasos retinales en personas con DM, reportándose como

una variable cualitativa dependiente, si el paciente presenta o no la patología. Datos tomados del expediente clínico.

- **Tratamiento** establecido para DM2, dicotomizado, de tal manera que un grupo se definirá tratado con hipoglucemiantes orales y otro en tratamiento con insulina. Este último rubro puede ser definido por cualquier cantidad de insulina, no importando si se encuentra utilizando concomitantemente hipoglucemiantes orales. Variable cualitativa dependiente. Datos tomados del expediente clínico.
- **Uso de estatinas**, donde se dicotomiza, definiendo si utiliza o no cualquier tipo de estatina. Variable cualitativa dependiente. Datos tomados del expediente clínico.
- **Hipertensión arterial sistémica (HAS)**, variable cualitativa dependiente, que se dicotomiza en si el paciente tiene ya el diagnóstico previamente de esta enfermedad, o no presenta el diagnóstico. Datos tomados del expediente clínico.

## **Diseño estadístico**

Se recabaron del expediente clínico, resultados de 29 pacientes. Los resultados recolectados, se presentan en la tabla 1, se realizó correlación de Pearson inicialmente con valores de HbA1c (hemoglobina glucosilada) y concentración de fibrinógeno; así como para la correlación de fibrinógeno con las demás variables continuas, como son: colesterol Total, colesterol HDL, triglicéridos y glucosa.

Para las variables cualitativas como son HAS, Uso de estatinas, Tratamiento instaurado para DM2, edad, género y retinopatía diabética se utilizó U Mann-Whitney, y prueba exacta de Fisher.

Todos los datos están expresados en frecuencias ó medias, y se utilizan gráficas de dispersión, así como cuadros de contingencia Una  $p < 0.05$  es considerada estadísticamente significativa. Todos los análisis fueron realizados utilizando, STATA versión 11.

## Diseño de la Muestra

Se realiza muestreo tipo determinístico por cuota.

Se utiliza la siguiente fórmula, para determinar el tamaño de la muestra.<sup>37</sup>

$$N = \left[ \frac{(Z\alpha + Z\beta)}{0.5 \ln[(1+r)/(1-r)]} \right]^2 + 3$$

Donde estas siglas se definen como:

- **r**= Valor del coeficiente de correlación, es decir la magnitud de la correlación que se desea detectar. Se precisa tener una idea, a partir de publicaciones o estudios previos, del valor aproximado del coeficiente de correlación existente entre las dos variables a estudio, en este caso se toma una r de 0.5.
- **Z $\alpha$** = Nivel de significación, es decir, la seguridad con la que se desea trabajar, 1- $\alpha$ , o riesgo de cometer un error de tipo I. Generalmente se trabaja con una seguridad del 95% ( $\alpha = 0,05$ ), y así se realiza en este trabajo. Ya hay cifras establecidas, en este caso 1.96, para una p: <0.05
- **Z $\beta$**  = Potencia de la prueba, es decir 1- $\beta$ , o riesgo de cometer un error de tipo II, que se requiera en el estudio. Es habitual tomar  $\beta = 0,2$  o, equivalentemente, un poder estadístico del 80% y así se realiza en este estudio, tomando un valor ya establecido de 0.84.

- **ln**=Logaritmo natural.<sup>38</sup>

$$\left[ \frac{(1.96 + 0.84)}{0.5 \ln[(1 + 0.5)(1 - 0.5)]} \right]^2 + 3 = 28.9$$

## **Universo**

### **Criterios de Inclusión.**

- Pacientes con diagnóstico ya establecido de DM2, mayores de 18 años. Han tenido seguimiento en la Consulta externa de Hospital General de Xoco y Hospital General de Ticóman, con una medición de hemoglobina glucosilada y fibrinógeno con no más de 3 meses de diferencia, entre una y otra.

### **Criterios de Exclusión**

- Enfermedad Renal Crónica estadio 3, 4 ó 5, diagnosticada previamente
- Insuficiencia Hepática diagnosticada previamente
- Enfermedades inflamatorias diagnosticadas, tales como Lupus Eritematoso Sistémico, Espondilitis anquilosante, Artritis Reumatoide
- Infecciones crónicas, o agudas en el momento de medición de fibrinógeno sérico
- Antecedente de tabaquismo y/o etilismo un año previo a la evaluación

### **Criterios de Eliminación**

- No contar con un expediente clínico completo según la NOM-004-SSA3-2012
- No contar con valores en el expediente de Hemoglobina glucosilada
- No contar con valores en el expediente de fibrinógeno sérico

## RESULTADOS.

Se recabaron resultados de 29 pacientes de la consulta externa de Medicina Interna, encontrándose que 21 fueron mujeres y 8 hombres, con una edad media de 55.3 años, de los cuales 7 pacientes tenían como enfermedad concomitante Hipertensión Arterial Sistémica, con una media de tensión Arterial 118.41 mmHg y 6 pacientes con diagnóstico de dislipidemia en tratamiento. De la muestra recabada, 7 pacientes eran tratados con análogos de la insulina, y 22 pacientes con hipoglucemiantes orales. Tenían diagnóstico de retinopatía 6 pacientes. Ningún paciente tuvo eventos isquémicos previos documentados.

Encontrando resultados de glucosa ( $\bar{X}$  = 186.9 mg/dL  $\pm$  62.7), HbA1c ( $\bar{X}$  = 9.69%  $\pm$  2.8), fibrinógeno ( $\bar{X}$  = 445.6 mg/dL  $\pm$  106), colesterol total ( $\bar{X}$  = 194  $\pm$  43), colesterol HDL ( $\bar{X}$  = 31 mg/dL  $\pm$  18.2), triglicéridos ( $\bar{X}$  = 206.9 mg/dL 164.8).

Se encontró una correlación de porcentaje de hemoglobina glucosilada con fibrinógeno  $r=0.24$ , con  $p=0.019$ , como se demuestra en la figura 1. Posteriormente se realizó correlación de fibrinógeno con otras variables; como se observa en la tabla 1, encontrando lo siguiente; triglicéridos  $r=0.09$  y  $p=0.063$ , Colesterol total  $r=0.03$  y  $p=0.86$ , Tensión arterial  $r=0.25$  con  $p=0.18$ , edad  $r=0.09$  con  $p=0.6$ , glucosa  $r=0.06$  con  $p=0.72$ , Colesterol HDL  $r=0.13$  y  $p=0.54$ , Genero  $r=0.31$  y  $p=0.64$ .

También se compararon diversos grupos; encontrándose que los pacientes con diagnóstico de retinopatía presentaban una media de fibrinógeno  $521 \pm 78$  mg/dL y los pacientes sin retinopatía  $425 \pm 104$  mg/dL ( $p=0.03$ ). Del grupo

que eran tratados con análogos de insulina tenían una media de fibrinógeno de 417 ±118 mg/dL y los tratados únicamente con hipoglucemiantes orales 454 ±104 mg/dL (p=0.3).

Los pacientes que tenían tratamiento concomitante con estatinas presentaban una concentración media de fibrinógeno 513.16 ±114 mg/dL y sin estatinas 428 ±100 mg/dL (p=0.16), dados estos resultados se realizó una comparación de las concentraciones de colesterol total en los pacientes con uso de estatinas encontrándose una media de 228 ± 43 mg/dL y en pacientes sin estatinas con una media de fibrinógeno de 185±39 mg/dL (p=0.02); en este mismo tenor, las concentraciones de HDL en pacientes tratados con estatinas con una media de 40 mg/dL, y sin estatinas 38 mg/dL (p=0.5). Del grupo que tenían diagnóstico de Hipertensión se encontró una concentración media de fibrinógeno de 465 ±88 mg/dl y sin diagnóstico de Hipertensión arterial sistémica 439.2 ±113 mg/dl (p=0.6).

**TABLA 1**

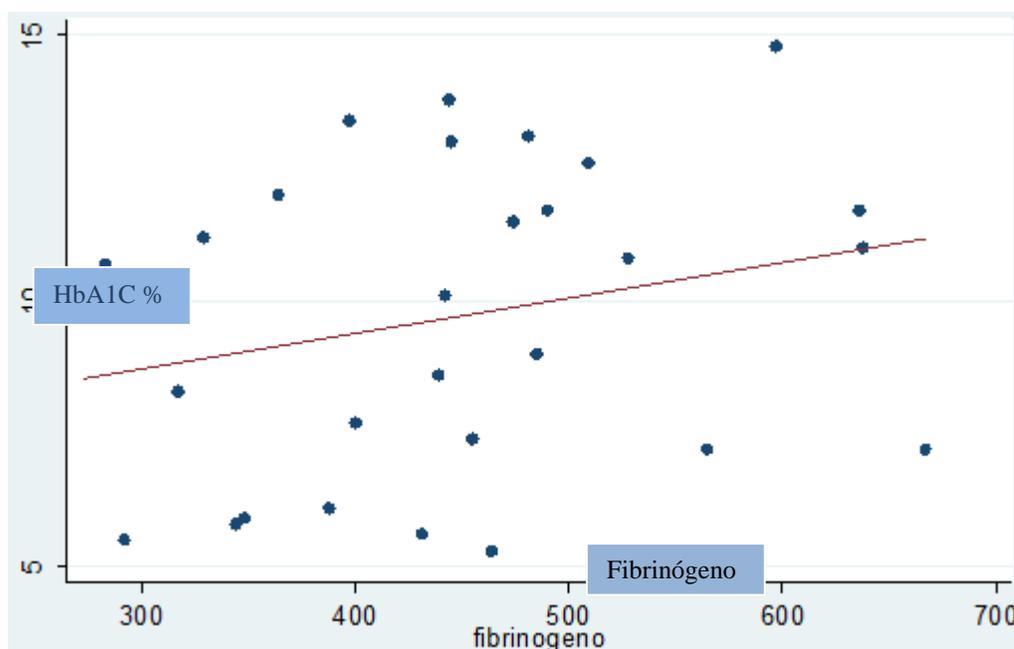
<i>Variables</i>	<i>R</i>	<i>p</i>
<i>HbA1C/ Fibrinógeno</i>	0.24	0.19
<i>Triglicéridos/ Fibrinógeno</i>	0.09	0.63
<i>Colesterol Total/ Fibrinógeno</i>	0.03	0.86
<i>Tensión Arterial/ Fibrinógeno</i>	0.25	0.18
<i>Edad/ Fibrinógeno</i>	0.09	0.6
<i>Glucosa/ Fibrinógeno</i>	0.06	0.72
<i>Colesterol HDL/ Fibrinógeno</i>	0.13	0.54
<i>Genero/ Fibrinógeno</i>	0.31	0.64

Tabla 1. Correlaciones realizadas en el estudio. *HbA1c Hemoglobina glucosilada*

**TABLA 2**

VARIABLE	GRUPO 1	GRUPO 2	P
Fibrinógeno	<b>Con retinopatía (n=6)</b> <b>521 ± 78</b>	<b>Sin retinopatía (n=23)</b> <b>425 ± 105</b>	<b>0.03</b>
Fibrinógeno	Tx con Insulina (n=7) 417 ± 118	Tx con HO (n=22) 454 ± 104	0.3
Fibrinógeno	Tx con estatinas (n=6) 513.16 ± 114	Tx sin estatinas (n=23) 428 ± 100	0.16
Fibrinógeno	Mujer (n=20) 447 ± 97	Hombre (n=9) 440 ± 135	0.9
Fibrinógeno	Con HAS (n=7) 465 ± 88	Sin HAS (n=22) 439.2 ± 113	0.6
Colesterol Total	Tx estatinas (n=6) 228 ± 43	Tx sin estatinas (n=23) 185 ± 39	0.2
Colesterol HDL	Tx estatinas (n=6) 40	Tx sin estatinas (n=23) 38	0.5

Tabla 2. Asociaciones realizadas en las distintas variables. Tx. Tratamiento, HAS Hipertensión Arterial sistémica, HO hipoglucemiantes orales



**Gráfica 1. Correlación fibrinógeno y hemoglobina glucosilada**

## **DISCUSIÓN.**

En este protocolo se encontró una correlación de fibrinógeno y hemoglobina glucosilada baja con una  $r= 0.24$ , y no significativa con una  $p$  mayor a  $0.05$ . Sin embargo en la muestra que se recabó, la mayoría de los pacientes se encontraban descontrolados, la media de hemoglobina glucosilada se encuentra en  $9.6\%$ , lo que puede influenciar en el resultado obtenido.

Se establece en este grupo de pacientes que la media de fibrinógeno se encuentra en  $445$  mg/dL, lo cual está por el límite superior normal de las concentraciones establecidas. Con lo que se fundamentó que en los pacientes diabéticos la concentración de fibrinógeno es más alta de manera habitual que en pacientes no diabéticos.

Las correlaciones posteriores que se realizaron también fueron bajas, incluso con dislipidemia, hipertensión arterial sistémica, edad, glucosa y género.

A excepción de la comparación de los grupos que usaron estatinas que presentaron una media de fibrinógeno de  $513$  contra los pacientes que no se encontraban tomando estatinas con una media de fibrinógeno  $428$ , aunque no fue significativo, con una  $p= 0.16$ . Sabemos que el uso de estatinas presenta efectos pleiotrópicos; entre ellos la disminución de la inflamación a nivel endotelial, sin embargo en este protocolo se asocia de manera no significativa con hiperfibrinogenemia; lo cual ya se ha visto relacionado en diversos artículos, aunque como en este artículo, sin resultados significativos.

La comparación de los grupos con retinopatía y sin retinopatía, presentaron un incremento de la concentración de fibrinógeno en los pacientes que presentaban daño endotelial (con diagnóstico establecido de retinopatía diabética), con una  $p= 0.03$ . Esto como ya se mencionó en el texto anterior es esperado en todos los pacientes que presentan complicaciones tanto micro como macrovasculares. Representa la inflamación endotelial que está presente en estas vasculopatías.

## **CONCLUSIÓN.**

En este protocolo no se encontró una correlación positiva significativa de fibrinógeno con hemoglobina glucosilada. Sin embargo es un estudio pequeño, y es posible que la correlación entre fibrinógeno y Hb glucosilada este sesgada pues la totalidad de pacientes eran diabéticos. Se necesitan más estudios para establecer para abundar en los aspectos fisiopatológicos.

Sin embargo se encuentra una media de concentración de fibrinógeno mayor que en los rangos normales establecidos. Lo que probablemente demuestra el incremento de riesgo de enfermedad cardiovascular en este grupo de pacientes.

Resultó significativa la asociación de hiperfibrinogenemia y la presencia de retinopatía diabética, con lo que se corrobora la asociación de enfermedad vascular e hiperfibrinogenemia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes, Diabetes Care, volume 36, supplement 1, January 2013
2. Pirat J. Diabetes mellitus and its degenerative complications. Diabetes Care. 1978; 1: 168-88.
3. THE DCCT RESEARCH GROUP, Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): Results of Feasibility Study, DIABETES CARE, VOL. 10 NO. 1, JANUARY-FEBRUARY 1987
4. American Diabetes Association, Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study, Diabetes Care, volume 25, supplement 1, January 2002
5. Secretaria de Salud, Programa de Acción: Diabetes Mellitus, Primera edición 2001, México.
6. NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus
7. Barbara Thorand, y col., Elevated Markers of Endothelial Dysfunction Predict Type 2 Diabetes Mellitus in Middle-Aged Men and Women From the General Population, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26:398-405
8. Peter Gæde, M.D., y col., Intensified, multiple risk factor intervention in patients with type 2 diabetes at high risk cuts cardiovascular events by half N Engl J Med 2008;358:580-91.

9. World Health Organization. *Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group*. Geneva: World Health Organization; 1994. No. 844
10. Instituto Nacional de Salud Pública, Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales, Primera edición, 2012, México
11. INEGI Consulta Interactiva de Datos, Defunciones Generales, Causas Detalladas CIE y Lista Mexicana de Enfermedades.
12. María I. Ávalos- García y col., Control metabólico en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 en el municipio de Centla Tabasco, México, Salud en Tabasco Vol. 13, No 2, Mayo-Agosto 2007
13. C. Luisa Perez y col., Fibrinógeno, dislipidemias, fibrinólisis y actividad lipolítica en pacientes diabéticos tipo 2. Relación con la obesidad, Revista Cubana de angiología y cirugía vascular, Volumen 5 numero 1 Enero-Diciembre, 2004
14. Federación Mundial del Corazón (2009). World Heart Day. A workplace that encourages healthy habits can reduce heart disease and stroke
15. Carlos A. Paterno, los enigmas del fibrinógeno (y la enfermedad coronaria), Rev Fed Arg Cardiol 29: 515-517, 2000
16. Sistema Nacional de Información en Salud [SINAIS] (2009). Cubos dinámicos de egresos hospitalarios. Revisados el 7 de agosto de 2009, de: <http://www.sinais.salud.gob.mx/basesdedatos/index.html>
17. SANNE G. SWINNEN, MD y col., Insulin Therapy for Type 2 Diabetes, Diabetes Care, volume 32, supplement 2, november 2009

18. Determinantes de adherencia terapéutica y control metabólico en pacientes ambulatorios con *Diabetes mellitus* tipo 2 Cairo Toledano J.1, y col., Volumen 39 • Número 4 • Octubre - Diciembre 2008
19. Mercedes González Hita y col., Obesidad y diabetes mellitus tipo 2, Redalyc Vol III, Numero 1, Abril 2001
20. Flores Ramírez J,\* Aguilar Rebolledo F\*, Diabetes Mellitus y sus complicaciones. La epidemiología, las manifestaciones clínicas de la diabetes tipo 1 y 2. Diabetes gestacional, Plasticidad & Restauración Neurológica, 2006;5 (2): 139-151. Parte 1
21. J.F. Meco y X. Pintó , Cálculo del riesgo cardiovascular, Clin Invest Arterioscl 2002;14(4):198-208
22. Grupo de trabajo de Diabetes mellitus y Enfermedad cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED), Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular, Mayo Ediciones, 1era edición, 2007, España
23. Rabbani LE, Loscalzo J. Recent observations on the role of hemostatic determinants in the development of the atherothrombotic plaque. Atherosclerosis 1994;105:1-7.
24. Luis M Canseco-Ávila y col., Fibrinógeno. ¿Factor o indicador de riesgo cardiovascular?, Archivos de Cardiología de México, Vol 76 Sup 4/Octubre-Diciembre 2006:S4, 158-172
25. Scarabin PY, Aillaud MF, Amouyel P, Evans A, Luc G, Ferrieres J, et al. Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings

- among 10500 male participants in a prospective study of myocardial infarction. The PRIME Study. *Thromb Haemost* 1998;80:749-56.
26. Folsom AR, Peacock JM, Nieto FJ, Rosamond WD, Eigenbrodt ML, Davis CE, et al. Plasma fibrinogen and incident hypertension in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Hypertens* 1998;16:1579-83.
27. MEADE TW, NORTH WR, CHAKRABARTI R, STIRLING Y, HAINES AP, THOMPSON SG, ET AL: *Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study*. *Lancet* 1980; 1: 1050-1054.
28. STONE MC, THORP JM: *Plasma fibrinogen a major coronary risk factor*. *J R Coll Gen Pract* 1985; 35: 565-569
29. BAKER IA, SWEETNAM PM, YARNELL JW, BAINTON D, ELWOOD PC: *Haemostatic and other risk factors for ischaemic heart disease and social class: evidence from the Caerphilly and Speedwell studies*. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 759-765
30. KANNEL WB, WOLF PA, CASTELLI WP, D'AGOSTINO RB: *Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study*. *JAMA* 1987; 258:1183-1186.
31. BALLEISEN L, BAILEY J, EPPING PH, SCHULTE H, VAN DE LOO J: *Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population: I. Baseline data on the relation to age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pillusing, and menopause*. *Thromb Haemost* 1985; 54: 475-479.

32. ERNST E, RESCH KL: *Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature*. Ann Intern Med 1993; 118: 956-63.
33. Becker RC, Cannon CP, Bovill EG, Tracy RP, Thompson B, Knatterud GL, et al. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI IIIB Trial). Am J Cardiol 1996;78:142-7.
34. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L, for The FRISC Study Group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. N Engl J Med 2000; 343:1139-47.
35. Nikolaos Papageorgiou, Is Fibrinogen a Marker of Inflammation in Coronary Artery Disease?, Hellenic J Cardiol 2010; 51: 1-9
36. U.S department of health and human services, National Institutes of Health, National heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program, The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, NIH Publication No. 04-5230, August 2004.
37. Saraí Aguilar-Barojas, Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud, SALUD EN TABASCO Vol. 11, No. 1 y 2, Enero-Abril, Mayo-Agosto 2005
38. Pértegas Díaz, y col., Determinación del tamaño muestral para calcular la significación del coeficiente de correlación lineal, Unidad de Epidemiología

Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña.  
Cad Aten Primaria 2001; 2002; 9: 209-211.