

Actividad del factor VIII en jóvenes mexicanos con infarto agudo del miocardio

Abraham Majluf-Cruz,^{a*} Manuel Moreno-Hernández,^a Noemí Martínez-Esquivel,^a Adriana Aurelia Ruiz de Chávez-Ochoa,^a Érika Coria-Ramírez,^a Rosario Monroy-García,^a Jorge Vela-Ojeda,^b Jaime García-Chávez,^b Marcelo Basave-Rojas^c y Miguel Ángel Villasís-Keever^d

^aUnidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, Hospital General Regional 1 "Gabriel Mancera", IMSS, México D.F., México, ^bDepartamento de Hematología, ^cDepartamento de Hemodinamia, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México D.F., México, ^dUnidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 28 de septiembre de 2007

Aceptado: 7 de marzo de 2008

RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad aterotrombótica es la causa de muerte más frecuente y la mayoría corresponde a infarto agudo del miocardio (IAM). Los menores de 45 años representan 5 a 10% de los IAM y es común que no sean portadores de factores de riesgo aterotrombótico clásicos.

Métodos: Este estudio transversal analítico incluyó pacientes menores de 45 años con IAM, de uno y otro sexo, pareados por edad, sexo y grupo sanguíneo con sus respectivos controles, para analizar el impacto de diferentes factores de riesgo aterotrombótico sobre el IAM. Incluimos 160 casos y controles, 77 hombres y 83 mujeres.

Resultados: El 25% de los pacientes tuvo aumento del factor VIII de la hemostasia (FVIII) vs. 8.8% en los controles. El FVIII promedio para pacientes y controles fue 134 mg/dl (IC 95% = 114) vs. 118 mg/dl (IC 95% = 128-140), respectivamente ($p=0.001$). La prevalencia de actividad alta del FVIII fue mayor que la de diabetes mellitus o hipertensión arterial. Paradójicamente, el colesterol HDL fue mayor en los pacientes que en los controles. Las únicas variables cuantitativas asociadas a IAM fueron la actividad alta del FVIII, la cuenta de monocitos en sangre periférica y el colesterol HDL.

Conclusiones: Los factores de riesgo aterotrombótico clásicos no explican totalmente el IAM en jóvenes. El aumento de FVIII es un factor de riesgo moderado pero frecuente en la población joven con IAM.

Palabras clave:

Factor VIII, infarto agudo de miocardio, trombophilia

Introducción

La enfermedad aterotrombótica es la causa de muerte más frecuente en todo el mundo. La mayor parte corresponde a la cardiopatía isquémica y, de ésta, el infarto agudo del miocardio (IAM) es la manifestación más común. En 1990, de 50 millones de defunciones en el mundo, 24%

Background: Atherothrombotic disease is the leading cause of death worldwide. Most casualties are due to acute myocardial infarction (AMI). Patients younger than 45 years account for 5-10% of AMI cases. These patients generally do not display typical atherothrombotic risk factors.

Methods: Our cross-sectional study included adult patients under 45; men and women with AMI were included. A control group of healthy individuals matched for age, sex, and blood group was included to determine the role of several atherothrombotic risk factors on AMI. One hundred and sixty patients were included, the control group was comprised by 77 males (m) and 83 females (f)

Results: Our results indicate that 25% of patients (23 m and 18 f) had increased FVIII compared with 8.8% of control subjects. Mean FVIII activity for patients and controls was 134 mg/dl (95%CI=114) vs. 118 mg/dl (95%CI=128-140), respectively ($p=0.001$). Prevalence of elevated FVIII was higher than the one found for hypertension or diabetes mellitus. HDL cholesterol was higher among patients than controls. Quantitative variables associated with AMI were high FVIII activity, blood monocyte count and HDL cholesterol.

Conclusions: Classical atherothrombotic risk factors do not fully explain AMI events in the young. High levels of FVIII activity is a moderate but common risk factor in young people suffering AMI.

Key words:

Factor VIII, acute myocardial infarction, thrombophilia

fue por enfermedad aterotrombótica, y de 10.9 millones de muertes, 48% correspondió a esta misma causa en los países desarrollados.¹ En Estados Unidos de Norteamérica, el IAM es responsable de casi 1.5 millones de muertes/año, constituyendo la principal causa de muerte. Aunque la mortalidad por IAM bajó en casi 50% en los últimos 30 años, en los pacientes mayores de 35 años la disminución fue solo

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Abraham Majluf-Cruz. Apartado Postal 12-1100, México D.F., México. Tel. y fax: (55) 5639 5822, extensión 1911. Correo electrónico: amajlufc@gmail.com

de 10%.²⁻⁴ En México, la enfermedad aterotrombótica también es la primera causa de muerte: en 1980 la tasa de mortalidad por IAM era de 55/100 mil habitantes pero para 1990 aumentó a 70/100 mil habitantes; en 1999 se informaron 42 mil decesos por IAM en nuestro país. Tan solo el IAM genera pérdida de la productividad, deteriora la calidad de vida y consume grandes recursos sanitarios.^{5,6}

Los enfermos menores de 45 años sufren entre 5 y 10% de los IAM, siendo estos eventos isquémicos más frecuentes en hombres de raza blanca. Casi 12% de los menores de 45 años que sufren IAM tienen coronarias normales o lesiones ateroscleróticas no significativas,^{7,8} sin embargo, tienen una tendencia a que su aterosclerosis progrese rápidamente.⁹ En las últimas décadas se ha avanzado notablemente en el conocimiento y prevención de los factores de riesgo aterotrombótico clásicos: tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, colesterol total elevado, concentración baja del colesterol de alta densidad (C-HDL), diabetes mellitus, historia familiar prematura de IAM, hipertrigliceridemia y aumento del colesterol de baja densidad (C-LDL).¹⁰ No obstante, estos factores de riesgo aterotrombótico no explican totalmente la prevalencia de IAM, ya que 25% de las enfermedades aterotrombóticas prematuras no tiene un factor de riesgo claro.¹ Por esta razón, la Vigésima Séptima Conferencia Bethesda definió los nuevos factores de riesgo aterotrombótico: hipertrofia ventricular izquierda, aumento de lipoproteína (α) y del estrés oxidativo, hiperfibrinogenemia e hiperhomocisteinemia.^{11,12}

Recientemente se describió un nuevo factor aterotrombogénico: el aumento de la concentración plasmática del factor VIII de la hemostasia (FVIII), del cual sabemos que su concentración plasmática es persistente e independiente de la reacción de fase aguda.¹³ Stormorken y colaboradores encontraron concentraciones altas de FVIII en sujetos con cardiopatía isquémica.¹⁴ De 272 pacientes con IAM, 68 murieron en el primer año de seguimiento y tenían aumento del FVIII y del fibrinógeno.¹⁵ El Grupo Park Northwick analizó el FVIII en una cohorte entre 40 y 64 años de edad, identificando que el aumento de una desviación estándar de este factor plasmático elevaba el riesgo de IAM en 28%.¹⁶ El estudio PLAT, encontró en pacientes con IAM que el FVIII es un factor predictor independiente de enfermedad aterotrombótica.¹⁷ Finalmente, en otro estudio de enfermos con IAM entre 49 a 65 años de edad, 8.9% de ellos tuvo FVIII >123 UI/dl, equivalente a un riesgo relativo asociado de 1.9.¹⁸

Debido a que es común que los sujetos con IAM menores de 45 años no tengan antecedentes familiares de cardiopatía isquémica prematura ni factores de riesgo clásicos para enfermedad aterotrombótica, y ya que hasta 12% de ellos no tiene aterosclerosis coronaria, es importante determinar con qué frecuencia son portadores de otros factores de riesgo susceptibles de ser identificados, para poder prevenir eventos isquémicos nuevos o recurrentes. Este conocimiento permitirá disminuir la morbilidad y mortalidad por enfermedad aterotrombótica. Ya que el aumento en la actividad del FVIII se asocia con IAM en otras poblaciones, el objetivo de este trabajo fue conocer la prevalencia del aumento de este factor y su relación con los factores de riesgo aterotrombótico clásicos en pacientes mexicanos jóvenes con IAM.

Material y métodos

En este estudio transversal analítico incluimos pacientes adultos de uno y otro sexo con IAM. Los pacientes debían tener 45 años o menos al momento de haber sufrido el IAM y al menos seis meses de seguimiento luego del evento isquémico coronario; el diagnóstico debió sustentarse clínica, enzimática, electrocardiográfica y coronariográficamente. En caso de tomar hipolipemiantes, éstos fueron suspendidos un mes antes de la toma de las muestras sanguíneas y reanudados inmediatamente después. Excluimos a los portadores de algunas de las causas que pueden incrementar la actividad del FVIII: enfermedad hepática o renal, tratamiento con anticoagulantes orales, cáncer, enfermedad autoinmune, infecciosa, crónica o aguda, embarazo, ser usuario de medicamentos hormonales al momento del ingreso al estudio. Una vez reunidos los pacientes, procedimos a buscar igual número de controles pareados por edad, sexo y grupo sanguíneo y sin enfermedad aparente. Estos sujetos fueron seleccionados entre los familiares de pacientes que acuden a consulta externa de nuestras unidades y entre el personal que labora en las mismas.

Cuando un paciente o control era candidato para ingresar al estudio, se le citó para elaborar historia clínica completa y para la medición de la presión arterial, peso, talla, circunferencia abdominal e índice de masa corporal. Clasificamos a un paciente o control como portador de hipertensión arterial sistémica cuando reunía los criterios del *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*,¹⁹ o si ya recibía tratamiento antihipertensivo. Consideramos a un paciente diabético si en los estudios de laboratorio reunía los criterios diagnósticos de la *American Diabetes Association*,²⁰ o si ya tomaba algún tipo de medicamento para este problema. A las mujeres se les interrogó acerca del uso de anticonceptivos orales. Se estableció el estado del hábito de tabaquismo en los cinco años previos a la presentación del IAM,¹⁰ y su intensidad se graduó con base en el número de cigarrillos consumidos por día (uno, dos, tres, cuatro o más).

Posteriormente a todos los pacientes y controles se les tomó sangre en ayuno de la vena antecubital para determinar las variables de laboratorio que permitirían establecer la presencia de los factores de riesgo aterotrombótico clásicos (glucosa en ayuno, colesterol total, C-HDL, triglicéridos, C-LDL calculado por el método de Friedwald) o de síndrome metabólico.²¹ Además, se hicieron las pruebas de laboratorio necesarias para descartar las entidades clínicas consideradas como criterios de exclusión: proteínas totales, albúmina, transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina y tiempos de coagulación (para descartar insuficiencia hepática); creatinina y urea (para descartar insuficiencia renal); así como algunas variables generales como el grupo sanguíneo, fibrinógeno, biometría hemática completa y la velocidad de sedimentación globular. Obtuimos 20 ml de sangre que se colectaron en dos tubos al vacío que contenían citrato de sodio; 2 ml más se colectaron en tubos sin anticoagulante y 1 ml se colectó en un tubo con EDTA (Vacutainer, Beckton Dickinson, Rutherford, NJ, USA). Las muestras se centrifugaron

garon a 2500 g durante 10 minutos para separar el plasma del paquete celular.

La determinación del grupo sanguíneo se hizo mediante un método de aglutinación utilizando antisueros comerciales y de acuerdo con la técnica ampliamente validada en la literatura. Los estudios de química sanguínea se realizaron el mismo día de la toma de la muestra con un equipo comercial que emplea un método de espectrofotometría enzimática (Synchron LX20 Chemistry Analyzer, Beckman Coulter, USA). Para la determinación del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) se utilizó un método coagulométrico en un equipo STA-Compaq Coagulation Analyzer (Diagnostica Stago, France). La biometría hemática se practicó en un equipo Celldyn 3000 (Abbott, USA) inmediatamente después de la recolección de la sangre. Los plasmas para cuantificar la actividad del FVIII se congelaron en tubos Eppendorf a -80 °C hasta su procesamiento. Para cuantificar la actividad del FVIII se utilizó un método coagulométrico automatizado perfectamente validado en la literatura, que emplea una prueba modificada del TTPA con plasma deficiente de este mismo factor (Stago-Roché, Asniers, Francia). El valor de referencia se determina con una mezcla de plasmas de donadores de sangre que se obtienen y almacenan bajo la misma estrategia que los de los pacientes. Idealmente se considera que esta mezcla tiene 100% de actividad de FVIII. Las muestras fueron estudiadas por duplicado. La actividad del FVIII se expresó en porcentaje de actividad en relación al plasma normal, siendo los rangos de referencia normal entre 75 y 150%.²² El valor normal del fibrinógeno se estableció entre 150 y 450 mg/dl.¹⁰

Para el análisis de los resultados clasificamos a las variables estudiadas como factores de riesgo aterotrombótico. Consideramos factores de riesgo aterotrombótico clásicos a los asociados tradicionalmente a IAM: diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, concentración sérica baja de C-HDL, concentración sérica alta de C-LDL y tabaquismo. Para el tamaño de la muestra calculamos que se requerían 158 pacientes, tomando en cuenta una prevalencia de 15%, alfa de 0.05 y un intervalo de confianza a 95% (IC 95%).²³

El protocolo fue sometido a consideración y aprobación del Comité Local de Investigación del Hospital General Regional 1 "Gabriel Mancera". Los pacientes y los controles fueron informados acerca de la naturaleza del estudio y firmaron una carta de consentimiento antes de que se les realizara cualquier maniobra o interrogatorio.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresan en frecuencias simples y porcentajes; las cuantitativas en promedio e IC 95%. Para la comparación entre grupos se utilizaron *t* y chi cuadrada. Se calculó la razón de momios (RM) y sus IC 95%. Se llevó a cabo un análisis multivariado tipo regresión logística. Se consideraron como significativos valores de *p*<0.05. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 10.0.

Resultados

Incluimos a 171 pacientes, de los cuales 11 tenían alguno de los criterios de exclusión o coronarias normales. Estudiamos 160 pacientes y sus controles (Cuadro I). En cada grupo fueron 77 hombres (promedio de edad de 35 años, rango de 23 a 45 años) y 83 mujeres (promedio de edad 36.5 años y rango de 23 a 45 años). Todos tenían al menos una lesión aterosclerosa coronaria en el estudio coronariográfico; 148 tenían antecedente de un IAM; 10 de dos; y dos de tres, para un total de 174 eventos isquémicos coronarios. La localización de los IAM fue anterior en 71 sujetos (40.8%), anterolateral extenso en 59 (33.9%), anteroseptal en 21 (12%), de cara diafragmática en 20 (11.5%) y de ventrículo derecho en tres (1.7%). No hubo diferencias entre los pacientes y los controles en términos del grupo sanguíneo. Esto fue importante ya que se sabe que los sujetos con el grupo sanguíneo O positivo tienen fisiológicamente menor concentración del FVIII.

En el cuadro II se muestra la comparación de las frecuencias de los antecedentes clínicos considerados factores de riesgo aterotrombótico, correspondientes a ambos grupos. Los pacientes con IAM tuvieron significativamente mayor proporción de historia familiar de enfermedad aterotrombótica prematura y trombosis en otros sitios extracardiacos, tanto venosas como arteriales. La presencia de hipertensión arterial sistémica, alteraciones del metabolismo de la glucosa, tabaquismo (en todos sus grados), obesidad y sobrepeso fue significativamente mayor en el grupo problema, no así de síndrome metabólico o uso de anticonceptivos en las mujeres.

Algunas variables de laboratorio fueron significativamente diferentes entre ambos grupos (Cuadro III). La concentración de colesterol total y de triglicéridos, así como el porcentaje y número total de monocitos fueron mayores en los pacientes con IAM y, sorpresivamente, la concentración de C-HDL en los pacientes con IAM.

Cuadro I. Características generales de 160 pacientes jóvenes con IAM y de sus controles

Característica	Grupo			p
	Sin IAM (n=160)	Con IAM (n=160)	n (%)	
Edad (años)	35.6 (34.5-36.8)*	35.7 (34.5-36.9)*	0.9	
Sexo				
Masculino	77 (48.1%)	77 (48.1%)		
Femenino	83 (51.9%)	83 (51.9%)		0.54
Grupo sanguíneo				
O positivo	97 (60.6%)	97 (60.6%)		
A positivo	38 (22.3%)	38 (22.3%)		
B positivo	20 (12.5%)	20 (12.5%)		1.0
AB positivo	4 (2.5 %)	4 (2.5 %)		
AB negativo	1 (0.6%)	1 (0.6%)		

IAM=infarto agudo de miocardio

*Promedio (IC 95%)

Cuadro II. Comparación de los antecedentes personales entre el grupo de pacientes jóvenes con IAM y el control

Característica	Grupo		OR	IC 95%	p
	Sin IAM (n=160)	Con IAM (n=160)			
Historia de ECV prematura	0	13 (8.1)	2.08	1.85-2.34	<0.001
Historia familiar de trombosis	0	24 (15.0)	2.17	1.92-2.46	<0.001
HAS	9 (5.6)	20 (12.5)	1.67	0.96-2.9	0.025
Diabetes mellitus*					
Intolerancia a la glucosa	11 (6.9)	28 (17.5)			0.003
Diabetes mellitus	3 (1.9)	8 (5.0)			
Síndrome metabólico	70 (43.8)	81 (50.6)	1.14	0.92-1.43	0.13
Tabaquismo**					
1 cigarrillo/día	14 (8.8)	9 (5.6)			
2 cigarrillos/día	11 (6.9)	6 (3.8)			<0.001
3 cigarrillos/día	9 (5.6)	9 (5.6)			
≥ 4 cigarrillos/día	11 (6.9)	40 (25.0)			
Obesidad***					
Sobrepeso	41 (25.6)	48 (30.0)			0.001
Obesidad	7 (4.4)	30 (18.8)			
Obesidad mórbida	4 (2.5)	2 (1.3)			
Uso anticonceptivos	7 (4.4)	6 (3.8)	1.08	0.55-1.55	0.5

IAM=infarto agudo de miocárdio, ECV=enfermedad cardiovascular, HAS=hipertensión arterial sistémica.

*Diabetes "agrupada", 14 (8.7) vs. 36 (22.5), OR 3.02, IC95% 1.56-5.87, p=0.001

**Tabaquismo "agrupado": 45 (28.1) vs. 64 (40), OR 1.70, IC 95% 1.06-2.72, p=0.026

***Obesidad "agrupada" 52 (32.5) vs. 80 (50), OR 2.07, IC95% 1.32-3.26, p=0.002

La actividad del FVIII fue significativamente mayor en los enfermos con IAM (Figura 1). El incremento en la actividad del FVIII ocurrió en 41 pacientes con IAM y en 14 pacientes del grupo control ($p=0.001$). En el grupo de pacientes con IAM y elevación de la actividad del FVIII se encontraron 18 mujeres y 23 hombres. La edad en el grupo de hombres fue menor: mediana de 36 años (rango de 39 a 44) vs. 42.5 años (rango de 33 a 44 años) ($p=0.052$). En este grupo, la actividad promedio de FVIII elevado en las mujeres fue de 192% (rango de 151 a 393%) y para los hombres de 181% (rango de 151 a 290%) ($p=0.07$). Dos mujeres y dos hombres del grupo con IAM y aumento en la actividad del FVIII tenían dos eventos isquémicos. En cuanto a los 14 sujetos del grupo control con aumento de la actividad del FVIII, ocho eran mujeres (mediana de edad de 37.5 años, rango de 21 a 45 años) y seis hombres (mediana de edad de 37 años, rango de 37 a 45 años). En estas mujeres, el aumento en la actividad del FVIII tuvo un promedio de 179% (rango de 152 a 220%), mientras que en los hombres fue de 169.5% (rango de 152 a 190%) ($p=0.06$). No encontramos asociación entre la actividad de FVIII y la localización anatómica del IAM.

El cuadro IV muestra la distribución de las frecuencias de los factores de riesgo aterotrombótico clásicos y la distribución de las frecuencias de todos los factores de riesgo analizados, sin tomar en cuenta el aumento en la actividad del FVIII. Como se aprecia, 19 pacientes (11.9%) y 18 controles (11.3%) no tenían factores de riesgo aterotrombótico clásicos. Por otra parte, considerando todos los factores

de riesgo, siete pacientes (4.4%) y 10 controles (6.3%) no tenían ninguno de los factores de riesgo aterotrombótico analizados. La distribución de las frecuencias de los factores de riesgo entre pacientes y controles no fue significativamente diferente cuando solo analizamos los factores de riesgo clásicos. Cuando tomamos en cuenta todos los factores de riesgo, incluyendo a los clásicos, encontramos que la distribu-

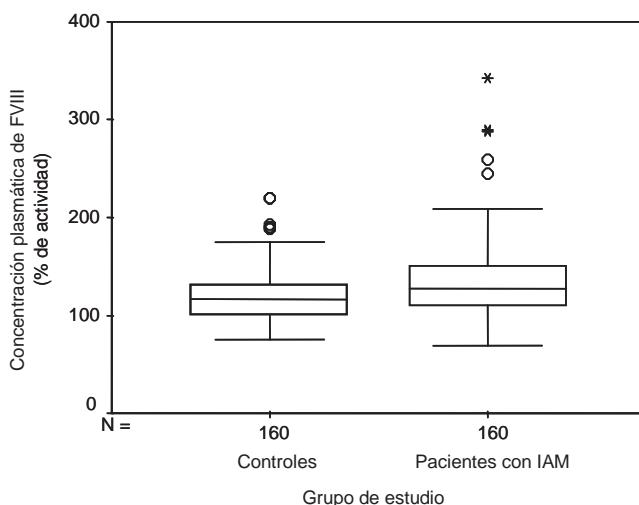


Figura 1. Concentración plasmática de FVIII.

Cuadro III. Comparación de los exámenes laboratorio entre el grupo de pacientes jóvenes con IAM y el grupo control

Característica	Grupo			p	
	Sin IAM (n=160)	(IC 95%)	Con IAM (n=160)		
Hemoglobina (g/dl)	14.7	(14.4-15.0)	4.7	(14.4-15.1)	0.82
Hematocrito (%)	45	(44-46)	45	(44-46)	0.86
Leucocitos ($\times 10^9/l$)	6.158	(5.836-6.480)	6.178	(5.901-6.473)	0.89
Plaquetas ($\times 10^9/l$)	244	(231-257)	256	(243-268)	0.19
Neutrófilos (%)	57	(56-59)	58	(56-59)	0.81
Neutrófilos totales ($\times 10^9/l$)	3.591	(3.326-3.857)	3.617	(3.387-3.848)	0.88
Linfocitos (%)	33	(31-35)	32	(31-34)	0.52
Linfocitos totales ($\times 10^9/l$)	1.983	(1.853-2.112)	1.953	(1.84-2.067)	0.73
Monocitos (%)	5.6	(5.2-6.0)	6.2	(5.9-6.6)	0.03
Monocitos totales ($\times 10^9/l$)	0.341	(0.314-0.368)	0.374	(0.350-0.398)	0.07
FVIII (% actividad)	118	(114)	134	(128-140)	<0.001
VSG (mm/hora)	19	(18-20)	19	(18-20)	0.90
TP (segundos)	12.1	(12.0-12.0)	12.1	(11.8-12.3)	0.74
TTPA (segundos)	32.2	(29.6-34.8)	32.1	(29.5-34.8)	0.95
Fibrinógeno (mg/dl)	366	(337-345)	334	(319-349)	0.07
CT (mg/dl)	183	(176-189)	198	(191-204)	0.002
Triglicéridos (mg/dl)	183	(166-199)	222	(204-240)	0.002
C-HDL (mg/dl)	28.4	(27.1-29.7)	36.0	(34.4-37.6)	<0.001
C-LDL (mg/dl)	118	(112-124)	117	(110-124)	0.90
Índice aterogénico	6.9	(6.5-7.3)	6.1	(5.6-6.6)	0.80

IAM=infarto agudo de miocardio, VSG=velocidad de sedimentación globular, TP=tiempo de protrombina, TTPA=tiempo de tromboplastina parcial activada, CT=colesterol total, C-HDL=colesterol de alta densidad, C-LDL=colesterol de baja densidad

ción de las frecuencias entre pacientes y controles no fueron significativamente diferentes, excepto cuando eran portadores de dos o tres factores de riesgo. Analizando estos grupos con dos o tres factores de riesgo, encontramos que las frecuencias fueron significativamente mayores en el de pacientes ($p=0.05$). De los 19 pacientes sin factores de riesgo clásicos, 16 (84.2%) tuvieron aumento de la actividad del FVIII mientras que de los 18 controles sin factores de riesgo clásicos solo ocho (44.4%) tuvieron actividad del FVIII anormalmente elevada ($p=0.01$).

Finalmente, realizamos un análisis multivariado para establecer qué factores de riesgo se asociaban con el riesgo de IAM. Desarrollamos diversos modelos y, como se muestra en los cuadros V y VI, encontramos que algunos factores de riesgo aterotrombótico clásicos y otros como el aumento en la actividad del FVIII se asociaron en forma independiente al desarrollo de IAM en adultos jóvenes.

Discusión

En la fisiopatología de la enfermedad coronaria aguda se han caracterizado tres componentes fundamentales: el daño endotelial, la formación del trombo oclusivo y la generación e inestabilidad de la placa aterosclerosa. Hasta hace poco tiempo solo se consideraban trascendentales los últimos; hoy sabemos que los fenómenos asociados a los tres compo-

nentes son importantes. Por ejemplo, aunque el motivo más frecuente de IAM es la aterosclerosis coronaria, el proceso isquémico se precipita en más de 80% de los casos por un trombo oclusivo.^{24,25} Más aún, en jóvenes con arterias coronarias normales existen otros motivos entre los que se encuentran los factores de riesgo trombogénico (trombofilias), los cuales incluyen anomalías del flujo sanguíneo, hiperreactividad plaquetaria, hipofibrinolisis o incremento en la concentración plasmática de fibrinógeno, de FVIII, del factor de von Willebrand o del inhibidor del activador tisular del plasminógeno.^{26,27} Otras causas de IAM sin aterosclerosis coronaria son el espasmo coronario secundario a disfunción endotelial, la enfermedad de pequeños vasos,²⁸ la embolia coronaria, el aumento de la demanda de oxígeno, la hipotensión arterial o las alteraciones anatómicas coronarias.²⁹ Además, el IAM también se asocia a otras hemopatías que provocan trombosis, tales como púrpura trombocitopénica trombótica, leucemia, policitemia, anemia falciforme y trombocitemia esencial.³⁰⁻³²

El paciente joven con un IAM es un modelo de causalidad isquémica poco estudiado en el que la etiología difiere notablemente de la del enfermo de edad más avanzada. El paciente joven representa un reto especial para los sistemas de salud ya que, por su edad, el grado de incapacidad física y laboral que el IAM puede generar es mayor que en los individuos de edad más avanzada. Es un hecho que el IAM se presenta cada vez con mayor frecuencia en sujetos más

Cuadro IV. Distribución de la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular

FRCV	Clásicos			Todos			
	Presentes	Pacientes	Controles	p	Pacientes	Controles	p
0	19	18	ns	7	10	ns	
1	50	56	ns	18	20	ns	
2	61	64	ns	39	31	0.05	
3	25	19	ns	37	29	0.05	
4	5	3	ns	30	27	ns	
5	0	0		28	20	ns	
6				9	7	ns	
7				7	6	ns	
8				2	1	ns	
9				1	1	ns	
10				1	1	ns	

FRCV=factores de riesgo cardiovascular, ns=no significativa

jóvenes, sin embargo, nuestro conocimiento acerca de los factores involucrados aún es incompleto. Por esto debemos buscar nuevas etiologías que permitan personalizar y hacer más efectiva la prevención de los enfermos isquémicos jóvenes. Una de las áreas que puede generar mayor conocimiento en este sentido es la del sistema de coagulación, debido a su posición clave entre los procesos de aterogénesis y trombosis.

La enfermedad trombótica es una de las principales causas de muerte en el mundo y representa un problema grave de salud pública por su alta morbilidad y mortalidad. La trombofilia o la hipercoagulabilidad definen un estado fisiopatológico en el que la resistencia a la trombosis está disminuida y que se caracteriza por una o más alteraciones que afectan los sistemas procoagulantes o anticoagulantes.³³ La trombofilia puede ser primaria (afección directa del sistema de coagulación) y ocurre casi siempre como consecuencia de defectos hereditarios en los factores anticoagulantes, fibrinolíticos o procoagulantes; en estos casos, la trombosis generalmente se presenta antes de los 45 años de edad.³⁴ La trombofilia secundaria es resultado de alteraciones externas al sistema de coagulación que aparecen después de un procedimiento diagnóstico, terapéutico (quirúrgico o

Cuadro VI. Análisis multivariado de los factores independientes analizados cuantitativamente y su relación con el IAM en jóvenes

Factor	OR	IC 95%	p
Monocitos	1.13	1.006-1.27	0.039
C-HDL	1.10	1.06-1.14	<0.001
Triglicéridos	1.003	1.0-1006	0.06
FVIII	1.014	1.004-1.024	0.007

IAM=infarto agudo de miocárdio, C-HDL=colesterol de alta densidad, FVIII=porcentaje de actividad del factor VIII

Cuadro V. Análisis multivariado de los factores independientes analizados cualitativamente y su relación con IAM en jóvenes

Factor	OR	IC 95%	p
Diabetes mellitus (agrupada)	3.04	1.32-6.99	0.009
Tabaquismo (agrupado)	2.39	1.32-4.33	0.004
Obesidad (agrupada)	2.19	1.22-3.93	0.009
Monocitos	1.11	1.0-1.25	0.05
C-HDL	1.10	1.06-1.13	<0.001
CT	1.08	1.0-1.015	0.039
Triglicéridos	1.004	1.001-1007	0.004
FVIII	1.01	1.006-1.025	0.002

IAM=infarto agudo de miocárdio, C-HDL=colesterol de alta densidad, CT=colesterol total, FVIII=porcentaje de actividad del factor VIII

médico) o durante el curso de padecimientos neoplásicos, infecciosos, autoinmunes, en el embarazo o por el uso de anticonceptivos orales. Un ejemplo de trombofilia secundaria es el aumento de la actividad simpática, el cual eleva el riesgo de ruptura de la placa aterosclerosa, la agregabilidad plaquetaria y el tono coronario, eventos todos que pueden desencadenar un evento isquémico coronario agudo.³⁵

Aunque en la mayoría de los eventos trombóticos coronarios la formación del trombo es el proceso desencadenante del problema isquémico, no fue sino hasta hace poco tiempo que se inició el análisis de las alteraciones del sistema de coagulación como factores asociados directamente al IAM. El ejemplo más notable es el de la hiperfibrinogenemia, sin embargo, también influyen el aumento en la generación y actividad de la trombina o la deficiencia o resistencia al efecto de los anticoagulantes naturales.³⁶⁻³⁸ Recientemente a la lista de estados trombofílicos primarios se sumó la elevación de la concentración del FVIII.³⁴ El FVIII es una glucoproteína compleja sintetizada en hígado, bazo y nódulos linfáticos.³⁹ Su vida media y concentración plasmática dependen, en gran medida, de la concentración del factor de von Willebrand, el cual lo transporta y estabiliza en el plasma. La función principal del FVIII es servir como cofactor del FIX activado en el complejo "diezasa" en presencia de fosfolípidos y calcio para convertir al FX en FXa. Tanto el FV como el FVIII aceleran la fase fluida de la hemostasia. La posición específica del FVIII en la fisiología del sistema de coagulación lo convierte en un punto crítico para generar trombina y, por lo tanto, para producir una trombosis.

Desde 1989 conocemos el efecto protector de la hemofilia A para la aparición de cardiopatía isquémica,⁴⁰ lo que abrió la hipótesis de que el FVIII tuviera algún papel etiológico en la trombosis arterial. Más aún, se han informado casos en los que la reposición de FVIII en pacientes hemofílicos condiciona IAM.⁴¹ Otros estudios demostraron que la caída en la concentración del factor de von Willebrand, el transportador del FVIII, protege contra los fenómenos aterotrombóticos.⁴²⁻⁴⁴ Posteriormente, múltiples estudios de casos y controles confirmaron la asociación entre enfermedad aterotrombótica y FVIII elevado.⁴⁵⁻⁵⁰

En este trabajo incluimos solo sujetos con IAM en presencia de lesiones coronarias ateroscleróticas. No observamos diferencias en términos de la localización de la lesión isquémica en comparación a lo descrito para poblaciones de edad más avanzada. Encontramos algunos datos importantes relacionados con el aumento de la actividad del FVIII y de otros factores de riesgo aterotrombótico. Por ejemplo, fue evidente que la historia familiar de enfermedad aterotrombótica prematura o de trombosis constituyó un antecedente importante, lo que permite suponer la posibilidad de una tendencia protrombótica hereditaria.

Por otra parte, aunque la prevalencia de algunos de los factores de riesgo aterotrombótico clásicos fue significativamente mayor en los pacientes con IAM, llama la atención que al agrupar estas alteraciones en la definición actual de síndrome metabólico, las diferencias dejaron de ser significativas. Un hecho interesante en este análisis es la concentración de C-HDL, la cual resultó significativamente menor en el grupo control que en el grupo con IAM. Este hallazgo es importante por la aparente paradoja que representa, sin embargo, si atendemos a los resultados globales podemos observar que el comportamiento del grupo de pacientes con IAM no es el que habitualmente siguen las poblaciones de mayor edad. Por ejemplo, un porcentaje alto de los enfermos con IAM en este estudio no tenía ningún factor de riesgo aterotrombótico clásico, además de que la distribución de estos mismos factores no fue diferente entre la población con IAM y los controles. Estos hallazgos robustecen más la posibilidad de una etiología diferente para los eventos isquémicos aterotrombóticos en los pacientes jóvenes en comparación con los de edad más avanzada.

La prevalencia del aumento de la actividad del FVIII en los pacientes con IAM fue alta. Aunque la actividad del FVIII no fue extremadamente elevada, el aumento fue suficiente para marcar una diferencia significativa entre los grupos. Más aún, el porcentaje de pacientes con IAM y aumento simultáneo de la actividad del FVIII (25.6%) fue mayor que la de otros factores de riesgo aterotrombótico clásicos importantes, por ejemplo, diabetes mellitus (5%) o hipertensión arterial sistémica (12.5%). Además, en el análisis de los datos, un porcentaje importante de pacientes sin factores de riesgo aterotrombótico clásicos tenía elevación de la actividad del FVIII plasmático. Resalta que otros factores de riesgo aterotrombótico clásicos no tuvieron una prevalencia importante, como la elevación del C-LDL o la presencia de síndrome metabólico, una entidad frecuente en la población mexicana.

Cabe resaltar que en el análisis de los resultados de la actividad del FVIII no encontramos diferencias entre hombres y mujeres, lo que sugiere que la elevación de este factor tiene una regulación independiente del sexo. Esto concuerda con la información publicada en la que se señala que la concentración está controlada y predeterminada genéticamente.⁵¹

En resumen, en los pacientes mexicanos jóvenes con IAM existe aumento significativo de la actividad del FVIII. El análisis de los resultados muestra que el aumento de la actividad de este factor hemostático representa un factor de riesgo aterotrombótico moderado para la aparición de IAM en sujetos menores de 45 años. Otros factores de riesgo

aterotrombótico clásicos no se asocian tan fuertemente con el IAM en este grupo etario. Para prevenir de manera más efectiva la aparición de la enfermedad aterotrombótica en nuestra población, deben realizarse más estudios que caractericen mejor los nuevos factores de riesgo aterotrombótico que están incidiendo no solo sobre la génesis de la aterosclerosis sino también sobre los demás componentes de la fisiopatología del fenómeno arterial isquémico.

Referencias

- Organización Panamericana de la Salud. Las condiciones de la salud en las Américas. Enfermedades y daños a la salud. Washington, DC: OPS; 1994;vol.1.
- National Heart, Lung and Blood Institute. NHLBI Fact Book, Fiscal Year 1995. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health; 1996.
- Tavazzi L. Clinical epidemiology of acute myocardial infarction. Am Heart J 1999;138:S48-S54.
- Miettinen H, Salomaa V, Ketonen M, Niemela M, Immonen-Räihä P, Mähönen M. Trends in the treatment of patients with myocardial infarction and coronary revascularization procedures in Finland during 1986-92: the FINMONICA Myocardial Infarction Register Study. J Intern Med 1999;245:11-20.
- Rosamond WD, Chambless LE, Folson AR, Cooper LS, Conwill DE, Clegg L, et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. N Engl J Med 1998;339:861-867.
- National Heart, Lung and Blood Institute. Morbidity and mortality handbook on cardiovascular, lung and blood diseases/1996. US Department of Health and Human Services; 1996.
- Alpert JS. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. Arch Intern Med 1994;154:265-269.
- Kyriakidis M, Androulakis A, Triposkiadis P, Tentolouris K, Vardinoyannis V, Copsari C, et al. Lack of a thrombotic tendency in patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. Cardiology 1995;86:22-24.
- Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. Lancet 1996;347:849-853.
- Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratka LF, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham. Statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association. Circulation 1998;97:1876-1887.
- Pasternak RC, Grundy SM, Levy D, Thompson PD. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 3. Spectrum of risk factors for coronary heart disease. J Am Coll Cardiol 1996;27:978-990.
- Harjai KJ. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. Ann Intern Med 1999;131:376-386.
- O'Donnell J, Mumford AD, Manring RA, Laffan M. Elevation of factor VIII: C in venous thromboembolism is persistent and independent of acute phase response. Thromb Haemost 2000;83:10-13.
- Stormorken H, Eriksson J. Plasma antithrombin III and factor VIII antigen in relation to angiographic findings angina and blood groups in middle aged men. Thromb Haemost 1977;38:874-880.
- Haines AP, Howarth D, North WRS, Goldenberg E, Stirling Y, Meade TW, et al. Haemostatic variables and the outcome of myocardial infarction. Thromb Haemost 1983;50:800-803.
- Meade TW, Cooper JA, Stirling DJ, Howarth DJ, Ruddock V, Miller GJ. Factor VIII ABO blood group and the incidence of ischaemic heart disease. Br J Haematol 1994;88:601-607.
- Cortellano M, Boschetti C, Cifrancesco E. The PLAT Study: a multidisciplinary study of hemostatic function and conventional risk factors in vascular disease patients. Atherosclerosis 1991;90:109-118.
- Rumley A, Lowe GDO, Sweetnam PM, Yarnell JW, Ford RP. Factor VIII, von Willebrand factor and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly Heart Study. Br J Haematol 1999;105:110-116.
- US Department of Health and Human Services. National High Blood Pressure Education Program. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication No. 03-5233. NIH; 2003.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2005;28(Suppl 1):S37-S42.
- International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide definition of the metabolic syndrome. April 14th, 2005.

22. Marder VJ, Mannucci PM, Firkin BG, Hoger LW. Standard nomenclature for factor VIII and von Willebrand factor: a recommendation by the International Committee on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1985;54:871-872.
23. Mejía-Aguirre JM, Fajardo-Gutiérrez A, Gómez-Delgado A, Cuevas-Urióstegui ML, Hernández-Hernández DM, Garduño-Espinoza J. El tamaño de muestra: un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995;52:381-391.
24. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndrome. *Circulation* 1995;91:2844-2850.
25. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-250, 310-318.
26. Koenig W. Haemostatic risk factors for cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 1998;19 (Suppl C):C39-C43.
27. Wirtz PH, Ehlert U, Emini L, Rüdisüli K, Groessbauer S, von Känel R. Procoagulant stress reactivity and recovery in apparently healthy men with systolic and diastolic hypertension. *J Psychosom Res* 2007;63:51-58.
28. Braunwald E. Coronary spasm and acute myocardial infarction: new possibility for treatment and prevention. *N Engl J Engl* 1978;299:1301-1303.
29. Bergeron G, Goldsmith R, Schiller N. Myocardial infarction, severe, reversible ischemia and shock following excess thyroid administration in women with normal coronary arteries. *Arch Intern Med* 1988;148:1450-1453.
30. Kopelson G, Herwing K. The etiologies of coronary artery disease in cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978;4:895-906.
31. Yeager S, Freed M. Myocardial infarction as a manifestation of polycytemia vera in cyanotic heart disease. *Am J Cardiol* 1984;53:952-953.
32. Waller B. Cardiopatía coronaria no aterosclerosa. En: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, eds. *El corazón*. 10a. edición. Madrid, España: McGraw Hill-Interamericana; 2002. pp. 1195-1239.
33. Lobato-Mendizábal E, Majluf-Cruz A. Trombofilia, tromboembolia y el uso de las heparinas no fraccionadas y de bajo peso molecular. *Rev Invest Clin* 2000;56:346-365.
34. Rao AK, Kaplan R, Sheth S. Inherited thrombophilic states. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:3-12.
35. Willich SN, Maclure M, Mittleman M, Arntz HR, Muller JE. Sudden cardiac death. Support for a role of triggering in causation. *Circulation* 1993;87:1442-1450.
36. Fibrinogen Studies Collaboration. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular disease and nonvascular mortality. *JAMA* 2005;294:1799-1809.
37. Merlini P, Bauer K, Oltrona L, Ardissimo D, Cattaneo M. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:61-68.
38. Rosendaal FR. Risk factors for venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:610-619.
39. Hernández-Jerónimo J, Maradamas-Zárate C, Pérez-Campos E, Majluf-Cruz A. Un nuevo factor de riesgo trombofilico. El incremento en el VIII de la coagulación. *Rev Invest Clin* 2003;55:448-457.
40. Rosendaal FR, Varekam I, Smith C, Brocker-Vriendt HJT, Van Dijck H. Mortality and causes of death in Dutch haemophiliacs A, 1973-86. *Br J Haematol* 1989;71:71-76.
41. Lickfett L, Hagedorff A, Jung W, Pizzulli L, Brackmann HH, Luderitz B. Acute posterior wall infarct after factor VIII concentrate administration to patient with severe hemophilia A. *Deutsche Med Woch* 1998;123:658-662.
42. Kernoff LM, Rose AG, Hughes J, Jacobs P. Autopsy findings in an elderly man suffering from severe von Willebrand's disease. *Thromb Haemost* 1981;46:714-716.
43. Federici AB, Mannucci PM, Fogato E, Ghidoni P, Matturri L. Autopsy findings in three patients with von Willebrand disease type IIB and type III: presence of atherosclerotic lesions without occlusive arterial thrombi. *Thromb Haemost* 1993;70:758-761.
44. Nichols TC, Bellinger DA, Reddick RL, Smith SV, Koch GC, Davis K, et al. The roles of von Willebrand factor and factor VIII in arterial thrombosis: studies in canine von Willebrand disease and hemophilia A. *Blood* 1993;81:2644-2651.
45. Rice GI, Grant PJ. Factor VIII coagulant activity and antigen in subjects with ischaemic heart disease. *Thromb Haemost* 1998;80:757-762.
46. Mettinger KL. A study of hemostasis in ischemic cerebrovascular disease I: Abnormalities in factor VIII and antithrombin. *Thromb Res* 1982;26:183-192.
47. Haines AP, Howarth D, North WRS. Haemostatic variables and the outcome of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1983;50:800-803.
48. Stringer MD, Kakkar W. Markers of disease severity in peripheral atherosclerosis. *Eur J Vasc Surg* 1990;4:513-518.
49. Catto AJ, Carter AM, Barrett JH, Bamford J, Rice PJ, Grant PJ. von Willebrand factor and factor VIII:C in acute cerebrovascular disease: relationship to stroke subtype and mortality. *Thromb Haemost* 1997;77:1104-1108.
50. Jager A, van Hinsbergh VWM, Kostense PJ, Emeis JJ, Yudkin JS, Nijpels G, et al. von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and non-diabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:3071-3078.
51. Orstavik KH, Magnus P, Reisner H, Berg K, Graham JB, Nance W. Factor VIII and factor IX in a twin population: evidence for a major effect of ABO locus on factor VIII level. *Am J Hum Genet* 1985;37:89-101.