



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN  
CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

**IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE DAÑO ENDOTELIAL, HIPOFIBRINOLISIS  
Y UN ESTADO HIPERCOAGULABLE EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

**T E S I S**  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
**MAESTRO EN CIENCIAS**

**P R E S E N T A**  
**PAOLO ALBERTI MINUTTI**

**T U T O R**  
**DR. EN C. IRMA ISORDIA SALAS**  
Unidad de Investigación en Trombosis Hemostasia y Aterogénesis (UIMTHA).  
HGR 1A "Dr. Carlos McGregor Sánchez Navarro", IMSS.

**MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR**  
**DRA. MARÍA DEL CARMEN MARTÍNEZ GARCÍA**  
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

**DR. ABRAHAM SALVADOR MAJLUF CRUZ**  
Unidad de Investigación en Trombosis Hemostasia y Aterogénesis (UIMTHA).  
HGR 1A "Dr. Carlos McGregor Sánchez Navarro", IMSS.



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.

## HOJA DE FIRMAS

---

**DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GOMEZ**  
**COORDINADOR DEL PROGRAMA**

---

**DR. EN C. IRMA ISORDIA SALAS**  
**TUTORA DE MAESTRÍA**

---

**PAOLO ALBERTI MINUTTI**  
**ESTUDIANTE DE MAESTRÍA**

# DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN

MÉXICO  
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



## Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3609** con número de registro **13 CI 09 014 189** ante COFEPRIS

H GRAL ZONA 1 CARLOS MC GREGOR, D.F. SUR

FECHA **25/05/2017**

**DRA. IRMA ISORDIA SALAS**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE DAÑO ENDOTELIAL, HIPOFIBRINOLISIS Y UN ESTADO HIPERCOAGULABLE EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL.**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2017-3609-15

ATENTAMENTE

**DR.(A). FRANCISCO JAVIER PADILLA DEL TORO**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3609

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a la Universidad Nacional Autónoma de México por ser siempre mi casa de estudios y darme la oportunidad de crecer académicamente.

Gracias al Instituto Mexicano del Seguro Social y su comisión nacional mixta de becas que me otorgaron todas las facilidades para poder desempeñar mi posgrado.

Gracias a mi tutora, la Dra. Irma Isordia Salas, quien siempre tuvo la paciencia y dedicación para orientarme en éste camino del posgrado.

Gracias a mi familia, pues son el pilar de mi vida, a mi madre (Margarita) que desde su pedazo de cielo me cuida y procura. A mi padre (Dino) por la innumerables platicas, enseñanzas, amor y apoyo que siempre me ha hecho sentir. A mi hermana (Giuliana) con sus palabras siempre tan oportunas, a la valentía que muestra por la vida y que ha sido un gran ejemplo a seguir para mí.

Gracias a mi pareja (Maricarmen), pues su templanza, amor y apoyo incondicional me ayudó a concluir esta meta, haciendo siempre la travesía mucho más pasadera.

Gracias a mis amigos, viejos y nuevos conocidos, pues son la familia que la vida tuvo a bien regalarme, tan sólo su presencia, consejo y apoyo hacen el camino más ligero.

Gracias a todos los profesores que se cruzaron en mi camino, sus enseñanzas me las llevo junto con la promesa de demostrar, con humildad y siempre con el afán de continuar aprendiendo y compartiendo, todo lo aprendido.

*“Estamos aquí para añadir lo que podemos a la vida,  
no para sacar lo que podemos de la vida”.*

**William Osler**

## CONTENIDOS

PORTADA	1
HOJA DE FIRMAS	2
DICTÁMEN DE AUTORIZACIÓN	3
AGRADECIMIENTOS	4
CONTENIDOS	5
ABREVIATURAS	7
RESÚMEN	9
ANTECEDENTES	10
CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA	11
FACTORES DE RIESGO	11
COMPLICACIONES	12
MECANISMOS DE DAÑO EN LA HIPERTENSIÓN	12
<i>Inflamación</i>	13
<i>Alteración del sistema renina angiotensina aldosterona</i>	13
<i>Daño endotelial</i>	14
Factor de von Willebrand como marcador de daño endotelial	15
<i>Aterogénesis</i>	18
<i>Trombogénesis</i>	19
Inhibidor del activador del plasminógeno-1 como marcador de hipofibrinólisis	20
<i>Alteraciones plaquetarias</i>	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
JUSTIFICACIÓN	26
OBJETIVOS	27
<i>Objetivo General</i>	27
<i>Objetivos Secundarios</i>	27
HIPÓTESIS	28
MATERIALES Y MÉTODOS	29
<i>Lugar donde se realizó el estudio</i>	29
<i>Diseño de la investigación</i>	29
<i>Marco poblacional</i>	29
<i>Diseño muestral</i>	30
<i>Criterios de selección</i>	31
<i>Flujograma de selección</i>	32

<i>Descripción de las variables</i>	33
<i>Descripción general del estudio</i>	36
<i>Análisis estadístico</i>	38
<b>RESULTADOS</b>	39
<i>Estadística Descriptiva</i>	39
<i>Análisis Bivariado</i>	40
<i>Análisis Estratificado</i>	41
<i>Análisis Multivariado</i>	44
<b>Tabla 1. Características Generales de los Grupos.</b>	45
<b>Tabla 2. Concentraciones del PAI-1 y vWF, tamaño del efecto y significancia estadística entre las variables binarias para la muestra total.</b>	46
<b>Tabla 3. Coeficientes de correlación entre el PAI-1 y vWF con las variables cuantitativas.</b>	47
<b>Tabla 4. Características Generales de los subgrupos de hipertensos.</b>	48
<b>Tabla 5. Concentraciones del PAI-1 en los sujetos con hipertensión según variables binarias.</b>	49
<b>Tabla 6. Coeficientes de correlación entre PAI-1 y vWF con las variables cuantitativas en el grupo de hipertensos únicamente.</b>	50
<b>Tabla 7. Modelo de regresión logística con todas las variables para discriminar entre sujetos con hipertensión sin antecedente de trombosis y con él.</b>	51
<b>Figura 1. Concentraciones del vWF entre los grupos de estudio.</b>	52
<b>Figura 2. Concentraciones del PAI-1 entre los grupos de estudio.</b>	52
<b>Figura 4. Concentraciones del PAI-1 entre los grupos de estudio respecto al consumo de estatinas.</b>	53
<b>Figura 4. Correlación entre las concentraciones del PAI-1 y el índice de masa corporal.</b>	53
<b>DISCUSIÓN</b>	54
<b>CONCLUSIONES</b>	60
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	61
<b>INFRAESTRUCTURA FÍSICA Y HUMANA</b>	62
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	63
<b>ANEXOS</b>	67
<i>Anexo 1. Hoja de especificaciones técnicas</i>	67
<i>Anexo 2. Carta de consentimiento informado</i>	70
<i>Anexo 3. Hoja de recolección de datos</i>	72

## ABREVIATURAS

<b>ARA II</b>	Antagonista de los receptores de Angiotensina-II
<b>AT-II</b>	Angiotensina II
<b>CLOCK</b>	Circadian Locomotor Output Cycles Kaput
<b>DM2</b>	Diabetes Mellitus tipo 2
<b>DOBA</b>	Daño a Organo Blanco Asintomático
<b>ERC</b>	Enfermedad Renal Crónica
<b>ET-1</b>	Endotelina tipo 1
<b>EVC</b>	Enfermedad Vasculat Cerebral / Infarto Cerebral
<b>FGF</b>	Factor de crecimiento derivado de fibroblastos
<b>FT</b>	Factor Tisular
<b>FV</b>	Factor V
<b>Gp IIb/IIIa</b>	Glucoproteína IIb/IIIa
<b>GPC</b>	Guía de Práctica Clínica
<b>H2O2</b>	Peroxido de Hidrógeno
<b>HAS</b>	Hipertensión Arterial Sistémica
<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glucosilada
<b>HDL-c</b>	Colesterol de alta densidad
<b>HO<sub>2</sub></b>	Hidroperoxilo
<b>IAM</b>	Infarto agudo al miocardio
<b>ICAM-1</b>	Molécula de Adhesión Inter-Celular 1
<b>IECA</b>	Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina
<b>IGF-1</b>	Factor de crecimiento similar a la insulina
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>LDL-c</b>	Colesterol de baja densidad
<b>MCP-1</b>	Proteína Quimioatrayente de Monocitos tipo 1
<b>NADH</b>	Nicotinamida-Adenina-Dinucleotido
<b>NADPH</b>	Nicotinamida-Adenina-Dinucleotido-Fosfato
<b>NO<sub>2</sub></b>	Dioxido de nitrógeno

<b>NO<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	Nitrito
<b>NO<sub>2</sub>Cl</b>	Cloruro de nitrilo
<b>NOM</b>	Norma Oficial Mexicana
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	Superóxido
<b>ON</b>	Óxido Nítrico
<b>ON Sintasa</b>	Oxido Nítrico Sintasa
<b>ONOO<sup>-</sup></b>	Peroxinitrito
<b>PAI-1</b>	Inhibidor del activador de plasminogeno-1
<b>PCR</b>	Proteína C Reactiva
<b>RAAS</b>	Renina-Angiotensina-Aldosterona
<b>RNS</b>	Especies reactivas de nitrógeno
<b>ROS</b>	Especies Reactivas de Oxígeno
<b>SNA</b>	Sistema Nervioso Autónomo
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central
<b>SNP</b>	Sistema Nervioso Parasimpático
<b>SNS</b>	Sistema Nervioso Simpático
<b>TAD</b>	Tensión Arterial Diastólica
<b>TAS</b>	Tensión Arterial Sistólica
<b>TGF</b>	Factor de crecimiento transformante
<b>TNF-a</b>	Factor de necrosis tumoral alfa
<b>tPA</b>	Activador de Plasminógeno tisular
<b>TxA<sub>2</sub></b>	Tromboxano A <sub>2</sub>
<b>UIMTHA</b>	Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis
<b>UK</b>	Urocinasa
<b>VCAM-1</b>	Molécula de Adhesión Celular Vascular 1
<b>vWF</b>	Factor de von Willebrand

## RESUMEN

### IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE DAÑO ENDOTELIAL, HIPOFIBRINOLISIS Y UN ESTADO HIPERCOAGULABLE EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL

**Antecedentes:** La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo para presentar eventos cardiovasculares trombóticos, existen mas de 1,000 millones de hipertensos en el mundo de los cuáles 32 millones son mexicanos, su presencia se vincula a una de cada cuatro muertes en el país. La hipertensión induce su daño mediante múltiples mecanismos como la afección plaquetaria, inflamación sistémica, activación neuroendocrina y disfunción endotelial, favoreciendo la aterogénesis y trombogénesis.

El factor de von Willebrand (vWF) es un marcador de daño endotelial y el Inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1) de fibrinolisis, ambos se han demostrado elevados en contextos de trombosis aguda, sin embargo los datos respecto a las comparaciones entre sujetos normotensos e hipertensos son discordantes y la información nula en el contexto nacional. Por lo anterior el objetivo principal de este estudio fue comparar las concentraciones de dichos marcadores en sujetos normotensos contra aquellos con hipertensión primaria.

**Objetivo General:** Cuantificar la diferencia en las concentraciones de vWF y PAI-1 en sujetos normotensos respecto de aquellos con hipertensión primaria.

**Material y métodos:** Estudio transversal analítico. Se incluyeron 268 sujetos entre 35 y 85 años, 68 fueron asignados al grupo 1 (normotensos) y 200 al grupo 2 (hipertensión). Fueron definidas las características demográficas, antropométricas, clínicas y bioquímicas generales (glucosa, hemoglobina glucosilada, lípidos, proteína C reactiva y creatinina), así como las concentraciones de vWF (%) y PAI-1 (ng/mL) por método de ELISA. Se realizó análisis estadístico comenzando por una fase descriptiva de las variables con índices numéricos y tipo de distribución; Posteriormente análisis bivariado para establecer medidas de correlación, tamaño de efecto y significancia estadística; Análisis estratificado dividiendo al grupo 2 en aquellos sin antecedente (grupo 2A) y con antecedente (grupo 2B) de trombosis, donde también se realizó estadística descriptiva y bivariada, en éste último grupo se construyó un modelo de regresión logística binaria para obtener riesgos ajustados de las variables medidas.

**Resultados:** Respecto de los grupos 1 y 2, hubo una distribución similar en el sexo, IMC, sedentarismo, tabaquismo, dislipidemia y laboratorios generales, aquellas variables que mostraron diferencia fueron el rango de edad ( $56 \pm 10$  vs  $59 \pm 11$  años,  $p < 0.005$ ), etilismo (0 vs 12.5%), presión arterial sistólica ( $116[116-126]$  vs.  $132[122-144]$ mmHg,  $p < 0.001$ ), diastólica ( $76[76-80]$  vs.  $81[75-87]$ mmHg,  $p < 0.001$ ) y concentraciones de vWF ( $41[29-63]$  vs.  $67[44-103]$ %,  $p < 0.001$ ). Las variables que mas influyeron en la concentración de vWF fueron el etilismo ( $95[71-108]$ % vs.  $56[38-92]$ ,  $U = 4196$ ,  $d = 0.39$ ,  $p = 0.002$ ) con un tamaño del efecto leve-moderado, correlaciones con la edad ( $r = 0.23$ ,  $p < 0.001$ ), la HbA1c ( $r = -0.21$ ,  $p = 0.001$ ) y la PCR ( $r = 0.22$ ,  $p < 0.001$ ); PAI-1 en contraparte fue influido positivamente por el IMC ( $IMC > 25$   $185[91-360]$ ng/mL vs.  $IMC \leq 25$   $185[91-360]$ ng/mL,  $U = 6919$ ,  $d = 0.26$ ,  $p = 0.038$ ), negativamente por el uso de estatinas ( $245[139-495]$ ng/ml vs  $170[94-323]$ ng/mL,  $U = 4430$ ,  $d = 0.29$ ,  $p = 0.018$ ) y correlacionó con la edad ( $r = -0.17$ ,  $p = 0.007$ ), IMC ( $r = 0.21$ ,  $p = 0.001$ ), la glucosa ( $r = 0.18$ ,  $p = 0.003$ ) y triglicéridos ( $r = 0.136$ ,  $p = 0.027$ ); En el subanálisis entre sujetos sin/con antecedentes de trombosis destacaron como factores de riesgo el sexo masculino (OR 4.3, 95%IC 1.3-8.9,  $p = 0.011$ ), el vWF (OR 1.01, 95%IC 1.01-1.02,  $p < 0.001$ ) y protectores la edad (OR 0.95, 95%IC 0.90-0.99,  $p = 0.003$ ) y el uso de estatinas (OR 0.09, 95%IC 0.02-0.44,  $p = 0.003$ ).

**Conclusiones:** La hipertensión arterial es una enfermedad multifactorial donde mecanismos de daño endotelial que promueven la trombogénesis, así como la disfunción fibrinolítica son patentes. El grado de daño endotelial fue mayor en los sujetos hipertensos y aún mayor en aquellos con antecedentes de trombosis. La fibrinolisis no parece ser diferente entre hipertensos y normotensos, sin embargo si se modifica posterior a un evento trombótico en el pasado y es susceptible de regulación mediante el uso de estatinas. vWF se vió más influenciado por el estilo de vida y la inflamación sistémica, en contra parte, PAI-1 parece más regulado por el índice de masa corporal, las alteraciones del metabolismo de carbohidratos y lípidos. Ambos mostraron una tendencia relacionada con la edad.

**Palabras clave:** Hipertensión, daño orgánico, PAI-1, coagulación, factor de von Willebrand, infarto cardiaco, infarto cerebral.

## ANTECEDENTES

### INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial sistémica (HAS) se define como la elevación sostenida de la presión arterial sistólica, diastólica o ambas<sup>1</sup>, esta enfermedad afecta a más de 1 130 Millones de individuos en todo el mundo<sup>2</sup> y es el principal factor de riesgo para desarrollar un evento cardiovascular<sup>3</sup>. En México su prevalencia es del 25.5%<sup>4</sup> lo que equivale a más de 32 millones de mexicanos con hipertensión y el mismo porcentaje es el número de muertes que se le atribuyen.

A pesar de múltiples esfuerzos en su prevención, la frecuencia de hipertensión incrementa con la edad donde individuos normotensos a los 55 años, tienen un riesgo del 90% para desarrollar hipertensión en los años posteriores de su vida<sup>5</sup>. Estudios nacionales como la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT Medio Camino 2016) muestran que la frecuencia de hipertensión se duplica después de los 40 años, triplica a partir de los 50 años y cuadruplica en mayores de 70 años, comparada con adultos entre 30 y 39 años.

Dada la importancia de controlar la hipertensión se han generado múltiples clasificaciones para conocer las cifras de presión arterial óptimas en ésta población, mismas que se ajustan a la edad y comorbilidades, todo lo anterior con la intención de disminuir el riesgo cardiovascular<sup>6</sup>.

En México, el proyecto de Norma Oficial Mexicana (NOM)<sup>1</sup> y Guía de Práctica Clínica (GPC)<sup>7</sup> correspondientes dividen a la presión arterial basada en la toma de la misma en el consultorio (Tabla 1) y agregan la estratificación del riesgo total cardiovascular en estos sujetos (Tabla 2).

TABLA 1– CLASIFICACIÓN DE ACUERDO A LAS CIFRAS DE PRESIÓN ARTERIAL EN EL CONSULTORIO (MMHg)		
CATEGORIA	PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA	PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA
Presión Arterial Óptima	<120	<80
Presión Arterial Subóptima	120-129	80-84
Presión Arterial Limítrofe	130-139	85-89
Hipertensión Grado 1	140-159	90-99
Hipertensión Grado 2	160-179	100-109
Hipertensión Grado 3	>180	>110

Tomado de: PROY-NOM-030-SSA-2017

**TABLA 2 – ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL.**

ESTADIO DE HAS	FR, DOBA, COMORBILIDAD	GRADO DE PRESIÓN ARTERIAL			
		Normal-Alta TAS: 130-139 TAD: 85-89	Grado 1 TAS: 140-159 TAD: 90-99	Grado 2 TAS: 160-179 TAD: 100-109	Grado 3 TAS: >180 TAD: >110
<b>ESTADIO 1</b> (No Complicada)	Sin FR	Riesgo Bajo	Riesgo Bajo	Riesgo Moderado	Riesgo Alto
	1-2 FR	Riesgo Bajo	Riesgo Moderado	Riesgo Moderado a Alto	Riesgo Alto
	>3 FR	Riesgo Bajo a Moderado	Riesgo Moderado a Alto	Riesgo Alto	Riesgo Alto
<b>ESTADIO 2</b> (Enfermedad Asintomática)	DOBA, ERC 3, DM sin daño orgánico	Riesgo Moderado a Alto	Riesgo Alto	Riesgo Alto	Riesgo Alto a Muy Alto
<b>ESTADIO 3</b> (Enfermedad Establecida)	Daño CV, ERC 4 o DM con daño orgánico	Riesgo Muy Alto	Riesgo Muy Alto	Riesgo Muy Alto	Riesgo Muy Alto

HAS, Hipertensión Arterial Sistémica, TAS: Tensión Arterial Sistólica, TAD: Tensión Arterial Diastólica, FR: Factores de riesgo, DOBA: Daño a Organos Blanco Asintomático

## CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

En el 95% de los sujetos con hipertensión no podrá ser identificada una causa única atribuible, definida como hipertensión primaria, motivo del presente trabajo. Los factores relacionados con la presencia de hipertensión primaria son multifactoriales y se comentarán más adelante. En el 5-10% de los sujetos restantes se podrá encontrar una causa directa causal de la hipertensión, la llamada hipertensión secundaria, donde las etiologías más frecuentes son la enfermedad renal crónica, displasia renovascular, coartación aórtica, hiperaldosteronismo primario, enfermedad de Cushing y feocromocitoma.

## FACTORES DE RIESGO

Dentro de los factores de riesgo clásicos asociados a la hipertensión arterial tenemos a la edad, donde a mayor número de años de vida su prevalencia se incrementa. Raza, donde los afrodescendientes son los más afectados. Historia familiar, con una mayor frecuencia de hipertensión en algunas familias, sin ser una causa única suficiente y ligado con alteraciones en la regulación del sistema nervioso autónomo (SNA). Sobrepeso/Obesidad<sup>8</sup>, debido en parte a la aterosclerosis temprana en estos sujetos, mayor liberación de norepinefrina por activación del SNA y alteraciones en la función renal con la subsecuente activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). Sedentarismo<sup>9</sup>, donde no sólo se considera factor de riesgo para hipertensión, sino otras enfermedades como dislipidemia, diabetes y obesidad. Tabaquismo, que trae como consecuencia disfunción endotelial, rigidez arterial, inflamación, modificación en el metabolismo de lípidos y efecto sobre sistemas antitrombóticos, implicado

como uno de los principales factores de riesgo modificables y asociado a complicaciones de peor pronóstico respecto de sus pares no fumadores<sup>10</sup>. Ingesta de sodio, que muestra una correlación no lineal donde el consumo excesivo (mayor a 9 g/día de sal) se asocia con un incremento de la presión arterial, la reducción moderada (5-6 g/día de sal) a una disminución de la presión arterial y la restricción excesiva vinculada a un efecto deletéreo<sup>11</sup>. Etilismo, implicado en múltiples mecanismos fisiopatológicos como alteración de neurotransmisores en el sistema nervioso central (SNC), efecto sobre baroreceptores, afección endotelial, activación del sistema RAAS, secreción de cortisol y regulación de calcio<sup>12</sup>, donde la limitación de su consumo se asocia con un menor riesgo de HAS. Otras comorbilidades implicadas son la diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica y el síndrome de apnea obstructiva del sueño<sup>13</sup>.

## COMPLICACIONES

La hipertensión arterial, como parte de su historia natural incluye el daño a órganos blanco, donde los más afectados son ojo, riñón, corazón y cerebro, que originan múltiples condiciones como la retinopatía, enfermedad renal crónica (ERC), hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, infarto agudo del miocardio (IAM), demencia vascular, infarto cerebral (EVC), entre otras.

Estos órganos muestran datos de afección antes de ser clínicamente manifiestos y se recomienda investigar la presencia de alteraciones antes de su expresión clínica mediante marcadores como el cálculo de filtración glomerular (afectado hasta en un 27% de los individuos<sup>14</sup>), la relación albumina/creatinina en una muestra de orina (detectado en un 13% de los sujetos hipertensos<sup>14</sup>), hipertrofia ventricular izquierda (39% de los hipertensos la presenta asintomática), retinopatía hipertensiva en estadios iniciales (grados I y II de la clasificación de Keith-Wagener y Barker), así como enfermedad carotídea presente hasta en un 37.2% de sujetos. Con este conjunto de estrategias se han reportado prevalencias del 37% al 70% de daño a órgano blanco asintomático en sujetos hipertensos<sup>15</sup>, su reconocimiento tiene implicaciones en el tratamiento y pronóstico, con reducciones en el riesgo cardiovascular al seleccionar una mejor terapia<sup>16</sup>.

## MECANISMOS DE DAÑO EN LA HIPERTENSIÓN

Los mecanismos fisiopatológicos por los que la hipertensión confiere daño a los diferentes órganos son múltiples, como la *disfunción endotelial*<sup>17</sup> que está íntimamente relacionada con la *trombogénesis*<sup>18</sup>, *aterogénesis* e *inflamación*<sup>19</sup>. Las *alteraciones plaquetarias*, tanto en su forma, estado de activación y por ende adhesividad y agregabilidad. Afección del *sistema nervioso autónomo*<sup>20</sup>, con tendencia a un incremento en el tono simpático y disminución del

tono vagal. Activación del *eje renina angiotensina aldosterona*<sup>19</sup>, que contribuyen tanto a perpetuar la hipertensión como a los efectos no hemodinámicos de la angiotensina. La generación de mayor cantidad de *especies reactivas de oxígeno* (ROS)<sup>21</sup> con el daño oxidativo secundario, entre otros. A continuación acotaremos los que se consideran más relevantes para el presente estudio.

### **Inflamación**

La inflamación sistémica es un factor de riesgo cardiovascular bien establecido, en sujetos con hipertensión arterial se ha demostrado un incremento en marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR), incluso algunos estudios han visto asociaciones entre la elevación de dicha proteína y la presencia de hipertensión, sin ser claro si la misma precede a la enfermedad hipertensiva. Una hipótesis actual es que el sistema inmune, uno de los principales reguladores de la inflamación, puede contribuir a la fisiopatología de la hipertensión<sup>22</sup>. Lo que sí es conocido es que la presencia de inflamación contribuye al daño endotelial con la alteración en la síntesis y degradación de factores vasoreguladores, así como en los sistemas trombogénicos y fibrinolíticos, lo último se apoya en estudios recientes que han demostrado que las concentraciones del Inhibidor del Activador del Plasminógeno-1 (PAI-1) están influenciadas por fenómenos de inflamación como la presencia de radiación, lo anterior derivado del estudio de vasos sanguíneos sometidos a energía ionizante en sujetos con cáncer<sup>23</sup>, explicando la mayor frecuencia de eventos trombóticos en ésta población. Otros marcadores de inflamación como el fibrinógeno se han visto correlacionados con los de daño endotelial (factor de von Willebrand, vWF)<sup>24</sup>, lo que refuerza la hipótesis de que ambos eventos están íntimamente relacionados.

Otros estudios en modelos animales de inflamación inducidas por lipopolisacáridos han evidenciado la elevación de PAI-1 tras la administración de la endotoxina, limitándola con antioxidantes como la crocina<sup>25</sup>, las implicaciones terapéuticas de la misma aún están en estudio.

### **Alteración del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (RAAS)**

El RAAS está íntimamente relacionado con la disfunción endotelial, ya que la liberación de angiotensina II (AT-II) actúa sobre sus receptores en las células endoteliales e induce vasoconstricción, así como estimula el crecimiento y la migración de células de músculo liso vascular. La activación del receptor de AT-II también induce la producción de ROS mediante la enzima NADH/NADPH oxidasa, lo que lleva a una baja en las concentraciones de ON, menor atracción y adhesión de monocitos al endotelio y procesos inflamatorios acompañados

(liberación de IL-6). Destaca que la AT-II puede inducir apoptosis en las células de músculo liso vascular, fenómeno asociado a la rotura de placas de ateroma, además, AT-II aumenta la actividad de metaloproteinasas que llevan a la degradación de placas de ateroma ya formadas.

### ***Daño Endotelial***

El endotelio es la monocapa celular que recubre todos los vasos sanguíneos del cuerpo, mas allá de sus funciones como mediador del tránsito de moléculas entre el espacio intravascular y extravascular, posee múltiples propiedades que lo tornan esencial en la homeostasis del organismo.

Dentro de las principales funciones de un endotelio sano se incluyen: la regulación del tono vascular con lo que se consigue mantener una adecuada presión de perfusión, presión arterial y riesgo sanguíneo selectivo. Además participa en los fenómenos de coagulación, activación y agregación plaquetarias, fibrinolisis, reacciones inflamatorias e inmunológicas, así como en la producción de ROS, especies reactivas del nitrógeno (RNS) para el metabolismo proteico y lipídico, así como la síntesis de factores de crecimiento. En la **tabla 3** se muestran algunas de las moléculas secretadas por las células endoteliales.

**TABLA 3. SUSTANCIAS PRODUCIDAS POR EL ENDOTELIO**

<b>Tono Vascular</b>	<b>Coagulación</b>	<b>Mediadores Inflamatorios</b>	<b>Especies Reactivas</b>	<b>Factores de Crecimiento</b>
<b><i>Vasodilatadores</i></b> Adrenomedulina, cininas, ON, Prostaciclina	<b><i>Procoagulantes</i></b> FV, Heparán Sulfato, Proteína C y S, FT, vWF	<b><i>Citocinas</i></b> IL, MCP-1, TNF- $\alpha$	<b><i>ROS</i></b> $H_2O_2$ , $HO_2$ , $O_2^-$	FGF IGF-1 TGF
<b><i>Vasoconstrictores</i></b> AT-II	<b><i>Fibrinolisis</i></b> PAI-1, tPA, UK	<b><i>Moléculas de adhesión</i></b> VCAM-1, ICAM-1, Selectinas	<b><i>RNS</i></b> $NO_2^-$ , $NO_2$ , $ONOO^-$ , $NO_2Cl$	

ON (Oxido Nítrico), AT-II (Angiotensina II), FV (Factor V), FT (Factor Tisular), vWF (Factor de von Willebrand), PAI-1 (Inhibidor del activador de plasminógeno-1), tPA (Activador de plasminógeno tisular), UK (Urocinasa), FGF (Factor de crecimiento derivado de fibroblastos), IGF-1 (Factor de crecimiento similar a la insulina), TGF (Factor de crecimiento transformante), IL (Interleucinas), MCP-1 (Proteína quimioatrayente de monolitos tipo 1), TNF- $\alpha$  (Factor de necrosis tumoral alfa), VCAM-1 (Moléculas de adhesión celular vascular), ICAM-1 (Molécula de adhesión intercelular 1), ROS (Especies reactivas de Oxígeno), RNS (Especies reactivas de nitrógeno),  $H_2O_2$  (Peróxido de Hidrógeno),  $HO_2$  (Hidroperoxilo),  $O_2^-$  (Superóxido),  $NO_2^-$  (Nitrito),  $NO_2$  (Dióxido de nitrógeno),  $ONOO^-$  (Peroxinitrito),  $NO_2Cl$  (Cloruro de nitrilo).

Derivado de las funciones fisiológicas de este órgano, es conocido que el endotelio tiene un rol fundamental en las enfermedades cardiovasculares como: el infarto agudo del miocardio (IAM), infarto cerebral (EVC), hipertensión arterial, enfermedad renal crónica y diabetes mellitus. Lo

anterior, dada la capacidad de las células endoteliales para responder a estímulos y liberar sustancias vasoactivas e inflamatorias que rompen el equilibrio y homeostasis vascular, conocido en conjunto como *daño endotelial*.

Como ya se mostró, existen múltiples sustancias que el endotelio es capaz de secretar para regular el tono vascular, la más conocida por su poder vasodilatador es el óxido nítrico (ON), gas sintetizado por la ON sintasa tipo 2 en las células endoteliales, capaz de permear la membrana celular y causar relajación de músculo liso, sin embargo también posee actividad antiplaquetaria e anti-inflamatoria. El principal factor que desencadena la liberación de ON es el estrés parietal, por otra parte existen factores que disminuyen su producción como alteraciones en la ON sintasa, donde se han descrito polimorfismos asociados a su disfunción, los estados proinflamatorios que también muestran un impacto negativo sobre la producción de ON. La menor liberación de ON promueve una mayor inflamación local mediante la regulación a la alta de moléculas de adhesión en las células endoteliales (VCAM-1, ICAM-1), así como quimiocinas que pueden reclutar leucocitos (Proteína quimotáctica de monocitos tipo 1, MCP-1).

En contraparte, existen moléculas vasoconstrictoras como la angiotensina II (AT-II) y las especies reactivas de oxígeno (ROS), mismas que se encuentran incrementadas en sujetos con hipertensión.

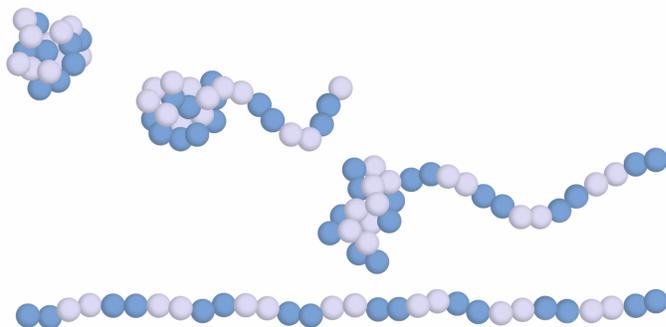
Además de las alteraciones del tono vascular, las células endoteliales poseen moléculas moduladoras de inflamación como aquellas relacionadas a adhesión celular (ICAM-1, VCAM-1), la capacidad de activar a las plaquetas mediante el vWF, así como promover su agregación, a continuación se profundiza más en ésta última.

### ***Factor de von Willebrand como marcador de daño endotelial***

El factor de von Willebrand es una glicoproteína sintetizada por las células del endotelio vascular y los megacariocitos, las primeras lo liberan a la circulación sanguínea, representando la mayor parte del factor circulante, así como en la formación y depósito del trombo<sup>26,27</sup>. Las concentraciones normales se reportan entre 50 y 150 unidades porcentuales de antígeno y es posible encontrarlo elevado en situaciones fisiológicas como el embarazo<sup>28</sup>. Bioquímicamente es un multímero formado entre 40 y 200 monómeros que suelen permanecer en una configuración globular, pero gracias a las fuerzas de cizallamiento se despliega a modo de una cuerda para participar en el reclutamiento de plaquetas y su adhesión (**Figura 1**). En la actualidad continúan estudios de biología molecular definiendo como es que éste factor se despliega en la circulación, llamando la atención que existe una relación inversa entre la fuerza

necesaria para desenrollar al multímero y la longitud del mismo<sup>29</sup>, además de que una vez desplegado, puede presentar un clivaje secundario que origina múltiples fragmentos liberados al plasma<sup>30</sup>, existen variantes del mismo que pueden inducir una mayor interacción con las plaquetas<sup>31</sup>. Respecto con su determinación en plasma, es importante mencionar que la actividad y concentración de vWF es tiempo dependiente y su medición no debe realizarse en un lapso mayor a 35 días<sup>32</sup>.

**FIGURA 1. FACTOR DE VON WILLEBRAND Y SU DEFORMACIÓN ANTE FUERZAS DE CIZALLAMIENTO.**



Adaptado de Morabito et al.

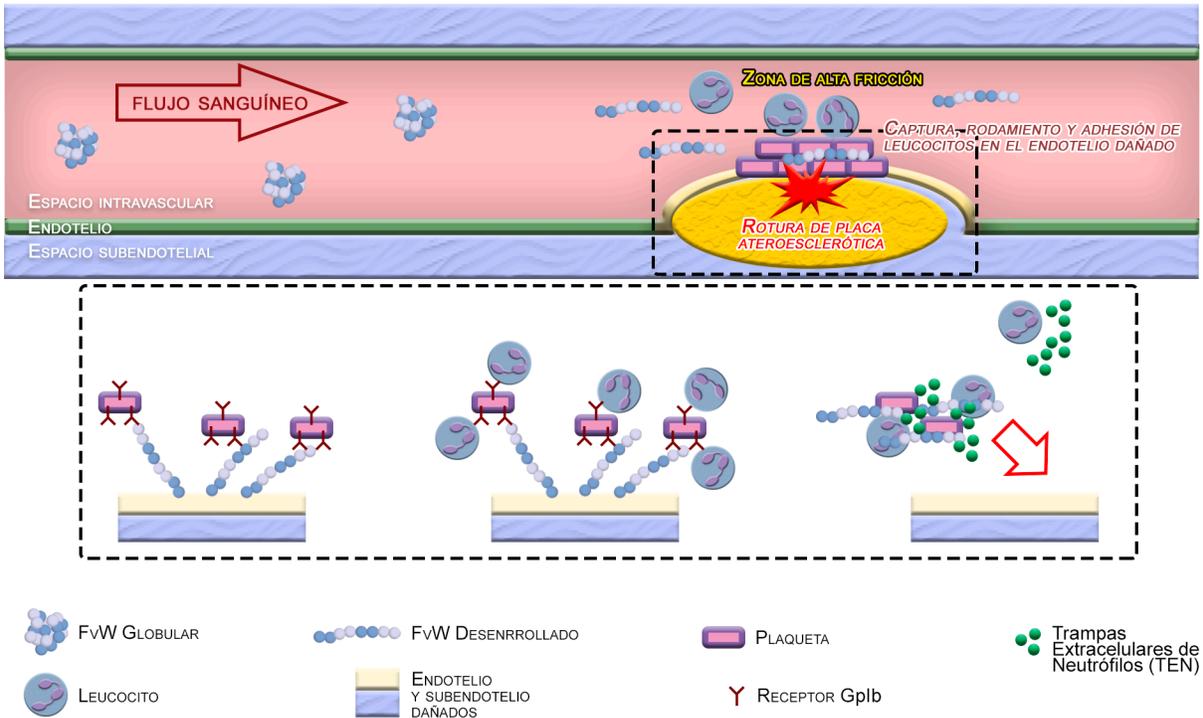
El incremento en las concentraciones del factor de von Willebrand se asocian a daño o disfunción endotelial<sup>33</sup>, y enfermedades clínicamente reconocibles como la diabetes mellitus tipo 2<sup>34</sup>, angina inestable<sup>35</sup> e infarto cardiaco<sup>36</sup>, en ésta última el mayor incremento se da en los primeros 30 días de presentarse el cuadro<sup>37</sup>.

El factor de Von Willebrand favorece la adhesión de plaquetas a las paredes arteriales dañadas, particularmente las que son expuestas a altas fuerzas de fricción, donde forma un puente entre la estructura sub-endotelial y el receptor de la glicoproteína IIb/IIIa localizado en la superficie de la membrana plaquetaria<sup>38</sup>. Es un promotor de la aterogénesis, ya que favorece la formación de placas e inflamación mediadas por un reclutamiento de macrófagos y neutrófilos, fenómeno denominado *tromboinflamación* por Gargnano et al.<sup>39</sup> (Figura 2).

Un incremento en la concentración del factor de von Willebrand también está relacionado con la incidencia de enfermedad isquémica coronaria. Por ejemplo, en el Caterphilly Heart Study<sup>38</sup> se demostró una asociación significativa entre el factor de von Willebrand y la incidencia de infarto agudo del miocardio. Además, un incremento en el factor de von Willebrand es un indicador de mal pronóstico en aquellos sujetos que han sufrido infarto agudo del miocardio, factor predictivo de reinfecto<sup>18</sup> y también se ha demostrado su utilidad como factor predictor en sujetos con hipertensión y ausencia de fenómeno de *dipping*<sup>40</sup>, marcador pronóstico en los

sujetos hipertensos. Con respecto del infarto cerebral, estudios recientes no han encontrado una correlación con los niveles de vWF<sup>41</sup>.

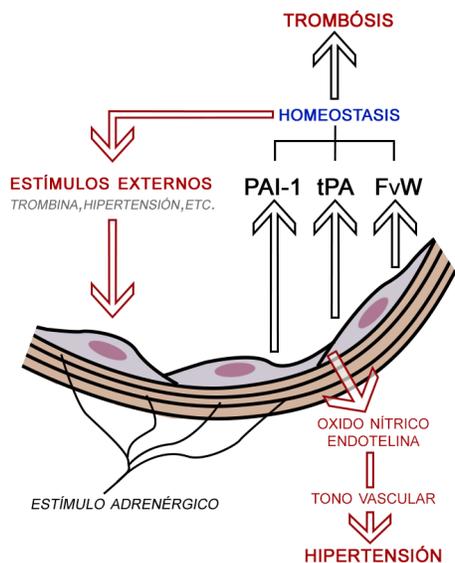
**FIGURA2. MECANISMOS DE TROMBOINFLAMACIÓN IMPLICADOS EN SITUACIONES DE ESTRÉS PARIETAL.**



ADAPTADO DE *Gragnano et al.*

Se ha documentado la importancia del endotelio en la hipertensión arterial y en la enfermedad cardiovascular en general<sup>27,42,43</sup>. Como ya se comentó el factor de von Willebrand no sólo es un marcador de daño endotelial, sino que también promueve la adhesión y agregación plaquetaria<sup>44</sup>.

Los mecanismos implicados propuestos que vinculan al vWF con la HAS se creen mediados por la pérdida de continuidad del endotelio vascular, que a su vez altera el grado de vasoconstricción del músculo liso de la túnica media (posiblemente por disminución del óxido nítrico) y esto contribuye al mantenimiento de la hipertensión arterial. En forma alternativa, la hipertensión por sí misma propicia daño al endotelio, resultando en un incremento en la liberación del vWF en la circulación, por lo que promueve la trombogénesis y contribuye a la aterosclerosis **Figura 3**.



**FIGURA 3. RELACIÓN FISIOPATOLÓGICA DEL VWF Y CON HAS.**

Se muestra la relación entre las diversas facetas de la patofisiología vascular y su relevancia en la hipertensión. El estímulo adrenérgico promueve o modula el tono vascular induciendo la liberación de endotelinas que favorecen la hipertensión arterial. El mismo estímulo puede influir en la liberación de t-PA, PAI-1 y el factor de von Willebrand (FvW).

Estas tres moléculas participan de manera importante en la modulación del sistema hemostático y por lo tanto trombosis. Los productos finales de la coagulación como al trombina y un incremento en la presión sanguínea contribuyen a la disfunción endotelial por medio de retroalimentación negativa.

Todo lo anterior toma mayor relevancia al demostrarse que los niveles del vWF pueden ser susceptibles de modificación dependiendo de la estrategia terapéutica utilizada, se sabe que el uso de IECA<sup>45</sup>, ARB<sup>46</sup> y calcio antagonistas<sup>47</sup> provocan disminución en su concentración con respecto de otros fármacos como los beta-bloqueadores.

En alguna poblaciones de hipertensos con daño orgánico como es el caso de aquellos con enfermedad renal crónica dicho factor se encuentra incrementado<sup>48</sup>, lo mismo sucedió en sujetos con retinopatía hipertensiva<sup>49</sup> y como ya se ha comentado, en aquellos con cardiopatía isquémica en un contexto agudo.

### **Aterogénesis**

Consiste en la generación de placas formadas por colesterol, con pérdida de las fibras de elastina y colágena en el espacio subendotelial, se origina gracias a la mayor permeabilidad del endotelio para partículas de colesterol de baja densidad (LDL-c), mismas que se colocan en el espacio subendotelial. Posteriormente las células endoteliales, activadas por la angiotensina II (AT-II), expresan una mayor cantidad de moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1) y factores quimiotácticos, como MCP-1, lo que favorece la entrada de monocitos a la placa de ateroma, mismos que comienzan a fagocitar las partículas de LDL-c e inducen la migración y proliferación de células de músculo liso provenientes de la capa media vascular, dichas células promueven el crecimiento de la placa de ateroma. Todo lo anterior se da en el contexto de un microambiente de inflamación, mismo que ocasiona la eventual apoptosis de las células de músculo liso, que contribuye al incremento de la placa, además, hay mayor actividad de metaloproteinasas y especies reactivas de oxígeno (ROS) que terminan por degradar los

componentes de la placa, así como las redes de elastina y colágena propias de ésta región. Con el tiempo los ateromas causan estenosis de la luz vascular, así limitan el riesgo sanguíneo lo que condiciona isquemia, algunas de ellas pueden sufrir erosión de su pared y ruptura de la misma, con lo que se expone su contenido a la sangre e inducen activación de los sistemas de coagulación con la formación de un trombo. Dentro de los factores de riesgo más conocidos para esta enfermedad se encuentran la hipertensión, tabaquismo, dislipidemia y diabetes.

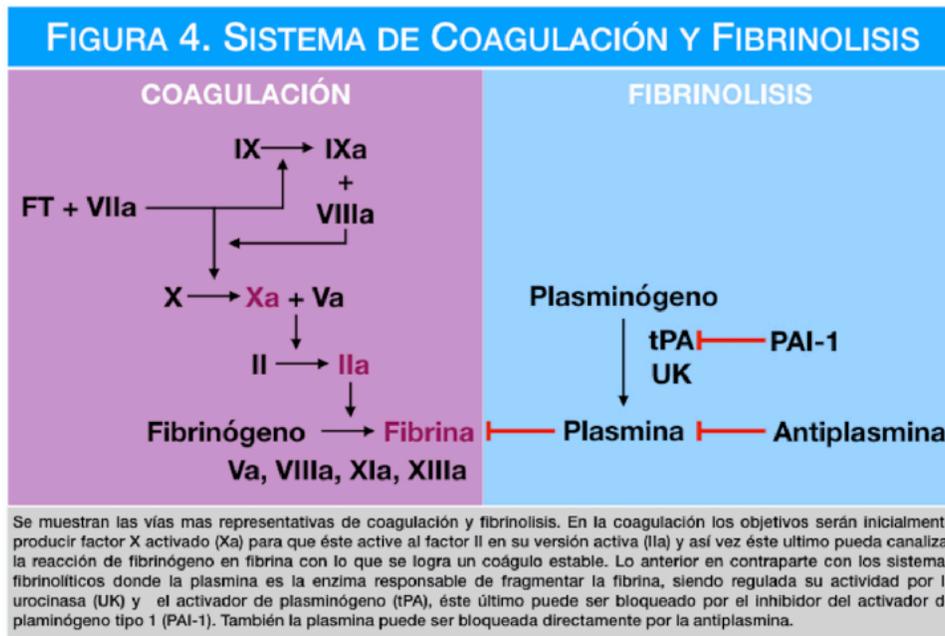
### ***Trombogénesis***

La formación de un coágulo es un fenómeno necesario, complejo y altamente regulado, su finalidad es la obtención de un coágulo con fibrina estable que permita el cese de un sangrado y a su vez bien limitado para que no se extienda más allá de lo necesario.

Inicia con la exposición del factor tisular (proteína transmembrana de todas las células del cuerpo, excepto el endotelio y circulantes en sangre) que dará origen a la activación de factores de coagulación (VII, VIII, IX) con la finalidad última de generar factor X activado (Xa)., En un segundo momento, el factor Xa activa a la protrombina (factor II) para adoptar su estado activo como trombina (IIa), ésta última será la encargada de: 1) Catalizar la reacción de fibrinógeno en fibrina, que dará estabilidad al coágulo 2) Activar múltiples factores a favor de la coagulación (Factores V, VIII, XI, XIII, TAFI) a modo de retroalimentación positiva, lo que genera más trombina, así como 3) Activar vías de fibrinolisis, mediante la proteína C.

El sistema fibrinolítico por su parte se rige por la plasmina, derivada del plasminógeno pero que es activada por el activador del plasminógeno tisular (tPA) y la urocinasa (UK), éstos tienen como función la conversión de plasminógeno en plasmina, sin embargo éstos eventos son regulados por el Inhibidor del Activador de Plasminógeno tipo 1 (PAI-1) que se une a tPA para evitar la activación del plasminógeno y la antiplasmina que es capaz de unirse a la plasmina ya activada, ambos limitando el crecimiento del coágulo, manteniéndolo sólo en el sitio donde se requiere. Todo lo anterior se resume en la [figura 4](#).

En el espectro patológico, los sujetos hipertensos presentan complicaciones trombóticas como el infarto agudo del miocardio y el infarto cerebral más frecuentemente que hemorrágicas, ésta es la llamada *paradoja de Birmingham*<sup>50</sup>. Lo anterior se considera derivado del daño endotelial, activación de sistemas de coagulación, mayor agregabilidad plaquetaria y menor fibrinolisis, procesos implicados en la trombogénesis y aterogénesis<sup>51,52,53</sup>.



Dentro de las principales moléculas implicadas encontramos al inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1), así como el activador de plasminógeno tisular (tPA) mismos que se encuentran alterados en sujetos hipertensos, siendo que el primero suele estar incrementado induciendo una menor fibrinólisis al inhibir al segundo.

Estudios como el *Edinburgh Artery study* y el *Scottish Heart Health study* demostraron que la viscosidad plasmática estaba correlacionada positivamente con la presión sistólica y diastólica en mujeres, por otra parte estudios como el *Framingham Offspring Study* no encontraron asociaciones entre la presión arterial, los niveles de fibrinógeno, factor VII o vWF, lo anterior puede atribuirse a que se excluyó sujetos hipertensos en manejo farmacológico, dando origen a un sesgo de selección a favor de los hipertensos con menor riesgo.

En otro estudio, el *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)*<sup>54</sup>, los sujetos con hipertensión tuvieron niveles de vWF y fibrinógeno mayores con respecto de los normotensos.

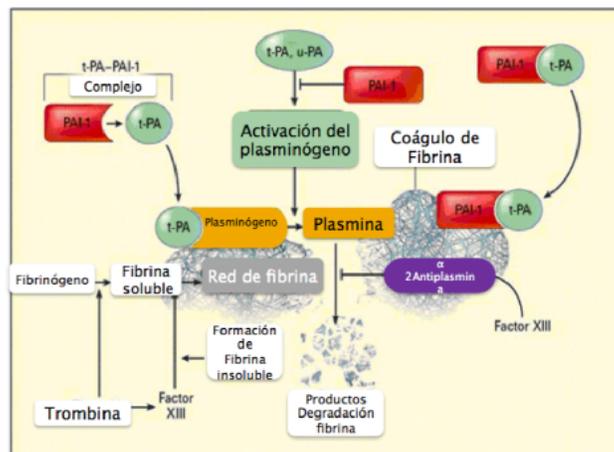
Una de las hipótesis en la actualidad propone que el grado de afección a los sistemas de coagulación y fibrinólisis depende de la duración de la hipertensión, sin embargo no se ha demostrado lo anterior.

### ***Inhibidor del Activador del Plasminógeno-I (PAI-1) como marcador de hipofibrinólisis***

Se ha propuesto que la hipertensión por sí misma promueva la generación de un estado protrombótico, mediado parcialmente por una disminución en la fibrinólisis. El inhibidor del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) es un integrante de la super familia de los inhibidores de las serino proteasas (serpinas) y es el principal inhibidor fisiológico del activador del plasminógeno tisular

(t-PA)<sup>43</sup>, se ha demostrado que está ampliamente conservado a lo largo de la filogenia<sup>55</sup>. El PAI-1 es una glicoproteína que esta compuesta por 379 aa, con un peso molecular de 50 kDa<sup>56</sup>, con actividad enzimática, uniéndose al tPA de una y dos cadenas, pero no reacciona con el uPA de cadena sencilla. De igual manera que otras serpinas, el PAI-1 lleva a cabo su acción inhibitoria sobre el t-PA mediante la formación de un complejo reversible estequiométrico 1:1<sup>57</sup>, es eliminado de la circulación por las células hepáticas<sup>58</sup> y sintetizado por diversos tipos celulares como: las células endoteliales, plaquetas, placenta, hepatocitos, células del músculo liso vascular y monocitos/macrófagos. Tiene una vida media aproximada de 2 hrs a una temperatura de 37<sup>0</sup>C<sup>59</sup> y se ha demostrado que exhibe un ritmo circadiano por lo que sus concentraciones plasmáticas son mayores por la mañana, esto asociado a genes reguladores del ciclo circadiano como CLOCK<sup>60</sup>., las concentraciones consideradas como normales de PAI-1 son de 5 a 50ng/mL. PAI-1 circula en su forma activa formando un complejo con la glicoproteína vitronectina, la cual estabiliza su conformación activa e incrementa su vida media<sup>61</sup>. (Figura 5)

**FIGURA 5. ESQUEMA DE LA FIBRINOLISIS**



*El plasminógeno es activado por el activador tipo tisular (t- PA) o tipo urinario (u-PA). El complejo plasminógeno, t-PA y fibrina promueven la formación de plasmina y la subsecuente lisis de la malla de fibrina en fragmentos de bajo peso molecular denominados productos de degradación de la fibrina. El PAI-1 también se une a la fibrina logrando retener su actividad inhibitoria sobre t- PA.*

En el cuerpo humano existen 3 formas en las que PAI-1 puede estar presente: activa, latente inactiva y escindido. Siendo la primera la de mayor relevancia para determinar el grado de fibrinólisis se han desarrollado múltiples ensayos para su medición como la utilización de fases sólidas con microplacas a las que se les adhiere uPA o tPA y así puede confirmarse la actividad de PAI-1. Otra de las formas en la que se estudia la actividad de PAI-1 es mediante el uso de

anticuerpos monoclonales dirigidos al mismo, los inmunoensayos, mismo que han demostrado no modificarse por la presencia de hemólisis, lipemia o ictericia<sup>62</sup>. Recientemente se ha publicado una nueva aproximación para la determinación de PAI-1 mediante el uso de uPA marcado con biotina, con lo que se han obtenido mejores resultados con respecto de las otras técnicas<sup>63</sup>. Algunas de las potenciales causas por las que las concentraciones de PAI-1 son difíciles de determinar con precisión es por su pérdida de actividad con el tiempo, sabiéndose que en un lapso de tan sólo 6 hrs puede disminuir en un 50% si se mantiene a temperatura ambiente<sup>64</sup>, de ahí la importancia de el adecuado procesamiento de las muestras.

La concentración plasmática de PAI-1 se ha encontrado incrementada en situaciones de trombosis aguda como en el infarto cardíaco<sup>65</sup>, *A. Panahloo et al.*<sup>66</sup> reportó que dichas alteraciones tienden a descender posterior al evento agudo, al investigar en 123 sujetos con infarto agudo del miocardio la cinética de PAI-1 en los primeros días y a los 6 meses del mismo, aunque algunos otros autores no han encontrado estos mismos resultados<sup>62</sup>. La misma relación se encontró en sujetos con antecedente de infarto cerebral<sup>67</sup>. Las concentraciones plasmáticas de PAI-1 se correlaciona con componentes del síndrome de resistencia a la insulina como el Índice de masa Corporal (IMC), presión arterial, triglicéridos plasmáticos<sup>68</sup> e insulina<sup>69</sup>. Otros autores han encontrado que las elevaciones de PAI-1 en el tiempo son de utilidad para predecir un aumento en el riesgo cardiometabólico en el contexto de mujeres embarazadas aunque los resultados no han sido concluyentes<sup>70,71</sup>.

En los sujetos hipertensos, se ha determinado un decremento en la actividad del t-PA en plasma y endotelial<sup>72</sup> lo que sugiere un aumento en la actividad de PAI-1. El sistema renina-angiotensina (RAAS) probablemente se asocie mediante una vía de conexión entre la hipertensión y la disminución de la fibrinólisis y tenga participación en el control de la función fibrinolítica sobre la vasculatura. La angiotensina II regula la concentración de PAI-1 y al bloquear el receptor de la angiotensina II tipo 1 pueden reducirse las concentraciones plasmáticas de PAI-1 en sujetos con hipertensión. Estas observaciones sugieren una fuerte asociación entre la activación de RAAS y la inducción de PAI-1, por lo que su determinación podrá ser de utilidad para evaluar al función fibrinolítica en este tipo de sujetos.

Por otra parte también se han buscado estrategias para disminuir las concentraciones de PAI-1, con la intención de mejorar los sistemas de trombogénesis y fibrinólisis, particularmente en sujetos con alto riesgo cardiometabólico, siendo el uso de estatinas los fármacos de elección, con lo que se han obtenido resultados favorables<sup>73</sup>.

### ***Alteraciones Plaquetarias***

Las plaquetas son elementos derivados de su precursor el megacariocito, célula nativa de la médula ósea. Sus principales funciones se pueden englobar en cuatro: adhesión al endotelio dañado, almacenaje de ADP y otras proteínas, agregación con otras plaquetas y proveer de una superficie donde se lleven a cabo las reacciones de coagulación.

Al dañarse un vaso sanguíneo se exponen las fibras de colágeno del espacio subendotelial, éstas interactúan con una proteína normalmente plegada de la célula endotelial, el vWF, brindándole la capacidad para unirse con receptores plaquetarios (concretamente el receptor Gp Ib) y formar una monocapa de plaquetas adheridas a la superficie endotelial afectada, lo que genera la activación de las plaquetas.

Las plaquetas activadas liberan sus gránulos (alfa y densos) que contienen proteínas como vWF y factor V, así como serotonina y ADP, dando lugar a un mayor secuestro de plaquetas y activación de las mismas, fenómeno conocido como agregación plaquetaria.

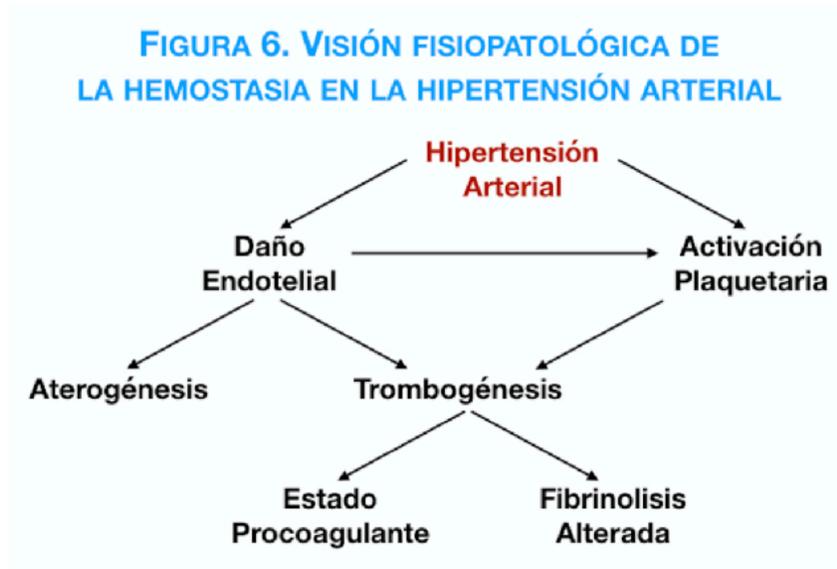
Para que la agregación plaquetaria se pueda llevar a cabo deben suceder varios acontecimientos: 1) el vWF se une al receptor Gp 1b, 2) Interacción de agonistas plaquetarios como el tromboxano A<sub>2</sub> (también parte del contenido de los gránulos plaquetarios) y ADP a receptores de otras plaquetas, 3) Unión de trombina a receptores en la superficie plaquetaria con lo que consigue mayor activación de las mismas, exposición de otro de sus receptores (Gp IIb/IIIa) lo que logra el vínculo con más plaquetas mediante un compuesto intermedio circulante en plasma, el fibrinógeno, con todo lo anterior se origina un gran tapón plaquetario que busca detener el sangrado.

En sujetos con hipertensión hay evidencia de que las plaquetas se comportan de forma diferente, tanto morfológica como fisiológicamente, manteniéndose en un estado activo.

Las razones por las cuales se cree que están más activas se ha vinculado a un mayor estrés parietal sobre su superficie, lo que favorece la expresión de su receptor Gp IIb/IIIa, factores neuroendocrinos como la presencia de AT-II y catecolaminas, así como la disfunción endotelial que lleva a una menor expresión de NO y bradicinina, moléculas que antagonizan la activación plaquetaria y una mayor expresión del VWF que promueve la adhesión y agregación plaquetaria, por otra parte, el mismo estrés parietal que es capaz de causar activación plaquetaria, también condiciona una disminución en la expresión de receptores Gp Ib y Gp IIb/

Illa<sup>74</sup>, ésta respuesta paradójica explica parcialmente el riesgo aumentado en individuos hipertensos tanto a fenómenos trombóticos como de sangrado.

En la **figura 6** se muestran las relaciones que existen entre la hipertensión con la activación plaquetaria, el daño endotelial y los fenómenos de aterogénesis y trombogénesis afectada, mediada por un estado procoagulante y de fibrinólisis alterada.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La hipertensión primaria es una enfermedad compleja con un origen multifactorial, con múltiples procesos fisiopatológicos mediante los cuáles genera daño orgánico, dónde destaca la presencia de disfunción endotelial y alteraciones en la trombogénesis. Se han investigado marcadores de daño endotelial e hipofibrinólisis en poblaciones con daño orgánico o en el contexto de trombosis aguda, sin embargo los estudios que comparan sujetos normotensos contra hipertensos no han llegado a una conclusión sólida. En nuestra población, no existen estudios al respecto. Con lo anterior surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál será la diferencia en las concentraciones del marcador de daño endotelial (vWF, %) y de hipofibrinólisis (PAI-1, ng/mL) entre sujetos normotensos y con hipertensión primaria?

## **JUSTIFICACIÓN**

La hipertensión arterial está asociada a la causa número uno de muerte en México y el mundo, es el principal factor de riesgo para eventos cardiovasculares donde la trombosis representa un elemento esencial. Hasta el momento se considera que los sujetos con hipertensión están controlados si se encuentran en metas de tensión arterial, sin embargo hay evidencia que apoya que dicha enfermedad presenta alteraciones a nivel endotelial y en los sistemas de fibrinólisis, mismas que son poco estudiadas, con resultados contradictorios y sin estudios en el contexto nacional.

Conocer si los sujetos con hipertensión primaria, aún bajo tratamiento y control de la enfermedad, presentan datos de daño endotelial, así como afección en los sistemas trombogénicos-fibrinolíticos, mediante la comparación de los niveles de vWF y PAI-1, con respecto de los sujetos normotensos aportará mayor conocimiento a los procesos fisiopatológicos de la enfermedad y ayudará a seleccionar una mejor terapéutica.

## **OBJETIVOS**

### ***Objetivo General***

Comparar las concentraciones de vWF y PAI-1 en sujetos normotensos contra aquellos con hipertensión primaria.

### ***Objetivos Secundarios***

Comparar las concentraciones de vWF y PAI-1 según la presencia o ausencia de estatinas en sujetos normotensos y con hipertensión primaria.

Comparar las concentraciones de vWF y PAI-1 según el tipo de tratamiento antihipertensivo (Diuréticos, calcio antagonista, IECA, ARA II, beta-bloqueadores) en los individuos con hipertensión primaria.

Comparar las concentraciones de vWF y PAI-1 según la presencia o ausencia de antecedentes de trombosis coronaria y/o cerebral entre los sujetos con hipertensión primaria.

## **HIPÓTESIS**

Las concentraciones de vWF y PAI-1 en lo sujetos normotensos serán menores con respecto de aquellos con hipertensión primaria.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### ***Lugar dónde se realizará el estudio***

Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis (UIMTHA) del Hospital "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro", del IMSS:

### ***Diseño de la investigación***

Estudio observacional, transversal analítico.

### ***Marco Poblacional***

**Población Diana:** Sujetos entre 35 y 85 años de sin diabetes ni disfunción orgánica crónica.

**Población Accesible:** Sujetos entre 35 y 85 años sin diabetes ni disfunción orgánica crónica captados en hospitalización o que acudan a la consulta externa de medicina interna del HGR No1 entre marzo de 2018 a septiembre de 2019.

## **Diseño Muestral**

**Tipo de Muestreo:** No aleatorio de casos consecutivos.

### **Tamaño de Muestra**

Cálculo de tamaño de muestra mediante fórmula de diferencia de dos medias, se utilizó un valor de alfa de 0.05 y poder de 0.80, basados en el estudio de *Golukhova et al.* para los valores de PAI-1 y de *Spietl et al.* para vWF:

<b>CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA</b>			
<b>Molécula (Unidades)</b>	<b>Hipertensión Arterial</b>	<b>Evento Trombótico</b>	<b>N Calculada</b>
vWF (%)	145 +/- 85	204 +/- 113	59
PAI-1 (ng/dL)	49 +/- 75	72.75 +/- 29.86	23

Se obtuvo una n de 59 sujetos por grupo.

## ***Criterios de Selección***

### **Inclusión**

Sujetos de 35 a 85 años.

### **Exclusión**

Falta de apego al tratamiento mediante la escala de Morinsky.

Diagnóstico de hipertensión arterial secundaria.

Presencia de infarto cardiaco y/o cerebral en los 6 meses previos.

Antecedente de hemorragia cerebral.

Antecedente de eventos trombóticos en el pasado.

Diagnóstico de diabetes mellitus.

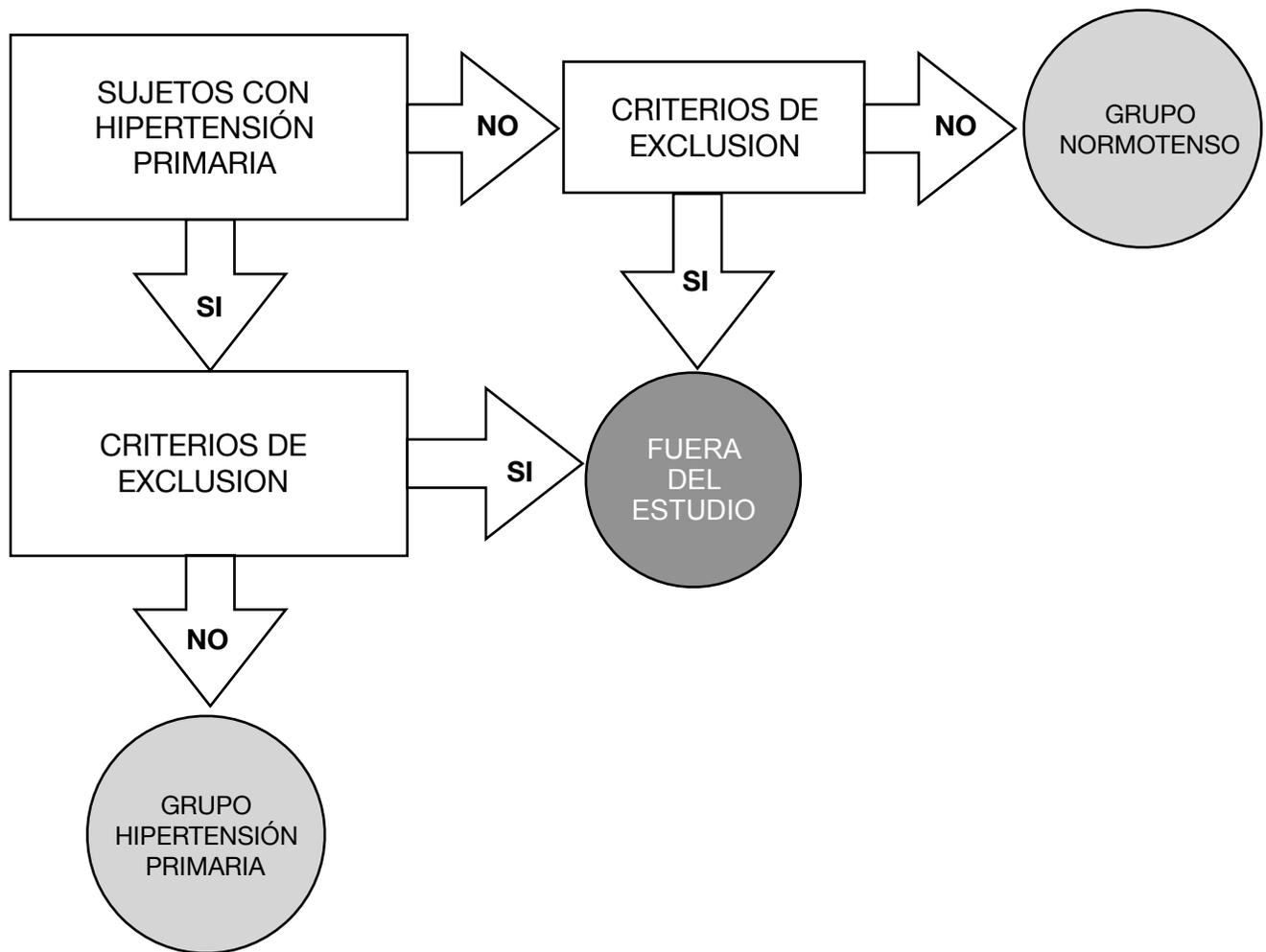
Enfermedad renal crónica estadio 4-5, ó, terapia de sustitución renal.

Algún proceso infeccioso activo al momento del estudio.

Diagnóstico de enfermedades autoinmunes (*ej. Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, vasculitis*).

Uso de anticoagulantes orales (*Warfarina, acenocumarina, rivaroxaban, apixaban*).

**Flujograma de la selección**



## Descripción de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
<b>Presión Arterial Sistólica</b>	Fuerza que ejerce la sangre sobre la pared de las arterias durante el latido cardiaco (Sístole).	Determinación de presión arterial sistólica mediante el uso de esfigmomanómetro braquial digital (Anexo 1).	Cuantitativa Continua	mmHg
<b>Presión Arterial Diastólica</b>	Fuerza que ejerce la sangre sobre la pared de las arterias durante el latido relajación cardiaca (Diástole).	Determinación de presión arterial diastólica mediante el uso de esfigmomanómetro braquial digital (Anexo 1).	Cuantitativa Continua	mmHg
<b>Inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1)</b>	Glucoproteína de la familia de serino proteasas implicada en la inhibición del activador de plasminógeno titular (tPA).	Determinación en ng/mL mediante ELISA con técnica tipo sandwich.	Cuantitativa Continua	ng/mL
<b>Factor de von Willebrand (vWF)</b>	Glucoproteína sintetizada por megacariocitos y células endoteliales implicada en la adhesión plaquetaria.	Porcentaje de fracción antagonista encontrada en plasma mediante técnica de ELISA.	Cuantitativa Continua	%
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Se registra la edad en años desde su fecha de nacimiento.	Cuantitativa Discreta	años
<b>Sexo</b>	Conjunto de características fenotípicas que cada sociedad asigna a hombres y mujeres.	Se asignará de acuerdo a las características fenotípicas del sujeto.	Cualitativa Dicotómica	Hombre / Mujer
<b>Dislipidemia</b>	Elevación anormal de la concentración de lípidos séricos.	Reporte verbal, en expediente, uso de hipolipemiantes o evidencia bioquímica de la enfermedad.	Cualitativa Dicotómica	Presente / Ausente

<b>Índice de Masa Corporal (IMC)</b>	Relación entre el peso y la talla, se calcula dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la altura en metros.	Razón entre el peso en kilogramos sobre el cuadrado de su talla en metros.	Cuantitativa continua	Kg/m <sup>2</sup>
			Cualitativa ordinal	18-24.9 peso normal 25 - 29.9 sobrepeso ≥30 obesidad
<b>Cardiopatía Isquémica</b>	Enfermedad cardíaca producida por la acumulación de placas de ateroma en las arterias coronarias, afectando la función miocárdica.	Reporte verbal, en expediente o auxiliares de diagnóstico que evidencien la enfermedad.	Cualitativa Dicotómica	Presente / Ausente
<b>Infarto cerebral</b>	Enfermedad producida por la isquemia del tejido cerebral derivada de la formación de un coágulo intravascular.	Reporte verbal, en expediente o auxiliares de diagnóstico que evidencien la enfermedad.	Cualitativa Dicotómica	Presente / Ausente
<b>Tabaquismo</b>	Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo de tabaco.	Sujeto que ha fumado más de 100 cigarrillos en su vida.	Cualitativa Dicotómica	Presente / Ausente
<b>Etilismo</b>	Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo de etanol.	Consumo semanal mayor a 6oz de destilados.	Cualitativa Dicotómica	Presente / Ausente
<b>Colesterol Total</b>	Esterol encontrado en la membrana plasmática, tejidos corporales y plasma sanguíneo de los vertebrados.	Concentración de colesterol total sérico en mg/dL.	Cuantitativa Continua	mg/dL
<b>Colesterol de Alta Densidad (HDL-c)</b>	Lipoproteína que transporta el colesterol desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado.	Concentración de colesterol de alta densidad sérico en mg/dL.	Cuantitativa Continua	mg/dL
<b>Colesterol de Baja Densidad (LDL-c)</b>	Tipo de lipoproteína en la que el colesterol se transporta en la sangre unido a proteínas.	Concentración de colesterol de baja densidad sérico en mg/dL.	Cuantitativa Continua	mg/dL

<b>Triglicéridos</b>	Ester derivado de glicerol y ácidos grasos.	Concentración de triglicéridos reportados en mg/dL.	Cuantitativa Continua	mg/dL
<b>Proteína C Reactiva (PCR)</b>	Proteína de síntesis hepática que se libera en respuesta a inflamación sistémica.	Concentración sérica de proteína C reactiva en mg/dL	Cuantitativa Continua	mg/dL
<b>Creatinina</b>	Producto del metabolismo de la creatina en el tejido muscular.	Concentración de creatinina sérica en mg/dL.	Cuantitativa Continua	mg/dL
<b>Sedentarismo</b>	Estilo de vida carente o disminuido en la cantidad de actividad física cotidiana.	Realización mejora 150 minutos de ejercicio aeróbico semanal.	Cualitativa Dicotómica	Presente / Ausente
<b>Glucosa</b>	Monosacarido tipo hexosa que constituye una de las principales fuentes de energía del cuerpo.	Determinación de concentración de glucosa seria en mg/dL.	Cuantitativa Continua	mg/dL
<b>Hemoglobina Glucosilada (HbA1c)</b>	Forma de hemoglobina que está unida a azúcares en plasma.	Porcentaje de glucosilación de hemoglobina reportada por laboratorio.	Cuantitativa Continua	%

### **Descripción General del Estudio**

Se reclutaron sujetos para el estudio mediante promoción del mismo en las áreas de hospitalización y consulta externa por medio de pláticas y distribución de trípticos.

1. Aquellos sujetos que aceptaron participar fueron citados al laboratorio con las siguientes condiciones: 1) Ayuno mínimo de 8 horas, 2) Consumo de tratamiento farmacológico habitual y 3) Entre 7:00 y 8:00 de la mañana.
2. Durante la cita se llevó a cabo (por el estudiante de maestría):
  - A) Explicación sobre su participación en el estudio, resolución de dudas y firma de consentimiento informado.
  - B) Llenado de hoja de registro donde: se preguntaron datos demográficos, antecedentes de relevancia y determinaron medidas antropométricas (Peso y talla), así como toma de presión arterial ([ver Anexo 1](#)). También se solicitó el llenado del cuestionario de Morisky para asegurar el apego al tratamiento.
  - C) Toma de muestra sanguínea de vena antecubital (por personal de laboratorio de la unidad) de cualquiera de los dos brazos para determinación de laboratorios generales y resguardo (por el estudiante de maestría) de muestras para cuantificación de VWF y PAI-1. ([ver Anexo 1](#)).
3. A los participantes se les citó una semana después donde se ofreció asesoría y recomendaciones por escrito con respecto de los resultados obtenidos. En caso necesario se ajustó tratamiento (por el estudiante de maestría).
4. El mismo día de la toma de muestras de sangre se llevó a cabo la separación de las mismas en un lapso no mayor a 2 horas para:
  - A) Envío a laboratorio central del hospital (donde se llevó a cabo determinación de glucosa, urea, creatinina, perfil de lípidos con colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, HbA1C y PCR).
  - B) Doble centrifugación del resto para su separación en tubos Pellet a razón de 500 microlitros y etiquetado de las mismas según código alfanumérico determinado para cada sujeto. Siendo almacenadas a  $-80^{\circ}\text{C}$  por un máximo de 35 días hasta la determinación de las concentraciones de vWF (% de antígeno) y PAI-1 (en ng/mL).
5. Una vez capturada la información de los sujetos, posterior a su entrevista y toma de muestras, se realizó su estratificación en los 2 grupos (Grupo 1 normotensos y Grupo 2

con hipertensión primaria). Dicha decisión se llevó acabo por 3 médicos especialistas en medicina interna con certificación vigente (incluido el estudiante de maestría), considerándose:

A) Para definir a un sujeto como perteneciente al grupo 1 tuvo que presentar cifras de presión arterial en rangos normales según NOM vigente, ausencia de antecedente de diagnóstico de hipertensión por interrogatorio y expediente clínico, así como ausencia de manejo con fármacos antihipertensivos.

B) Para definir a un sujeto como perteneciente al grupo 2 tuvo que: I) Reportar antecedente de diagnóstico al interrogatorio, II) Existir evidencia en el expediente clínico sobre el diagnóstico de hipertensión ó III) Recibir manejo con antihipertensivos.

C) Para aquellos sujetos en los que no sé obtuvo información completa o quedara la duda de la presencia o ausencia del diagnóstico se decidió descartarlos del estudio.

Se realizó un análisis de concordancia entre los médicos que realizaron la clasificación de los sujetos, seleccionándose de forma aleatoria 30 expedientes de los sujetos incluidos en el estudio, se encontró una kappa ponderada de 0.867 para las relaciones entre los 3 evaluadores.

## ***Análisis Estadístico***

### ***Estadística descriptiva***

Se definió la distribución de las variables cuantitativas según pruebas de normalidad y se describieron los índices numéricos según su distribución:  $\text{media} \pm \text{desviación estándar}$  (distribución normal) y mediana [rango] (distribución no normal).

Las variables cualitativas se expresaron con medidas de frecuencia (n y porcentajes).

### ***Análisis Bivariado***

Para las variables cuantitativas se utilizaron las pruebas t de Student o U de Mann-Whitney (según distribución normal o libre, respectivamente), se obtuvo el tamaño de efecto mediante la prueba d de Cohen (o su transformación no paramétrica), así como intervalos de confianza al 95% (IC95%) y valores de p. Las variables binarias se sometieron a prueba de  $X^2$ , se reportaron los valores de p obtenidos. Además, para las variables cuantitativas se obtuvieron los coeficientes de correlación mediante la prueba r de Spearman (por distribución no normal).

### ***Análisis Estratificado***

Una vez comparados los grupos 1 y 2 se realizó un análisis estratificado únicamente con el grupo 2 (Sujetos con hipertensión esencial) dividiéndolos según la ausencia (Grupo 2A) o presencia (Grupo 2B) de antecedente de trombosis coronaria y/o cerebral. Realizándose un nuevo análisis bivariado con esos dos grupos, se utilizó la misma metodología de análisis ya descrita en el apartado previo.

### ***Análisis Multivariado***

Para el caso del subanálisis de sujetos sin/con antecedentes de trombosis y con la intención de obtener OR ajustados para las variables medidas, se construyó un modelo de regresión logística binaria.

### ***Otros Análisis***

Para determinar el grado de acuerdo entre los observadores que clasificaron a los sujetos de estudio se tomó una muestra de 30 expedientes clínicos con hojas de registro y se evaluó el grado de concordancia según la prueba de Kappa ponderada.

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 25: SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

## RESULTADOS

### ***Estadística Descriptiva***

Se captaron 268 sujetos, de los cuáles 68 pertenecían al grupo 1 (normotensos) y 200 al grupo 2 (Hipertensión primaria).

La primera etapa del análisis constó en determinar la distribución de las variables, misma que se estableció según los siguientes criterios: 1) Diferencia entre sus media y medianas, 2) Relación de la desviación estándar con su media, 3) Grado de curtosis y oblicuidad y 4) Resultado de la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Con todo lo anterior se consideró como única variable con distribución normal a la edad, por lo que se expresó con los índices numéricos media  $\pm$  desviación estándar. El resto (*tiempo de diagnóstico, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, creatinina, glucosa, hemoglobina glucosilada, triglicéridos, colesterol total, HDL-c, LDL-c, proteína C reactiva, factor de von Willebrand y el inhibidor del activador de plasminógeno-1*) presentaron libre distribución por lo que fueron expresadas con mediana [rango intercuartílico]. Para las variables binarias (*sexo, sedentarismo, tabaquismo, etilismo, dislipidemia, infarto cardiaco, infarto cerebral, peso normal, sobrepeso, obesidad, uso de IECA, ARA II, calcio antagonista, beta bloqueador, diuréticos y estatina*), se les describió con número (porcentaje).

Las características generales se encuentran descritas en la **tabla 1**, dentro de los hallazgos notables se encontró diferencia en los rangos de edad ( $56\pm 10$  años para el grupo 1 y  $59\pm 11$  años para el grupo 2,  $p < 0.005$ ) considerándose clínicamente poco significativo, no se encontraron otras diferencias demográficas., Con respecto de antecedentes de importancia se destaca que en el grupo de sujetos normotensos no se encontraron consumidores de etanol. Dentro de las variables antropométricas sólo el 19% de los sujetos en ambos grupos presentó un rango de IMC adecuado, con predominio de obesidad en el grupo 1 (41%) y sobrepeso en el grupo 2 (43%). Se evidenció diferencia en la presión arterial sistólica (116 [116-126] mmHg vs 132 [122-144] mmHg,  $p < 0.001$ ) y diastólica (76 [76-80] mmHg vs 81 [75-87] mmHg,  $p < 0.001$ ), con IMC semejante entre los grupos (28.3 [25.4-31.7] vs. 28.7 [25.7-31.7],  $p < 0.761$ ). Dentro de los analitos medidos, destacó la diferencia en las concentraciones de vWF (41[29-63]% vs. 67[44-103]%,  $p < 0.001$ ), otra de las variables con significancia estadística en éste rubro fue la creatinina (0.76[0.61-0.87]mg/dL vs. 0.80[0.68-0.89]mg/dL,  $p < 0.026$ ) sin embargo la relevancia clínica del hallazgo es cuestionable.

## **Análisis Bivariado**

En la segunda etapa del análisis se compararon las concentraciones medias vWF y PAI-1 con respecto de las variables binarias, aplicándose a la totalidad de sujetos del estudio. Dado que las variables mostraron una distribución libre, se expresaron con mediana [rango intercuartílico] y la prueba estadística seleccionada para encontrar diferencias fue la U de Mann-Whitney (U), describiendo sus niveles de significancia (p), así como el tamaño del efecto de las diferencia, utilizando una transformación no paramétrica de la d de Cohen (d). Los resultados completos se muestran en la **tabla 2**. A continuación se comentan los resultados más destacados.

### PAI-1

Con respecto de las concentraciones de PAI-1 y las variables binarias, los factores que más influyeron fueron el IMC, mismo que se dicotomizó para su análisis según un valor normal ( $\leq 25$ ) o anormal ( $> 25$ ), encontrándose 185 [91-360] ng/mL para los sujetos con IMC  $\leq 25$  y de 248[143-495]ng/mL para aquellos con IMC  $> 25$ , siendo la diferencia significativa y con un tamaño del efecto leve-moderado ( U 6 919, d 0.26,  $p$  0.038) y el uso de estatinas, donde en aquellos sujetos que las utilizan se encontraron concentraciones menores (170[94-323]ng/mL) comparado con los que no las consumen (245[139-495]ng/mL), siendo estadísticamente significativa la diferencia y con un tamaño del efecto leve-moderado (U 4 430, d 0.29,  $p$  0.018). El resto de variables binarias no mostraron impacto sobre PAI-1

En relación con las variables continuas y PAI-1, se analizaron las correlaciones mediante la rho de Spearman dada la distribución libre de las variables, fue significativa la edad ( $r_s$  -0.165,  $p$  0.007), el IMC ( $r_s$  0.208,  $p$  0.001), la glucosa ( $r_s$  0.179,  $p$  0.003) y los triglicéridos ( $r_s$  0.136,  $p$  0.027). El resto de variables cuantitativas no mostraron correlaciones relevantes.

### vWF

Al igual que con PAI-1, se hizo un análisis con las variables binarias inicialmente, el único factor medido que influyó sobre las concentraciones de vWF fue el consumo de alcohol, donde los consumidores presentaron valores de 95 [71-108]% en comparación con los no consumidores con 56 [38-92]%, siendo la diferencia significativa con un tamaño del efecto moderado (U 4 196, d 0.39,  $p$  0.002). El resto de variables binarias no demostraron influencia relevante.

Las variables continuas que mostraron asociación con vWF fueron la edad ( $r_s$  0.228,  $p$  <0.001), el tiempo de diagnóstico de hipertensión ( $r_s$  0.234,  $p$  <0.001), la hemoglobina glucosilada ( $r_s$  -0.211,  $p$  0.001) y la proteína C reactiva ( $r_s$ 0.220,  $p$  <0.001). El resto de variables cuantitativas no mostraron correlación con vWF.

El conjunto de correlaciones tanto para PAI-1 como para vWF se muestran en la **tabla 3**.

### **Análisis Estratificado**

Se realizó un sub-análisis considerando únicamente a los sujetos con hipertensión, dividiéndolos según la ausencia o presencia de antecedentes de un evento trombótico coronario o cerebral.

El grupo 2A representa a los sujetos con hipertensión sin antecedente trombótico (n 134), el grupo 2B a aquellos con antecedente positivo (n 66) . Las características generales de estos grupos se muestran en la **tabla 4**.

Como hallazgos significativos destaca una mayor frecuencia de mujeres para el grupo 2A respecto al grupo 2B (70.1 vs 50%,  $p$  0.005), edad promedio de  $60\pm 10$  y  $63\pm 13$  años para los grupos, sin diferencia significativa ( $p$  0.523). No se encontraron diferencias con respecto de estilo de vida, la proporción de sujetos fumadores entre los grupos fue de 20.9 y 24.2% ( $p$  0.591) y para el consumo de alcohol del 11.2% y 15.2% ( $p$  0.426). Dentro de las comorbilidades, la dislipidemia se presentó en el 33.6% del grupo 1 y del 39.4% del grupo 2, sin ser significativa la diferencia ( $p$  0.419). El tiempo de diagnóstico de hipertensión tuvo una mediana de 8 años con un rango entre 2 y 15 años para el grupo 2A y entre 3 y 15 años para el Grupo 2B, sin ser significativa la diferencia ( $p$  0.912). Respecto del antecedente de eventos trombóticos en el grupo 2B, se encontró una proporción similar con 54.5% de eventos coronarios y 45.5% cerebrales.

Respecto de los tratamiento anti-hipertensivos, se encontró que en el grupo 2A en más de la mitad de la muestra se utilizan ARA II (53.7%) seguido de IECA (26.1%) y calcio antagonistas (18.7%). En el grupo 2B los fármacos más utilizados fueron los ARA II (45.5%), seguido de los beta bloqueadores (30.3%) y calcio antagonistas (25.8%), la única diferencia significativa fue con los beta bloqueadores ( $p$  0.033). En relación con el consumo de estatinas, la diferencia fue grande, donde en el grupo 2A solo el 15.7% de los sujetos las consume contra el 39.4% del grupo 2B ( $p$  <0.001).

En relación con la antropometría, el IMC no difirió entre grupos (28.3 [25.4-32.2] vs. 29 [26.6-31.2],  $p$  0.837). Por otra parte, las cifras de presión arterial sistólica no difirieron entre los grupos siendo de 132 [121-146] mmHg para el grupo 2A y 131[124-140]mmHg para el grupo 2 ( $p$  0.568), en el caso de la presión arterial diastólica se encontró diferencia con valores de 83

[76-88] mmHg y 78 [73-83] mmHg ( $p$  0.002), siendo cuestionable la relevancia clínica del hallazgo.

Dentro de los exámenes de laboratorio realizados a los sujetos se encontró diferencia respecto a la glucosa en el grupo 2B (87 [82-93] mg/dL vs. 91 [89-99] mg/dL,  $p$  <0.001), hemoglobina glucosilada (5.6 [5.3-6.0]% vs. 5.7 [5.5-6.0]%,  $p$  0.020), colesterol total (190 [162-215]mg/dL vs 182 [134-187]mg/dL,  $p$  0.038), HDL-c (48 [37-55]mg/dL vs 45 [38-47] mg/dL,  $p$  0.001), proteína C reactiva ( 2.30 [1.14-5.00]mg/dL vs. 8.63 [6.21-8.63]mg/dL,  $p$  <0.001). No se encontró alguna diferencia significativa en las concentraciones de triglicéridos.

Respecto de las variables de interés para nuestro estudio, el factor de von Willebrand, presentó rangos diferentes entre grupos, con menores concentraciones en el grupo 2A (62 [41-96] %) respecto del 2B (83 [53-123]%), con una diferencia significativa ( $p$  0.008), se destaca que se evidenció una tendencia entre los grupos de estudio (grupo 1 vs. grupo2A vs. grupo 2B) como se muestra en la [figura 1](#). En el caso de PAI-1, se evidenció una relación inversa donde los sujetos sin antecedentes de trombosis (grupo 2A) mostraron concentraciones mayores de PAI-1 (267 [150-502] ng/mL) respecto de los sujetos con antecedente de trombosis (171 [98-452] ng/mL), siendo estadísticamente significativo ( $p$  0.026), sin embargo no se encontró una tendencia clara entre los grupos de estudio a diferencia de lo descrito para vWF, en la [figura 2](#) se muestran las concentraciones de PAI-1 a lo largo de los grupos.

En la [tabla 4](#) se resumen los índices numéricos de las diferentes variables según los grupos de sujetos con hipertensión.

En una etapa posterior del análisis, así como se realizó para los grupos del estudio iniciales (grupos 1 y 2), se compararon las concentraciones de vWF y PAI-1 respecto de las variables binarias, siendo los resultados más destacados los siguientes.

En relación con las concentraciones de PAI-1, el sexo no mostró diferencias significativas ( $p$  0.489), para vWF fue la misma situación ( $p$  0.905).

Respecto del estilo de vida, los sujetos sedentarios tuvieron concentraciones más elevadas de PAI-1 (230[126-485]ng/mL vs. 216[145-579]ng/mL), sin embargo sin diferencias significativas ( $p$  0.741) y con tamaños de efecto muy bajos ( $U$  4 912,  $d$  0.05). Las concentraciones de PAI-1 tampoco difirieron entre los sujetos fumadores y lo que no consumían tabaco, aunque llama la atención que los primeros tienen concentraciones mas altas (182 [130-416]ng/mL vs. 241

[133-521]ng/mL,  $U$  2 910,  $d$  0.22,  $p$  0.124). Los individuos con consumo de alcohol tampoco demostraron diferencias relevantes en las concentraciones de PAI-1 ( $U$  2 064,  $d$  0.06,  $p$  0.650). No se encontró diferencia significativa entre la presencia o ausencia de dislipidemia ( $U$  4 244,  $d$  0.06,  $p$  0.650). Por otra parte, en los sujetos con  $IMC \leq 25$  se encontró una menor concentración de PAI-1 (190 [91-379]ng/mL) respecto de los que tenían  $IMC > 25$  (248 [147-508]ng/mL) con un tamaño del efecto leve ( $U$  3 829,  $d$  0.25), con un valor de  $p$  sin significancia estadística ( $p$  0.085).

Con respecto de los tratamientos antihipertensivos (IECA, ARA II, beta bloqueadores y diuréticos) no mostraron diferencias en las concentraciones de PAI-1, únicamente los calcio antagonistas evidenciaron una tendencia a favor de la disminución de las concentraciones de PAI-1 en aquellos sujetos que los consumían (178 [134-256] ng/mL vs. 270 [131-557]ng/mL,  $U$  2 484,  $d$  0.36,  $p$  0.012) con un tamaño del efecto bajo-moderado.

Se demostró la influencia de las estatinas en las concentraciones de PAI-1, con menores niveles en aquellos que las consumen (177 [96-325]ng/mL vs. 248 [149-527]ng/mL,  $U$  2 761,  $d$  0.35,  $p$  0.016), con un tamaño del efecto bajo-moderado, lo anterior presentó un efecto lineal a lo largo de los grupos de estudio (**Figura 3**).

Los valores completos para las concentraciones de PAI-1 y vWF según las variables dicotómicas en los grupos con hipertensión (Grupo 2A y 2B) se enlistan en la **tabla 5**.

En el caso de las variables cuantitativas se obtuvieron los índices de correlación según la prueba rho de Spearman, los resultados completos de la misma se muestran en la **tabla 6**, se destaca la correlación positiva entre PAI-1 y vWF ( $r_s$  0.153,  $p$  0.031), edad ( $r_s$  -0.190,  $p$  0.007), IMC ( $r_s$  0.230,  $p$  0.001) (**Figura 4**) y glucosa ( $r_s$  0.167,  $p$  0.018).

Con respecto de las concentraciones de vWF, éstas tampoco se vieron afectadas por las variables de sexo ( $p$  0.905), sedentarismo ( $p$  0.864), tabaquismo ( $p$  0.580), dislipidemia ( $p$  0.175), IMC ( $p$  0.551) o fármacos estudiados (IECA, ARA II, Beta bloqueadores, Calcio antagonistas, diuréticos y estatinas). El consumo de alcohol fue el único que mostró diferencias, con concentraciones mayores en los consumidores (95 [71-108]% y 62 [44-104]%,  $U$  2 813,  $d$  0.33,  $p$  0.021).

El análisis de correlación para vWF demostró correlación positiva con la glucosa ( $r_s$  0.154,  $p$  0.030), hemoglobina glucosilada ( $r_s$  -0.182,  $p$  0.010) y proteína C reactiva ( $r_s$  0.186,  $p$  0.008).

### **Análisis Multivariado**

Con la intención de evaluar el riesgo que confieren las variables medidas en los sujetos con hipertensión con respecto de la presencia o ausencia de trombosis, se realizó un modelo de regresión logística binaria, en el mismo se incluyeron únicamente a los sujetos del grupo 2, siendo la variable de desenlace la presencia o ausencia de trombosis y los factores a analizar el sexo, sedentarismo, hábito tabáquico, etilismo, dislipidemia, fármacos antihipertensivos utilizados (IECA, ARA II, calcio antagonista, beta bloqueador, diuréticos), estatinas, edad, IMC, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, tiempo de diagnóstico de hipertensión, colesterol total, HDL-c, LDL-c, glucosa, HbA1c, triglicéridos, creatinina, proteína C reactiva, vWF y PAI-1, se excluyó la variable IMC como categórica y el antecedente de trombosis.

Los resultados obtenidos mostraron que las variables que se comportaron con un aumento en el riesgo fueron el sexo masculino, con un aumento mayor al triple en el riesgo (OR 3.44, 95%IC 1.3-8.9,  $p$  0.011) y las concentraciones de vWF con un incremento en el riesgo por cada punto porcentual de elevación (OR 1.01, 95%IC 1.00 - 1.02,  $p$  <0.001). Los factores protectores encontrados fueron la edad (OR 0.949, 95%IC 0.90-0.99,  $p$  0.033), presión arterial diastólica (OR 0.928, 95%IC 0.88-0.97,  $p$  0.004) y consumo de estatinas (OR 0.089, 95%IC 0.02-0.44,  $p$  0.003).

El modelo completo se muestra en la **tabla 7**.

**Tabla 1. Características generales de los grupos.**

	<b>Grupo 1</b> Normotensos	<b>Grupo 2</b> Hipertensión Primaria	<b>Valor de p</b>
<b>Variables Cualitativas, n(%)</b>			
<b>n</b>	68	200	-
<b>Mujeres</b>	47 (69.1)	127 (63.5)	0.402 <sub>a</sub>
<b>Sedentarios</b>	43 (63.2)	121 (60.5)	0.689 <sub>a</sub>
<b>Fumadores</b>	14 (20.6)	44 (22)	0.807 <sub>a</sub>
<b>Etilismo</b>	0 (0)	25 (12.5)	-
<b>Dislipidemia</b>	21 (30.9)	71 (35.5)	0.488 <sub>a</sub>
<b>Infarto Cardíaco</b>	0 (0)	37 (18.5)	-
<b>Infarto Cerebral</b>	0 (0)	30 (15)	-
<b>Peso Normal</b>	13 (19.1)	38 (19)	0.983 <sub>a</sub>
<b>Sobrepeso</b>	27 (39.7)	86 (43)	0.635 <sub>a</sub>
<b>Obesidad</b>	28 (41.2)	76 (38)	0.642 <sub>a</sub>
<b>IECA</b>	-	51 (25.5)	-
<b>ARA II</b>	-	102 (51)	-
<b>Calcio antagonista</b>	-	42 (21)	-
<b>Beta bloqueador</b>	-	43 (21.5)	-
<b>Diurético</b>	-	35 (17.5)	-
<b>Estatina</b>	5 (7.3)	47 (23.5)	0.004 <sub>a</sub>
<b>Variables Cuantitativas</b>			
<b>Edad (años)</b>	56±10	59±11	0.005 <sub>b</sub>
<b>t de diagnóstico (años)</b>	-	8 [2-15]	-
<b>IMC</b>	28.3 [25.4-31.7]	28.7 [25.7-31.7]	0.761 <sub>c</sub>
<b>PA Sistólica (mmHg)</b>	116 [116-126]	132 [122-144]	<0.001 <sub>b</sub>
<b>PA Diastólica (mmHg)</b>	76 [76-80]	81 [75-87]	<0.001 <sub>c</sub>
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0.76 [0.61-0.87]	0.80 [0.68-0.89]	0.026 <sub>c</sub>
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	88 [82-94]	89 [83-96]	0.281 <sub>c</sub>
<b>HbA1c (%)</b>	5.6 [5.3-5.8]	5.7 [5.3-6.0]	0.597 <sub>c</sub>
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	150 [94-189]	141 [108-179]	0.824 <sub>c</sub>
<b>Colesterol Total (mg/dL)</b>	185 [163-212]	183 [156-208]	0.213 <sub>c</sub>
<b>HDL-c (mg/dL)</b>	47 [41-54]	46 [38-53]	0.249 <sub>c</sub>
<b>LDL-c (mg/dL)</b>	108 [90-134]	105 [81-125]	0.077 <sub>c</sub>
<b>PCR (mg/dL)</b>	2.5 [1.1-8.4]	3.7 [1.4-8.6]	0.126 <sub>c</sub>
<b>vWF (%)</b>	41 [29-63]	67 [44-103]	<0.001 <sub>c</sub>
<b>PAI-1 (ng/mL)</b>	213 [94-424]	219 [122-496]	0.173 <sub>c</sub>

**Abreviaturas:** t de diagnóstico, tiempo de diagnóstico de hipertensión; IMC, índice de masa corporal; PA, presión arterial; HDL-c, Colesterol de alta densidad; LDL-c, Colesterol de baja densidad; HbA1c, Hemoglobina glucosilada; PCR, Proteína C reactiva; vWF, Factor de von Willebrand; PAI-1, Inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1; a= X<sup>2</sup> de Pearson; b= t de Student; c= U de Mann-Whitney.

**Tabla 2. Concentraciones del PAI-1 y vWF, tamaño del efecto y significancia estadística entre las variables binarias para la muestra total.**

	PAI-1 (ng/mL)	n	U	d	p	vWF (%)	n	U	d	p
<b>Hombre</b>	<b>245 [126-444]</b>	94	8 259	0.02	0.893	<b>59 [39-100]</b>	94	8 202	0.01	0.968
<b>Mujer</b>	<b>213 [119-486]</b>	174				<b>60 [39-93]</b>	174			
<b>Sedentarios</b>	<b>238 [138-469]</b>	164	7 944	0.12	0.345	<b>60 [38-99]</b>	164	8 797	0.05	0.664
<b>Activos</b>	<b>212 [96-507]</b>	104				<b>61 [41-96]</b>	104			
<b>Fumadores</b>	<b>205 [145-456]</b>	58	5 820	0.06	0.605	<b>55 [34-96]</b>	58	5 580	0.12	0.329
<b>No Fumadores</b>	<b>219 [118-486]</b>	210				<b>61 [39-97]</b>	210			
<b>Etilismo Presente</b>	<b>209 [142-387]</b>	243	2 947	0.03	0.807	<b>95 [71-108]</b>	243	4 196	0.39	0.002
<b>Etilismo Ausente</b>	<b>229 [119-482]</b>	25				<b>56 [38-92]</b>	25			
<b>Dislipidemia</b>	<b>217 [102-423]</b>	92	7 532	0.12	0.350	<b>62 [41-96]</b>	92	7 385	0.15	0.238
<b>Sin Dislipidemia</b>	<b>217 [132-498]</b>	176				<b>55 [32-102]</b>	176			
<b>IMC&gt;25</b>	<b>248 [143-495]</b>	213	6 919	0.26	0.038	<b>61 [38-96]</b>	213	5 737	0.03	0.814
<b>IMC≤25</b>	<b>185 [91-360]</b>	55				<b>55 [40-103]</b>	55			
<b>Sin Estatinas</b>	<b>245 [139-495]</b>	216	4 430	0.29	0.018	<b>61 [39-95]</b>	216	5 774	0.04	0.753
<b>Con Estatinas</b>	<b>170 [94-323]</b>	52				<b>58 [38-108]</b>	52			

Concentraciones del PAI-1 en ng/mL. Los valores corresponden a la mediana [rango intercuartílico]. IMC, *índice de masa corporal*; n, número de sujetos por grupo; U, valor de la prueba de U de Mann-Whitney; d, medida del efecto basada en la transformación no paramétrica de la d de Cohen; p, valor de p obtenido mediante la prueba U de Mann-Whitney.

**Tabla 3. Coeficientes de correlación entre el inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1) y el factor de von Willebrand (vWF) con las variables cuantitativas.**

N= 268		vWF	Edad	IMC	TAS	TAD	t_Dx	CT	HDL-c	LDL-c	Glucosa	HbA1c	Tg	Creatinina	PCR
<b>PAI-1</b>	r <sub>s</sub>	<b>0.064</b>	<b>-0.165</b>	<b>0.208</b>	<b>-0.017</b>	<b>0.051</b>	<b>-0.016</b>	<b>0.027</b>	<b>-0.070</b>	<b>0.013</b>	<b>0.179</b>	<b>0.100</b>	<b>0.136</b>	<b>0.036</b>	<b>0.043</b>
	p	0.295	0.007	0.001	0.783	0.410	0.800	0.654	0.254	0.834	0.003	0.101	0.027	0.555	0.486
<b>vWF</b>	r <sub>s</sub>	-	<b>0.228</b>	<b>0.020</b>	<b>0.110</b>	<b>0.024</b>	<b>0.234</b>	<b>-0.033</b>	<b>0.035</b>	<b>-0.033</b>	<b>0.087</b>	<b>-0.211</b>	<b>-0.009</b>	<b>0.079</b>	<b>0.220</b>
	p	-	0.000	0.739	0.072	0.698	0.000	0.587	0.571	0.588	0.154	0.001	0.880	0.197	0.000

PAI-1, Inhibidor del activador de plasminógeno-1; vWF, Factor de von Willebrand; IMC, índice de masa corporal; TAS, Tensión arterial sistólica; TAD, Tensión arterial diastólica; t\_Dx, tiempo de diagnóstico de hipertensión; CT, Colesterol Total; HDL-c, Colesterol de alta densidad; LDL-c, Colesterol de baja densidad; HbA1c, Hemoglobina glucosilada; Tg, Triglicéridos; PCR, Proteína C reactiva; r<sub>s</sub>, rho de Spearman.

**Tabla 4. Características generales de los subgrupos de hipertensión.**

	<b>Grupo 2A</b> Hipertensión Sin Trombosis	<b>Grupo 2B</b> Hipertensión Con Trombosis	<b>Valor de p</b>
<b>Variables Cualitativas, n(%)</b>			
<b>n</b>	134	66	-
<b>Mujeres</b>	94 (70.1)	33 (50)	0.005 <sub>a</sub>
<b>Sedentarios</b>	81 (60.4)	40 (60.6)	0.983 <sub>a</sub>
<b>Fumadores</b>	28 (20.9)	16 (24.2)	0.591 <sub>a</sub>
<b>Etilismo +</b>	15 (11.2)	10 (15.2)	0.426 <sub>a</sub>
<b>Dislipidemia +</b>	45 (33.6)	26 (39.4)	0.419 <sub>a</sub>
<b>Infarto Cardíaco</b>	-	36 (54.4)	-
<b>Infarto Cerebral</b>	-	30 (45.5)	-
<b>Peso Normal</b>	28 (20.9)	10 (15.2)	0.330 <sub>a</sub>
<b>Sobrepeso</b>	54 (40.3)	32 (48.5)	0.272 <sub>a</sub>
<b>Obesidad</b>	52 (38.8)	24 (35.4)	0.738 <sub>a</sub>
<b>IECA</b>	35 (26.1)	16 (24.2)	0.775 <sub>a</sub>
<b>ARA II</b>	72 (53.7)	30 (45.5)	0.271 <sub>a</sub>
<b>Calcio antagonista</b>	25 (18.7)	17 (25.8)	0.246 <sub>a</sub>
<b>Beta bloqueador</b>	23 (17.2)	20 (30.3)	0.033 <sub>a</sub>
<b>Diurético</b>	24 (17.9)	11 (16.7)	0.828 <sub>a</sub>
<b>Estatina</b>	21 (15.7)	26 (39.4)	<0.001 <sub>a</sub>
<b>Variables Cuantitativas</b>			
<b>Edad (años)</b>	60±10	63±13	0.523 <sub>b</sub>
<b>t de diagnóstico (años)</b>	8 [2-15]	8 [3-15]	0.912 <sub>c</sub>
<b>IMC</b>	28.3 [25.4-32.2]	29.0 [26.6-31.2]	0.837 <sub>c</sub>
<b>PA Sistólica (mmHg)</b>	132 [121-146]	131 [124-140]	0.568 <sub>c</sub>
<b>PA Diastólica (mmHg)</b>	83 [76-88]	78 [73-83]	0.002 <sub>c</sub>
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0.75 [0.66-0.91]	0.80 [0.80-0.86]	0.038 <sub>c</sub>
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	87 [82-93]	91 [89-99]	<0.001 <sub>c</sub>
<b>HbA1c (%)</b>	5.6 [5.3-6.0]	5.7 [5.5-6.0]	0.020 <sub>c</sub>
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	138 [106-191]	143 [119-162]	0.955 <sub>c</sub>
<b>Colesterol Total (mg/dL)</b>	190 [162-215]	182 [134-187]	<0.001 <sub>c</sub>
<b>HDL-c (mg/dL)</b>	48 [37-55]	45 [38-47]	0.038 <sub>c</sub>
<b>LDL-c (mg/dL)</b>	108 [86-131]	103 [68-107]	0.001 <sub>c</sub>
<b>PCR (mg/dL)</b>	2.30 [1.14-5.00]	8.63 [6.21-8.63]	<0.001 <sub>c</sub>
<b>vWF (%)</b>	62 [41-96]	83 [53-123]	0.008 <sub>c</sub>
<b>PAI-1 (ng/mL)</b>	267 [150-502]	171 [98-452]	0.026 <sub>c</sub>

**Abreviaturas:** t de diagnóstico, tiempo de diagnóstico de hipertensión; IMC, índice de masa corporal; PA, presión arterial; HDL-c, Colesterol de alta densidad; LDL-c, Colesterol de baja densidad; HbA1c, Hemoglobina glucosilada; PCR, Proteína C reactiva; vWF, Factor de von Willebrand; PAI-1, Inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1; a= X<sup>2</sup> de Pearson; b= t de Student; c= U de Mann-Whitney

**Tabla 5. Concentraciones del PAI-1 en los sujetos con hipertensión según variables binarias.**

	PAI-1 (ng/mL)	n	U	d	p	vWF (%)	n	U	d	p																																																																																																																																																																										
Hombre	230 [109-442]	73	4 363	0.10	0.489	68 [44-103]	73	4 682	0.02	0.905																																																																																																																																																																										
Mujer	219 [146-508]	127				65 [45-106]	127				Sedentarios	230 [126-485]	121	4 912	0.05	0.741	65 [44-104]	121	4 848	0.02	0.864	Activos	216 [145-579]	79	68 [48-107]	79	Fumadores	182 [130-416]	44	2 910	0.22	0.124	61 [42-106]	44	3 244	0.08	0.580	No Fumadores	241 [133-521]	156	68 [47-104]	156	Etilismo Presente	209 [143-388]	175	2 064	0.06	0.650	95 [71-108]	175	2 813	0.33	0.021	Etilismo Ausente	231 [132-498]	25	62 [44-104]	25	Dislipidemia	233 [119-442]	71	4 244	0.12	0.392	57 [34-114]	71	4 048	0.19	0.175	Sin Dislipidemia	215 [142-530]	129	69 [49-102]	129	IMC>25	248 [147-508]	159	3 829	0.25	0.085	68 [45-103]	159	3 062	0.09	0.551	IMC≤25	190 [91-379]	41	61 [45-131]	41	Sin IECA	215 [146-475]	149	4 101	0.12	0.397	68 [45-103]	149	3 803	0.01	0.992	Con IECA	279 [96-644]	51	62 [45-108]	51	Sin ARA II	214 [124-502]	98	5 058	0.02	0.882	68 [49-104]	98	4 673	0.11	0.428	Con ARA II	232 [146-487]	102	66 [40-104]	102	Sin beta bloqueador	232 [133-518]	157	3 010	0.15	0.278	69 [45-103]	157	3 490	0.05	0.732	Con beta bloqueador	203 [132-331]	43	68 [48-104]	43	Sin calcio antagonis-	270 [131-557]	158	2 484	0.36	0.012	67 [45-103]	158	3 473	0.07	0.641	Con calcio antago-	178 [134-256]	42	68 [48-112]	42	Sin Diurético	231 [140-503]	165	2 571	0.14	0.309	68 [45-103]	165	3 101	0.10	0.492	Con Diurético	179 [100-438]	35	67 [47-121]	35	Sin Estatinas	248 [149-527]	153	2 761	0.35	0.016	69 [48-103]	153	3 287	0.13
Sedentarios	230 [126-485]	121	4 912	0.05	0.741	65 [44-104]	121	4 848	0.02	0.864																																																																																																																																																																										
Activos	216 [145-579]	79				68 [48-107]	79				Fumadores	182 [130-416]	44	2 910	0.22	0.124	61 [42-106]	44	3 244	0.08	0.580	No Fumadores	241 [133-521]	156	68 [47-104]	156	Etilismo Presente	209 [143-388]	175	2 064	0.06	0.650	95 [71-108]	175	2 813	0.33	0.021	Etilismo Ausente	231 [132-498]	25	62 [44-104]	25	Dislipidemia	233 [119-442]	71	4 244	0.12	0.392	57 [34-114]	71	4 048	0.19	0.175	Sin Dislipidemia	215 [142-530]	129	69 [49-102]	129	IMC>25	248 [147-508]	159	3 829	0.25	0.085	68 [45-103]	159	3 062	0.09	0.551	IMC≤25	190 [91-379]	41	61 [45-131]	41	Sin IECA	215 [146-475]	149	4 101	0.12	0.397	68 [45-103]	149	3 803	0.01	0.992	Con IECA	279 [96-644]	51	62 [45-108]	51	Sin ARA II	214 [124-502]	98	5 058	0.02	0.882	68 [49-104]	98	4 673	0.11	0.428	Con ARA II	232 [146-487]	102	66 [40-104]	102	Sin beta bloqueador	232 [133-518]	157	3 010	0.15	0.278	69 [45-103]	157	3 490	0.05	0.732	Con beta bloqueador	203 [132-331]	43	68 [48-104]	43	Sin calcio antagonis-	270 [131-557]	158	2 484	0.36	0.012	67 [45-103]	158	3 473	0.07	0.641	Con calcio antago-	178 [134-256]	42	68 [48-112]	42	Sin Diurético	231 [140-503]	165	2 571	0.14	0.309	68 [45-103]	165	3 101	0.10	0.492	Con Diurético	179 [100-438]	35	67 [47-121]	35	Sin Estatinas	248 [149-527]	153	2 761	0.35	0.016	69 [48-103]	153	3 287	0.13	0.375	Con Estatinas	177 [96-325]	47	59 [37-109]	47										
Fumadores	182 [130-416]	44	2 910	0.22	0.124	61 [42-106]	44	3 244	0.08	0.580																																																																																																																																																																										
No Fumadores	241 [133-521]	156				68 [47-104]	156				Etilismo Presente	209 [143-388]	175	2 064	0.06	0.650	95 [71-108]	175	2 813	0.33	0.021	Etilismo Ausente	231 [132-498]	25	62 [44-104]	25	Dislipidemia	233 [119-442]	71	4 244	0.12	0.392	57 [34-114]	71	4 048	0.19	0.175	Sin Dislipidemia	215 [142-530]	129	69 [49-102]	129	IMC>25	248 [147-508]	159	3 829	0.25	0.085	68 [45-103]	159	3 062	0.09	0.551	IMC≤25	190 [91-379]	41	61 [45-131]	41	Sin IECA	215 [146-475]	149	4 101	0.12	0.397	68 [45-103]	149	3 803	0.01	0.992	Con IECA	279 [96-644]	51	62 [45-108]	51	Sin ARA II	214 [124-502]	98	5 058	0.02	0.882	68 [49-104]	98	4 673	0.11	0.428	Con ARA II	232 [146-487]	102	66 [40-104]	102	Sin beta bloqueador	232 [133-518]	157	3 010	0.15	0.278	69 [45-103]	157	3 490	0.05	0.732	Con beta bloqueador	203 [132-331]	43	68 [48-104]	43	Sin calcio antagonis-	270 [131-557]	158	2 484	0.36	0.012	67 [45-103]	158	3 473	0.07	0.641	Con calcio antago-	178 [134-256]	42	68 [48-112]	42	Sin Diurético	231 [140-503]	165	2 571	0.14	0.309	68 [45-103]	165	3 101	0.10	0.492	Con Diurético	179 [100-438]	35	67 [47-121]	35	Sin Estatinas	248 [149-527]	153	2 761	0.35	0.016	69 [48-103]	153	3 287	0.13	0.375	Con Estatinas	177 [96-325]	47	59 [37-109]	47																										
Etilismo Presente	209 [143-388]	175	2 064	0.06	0.650	95 [71-108]	175	2 813	0.33	0.021																																																																																																																																																																										
Etilismo Ausente	231 [132-498]	25				62 [44-104]	25				Dislipidemia	233 [119-442]	71	4 244	0.12	0.392	57 [34-114]	71	4 048	0.19	0.175	Sin Dislipidemia	215 [142-530]	129	69 [49-102]	129	IMC>25	248 [147-508]	159	3 829	0.25	0.085	68 [45-103]	159	3 062	0.09	0.551	IMC≤25	190 [91-379]	41	61 [45-131]	41	Sin IECA	215 [146-475]	149	4 101	0.12	0.397	68 [45-103]	149	3 803	0.01	0.992	Con IECA	279 [96-644]	51	62 [45-108]	51	Sin ARA II	214 [124-502]	98	5 058	0.02	0.882	68 [49-104]	98	4 673	0.11	0.428	Con ARA II	232 [146-487]	102	66 [40-104]	102	Sin beta bloqueador	232 [133-518]	157	3 010	0.15	0.278	69 [45-103]	157	3 490	0.05	0.732	Con beta bloqueador	203 [132-331]	43	68 [48-104]	43	Sin calcio antagonis-	270 [131-557]	158	2 484	0.36	0.012	67 [45-103]	158	3 473	0.07	0.641	Con calcio antago-	178 [134-256]	42	68 [48-112]	42	Sin Diurético	231 [140-503]	165	2 571	0.14	0.309	68 [45-103]	165	3 101	0.10	0.492	Con Diurético	179 [100-438]	35	67 [47-121]	35	Sin Estatinas	248 [149-527]	153	2 761	0.35	0.016	69 [48-103]	153	3 287	0.13	0.375	Con Estatinas	177 [96-325]	47	59 [37-109]	47																																										
Dislipidemia	233 [119-442]	71	4 244	0.12	0.392	57 [34-114]	71	4 048	0.19	0.175																																																																																																																																																																										
Sin Dislipidemia	215 [142-530]	129				69 [49-102]	129				IMC>25	248 [147-508]	159	3 829	0.25	0.085	68 [45-103]	159	3 062	0.09	0.551	IMC≤25	190 [91-379]	41	61 [45-131]	41	Sin IECA	215 [146-475]	149	4 101	0.12	0.397	68 [45-103]	149	3 803	0.01	0.992	Con IECA	279 [96-644]	51	62 [45-108]	51	Sin ARA II	214 [124-502]	98	5 058	0.02	0.882	68 [49-104]	98	4 673	0.11	0.428	Con ARA II	232 [146-487]	102	66 [40-104]	102	Sin beta bloqueador	232 [133-518]	157	3 010	0.15	0.278	69 [45-103]	157	3 490	0.05	0.732	Con beta bloqueador	203 [132-331]	43	68 [48-104]	43	Sin calcio antagonis-	270 [131-557]	158	2 484	0.36	0.012	67 [45-103]	158	3 473	0.07	0.641	Con calcio antago-	178 [134-256]	42	68 [48-112]	42	Sin Diurético	231 [140-503]	165	2 571	0.14	0.309	68 [45-103]	165	3 101	0.10	0.492	Con Diurético	179 [100-438]	35	67 [47-121]	35	Sin Estatinas	248 [149-527]	153	2 761	0.35	0.016	69 [48-103]	153	3 287	0.13	0.375	Con Estatinas	177 [96-325]	47	59 [37-109]	47																																																										
IMC>25	248 [147-508]	159	3 829	0.25	0.085	68 [45-103]	159	3 062	0.09	0.551																																																																																																																																																																										
IMC≤25	190 [91-379]	41				61 [45-131]	41				Sin IECA	215 [146-475]	149	4 101	0.12	0.397	68 [45-103]	149	3 803	0.01	0.992	Con IECA	279 [96-644]	51	62 [45-108]	51	Sin ARA II	214 [124-502]	98	5 058	0.02	0.882	68 [49-104]	98	4 673	0.11	0.428	Con ARA II	232 [146-487]	102	66 [40-104]	102	Sin beta bloqueador	232 [133-518]	157	3 010	0.15	0.278	69 [45-103]	157	3 490	0.05	0.732	Con beta bloqueador	203 [132-331]	43	68 [48-104]	43	Sin calcio antagonis-	270 [131-557]	158	2 484	0.36	0.012	67 [45-103]	158	3 473	0.07	0.641	Con calcio antago-	178 [134-256]	42	68 [48-112]	42	Sin Diurético	231 [140-503]	165	2 571	0.14	0.309	68 [45-103]	165	3 101	0.10	0.492	Con Diurético	179 [100-438]	35	67 [47-121]	35	Sin Estatinas	248 [149-527]	153	2 761	0.35	0.016	69 [48-103]	153	3 287	0.13	0.375	Con Estatinas	177 [96-325]	47	59 [37-109]	47																																																																										
Sin IECA	215 [146-475]	149	4 101	0.12	0.397	68 [45-103]	149	3 803	0.01	0.992																																																																																																																																																																										
Con IECA	279 [96-644]	51				62 [45-108]	51				Sin ARA II	214 [124-502]	98	5 058	0.02	0.882	68 [49-104]	98	4 673	0.11	0.428	Con ARA II	232 [146-487]	102	66 [40-104]	102	Sin beta bloqueador	232 [133-518]	157	3 010	0.15	0.278	69 [45-103]	157	3 490	0.05	0.732	Con beta bloqueador	203 [132-331]	43	68 [48-104]	43	Sin calcio antagonis-	270 [131-557]	158	2 484	0.36	0.012	67 [45-103]	158	3 473	0.07	0.641	Con calcio antago-	178 [134-256]	42	68 [48-112]	42	Sin Diurético	231 [140-503]	165	2 571	0.14	0.309	68 [45-103]	165	3 101	0.10	0.492	Con Diurético	179 [100-438]	35	67 [47-121]	35	Sin Estatinas	248 [149-527]	153	2 761	0.35	0.016	69 [48-103]	153	3 287	0.13	0.375	Con Estatinas	177 [96-325]	47	59 [37-109]	47																																																																																										
Sin ARA II	214 [124-502]	98	5 058	0.02	0.882	68 [49-104]	98	4 673	0.11	0.428																																																																																																																																																																										
Con ARA II	232 [146-487]	102				66 [40-104]	102				Sin beta bloqueador	232 [133-518]	157	3 010	0.15	0.278	69 [45-103]	157	3 490	0.05	0.732	Con beta bloqueador	203 [132-331]	43	68 [48-104]	43	Sin calcio antagonis-	270 [131-557]	158	2 484	0.36	0.012	67 [45-103]	158	3 473	0.07	0.641	Con calcio antago-	178 [134-256]	42	68 [48-112]	42	Sin Diurético	231 [140-503]	165	2 571	0.14	0.309	68 [45-103]	165	3 101	0.10	0.492	Con Diurético	179 [100-438]	35	67 [47-121]	35	Sin Estatinas	248 [149-527]	153	2 761	0.35	0.016	69 [48-103]	153	3 287	0.13	0.375	Con Estatinas	177 [96-325]	47	59 [37-109]	47																																																																																																										
Sin beta bloqueador	232 [133-518]	157	3 010	0.15	0.278	69 [45-103]	157	3 490	0.05	0.732																																																																																																																																																																										
Con beta bloqueador	203 [132-331]	43				68 [48-104]	43				Sin calcio antagonis-	270 [131-557]	158	2 484	0.36	0.012	67 [45-103]	158	3 473	0.07	0.641	Con calcio antago-	178 [134-256]	42	68 [48-112]	42	Sin Diurético	231 [140-503]	165	2 571	0.14	0.309	68 [45-103]	165	3 101	0.10	0.492	Con Diurético	179 [100-438]	35	67 [47-121]	35	Sin Estatinas	248 [149-527]	153	2 761	0.35	0.016	69 [48-103]	153	3 287	0.13	0.375	Con Estatinas	177 [96-325]	47	59 [37-109]	47																																																																																																																										
Sin calcio antagonis-	270 [131-557]	158	2 484	0.36	0.012	67 [45-103]	158	3 473	0.07	0.641																																																																																																																																																																										
Con calcio antago-	178 [134-256]	42				68 [48-112]	42				Sin Diurético	231 [140-503]	165	2 571	0.14	0.309	68 [45-103]	165	3 101	0.10	0.492	Con Diurético	179 [100-438]	35	67 [47-121]	35	Sin Estatinas	248 [149-527]	153	2 761	0.35	0.016	69 [48-103]	153	3 287	0.13	0.375	Con Estatinas	177 [96-325]	47	59 [37-109]	47																																																																																																																																										
Sin Diurético	231 [140-503]	165	2 571	0.14	0.309	68 [45-103]	165	3 101	0.10	0.492																																																																																																																																																																										
Con Diurético	179 [100-438]	35				67 [47-121]	35				Sin Estatinas	248 [149-527]	153	2 761	0.35	0.016	69 [48-103]	153	3 287	0.13	0.375	Con Estatinas	177 [96-325]	47	59 [37-109]	47																																																																																																																																																										
Sin Estatinas	248 [149-527]	153	2 761	0.35	0.016	69 [48-103]	153	3 287	0.13	0.375																																																																																																																																																																										
Con Estatinas	177 [96-325]	47				59 [37-109]	47																																																																																																																																																																													

Concentraciones del PAI-1 en ng/mL. Los valores corresponden a la mediana [rango intercuartílico]. IMC, *índice de masa corporal*; n, número de sujetos por grupo; U, valor de la prueba de U de Mann-Whitney; d, medida del efecto basada en la transformación no paramétrica de la d de Cohen; p, valor de p obtenido mediante la prueba U de Mann-Whitney.

**Tabla 6. Coeficientes de correlación entre el inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1) y el factor de von Willebrand (vWF) con las variables cuantitativas en el grupo de hipertensos únicamente.**

N= 268		vWF	Edad	IMC	TAS	TAD	t_Dx	CT	HDL-c	LDL-c	Glucosa	HbA1c	Tg	Creatinina	PCR
<b>PAI-1</b>	r <sub>s</sub>	<b>0.153</b>	<b>-0.190</b>	<b>0.230</b>	<b>-0.079</b>	<b>0.011</b>	<b>-0.133</b>	<b>0.031</b>	<b>-0.058</b>	<b>0.006</b>	<b>0.167</b>	<b>0.033</b>	<b>0.128</b>	<b>-0.007</b>	<b>0.023</b>
	p	0.031	0.007	0.001	0.265	0.877	0.060	0.666	0.418	0.929	0.018	0.647	0.072	0.924	0.742
<b>vWF</b>	r <sub>s</sub>	-	<b>0.165</b>	<b>0.005</b>	<b>-0.075</b>	<b>-0.088</b>	<b>0.054</b>	<b>0.033</b>	<b>0.061</b>	<b>0.048</b>	<b>0.154</b>	<b>-0.182</b>	<b>0.018</b>	<b>0.037</b>	<b>0.186</b>
	p	-	0.019	0.947	0.293	0.217	0.443	0.642	0.393	0.504	0.030	0.010	0.805	0.607	0.008

PAI-1, Inhibidor del activador de plasminógeno-1; vWF, Factor de von Willebrand; IMC, índice de masa corporal; TAS, Tensión arterial sistólica; TAD, Tensión arterial diastólica; t\_Dx, tiempo de diagnóstico de hipertensión; CT, Colesterol Total; HDL-c, Colesterol de alta densidad; LDL-c, Colesterol de baja densidad; HbA1c, Hemoglobina glucosilada; Tg, Triglicéridos; PCR, Proteína C reactiva; r<sub>s</sub>, rho de Spearman.

**Tabla 7. Modelo de regresión logística con todas las variables para discriminar entre sujetos con hipertensión sin antecedente de trombosis y con él.**

	<b>B</b>	<b>S.E.</b>	<b>Wald</b>	<b>gl</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	
							<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>Hombre</b>	1.236	0.487	6.439	1	0.011	<b>3.442</b>	1.325	8.941
<b>Sedentario</b>	-0.296	0.408	0.528	1	0.468	<b>0.744</b>	0.335	1.653
<b>Fumador</b>	0.428	0.495	0.747	1	0.387	<b>1.534</b>	0.581	4.046
<b>Etilismo</b>	-0.499	0.633	0.621	1	0.431	<b>0.607</b>	0.175	2.101
<b>Dislipidemia</b>	-1.460	0.788	3.435	1	0.064	<b>0.232</b>	0.050	1.088
<b>Con IECA</b>	0.013	0.566	0.001	1	0.982	<b>1.013</b>	0.334	3.073
<b>Con ARA II</b>	-0.176	0.502	0.123	1	0.725	<b>0.838</b>	0.314	2.241
<b>Con Ca_A</b>	-0.315	0.525	0.359	1	0.549	<b>0.730</b>	0.261	2.042
<b>Con BB</b>	0.833	0.514	2.630	1	0.105	<b>2.300</b>	0.840	6.297
<b>Con Diurético</b>	-0.524	0.529	0.982	1	0.322	<b>0.592</b>	0.210	1.669
<b>Con Estatina</b>	-2.422	0.821	8.704	1	0.003	<b>0.089</b>	0.018	0.444
<b>Edad</b>	-0.052	0.024	4.555	1	0.033	<b>0.949</b>	0.905	0.996
<b>IMC</b>	0.052	0.040	1.666	1	0.197	<b>1.053</b>	0.974	1.139
<b>TAS</b>	0.027	0.015	3.323	1	0.068	<b>1.027</b>	0.998	1.058
<b>TAD</b>	-0.075	0.026	8.104	1	0.004	<b>0.928</b>	0.881	0.977
<b>t_Dx</b>	0.026	0.026	1.055	1	0.304	<b>1.027</b>	0.976	1.080
<b>CT</b>	-0.017	0.014	1.378	1	0.240	<b>0.984</b>	0.957	1.011
<b>HDL-c</b>	0.019	0.027	0.486	1	0.486	<b>1.019</b>	0.967	1.074
<b>LDL-c</b>	0.007	0.015	0.203	1	0.652	<b>1.007</b>	0.978	1.036
<b>Glucosa</b>	0.021	0.013	2.630	1	0.105	<b>1.021</b>	0.996	1.046
<b>HbA1c</b>	0.750	0.438	2.925	1	0.087	<b>2.116</b>	0.896	4.996
<b>Triglicéridos</b>	0.001	0.004	0.035	1	0.852	<b>1.001</b>	0.993	1.008
<b>Creatinina</b>	0.215	0.867	0.062	1	0.804	<b>1.240</b>	0.227	6.783
<b>PCR</b>	-0.007	0.008	0.738	1	0.390	<b>0.993</b>	0.978	1.009
<b>vWF</b>	0.011	0.003	12.908	1	0.000	<b>1.011</b>	1.005	1.018
<b>PAI-1</b>	-0.001	0.001	3.246	1	0.072	<b>0.999</b>	0.997	1.000
<b>Constante</b>	-0.501	3.693	0.018	1	0.892	<b>0.606</b>		

*IECA, Inhibidor de la enzima convertidor de angiotensina; ARA II, Antagonista del receptor de angiotensina II; Ca\_A, Calcio antagonista; BB, Beta bloqueador; IMC, índice de masa corporal; TAS, Tensión arterial sistólica; TAD, Tensión arterial diastólica; t\_Dx, tiempo de diagnóstico de hipertensión; CT, Colesterol total; HDL-c, Colesterol de alta densidad; LDL-c, Colesterol de baja densidad; HbA1c, Hemoglobina glucosilada; PCR, Proteína C reactiva; vWF, factor de von Willebrand; PAI-1, Inhibidor del activador de plasminógeno-1.*

Figura 1. Concentraciones del vWF entre los grupos de estudio.

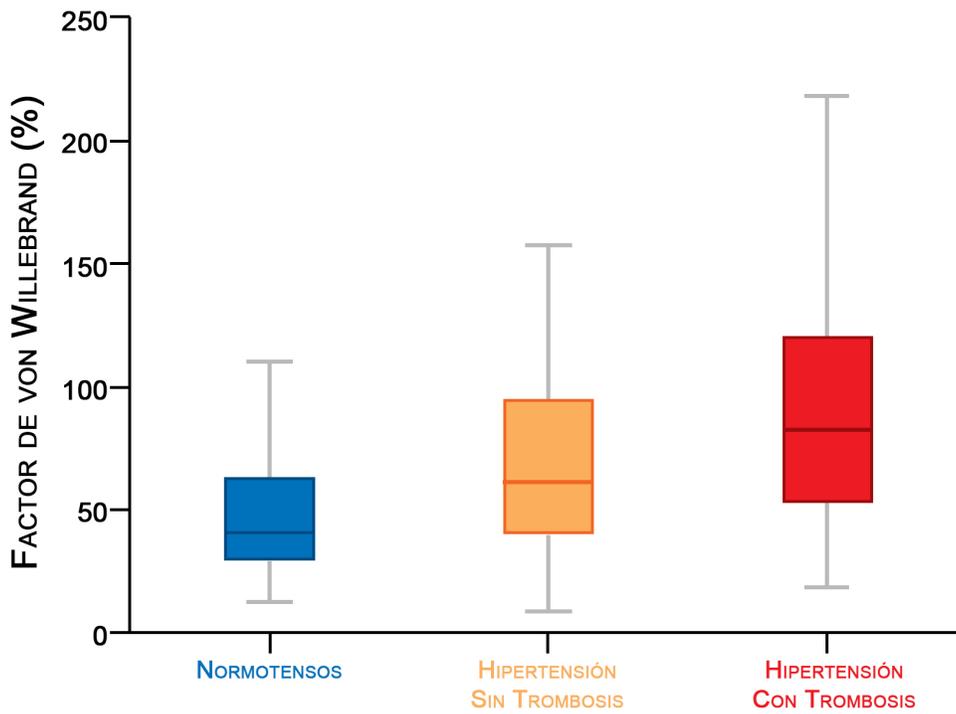


Figura 2. Concentraciones del PAI-1 entre los grupos de estudio.

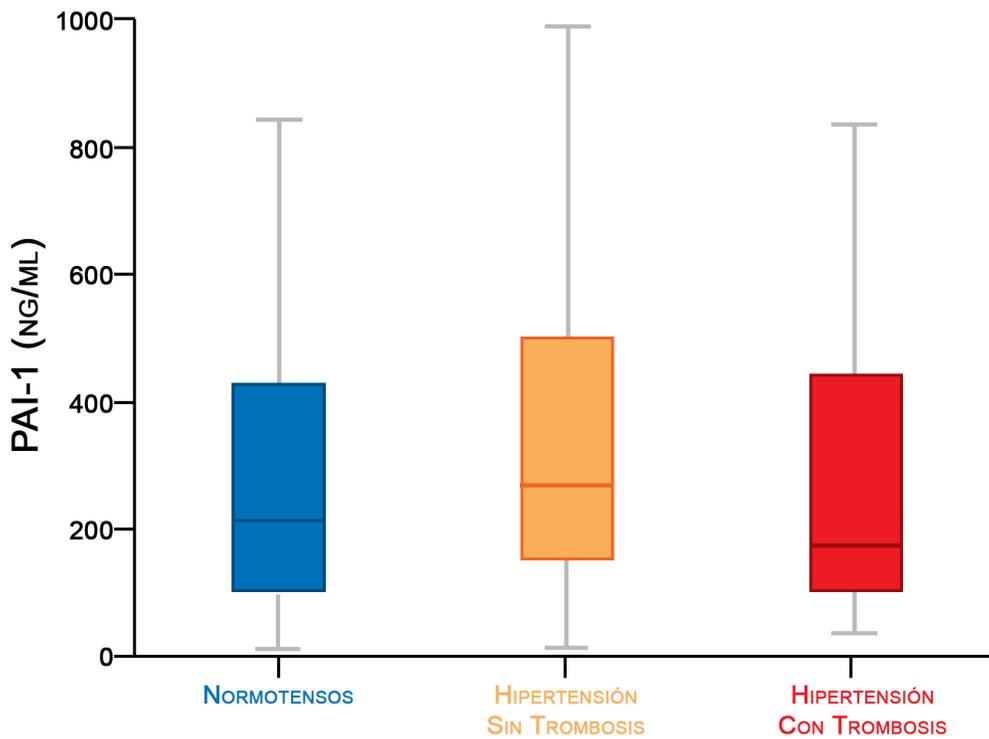


Figura 3. Concentraciones del PAI-1 entre los grupos de estudio respecto al consumo de estatinas.

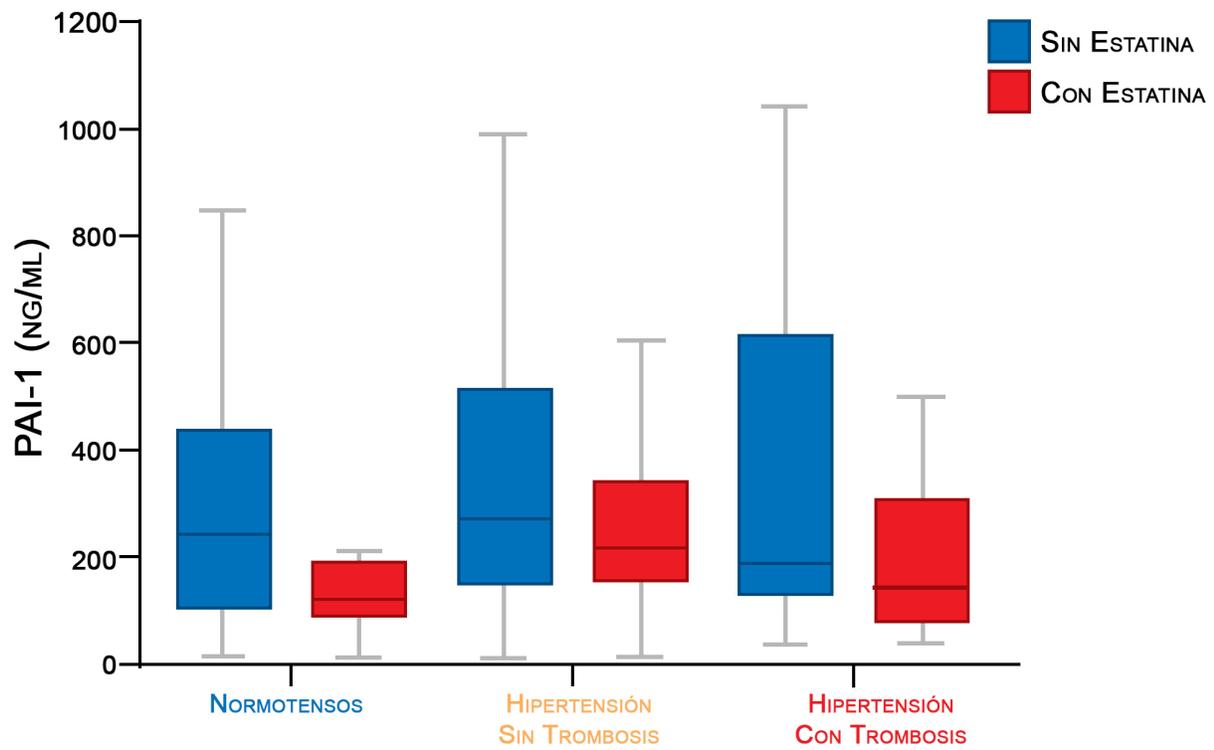
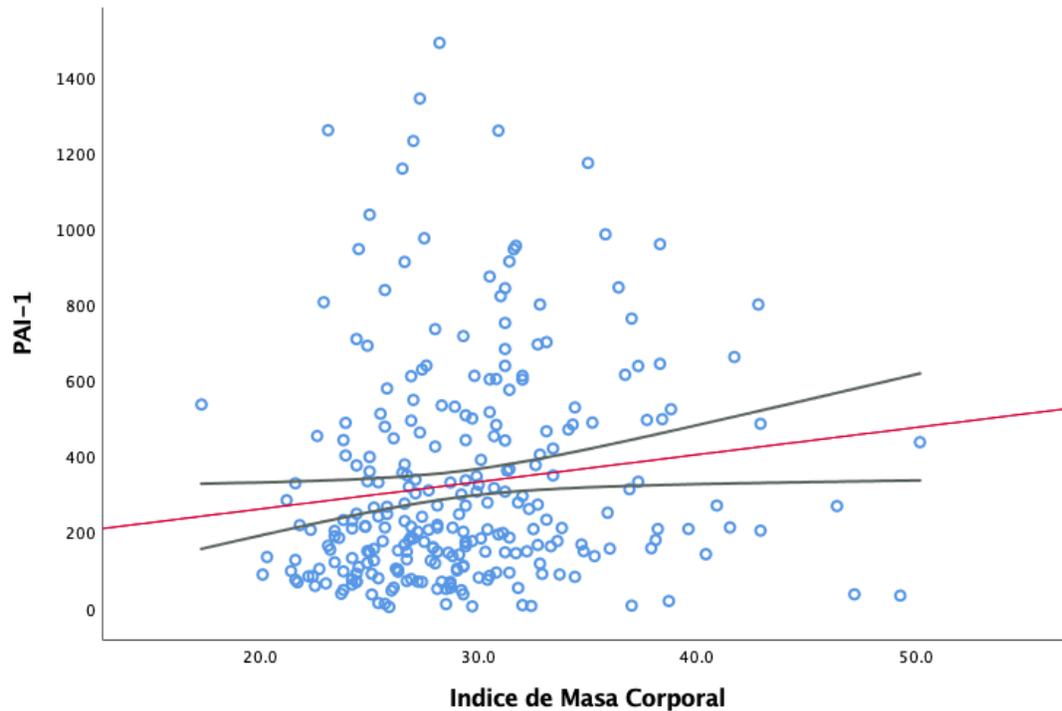


Figura 4. Correlación entre las concentraciones de PAI-1 y el índice de masa corporal.



## DISCUSIÓN

Las alteraciones hemostáticas en la hipertensión arterial cada vez son más conocidas y mejor comprendidas, las diferencias entre sujetos normotensos frente a hipertensos son evidentes desde el punto de bioquímico, clínico y la evolución que siguen; sin embargo, la certeza de que estos individuos se comporten de una forma homogénea a lo largo del tiempo es poco clara. En el presente estudio hemos encontrado algunas de estas diferencias, con el factor de von Willebrand como un marcador de daño endotelial y al inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1) como uno de hipofibrinólisis, ambas rutas afectadas en la hemostasia de los sujetos con hipertensión.

### ***vWF: Propiedades y hallazgos***

El aumento en las concentraciones del factor de von Willebrand representa la activación de las células endoteliales, con las alteraciones vasomotoras y hemostáticas que le derivan. Se ha descrito por otros autores que las concentraciones de esta molécula en población normotensa difieren de aquellos sujetos con hipertensión<sup>76</sup>, siendo mayor en éstos últimos, así como en estados pro-inflamatorios<sup>24</sup> y con el consumo de alcohol<sup>77</sup>. Por otra parte, el uso de fármacos que actúan sobre el eje RAAS<sup>45,46</sup> y canales de calcio<sup>47</sup> llevan a una disminución en su concentración.

En nuestro estudio confirmamos algunas de estas alteraciones, encontramos diferencia en las concentraciones de dicho marcador en sujetos normotensos comparado contra aquellos con hipertensión esencial y llama la atención que dentro de éste último grupo también existe diferencia con respecto de la ausencia o presencia de antecedente de trombosis, se puede especular (con cautela dada la naturaleza metodológica del presente estudio) que el daño endotelial es acumulativo, lo anterior también se corrobora por la relación aparente entre las concentraciones de esta molécula, la edad y el tiempo de diagnóstico de la hipertensión, sin existir aparente colinearidad entre estos últimos. Por otra parte también se logró evidenciar la relación entre los niveles de vWF y PCR como marcador de inflamación, todo lo anterior también apoya el concepto de la hipertensión como un estado pro-inflamatorio<sup>22</sup>, donde no sólo la presión arterial es la culpable de las complicaciones, sino otras vías juegan papeles claves en su fisiopatología, como en este caso, la inflamación, misma que vale la pena comentar se encuentra presente en los sujetos aún a pesar de un aparente control tensional y bajo el efecto de fármacos que impactan negativamente sobre la misma como las estatinas.

Con respecto del consumo de alcohol, éste fue el principal modificador del vWF encontrado en, se mostró una tendencia positiva clara donde aquellos sujetos que consumen alcohol tienen mayores concentraciones de vWF, lo anterior se justifica por las alteraciones en el metabolismo de los lípidos que ejerce el alcohol, sin embargo vale la pena destacar que otros autores<sup>77</sup> han encontrado asociaciones no lineales respecto de las concentraciones de vWF y consumo de alcohol, por lo que aún es un punto de controversia y, como limitante para nuestro estudio, que no fue diseñado para medir otros rubros de esta variable como la cantidad exacta de etanol o el tipo de bebidas alcohólicas ingeridas, mismas que parecen influir.

vWF también se eleva en enfermedades con alteración del metabolismo de carbohidratos como la diabetes mellitus tipo 2<sup>24</sup>, y si bien en nuestro estudio esta población fue excluida, destaca la relación parcial que se encontró entre las concentraciones de vWF y los niveles de hemoglobina glucosilada, con lo que se apoya la hipótesis de la relación que existe entre ambos, misma que es de mayor importancia entre los grupos de sujetos con hipertensión respecto a normotensos, lo anterior sugiere un mecanismo más por el cual las enfermedades que afectan al metabolismo de carbohidratos se relacionan con la hipertensión.

En contraste con lo ya publicado, no encontramos que otros factores como el tabaquismo, sedentarismo, dislipidemia o el tipo de tratamiento anti-hipertensivo influyera sobre las concentraciones de vWF, aún ajustado por otras variables confusoras. Como potenciales explicaciones para esto, respecto del tabaquismo, el reporte del mismo puede ser fácilmente susceptible al sesgo de recuerdo diferencial. En relación con el resto de variables, no encontramos explicación para la falta de congruencia con lo ya publicado, ya que se buscó asegurar la adecuada medición de las variables. De acuerdo con lo publicado no evidenciamos diferencias respecto de las concentraciones de vWF en relación con el índice de masa corporal.

### ***PAI-1: Propiedades y hallazgos***

Por otra parte, el inhibidor del activador de plasminógeno-1 es una molécula capaz de ser sintetizada por múltiples estirpes celulares como el endotelio, plaquetas, hepatocitos, células de músculo liso vascular, monocitos y placenta (en éste caso PAI-2). Su elevación condiciona un estado de hipofibrinólisis que lleva a una incapacidad para la degradación de los coágulos estables. Las concentraciones de PAI-1 se han descrito como diferentes en sujetos normotensos con respecto de hipertensos<sup>37</sup>, y pueden verse incrementadas en situaciones como el envejecimiento<sup>78</sup>, contextos como la resistencia a la insulina, mayor adiposidad e hipertrigliceridemia<sup>68</sup>, se ha propuesto que algunos fármacos como las estatinas son capaces de disminuir sus concentraciones<sup>73</sup>.

En nuestro estudio, las variables que se correlacionaron positivamente con el incremento en PAI-1 fueron: edad, índice de masa corporal, glucosa y triglicéridos; lo anterior se explica por que en estos sujetos la proporción de tejido adiposo se encuentra aumentada, ya sea en condiciones fisiológicas como el envejecimiento o patológicas como en el caso del sobrepeso/obesidad, y se sabe que éste tejido es de los principales reguladores de PAI-1, por el efecto inflamatorio que tiene, ya que contiene macrófagos del tipo M1 capaces de liberar PAI-1. Por otra parte se corroboró lo descrito en la literatura con respecto de las estatinas, donde ejercen un efecto a favor de la disminución de las concentraciones de PAI-1, con lo que se comprueba parte de sus efectos pleiotrópicos, lo anterior cobró mayor impacto en aquellos sujetos con hipertensión y antecedente de trombosis, donde, contrario a lo esperado, se encontró una menor concentración de PAI-1, explicada por el mayor uso de estatinas en dicho grupo. Otras variables que se destacan por sus correlaciones con PAI-1 son los calcio antagonistas, donde mediante su mecanismo de acción sobre músculo liso, inducen regulación a la baja de la síntesis de esta molécula. Aunado a lo anterior llama la atención que los fármacos que afectan el eje RAAS no se asociaron a modificaciones en las concentraciones de PAI-1 ya que también afectan la regulación vasomotora.

La presencia de actividad física por al menos 150 minutos a la semana se ha vinculado a una menor concentración de PAI-1<sup>78</sup>, sin embargo, en nuestro estudio, a pesar de medir de igual forma la variable, no se encontró asociación alguna, sin poder descartar la presencia de un sesgo de recuerdo diferencial. Con respecto del consumo de alcohol, se ha encontrado una influencia muy pobre del mismo con las concentraciones de PAI-1<sup>77</sup>, en nuestro estudio el tamaño del efecto fue muy bajo y sin significancia estadística. Destaca que las alteraciones en el metabolismo de la glucosa tiene un efecto sobre PAI-1, en el presente estudio se encontró que tanto los triglicéridos como la glucosa muestran correlaciones positivas. Otras variables donde no se encontraron modificaciones en las concentraciones de PAI-1 fueron el tabaquismo, dislipidemia y fármacos anti-hipertensivos.

### ***Mecanismos probables de regulación sobre vWF y PAI-1***

En síntesis, da la impresión de que vWF está más influenciado por el estado de inflamación y consumo de alcohol, con una pobre contribución por parte de la edad y los niveles de glucosa, sin encontrar algún beneficio sobre el mismo con respecto del empleo de anti-hipertensivos o estatinas; En contra parte, PAI-1 tiene una regulación muy evidente ligada al peso, el metabolismo de carbohidratos y lípidos, también con una aportación baja dada por la edad y sí es fuertemente influido por factores como las estatinas y los calcio-antagonistas. Lo anterior

representa al menos dos diferentes problemas que un sujeto con hipertensión primaria posee y que vale la pena tener en cuenta al momento de tomar decisiones con respecto de las recomendaciones terapéuticas. En relación con todo lo anterior no es de sorprender que en el análisis multivariado encontráramos como los factores modificables que más impactan en el desenlace al género, edad, niveles de presión arterial, consumo de estatinas y concentraciones de factor de von Willebrand.

### **Marco epidemiológico, demográfico y clínico: *comparación y crítica***

La hipertensión arterial representa una de las principales patologías en nuestra sociedad, con una prevalencia estimada del 25%, asociada a una cuarta parte de las defunciones en nuestro país. Uno de los mecanismos por el cual esta enfermedad genera daño es la alteración en la función endotelial, con el subsecuente estado trombogénico e hipofibrinolítico como ya se ha comentado. Las consecuencias últimas de este daño acumulado se manifiestan como infartos cardíacos, reportados en el 35% de los sujetos hipertensos<sup>79</sup> e infartos cerebrales en el 64% de los sujetos con hipertensión<sup>80</sup>. En nuestro estudio encontramos una frecuencia menor de ambos eventos, sin embargo no menos despreciables, afectando a 1 de cada 3 individuos con hipertensión la presencia de infarto cardíaco y/o cerebral, como limitación se reconoce la falta de detección de eventos sub-clínicos.

El sexo es uno de los factores de riesgo no modificables para la presencia de eventos trombóticos como del infarto cardíaco y cerebral, la relación establecida de riesgo por otros grupos<sup>81</sup> es de 1.5 a 2 veces mas eventos en hombre que en mujeres, dicho riesgo también se evidenció en nuestro estudio, aunque con una mayor participación, ya que el sexo masculino confirió un riesgo mayor para la presencia de trombosis, con un factor de 3.5 veces.

Si bien las recomendaciones actuales sugieren que el realizar al menos 150 minutos de actividad física semanal provee una disminución en el riesgo cardiovascular, nuestro estudio no encontró una mejor relación de los marcadores de daño endotelial o fibrinólisis con su uso, esto no implica que el efecto de la actividad física sea nulo, ya que en estudios clínicos se ha validado su beneficio, más bien sugiere que existen mecanismos diferentes a los estudiados en este trabajo que confieren dicha protección.

La pandemia de obesidad es un problema de salud pública a nivel mundial, México encabeza la lista del mismo, y en nuestro estudio se mostró de forma contundente que mas del 80% de los sujetos captados pertenecían al grupo de sobrepeso u obesidad, mismos que además están relacionados con un patrón hipofibrinolítico dada las mayor concentración de PAI-1 asociada al

IMC, lo anterior contribuye a la extensa evidencia del efecto deletéreo que tiene esta morbilidad.

Con respecto de la dislipidemia como factor de riesgo asociado, destaca que el grupo de sujetos con antecedentes trombóticos mostró un discreto mejor perfil de lípidos, lo anterior se debido al mayor uso de estatinas, sin embargo también deja ver el arduo trabajo que está por delante, ya que menos de la cuarta parte de los sujetos con dislipidemia en el grupo de normotensos y menos de la mitad de los sujetos con dislipidemia en el grupo de hipertensos sin antecedente trombótico recibían algún manejo, por otra parte sólo 4 de cada 10 sujetos con antecedentes de trombosis coronaria o cerebral recibían manejo con estos fármacos, situación donde es mandatoria dada la evidencia positiva que tiene el uso de estos fármacos con el pronóstico de los sujetos. En relación con los triglicéridos, se evidenció que la mayor parte de sujetos donde existían indicaciones para su tratamiento no lo recibían, una vez más, dejando claro lo mucho que falta por incluir en el abordaje integral de estos sujetos.

Conforme al tratamiento farmacológico para la hipertensión, aquellos fármacos con un bloqueo al sistema RAAS fueron los más frecuentes, implicados en la atención de más del 70% de los sujetos, se destaca que dichos fármacos no lograron demostrar modificaciones en las concentraciones de los marcadores estudiados, aún cuando se ha descrito su relación con este eje neuroendocrino. También se evidenció un mayor uso de beta bloqueadores en el grupo de mayor riesgo, lo anterior derivado de otras indicaciones que tienen estos fármacos además de la hipertensión arterial como es el caso de la cardiopatía isquémica.

Otra de las críticas con respecto del manejo de los pacientes con hipertensión, va en relación con las metas de presión arterial, donde se destaca que en nuestro estudio encontramos cifras de presión arterial promedio, tanto sistólica como diastólica, por arriba de lo recomendado por las guías nacionales para una toma de presión arterial en consultorio, se tiene como limitante que sólo se trata de eso, una determinación en un momento dado, ya que hay mejores formas de establecer el control de los sujetos (como la utilización del monitoreo ambulatorio de la presión arterial).

Dentro de los factores de riesgo asociados a las complicaciones en sujetos hipertensos, el estilo de vida juega un papel crucial, se recomienda por guías nacionales e internacionales la promoción de un estilo de vida saludable con realización de actividad física, cese del hábito tabáquico y etílico, apoyado de herramientas terapéuticas a la mano. En México se reportan prevalencias de sedentarismo del 57.6%, consumo de tabaco del 30.2% en adultos jóvenes y

de alcohol entre el 0.16% (mujeres) y 4.13% (hombres). En el presente estudio, la frecuencia de sedentarismo fue cercana al 60% en los principales grupos de estudio, donde dichas proporciones se mantienen aún en los sujetos de mayor riesgo. El consumo de tabaco se registró cercano al 20% para toda la muestra, por debajo de lo reportado, sin embargo dicha proporción no es menor en los sujetos con antecedentes trombóticos, donde se debe de hacer mayor énfasis en su suspensión. Por último, en relación con el consumo de alcohol, no se encontraron sujetos con este hábito en el grupo de normotensos, y sólo en 1 de cada 10 hipertensos.

### ***Otros hallazgos y limitantes***

Llama la atención que la literatura marca como concentraciones normales para PAI-1 entre 5 y 50 ng/mL, en nuestro estudio encontramos cifras muy superiores, aún cuando se limitó al máximo el grado de error mediante la obtención de resultados por duplicado, con estricto apego a las indicaciones y recomendaciones emitidas por los proveedores de los reactivos de ELISA y por personal experto en la técnica.

Como limitantes del presente estudio se encuentran: 1) se trata de un estudio transversal, donde la ambigüedad temporal no permite establecer ningún tipo de causalidad, 2) existen limitaciones inherentes al diseño como aquellas derivadas del sesgo de recuerdo diferencial, 3) denotar que se evidenciaron sesgos estadísticos en el análisis estratificado, donde las diferencias en creatinina, glucosa y hemoglobina glucosilada evidenciadas entre los grupos de sujetos con hipertensión si bien se reportan significativas estadísticamente, clínicamente no tiene relevancia y por ultimo 4) la presencia de un posible sesgo de causalidad inversa en relación a menores concentraciones de PAI-1 en los sujetos con hipertensión y antecedente de trombosis, explicado (como se comentó anteriormente) por la mayor utilización de estatinas en este grupo de sujetos.

## CONCLUSIONES

- La hipertensión primaria es una enfermedad compleja, que va más allá de únicamente la elevación en las cifras de presión arterial, con cambios en la función endotelial y mecanismos hemostáticos que han sido poco estudiados en la práctica cotidiana y sin embargo impactan en una proporción relevante de los sujetos con ésta enfermedad.
- Es evidente que existe disfunción endotelial en los sujetos hipertensos y que está modificada por factores como sexo, edad, inflamación y estilo de vida.
- La fibrinólisis es influenciada por características no modificables como el género y edad, pero susceptible a otras como el peso, metabolismo de carbohidratos y uso de estatinas.
- Se necesita un abordaje integral de los sujetos con hipertensión, que vaya dirigido a modificar el estilo de vida para lograr reducción del consumo de tabaco, alcohol y promover la actividad física, así como mejorar el control tensional, metabolismo de carbohidratos y lípidos.
- Con respecto de las variables hemostáticas estudiadas, los hipertensos se diferencian en parte de los sujetos normotensos por el grado de daño endotelial, mismo que es más patente entre aquellos con antecedentes de trombosis, lo que sugiere que los tratamientos actuales no logran llevar a un estado basal a los individuos.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

En relación con los aspectos éticos, a todos los sujetos se les solicitó leer y llenar la carta de consentimiento informado, misma que va de acuerdo con la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial, sobre los principios éticos para la investigación médica que involucra sujetos humanos, adoptada por la 18a asamblea médica mundial, Helsinki Finlandia 1964, con última modificación (7a) en Fortaleza, Brasil. Los datos personales y los resultados de los participantes son estrictamente confidenciales. Solo son conocidos por el equipo de investigación y no se hará divulgación de los mismos o intercambio de datos. Se explicó a cada uno de los sujetos en forma detallada en lo que consistía el procedimiento y que no afectaría o modificaría su tratamiento en caso de no aceptar participar.

**Procedimientos.** Aplicación de cuestionario sobre datos demográficos, obtención de medidas antropométricas y muestra sanguíneas.

**Posibles riesgos y molestias.** Obtención de sangre periférica mediante punción de una vena antecubital superficial. El riesgo del estudio se considera como mínimo de acuerdo a la ley general de salud.

**Beneficios al término del estudio.** El paciente no recibió beneficio directo de los resultados del presente estudio, sin embargo como compensación a su participación se le ofreció retroalimentación y asesoría sobre los resultados de sus laboratorios generales en relación a su contexto y enfermedades.

**Participación o retiro.** En caso de negarse a participar o de retiro, dicha decisión no repercutió en lo absoluto en su tratamiento.

**Confidencialidad.** La identidad de los sujetos se resguarda mediante la asignación de un número de folio que impedirá ligar los datos con los participantes. En ningún momento se relacionaron con nombres o iniciales.

**Manejo de residuos biológicos.** El manejo de los residuos biológicos se realizará de acuerdo al manual interno para el manejo de residuos peligrosos biológico-infecciosos vigente en la unidad de investigación y de acuerdo a la NOM-087-ECOL-SSA1- 2002 de Protección ambiental, residuos peligrosos biológico-infecciosos.

### **INFRAESTRUCTURA FÍSICA Y HUMANA DISPONIBLES**

En la UIMTHA se cuenta con la infraestructura y el personal para llevar a cabo la toma de muestras, almacenamiento y procesamiento de las mismas.

### **RECURSOS HUMANOS**

El tutor del presente proyecto cuenta con Doctorado en Ciencias, así como un post-doctorado de 2 años y 5 años trabajando como Investigador en el centro de investigación “The Sol Sherry Thrombosis Research Center”, en la Universidad de Temple, en la ciudad de Filadelfia, Pensilvania en los Estados Unidos de Norteamérica, recibiendo entrenamiento en las siguientes áreas: bioquímica, biología molecular y celular, estudio de la hemostasia. Así como la participación con la exposición de trabajos a nivel nacional e internacional.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 SSA. Secretaría de Salud 2017. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-0030-SSA2-2017 para la prevención, detección, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial sistémica. Publicada el 19 de Abril de 2017 en el diario oficial de la federación.

---

- 2 Mancía Giuseppe, et. Al. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2018) 00, 1- 98.

---

- 3 Pereira M, et.al. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *Journal of hypertension* 2009, 27:963-975.

---

- 4 ENSANUT-MC. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de medio camino 2016: 1-154.

---

- 5 Vasan RS, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;287:1003-10010.

---

- 6 Wright T. Jackson, et. Al. A randomized trial of intensive versus estándar blood-pressure control, The SPRINT Trial. *N Eng J Med*.2015. 9 Nov.

---

- 7 Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Primer Nivel de Atención México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 08/07/2014

---

- 8 Jiang et al. Obesity and hipertensión (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016, 12: 2395-2399.

---

- 9 Sohn et al. Sedentary Behavior and Blood Pressure Control Among Osteoarthritis Initiative Participants. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 September: 22(9): 1234-1240.

---

- 10 Virdis Et al. Cigarette Smoking and Hipertensión. *Current Pharmaceutical Design*, 2010, 16, 2518-2525.

---

- 11 Kyu Ha Sung. Dietary Salt Intake and Hypertension. *Electrolyte Blood Press*. 2014, 12:7-18.

---

- 12 Husain et al. Alcohol-induced hypertension: Mechanism and prevention. *World J Cardiol* 2014 May 26; 6(5): 245-252.

---

- 13 Boer et al. Diabetes and Hypertension: A position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40:1273-1284.

---

- 14 Crippa Giuseppe, et al. Awareness on asymptomatic target-organ damage in hypertensive patients. *Journal of American Society of Hypertension* 9(4S)(2915) e117-e118.

---

- 15 Huerta-Abellán J, et al. Most advisable strategy in search of asymptomatic target organ damage in hypertensive patients. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2017. Jan.

---

- 16 Shlomal Gadi, et al. Assessment of Target Organ Damage in the Evaluation and Follow-Up of Hypertensive Patients: Where Do We Stand? . *The Journal of Clinical Hypertension*. 2013, Oct. Vol 15 (10).

---

- 17 Carvajal Carvajal Carlos. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Medicina Legal de Costa Rica*. Sep 2017, Vol 34 (2).

---

- 18 Kakar P, Lip GY. Hypertension: endotelial dysfunction, the prothrombotic state and antithrombotic therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2007; 5: pp 441-450.

---

- 19 Nadar K. Snil, et al. Target Organ Damage in Hypertension: Pathophysiology and Implications for Drug Therapy. *Current Pharmaceutical Design*, 2006, 12, 1581-1592.

---

- 20 Mancía Giuseppe, Grassi Guido. The Autonomía Nervous System and Hipertensión. *Circulation Research* May 23, 2014. 114: 1804-1814.

---

- 21 Rubattu Speranza, et al. Pathogenesis of Target Organ Damage in Hypertension: Role of Mithochondrial Oxidative Stress. *Int. J. Mol. Sci*. 2015, 16, 823-839.

---

- 22 Dai Xianliang, et al. Mechanisms in hypertension and target organ damage: Is the role of the thymus key?. *International Journal of Molecular Medicine*. 42: 3-12, 2018.

---

- 23 Eriksson O. Bjorn, et al. Upregulation of Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Irradiated Recipient Arteries and Veins from Free Tissue Transfer Reconstruction in Cancer Patients. *Mediators of Inflammation*. Vol 2018, Article ID 4058986. DOI: 10.1155/2018/4058986
- 24 Harrison L. Michelle, et al. The additive effect of type 2 diabetes on fibrinogen, von Willebrand factor, tryptophan and threonine in people living with HIV. *Springer Nature - Amino Acids*. March 2019. DOI: 10.1007/s00726-019-02715-4
- 25 Tsantariotou, M.P, et al. Suppression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity by crocin ameliorates lipopolysaccharide-induced thrombosis in rats, *Food and Chemical Toxicology* (2019).
- 26 Vischer UM. Von Willebrand factor, endotelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost*. 2006; 4:1186-1193.
- 27 Blann AD. Plasma von Willebrand factor, trombosis, and the endothelium: the first 30 years. *Thromb haemost*. 2006;95:49-55.
- 28 Tanaka et al. Elevated fibrinogen, von Willebrand factor, and Factor VIII confer resistance to dilutional coagulopathy and activated protein C in normal pregnant women. *British J of Anaesthesia*. Feb 2019 (article in press).
- 29 Morabito M, et al. Internal Tensile Force and A2 Domain Unfolding of von Willebrand Factor Multimers in Shear Flow. *Biophysical Journal*. 2018 Nov 20;115(10):1860-1871.
- 30 Jhun Choon-Sik, et al. Stress and Exposure Time on von Willebrand Factor Degradation. *Artificial Organs* 2018, 0 (0):1-8.
- 31 Xu Emma-Ruogi, et al. Structure and dynamics of the platelet integrin- binding C4 domain of von Willebrand factor. *Blood*. 2019 Jan 24; 133(4): 366–376.
- 32 Fenderson L. Joshua, et al. Hemostatic characteristics of thawed, pooled cryoprecipitate stored for 35 days at refrigerated and room temperatures. *TRANSFUSION* 2019;59;1560–1567.
- 33 Van den Born BJ, et al. Endothelial dysfunction, platelets activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hipertensive crisis. *J Hypertension*. 2001; 29: 922-927.
- 34 Westein et al. Thrombosis in diabetes: a shear flow effect?. *Clinical Science* (2017) 131, 1245-1260.
- 35 Raygan Fariba, et al. Evaluating Serum Levels of Pentraxin-3, von Willebrand Factor and C-X-C Motif Chemokine Ligand 13 as Inflammatory Markers of Unstable Angina Pectoris. *Iran J Allergy Asthma Immunol April* 2019; 18(2):200-208.
- 36 Arikan E, Sen S. Endothelial damage and hemostatic markers in patients with uncomplicated mild-to-moderate hypertension and relationship with risk factors. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2005;11:147-159.
- 37 Fadl Y. Yazid, et al. History of hypertension and Enhanced Thrombogenic Activity in Postinfarction Patients. *Hypertension*. 2003;41:943-949.
- 38 Rumley A, et al. Factor VIII, von Willebrand factor and the risk of major ischaemic heart disease in the Caterphilly Heart Study. *Br J Haematol*. 1999;105:110–116.
- 39 Gargnano et al. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. *Mediators of Inflammation*. Volume 2017, Article ID 5620314, 13 pages.
- 40 Agorasti Athanasia, et al. D-dimer, factor VIII and von Willebrand factor predict a non-dipping pattern of blood pressure in hypertensive patients. *Int Urol Nephrol* (2013) 45:777–783
- 41 Zengsheng Chen, et al. High shear induces platelet dysfunction leading to enhanced thrombotic propensity and diminished hemostatic capacity, *Platelets* (2017), DOI: 10.1080/09537104.2017.1384542
- 42 Kazmi RS, et al. Homeostasis of Hemostasis: The role of Endothelium. *Semin Thromb Hemnost*. 2015; 41:549-555.

- 43 Tabak O, et. Al.. Hypertension and hemostatic/fibrinolytic balance disorders. *Clin Invest Med.* 2009;32: 285-290
- 44 Iwaki T, Urano T, Umemura K. PAI-1, progress in understanding the clinical problem and its aetiology. *Br J Haematol.* 2012;157:291–298.
- 45 Agostini S, Lionetti V. New insights into the non-hemostatic role of von Willebrand Factor in endothelial protection. *Can.J.Physiol.Pharmacol.* 2017. Sep. 1-9.
- 46 Boman Kurt, et al. Effects of Atenolol or Losartan on Fibrinolysis and von Willebrand Factor in Hypertensive Patients With Left Ventricular Hypertrophy. *Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis.* 2010, April. Vol. 16, No. 2.
- 47 Karaman Murat, et al. The Comparative Effects of Valsartan and Amlodipine on vWf Levels and N/L Ratio in Patients with Newly Diagnosed Hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension,* 2013; 35(7): 516–522
- 48 Hen J, et al. (2015) Interrelationship of Multiple Endothelial Dysfunction Biomarkers with Chronic Kidney Disease. *PLoS ONE* 10(7): e0132047.
- 49 Karaca M. et al.:Endothelial dysfunction in hypertensive retinopathy. *Med Sci Monit,* 2014; 20: 78-82.
- 50 Varughese GI, Lip GY. Is hypertension a prothrombotic state? *Curr Hypertens Rep.* 2005; 7: 168-173.
- 51 Boos CJ, et al. Circulating endothelial cells, arterial stiffness, and cardiovascular risk stratification in hypertension. *Chest.* 2007;132:1540–1547.
- 52 Lip GY, Blann AD. Does hypertension confer a prothrombotic state? Virchow´s triad revisited. *Circulation.* 2000; 101: 218-220.
- 53 Khaleghi M, et al. Haemostatic markers are associated with measures of vascular disease in adults with hypertension. *J Hum Hypertens.* 2009; 23:530-537.
- 54 Felmeden C. Dirk, et al. Relation of Thrombogenesis in Systemic Hypertension to Angiogenesis and Endothelial Damage/Dysfunction (a Substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial [ASCOT]). *Am J Cardiol* 2003;92:400–405.
- 55 Chana-Muñoz et al. Origin and diversification of the plasminogen activation system among chordates. *BMC Evolutionary Biology* (2019) 19:27.
- 56 Naya M, et. al. Elevated plasma plasminogen activator inhibitor type-1 is an independent predictor of coronary microvascular dysfunction in hypertension. *Circ J.* 2007;71:348-353.
- 57 Nordt TK, et. al. Plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) and its role in cardiovascular disease. *Thromb Haemost.* 1999;82 Suppl 1:4-8.
- 58 Gavriilaki E, et.al. Increased thrombotic and impaired fibrinolytic response to acute exercise in patients with essential hypertension: the effect of treatment with an angiotensin II receptor blocker. *J Hum Hypertens.* 2014;28:606-609.
- 59 Declerck J. Paul, Gils Ann. Three Decades of Research on Plasminogen Activator Inhibitor-1: A Multifaceted Serpin.
- 60 Jiang et al. Circadian locomotor output cycles kaput accelerates atherosclerotic plaque formation by upregulating plasminogen activator inhibitor-1 expression. *Acta Biochim Biophys Sin,* 2018, 1-11.
- 61 Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost:* 2005; 3: 1879-1883. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:356–364.
- 62 Pavlov Marin, Celap Ivana. Plasminogen activator inhibitor 1 in acute coronary syndromes. *Clinica Chimica Acta* 491 (2019) 52-58.

- 63 Ma Zhengping, Cheng Dong. A novel solution phase PAI-1/uPA-biotin complex assay for the measurement of active PAI-1 in plasma. *Analytical Biochemestru* 563 (2018) 35-39.
- 64 L. Shang et al., A novel ELISA for the detection of active form of plasminogen activator inhibitor-1 based on a highly specific trapping agent, *Analytica Chimica Acta*,
- 65 Srikumar N, et al. PAI-1 in human hypertension: relation to hypertensive groups. *Am J Hypertens.* 2002; 15: 683-690.
- 66 A. Pnahloo et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity post myocardial infarction: the role of acute phase reactants, insulin-like molecules and promoter (4G/5G) polymorphism in the PAI-1 gene. *Atherosclerosis* 168 (2003) 297-304.
- 67 Haapaniemi et al. Plasminogen activator inhibitor-1 in patients with ischemic stroke. *Acta Neurochir Suppl.* 2000; 76:277-8.
- 68 Yosuf S. Douhath, et al. Effect of six-month use of oral contraceptive pills on plasminogen activator inhibitor-1 and factor VIII among women with polycystic ovary syndrome: An observational pilot study. *Indian J Med Res.* 2018 Dec; 148 (Suppl 1): S151-S155.
- 69 Vaughan DE, et al. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. A potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest* 1995;95:995-1001.
- 70 Mehmood et al. Rising plasminogen activator inhibitor-1 and hypo adiponectinemia characterize the cardiometabolic biomarker profile of women with recent gestational diabetes. *Cardiovasc Diabetol* (2018) 17:133.
- 71 Campos Flavia, et al. Longitudinal assessment of D-dimer and plasminogen activator inhibitor type-1 plasma levels in pregnant women with risk factors for preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy.* Feb 2019. DOI: 10.1080/10641955.2019.1577435
- 72 Brown NJ, et. al. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 1998;32:965-971
- 73 Arruda de Faria Carolina, et al. PAI-1 inhibition by simvastatin as a positive adjuvant in cell therapy. *Springer.* Jan 2019. DOI: 10.1007/s11033-018-4562-4
- 74 Zadi Taihra, et al. No independent association found between von Willebrand factor and plaque ulceration in carotid artery atherosclerosis. *Thrombosis Research* 174 (2019) 95- 97.
- 75 Wannamethee SG, et. Al. Fibrin D-Dimer, Tissue- Type Plasminogen Activator, von Willebrand Factor, and risk of incident Stroke in older men. *Stroke.* 2012; 43 :1206-1211.
- 76 Nikolic SB, et al. Association of von Willebrand factor blood levels with exercise hypertension. *Our J App Physiol.* 2015 May; 115(5):1067-65.
- 77 Mukamal J. Kenneth. Et al. Alcohol Consumption and Hemostatic Factors, analysis of the Framingham offspring cohort. *Circulation.* 2001; 104:1367.1373.
- 78 Yamamoto K, et al. Aging and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) regulation: implication in the pathogenesis of thrombotic disorders in the elderly. *Cardiovasc Res.* 2005 May 1;66(2):276-85.
- 79 Martinez J. Sobrino, et al. Coca. El paciente hipertenso con cardiopatía isquémica. *Terapéutica.* El tratamiento actual de...(Sep 2000). Vol 36, Num 4, 146-151.
- 80 Wajngarten Mauricio, Silva G. Sampaio. Hypertension and stroke: update on treatment. *Eur Cardiol.* 2019 Jul; 14(2) 111-115.
- 81 Bots SH, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: a global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010. *BMJ Global Health* 2017;2:e000298. doi:10.1136/bmjgh-2017- 000298

## **ANEXOS**

### **ANEXO 1. HOJA DE ESPECIFICACIÓN DE TÉCNICAS MEDICIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL EN LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN (tomada de GPC vigente).**

Se realizó según el siguiente listado:

1. Se aseguró que el paciente no tuviera deseos de orinar o defecar, dolor, fiebre o alteración emocional que pudieran afectar la toma. Que no hubiera consumido en los 30 minutos previos a la toma café, té, bebidas energéticas u otros productor cafeïnados, así como refrescos.
2. Permaneció al menos 5 minutos en reposo absoluto, en posición de sentado, con las piernas descruzadas, con un adecuado soporte para la espalda, con ambos brazos descubiertos y flexionados, apoyándolos sobre una mesa que los mantendrá a la altura del corazón.
3. El sitio de la toma fue específico para ello, procurando un ambiente tranquilo.
4. Se solicitó al paciente que no hablara (y no se le habló) durante la toma.
5. Se determinó la presión mediante el equipo Omrom HEM-7121-E con un brazalete estándar para adulto (que abarcara alrededor del 40% de la longitud del brazo y 80% de la circunferencia del mismo), siguiendo las recomendaciones de colocación del fabricante.
6. Se tomó una determinación en cada brazo y posteriormente 1 determinación más del brazo donde se haya evidenciado la presión más alta. Se realizó un promedio de las 2 determinaciones del brazo escogido, siendo ésta última presión obtenida la que se registre en la base de datos final.

Como medidas para asegurar la adecuada medición el equipo automatizado fué enviado a calibración cada 6 meses según las recomendaciones del proveedor, además se aseguró la integridad de las baterías de forma mensual.

## **TOMA DE MUESTRAS SANGUÍNEAS**

A todos los sujetos de investigación se les determinaron niveles de glucosa, urea, creatinina, colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicéridos y hemoglobina glucosilada, para lo anterior fue necesario obtener al menos 18 ml de sangre, de los cuales se repartieron 3 tubos para laboratorio central:

- 1 tubo de tapón violeta (con EDTA) para determinación de HbA1C, con 3 ml de sangre.
- 2 tubos de tapón rojo (tubo seco) cada uno con 3ml de sangre.
- Y 3 tubos para almacenamiento en el laboratorio y posterior determinación de VWF y PAI-1: - 1 tubo de tapón violeta (con EDTA).
- 1 tubo de tapón rojo.
- 1 tubo de tapón azul (Citrato de sodio).

### ***Procedimiento:***

1. Confirmación de el ayuno del paciente de al menos 6h.
2. Se estableció un lugar específico para la toma, donde el paciente permaneció sentado.
3. Requisición de la solicitud de los estudios y etiquetado de los tubos a utilizar.
4. Colocación de ligadura por encima del pliegue del codo para identificar una vena adecuada en la región antecubital.
5. Asepsia del sitio con torunda con etanol al 70%.
6. Venopunción con equipo al vacío llenado de uno a uno los tubos necesarios.
7. Retiro de la ligadura al completar la cantidad de sangre extraída.
8. Retiro de ligadura y colocación de torunda con etanol al 70% en el sitio de punción, ejerciendo presión sobre el sitio durante 3 minutos.
9. Desecho de los punzo-cortantes en contenedores específicos para RPBI.

### ***Muestras para laboratorio central***

Posterior a la toma de las muestras se enviaron al laboratorio central en los tubos previamente etiquetados, donde se llevarán acabo los procedimientos habituales para la determinación de los analitos ya comentados, así como la disposición del material biológico residual según las normas de la institución.

### ***Muestras para la Unidad de Investigación***

Posterior a su obtención se:

1. Centrifugaron por 15 minutos a 10 000 rpm en dos ocasiones para asegurar que el suero esté libre de plaquetas.
2. Formaron alicuotas de 500mcl en tubos Pellet.
3. Etiquetaron los tubos Pellet con el código correspondiente al sujeto en estudio.
4. Refrigeraron a -80oC hasta su utilización para determinación de VWF y PAI-1.

## DETERMINACION DE FACTOR DE VON WILLEBRAND

Se realizó la determinación del factor de von Willebrand en unidades porcentuales mediante la técnica de ELISA con técnica tipo sandwich aplicada al kit **ASSERACHROM VWF:Ag de Diagnostica Stago S.A.S.** basándose en las instrucciones incluidas por el fabricante. Para la determinación de PAI-1 se utilizó la misma técnica de ELISA pero el kit comercial empleado fue **Human PAI-1 ELISA de BioVendor - Laboratorni medicina a.s.** obteniéndose en ng/mL los resultados.

A continuación se describe la técnica general empleada:

### 1) Preparación de la placa

- Transferir el anticuerpo de captura (Anticuerpo anti-antígeno) diluido en PBS a cada uno de los micropocillos de la placa, posteriormente se sella e incuba a temperatura ambiente en solución buffer.
- Realizar 3 lavados con buffer de lavado (pH 7.2).
- Bloquear la placa añadiendo el buffer de bloqueo y posteriormente se deja incubando a temperatura ambiente durante el tiempo indicado por el fabricante del kit comercial.
- Realizar nuevamente 3 lavados con buffer de lavado.

### 2) Enzimoinmunoensayo:

- Descongelar las muestras de plasma a temperatura ambiente.
- Añadir la muestra a cada pocillo previamente preparado y se incuba toda la placa a temperatura ambiente durante el tiempo indicado por el fabricante.
- Realizar 3 lavados con buffer de lavado.
- Añadir el anticuerpo de detección biotinado (Anticuerpo anti-antígeno marcado) y se volver a incubar durante el tiempo indicado por el fabricante del kit a temperatura ambiente.
- Realizar 3 lavados con buffer de lavado.
- Añadir Estreptavidina-HRP e incubar durante otros 20 minutos.
- Realizar 3 lavados con buffer de lavado.
- Añadir la solución con el sustrato e incubar durante otros 20 minutos.
- Añadir solución stop.
- Proceder a la leer de los resultados, mediante la densidad óptica de cada pocillo en los siguientes 30 minutos.

Por cada muestra de cada sujeto se realizarán al menos 2 ensayos como control de calidad.



## ANEXO 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha: \_\_\_\_\_.

### INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

#### *CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN*

**PROYECTO:** IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE DAÑO ENDOTELIAL, HIPOFIBRINOLISIS Y UN ESTADO HIPERCOAGULABLE EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

**REGISTRO:** R-2017-3609-15

#### **UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN TROMBOSIS, HEMOSTÁSIA Y ATEROGÉNESIS (UIMTHA) DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO 1 A “DR CARLOS MC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”, IMSS.**

Le estamos invitando a participar en este estudio junto con otras personas que puedan o no tener una enfermedad llamada hipertensión arterial primaria, que es cuando la presión en las arterias del cuerpo es mayor de lo esperado. Uno de los problemas de ésta enfermedad es que puede causar que la sangre sea mas fácil de coagularse, dando origen a complicaciones como infartos en el corazón o el cerebro. Este estudio pretende identificar algunas moléculas en la sangre que puedan ayudarnos a prevenir que éstas no complicaciones sucedan y compararlas con personas sin la enfermedad.

#### **¿EN QUÉ CONSISTE EL PROYECTO?**

En caso de que decida aceptar, su participación consistirá en acudir un día específico al hospital, a las 07:00am y en ayuno, dónde se:

- 1) Harán algunas preguntas sobre sus datos personales como: nombre, número de seguridad social, edad, fecha de nacimiento, antecedentes de enfermedades en usted, y medicamentos que toma.
- 2) Medirá la presión arterial en 3 ocasiones en ambos brazos, así como se determinará su peso y estatura.
- 3) Tomará una muestra de sangre de alguno de sus dos antebrazos, en una cantidad de 18ml (3 -4cucharaditas) en una sola ocasión. Deberá de estar en ayuno y sin suspender sus medicamentos habituales. Las muestras que obtengamos se dividirán en 5 tubos, de los cuales 2 se utilizarán para obtener laboratorios generales (niveles de azúcar en sangre, colesterol y otras grasas, así como para evaluar el funcionamiento de su riñón) y los otros 3 tubos serán almacenados en la unidad de investigación, bajo refrigeración y hasta completar el número de personas que estamos estudiando, para luego descongelar esas muestras y medir en conjunto otras sustancias motivo del presente estudio (llamadas Factor de Von Willebrand y PAI-1).
- 4) Posterior a la realización del cuestionario, las mediciones comentadas y la toma de muestra de sangre usted habrá finalizado con su participación en el estudio, sin embargo, si lo desea, podrá acudir una semana después a la toma de la sangre para recibir orientación general respecto a los valores obtenidos y las recomendaciones que podemos hacer en su tratamiento, todo lo anterior plasmado por escrito y sólo con la finalidad de apoyar a mejorar su tratamiento.
- 5) Usted podrá contactar al investigador principal (Dr. Paolo Alberti Minutti) en cualquier momento de la presente investigación en caso de tener alguna duda.

#### **¿QUÉ RIESGOS O MOLESTIAS PUEDE TENER?**

La única molestia esperable es en el momento de la toma de sangre, ya que se debe de realizar un piquete en una vena, pudiéndole ocasionar un poco de molestia, como posible complicación puede aparecer un moretón en donde se picó, mismo que suele quitarse en el paso de 1 a dos semanas. No existen otros riesgos por su participación.

#### **¿QUÉ BENEFICIOS OBTENDRÁ?**

Directamente de las moléculas en estudio usted no obtendrá algún beneficio, ya que apenas estamos estudiando su utilidad. Sin embargo, como beneficio indirecto le proporcionaremos una evaluación general de los resultados obtenidos y emitiremos por escrito recomendaciones para mejorar su tratamiento en caso necesario, si todo está bien, no habrá un mayor beneficio.

### **¿PUEDE NO PARTICIPAR?**

Por supuesto, debe de entender que su participación es TOTALMENTE VOLUNTARIA, lo único que solicitamos para participar es que sea derechohabiente del IMSS vigente y un poco de su tiempo para realizar el cuestionario ya descrito, así como medir su presión arterial, peso, estatura y la toma de muestras de sangre.

### **SI NO PARTICIPA, ¿HAY ALGUNA CONSECUENCIA?**

NINGUNA CONSECUENCIA, como ya le explicamos, la participación en este estudio es totalmente voluntaria y no está vinculada de ninguna forma a su atención habitual en el IMSS, por lo que si decide no participar, o retirarse en cualquier momento del estudio, sólo tendrá que hacerlo saber al investigador principal, sin que tenga que dar alguna explicación y sin que cambie su programa de citas habituales o medicamentos recibidos por el IMSS, su seguimiento será el de siempre.

### **¿QUÉ PASA CON SU INFORMACIÓN PERSONAL?**

Debe de saber que todos sus datos personales serán tratados de forma confidencial, de hecho su nombre y número de seguridad social serán reemplazados en la base de datos (donde se junta toda la información de todos los demás pacientes) por una clave, y el acceso a esa clave únicamente la tendrá el investigador principal (Dr. Paolo Alberti Minutti) quien se compromete a no hacerla publica o divulgarla de algún modo. Así que lo único que podría publicarse son los números de las mediciones de las moléculas de la sangre, sin que estén vinculadas al nombre de una persona, haciendo del estudio totalmente confidencial. En caso de solicitarse los resultados de laboratorios únicamente se los daremos al participante, no pudiendo ser recogidos por otra persona.

### **¿PODRÁN UTILIZAR MIS MUESTRAS PARA OTROS ESTUDIOS?**

Este consentimiento informado está destinado para éste proyecto de investigación, sin embargo, si usted lo permite, podremos almacenar hasta por 4 años las muestras congeladas de su sangre, para que, si en el futuro hay nuevas moléculas que se asocien a mayor riesgo de formar coágulos, puedan ser utilizadas y estudiadas en sus mismas muestras.

Si usted no esta de acuerdo con lo anterior nos lo hará saber en lo recuadros mas abajo y entonces sólo utilizaremos su sangre para éste estudio.

### **¿DÓNDE PUEDO CONTACTAR AL INVESTIGADOR?**

Los datos del investigador son los siguientes:

**Nombre del Investigador Responsable:** Dr. Paolo Alberti Minutti.

**Dirección:** Calle Gabriel Mancera 222, Colonia del Valle Norte, CP 03103, CDMX

**Teléfono:** 56 39 58 22 Extensión 22853

**e-mail:** [paolo.alberti@gmail.com](mailto:paolo.alberti@gmail.com)

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud (CLIEIS) número 3609, calle Gabriel Mancera 222, Colonia del Valle, C.P. 03103; Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México. Teléfono. 5639 5822.

**SE ME HA EXPLICADO CON CLARIDAD EN QUE CONSISTE EL ESTUDIO, SE ME HAN ACLARADO TODAS LAS DUDAS QUE ME HAN SURGIDO Y SE ME OTORGÓ UNA COPIA DE ÉSTE FORMATO, POR LO QUE AL FIRMAR ESTOY DE ACUERDO EN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN**

Marque **UNA** de las siguientes casillas:

Autorizo que se tome la muestra y se use sólo para éste estudio.

Autorizo que se tome la muestra y se pueda usar para estudios futuros hasta por 4 años.

---

Nombre completo y firma del Participante

---

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

---

Testigo 1 (Nombre, relación y firma)

---

Testigo 2 (Nombre, relación y firma)

### ANEXO 3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

GRUPO PERTENECIENTE

CLAVE: \_\_\_\_\_

Normotenso [ ]

Hipertensión Primaria [ ]

Nombre: \_\_\_\_\_

Número de Afiliación: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ Fecha de Nacimiento: \_\_/\_\_/\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ años

Sexo: [ H ] [ M ] Peso: \_\_\_\_\_ Kg Talla: \_\_\_\_\_ m. IMC: \_\_\_\_\_

#### ANTECEDENTES

Tabaquismo [Si] [No]

Etilismo [Si] [No]

#### HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

Tiempo de Diagnóstico (años): \_\_\_\_\_

Tratamiento Actual:

---

---

---

#### OTROS DIAGNÓSTICOS

---

---

---

#### OTROS TRATAMIENTOS

---

---

---

#### ANTROPOEMTRÍA

TA 1: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_. TA2: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_. TA3: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_. Promedio TA \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_.

#### LABORATORIOS

Creatinina \_\_\_\_\_ mg/dL

Glucosa \_\_\_\_\_ mg/dL

HbA1c \_\_\_\_\_ %

Triglicéridos \_\_\_\_\_ mg/dL

Colesterol Total \_\_\_\_\_ mg/dL

HDL-c \_\_\_\_\_ mg/dL

LDL-c \_\_\_\_\_ mg/dL

PCR \_\_\_\_\_ mg/dL

vWF \_\_\_\_\_ %

PAI-1 \_\_\_\_\_ ng/mL