

Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen
Volume 46

Número
Number 3

Julio-Septiembre
July-September 1999

Artículo:

Antitrombina III en diabetes mellitus no insulino dependiente de pacientes con infarto del miocardio

Derechos reservados, Copyright © 1999:
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)



Medigraphic.com

Antitrombina III en diabetes mellitus no insulinodependiente

de pacientes con infarto del miocardio

Palabras clave: Antitrombina III, infarto del miocardio, trombosis coronaria, diabetes mellitus no insulinodependiente.

Key words: Antithrombin III, myocardial infarction, coronary thrombosis, non-insulin-dependent diabetes mellitus.

Recibido: 23/02/99
Aceptado: 29/04/99

Gloria Lilia Reyes Reyes,* Armando Mansilla Olivares,** Rosa María García Escamilla,*** Teresita de Jesús Poblete Pérez,**** José Natalio Gutiérrez García,§ José Navarro Robles,|| Margarita Jiménez Villaruel¶

- * Residente del 3er. año en la especialidad de Patología Clínica.
- ** Jefe de la División de Educación Médica e Investigación.
- *** Titular del Curso de Especialización en Patología Clínica.
- **** Responsable de la Sección de Coagulación, Laboratorio Clínico.
- § Jefe de Epidemiología.
- || Jefe del Departamento de Urgencias, Hospital de Cardiología. Centro Médico Nacional "Siglo XXI".
- ¶ Departamento de Estadística, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.

Correspondencia:
Dra. Gloria Lilia Reyes Reyes.
Patología Clínica
Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional «Siglo XXI»
Instituto Mexicano del Seguro Social.
Av. Cuauhtémoc No. 330, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc
C.P. 04520, México, D.F., México
Tel. 562-769-00 Ext. 2088

159

Resumen

Objetivo: Determinar si existe alguna relación entre los niveles de antitrombina III y el infarto del miocardio por trombosis coronaria en el paciente diabético no insulinodependiente.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo en 99 pacientes diabéticos no insulinodependientes. Se midieron niveles plasmáticos de ATIII. En el grupo I se incluyeron 67 de ellos con IM a quienes se les realizó angiografía coronaria. El grupo II se formó con 32 pacientes con DMNID sin infarto del miocardio.

Resultados: El grupo I lo integraron 42 pacientes masculinos (63%) y 25 femeninos (37%). El intervalo de edades de la población estudiada fue de 42 a 82 años. En la determinación de los niveles de ATIII 50 pacientes (75%) se encontraron en cifras de referencia (88 a 131%) y 17 (25%) con disminución. Los

Summary

Objective: To determine whether a relationship exists between antithrombin III (ATIII) levels and myocardial infarct (MI) by coronary thrombosis in the non-insulin-dependent diabetic patient.

Materials and methods: A descriptive study of 99 non-insulin-dependent patients was carried out. Plasmatic levels of ATIII were measured. Group I included patients with MI on whom coronary angiography had been previously performed. Group II was made up of 32 patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) without myocardial infarct.

Results: Group I was composed of 42 males (63%) and 25 females (37%) patients. The age interval of the group studied ranged from 42-82 years. On determination of ATIII levels, 50

que mostraron nivel de obstrucción coronaria mayor o igual a 85% fueron 45; de éstos, en 34 (50.7%) el valor de ATIII se encontró en valores de referencia y en 11 (16.4%) con disminución (40 a 83%). De los 22 con grado de obstrucción menor o igual a 84%, 16 (24%) presentaron actividad normal y seis (9%) mostraron disminución; además, el intervalo de evolución del IM fue de 6 a 60 h, observando que a partir de las 36 h el porcentaje de actividad de la ATIII se encuentra disminuido (40 a 83%). En el grupo II el porcentaje de actividad de ATIII se encontró dentro de los valores de referencia con un rango de 88 a 115%.

Conclusiones: La actividad de la ATIII no se altera dentro de las primeras 24 h del IM. A pesar de que este estudio no fue diseñado para evaluar la evolución del IM se observó una correlación entre la evolución de éste y la disminución en la actividad de la ATIII.

Introducción

En la diabetes mellitus no insulinodependiente (DMNID), la morbilidad y mortalidad son frecuentemente el resultado de lesiones vasculares llamadas macroangiopatías, microangiopatías, neuropatías y cataratas.^{1,2} Los estudios de pacientes con DMNID informan una alta prevalencia de enfermedad coronaria (40 a 50%).³ Durante los últimos años el estudio acerca de la enfermedad coronaria, ha sido dirigido principalmente a las diversas alteraciones existentes, como la hipertensión arterial sistémica, trastornos en el metabolismo de los lípidos, formación de placas aterosclerosas, estrés, así como anormalidades hemorreológicas.⁴

En los pacientes diabéticos se han sugerido varios mecanismos fisiopatológicos de aterotrombosis, en donde se incluyen consideraciones anatómicas, mecánicas o funcionales, tales como el desarrollo de enfermedad coronaria severa.⁵ En la fisiopatología de la trombosis y en el proceso de aterosclerosis se informan anormalidades en los factores VII, von Willebrand, inhibidor del activador del plasminógeno, y fibrinógeno⁶ entre otros, que indican un estado hipercoagulable dando como resultado formación del trombo en una arteria coronaria, y en más de 50% de los casos el trombo se asocia a ruptura

(75%) were found in reference numbers (88-131%) and 17 (25%) with diminution. Forty-five patients exhibited a coronary obstruction level greater or equal to 85%. In 34 (50.7%) patients, the ATIII value was found in reference values, and in 11 (16.4%) of the patients, diminution was found (40-83%). Among the 22 patients with an obstruction grade of less or equal to 84% 16 (24%) presented normal activity, and six patients (9%) showed diminution. Additionally, the MI evolution interval ranged from 6-60 hours, noting that from 36 hours, percent of ATIII activity was diminished (40-83%). In group II, the percent of ATIII activity was found in the reference values, with a range of 88-115%.

Conclusions: ATIII activity is not altered during the first 24 hours of MI. Although this study was not designed to evaluate MI evolution, we observed a correlation between MI evolution and diminution in ATIII activity.

de la placa aterosclerosa^{7,8} y es el responsable de cardiopatía isquémica aguda, angina inestable, infarto del miocardio (IM) con o sin onda Q y muerte cardíaca súbita.⁹⁻¹¹

La búsqueda para tratar la fisiopatogenia de la enfermedad oclusiva cardiovascular logró la obtención de datos, a través de diversos estudios clínicos y epidemiológicos como el PROCAM, Scottish Heart Health Study, MONICA PROJECT¹²⁻¹⁵ por citar algunos. Han podido concluir que la enfermedad cardiovascular no sólo está condicionada por aterosclerosis, sino también por oclusiones trombóticas y anormalidades hemorreológicas.¹⁶⁻¹⁸

Mead y cols. del Northwick Park Heart Study examinaron los valores de ocho analitos hemostáticos como factor de riesgo trombogénico, de entre los que destaca la antitrombina III (ATIII).¹⁹

El término ATIII fue acuñado por primera vez por Morawitz en 1905,²⁰ la cual es una glicoproteína con peso molecular de 68,000 daltons que se sintetiza en el hígado. Es un inhibidor de proteasas que amortigua a los factores IIa, Xa, IXa, XIa y XIIa. La concentración plasmática en el adulto sano es de 140 µg/mL, con una vida media de 65 h.^{21,22}

La ATIII se une a la trombina y a otras serinoproteasas en la cascada de la coagulación y neutraliza su actividad.²³ Se ha establecido la correlación de los niveles anormales de ATIII con ciertas en-

fermedades como síndrome nefrótico e hiperlipidemia entre otros, incluyendo tromboembolismo.²⁴ Éstas son un número de enfermedades con incremento en el riesgo de trombosis en las cuales los niveles de ATIII se encuentran elevados o disminuidos.²⁵ Considerando que la ATIII en estas entidades nosológicas es un factor de riesgo trombogénico, resulta de gran importancia clínica, terapéutica y fisiológica, el determinar si en el paciente diabético con IM este factor se encuentra alterado. Por lo anterior, los propósitos del estudio fueron: I) Determinar el porcentaje de actividad de la ATIII en el IM de pacientes con DMNID y II) Correlacionar las concentraciones plasmáticas de la ATIII con la presencia de trombosis coronaria en el IM de pacientes con DMNID. Por lo que fue necesario realizar un estudio observacional, descriptivo y transversal.

Material y métodos

Se estudiaron 67 pacientes diabéticos (Grupo I) adultos con diagnóstico de IM (de acuerdo a los criterios de la OMS) de menos de 60 h de evolución admitidos al Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, entre julio y diciembre de 1998. Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes con DMNID compensada, sin antecedentes de terapia anticoagulante en los últimos 10 días, ninguno fue sometido a terapia trombolítica, edad entre 40 y 85 años, de uno u otro sexo. No fueron admitidos en este estudio aquellos pacientes que presentaron a) datos clínicos de desnutrición, b) insuficiencia renal aguda o crónica, c) sepsis, d) alcoholismo positivo, e) estado de choque, f) insuficiencia hepática aguda o crónica, g) en mujeres, el uso de contraceptivos. Aquellos pacientes que no aceptaron participar en el estudio y también a los que no se les realizó coronariografía fueron excluidos. Además fueron incluidos como grupo control 32 sujetos (Grupo II) con DMNID sin IM tomando en cuenta sexo, edad y solamente se determinó ATIII.

En la determinación de ATIII se usó el método cromogénico el cual se llevó a cabo mediante un analizador centrífugo para pruebas de coagulación, totalmente automatizado de doble sistema óptico-nefelométrico y cromogénico. La muestra de sangre se tomó de una vena cubital, una sola vez, mediante la técnica habitual y se depositó en un tubo con citrato de sodio al 3.8% homogeneizándose suavemente, se centrifugó inmediatamente a 3,000 rpm durante 10 minutos y se separó el plasma del paquete globular, el primero se congeló a menos 70° C y se mantuvo así hasta momentos antes de su procesamiento. La prueba se realizó en dos fases: 1) Se incubó la muestra con un exceso de trombina en presencia de heparina y 2) Detección de la actividad residual de trombina en un sustrato cromogénico sintético. La paranitroanilina liberada y medida a 405 nm es inversamente proporcional al nivel de ATIII. El valor normal de referencia para la ATIII según el método empleado es de 88 a 131%.²⁶

La angiografía coronaria se realizó dentro de los primeros 10 días de estancia hospitalaria. Las características angiográficas del trombo intracoronario fueron identificadas por: retención del medio de contraste dentro de la arteria coronaria ocluida, defecto de llenado intraluminal y bordes convexos en el sitio de la lesión. La oclusión del vaso coronario mayor de 85% fue considerada significativa.

Resultados

Se estudiaron 99 pacientes de los cuales 67 fueron DMNID e IM (grupo I) y 32 con DMNID sin IM (grupo II).

De los pacientes del grupo I, 42 fueron del sexo masculino (63%) y 25 del sexo femenino (37%)

Las edades fueron de 42 a 82 años, el intervalo de 60 a 69 años tuvo la mayoría de pacientes con 25 (37.3%) (figura 1).

En la determinación de los niveles de ATIII 50 pacientes (75%) se encontraron con cifras de referencia (88 a 131%) y 17 (25%) con disminución.

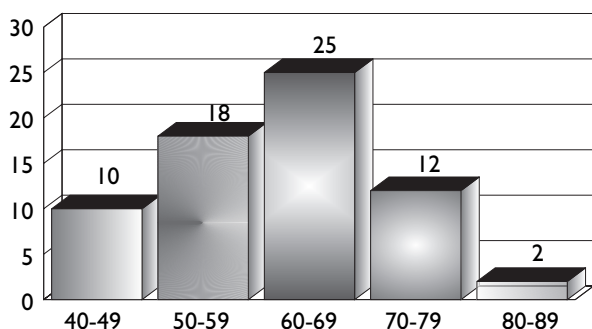


Figura 1. Grupo por edad. Antitrombina III en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente e infarto del miocardio.

Los que mostraron nivel de obstrucción de arterias coronarias mayor o igual a 85% fueron 45; de éstos, en 34 (50.7%) el valor de ATIII se encontró en valores de referencia (88 a 131%) y en 11 (16.4%) con disminución (40 a 83%). De los 22 con grado de obstrucción de arterias coronarias menor o igual a 84% 16 (24%) presentaron actividad normal y seis (9%) mostraron disminución (figura 2).

En el grupo control (grupo II) los niveles de ATIII estuvieron en intervalos de referencia con rango de 88 a 115%, con una media de 110.8%. Dicho grupo fue analizado como referencia para validar los datos que se obtuvieron en el presente estudio.

El intervalo de evolución del IM fue de 6 a 60 h, con una media de 12 h, observando que a partir de las 36 h la actividad de la ATIII se encuentra disminuida (40 a 83%), entre los cuales los valores más bajos se encontraron entre las 48 y 60 h validado estadísticamente mediante la correlación de Pearson $r = -0.908$ (figura 3).

Discusión

Con base en los resultados de nuestro estudio, podemos vislumbrar la importancia de la actividad de la ATIII en el IM por trombosis coronaria, en pacientes con DMNID. Tomando en cuenta que durante el IM la isquemia, resultado de la estenosis o de la oclusión de una arteria coronaria, al reducir el

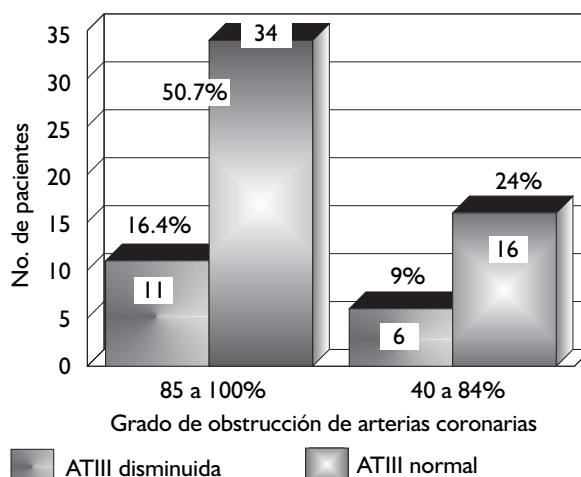


Figura 2. Relación de los niveles de antitrombina III con el grado de obstrucción de arterias coronarias en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente e infarto del miocardio.

flujo sanguíneo altera el suministro de oxígeno^{27,28} produciendo diversas alteraciones del metabolismo celular, dando lugar a una cascada de procesos que incluyen: la detención del metabolismo aeróbico con la consecuente disminución de fosfocreatina; el inicio del metabolismo anaeróbico con liberación de diferentes metabolitos (lactato, radicales libres, etc.) tóxicos para la célula, entre otros.

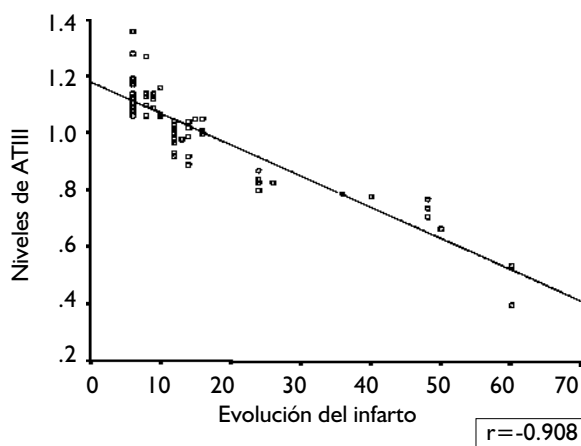


Figura 3. Correlación de los niveles de antitrombina III con la evolución del infarto del miocardio* en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente.

* Correlación de Pearson.

Existe evidencia de que al restaurar el flujo sanguíneo en corazones isquémicos, los radicales libres derivados de oxígeno, tales como el anión superóxido y los radicales hidroxilos, dañan las membranas celulares. Las mitocondrias, que al ser privadas de oxígeno disminuyen la producción de ATP e incrementan la concentración de fosfato, limitan la salida del calcio y por lo tanto incrementan sus concentraciones a nivel intracelular. Se pierde así la capacidad para restablecer la homeostasis del calcio.

Por otra parte, la suspensión del metabolismo aeróbico, con activación del anaeróbico, genera ácido láctico con la subsecuente producción de iones hidrógeno y el desarrollo de acidosis intracelular. Este fenómeno ejerce un importante efecto inotrópico negativo, por lo que la célula miocárdica recurre a varios mecanismos para mantener el pH intracelular. Uno de éstos, es el intercambio de sodio por hidrógeno.

En la isquemia, la mitocondria está limitada en el aporte adecuado de oxígeno, disminuyendo la producción de substratos bioenergéticos, lo que activa la glucólisis y la glucogenólisis.^{29,30}

La obstrucción arterial coronaria por trombos es el evento que inicia la isquemia en sus diferentes grados. La exposición de la sangre a la matriz subendotelial activa a las plaquetas. Las proteínas subendoteliales más importantes en este proceso son el colágeno (agonista plaquetario más importante), el factor von Willebrand (FvW), fibronectina, trombospondina y laminina. El contacto con estas proteínas desencadena cuatro eventos fisiológicos en la plaqueta: secreción plaquetaria, expresión de la P-selectina en la superficie plaquetaria (permite la adhesión de otras células al trombo plaquetario), cambio en la forma plaquetaria (de un disco plano a una esfera), lo que culmina finalmente, con la activación plaquetaria.

En la lesión vascular los componentes subendoteliales, especialmente el colágeno, aumentan la eficiencia de la respuesta hemostática a nivel plaquetario y por ende la adhesión, que es irreversible. Posteriormente, el FvW es inmovilizado en

el sitio de la lesión, lo que también incrementa la adhesividad de las plaquetas al colágeno en presencia de una velocidad del flujo laminar alterado, por lo que la formación del trombo se asegura en segundos. La interacción del colágeno con la plaqueta es un evento esencial en la hemostasia y en la génesis de la trombosis.³¹

El ADP (agonista plaquetario de gran importancia) permite la unión de las plaquetas, alterando su forma, lo que facilita la exposición de los receptores para fibrinógeno, desencadenando agregación plaquetaria reversible, en presencia de concentraciones fisiológicas de calcio, así como desensibilización de una rápida incorporación de actina, miosina, actinina, talina y vinculina al citoesqueleto.³²

El fibrinógeno interviene en la adhesividad plaquetaria y converge en la activación de la enzima fosfolipasa C, que hidroliza al fosfatidil inositol intraplaquetario. A partir del cual se llevan a cabo la secreción plaquetaria, movilización del calcio intracelular y formación de ácido araquidónico, para su degradación y utilización.

Del metabolismo del ácido araquidónico, se deriva una serie de compuestos bioquímicos con diferentes funciones. Para fines hemostáticos, los dos productos más importantes son el tromboxano A₂ (agonista y vasoconstrictor fisiológico) y las prostaglandinas, específicamente la PGI₂ (inhibidor plaquetario más potente).

La agregación de las plaquetas provoca vasoespasmo en el sitio de la lesión, reduciendo el flujo sanguíneo coronario. Concomitantemente con la lesión de la placa aterosclerosa, además del depósito local de plaquetas, se activa el mecanismo de la coagulación, tanto por el contacto con el subendotelio vascular denudado (vía intrínseca), como por la liberación del factor tisular (vía extrínseca).³³

MacFarlane por una parte y Davie y Ratnoff^{34,35} por la otra propusieron que la secuencia de mecanismos en la coagulación de la sangre puede resumirse en tres grandes etapas: a) activación de la protrombina, b) formación de la trombina y c) formación de la fibrina.

La coagulación se limita a la lesión vascular gracias a inhibidores plasmáticos. Éstos neutralizan los factores de la coagulación activados. Los inhibidores de las proteasas son los siguientes: antitrombina III (ATIII), la proteína C, su cofactor la proteína S, $\alpha 2$ macroglobulina, $\alpha 1$ antitripsina e inactivador de CI.²¹ Sin embargo, dentro de estos seis inhibidores, la ATIII es el motivo de este estudio, debido a que es el inhibidor más importante de la coagulación que inactiva a la trombina. Los mecanismos anticoagulantes fisiológicos previenen la formación del trombo. Así, la coagulación de la sangre, la fibrinólisis y los inhibidores, interactúan para gobernar la fluidez de la sangre. Por consiguiente, la falla en estos mecanismos inhibitorios naturales incrementa la trombosis coronaria o inicia una coagulación intravascular localizada.³⁶ En este estudio se observa que en 74% de los pacientes la actividad de la ATIII estuvo en valores de referencia. Cabe mencionar que en la literatura citada no se han notificado estudios similares al nuestro, sin embargo, esto se relaciona mejor con lo descrito por Hedner y Nilson en donde la ATIII en IAM se encuentra en valores de referencia.³⁷

Por otra parte, la actividad de la ATIII en 25% de los pacientes se encontró disminuida a partir de las 36 h de evolución del IM. A pesar que este estudio no fue diseñado para evaluar la evolución del IM se observó una relación entre la evolución de éste y la disminución de la actividad de la ATIII, lo que resulta de suma importancia, ya que dicho analito refleja la participación y utilización de la misma durante el IM.

Conclusiones

- La actividad de la ATIII no se altera dentro de las primeras 24 h del IM por trombosis coronaria en el paciente con DMNID.
- En el presente estudio se realizó un análisis descriptivo. A pesar de que no fue diseñado para evaluar la evolución del IM se observó relación entre la evolución de éste y la disminución en la

actividad de la ATIII en 25% de los pacientes, por lo que resulta indispensable realizar estudios longitudinales en dichos pacientes para que este analito sea tomado en cuenta como indicador de alteración en la hemostasia y se correlacione con la presencia de trombosis coronaria en el IM de pacientes con DMNID.

Bibliografía

1. Hughes A, McVerry BA, Wilkinson L, Goldstone AH, Lewis D. Diabetes: a hypercoagulable state? Haemostatic variables in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Acta haematol* 1983; 69:254-259.
2. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039-1057.
3. Jarrett RJ. Epidemiology and public health aspects of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Epidemiol Rev* 1989; 11:151-71.
4. Lowe GDO, Tromberg P, MC Ardle BM, Lorimer AR, Forbes CD. Increased blood viscosity and fibrinolytic inhibitor in type II hiperlipoproteinaemia. *Lancet* 1982; 27:472-75.
5. Davies MJ, Thomas AC. Thrombosis and acute coronary lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310:1137-1140.
6. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326:310-318.
7. Fuster V, Badimon J, Badimon L, Chesebro J. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes, II. *N Engl J Med* 1993; 325:410-418.
8. Fuster V, Stein B, Ambrose J, Badimon L, Badimon J, Chesebro J. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis: evolving concepts. *Circulation* 1990; 82:1147-1159.
9. Russell PT, Bovill EG. Thrombosis and cardiovascular risk in the elderly. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116:1307-1312.
10. Boisclair MD, Lane DA, Wilde JT, Ireland H, Preston FE. A comparative evaluation of assay for markers of activated coagulation and/or fibrinolysis: thrombin-antithrombin complex, D-dimer and fibrinogen/fibrin fragment E antigen. *Br J Haematol* 1990; 74: 471-9.
11. Juhan-Vague I, Aless MC and Vague P. Thrombogenic and fibrinolytic factors and cardiovascular risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996; 28: 371-380.
12. Assman G and Schulte H. Identification of individuals at high risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1994; 110 (Suppl): s11-s21.
13. Kannel W, D'Agostino, Belanger A. Fibrinogen, cigarette smoking and risk of cardiovascular disease: Insights from the Framingham Study. *American Heart Journal* 1992; 113: 1006-12.
14. Meade T, Brozovic M, Chakrabati R, Haines A, Imeson J et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease; principal results of the northwick park heart study. *Lancet* 1986; 6533-37.
15. Koenig W, Sund M, Ernst E, Mraz W, Hombach et al. Association between rheology and components of lipoproteins in human blood. Results from MONICA project. *Circulation* 1992; 85: 2197-2204.
16. Koenig W, Ernst E. The possible role of hemorrheology in atherothrombogenesis. *Atherosclerosis* 1992; 94: 93-107.
17. Dientenfass L. Blood rheology in pathogenesis of the coronary heart diseases. *Am Heart J* 1969; 77: 139-147.
18. Dientenfass L. Viscosity of blood in normal subjects and in patients suffering from coronary occlusion and arterial thrombosis. *Am Heart J* 1966; 71: 588-600.

19. Mead TW, North WRS, Chakrabarti R, Haines AP. Population-based distributions of haemostatic variables. *Br Med Bull* 1977; 33: 283-288.
20. Charlotte W, Pratt and Church F. Antithrombina: structure and function. *Semin Hematol* 1991; 8(1): 3-9.
21. Martínez-Murillo C, Quintana GS. *Manual de hemostasia y trombosis*. Bases fisiopatológicas y clínicas de las enfermedades hemorrágicas y trombóticas. 1996; Ed. Prado. Mex.
22. Schafer AI. The hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1985; 102: 814-828.
23. Von Kaulla E, Von Kaulla K. Antithrombin and disease. *Am J Clin Pathol* 1967; 48(1): 69-80.
24. Kenneth A, Bauer MD. Laboratory Markers of Coagulation Activation. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 71-77.
25. Hedner U, Nilsson IM. Antithrombin III in a clinical material. *Thromb Res* 1973; 3: 631-641.
26. IL TEST™ Antithrombin III Chromogenic Substrate Assay Cat. No. 97574-15.
27. Compendios de ILADIBA. Infarto de miocardio: perspectivas actuales de la terapia trombolítica y antitrombótica. *Cardiología* 1990 II: 13-15.
28. Fuster V. Conceptos actuales sobre la patogénesis y el manejo de los síndromes isquémicos coronarios agudos. *Circulation* 1988; 77: 1213-1220.
29. Férrez Santander SM, De la Peña Almaguer E. Daño miocárdico por reperfusión: su impacto en la clínica. Parte I. *Arch Inst Cardiol Méx* 1998; 68:431-437.
30. Férrez Santander SM, De la Peña Almaguer E. Daño miocárdico por reperfusión: su impacto en la clínica. Parte II. *Arch Inst Cardiol Méx* 1998; 69:371-376.
31. Daviet L, McGregor JL. Vascular biology of CD36: Roles of this new adhesion molecule family in different disease states. *Thromb Haemost* 1997; 78: 65-9.
32. Gachet C, Hechler B, Leon C, Vialn C, Leray C, Ohlmann P. Activation of ADP receptors and platelet function. *Thromb Haemost* 1997; 78:271-5.
33. Giddings JC, Rails H, Davies D, Jennings G, Tanswell. Enhanced platelet sensitivity to adenosine diphosphate (ADP) in patients with cardiac valve disease. *Thromb Haemost* 1997; suppl 1:61.
34. MacFarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature* 1964; 202:498.
35. Davie EW, and Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964; 145:1310.
36. Kennet KW. Endothelial cells in hemostasis, thrombosis, and inflammation. *Hospital Practice* 1992;15:145-166.
37. Hedner U, Nilsson IM. Antithrombin III in a clinical material. *Thromb Res* 1973; 3:631-641.