



CDMX

Ciudad de México



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA**

**“RELACIÓN ENTRE ALTERACIÓN DE GLUCOSA EN AYUNO Y NIVELES DE
FIBRINÓGENO EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE
TICOMÁN”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN: CLÍNICA

PRESENTADO POR: DR. GUSTAVO AVILÉS ROSAS

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

**DIRECTORES DE TESIS: DR. ALBERTO FRANCISCO RUBIO GUERRA
DR. CESAR IVÁN ELIZALDE BARRERA
DR. SAÚL HUERTA RAMIREZ**

CIUDAD DE MÉXICO

- 2017 -



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

“RELACIÓN ENTRE ALTERACIÓN DE GLUCOSA EN AYUNO Y NIVELES DE FIBRINÓGENO EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE TICOMÁN”

DR. GUSTAVO AVILÉS ROSAS

Vo. Bo.

DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

Vo. Bo.

DR. FEDERICO LAZCANO RAMÍREZ



DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

“RELACIÓN ENTRE ALTERACIÓN DE GLUCOSA EN AYUNO Y NIVELES DE FIBRINÓGENO EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE TICOMÁN”

**TRABAJO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA PRESENTADO POR EL
DR. GUSTAVO AVILÉS ROSAS**

**Vo. Bo.
DR. ALBERTO FRANCISCO RUBIO GUERRA**

**DIRECTOR DE TESIS
MÉDICO JEFE DE ENSEÑANZA DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA. HOSPITAL GENERAL DE TICOMÁN**

**Vo. Bo.
DR. CESAR IVÁN ELIZALDE BARRERA**

**DIRECTOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.
HOSPITAL GENERAL DE TICOMÁN**

**Vo. Bo.
DR. SAÚL HUERTA RAMIREZ**

**DIRECTOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.
HOSPITAL GENERAL DE TICOMÁN**

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres quienes con amor han estado y estarán conmigo siempre, a mis hermanos por que invariablemente me hacían sonreír aun en momentos complicados, a mi pareja quien ha estado conmigo desde el comienzo de esta aventura. A mis profesores que de una u otra forma han influenciado mi formación. A mis compañeros de residencia que en algunos casos se convirtieron en amigos de vida. Y todos aquellos que participaron directa e indirectamente en la elaboración de este proyecto.

Gracias...

ÍNDICE:

Resumen.....	7
Introducción.....	9
Marco teórico.....	12
Planteamiento del problema.....	25
Pregunta de investigación.....	25
Justificación.....	26
Hipótesis.....	26
Objetivos.....	27
Material y métodos.....	27
Diseño.....	28
Definición de variables.....	29
Tipo de muestreo.....	29
Calculo de la muestra.....	30
Análisis estadístico.....	31
Resultados.....	32
Conclusiones.....	38
Discusión.....	39
Perspectivas.....	39
Referencias bibliográficas.....	40

RESUMEN

Antecedentes: La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas, caracterizados por hiperglucemia como resultado de defectos en la secreción /o de la acción de la insulina. Estados “pre diabéticos” como la intolerancia a la glucosa están descritos, por lo que una intervención en temprana de esta patología podría disminuir el impacto que genera en la población mexicana.

Objetivo: Evaluar la posible diferencia de los niveles de fibrinógeno en pacientes que se encuentren en un estado “pre diabético”, comparado con grupo control y grupo de pacientes con diabetes mellitus 2.

Material y métodos: Estudio observacional, comparativo, transversal y prolectivo. Se asignaron a un total de 48 pacientes, distribuidos en 3 grupos dependiendo de los niveles de glucemia en ayuno (diabéticos, intolerancia a la glucosa en ayuno, y pacientes sanos) cada uno con un total de 16 pacientes por grupo. Se determinó niveles de fibrinógeno (sérico), en todos los grupos y se comparó la diferencia entre los 3 grupos.

Resultados: De los 48 pacientes, 58.33% fueron mujeres y 41.67% hombres, la distribución de grupos homogénea determinada por ANOVA con diferencia significativa en los niveles de glucemia (precepto básico para este estudio). Se obtuvo una $p=0.331$ al comparar medias con prueba de Kruskal – Wallis al comparar los grupos según los niveles de fibrinógeno sérico. Se realizó correlación de

Spearman para evaluar la correlación entre las variables, encontrándose una correlación inversa con un valor de $r=-.225$ y un valor de $p=.402$. no encontrándose diferencia estadísticamente significativa en los niveles séricos de fibrinógeno entre los tres grupos, a su vez dentro del grupo de disglucemia no se detectó correlación estadísticamente significativa entre el nivel de fibrinógeno y el nivel de glucosa.

Conclusiones: No se detectó diferencia estadísticamente significativa respecto al nivel de fibrinógeno, entre los tres grupos, a su vez se detectó que los niveles de fibrinógeno más elevados se observaron en el grupo de pacientes con diagnóstico de diabéticos. Por nuestros resultados no se encuentra relación entre los niveles de fibrinógeno sérico y alteración de glucosa en ayuno.

Palabras clave: Disglucemia, fibrinógeno, diabetes mellitus.

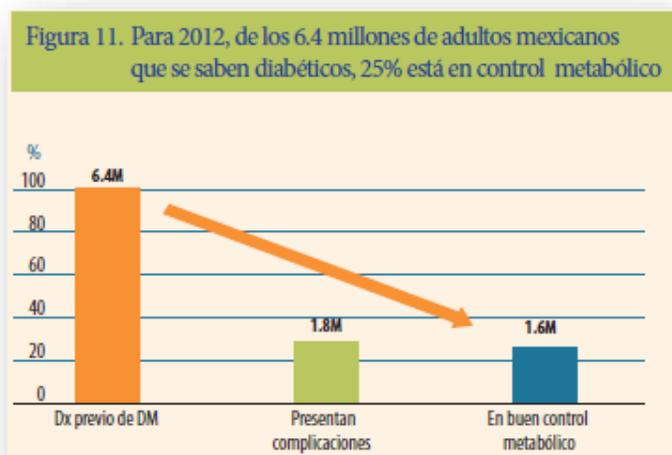
INTRODUCCIÓN:

Antecedentes

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas, caracterizadas por hiperglucemia como resultado de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina. La hiperglucemia crónica de la diabetes está asociada a largo plazo con el daño, la disfunción, y el fracaso de diferentes órganos.¹

Esta enfermedad representa un grave problema de salud pública, en 2012 la Organización Mundial de la Salud (OMS), reportó la existencia de un total de 347 millones de personas con diabetes en el mundo, mientras que la Federación Internacional de Diabetes (IDF) reportó un total de 371 millones y calculó un incremento para el 2030 de 552 millones, con un predominio en países de ingresos bajos y medios, en donde genera costos excesivos y una alta morbilidad. En 2004, la OMS calculó que se presentaron 3,4 millones de muertes asociadas con este padecimiento, de las cuales casi la mitad correspondieron a personas menores de 70 años, y se prevé que los fallecimientos se dupliquen entre 2005 y 2030. Mientras que la IDF estimó un gasto sanitario de 471,000 millones de dólares en el año 2012.²

A nivel mundial, México ocupa el sexto lugar en número de personas con diabetes; según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 en nuestro país la diabetes se encontraba entre las primeras causas de muerte; para ese año 6.4 millones de



personas refirieron haber sido diagnosticadas con diabetes, siendo el Distrito Federal, Nuevo León, Veracruz, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí, los estados con prevalencias más altas. Para nuestro país la atención de dicha enfermedad y de sus complicaciones representa un gasto de 3,430 millones de dólares al año.²

Además, la diabetes mal controlada reduce la expectativa de vida en 10 a 12 años, porque incrementa el número de los eventos cardiovasculares de 2 a 5 veces y duplica el riesgo de accidente cerebrovascular. Habiéndose demostrado, en el seguimiento de Framingham, que el hombre diabético tiene el doble de riesgo de morir por un evento cardiovascular Vs el no diabético³. Asimismo, es imposible olvidar las diversas complicaciones derivadas de esta patología (neuropatía periférica, la retinopatía, y la insuficiencia renal) y los enormes problemas que cada una de ellas representa.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa el 90% los casos de diabetes en el mundo, por lo cual, es importante entender los mecanismos patogénicos de la enfermedad², que permitan implementar mejores tratamientos y mejores formas de prevención. Actualmente está claro que la resistencia a la insulina desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, ha sido reconocida como característica integral del llamado síndrome metabólico y los estudios han demostrado que es el mejor predictor de si un individuo se convertirá en diabético.

4,5

Aunque su etiología no está totalmente esclarecida, parece claro que los cambios en el estilo de vida con un escaso ejercicio físico y accesibilidad constante a alimentos de bajo valor nutricional pero altos en calorías, especialmente en los países desarrollados y en los económicamente emergentes, junto con factores genéticos, son los responsables. La obesidad se considera como un factor de riesgo para desarrollar resistencia a insulina. El aumento del tejido adiposo se ha relacionado con el aumento de la producción de citoquinas pro inflamatorias, que, junto a los ácidos grasos, parecen ser los responsables del desarrollo de la resistencia a insulina. ⁶

Aunque las asociaciones relativas a la inflamación, la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad se puede remontar a finales de 1950 y 1960, cuando se identificaron incrementos en los niveles de fibrinógeno y otros reactantes de fase aguda, fue hasta hace poco que estudios epidemiológicos adicionales confirmaron y ampliaron

estas primeras conclusiones. La evolución en el conocimiento de los componentes inmunológicos en la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2, puede proporcionar nuevas oportunidades en el uso de antiinflamatorios como estrategia para corregir las consecuencias metabólicas del exceso de adiposidad.⁷

Marco teórico-conceptual: definiciones, categorías, indicadores, metodología, resultados previos, etc.

En 1939 Himsworth postuló que la diabetes mellitus tipo 2 no sólo era secundaria a deficiencia de insulina sino también obedecía a insensibilidad celular a esta hormona. Treinta años después De Fronzo y Reaven demostraron secuencialmente que la resistencia a la insulina antecede y predisponía a la DM2 y a la enfermedad cardiovascular-aterosclerosa (ECVA).⁸

Actualmente la diabetes mellitus tipo 2, involucra a los individuos que presentan resistencia a la insulina y que por lo general tienen un relativo déficit de ésta. La mayoría de los pacientes son obesos, y la obesidad en sí provoca cierto grado de resistencia a la insulina. Esta forma de diabetes frecuentemente pasa sin ser diagnosticada durante muchos años, debido a que la hiperglucemia se desarrolla gradualmente y a menudo no es lo suficientemente grave como para que el paciente presente cualquiera de los síntomas clásicos de la diabetes. Sin embargo, estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones macro y micro vasculares.¹

Situación que motivó a que en 1997 y 2003, el Comité de Expertos en Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus reconociera un grupo intermedio de individuos cuyos niveles de glucosa no los hacen cumplir con los criterios para diabetes, sin embargo, son más altos que los considerados normales. Inicialmente se definieron como glucemia alterada en ayuno (IFG): 100 a 125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)], o intolerancia a la glucosa (IGT), con valores posteriores a las 2 hrs de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) de 140 a 199 mg/dl (7.8-11.0 mmol /l).¹

En el 2003 el Informe del Comité de Expertos de la ADA (American Diabetes Association) redujo el punto de corte para definir IFG de 110 mg/dl (6.1 mmol/l) a 100 mg/dl (5,6 mmol/l) y recomendó el uso de la A1C (hemoglobina glucosilada) para el diagnóstico de la diabetes en su informe de 2009.¹ Quedando finalmente las siguientes categorías de alto riesgo para diabetes o prediabetes:⁹

- ✚ Glucemia alterada en ayuno o intolerancia en ayuno a la glucosa (IGA) = glucemia en ayunas entre 100 a 125.

- ✚ Tolerancia a la glucosa alterada o intolerancia a la glucosa (IG)= glucemia 2 horas pos-carga de glucosa (75g) de 140 a 199.

- ✚ HbA1C= 5,7 a 6,4%.

A estos valores alterados de glucosa, también se les conoce como “disglucemias”, identifican a individuos con riesgo cardiovascular incrementado y se asocian a otros

factores dismetabólicos como hipertensión, dislipidemia, obesidad androide y alteraciones de la coagulación.¹⁰

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en los países desarrollados y su incidencia va en aumento en los países en desarrollo. Se estima que, en el 2020, en todo el mundo, el EVC pasara a ser la primera causa de mortalidad superando las causas infecciosas.¹¹ Muchos estudios han documentado que la hiperglucemia es común en pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo, pacientes con y sin diagnóstico establecido de diabetes mellitus, condición que se asocia con una peor evolución, un aumento gradual del riesgo de mortalidad y de complicaciones en todo el espectro de los niveles de glucosa.¹²

El estudio observacional más relevante ha sido el Cooperative Cardiovascular Project que mostró una relación casi lineal entre los niveles de glucosa al ingreso y el riesgo de mortalidad a los 30 días y a 1 año en 141.680 pacientes hospitalizados con infarto agudo de miocardio.¹³ Curiosamente, esta relación resultó mucho más evidente en los pacientes sin un diagnóstico previo de diabetes.¹⁴ En el trabajo de Cabrerizo García JL et al, se constata una vez más esta relación: en una serie de pacientes con síndrome coronario agudo la hiperglucemia al ingreso se asoció a una mayor mortalidad.^{12,15}

Otras evidencias que vinculan a la hiperglucemia con enfermedad cardiovascular se obtuvieron del Estudio UKPDS (Estudio prospectivo sobre la diabetes en el Reino Unido) (Sub-estudio 35) que demuestra que por cada 1% de descenso de la HbA1c,

el riesgo relativo de infarto agudo al miocardio cae un 14%; el de microangiopatía, 37%; y un 43% en el caso de amputaciones. El Estudio DIGAMI 1 (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) demostró que en los pacientes con infarto agudo al miocardio tratados intensivamente con bomba de infusión e insulino terapia, se reduce el riesgo relativo de muerte pos-infarto al 28%, comparado con los pacientes que reciben tratamiento convencional. Entre los estudios epidemiológicos, se pueden mencionar: HONOLULU HEART STUDY, DECODE STUDY, FUNAGATA DIABETES STUDY, WHITEHALL, PARIS, HELSINKI STUDY. Todos ellos demuestran la mayor correlación de las glucemias posprandiales, aun dentro del rango no diabético (intolerantes), y los eventos cardiovasculares fatales y no fatales. ³

Ahora bien, diversos estudios transversales publicados recientemente apoyan la hipótesis de que la inflamación crónica subclínica puede estar asociada con la resistencia a la insulina y preceder al desarrollo clínico manifiesto de la diabetes tipo 2¹⁶ y de la enfermedad aterosclerótica, la gran responsable del desarrollo y expresión clínica del EVC.

La resistencia a la insulina se define como una disminución a la respuesta de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de diabetes, enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico, por lo que si identificamos la presencia de marcadores inflamatorios podemos deducir la presencia de resistencia a la insulina. ^{5, 17}

Dos mecanismos podrían estar involucrados en la patogénesis de la inflamación. En primer lugar, la glucosa y la ingesta de macronutrientes causan estrés oxidativo y cambios inflamatorios. La sobrealimentación crónica (obesidad) puede por lo tanto ser un estado pro inflamatorio con estrés oxidativo. En segundo lugar, el aumento de las concentraciones de TNF- α e IL-6, asociadas con la obesidad y la diabetes tipo 2, podría interferir con la acción de la insulina por la supresión en la traducción de la señal de la insulina. Esto podría interferir con el efecto anti-inflamatorio de la insulina, que a su vez podría promover la inflamación. ¹⁸

El desarrollo del concepto de que la diabetes tipo 2 es una condición inflamatoria es un enfoque interesante y novedoso en la comprensión de esta condición. Comenzó con una publicación por Hotamisligil et al, en 1993, en el cual demostró que los adipocitos expresaban constitutivamente la citosina pro-inflamatoria factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y que su expresión en los adipocitos de animales obesos (ratones y ratas) estaba marcadamente aumentada.¹⁹ Datos posteriores mostraron que el ser humano el tejido adiposo también expresa TNF- α y que su expresión disminuye cuando se pierde peso.²⁰ Observaciones similares fueron hechas con respecto a las concentraciones plasmáticas de TNF- α en los obesos y a su disminución después de la pérdida de peso.²¹ Además se ha observado una correlación significativa entre el índice de masa corporal (IMC) y las concentraciones plasmáticas de TNF- α y de sus receptores en los pacientes obesos.^{18,22}

Los trabajos que se han realizado han confirmado que la obesidad es un estado de inflamación crónica, encontrándose un aumento en las concentraciones plasmáticas

de proteína C reactiva (PCR), interleucina-6 (IL-6), y el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1). Crook et al y Pickup et al. propusieron por primera vez que la diabetes tipo 2 era también una condición inflamatoria, que se caracteriza por concentraciones elevadas de reactantes de fase aguda en el plasma: ácido siálico y citosinas pro inflamatorias como son la IL-6, dicha información ha sido confirmada por varios estudios.^{18, 23-27}

Varios de estos estudios han confirmado que la presencia de inflamación crónica predice el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. El primero de estos estudios por Schmidt et al mostró que la presencia de mediadores inflamatorios predijo la futura aparición de diabetes tipo 2 en adultos ^{18, 28} y fue parte del estudio: riesgo de aterosclerosis en las comunidades (ARIC), el cual demostró que elevadas concentraciones plasmáticas de ácido siálico, proteína orosomucoide, IL-6 y PCR, predicen el riesgo de desarrollo ulterior de diabetes tipo 2. ^{18, 29}

La inflamación en general tiene como base FNT- α , IL-6, PAI-1 y PCR, estos cuatro índices, así como el conteo total de leucocitos y la concentración de fibrinógeno en plasma, proporcionado un mayor riesgo en hombres blancos no fumadores para el desarrollo de diabetes tipo 2. Hay al menos otros tres estudios prospectivos que confirmen el hecho de que un aumento en los índices inflamatorios en la línea base predicen diabetes tipo 2 y la resistencia a la insulina. ^{18, 30-34}

Otra posible razón por la cual la obesidad y la diabetes tipo 2 están asociadas con la inflamación es que el estado de resistencia a la insulina promueve la inflamación.

Debido a que la insulina ejerce un efecto antiinflamatorio a nivel celular y molecular in vitro e in vivo, por lo que una interrupción en la transducción de la señal de la insulina impediría el efecto antiinflamatorio ejercido por la insulina.¹⁸

Una implicación importante en la relación entre la inflamación, la obesidad, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2, es que la aterosclerosis, que es responsable de la principal causa de muerte (infarto agudo de miocardio) en esta población de pacientes, es en sí misma un proceso inflamatorio. La activación de los mecanismos pro inflamatorios y la acumulación de monocitos y macrófagos en la íntima (además de la infiltración de lípidos) son características de la aterosclerosis. Un aumento en la concentración plasmática de mediadores de la inflamación, como la PCR y la IL-6, aumentan el riesgo de complicaciones ateroscleróticas, tales como el infarto agudo de miocardio. Así, la inflamación subyace tanto en la resistencia a la insulina como en la aterosclerosis. Un mecanismo que puede conectar estas características es el efecto antiinflamatorio y el potencial efecto anti aterosclerótico de la insulina, que en presencia de la resistencia dará lugar a un estado pro inflamatorio.¹⁸

Wang T. y col. diseñaron un estudio de cohorte basado en la comunidad, con el fin de determinar la utilidad de 10 biomarcadores como predictores de un primer evento mayor cardiovascular y muerte. Utilizaron los datos de 3209 participantes (94% sin enfermedades cardiovasculares prevalentes) de los años 1995–1998 del estudio de Framingham Offspring Study para evaluar el valor pronóstico de 10 biomarcadores: proteína C reactiva (PCR), péptido natriurético tipo B (BNP), péptido natriurético pro-

atrial N-terminal, aldosterona sérica, renina plasmática, fibrinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, dímero D, homocisteína, y relación albúmina - creatinina urinaria.^{35, 36} Durante más de 10 años de seguimiento (promedio 7.4 años), 6% de los participantes murieron y 6% de estos sin enfermedades cardiovasculares previamente diagnosticadas tuvieron un primer evento cardiovascular adverso mayor (tales como infarto agudo al miocardio fatal y no fatal, insuficiencia coronaria –angina estable-, insuficiencia cardíaca y accidentes cerebro vasculares). Colectivamente, los 10 biomarcadores mostraron asociaciones con mortalidad y con eventos cardiovasculares. Individualmente, 5 biomarcadores (BNP, PCR, relación albúmina - creatinina urinaria, homocisteína, y renina plasmática) tuvieron una contribución significativa en el modelo de regresión multivariado para la predicción de muerte; solamente 2 de estos (BNP y relación albúmina – creatinina urinaria) tuvieron contribuciones significativas para predecir eventos adversos cardiovasculares. Incluyendo estos 5 biomarcadores "más predictivos" en modelos que han incorporado factores de riesgo convencionales agregaron solamente un valor pronóstico marginal.^{35, 36}

El fibrinógeno es otro de los biomarcadores importantes tanto para obesidad como para enfermedad cardiovascular y diabetes. Un meta-análisis de 6 estudios epidemiológicos 39 prospectivos con muestras representativas de la población general concluyó que el fibrinógeno plasmático era un factor de riesgo cardiovascular independiente y que se asociaba con infarto de miocardio (IAM) o accidente vascular cerebral (AVC). El fibrinógeno se asoció además con factores de riesgo como diabetes, hipertensión e hipercolesterolemia. Con evidencia preliminar

que sugiere que la reducción de los niveles de fibrinógeno en pacientes con niveles elevados y enfermedad coronaria puede ser beneficiosa.^{37, 38}

En otro meta análisis que incluyó 22 estudios, los niveles elevados de fibrinógeno en plasma se asociaron con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular tanto en pacientes de riesgo como saludables.³⁹ El fibrinógeno se asocia con otros factores de riesgo conocidos de enfermedad cardiovascular (tabaquismo, edad, obesidad, hipertensión y diabetes), y la elevación de los valores plasmáticos de fibrinógeno puede ser el mecanismo por el que estos factores ejercen su efecto.³⁸ Es de interés que la elevación en las concentraciones de fibrinógeno tiene un valor predictivo en el desarrollo de la obesidad en sí.^{18, 30}

En otro de los estudios en los que se ha analizado el fibrinógeno como predictor de enfermedad cardiovascular se analizaron los datos de 246,669 pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular de 52 estudios de cohortes prospectivos. Se estudiaron las causas específicas de muertes y los eventos vasculares durante el seguimiento. Se incluyeron sólo estudios que hayan valorado proteína C reactiva, fibrinógeno o ambos y los factores de riesgo convencionales. Encontrando que en personas de riesgo intermedio y sin enfermedad cardiovascular conocida, la disminución de los niveles de proteína C reactiva y del fibrinógeno ayudan a prevenir eventos cardiovasculares.⁴⁰

Uno de los artículos de investigación más representativos en este sentido fue realizado en el Estudio de Resistencia a la Insulina y Aterosclerosis (IRAS del inglés

Insulin Resistance Atherosclerosis Study), por investigadores de la Universidad de San Antonio en Texas, en cooperación con las Universidades de Vermont (Burlington) y la Escuela Universitaria de Medicina de Wake Forest, en Carolina del Norte. Este estudio incluyó 1.088 pacientes sin enfermedad coronaria, con edades comprendidas entre 40 y 69 años, y evaluó la relación entre marcadores de resistencia a la insulina e indicadores de inflamación: PCR, recuento de leucocitos y fibrinógeno. De ellos 33% tenían intolerancia a los hidratos de carbono al ser incluidos. Utilizando la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa con muestreo frecuente (FSIGTT) para determinar el índice de sensibilidad a la insulina, al igual que inmunoensayos ultrasensibles para medir PCR, los investigadores encontraron una correlación positiva entre los niveles de los tres marcadores de inflamación y las mediciones del contenido total corporal de grasa, concentraciones de insulina y de proinsulina, y una correlación negativa con el índice de sensibilidad a la insulina. Los datos del estudio IRAS muestran a nivel epidemiológico cómo la inflamación crónica es parte del síndrome de resistencia a la insulina.^{41,42}

El fibrinógeno es una glucoproteína soluble que se encuentra en el plasma. Es sintetizado principalmente a nivel hepático y tiene una vida media de 100 horas. Como factor de la coagulación, el fibrinógeno es un precursor de la fibrina. Además, participa en procesos de inflamación, aterogénesis y trombogénesis. También es un reactante de fase aguda. Los niveles elevados de fibrinógeno en plasma parecen asociarse con mayor riesgo de alteraciones cardiovasculares, porque podría promover estados protrombóticos o de hipercoagulación que podría ser modificable a través de cambios en el estilo de vida.³⁸

La relación entre hiperfibrinogenemia, aterosclerosis y trombosis es compleja. El fibrinógeno está influido por diversos factores (aumenta con edad, índice de masa corporal, tabaquismo, diabetes, menopausia, insulina, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad [LDLc], recuento de leucocitos; y disminuye con el consumo moderado de alcohol, la actividad física, los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad [HDLc], y la terapia de reemplazo hormonal).³⁸

Fibrinógeno e inflamación: el proceso inflamatorio es mediado principalmente por su interacción con leucocitos a través de receptores de superficie (integrinas). Los dos principales receptores de fibrinógeno en la superficie de los leucocitos son Mac-1 (CD11b/CD18, a M b 2) y α X β 2 (CD11c/CD18, p150, 95).³⁸

El fibrinógeno también es un ligando de la molécula de adhesión intercelular-1 (MAI-1), y aumenta la interacción entre monocitos y células endoteliales (MAI-1 se comporta como ligando para las integrinas α Lb 2 y α Mb 2). Además, regula en alza y aumenta la concentración de proteínas MAI-1 en la superficie de las células endoteliales, lo que aumenta la adhesión de leucocitos y plaquetas. Al unirse el fibrinógeno a su receptor integrina en la superficie de los leucocitos se facilita la respuesta quimiotáctica. El fibrinógeno también está involucrado en la facilitación de la interacción entre células y de las células con la matriz extracelular. Finalmente, podría facilitar la respuesta inflamatoria provocada por biomateriales.³⁸

Fibrinógeno y aterogénesis: el depósito de fibrinógeno puede iniciar la aterogénesis y puede contribuir al crecimiento de las plaquetas. El fibrinógeno y sus metabolitos parecen provocar daño y disfunción endotelial. Muchas lesiones ateroscleróticas tienen grandes cantidades de fibrina en forma de trombos murales en la superficie de las placas, en capas dentro de la cápsula fibrosa, en el centro lipídico o distribuida en forma difusa. Una vez en la íntima arterial, la fibrina estimula la proliferación celular. Los productos de degradación de la fibrina pueden estimular la mitogénesis y la síntesis de colágeno, atraer leucocitos, y alterar la permeabilidad endotelial y el tono vascular. En estadios avanzados la fibrina puede unirse a LDL y favorecer la acumulación de lípidos.³⁸

Fibrinógeno y trombogénesis: La trombogénesis está regulada por un estrecho equilibrio entre las vías de la coagulación y la fibrinolítica. Luego de un trauma en la pared vascular se libera tromboplastina del sub endotelio. La tromboplastina tisular, en cambio, inicia la vía extrínseca de la coagulación. El contacto de la sangre con una superficie extraña inicia la vía intrínseca de la coagulación. La vía final común de la cascada de la coagulación involucra la activación de factores X y Xa con la subsecuente activación de protrombina a trombina. Esta es una proteasa que facilita el clivaje de fibrinógeno a monómeros de fibrina, que se unen para formar polímeros. El factor XIII activado facilita la unión de estos polímeros para formar un coágulo estable de fibrina. El fibrinógeno también participa de la vía final común de agregación plaquetaria.³⁸

El fibrinógeno se asocia con otros factores de riesgo conocidos de enfermedad cardiovascular (tabaquismo, edad, obesidad, hipertensión y diabetes), y la elevación de los valores plasmáticos de fibrinógeno puede ser el mecanismo por el que estos factores ejercen su efecto.³⁸

Evidencia clínica indican que la adición del fibrinógeno como marcador de riesgo puede mejorar la estratificación de riesgo, incluidos los pacientes con un síndrome coronario agudo, y que existe una gama de mecanismos capaces de establecer una relación directa entre el fibrinógeno y los eventos clínicos. Se sabe que los cambios en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico son efectivos en reducir los niveles de fibrinógeno, de igual modo, un mayor número de estudios son necesarios para que se pueda comprender mejor el papel del fibrinógeno.¹¹ Se requieren de nuevas estrategias para la predicción del riesgo de diabetes. De hecho, la identificación de personas en situación de riesgo, podría retrasar o prevenir la aparición clínica de este trastorno, lo cual representa un importante desafío.¹⁶

Planteamiento del problema.

- ✓ La Diabetes mellitus es causa importante de morbimortalidad a nivel mundial y a su vez tiene una alta prevalencia en México por lo que es importante detectar está en sus inicios y tratarla antes que presente traducción clínica. Pues cuando esta presenta, el tiempo aproximado de instauración del insulto fisiológico es aproximado 10 años por lo que se pueden prevenir las complicaciones de esta.

- ✓ Dichas complicaciones repercuten en: sobrecarga en costos de atención a la salud, disminución de la vida laboral y más importante aún, en la calidad de vida de los mexicanos. Por esto es importante encontrar formas de detección temprana de esta patología, una de la cuales propone este trabajo de investigación es la detección de fibrinógeno, en pacientes con disglucemia.

► Pregunta de investigación:

¿La alteración de glucosa en ayuno se correlaciona con valores séricos de fibrinógeno sérico elevados?

Justificación

- Si establecemos una correlación entre los niveles de glucemia (alteración de glucosa en ayuno) y demostramos la elevación de fibrinógeno sérico en estos pacientes se podrá investigar medidas terapéuticas para tratar esta alteración y así poder incidir en el desarrollo de diabetes mellitus, Pudiendo así brindar un tratamiento que disminuya o retrase la incidencia de esta y a la vez sus complicaciones. Con la consecuente mejora en la calidad de vida y la disminución en los costos que genera esta patología.

Hipótesis

- ✚ H0: No existe diferencia en los niveles de fibrinógeno sérico entre los grupos de pacientes sin alteración de la glucosa en ayuno, con alteración de la glucosa en ayuno y en los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus 2.
- ✚ H1: Existe diferencia en los niveles de fibrinógeno sérico entre los grupos de pacientes sin alteración de la glucosa en ayuno, con alteración de la glucosa en ayuno y en los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus 2.

Objetivos

General

- ✓ Evaluar la posible diferencia del nivel de fibrinógeno entre los tres grupos de pacientes (sanos, con disglucemia y con diabetes mellitus 2).

Específicos

- ✓ Determinar las concentraciones séricas de fibrinógeno en en pacientes en los tres grupos.
- ✓ Establecer si existe relación entre la concentración de fibrinógeno y los niveles de glucosa en estos pacientes

Material y métodos:

- Se estudiaron a 32 pacientes obtenidos de la consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital General de Ticomán, se incluyeron a pacientes mayores de 18 años de edad, con glucosa alterada en ayuno ($>100\text{mg/dl}$ a $\leq 125\text{mg/dl}$) o con glucosa $< 100\text{mg/dl}$ u aquellos con diagnóstico establecido de Diabetes Mellitus, en los cuales se obtuvieron las variables tales como fibrinógeno, peso, talla, IMC, colesterol total, triglicéridos, tensión arterial. Se excluyeron a aquellos con diagnóstico o tratamiento de insuficiencia renal, cardíaca, hepática, dislipidemia o uso de hormonales orales. Se eliminaron a aquellos pacientes que no contaban con expediente

completo según la NOM-004-SSA3-2012, o que no contaban con valores de fibrinógeno u glucosa en el expediente clínico.

- La comparación entre los tres grupos se realizará en base a promedios en los cuales al obtener los resultados se determinaran mediante ANOVA o en su caso utilizaremos Prueba de Kruskal-Wallis dependiendo de cómo se distribuya dichas variables.

Metodología del estudio

- Observacional, comparativo, Transversal y Prolectivo.

Definición operacional de variables

VARIABLE / CATEGORÍA (Índice-indicador / constructo-criterio)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Fibrinógeno	Cuantitativa Continua Dependiente	Definido como cantidad de fibrinógeno sérico, con base en toma de muestra sanguínea, dato obtenido del expediente.	mg/dl	N / ↑
Glucosa en ayuno	Cualitativa dicotómica	Glucosa en ayuno por debajo de 100mg/dl o entre 101 y 125mg/dl.	mg/dl	Glucosa normal/Glucosa alterada en ayuno
Edad	Cuantitativa Continua Independiente	Se recaba la edad del paciente.	Años	-
Peso	Cuantitativa Continua Independiente	Se recaba el peso del paciente.	Kg	-
Talla	Cuantitativa Continua Independiente	Se recaba la talla del paciente.	Mtrs	-
IMC	Cuantitativa Continua Independiente	Medida de asociación entre el peso (kg) y la talla (mtrs) del paciente.	Puntos	N / ↑
Sexo	Cuantitativa Nominal Independiente	Se recaba el sexo del paciente.	H/M	-
Tensión Arterial (TA)	Cuantitativa Continua Dependiente	Fuerza ejercida por la sangre contra la pared arterial y se expresa como presión arterial sistólica y presión arterial diastólica, medida con esfigmomanómetro calibrado.	mmHg	N / ↑
Colesterol Total	Cuantitativa Continua Dependiente	Definido como cantidad sérica de colesterol total, con base en toma de muestra sanguínea, con ayuno de 8hrs, dato obtenido del expediente.	mg/dl	N / ↑
High Density Lipoprotein (HDL)	Cuantitativa Continua Dependiente	Definido como cantidad sérica de HDL, con base en toma de muestra sanguínea, con ayuno de 8hrs, dato obtenido del expediente.	mg/dl	N / ↑
Triglicéridos	Cuantitativa Continua Dependiente	Definido como cantidad sérica de triglicéridos, con base en toma de muestra sanguínea, con ayuno de 8hrs, dato obtenido del expediente.	mg/dl	N / ↑

Tipo de muestreo: Se realizó muestreo determinístico intencional

Calculo de la muestra

Se utiliza la siguiente fórmula para el cálculo del tamaño de la muestra para la comparación de dos medias:

$$n = \frac{2(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 s^2}{d^2}$$

Donde las siglas se definen como:

n son los individuos necesarios para cada una de las muestras

Z_{α} es el valor z correspondiente al riesgo deseado con probabilidad de error tipo I (error alfa) de 0.05.

Z_{β} es el valor z correspondiente al riesgo deseado con una potencia de la prueba $1-\beta$ o riesgo de cometer error tipo II con poder estadístico del 80%

S^2 es la varianza de las variables cuantitativa que tiene el grupo control de referencia se toma esta como la desviación estándar de 75

d es el valor mínimo de la diferencia que se desea detectar (datos cuantitativos) el cual es de 50.

$$n = \frac{2(0.05 + 0.84)^2 3721^2}{60} = 16$$

60

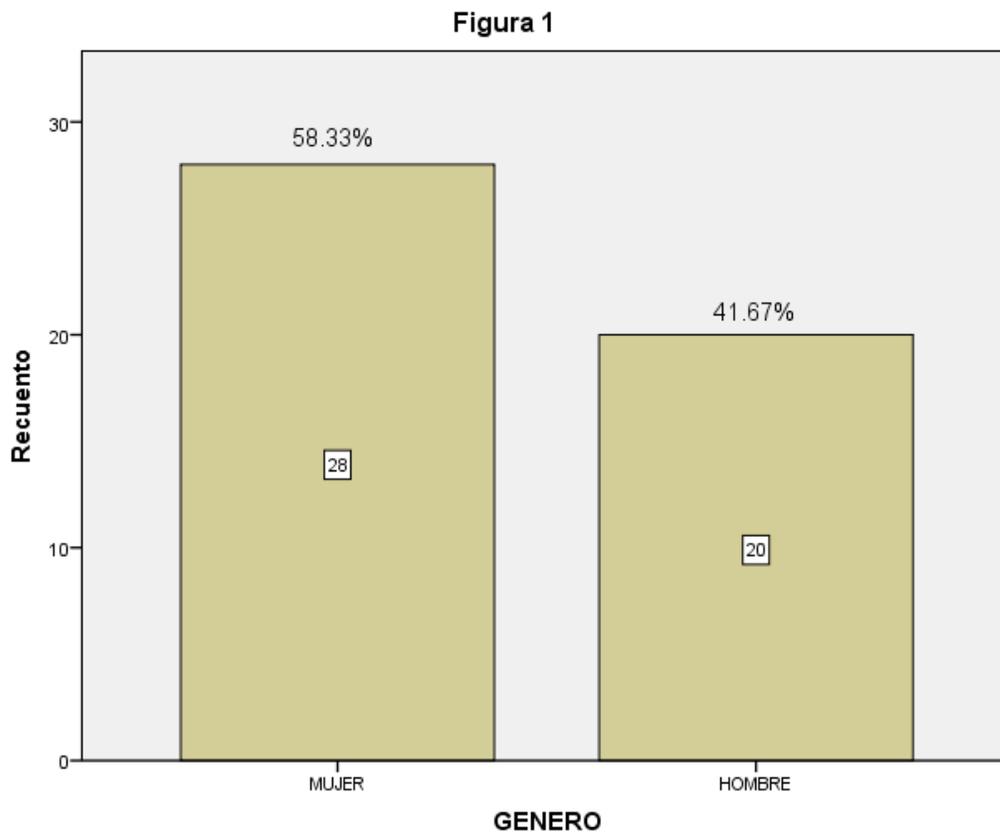
Análisis estadístico

Se realizó tabulación de los datos de todos los pacientes tomando en cuenta nombre, edad, género, expediente, glucosa, eso, talla, IMC, fibrinógeno, tensión arterial sistólica y diastólica, colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad. Se realizará estadística descriptiva (promedios, medias, medianas, frecuencias -proporciones) según corresponda a cada variable con la finalidad de describir y resumir los hallazgos más importantes.

La comparación entre los tres grupos se realizará en base a promedios en los cuales al obtener los resultados se determinarán mediante ANOVA o en su caso utilizaremos Prueba de Kruskal-Wallis dependiendo de cómo se distribuya dichas variables. Utilizando SPSS versión 20.0

Resultados.

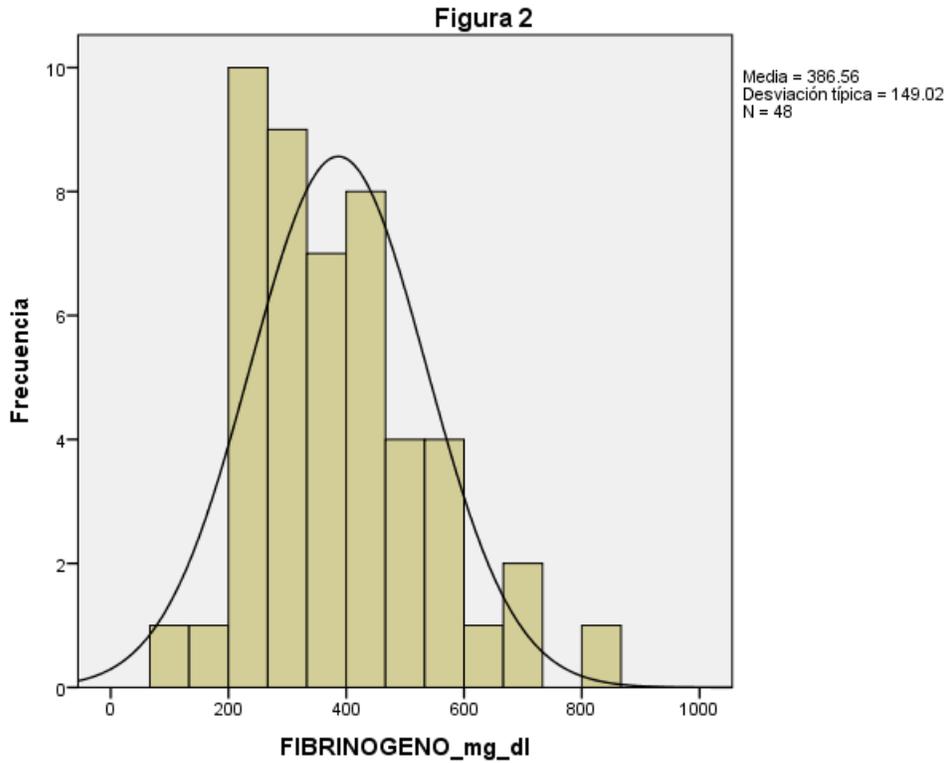
En el estudio se incluyeron 48 pacientes de los cuales la mayoría fueron mujeres con un 58.33% y 41.67% hombres (Figura 1). El promedio de edad total de la población de estudio fue de 49.25 ± 19.1 años.



Se comparó el nivel de fibrinógeno entre los tres grupos de pacientes (sin alteración de la glucosa en ayuno, con alteración de la glucosa en ayuno y con diabetes). En la siguiente tabla se muestra la comparación de las variables clínicas entre los grupos de pacientes (Tabla 1), en donde se puede observar que las poblaciones son homogéneas.

TABLA 1				
VARIABLE	Sin alteración de la glucosa en ayuno, N=16 (media±DE)	Con alteración de la glucosa en ayuno, N=16 (media±DE)	Con diabetes, N=16 (media±DE)	p
Edad (años)	39±19.1	50.2±20.9	56.6±9.7	.087
Peso (kg)	71.8±21	73.6±20.3	76.6±18.9	.637
Talla (m)	1.66±0.09*	1.62±0.07	1.57±0.06*	.035
IMC	25.7±5.5*	27±6.5	31.04±7.8*	.045
TAS (mmHg)	111.8±10.1	117±15.1	116.8±10.1	.283
TAD (mmHg)	63±7.09*	68.3±8.5	69.08±5.8*	.042
Glucosa (mg/dl)	86.2±8.07*	110.6±5.8*	176.8±36.8*	<.0001
Colesterol (mg/dl)	178±50.7	172.5±28.9	196.3±66.1	.365
TGS (mg/dl)	109.1±41.4	128.6±84.2	162.6±86.7	.073
HDL (mg/dl)	55.2±17	45.6±19.3	45.2±15.8	.230
	*Diferencia estadísticamente significativa			

En la Figura 2 se observa la distribución de la variable a comparar (fibrinógeno), en donde se puede observar que tiene una distribución no normal (sesgada a la derecha). Esto nos indicó realizar una prueba no paramétrica la cual en función de que se trató de 3 grupos independientes se utilizó Kruskal-Wallis.



Se realizó la comparación de medias del nivel de fibrinógeno entre los tres grupos de pacientes (sin alteración de la glucosa en ayuno vs con alteración de la glucosa en ayuno vs con diabetes) utilizando la prueba de Kruskal-Wallis (Tabla 2 y Figuras 3 y 4).

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de FIBRINOGENO_mg_dl es la misma entre las categorías de GRUPO_DE_PACIENTES.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.331	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

Figura 3

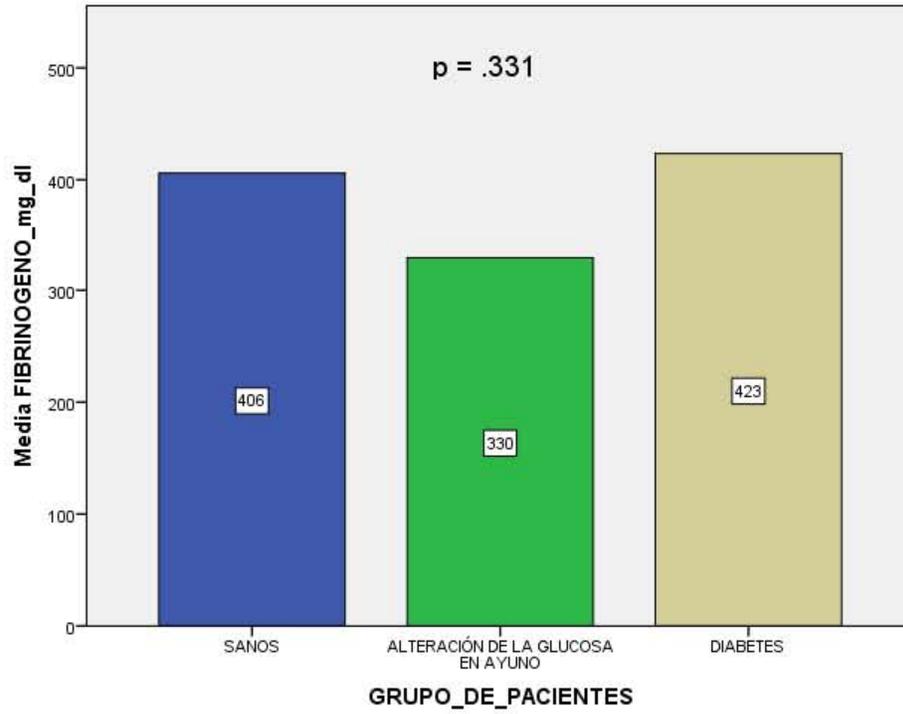
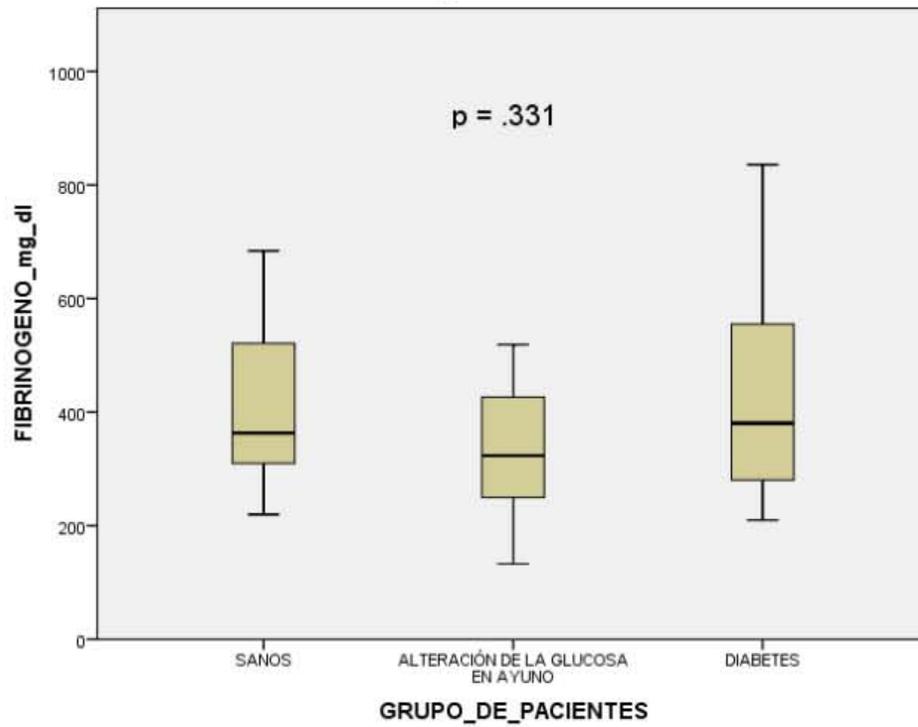


Figura 4



Dentro de los objetivos del estudio se determinó la correlación entre los niveles séricos de fibrinógeno y los de glucosa en el grupo de pacientes con alteración de la glucosa en ayuno. Dado que la variable glucosa tuvo una distribución no normal (Figura 4), se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar la correlación entre las variables (Tabla 4).

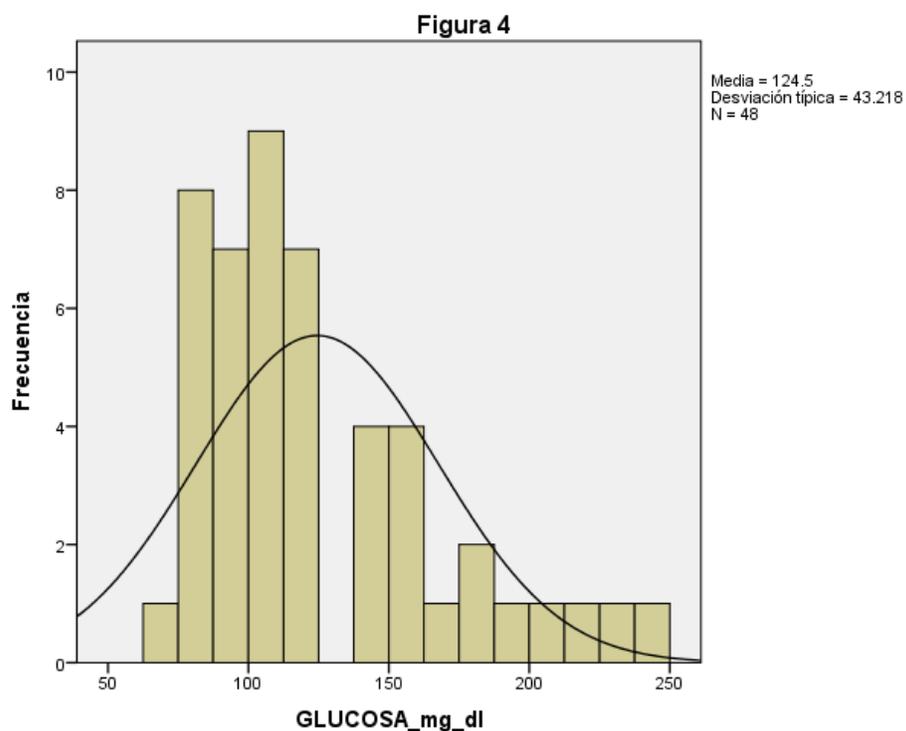
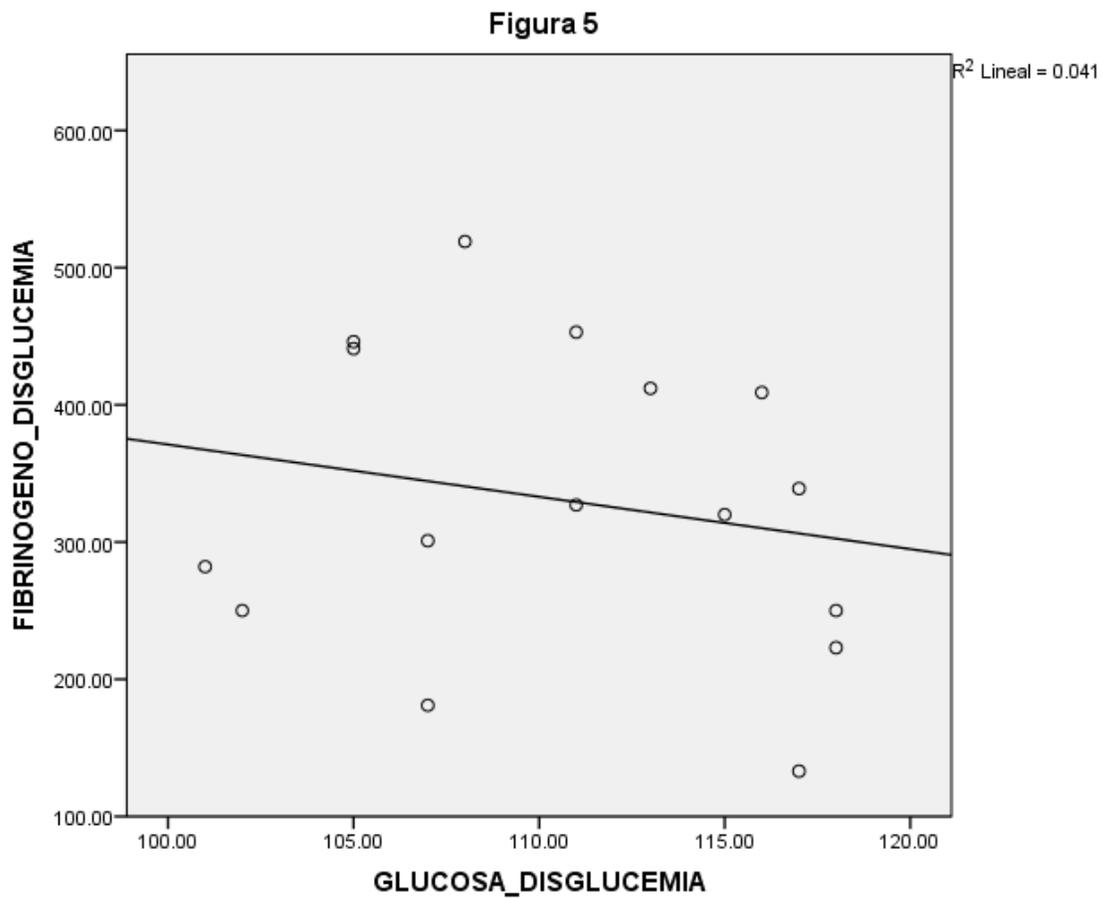


Tabla 4

			FIBRINOGENO_ DISGLUCEMIA	GLUCOSA_ DISGLUCEMIA
Rho de Spearman	FIBRINOGENO_ DISGLUCEMIA	Coeficiente de correlación	1.000	-.225
		Sig. (bilateral)	.	.402
		N	16	16
	GLUCOSA_ DISGLUCEMIA	Coeficiente de correlación	-.225	1.000
		Sig. (bilateral)	.402	.
		N	16	16

Se encontró una correlación inversa con un valor de $r = -.225$ y un valor de $p = .402$, también se calculó el coeficiente de determinación (r^2) y se realizó la gráfica de la correlación obteniendo la línea de regresión simple (Figura 5).



CONCLUSIONES

- No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = .331$) en el nivel sérico de fibrinógeno entre los tres grupos de pacientes (sin alteración de la glucosa en ayuno, con alteración de la glucosa en ayuno y diabéticos).
- Cabe señalar que el nivel más alto de fibrinógeno lo tuvieron los pacientes con el diagnóstico de diabetes sin alcanzar significancia estadística, lo cual sugiere que al aumentar el tamaño de la muestra se podrá detectar dicha diferencia.
- Dentro del grupo de pacientes con alteración de la glucosa en ayuno no se detectó correlación estadísticamente significativa entre el nivel de fibrinógeno y el nivel de glucosa ($r = -.225$, $p = .402$).
- No parecer existir al menos por nuestros resultados una relación entre la elevación de la glucosa y el nivel sérico de fibrinógeno en el contexto del paciente sin diagnóstico de diabetes mellitus.
- Es importante mencionar que dentro de las limitaciones de nuestro estudio fueron el tamaño de la muestra (48 pacientes), que se realizó en una sola unidad hospitalaria y el diseño el cual fue de tipo transversal.

DISCUSIÓN

- ✚ La diabetes mellitus tiene una alta prevalencia en nuestro medio, con un gran impacto en la calidad de vida de nuestra población, aunado a una gran absorción de los gastos en salud.
- ✚ Los resultados de este estudio indican una elevación en los niveles de fibrinógeno en población con diagnóstico de diabetes mellitus, seguido de los pacientes sanos y en tercer lugar los pacientes con disglucemia, todo esto sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa.
- ✚ Este estudio contrasta con otros trabajos en las que se encontró diferencia entre los niveles de fibrinógeno tomado como factor de riesgo cardiovascular. Sin embargo, se asoció solo a dislipidemia⁴³ y en este estudio esa relación no se pudo demostrar.
- ✚ El presente estudio tiene las limitaciones de ser unicentrico, tamaño de la muestra y el diseño de tipo transversal.

PERSPECTIVAS:

Se diseñarán nuevos estudios con mayor tamaño de muestra, idealmente multicéntrico y con diseño diferente para determinar con mayor precisión la posible relación entre la resistencia a la insulina y los niveles de glucosa en pacientes no diabéticos con el nivel de fibrinógeno, con el objetivo de establecer estrategias que permitan la prevención y control de la diabetes mellitus.

Referencias bibliográficas

1 .- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *DIABETES CARE*. 2013; 36 (1): S67-S74.

2 .- Federación Mexicana de Diabetes A.C. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. [sede web]. México: Federación Mexicana de Diabetes A.C. [acceso el 15 de febrero de 2014]. Disponible en: www.fmdiabetes.org.

3.- Waitman Jorge. Prevención del riesgo cardiovascular en las disglucemias. *REV. SOC. ARG. DE DIABETES*. 2008; 42 (4): 262-264.

4. -Perseghin G, Petersen K, Shulman G.I. Cellular mechanism of insulin resistance: potential links with inflammation. *International Journal of Obesity*. 2003; 27: S6-S11.

5.- Haiyan Xu, Glenn T. Barnes, Qing Yang, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*. 2003; 12 (112): 1821-1830.

6-. Ros Pérez M, Medina-Gómez G. Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina. *Endocrinol Nutr*. 2011; 58 (7): 360-369.

7.- Shoelson E. Steven, Lee Jogsoon, Goldfine B. Allison. Inflammation and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*. 2006; 116 (7): 1793-1801.

8.- Morales V. Enrique. Síndrome X vs síndrome metabólico: Entendiendo sus coincidencias y sus diferencias hacia una “nueva cardiología”. Arch Cardiol Mex 2006; 76 (4): 173-188.

9.- Recomendaciones para la práctica clínica sobre diabetes. American Diabetes Association 2013. IntraMed. 2013:1-25.

10.- Comisión de Diabetes. REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA. 2001; 69 (1): 1-10.

11.- Toros H. X., Castellanos R., Fernández-Britto J. E. Fibrinógeno y riesgo trombótico cardiovascular: algunas reflexiones. Rev Cubana Invest Biomed. 2005; 24(3):1-17.

12- López de Sá E. La hiperglucemia en el síndrome coronario agudo: ¿objetivo terapéutico o espectador que confiere un mayor riesgo?. Rev Clin Esp.2011;211(6): 298-300.

13.- Kosiborod M., Rathore S.S., Inzucchi S.E., Masoudi F.A., Wang Y., Havranek E.P. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. Circulation. 2005;111: 3078-3086.

14.- Monteiro S., Monteiro P., Goncalves F., Freitas M., Providencia L.A. Hyperglycaemia at admission in acute coronary syndrome patients: prognostic value in diabetics and non-diabetics. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17:155-159.

15.- Cabrerizo-García J.L., Gimeno-Orna J., Zalba-Etayo B., Pérez-Calvo J.I. La hiperglucemia como factor de mal pronóstico en el síndrome coronario agudo. *Rev Clin Esp.* 2011;211:275-282.

16.- The European Society of Cardiology. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis?. *European Heart Journal.* 2002; 23: 831–834.

17.- González C. Antonio, et al. Inflamación y resistencia a la insulina: Mecanismos para el desarrollo de la disfunción endotelial y aterosclerosis. *Rev Mex Cardiol* 2006; 17 (2): 71-82.

18.- Paresh Dandona, Ahmad Aljada, Arindam Bandyopadhyay. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *TRENDS in Immunology.* 2014; 25 (1): 4-7.

19.- Hotamisligil, G.S. et al. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993; 259: 87–91.

20.- Kern, P.A. et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 2111–2119.

21.- Dandona, P. et al. Tumor necrosis factor- α in sera of obese patients: fall with weight loss. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1998; 83: 2907–2910.

22.- Mantzoros, C.S. et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor- α system in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 3408–3413.

23.- Yudkin, J.S. et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 972–978.

24.- Mohamed-Ali, V. et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 4196–4200.

25.- Lundgren, C.H. et al. Elaboration of type-1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes. A potential pathogenetic link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation.* 1996; 93: 106–110.

26.- Crook, M.A. et al. Elevated serum sialic acid concentration in NIDDM and its relationship to blood pressure and retinopathy. *Diabetes Care*. 1993;16: 57–60.

27.- Pickup, J.C. et al. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*. 1997;40:1286–1292.

28.-Schmidt, M.I. et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (atherosclerosis risk in communities study): a cohort study. *Lancet*. 1999;353: 1649–1652.

29.- Duncan, B.B. et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2003;52: 1799–1805.

30.- Duncan, B.B. et al. Fibrinogen, other putative markers of inflammation, and weight gain in middle-aged adults—the ARIC study. *Atherosclerosis risk in communities*. *Obes. Res*. 2000; 8: 279–286.

31.- Pradhan, A.D. et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *J.A. M.A.* 2001; 286: 327–334.

32.- Barzilay, J.I. et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the cardiovascular health study. *Diabetes* 2001; 50: 2384–2389.

33 .- Han, T.S. et al. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City diabetes study. *Diabetes Care* .2002;25: 2016–2021

34.- Pradhan, A.D. et al. C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003;23: 650–655.

35.- Wang J. Thomas, Gona Philimon., Larson G. Martin, et al. Multiple Biomarkers for the Prediction of First Major Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med.*2006; 355(25): 2631-2639.

36.- Avances Médicos. Valor pronóstico de los nuevos biomarcadores para eventos cardiovasculares. [sede web]. México: Avances Médicos. 2007 [acceso el 15 de febrero de 2014]. Disponible en: www.intermedicina.com.

37.- 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.

38.- Kamath S, Lip GY. vFibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *QJM.* 2003; 96(10):711-29.

39.- Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and MI: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1368–77

40.- C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction. *N Engl J Med*. 2012; 367 (14): 1310-1320.

41.- Guido Lastra G, et al. Síndrome cardiometabólico: Inflamación, tejido adiposo, resistencia a la insulina y aterogénesis –se expande el rompecabezas. *ACTA MED COLOMB*. 2005;30 (3):100-111.

42.- Festa A, D'Agostino Jr R, Howard G, Haffner SM. Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*, 2000;102:42-7.

43.- Gilberto Campos. Relación del fibrinógeno con factores de riesgo cardiovascular en hombres aparentemente sanos de Maracaibo, Venezuela. *Invest Clin* 2008: (3): 341-351.