



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "DR. IGNACIO CHÁVEZ"**

**"LA VELOCIDAD DE POLIMERIZACIÓN DE LA FIBRINA COMO FACTOR
DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y COMO FACTOR PRONÓSTICO PARA
NUEVOS EVENTOS CORONARIOS"**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. ALVARO EDUARDO RAMÍREZ GUTIÉRREZ**

**DIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA
DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO**

**ASESOR
Dr. RAÚL ABDÓN IZAGUIRRE ÁVILA**



**MÉXICO, D.F. AGOSTO DE 2007
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



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. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO
DIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"**

**DR. RAÚL ABDÓN IZAGUIRRE ÁVILA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"**

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Dr. Raúl Abdón Izaguirre Ávila de una forma muy especial, por transmitirme sus conocimientos acerca del arte, la técnica y la ciencia, en el abordaje diagnóstico y terapéutico de la trombosis y la hemostasia, de medicina general, de clínica, de prácticas en el laboratorio, de historia de la medicina, de cultura general y de aspectos muy importantes de la vida práctica, que he logrado aplicarlos al menos parcialmente para mi y mi familia en todos estos años de conocerlo; además agradezco infinitamente su amistad.

Agradezco a la QFB Evelyn Cortina de la Rosa por transmitirme sus conocimientos de laboratorio en los problemas de trombosis y hemostasia, de la estadística y agradezco su amistad.

Agradezco al Dr. Fernando Guadalajara Boo por enseñarme el arte, la técnica y la ciencia, en la exploración física, fisiopatología, abordaje diagnóstico y terapéutico de la cardiología.

Agradezco a mis compañeros que han ayudado también a mi formación como cardiólogo y como persona.

DEDICATORIA

A mi padre y a mi madre por ser una pareja ejemplar, un verdadero destino a seguir; porque gracias a ellos he logrado lo que tengo, porque gracias a ellos tengo las bases, gracias a ellos he logrado apreciar la vida.

A mis hermanos Salvador, Javier y Norma que han formado gran parte de mi vida y contribuyeron a formar mis bases.

A mi esposa Angélica; porque sin ella no sería nada ahora, porque me impulsa a cada momento, es mi complemento. Por su paciencia, su tranquilidad, su dulzura, su entendimiento y su capacidad para solucionarlo todo.

A mis hijos Carla y Alvaro; que han llenado nuestras vidas, para los que ahora veo hacia delante, por ellos no me puedo detener y con ellos y los demás vamos juntos en este duro camino.

A todos ellos por confiar en mí, por esperar siempre en mí más.

ÍNDICE

A. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
I. Justificación del estudio	3
II. Antecedentes del problema	3
B. MARCO TEÓRICO	4
I. Definición de “factor de riesgo”	4
II. Factores de riesgo convencionales para enfermedad arterial coronaria	5
III. Nuevos factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria	7
IV. El fibrinógeno y la velocidad de polimerización de la fibrina	12
C. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	16
D. HIPÓTESIS	16
E. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	17
I. Objetivos primarios	17
II. Objetivos secundarios	17
F. MATERIAL Y MÉTODOS	17
I. Diseño del estudio	17
II. Población del estudio	18
III. Criterios de exclusión	19
IV. Definición operativa de los criterios de exclusión para el estudio transversal	19
V. Definición operativa de variables	20
G. DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO	22
H. ASPECTOS ÉTICOS	23
I. PROCEDIMIENTOS	23
a. Historia clínica	23

b. Grupo control	25
c. Pruebas de laboratorio de los dos grupos	25
J. RECURSOS	27
K. RESULTADOS	27
L. DISCUSIÓN	43
M. CONCLUSIONES	50
N. ANEXOS	52
Ñ. BIBLIOGRAFÍA	61

A. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

I. Justificación del Estudio

Existe una escasa cantidad de estudios que relacionan el incremento de la velocidad en la polimerización de la fibrina con enfermedad arterial coronaria. Además la población de México es étnica y socio-económicamente distinta a la población de los países desarrollados en los que se han llevado estudios semejantes por lo que es importante evaluar la influencia del incremento en la velocidad en la polimerización de la fibrina como factor de riesgo cardiovascular. Es de igual importancia identificar en la población mexicana la relación entre otros parámetros hemostáticos con el riesgo cardiovascular.

Por tal motivo se decidió estudiar la velocidad de polimerización de la fibrina, niveles de fibrinógeno y otros parámetros hemostáticos en un grupo de pacientes con cardiopatía isquémica y compararlos con un grupo de personas sanas.

II. Antecedentes del Problema

La enfermedad arterial coronaria, la enfermedad cerebral vascular y la aterosclerosis en general, emergieron como problema de salud pública en el mundo alrededor de la II Guerra Mundial. Primero ocurrió en países de mayor desarrollo. En los países de menor ingreso y desarrollo industrial, la aterosclerosis surgió con un significativo retraso, del orden de decenios a un cuarto de siglo. Las enfermedades cardiovasculares en México no sólo están en el primer lugar de mortalidad, sino que van con aumento persistente y están desligadas del crecimiento de la población. Dentro de las enfermedades cardiovasculares la cardiopatía isquémica crece más. El proceso de

aterosclerosis, que comprende varios rubros en la mortalidad, constituye por lo menos la cuarta parte de todas las causas de defunción del país. Se ha puesto en evidencia la gran importancia que tiene el IAM o síndrome isquémico coronario agudo como productor de daño para México, incluso mayor que para los EEUU y Canadá. Por el camino que lleva, la cardiopatía isquémica pronto será un desastre.¹

De acuerdo a un registro del INEGI, en el año 2005 existieron 495,240 muertes en general registradas en México, de las cuales 81,242 fueron atribuidas a enfermedades del corazón y se consideró entonces como primera causa de mortalidad general. Por grupos de edad, de los 30 a los 59 años, el 16.5% de las muertes fueron ocasionadas por enfermedades del hígado, 14.4% por accidentes, 12.2 % por diabetes mellitus, 11.2% por enfermedades del corazón y 9.4% por tumores malignos. A partir de los 60 años el 22.1% de las muertes fue considerada como secundaria a enfermedades del corazón, el 16.4% a diabetes mellitus y el 13.5% a tumores malignos.²

B. MARCO TEÓRICO

I. Definición de “factor de riesgo”

Desde el punto de vista epidemiológico, un “factor de riesgo” es una característica de una persona o población que aparece en las fases precoces de la vida y que se asocia a un aumento de la probabilidad de desarrollo futuro de una enfermedad. El factor de riesgo de interés puede ser un comportamiento adquirido (ej. tabaquismo), un rasgo hereditario (ej. una hiperlipidemia familiar) o una determinación analítica (concentración de colesterol o de proteína C reactiva). Para que un factor de riesgo sea causal, el

marcador de interés debe ser previo al comienzo de la enfermedad y debe existir verosimilitud biológica. En lo que concierne a la mayor parte de los factores de riesgo utilizados en la práctica diaria, se ha demostrado un efecto graduado de respuesta constante y su intervención se ha confirmado en grandes series de estudios prospectivos epidemiológicos efectuados en amplias cohortes de población. Varios de ellos, tales como la hiperlipidemia y la hipertensión, pueden modificarse y se ha demostrado que su disminución reduce el riesgo vascular.

No todos los episodios coronarios afectan a personas con múltiples factores de riesgo tradicionales y en algunos casos parece que ciertas anomalías aisladas de la inflamación, la hemostasia o la trombosis adquieren una importancia crítica. En concreto, casi la mitad de todos los infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares se producen en personas sin hiperlipidemia. Los factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria tradicionales explican sólo cerca del 50 al 70% del problema. En los últimos decenios se han considerado nuevos marcadores de riesgo probables. Éstos incluyen factores como la lipoproteína(a), subclases de LDL (lipoproteínas de baja densidad) y LDL oxidada; factores metabólicos, como la resistencia a la insulina y homocisteína; factores hematológicos, como el fibrinógeno, factor VII, factor VIII, tPA (activador tisular del plasminógeno) y PAI-1 (inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1); marcadores inflamatorios, como la proteína C-reactiva (PCR) y agentes infecciosos como la *Chlamydia pneumoniae*.

II. Factores de riesgo convencionales para enfermedad arterial coronaria.

El hábito tabáquico sigue siendo el factor de riesgo modificable más importante de cardiopatía isquémica y la primera causa prevenible de muerte en EU, donde es responsable de más de 400 000 muertes anuales, de las cuales del 35-40% son secundarias a cardiopatía isquémica.³ Existe una serie grande de estudios prospectivos que han confirmado con claridad los efectos del tabaco sobre el riesgo coronario. Estos estudios indican que los consumidores de 20 cigarrillos o más al día tienen un riesgo de cardiopatía isquémica 2-3 veces mayor. Además se ha demostrado que los efectos son proporcionales a la dosis.⁴ Se sabe también que el tabaco actúa de forma sinérgica con los anticonceptivos orales y se ha relacionado igualmente con el riesgo de enfermedad cerebrovascular.⁵

En la actualidad la mayoría de los estudios epidemiológicos reconocen las contribuciones conjuntas de la presión arterial sistólica y diastólica al desarrollo del riesgo cardiovascular, un aspecto que ha traído consigo un notable cambio de las estrategias para la detección del riesgo. En concreto la importancia de la hipertensión sistólica aislada es al menos igual a la de la presión diastólica en lo que se refiere a los resultados finales relativos a la mortalidad cardiovascular total y accidente cerebrovascular. La presión del pulso, un indicador potencial de la rigidez de las paredes vasculares, también es un potente factor de predicción tanto de un primer infarto de miocardio como de la recidiva. Definida como la diferencia entre la presión arterial sistólica y la diastólica.⁶⁻⁷⁻⁸

En la actualidad la relación entre el colesterol y aterosclerosis goza de una amplia aceptación.⁹ La aparición de la ultracentrífuga permitió caracterizar las fracciones lipoproteicas de la sangre y proporcionó el fundamento para el estudio detallado del metabolismo de los lípidos. Estudios como el

Framingham, el MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), el Northwick Park Study, el PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Cohort) y el ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) confirmaron la relación entre el colesterol total y el riesgo de cardiopatía isquémica.

Además se ha demostrado que la elevación del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular y cerebrovascular en numerosos estudios; incluso se ha demostrado que la disminución de valores del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad es también un factor de riesgo cardiovascular.

La tolerancia anormal a la glucosa, junto con la obesidad y la diabetes tipo 2, determinan un marcado aumento en el riesgo de aterotrombosis prematura.¹⁰

La proporción de pacientes diabéticos que sufren episodios cardiovasculares futuros es de 2-8 veces superior a la de las personas no diabéticas de raza y edad semejantes y tres cuartas partes de los pacientes diabéticos fallecen por cardiopatía isquémica.¹¹⁻¹²

En cuanto a los efectos cardioprotectores del ejercicio se sabe que disminuye la adiposidad, la incidencia de diabetes, disminuye la presión arterial y mejora la dislipidemia, la reología plasmática y la inflamación vascular, mejora también la disfunción endotelial, la sensibilidad a la insulina y la fibrinólisis endógena, por lo tanto en el sedentarismo se considera que sucede lo contrario.¹³

III. Nuevos factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria

A pesar de la importancia de los lípidos sanguíneos, la mitad de todos los infartos de miocardio afecta a personas sin hiperlipidemia evidente. En un importante estudio prospectivo de mujeres estadounidenses sanas, 77% de todos los episodios vasculares futuros se produjo en pacientes con

concentraciones de colesterol LDL inferiores a 160 mg/dL, y el 46% en participantes con concentraciones de colesterol LDL inferiores a 130 mg/dL.¹⁴

Aunque el uso de modelos de predicción global similares a los desarrollados en Framingham mejora en gran medida la detección del riesgo de cardiopatías hasta el 20% de todos los episodios ocurren en personas que no tienen ninguno de los factores de riesgo clásicos importantes.

En un análisis reciente de más de 120 000 pacientes con cardiopatía isquémica, el 15% de los varones y el 19 % de las mujeres no presentaban signos de hiperlipidemia, hipertensión, diabetes ni tabaquismo y más de la mitad tenían sólo uno de estos factores de riesgo generales.¹⁵

Entre los nuevos factores de riesgo cardiovascular considerados se encuentran algunos marcadores de inflamación como la PCR, interleucina-6, ligando CD40, moléculas de adherencia intercelular 1(ICAM -1), la selectina P, así como marcadores de la activación de los leucocitos del tipo de la mieloperixidasa, otros marcadores asociados a la oxidación de los lípidos como fosfolipasa A2 asociada a la lipoproteína; se encuentran también factores hemostáticos como factor de Von Willebrand, factores VII y VIII de la coagulación, PAI-1, fibrinógeno, dímeros-D, otros como los valores elevados de homocisteína, lipoproteína(a), formas especiales de lipoproteínas, entre otros.

La elevación de la PCR ha sido demostrada como un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular en estudios de población prospectivos.^{16_17_18_19_20_21_22_23}

La inflamación es una característica común a todas las fases de la aterotrombosis y proporciona un vínculo fisiopatológico crítico entre la

formación de la placa y la ruptura aguda que conduce a la oclusión trombótica y al infarto.²⁴

La formación de la estría grasa, la primera fase de la aterogenia, implica la llegada de leucocitos por expresión de moléculas de adherencia en las células endoteliales, efecto que a su vez se debe a citocinas inflamatorias tales como la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral alfa. La emigración posterior de las células inflamatorias hacia el espacio subendotelial requiere una quimiotaxis controlada por quimocinas inducidas por las citocinas primarias. Las células mononucleares de este infiltrado inicial y las células vasculares intrínsecas liberan a continuación factores de crecimiento que estimulan la proliferación de las células musculares lisas y facilitan la progresión de la placa. Las complicaciones trombóticas de esta suelen depender de su ruptura física, por lo general asociada a signos de inflamación tanto local como sistémica.²⁵

En el campo de la prevención primaria, numerosos estudios epidemiológicos prospectivos demostraron de manera convincente que la PCR, cuando se mide con nuevos análisis de alta sensibilidad, constituye un factor de predicción potente e independiente del riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica y muerte súbita de origen cardíaco, incluso en personas aparentemente sanas.²⁶⁻²⁷⁻²⁸

La correlación entre las concentraciones de PCR y la enfermedad aterosclerótica subyacente, determinada por el grosor medio de íntima de la carótida o por las calcificaciones coronarias, es sólo modesta. Esta observación indica que la PCR no es un mero reflejo de la presencia de enfermedad subclínica, sino que más bien señala una mayor propensión a la ruptura de la placa, la trombosis o ambas. Los datos de autopsia apoyan esta hipótesis: la

elevación de las concentraciones de PCR es más frecuente en los pacientes con rupturas francas de las placas que en los que tienen alteraciones erosivas o en los que mueren de causas no vasculares.²⁹

La interleucina-6 es el mayor iniciador de la respuesta de fase aguda por los hepatocitos y es un determinante primario de la producción hepática de PCR.^{30-31_32_33} Existen muchos otros marcadores de inflamación relacionados a incremento en el riesgo cardiovascular como: formas solubles de determinadas moléculas de adherencia celular tales como la molécula de adherencia ICAM-1), la selectina P o el mediador ligando CD40, así como marcadores de la activación de los leucocitos del tipo de la mieloperoxidasa y otros marcadores asociados a la oxidación de los lípidos como fosfolipasa A2 asociada a la lipoproteína.^{34_35_36_37_38_39_40}

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo para aterosclerosis prematura y los mecanismos que se proponen para esto son la disfunción endotelial, la oxidación acelerada del colesterol LDL, alteración de factor de relajación vascular derivada del endotelio, la activación plaquetaria, un aumento de la expresión de la proteína quimioatrayente de los monocitos (MCP-1) y la interleucina-8, que produce una respuesta proinflamatoria y el estrés oxidativo.^{41_42_43_44_45}

La lipoproteína(a) es una partícula LDL, cuyo componente apolipoproteína B-100 está unido por un enlace disulfuro a la apo(a), una proteína de longitud variable con secuencias homólogas al plasminógeno. El componente apo(a) de la lipoproteína es una molécula compleja, formada en parte por un número variable de repeticiones tipo kringle (en lazo) IV ricas en cisteína que le confieren una gran heterogeneidad. Por tanto, las concentraciones plasmáticas

de lipoproteína(a) son inversamente proporcionales al tamaño de la isoforma de apo(a), aunque también pueden variar incluso con el tamaño de la isoforma, según los tipos de producción. Esta complejidad molecular se debe a la existencia de más de 25 formas hereditarias de lipoproteína(a), lo que demuestra la importancia del genoma en la determinación de sus concentraciones plasmáticas, un aspecto importante para la predicción del riesgo en los distintos grupos de población.⁴⁶ En un meta-análisis reciente de 27 estudios prospectivos, con periodos medios de seguimiento de 10 años, se comprobó que las personas con concentraciones de lipoproteína(a) situadas en el tercio superior de la distribución corrían un riesgo 1.6 veces mayor que las personas con concentraciones de lipoproteína(a) en el tercio inferior⁴⁷. Estudios recientes como el Italian Longitudinal Study of Aging, el Prospective Cardiovascular Munster Study, el Bruneck Herat Study, y el estudio PRIME, indican que las elevadas concentraciones séricas de lipoproteína(a) son un importante factor de riesgo sobre todo, para los pacientes con diabetes tipo 2 o con hiperlipidemia evidente.^{48_49_50_51}

Existen varias líneas de investigación según las cuales se ha descubierto que las partículas pequeñas de LDL podrían ser más aterógenas que las de mayor tamaño y contribuir en mayor medida a la dislipidemia de la diabetes.⁵²

La alteración de la fibrinólisis puede ser consecuencia de un desequilibrio entre las enzimas que disuelven el coágulo, como la tPA o el activador del plasminógeno de tipo urocinasa, y sus inhibidores endógenos, sobre todo PAI-1. La obesidad visceral estimula la producción de PAI-1 en los adipositos y la consiguiente alteración de la fibrinólisis ayudaría a explicar la influencia de la ganancia ponderal y de la obesidad en la aterotrombosis. Las personas con

síndrome de resistencia a la insulina suelen tener una fibrinólisis alterada y en el síndrome metabólico, las concentraciones de PAI-1 y las de PCR son un factor de predicción de evolución vascular adversa y de aparición de diabetes tipo 2.⁵³

IV. El fibrinógeno y la velocidad de polimerización de la fibrina

Existen numerosos estudios epidemiológicos que han relacionado el riesgo de sufrir enfermedad arterial coronaria con ciertos parámetros de la coagulación: fibrinógeno, factor VII, factor VIII, tPA, PAI-1, PCR y factor de von Willebrand, velocidad de sedimentación globular, hematócrito, viscosidad entre otros. Incluso se han encontrado en estudios prospectivos como factores independientes de riesgo cardiovascular y en quienes cuentan con factores de riesgo cardiovascular se ha encontrado como factores asociados,⁵⁴⁻⁵⁵ así como en los que tienen la enfermedad establecida se han encontrado como factores de mal pronóstico.⁵⁶⁻⁵⁷⁻⁵⁸

El fibrinógeno plasmático influye sobre agregación plaquetaria y la viscosidad sanguínea, produce interacciones con la unión al plasminógeno y en combinación con la trombina intervine en el paso final de la formación del coágulo y en la respuesta a las lesiones vasculares. Teniendo en cuenta estas relaciones, no debe sorprender que el fibrinógeno sea uno de los primeros factores de riesgo “nuevos” valorados. En los informes iniciales de los estudios cardiacos Gothenburg, Northwick Park y Framingham, se demostraron asociaciones positivas significativas entre las concentraciones de fibrinógeno y el riesgo futuro de episodios cardiovasculares. Desde entonces, otros muchos estudios prospectivos han confirmado estas observaciones y en dos meta-análisis recientes se comprobó que las personas con concentraciones situadas

en el tercio superior de la escala tenían un riesgo relativo significativamente mayor que las personas con concentraciones más bajas (RR 1.8; IC al 95%, 1.6 a 2).^{59_60_61_62_63_64}

Además existe una asociación positiva entre el fibrinógeno y la edad, la obesidad, el tabaquismo, la diabetes y las concentraciones bajas de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad y negativa con el consumo de alcohol, la actividad física y la magnitud del ejercicio. Existen diferencias sexuales, etarias y raciales en la concentración del fibrinógeno. Los blancos tienen valores de fibrinógeno más altos que los asiáticos, pero menores que los indígenas de Norteamérica y los de raza negra.⁶⁵ Los niveles aumentan con la edad en ambos sexos, siendo mayor en las mujeres especialmente después de la menopausia sin tratamiento hormonal.^{66_67_68}

Los niveles plasmáticos del fibrinógeno parecen estar regulados por factores genéticos, ya que en individuos con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular tienen valores de fibrinógeno más elevados.^{69_70} Se han encontrado polimorfismos de las cadenas alfa y beta del fibrinógeno que se relacionan con niveles elevados del mismo; el genotipo H1H2 presenta valores mayores de fibrinógeno que el H1H1, independientemente del aumento de síntesis que se produce en enfermedad aguda. El alelo H2 ha sido asociado al aumento del fibrinógeno en los fumadores.^{71_72}

Se ha encontrado que los niveles elevados de fibrinógeno plasmático tienen un efecto de estimulador de la migración de músculo liso vascular y su proliferación, también se ha encontrado que funciona como un promotor de

agregación plaquetaria y como factores mayores que contribuyen a la viscosidad.⁷³

Sin embargo se ha considerado que la elevación del fibrinógeno es un marcador de secreción de citocinas, que pueden simultáneamente estimular tanto el incremento en la síntesis de fibrinógeno por el hepatocito como causar modificación de células endoteliales provocando entonces un proceso aterotrombótico. La citocina más importante como estimuladora de la secreción de fibrinógeno es Oncostatin M.⁷⁴

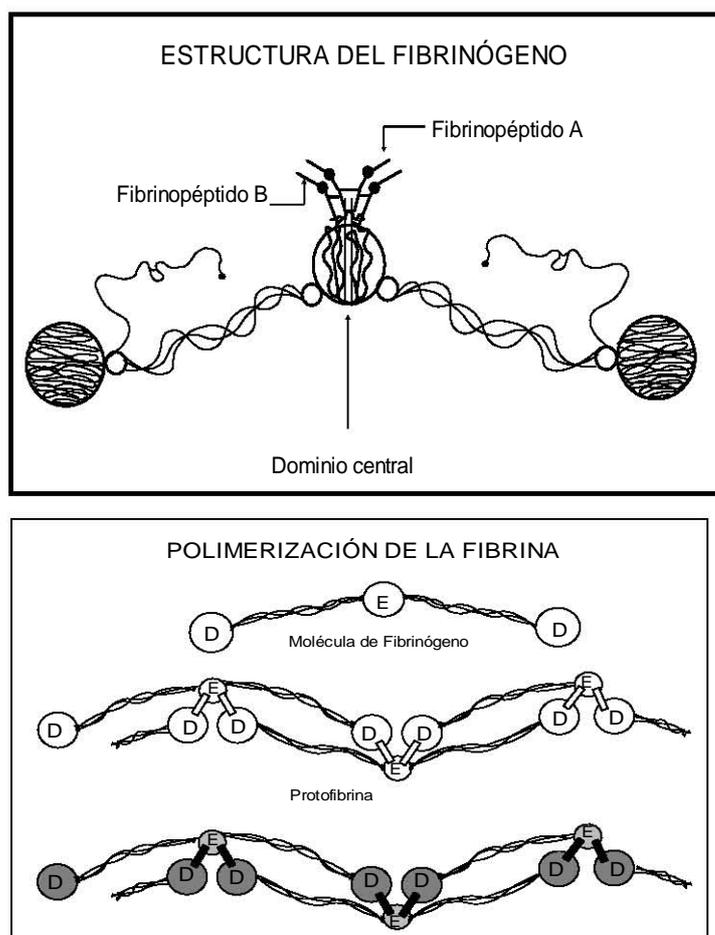
Algunos marcadores inflamatorios pueden indicar la gravedad de la inflamación y sus niveles han sido actualmente asociados con enfermedad coronaria. El fibrinógeno, que fue previamente reconocido como un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria,⁷⁵⁻⁷⁶⁻⁷⁷ es ahora considerado como un marcador inflamatorio y no sólo como un componente de la coagulación.⁷⁸

Se ha encontrado que algunas alteraciones de la molécula del fibrinógeno pueden ser trombogénicas. Esto modifica la liberación del fibrinopéptido A y la velocidad de polimerización de la fibrina dependientes de trombina, cuyo receptor se localiza en el dominio central de la cadena A α , donde inicia la proteólisis que rompe el enlace peptídico Arg16-Gly17, y libera el péptido A; después, ocurre escisión en la posición Arg14-Gly15 de la cadena B β , y se libera el péptido B, produciendo los monómeros de fibrina. La cadena gamma no es sustrato de la trombina y permanece intacta. Los monómeros se unen a través de enlaces peptídicos y la red se estabiliza por la acción del factor XIIIa.⁷⁹ En las figuras 1 y 2 podemos observar la estructura del fibrinógeno y de la fibrina así como la formación de una red de fibrina.

Se han realizado pocos estudios que demuestran un incremento en la velocidad de polimerización de la fibrina como factor de riesgo en enfermedades tromboembólica, tal es el caso de un estudio realizado en pacientes con síndrome de antifosfolípido primario y lupus eritematoso sistémico, en donde se encontró que un incremento en este valor en pacientes con lupus e historia de trombosis en comparación con controles sanos, y lo más interesante es que fue mayor en el grupo de lupus más síndrome de antifosfolípidos en comparación a todos los grupos, con lo que concluyeron que la velocidad de la polimerización de la fibrina puede ser considerada como un factor de riesgo adicional para trombosis en ese grupo de pacientes.⁸⁰

Otro estudio encontró que el incremento en la velocidad de polimerización de la fibrina es un factor de riesgo independiente para evento vascular cerebral en un estudio transversal.⁸¹

Sin embargo no existe suficiente información en relación a la velocidad de la polimerización de la fibrina como un factor de riesgo cardiovascular.



C. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Qué diferencias existen en sujetos con enfermedad arterial coronaria y sin ella en diferentes parámetros hemostáticos como: el nivel de fibrinógeno plasmático y la velocidad de polimerización de la fibrina?
2. ¿Qué diferencia existe en la cantidad de leucocitos, plaquetas y hemoglobina en sujetos con enfermedad arterial coronaria y sin ella?
3. ¿Qué relación existe entre algunos antecedentes personales no patológicos y la presencia o ausencia de enfermedad arterial coronaria?

D. HIPÓTESIS

1. El nivel plasmático del fibrinógeno es mayor en sujetos con enfermedad arterial coronaria que en sujetos sanos.
2. La velocidad de polimerización de la fibrina es mayor en sujetos con enfermedad arterial coronaria que en sujetos sanos.
3. La cantidad de leucocitos es mayor en sujetos con enfermedad arterial coronaria que en sujetos sanos.
4. La cantidad de plaquetas y el porcentaje relativo al total de células sanguíneas es mayor en sujetos con enfermedad arterial coronaria que en sujetos sanos.
5. El nivel de hemoglobina y el porcentaje relativo de eritrocitos es mayor en los sujetos con enfermedad arterial coronaria que en sujetos sanos.

6. El nivel socioeconómico es más bajo en sujetos con enfermedad arterial coronaria que en los sujetos sanos.

E. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

I. Objetivos primarios

1. Conocer la relación entre los niveles plasmáticos de fibrinógeno y la presencia de enfermedad arterial coronaria en comparación con sujetos sanos.
2. Conocer la relación entre la velocidad de polimerización de la fibrina y la presencia en comparación con sujetos sanos.

II. Objetivos secundarios

1. Identificar la relación entre la cuenta de leucocitos y la presencia de enfermedad arterial coronaria en comparación con sujetos sanos.
2. Identificar la relación entre la velocidad de sedimentación globular y la presencia de enfermedad arterial coronaria en comparación con sujetos sanos.
3. Identificar la relación entre mediciones antropométricas y la presencia de enfermedad arterial coronaria en comparación con sujetos sanos. Identificar la relación entre hábitos tabáquicos, ingesta de alcohol y nivel de estrés emocional en presencia de enfermedad arterial coronaria en comparación con sujetos sanos.

F. MATERIAL Y MÉTODOS.

I. Diseño del estudio

Primera parte: estudio transversal.

Segunda parte: cohorte.

Por el control de la maniobra: observación.

Por la captación de la información en la primera parte: protectivo

Por la captación de la información en la segunda parte: retrolectivo.

Por la medición de la maniobra en el tiempo en la primera parte: transversal.

Por la medición de la maniobra en el tiempo en la segunda parte: longitudinal.

Por la presencia de un grupo control: comparativo.

Por la asignación de sujetos al grupo de estudio y control: no aleatorio.

II. Población del estudio

Grupo de sujetos controles: Se incluyeron 77 sujetos (hombres 69.9%, mujeres 30.1%) aparentemente sanos entre 18-65 años, donadores voluntarios que acudieron al Banco de Sangre del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” en el periodo de 1999 a 2000.

Grupo de sujetos con enfermedad arterial coronaria. Ingresaron al estudio 101 sujetos (67.3% hombres y 32.7 % mujeres) con enfermedad cardiovascular establecida: infarto agudo del miocardio con elevación del segmento, infarto agudo del miocardio con elevación del segmento, angina estable, angina inestable; a quienes se les haya practicado angiografía coronaria. Se seleccionaron tanto de la consulta externa, hospitalización así como de la unidad coronaria del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” en el periodo de 1999 a 2000. Se revisaron los expedientes y se obtuvieron datos acerca de la evolución clínica durante las revisiones en la consulta externa determinando si habían presentado nuevos eventos cardiovasculares definidos como: muerte por causa cardiovascular, infarto agudo del miocardio con elevación del segmento (IAM ST), infarto agudo del miocardio con elevación del segmento (IAM SEST), angina inestable (AI)

III. Criterios de exclusión para el estudio transversal

- Edad mayor de 75 años.
- Enfermedad cardiaca valvular.
- Miocardiopatía dilatada.
- Enfermedad hepática aguda o crónica.
- Enfermedad renal aguda o crónica.
- Enfermedad hemorrágica.
- Procedimientos quirúrgicos 3 meses previos al estudio.
- Procesos infecciosos graves 2 meses previos al estudio.
- Infarto agudo del miocardio en las últimas 6 semanas.
- Trombosis venosa o arterial en las últimas 6 semanas.

IV. Definición operativa de los criterios de exclusión para el estudio transversal.

1) Enfermedad hepática.

Incremento en: bilirrubina directa > 1.5 mg/dL
 bilirrubina indirecta >1 mg/dL
 fosfatasa alcalina > 70 U/L
 transaminasa oxalacética >25 U/L
 transaminasa pirúvica > 20 U/L

Tiempo de protrombina prolongado > 20%.

Cuando esto se consignó en el expediente.

2) Enfermedad renal.

Creatinina > 1.5 mg/dL.

Cuando se consignó en el expediente.

3) Enfermedad hemorrágica.

Tiempo de protrombina prolongado >20%.

Tiempo de tromboplastina parcial activado, prolongado > 20%.

Fibrinógeno < 1.5 g/L.

Cuando se consignó en el expediente.

4) Trombosis.

Dímeros D-D positivos.

V. Definición operativa de variables

Definición operativa de variables para el estudio transversal.

Variables independientes.

Enfermedad arterial vascular, variable nominal categórica.

Categorías:

1. Infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. Se consideró positivo cuando se cumplió con cambios electrocardiográficos, enzimáticos y clínicos evaluados por un cardiólogo en el Instituto Nacional de Cardiología.
2. Infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST. Se consideró positivo cuando se cumplió con cambios electrocardiográficos, enzimáticos y clínicos evaluados por un cardiólogo en el Instituto Nacional de Cardiología.
3. Angina estable o inestable. Se consideró positivo cuando cumplió con cambios electrocardiográficos, enzimáticos y clínicos evaluados por un cardiólogo en el Instituto Nacional de Cardiología.

Variables dependientes.

1. Nivel plasmático de fibrinógeno, se reportó en g/l, es una variable continua.
2. Velocidad de polimerización de la fibrina es una variable continua.
3. Cuenta de células sanguíneas, hemoglobina, hematócrito, velocidad de sedimentación globular y el resto de los parámetros hemostáticos son variables continuas.

VARIABLES DE CONFUSIÓN.

1. Antecedentes heredo familiares. Variable nominal.

VARIABLES MODIFICADORAS. VARIABLES CONTINUAS.

1. Circunferencia de la cintura. Se midió con cinta métrica, a la altura de la cicatriz umbilical, se registró en cm.
2. Circunferencia de la cadera. Se midió con cinta métrica, a nivel de mayor prominencia, se registró en cm.
3. Índice de masa corporal. Se calculó dividiendo el peso entre la talla al cuadrado (Kg/m^2).
4. Presión arterial sistémica. Se midió con un esfigmomanómetro y un estetoscopio y se registró en mm/Hg.

VARIABLES UNIVERSALES. VARIABLES CONTINUAS, ESCALA DE MEDICIÓN DE PROPORCIÓN.

1. La edad se registró en años.
2. El peso se registró en Kilogramos.
3. La talla se midió de pie sin calzado con un estadímetro convencional. Se registró en centímetros.

Definición operativa de variables para el estudio longitudinal.

VARIABLES INDEPENDIENTES.

1. Nivel plasmático de fibrinógeno, se reportó en g/L, es una variable continua.
2. Velocidad de polimerización de la fibrina es una variable continua.

VARIABLES DEPENDIENTES.

Enfermedad arterial vascular, variable nominal categórica.

Categorías:

1. Muerte por enfermedad cardiovascular. Se consideró cuando fue consignada en el expediente.
2. Infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. Se consideró positivo cuando se cumplió con cambios electrocardiográficos, enzimáticos y clínicos evaluados por un cardiólogo en el Instituto Nacional de Cardiología.
3. Infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST. Se consideró positivo cuando se cumplió con cambios electrocardiográficos, enzimáticos y clínicos evaluados por un cardiólogo en el Instituto Nacional de Cardiología.
4. Angina inestable. Se consideró positivo cuando cumplió con cambios electrocardiográficos, enzimáticos y clínicos evaluados por un cardiólogo en el Instituto Nacional de Cardiología.

G. DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en tres etapas:

En la **primera etapa** se revisaron los registros y resultados de un protocolo de investigación que se llevó a cabo en un periodo comprendido entre el año 1999 al año 2000 cuando se realizaron a un grupo control y a un grupo de pacientes

con enfermedad arterial coronaria definida previamente una historia clínica completa, así como mediciones de citometría hemática completa, actividad del factor VII-C, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de trombina, nivel de factor de von Willebrand, fibrinógeno, velocidad de polimerización de la fibrina y química sanguínea.

En la **segunda etapa** del estudio se localizaron los expedientes de los sujetos del grupo de enfermedad cardiovascular con registro en el Instituto Nacional de Cardiología y se determinaron los eventos comentados en el periodo de seguimiento de 1999 a julio de 2007.

En la **tercera etapa** se analizaron los resultados. Se aplicaron las medidas estadísticas correspondientes de acuerdo al tipo de distribución y variable.

H. ASPECTOS ÉTICOS

Ya que los participantes al estudio fueron sometidos a punciones venosas adicionales a su manejo habitual, implicando un riesgo mayor al mínimo, se les informó sobre las características y objetivos del estudio para lo que firmaron una carta de consentimiento informado.

I. PROCEDIMIENTOS

a. La historia clínica consta de los siguientes datos:

1. Nivel socioeconómico: se investigó el sector donde esta localizada la vivienda, características de esta, grado de escolaridad, profesión, ingresos mensuales, etc. A cada uno de estos parámetros se les da una

puntuación cuya sumatoria indica el nivel socioeconómico. Se divide en los siguientes niveles:

NIVEL	SUMATORIA
I = Clase alta o media alta	1-11 puntos.
II = Clase media	12-22 puntos.
III = Clase media baja	23-33 puntos.
IV = Clase baja	34-45 puntos.
V = Clase marginal	>45 puntos.

2. Antecedentes familiares: se tomó en cuenta si tienen o no antecedentes de afección cardiovascular, cerebrovascular y/o trombótica.
3. Hábitos de tabaquismo: se tomó en cuenta si son fumadores, exfumadores o no fumadores, se interrogó en los dos primeros el tiempo que tiene de fumar y el número de cigarrillos al día.
4. Ingesta de alcohol: se expresó en unidades de alcohol por semana. Si el consumo era esporádico, se considera como menos de 10 U/semana. Una unidad es igual a 30 mL (1 onza) de whisky, vodka, brandy, ginebra (bebidas con 40° de alcohol) o 2 copas de vino de mesa o 3 cervezas.
5. Actividad física: se clasificó de acuerdo al tiempo que camina en el día y si es en terreno plano o en ascenso. Para los individuos que practican deportes, se interroga sobre el tipo, horas y frecuencia.
6. El estrés emocional se clasificó como: ausente, ocasional, frecuente o permanente.
7. Consumo de drogas: se anotó si consumía o no y el tipo.

8. La medicación se anotó de acuerdo a si estaban recibiendo o no alguna. Se registraron el tiempo que tenían tomándola, la dosis y la periodicidad.
9. Hábitos de alimentación: de acuerdo a ingesta, se clasificaron en: acorde a sus requerimientos (AR); menor a sus requerimientos (MR); excede a sus requerimientos (ER). La ingesta se determinó por consumo semanal de la siguiente manera: una semana tiene 7 días, si el alimento se consume una vez al día la ingesta es 7/7; si es dos veces al día 14/7 y tres veces 21/7 y así sucesivamente.

Evaluación cardiovascular

El grupo de pacientes con EAC tiene, además de la historia común, una historia cardiológica que incluyó:

1. Antecedentes personales y familiares con relación a factores de riesgo cardiovascular.
2. Examen físico y electrocardiograma.
3. Informe de la coronariografía.
4. Tratamiento recibido, mencionando: drogas, tiempo de uso.

b. Grupo control

Al grupo control (donadores sanos voluntarios) se les realizaron: la historia clínica comentada y los exámenes de laboratorio que se describen adelante.

c. Pruebas de laboratorio de los dos grupos:

Obtención de la muestra de sangre.

Se extrajeron a cada individuo con 12 horas de ayuno, después de permanecer 20 minutos sentados, una muestra de 15 mL de sangre por punción venosa con una jeringa estéril desechable. La muestra de sangre se dividió en 4 alícuotas. La primera se colocó en un tubo A de plástico que contenía citrato de sodio

como anticoagulante donde se determinaron el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, fibrinógeno, velocidad de polimerización de la fibrina, factor VII y factor de von-Willebrand. La segunda se colocó en un tubo B sin anticoagulante y con un activador para la determinación de química sanguínea. La tercera se colocó en un tubo de plástico C que contenía EDTA como anticoagulante para determinar valores de citometría hemática y velocidad de sedimentación globular.

El plasma del tubo A se separó en varias alícuotas destinadas al estudio de la velocidad de polimerización de la fibrina. Las muestras se congelaron a -70°C hasta efectuar la prueba. Se realizó en bloques con el fin de disminuir la variabilidad interensayo.

Estudios de laboratorio

La determinación de la hemoglobina, hematócrito, conteo leucocitario, la glucemia, la determinación de creatinina, nitrógeno uréico, proteínas totales, colesterol, triglicéridos se realizó y realizará por métodos convencionales.

Se realizaron pruebas de coagulación: tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) y tiempo de trombina (TT) por métodos convencionales; la dosificación de fibrinógeno por el método de Clauss, determinación de nivel de factor VII-C y del factor de von Willebrand.

Velocidad de polimerización de la fibrina

La muestra de sangre citratada se centrifugó. El plasma pobre en plaquetas se congeló a -70°C hasta la realización de la prueba. Las muestras de los dos grupos de estudio se descongelaron en bloques.

La muestra de plasma se diluyó 1:9 con NaCl 0.154 M; se colocaron 400ul de la dilución anterior en una microcelda de un espectrofotómetro Shimadzu y se

adicionaron 200 uL de trombina bovina (Baxter) a 0.5 UL/mL. La velocidad de polimerización de la fibrina se calcula como la pendiente resultante de graficar los datos de absorbancia contra el logaritmo del tiempo.

J. RECURSOS

- Materiales: hojas de recolección de datos, computadoras con hoja de cálculo, procesador de texto e impresora, expediente clínico, calculadora, programa para realizar los cálculos estadísticos.
- Humanos: una persona para recolección de datos tanto del expediente clínico como del paciente, que en conjunto con otra persona realizaron el análisis de resultados y una persona más para el estudio estadístico.

K. RESULTADOS

Se incluyeron 77 sujetos sanos referidos como sujetos control, voluntarios del banco de sangre, con una edad promedio y desviación estándar de 35.3 ± 12 años, con un porcentaje de sujetos de sexo masculino del 69.9%. Se incluyeron 101 sujetos con enfermedad arterial coronaria definida previamente con una edad promedio de 53.8 años ± 10.4 años y un porcentaje de sujetos de sexo masculino 67.3%. El resto de las características demográficas se encuentran en la tabla 1.

Podemos notar que los dos grupos fueron diferentes con significancia estadística en la edad, antecedente de tabaquismo, en la medición de la cintura en centímetros, el índice cintura/cadera así como en el nivel de presión arterial sistólica y diastólica como era de esperar de acuerdo a lo comentado en estudios previos.

TABLA 1. Descripción demográfica del grupo control y grupo de estudio

	CONTROL n =77	GRUPO EAC n =101	VALOR DE p (ANOVA)
Edad(años)	35.3±12	53.8±10.4	0.0010
Sexo			
Hombres (%)	69.9	67.3	0.6100
Nivel SE (puntos)	28±2	30±2	0.0100
Tabaquismo (%)	40	70	0.0300
Consumo de alcohol (%)			
Nunca	10	12	0.2000
Esporádico	60	55	0.2500
Frecuente	30	33	0.2500
Estrés emocional (%)			
Ausente	10	5	0.3300
Ocasional	70	65	0.3300
Frecuente	15	25	0.0300
Permanente	5	5	0.8000
Prevalencia de DM2 (%)	0	40.6	0.0500
Prevalencia de HAS (%)	0	30	0.0001
Peso (kg)	74.1±15.1	74.46±11.88	0.9480
Talla (m)	1.66±.082	1.65±0.08	0.7270
IMC	26.6±4.96	27.1±3.5	0.6590
Cintura	90.18±10.1	95.8±8.2	0.0001
Cadera	102.2±9.5	102.7±6.6	0.8630
Índice cintura/cadera	0.88±0.074	0.932±.052	0.0001
Presión arterial sistólica	116.9±12.7	127±15.3	0.0010
Presión arterial diastólica	75.3±7.97	78±8.22	0.0800
Presencia de AHF (%)			
IAM	7.8	54.4	0.0010
EVC	6.1	17.2	0.0400
HAS	13.9	30.0	0.0100
DM2	29.6	42.2	0.0200

EAC= enfermedad arterial coronaria, SE= socioeconómico, DM2= diabetes mellitus tipo 2, HAS= hipertensión arterial sistémica, IMC= índice de masa corporal, AHF= antecedentes heredofamiliares, IAM= infarto agudo al miocardio, EVC= evento vascular cerebral.

Cabe notar que el nivel socioeconómico y la presencia de estrés emocional frecuente fueron estadísticamente diferentes, así como la presencia de antecedentes heredofamiliares como: antecedente de infarto al miocardio, evento vascular cerebral, hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus.

La media del porcentaje de actividad del factor de von Willebrand fue de 112±10 en el grupo control y de 108±20% en el grupo de enfermedad arterial coronaria sin diferencia estadísticamente significativa. La media del porcentaje

de actividad del factor VII fue de 105 ± 14 en el grupo control y de $98\pm 19\%$ en el grupo de EAC con diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 2)

TABLA 2. Niveles de fibrinógeno plasmático, velocidad de polimerización de la fibrina, porcentaje actividad del factor de von willebrand, porcentaje de actividad del factor VII, velocidad de sedimentación globular y cuenta de leucocitos

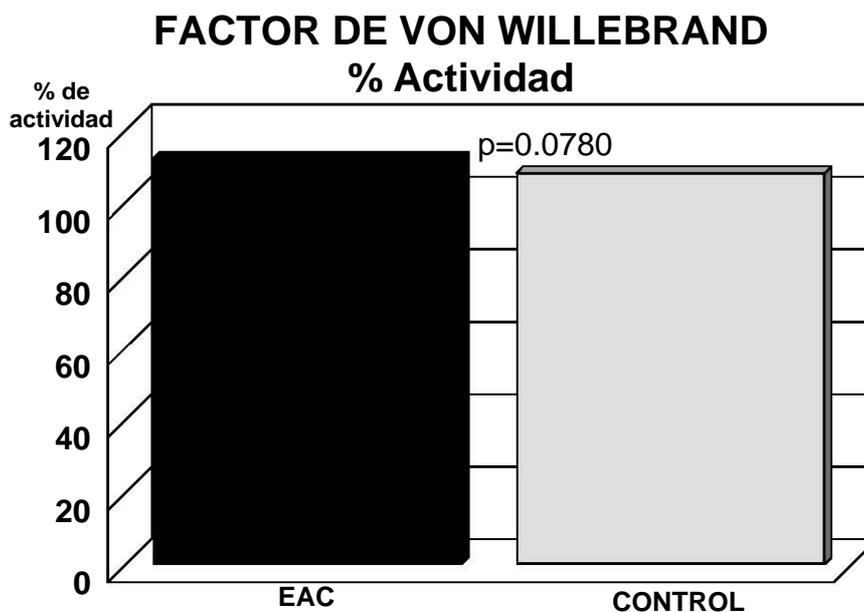
	CONTROL	EAC	VALOR DE p
Fg(g/L) $x\pm Sy$	2.7 ± 0.5	2.9 ± 0.4	0.0340
VPF (seg^{-1}) $x\pm Sy$	0.1505 ± 0.06	0.2058 ± 0.08	0.0010
FvW(%) $x\pm Sy$	112 ± 10	108 ± 20	0.0780
VSG (mm/h) $x\pm Sy$	8 ± 7	10 ± 9	0.0200
FVII(%) $x\pm Sy$	105 ± 14	$98\pm 19^*$	0.0040
Leucocitos (cel $\times 10^3 \times \mu\text{L}$) $x\pm Sy$	6.3 ± 1.6	$6.9\pm 1.6^*$	0.0500

El valor de p fue analizado por ANOVA

Fg= fibrinógeno, VPF= velocidad de polimerización de la fibrina, FvW= factor de von Willebrand, VSG= velocidad de sedimentación globular, FVII= factor VII.

En la figura 1 se observa la diferencia entre los grupos del porcentaje de actividad del factor de von Willebrand.

FIGURA 1. Diferencia en el porcentaje de actividad del factor de von Willebrand entre los grupos.



La media y desviación estándar del valor del fibrinógeno plasmático en el grupo control fue de $2.7 \text{ g/L} \pm 0.5 \text{ g/L}$ en comparación con una media de $2.9 \text{ g/L} \pm 0.4 \text{ g/L}$ del grupo con enfermedad arterial coronaria, cuya diferencia fue estadísticamente significativa.

Se determinó el valor que se encontraba en la percentila 95 del nivel plasmático de fibrinógeno (tabla 3) en el grupo control que resultó en 3.5 gr/dL y se acordó en este valor como el punto de corte para determinar la existencia de un fibrinógeno elevado o normal. El valor fibrinógeno en la percentila 95 en el grupo de estudio fue de 3.8 gr/dL . Se encontró que la prevalencia de sujetos con nivel de fibrinógeno es del 4.3% en comparación con el grupo control que es de 2.1%. Se determinó la razón de momios en 2.05 (IC 95% 0.335-12.5) sin diferencia estadísticamente significativa.

En la figura 2 se muestra la diferencia de los promedios entre los grupos.

FIGURA 2. Diferencia de las medias de las concentraciones de fibrinógeno entre los grupos.

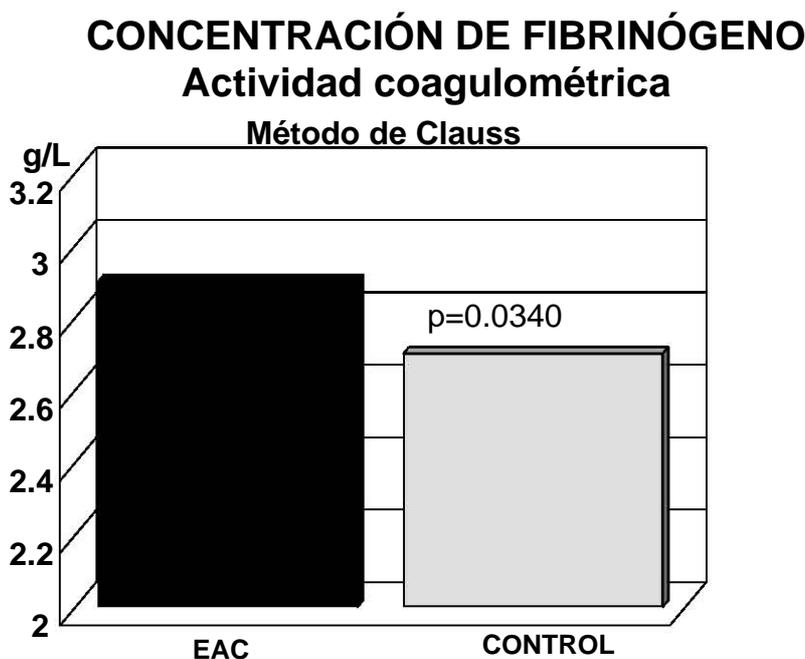


TABLA 3. Prevalencia de nivel de fibrinógeno elevado por arriba de la percentila 95 y razón de momios

Grupo	Percentila 95	Prevalencia de nivel de Fg elevado	Razón de momios (IC 95%)
EAC	3.8 gr/dL	4.3%	2.05 (.335-12.52)*
CONTROL	3.5 gr/dL	2.1%	1

*Sin diferencia significativa con respecto al control.

EAC= enfermedad arterial coronaria, fibrinógeno (Fg)

La media y desviación estándar de la velocidad de polimerización de la fibrina en el grupo control fue de $0.1505 \pm 0.06 \text{ seg}^1$ en comparación con una media de $0.2058 \pm 0.08 \text{ seg}^1$ del grupo con enfermedad arterial coronaria cuya diferencia fue estadísticamente significativa.

Se determinó el valor que se encontraba en la percentila 95 de la velocidad de polimerización de la fibrina (tabla 4) en el grupo control que resultó en $0.28 \pm 0.06 \text{ (seg}^1)$ y se acordó en este valor como el punto de corte para determinar la existencia de una velocidad de polimerización de la fibrina acelerada o normal. El valor de la velocidad de polimerización de la fibrina en el grupo de estudio en la percentila 95 fue de $0.35 \pm 0.06 \text{ (seg}^1)$. Se encontró que la prevalencia de sujetos con una velocidad de polimerización de la fibrina acelerada fue del 25% en comparación con una prevalencia del 4% en el grupo control. Se determinó la razón de momios en 8.2 (IC 95% 2.6-31.2) con diferencia estadísticamente significativa.

TABLA 4. Prevalencia de nivel de velocidad de polimerización de la fibrina acelerada, por arriba de la percentila 95 y razón de momios

Grupo	Percentila 95	Prevalencia de VPF acelerada	Razón de momios (IC95%)
EAC	0.35 seg^1	25%	8.2 (2.6-31.2)*
CONTROL	0.28 seg^1	4%	1

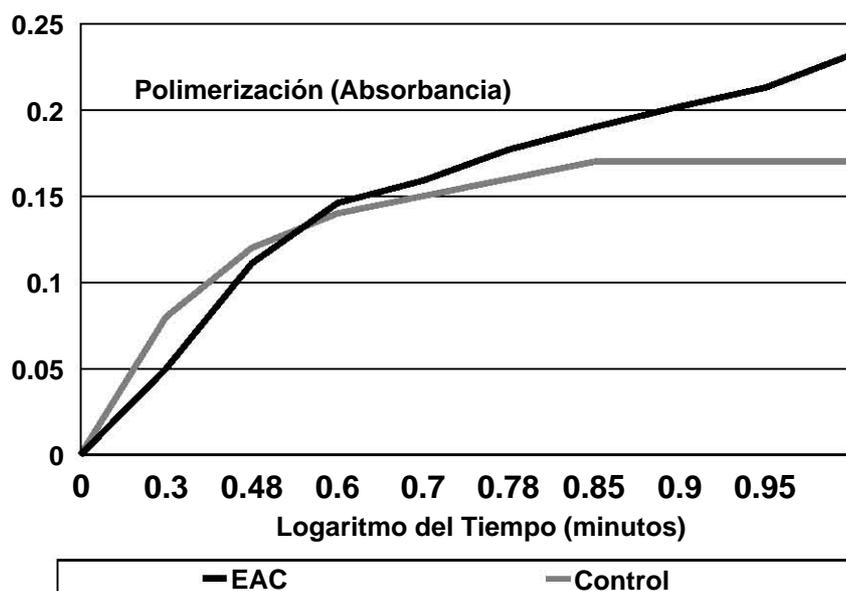
*p=0.0010

EAC= enfermedad arterial coronaria.

En la gráfica de la figura 3 se muestra la diferencia en las velocidades de polimerización entre los dos grupos, expresada como la media de las pendientes de la absorbancia en el tiempo.

FIGURA 3. Diferencia de las medias de las pendientes de velocidad de polimerización de la fibrina entre los grupos.

VELOCIDAD DE POLIMERIZACIÓN DE LA FIBRINA EN ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA



La media y desviación estándar de la velocidad de sedimentación globular en el grupo control fue de 8 ± 7 mm/h en comparación con una media de 10 ± 9 mm/h del grupo con enfermedad arterial coronaria cuya diferencia fue estadísticamente significativa (Figura 4).

Se determinó el valor que se encontraba en la percentila 95 de la velocidad de sedimentación globular (tabla 5) en el grupo control el cual resultó en 20 mm/h. El valor de la velocidad de sedimentación globular en el grupo de estudio en la percentila 95 fue de 36 mm/h. Se consideró el punto de corte reconocido mundialmente para la velocidad de sedimentación acelerada como 9 mm/hr. Se encontró que la prevalencia de sujetos con una velocidad de sedimentación

globular acelerada fue del 12.5% en sujetos del grupo de estudio en comparación con una prevalencia del 4.7% en el grupo control. Se determinó la razón de momios en 2.2 (IC 95% 1.26-3.85) con diferencia estadísticamente significativa.

FIGURA 4. Diferencia de las medias de la velocidad de sedimentación globular entre los grupos.

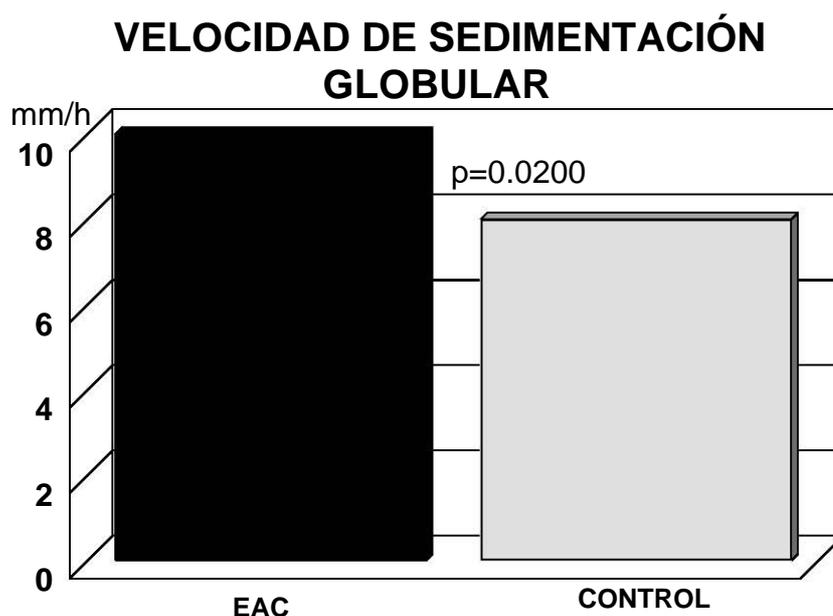


TABLA 5. Prevalencia de velocidad de sedimentación globular aumentada por arriba de la percentila 95 y razón de momios

Grupo	Percentila 95	Prevalencia de VSG aumentada	Razón de momios (IC95%)
EAC	36 mm/h	12.5%	2.67 (.92-7.7)*
CONTROL	20 mm/h	4.7%	1

*p=0.0050 EAC= enfermedad arterial coronaria.

La media y desviación estándar de la cuenta de leucocitos en sangre periférica en el grupo control fue de 6.3 ± 1.6 cel $\times 10^3 \times \mu\text{L}$ en comparación con una media de 6.3 ± 1.6 cel $\times 10^3 \times \mu\text{L}$ del grupo con enfermedad arterial coronaria cuya diferencia fue estadísticamente significativa.

Se determinó el valor que se encontraba en la percentila 95 de la cuenta de leucocitos en sangre periférica (tabla 6) en el grupo control el cual resultó en

9.10 cel $\times 10^3 \times \mu\text{L}$ y se acordó en este valor como el punto de corte para determinar la existencia de una cuenta de leucocitos en sangre periférica elevada o normal. El valor de la cuenta de leucocitos en sangre periférica en el grupo de estudio en la percentila 95 fue de 10.2 cel $\times 10^3 \times \mu\text{L}$. Se encontró que la prevalencia de sujetos con una cuenta de leucocitos en sangre periférica elevada fue del 9.5% en sujetos del grupo de estudio en comparación con una prevalencia del 0.89% en el grupo control. Se determinó la razón de momios en 1.75 (IC 95% .66-4.61, $p = .26$) sin diferencia estadísticamente significativa.

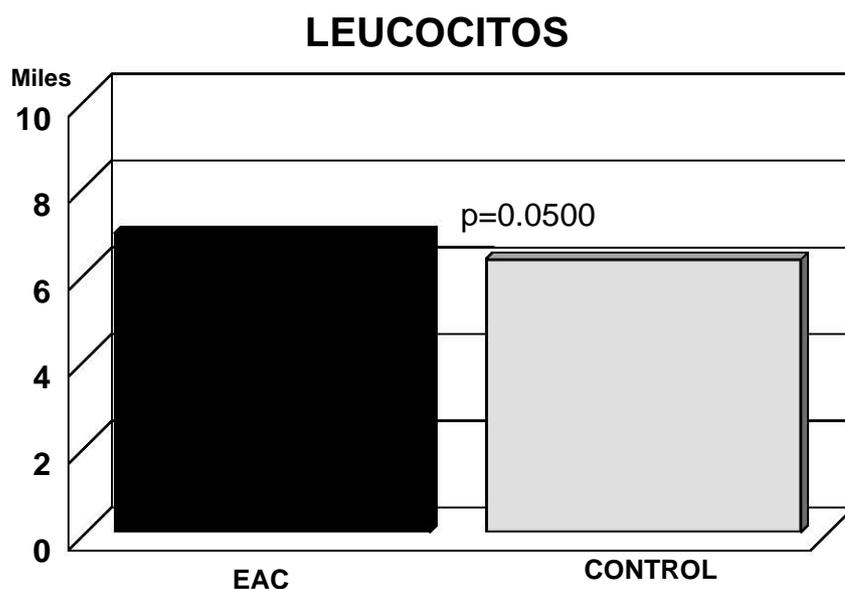
En la figura 5 se muestra la diferencia en la cuenta de leucocitos entre los grupos.

TABLA 6. Prevalencia de cuenta de leucocitos elevada por arriba de la percentila 95 y razón de momios

Grupo	Percentila 95 (cel $\times 10^3 \times \mu\text{L}$)	Prevalencia de leucocitos elevados	Razón de momios (IC 95%)
EAC	10.2	9.5%	1.75(.662-4.6)*
CONTROL	9.10	0.89%	1

* $p = 0.2600$ EAC= enfermedad arterial coronaria.

FIGURA 5. Diferencia de las medias de cuenta de leucocitos entre los grupos.



El resto de los resultados de las medias y desviaciones estándar de las mediciones de la citometría hemática: hemoglobina, hematócrito, cuenta de plaquetas en sangre periférica y volumen plaquetar medio se encuentran descritos en la tabla 7. Se encontró que la media de hemoglobina fue de 15.6 ± 1.4 g/dL en el grupo control a diferencia de lo encontrado en el grupo de sujetos con EAC que fue de 16.1 ± 1.4 g/dL con diferencia estadísticamente significativa. La media de hematócrito en el grupo control fue de $47.1 \pm 3.7\%$ y en el grupo de sujetos con EAC fue de $48.6 \pm 3.9\%$ con diferencia estadísticamente significativa. La media del conteo plaquetario en sangre periférica y el volumen plaquetar medio no fue diferente estadísticamente.

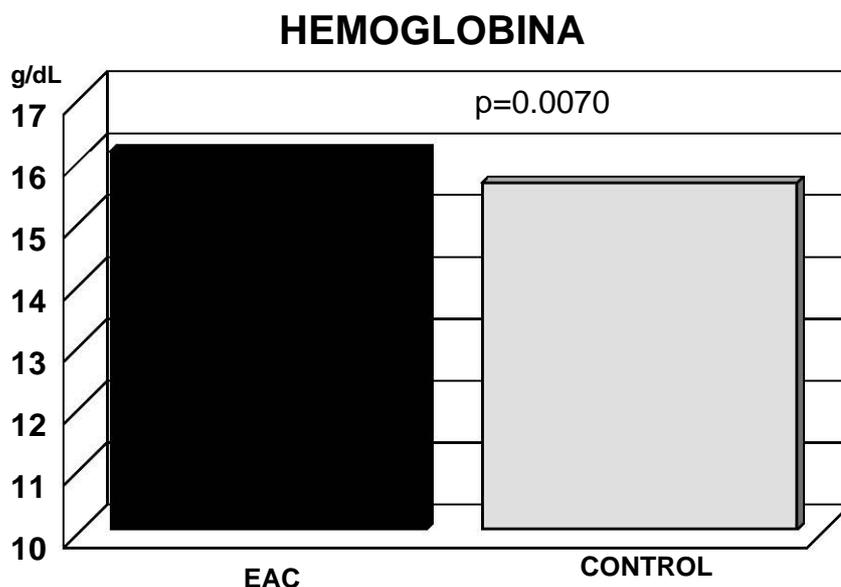
TABLA 7. Niveles de hemoglobina, hematócrito, cuenta de plaquetas en sangre periférica y volumen plaquetar medio

GRUPO	HB (gr/dL) $\bar{X} \pm Sy$	HTO (%) $\bar{x} \pm Sy$	PLAQ (cel $\times 10^3 \times \mu\text{L}$) $\bar{x} \pm Sy$	VPM (fl) $\bar{x} \pm Sy$
CONTROL	15.6 ± 1.4	47.1 ± 3.7	224.5 ± 43.6	10.46 ± 1.5
EAC	$16.1 \pm 1.4^*$	$48.6 \pm 3.9^{\text{II}}$	225.17 ± 49.9	10.35 ± 1.36

* $p=0.0070$, $^{\text{II}}p=0.0060$

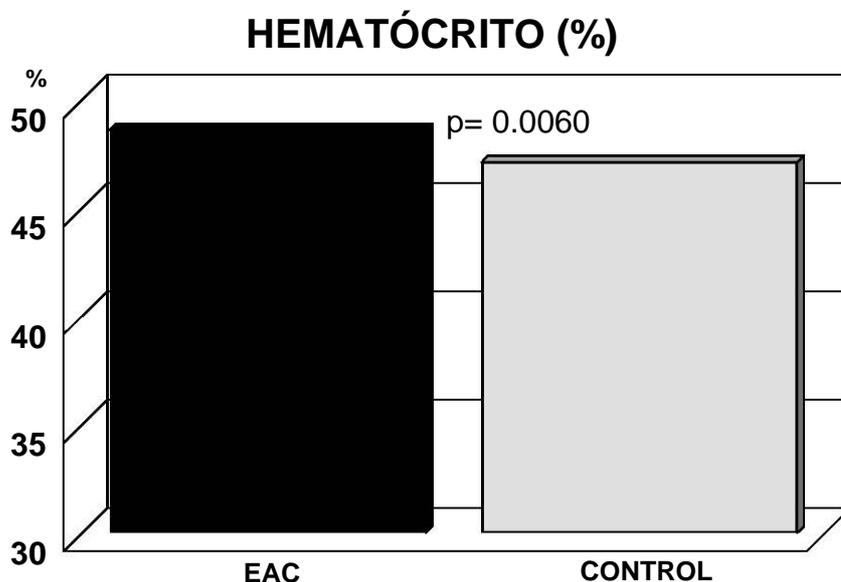
HB= hemoglobina, HTO= hematócrito, PLAQ= plaquetas, VPM= volumen plaquetar medio.

FIGURA 6. Diferencias de las medias de hemoglobina entre grupos.



En las figuras 6 y 7 se muestran las diferencias de la hemoglobina y el hematocrito por grupos.

FIGURA 7. Diferencia de las medias de hematocrito entre grupos.



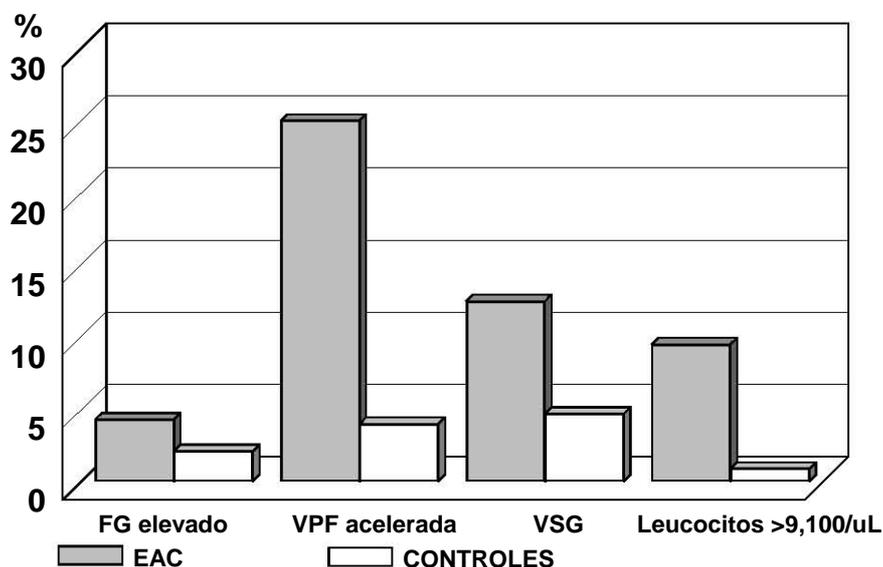
Por el hallazgo tan interesante de la existencia del riesgo de 8.2 veces más de presentar enfermedad cardiovascular dada una velocidad de polimerización de la fibrina acelerada y que este fue altamente significativo en el estudio transversal hasta ahora comentado, realizamos una revisión de la evolución clínica de los pacientes tomando como punto cero el momento del ingreso al estudio y se revisaron los expedientes para determinar la existencia de eventos cardiovasculares definidos como un nuevo infarto al miocardio con elevación del segmento ST, infarto al miocardio sin elevación del segmento ST y angina inestable para tal motivo se encontraron los expedientes de 87 sujetos del grupo de enfermedad arterial coronaria que tenían registro en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”; del total de 100 sujetos ingresados al estudio; de los cuales no se logró obtener información en 23 de ellos porque

no pertenecían a este Instituto, es decir se tuvieron 23% de pérdidas posterior a la toma de los estudios iniciales.

En la siguiente figura se muestra una gráfica que manifiesta la gran diferencia entre las prevalencias de las anomalías en varios parámetros. (Figura 8)

FIGURA 8. Diferencia de las prevalencias de fibrinógeno elevado, velocidad de la polimerización acelerada, velocidad de sedimentación globular acelerada y leucocitos elevados entre los grupos.

PREVALENCIA DE ANOMALÍAS EN DIVERSOS PARÁMETROS



De los 87 sujetos con registro en este Instituto se siguieron al 76%, el resto no volvió a sus consultas al Instituto; el seguimiento fue por un promedio de 5.2 años; con un mínimo de 1 año y un máximo de 8 años.

Se subdividió al grupo de estos sujetos en los que presentaban un valor de la velocidad de polimerización de la fibrina por arriba del punto de corte establecido para determinarla como acelerada y se buscó si habían tenido eventos durante el seguimiento de sus consultas de cardiología habituales.

En la tabla 8 se muestra a los 67 sujetos del grupo de enfermedad arterial coronaria con velocidad a la polimerización a la fibrina normal y su seguimiento a lo largo del tiempo. También se muestra el número de pacientes que no se lograron seguir (pérdidas). Se encontraron 11 eventos en total, lo que representa un 21.2%; contra un total de 41 pacientes sin eventos que representa un 78.8%.

TABLA 8. Seguimiento de sujetos del grupo de enfermedad arterial coronaria con velocidad de polimerización normal

año de seguimiento	n	pérdidas	evento	probabilidad libre de eventos	probabilidad acumulada libre de eventos	probabilidad acumulada de eventos
BASAL	67					
1999-2000	52	15	1	0.981	0.981	0.019
2000-2001	51	1	2	0.962	0.943	0.057
2001-2002	47	4	2	0.959	0.905	0.095
2003-2004	43	4	1	0.977	0.884	0.116
2004-2005	39	4	1	0.975	0.862	0.138
2005-2006	36	3	0	1	0.862	0.138
2006-2007	32	4	3	0.914	0.797	0.203
2007- julio/2007	12	20	1	0.923	0.734	0.266

En la tabla 9 se muestran a los 20 sujetos del grupo con enfermedad arterial coronaria con velocidad de polimerización de la fibrina acelerada y su seguimiento a lo largo del tiempo, también se muestran las pérdidas. Se encontró que 9 sujetos que tenían la velocidad de polimerización de la fibrina acelerada presentaron un nuevo evento cardiovascular de un total de 14, que representan un 64.3% en contra de un total de 5 pacientes que no presentaron eventos en este mismo grupo, que representan un 35.7%.

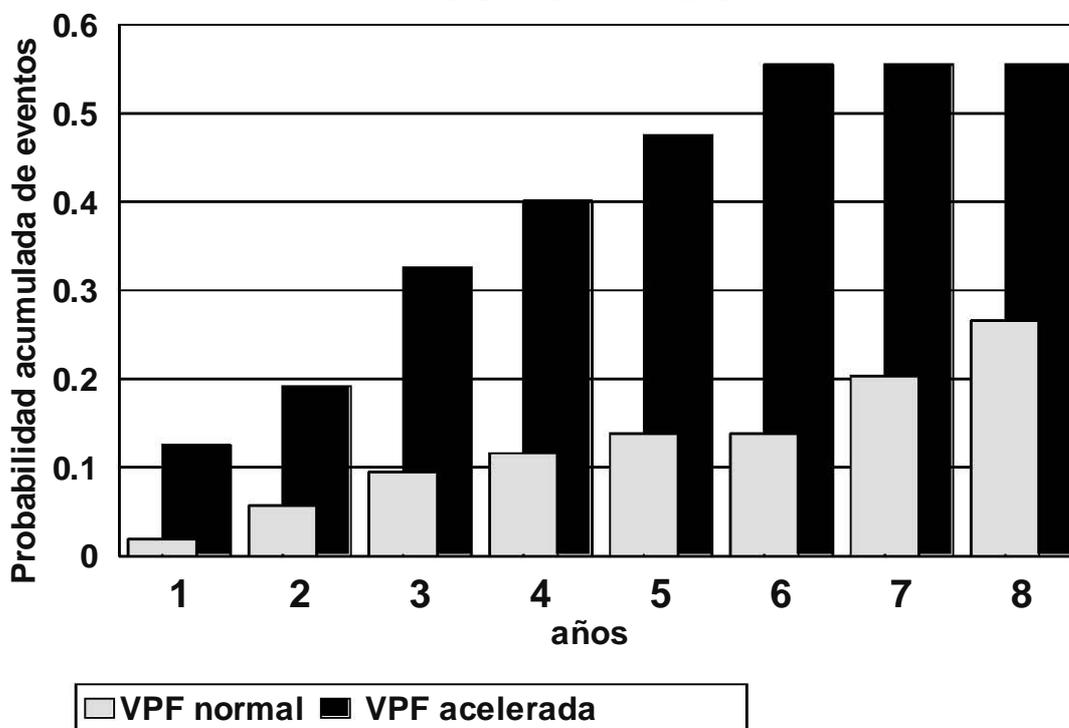
TABLA 9. Seguimiento de sujetos del grupo de enfermedad arterial coronaria con velocidad de polimerización acelerada

año de seguimiento	n	pérdidas	evento	probabilidad libre de eventos	probabilidad acumulada libre de eventos	probabilidad acumulada de eventos
BASAL	20					
1999-2000	14	6	2	0.8750	0.8750	0.1250
2000-2001	12	2	1	0.9240	0.8080	0.1920
2001-2002	10	1	2	0.8340	0.6740	0.3260
2003-2004	8	0	1	0.8890	0.5990	0.4010
2004-2005	7	1	1	0.8750	0.5250	0.4750
2005-2006	6	0	1	0.8570	0.4490	0.5510
2006-2007	4	1	1	1	0.4490	0.5510
2007-julio/2007	0	4	-----	-----	-----	-----

En la figura 9 se muestra el análisis de la probabilidad de los eventos acumulados en los dos subgrupos de pacientes.

FIGURA 9. Análisis de probabilidad de acumulada para presentar nuevos eventos cardiovasculares en sujetos con enfermedad arterial coronaria, con velocidad de polimerización de la fibrina normal y acelerada.

EVENTOS CARDIOVASCULARES ACUMULADOS



Se construyó una curva ROC con diferentes puntos de corte tomando las percentilas 10 hasta la 95, con lo que se obtuvo un área bajo la curva de 0.6. Se tomó como punto de corte el valor de la VPF de 0.28 pues se encontró con una especificidad adecuada del 91% y una sensibilidad del 35%; además este valor representa en el estudio transversal antes comentado el valor en la percentila 95 del grupo control y con este se demostró que el riesgo relativo de 3.05 (IC95%, 11.02-40.4; $p < 0.05$) para presentar un evento futuro en los sujetos con enfermedad arterial coronaria que presentan una velocidad de polimerización de la fibrina acelerada. Se tiene además que la prevalencia de sujetos con VPF acelerada que presentaron eventos fue del 64.3% y la prevalencia de sujetos con VPF normal que presentaron eventos fue del 21.2% esto con una diferencia significativa ($p = 0.003$).

Además la prevalencia de sujetos sin nuevos eventos y con una VPF normal es del 78.8% en contra de un 35.7% de la prevalencia de sujetos sin nuevos eventos y VPF acelerada. Tabla 10

TABLA 10. Tabla de contingencia de sujetos con enfermedad coronaria que desarrollaron un nuevo evento coronario agudo con y sin vpf acelerada

	Número de sujetos que desarrollaron eventos	Número de sujetos que no desarrollaron eventos	
Número de sujetos con VPF acelerada	9 (64.3%)	5 (35.7%)	Total de sujetos con VPF acelerada 14
Número de sujetos con VPF normal	11 (21.2%)	41 (78.8%)	Total de sujetos con VPF normal 52
	Total de sujetos que desarrollaron eventos 20	Total de sujetos que no desarrollaron eventos 46	Total de sujetos 66

$p = 0.03$ (Prueba de Fisher).

VPF= velocidad de polimerización de la fibrina

Considerando el número de pacientes-año de seguimiento calculamos una densidad de incidencia de 15, 000 eventos por 100,000 personas año en el

grupo de sujetos con enfermedad arterial coronaria y VPF acelerada en comparación con 3,500 eventos por 100,000 personas-años en el grupo de VPF normal; con un índice de riesgo de 4.3 (IC 95%, 2.75-6.75, $p < .05$). Esto se propone en la tabla 11.

En la figura 10 se muestra el seguimiento de los pacientes con enfermedad arterial coronaria divididos en los dos subgrupos antes mencionados.

FIGURA 10. Seguimiento a largo plazo de los subgrupos de pacientes con enfermedad arterial coronaria y con velocidad de polimerización de la fibrina acelerada y normal.

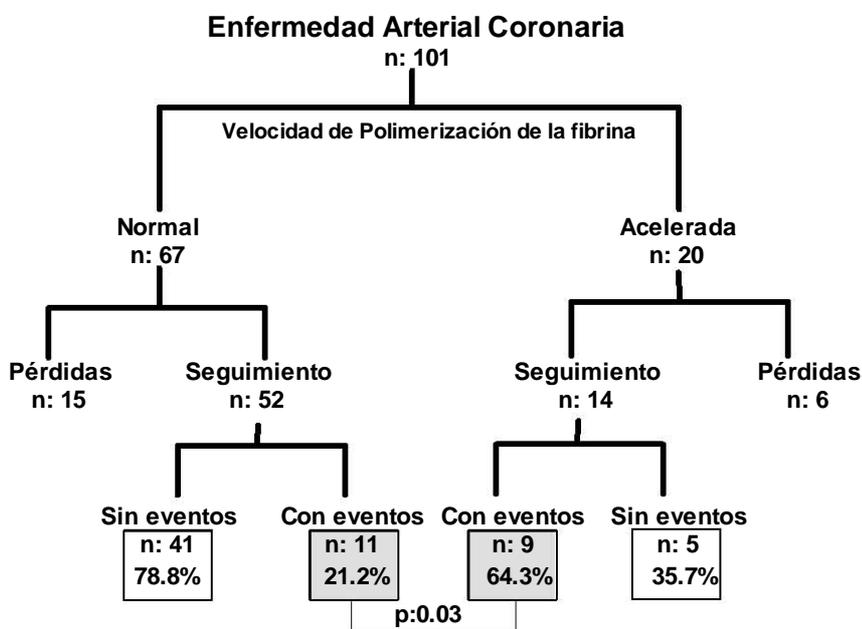


TABLA 11. Número de nuevos eventos, en sujetos con enfermedad arterial coronaria, con y sin velocidad de la polimerización acelerada; numero de pacientes-años de seguimiento por grupo.

	EVENTOS	NUMERO DE PACIENTES AÑOS
EAC y VPF acelerada	9	60
EAC y VPF normal	11	312

EAC= enfermedad arterial coronaria.

Se calculó el riesgo relativo de presentar un nuevo evento cardiovascular ahora subdividiendo al grupo en sujetos con fibrinógeno por arriba de 2.8 g/L,

(considerado así porque es el mejor punto de corte dada la curva ROC) y resultó en 1.7 (IC 95%, .61-4.71, $p=0.09$); y dada la ausencia de significado estadístico no se realizaron el resto de los cálculos.

L. DISCUSIÓN

Son evidentes algunas diferencias entre los sujetos control en comparación con los del grupo de enfermedad arterial coronaria desde la descripción demográfica; éstas podrían influir en algunas de las diferencias encontradas en los parámetros hemostáticos. Sin embargo, se realizó un análisis multivariado con lo que se demuestra que existe independencia del fibrinógeno y de la VPF en relación a la edad y al sexo e incluso entre ellos; es decir, se encontraron como factores de riesgo independientes.

Se encontraron diferencias esperadas entre estos grupos descritas previamente en muchos estudios epidemiológicos tales como la prevalencia de hábito tabáquico, diámetro de cintura, índice de cintura/cadera, prevalencia de antecedentes heredofamiliares para infarto al miocardio, evento vascular cerebral, hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2.

Algunos datos que se buscaron intencionadamente resultaron similares a los descritos en otros estudios como la mayor prevalencia en el grupo de sujetos con enfermedad arterial coronaria de estrés emocional frecuente y nivel socioeconómico bajo diferencias que resultaron significativas desde el punto de vista estadístico.

Hemos encontrado que el nivel del fibrinógeno en sujetos con enfermedad cardiovascular establecida es mayor que el de sujetos sanos (con diferencia estadísticamente significativa) y al tomar el valor por arriba de la percentila 95 del grupo control como punto de corte para considerarlo elevado (3.5 g/dL) se encontró que existe una prevalencia de elevación de los niveles de fibrinógeno del 4.3% en sujetos con enfermedad contra un 2.1% sin enfermedad; con estos valores se calculó una razón de momios de 2.05 (IC 95%, .335-12.52) sin

diferencia estadísticamente significativa. Este resultado concuerda con lo establecido previamente por Meade et al que publicaron en un estudio epidemiológico de una muestra de 1510 sujetos mayores de 40 años que el 2% que murieron por infarto al miocardio en el transcurso de 6 años tenían los valores de fibrinógeno, FVIIc y FVIIIc más elevados que el grupo que no presentó este desenlace⁸²), otros estudios que demostraron esta misma asociación son el Northwick⁸³ (en su primera publicación) Framingham⁸⁴ y el PROCAM⁸⁵, estos dos últimos consideraron los niveles elevados en el tercil alto que correspondió a 3.4 g/L, 3.5 g/L y a 2.9 g/L respectivamente.

Se han reportado recientemente los resultados del estudio Northwick Heart Park Study I,⁸⁶ de un seguimiento a 30 años de un grupo de sujetos inicialmente sin enfermedad arterial coronaria que finalmente presentaron muerte por dicha enfermedad (2295 sujetos), estos fueron evaluados con diversos parámetros hemostáticos desde el inicio y en varios momentos hasta completar el seguimiento comentado; ellos encontraron que el nivel del fibrinógeno y la actividad del factor VIIc se encontraban elevados desde un inicio en el grupo que en un futuro presentó el desenlace (considerado como muerte por enfermedad cardiovascular). La elevación del fibrinógeno y el incremento de la actividad del factor VII persistieron a lo largo del tiempo. En dicho estudio calcularon un riesgo relativo al fibrinógeno por arriba de 3.3 gr/dL, de 1.63 (IC 95%, 1.33-1.99) en hombres contra un 0.75 (IC 95% .04-1.43) en mujeres para morir por causa cardiovascular. Algo similar encontraron con la actividad del VIIc, es decir un riesgo relativo de 1.56 (IC 95%, 1.29-1.88) en hombres y de 1.78 en mujeres.

En nuestro estudio los resultados en relación a los niveles elevados del fibrinógeno y la razón de momios (a pesar de que no se encontró significado estadístico) son similares a dichos reportes; sin embargo, algo interesante es que encontramos a la velocidad de polimerización de la fibrina más acelerada en el grupo de sujetos enfermos en comparación con el grupo de sujetos control, (esta medida en absorbancia contra tiempo, como resultado de una pendiente), $0.1505 \pm 0.06 \text{ seg}^1$ en sujetos sanos en comparación a $0.2058 \pm 0.08 \text{ seg}^1$ en sujetos con la enfermedad, con una prevalencia de este fenómeno anormal en el grupo de enfermos del 25% en comparación con un 4% con el control, esto significa que lo que en realidad incrementa el riesgo es la rapidez con la que se forma la malla de fibrina en lugar de la elevación de los niveles del fibrinógeno en estos sujetos. En nuestro estudio encontramos que el tener una velocidad de polimerización de la fibrina acelerada tiene una razón de momios de 8.2 (IC 95% 2.6-31.25, $p < .05$) para presentar enfermedad cardiovascular en el grupo de sujetos con VPF acelerada en comparación con el control. Esto puede explicar el hecho de no encontrar tan elevado el fibrinógeno en sujetos con enfermedad cardiovascular ya que es posible tener un nivel de fibrinógeno normal pero con un polimerización acelerada es decir funcionalmente anormal. La fibrinogénesis y la fibrinólisis pueden tener diferentes alteraciones en diversos niveles que dependen de algunas variables: la síntesis del fibrinógeno depende del estado funcional hepático, del estado inflamatorio y producción de interleucinas, así como de algunos polimorfismos de la molécula; esos factores al mismo tiempo son capaces de determinar algunas características en la molécula; además de esto, también existen variaciones en la velocidad con la que se polimeriza la fibrina y esto puede

determinar las características de la malla, que se estabilizará gracias al factor XIII; finalmente la sensibilidad o resistencia a la fibrinólisis puede estar determinada tanto por las características de la malla de fibrina resultado de los procesos antes comentados además de la influencia de plasmina, alfa 2 antiplasmina, inhibidor del activador de plasmina 1; niveles de lipoproteína (a), entre otros. Y dado que para la prueba que utilizamos en nuestro laboratorio en la determinación de la velocidad de polimerización de la fibrina, donde usamos trombina para polimerizar directamente al fibrinógeno, ésta valora esencialmente las características funcionales del fibrinógeno, desde la liberación de los fibrinopéptidos hasta la formación de la malla y antes de su estabilización.

En la segunda parte del estudio revisamos los expedientes clínicos después de 8 años de la toma inicial de los parámetros hemostáticos de 87 sujetos con enfermedad cardiovascular del total de 101 pacientes (con una pérdida inicial del 23%, que no tienen registro en este Instituto y que no se lograron localizar); se logró un seguimiento en promedio de 5.2 años con un mínimo de 1 año y máximo de 8 años de seguimiento; periodo en el cual se buscaron nuevos eventos cardiovasculares después de su ingreso al estudio transversal. A esta cohorte de 87 sujetos con enfermedad cardiovascular se le subdividió en dos grupos uno con VPF acelerada de acuerdo al punto de corte establecido previamente y otro grupo con VPF normal. Encontramos en este seguimiento un total de 9 nuevos eventos en sujetos con VPF acelerada de un total de 14 sujetos de este grupo que representa una prevalencia del 64.3% en comparación con un 21.2% en el grupo de VPF normal, siendo significativamente diferente. Se determinó un riesgo relativo de 3.05 (IC 95%,

11.02-40.4, $p < .05$). Esto no se logró encontrar en relación a la elevación del fibrinógeno cuando se utilizó como punto de corte antes comentado para determinarlo como elevado, con un RR de 1.7 (IC 95%, .61-4.71, $p = 0.09$). Esto va de acuerdo con la presencia de una molécula de fibrinógeno con mayor capacidad de polimerizarse. Esto es muy interesante pues en el análisis multivariado se encontró que la VPF no depende del nivel de fibrinógeno, así mismo se encontró esa independencia con los niveles del colesterol total, colesterol de baja y alta densidad y triglicéridos; lo que apoya esta teoría.

En años recientes se han realizado estudios con técnicas de coagulación especiales que evalúan la hemostasia en forma global, estas técnicas como la tromboelastografía (con sangre total) y más recientemente descrita la técnica de potencial hemostático total⁸⁷ (con plasma) que tienen la posibilidad de determinar estados hipercoagulables además de la contribución de la alteración de la fibrinólisis a dichos estados, sin embargo tienen la desventaja de ser poca capacidad de identificar el problema específico. Con la técnica que realizamos en nuestro laboratorio (como hemos comentado antes) tenemos la posibilidad de indicar con precisión el fenómeno anormal en la velocidad de polimerización de la fibrina que estando acelerada sugiere una alteración de la molécula del fibrinógeno más que de su concentración, ya que al adicionar trombina al plasma sin calcio, que es la forma habitual de realizar la prueba, no tenemos la influencia del factor XIIIa que es el responsable de estabilizar la malla de fibrina. Si se adicionará dicho catión podríamos (si continuamos la lectura del cambio en la absorbancia mucho más tiempo) tal vez determinar la contribución y el estado funcional del factor XIIIa e incluso del sistema fibrinolítico, situación que deberá ser tema de investigaciones posteriores. Además se ha descrito

que la velocidad de polimerización de la fibrina y tal vez la calidad de la malla de fibrina dependen más de la liberación del fibrinopéptido A que del B, situación que hemos iniciado a estudiar con un veneno de víbora Batrox que tiene la característica peculiar de liberar sólo el fibrinopéptido A.

Ha existido gran dificultad para encontrar asociaciones, relaciones y contribuciones causales de los diversos factores hemostáticos en la génesis de enfermedad cardiovascular en comparación a lo encontrado con otros factores de riesgo clásicos como la elevación del colesterol de baja densidad o el tabaquismo y parte de la explicación de este fenómeno es que no existen para todas las alteraciones específicas de la coagulación un fármaco que pueda modificarlas y establecer entonces la situación causal. Esto sucede con las estatinas que han ayudado a demostrar la relación causa y efecto de las dislipidemias en la génesis de enfermedad cardiovascular pues al tratarlas esto trae como consecuencia la disminución de la incidencia. Sin embargo existen estudios que pueden correlacionar algunos de estos parámetros como por ejemplo los ensayos que han ocupado anticoagulantes orales como prevención primaria tratando de disminuir la actividad del factor VIIc en donde han encontrado resultados prometedores. Por lo tanto no nos queda duda de que en un futuro próximo se encontrará la forma de modificar la calidad de formación de coágulos para mejorar así la capacidad para destruirlos y disminuir con esto la incidencia de eventos cardiovasculares en situaciones donde los factores de riesgo clásicos no pueden explicar el problema.

En relación a la actividad del factor VIIc encontramos datos que no concuerdan con lo publicado anteriormente, pues el porcentaje de actividad en los controles es de $105 \pm 14\%$ en comparación con un $98 \pm 19\%$ y la diferencia es significativa.

Una probable explicación a este fenómeno es la diferencia étnica en relación al resto de los estudios publicados que han sido básicamente en sujetos caucásicos y es bien sabido que existen diferencias étnicas importantes tanto en niveles como en actividad de varios factores hemostáticos. No se conoce la actividad del factor VIIc entre los diferentes grupos étnicos de México.

Pudimos demostrar también diferencias significativas entre los grupos con un mayor nivel de hemoglobina, mayor hematócrito, mayor cuenta leucocitaria; sin embargo, ninguno de estos contribuyó de manera significativa a incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular motivo por el cual no se presentan sus razones de Momios.

M. CONCLUSIONES

Con este trabajo concluimos que los sujetos con velocidad de la polimerización de la fibrina acelerada tienen mayor probabilidad de tener enfermedad cardiovascular que los que la tienen normal, además de que una vez presente la enfermedad cardiovascular el riesgo de nuevos eventos a lo largo del tiempo aumenta cuando se encuentra este fenómeno.

Nuestros datos sugieren que más que la concentración plasmática de fibrinógeno, es la velocidad con que se convierte a fibrina la que podría contribuir al riesgo cardiovascular. Esto es de suma importancia fisiopatológica, pues es la fibrina la que participa en la agregación plaquetaria y en la estabilidad del coágulo, además de ser parte de las placas de ateroma y participar en la rápida formación de un trombo oclusivo durante los eventos coronarios agudos.

N. ANEXOS

(ANEXO 1)
FACTORES HEMOSTÁTICOS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR
HISTORIA POBLACIONAL

Encuestador: _____ Fecha: día _____ mes _____ año _____

Encuestado

Nombre: _____

Sujeto control _____ Registro de donador _____

EAC _____ Registro en el INC _____

EVC _____ Registro en el INN _____

Fecha de nacimiento: día _____ mes _____ año _____

Edad: _____ Estado civil: Casado _____ Soltero _____ Unión libre _____ Viudo _____

Sexo: M _____ F _____

Raza: B _____ N _____ M _____ A _____

Número de hijos _____ FUR _____

B= blanca N= negra M= mestiza A= amarilla FUR= fecha última menstruación

PROCEDENCIA

Lugar de nacimiento: _____

Domicilio Calle: _____ No. Exterior _____ No. Interior _____

Colonia: _____ CP _____ Ciudad _____

Estado _____ Tiempo de residencia: meses _____ años _____

Lugar de residencia anterior _____

Tiempo: meses _____ años _____

Lugar de habitación: Colonia _____ Suburbio _____ Barrio _____ Rural _____

La calle es de: Tierra _____ Pavimento _____ Cemento _____

VIVIENDA

Residencia _____ Casa _____ Rancho _____

Propia _____ Alquilada _____

Ascensor: Si _____ No _____

Funciona: Si _____ No _____ lo usa: Si _____ No _____

Teléfonos: Domicilio _____ Trabajo _____

Vecino _____

¿Cuántas familias viven en su residencia?

Una sola _____ Más de una _____ Cuántas personas? _____

¿Estas familias se manejan independientes? Si _____ No _____

Tipo de vivienda: Lujo _____ Sin lujo _____ Espacio reducido _____

Condiciones sanitarias: Buenas _____ Deficientes _____ Malas _____

INSTRUCCIÓN

Analfabeta___ Lee y escribe___
 Primaria completa___ Incompleta___ Grado___ Estudiando___
 Media completa___ Incompleta___ Grado___ Estudiando___
 Tec. Media completa___ Incompleta___ Grado___ Estudiando___
 Univ. completa___ Incompleta___ Grado___ Estudiando___

PROFESIÓN

Título:___ Universitario___ Tec. Superior___ Tec. Medio___
 Empleado___ Comerciante o productor___ Obrero especializado___
 Trabajo informal___ Otros___ Ocupación_____
 Lugar de trabajo_____ Tiempo___ Diurno___ Nocturno___
 Horas:___ Desempleado___ ¿Cuánto tiempo?___

TRANSPORTE

Vehículo propio___ Bicicleta___ Público___ A pie___ Distancia_____
 Tiempo de traslado: >1h___ 30 m-1h___ <30m___

INGRESOS

Rentas___ Sueldo___ Informal___ Ganancias/Honorarios___
 Donaciones___ Ninguna___
 Ingreso mensual familiar:_____

ANTECEDENTES FAMILIARES:

Nacionalidad del padre:_____
 Nacionalidad de la madre_____

ECl:	Padre___	Madre___	Hermanos___	Familiar___
ACV:	Padre___	Madre___	Hermanos___	Familiar___
Diabetes:	Padre___	Madre___	Hermanos___	Familiar___
HTA:	Padre___	Madre___	Hermanos___	Familiar___

HÁBITOS NUTRICIONALES

Tipo de alimentos y frecuencia

Proteínas:

Leche___ Completa___ Descremada___ Frecuencia___
 Café con leche___ Café solo___ Frecuencia___
 Carnes: Res___ Frecuencia___
 Cerdo___ Frecuencia___
 Pollo___ Frecuencia___
 Pescado___ Frecuencia___
 Queso: Tipo_____ Frecuencia___

Grasas:

Mantequilla____ Margarina____ Mayonesa____
 Aceite de: Maíz____ Ajonjolí____ Girasol____
 Oliva____ Manteca de cerdo____

Carbohidratos:

Tubérculos____ Granos____ Frutas____ Cereales____
 Azúcar añadida____ Postres____ Vegetales cocidos____ Ensaladas____
 Cebolla____ Ajo____

Sal añadida____

NOTA: Anotar cantidad semanal según instructivo: una vez al día 7/7, dos veces 14/7, tres veces 21/7, etc.

HÁBITOS TABAQUICOS

No fuma____ Exfumador____ Fumador____
 Tipo: Pipa____ Tabaco____ Cigarrillo____
 Cantidad al día: <5____ 6 a 10____ >10____
 Tiempo fumando: >5 años____ <5 años____
 Tiempo sin fumar: >5 años____ <5 años____
 Fumador pasivo: Si____ No____ Tiempo: >5 años____ <5 años____

HÁBITOS ALCOHOLICOS (últimos 3 años)

Tomador____ No tomador____

TRAGOS

	Al día	Semanales	Esporádicos
Whisky	____(U=)	____(U=)	____(U=)
Ron	____(U=)	____(U=)	____(U=)
Vodka	____(U=)	____(U=)	____(U=)
Ginebra	____(U=)	____(U=)	____(U=)
Cerveza	____(U=)	____(U=)	____(U=)
Vino	____(U=)	____(U=)	____(U=)
Otros	____(U=)	____(U=)	____(U=)

Ver instructivo para cantidad

1U= 1 trago whisky, ron, vodka, ginebra (40' alcohol), o 2 copas de vino, 3 cervezas

ACTIVIDAD FÍSICA

Caminar: Si____ No____ En plano____ Subida____
 Tiempo: >1h____ 30-35min____ <30min____
 Manejo de carga pesada Si____ No____
 Deportes: Si____ No____ Tipo:_____
 Frecuencia: Diario____ Esporádico____ Tiempo____

ESTRÉS Nunca____ Ocasional____ Frecuente____ Permanente____

CONSUMO DE DROGAS Si___ No___ Tipo:_____

Frecuencia_____

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

Dolor precordial Si___ No___

Enfermedades inflamatorias crónicas Si___ No___

Infecciones odontológicas Si___ No___

Intervenciones quirúrgicas Si___ No___

Abortos Si___ No___

Otros:_____

MEDICAMENTOS

Calcio antagonistas Si___ No___

Tipo_____ Tiempo_____

Hormonas Si___ No___

Tipo: E___ P___ TE___ TI___ Tiempo_____

Antihipertensivos Si___ No___

Tipo: BB___ AC___ Tiempo_____

Antiinflamatorios Si___ No___

ASA: Si___ No___ Otros_____ Si___ No___

Antiagregantes plaquetarios Si___ No___

Anticonceptivos orales Si___ No___

Anticoagulantes orales Si___ No___

Otros:_____

E=estrógenos, P=progesterona, TE=testosterona, TI=tiroides. BB=beta bloqueadores, AC=antagonistas de calcio.

EXAMEN FÍSICO

Talla___mts Peso___kg Índice de masa corporal medida_____

Medida de muñeca___cms Medida cintura___cms Medida cadera___cms

Tensión arterial: Mx___, Min___, Frec. Cardiaca_____

ECG: Normal___ Anormal___ Anormalidad_____

Código de Minnesota_____

Prueba de esfuerzo: Normal___ Anormal___ Anormalidad_____

EXAMENES DE LABORATORIO

Hg___ Ht___ GB___ VSG___ Glucosa___ Urea___

Creatinina___ Colesterol___ TGR___ HDL___(mg/dL)

VLDL___(mg/dL) LDL___(mg/dL) Prot. Total___(g/dL) TP___

TTP___ TT___ Fibrinógeno___(g/L) Clauss___ Gravimétrico___

**HISTORIA CARDIOVASCULAR
(ANEXO 2)**

Encuestador: _____ Fecha: día _____ mes _____ año _____

Encuestado M _____ F _____ Edad: _____ ID: _____

HISTORIAL AL INGRESO

ANTECEDENTES

Historia familiar de EAC Si _____ No _____
 ¿Quiénes? _____
 ¿A qué edad(es)? _____

Diabetes Si _____ No _____ Tiempo _____ Tipo _____
 Tratamiento: Insulina _____ Hipoglucemiantes _____

Hipertensión arterial sistémica Si _____ No _____ Tratada _____ Controlada _____
 Tiempo: _____

PADECIMIENTO ACTUAL

Infarto al miocardio Si _____ No _____ Tipo: _____
 Primer cuadro _____ Último cuadro _____

Angina de pecho Si _____ No _____ Tipo: _____
 Primer cuadro _____ Último cuadro _____

Trombosis venosa Si _____ No _____ Fecha: _____ Recurrente _____

Trombosis arterial Si _____ No _____ Fecha: _____ Recurrente _____

Trombosis pulmonar Si _____ No _____ Fecha: _____ Recurrente _____

Enfermedad arterial periférica Si _____ No _____ Fecha: _____ Recurrente _____

Enfermedad cerebrovascular Si _____ No _____ Fecha: _____ Recurrente _____

Revascularización coronaria Si _____ No _____ Tipo _____

Revascularización incompleta Si _____ No _____

EXAMEN FÍSICO

Frecuencia cardíaca _____ x min Tensión arterial _____ / _____ mmHg

Electrocardiograma:

Trastornos de conducción Si _____ No _____ Tipo: _____

Zona eléctricamente inactivable Si _____ No _____

Localización _____

TRATAMIENTO

Betabloqueadores Si _____ No _____ Tiempo: _____

Calcioantagonistas Si _____ No _____ Tiempo: _____

Inhibidor de la ECA Si _____ No _____ Tiempo: _____

Aspirina Si _____ No _____ Tiempo: _____

Dipiridamol Si _____ No _____ Tiempo: _____

Clopidogrel	Si___ No___	Tiempo:_____
Anticoagulantes	Si___ No___	Tiempo:_____
Nitratos	Si___ No___	Tiempo:_____
Diuréticos	Si___ No___	Tiempo:_____
Digitálicos	Si___ No___	Tiempo:_____
Antiarrítmico	Si___ No___	Tiempo:_____
Estatina	Si___ No___	Tiempo:_____
Fibrato	Si___ No___	Tiempo:_____
Hipoglucemiante	Si___ No___	Tiempo:_____

(ANEXO 3)

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL ESTUDIO LONGITUDINAL

Nombre _____

Registro _____

Fecha de nacimiento _____

Nuevo evento coronario:

1. Si _____ No _____ Fecha: _____ TIPO _____

2. Si _____ No _____ Fecha: _____ TIPO _____

3. Si _____ No _____ Fecha: _____ TIPO _____

4. Si _____ No _____ Fecha: _____ TIPO _____

5. Si _____ No _____ Fecha: _____ TIPO _____

6. Si _____ No _____ Fecha: _____ TIPO _____

7. Si _____ No _____ Fecha: _____ TIPO _____

8. Si _____ No _____ Fecha: _____ TIPO _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESTUDIO DEL FIBRINÓGENO, LA VELOCIDAD DE POLIMERIZACIÓN DE LA FIBRINA Y OTROS PARÁMETROS ASOCIADOS A ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

México, D.F. a _____ de _____

Estimado paciente:

En el Departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cardiología, estamos realizando un estudio en los pacientes con enfermedad del corazón y con un grupo de individuos sin este problema. El estudio consiste en medir el fibrinógeno, la velocidad de polimerización de la fibrina y otros parámetros, ya que éstos se han asociado a mayor riesgo de nuevos eventos cardiovasculares.

En caso de que usted acepte participar en el estudio se le pide acudir el día de su cita sin haber tomado alimento en las 12 h previas, durante la entrevista se le harán algunas preguntas, se tomará su presión arterial y se medirá su peso, su estatura y la circunferencia de cintura y su cadera. Además se realizará una historia clínica y exploración física.

En caso de que usted no acepte participar en el estudio o retire su participación, la atención como paciente que recibe de esta institución no se verá afectada.

Acepto

Nombre

Firma

Ñ. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Rafael Chávez Domínguez, Jorge A Ramírez Hernández, José Miguel Casanova Garcés. La cardiopatía coronaria en México y su importancia clínica, epidemiológica y preventiva. *Arch Cardiol Mex* 73:105, 2003.
- ² INEGI. Estadísticas Demográficas, 2005.
- ³ Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and economic costs- United States, 1995-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 51:300,2002.
- ⁴ Prescott E, Scharling H, Osler M, et al: Importance of Light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality: A 22 year follow up of 12,149 men and women in The Copenhagen City Herat Study. *J Epidemiol Community Health* 56:702, 2002.
- ⁵ Kurth T, Kase CS, Berger K, et al: Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke* 34:1151,2003
- ⁶ O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn Rj, et al: Hypertension and borderline isolated pressure increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation* 95:1132, 1997.
- ⁷ Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 345:1291, 2001.
- ⁸ Mitchell GF, Moye LA, Braunwald E, et al: Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. *Survival and Ventricular Enlargement. Circulation* 96:4254, 1997.
- ⁹ Libby P, Aikawa M, Schonbeck U: Cholesterol and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta* 1529:299, 2000.
- ¹⁰ Grundy SM, Howard B, Smith S Jr, et al: Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Executive summary: Conference proceeding for healthcare professionals from a special weighting group of the American Heart Association. *Circulation* 105:2231,2002.
- ¹¹ Howard BV, Rodríguez BL, Bennett PH, et al: Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group I: Epidemiology. *Circulation* 105:132, 2002.
- ¹² Gu K, Xowie CC, Harris MI: Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of de U.S. population, 1971-1933. *Diabetes Care* 21:1138, 1998.
- ¹³ Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al: Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: A statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 107:3109, 2003.
- ¹⁴ Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 347:1557, 2002.
- ¹⁵ Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al: Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary Heart disease. *JAMA* 290:898, 2003.
- ¹⁶ Tracy RP. Inflammation markers and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol.* 10:435,1999.
- ¹⁷ Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al: C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 100:96,1999.
- ¹⁸ Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study: Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 144:537, 1996.
- ¹⁹ Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al: Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 17:1121, 1997.
- ²⁰ Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 336:973, 1997.
- ²¹ Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al: C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 99:237,1999.

-
- ²² Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, et al: Haemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris: European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 332:635, 1995
- ²³ Ridker PM: Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 107:363, 2003.
- ²⁴ Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105:1135, 2002.
- ²⁵ Buffon A, Biasucci LM, Iluso G, et al: Widespread coronary inflammation in instable angina. *N Engl J Med* 347:5, 2002.
- ²⁶ Ridker PM, Rifai N, Rose L., et al: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 347: 1557, 2002.
- ²⁷ Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, et al: Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary Heart disease: Prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 288:980, 2002.
- ²⁸ Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N: Novel risk factor for systemic atherosclerosis: A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and Standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 285:2481, 2001.
- ²⁹ Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, et al: Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: Association with different pathologies. *Circulation* 105:2019, 2002.
- ³⁰ Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 265:621,1990
- ³¹ Baumann H, Gauldie J. Regulation of hepatic acute phase plasma protein genes by hepatocyte stimulating factors and other mediators of inflammation. *Mol Biol Med.* 1990;7:147–159.
- ³² Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, et al: relationship between interleukin 6 and mortality in patients with instable coronary artery disease. Effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 286:107, 2001
- ³³ Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, et al: Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 101:1767, 2000.
- ³⁴ Ridker PM, Hennekens Ch, Roitman-Johnson B, et al: Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 351:88, 1998
- ³⁵ Ridker PM, Buring JE, Rifai N: Soluble P selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 103:491, 2001
- ³⁶ Pradhan AD, Rifai N, Ridker PM: Soluble adhesion molecules and prediction of vascular adhesion molecule-1, and the development of symptomatic peripheral arterial disease in men. *Circulation* 106:820, 2002.
- ³⁷ Schonbeck U, Varo N, Lobby P, et al: Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 104:2266, 2001.
- ³⁸ Zhang R, Brennan ML, Fu X, et al: Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* 286:2136, 2001.
- ³⁹ Packerd CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al: lipoprotein –associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary Heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 343:1148, 2000.
- ⁴⁰ Heeschen C, Dimmerler S, Hamm CW, et al: Soluble CD 40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 348:1104, 2003.
- ⁴¹ Wlech GN, Loscalzo J: Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 338:1042, 1998.
- ⁴² Chambers JC, Ueland PM, Obeid OA, et al: Improved vascular endothelial function alter oral B vitamins: An effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine. *Circulation* 102:2479, 2000.
- ⁴³ Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW, et al: Hyperhomocysteinemia alter an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation* 98:1848, 1998.
- ⁴⁴ Poddar R, Sivasubramanian N, DiBello PM, et al: Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemo attractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: Implications for vascular disease. *Circulation* 103:2717, 2001.
- ⁴⁵ Werstuck GH, Lentz SR, Dayal S, et al: Homocysteine induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways. *J Clin Invest* 107:1263, 2001.

-
- ⁴⁶ Hobbs HH, White AL: Lipoprotein (a): Intrigues and insights. *Curr Opin Lipidol* 10:225, 1999.
- ⁴⁷ Danesh J, Collins R, Peto R: Lipoprotein (a) and coronary Heart disease: Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 102:1082, 2000.
- ⁴⁸ Koschinsky ML, Marcovina SM: The relationship between lipoprotein (a) and the complications of diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 40:65, 2003.
- ⁴⁹ Von Eckardstein A, Sculte H, Cullen P, et al: Lipoprotein (a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 37:434, 2001
- ⁵⁰ Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, et al: Role of lipoprotein (a) and apolipoprotein (a) phenotype in atherogenesis: Prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 100:1154, 1999.
- ⁵¹ Luc G, Bard JM, Arveiler D, et al: Lipoprotein (a) as a predictor of coronary Heart disease: The PRIME Study. *Atherosclerosis* 163:377, 2002.
- ⁵² Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K: Hypertriglyceridemic hiperapo B: The unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 135:447, 2001.
- ⁵³ Festa A, D' Agostino R Jr, Tracy RP, et al: Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: The insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 51:1131, 2002.
- ⁵⁴ Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 2:533, 1986.
- ⁵⁵ Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, et al. Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet* 341:1165, 1993.
- ⁵⁶ Juhan-Vague I, Pyke SD, Alessi MC, et al. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Circulation* 94:2057,1996
- ⁵⁷ Junker R, Heinrich J, Schulte H, et al. Hemostasis in normotensive and hypertensive men: results of the PROCAM study. The prospective cardiovascular Munster study. *J Hypertens* 16:917,1998.
- ⁵⁸ Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, et al: Haemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 332:635,1995
- ⁵⁹ Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson D, et al: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 311:501, 1984
- ⁶⁰ Folsom AR, Rosamond WD, Shahar E, et al: Prospective study of markers of haemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation* 100:736, 1999.
- ⁶¹ Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, Stampfer MJ: A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study. *J Am coll Cardiol* 33:1347, 1999.
- ⁶² Danesh J, Collins R, Appleby P, et al: Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary Heart disease: Meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 279:1477, 1998.
- ⁶³ Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, et al: Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: An update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:1368, 1999.
- ⁶⁴ Lee AJ, Fowkes FG, Lowe GD, et al: Fibrinogen, factor VII a PAI-1 genotypes and the risk of coronary and peripheral atherosclerosis: Edinburgh Artery Study. *Thromb Haemost* 81:553, 1999.
- ⁶⁵ Unwin N, Harland J, Fisher W, et al. The epidemiology of fibrinogen in a UK Chinese population. *Blood Coag Fibrin* 5 (Supp2):6, 1994.
- ⁶⁶ Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, et al: Fibrinogen plasma levels in an apparently healthy general population: Relation to environmental and genetic determinants. *Thromb Haemost* 80:805, 1998.
- ⁶⁷ Tracy RP, Yeh JL, Savage PJ, Howard BV. Fibrinogen levels in American Indians are more closely associated with diabetes and diabetic renal disease than with cardiovascular disease: The Strong Heart Study. *Blood Coag Fibrin* 5 (suppl2):8; 1994.
- ⁶⁸ Folsom AR, Wu KK. Epidemiology of plasma fibrinogen. *Blood Coag Fibrin*; 5 (suppl2):7; 1994.
- ⁶⁹ Lee AJ, Lowe GDO, Woodward M, et al: Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease and family history: The Scottish Heart Health Study. *Br Heart J* 69:338; 1993.

-
- ⁷⁰ Bara L, Nicaud V, Tiret L, et al. Expression of a paternal history of premature myocardial infarction of fibrinogen, factor VII:C and PAI-1 in European offspring. The EARS Study. *Thromb Haemostas* 71:434; 1994.
- ⁷¹ Berg K, Kierulf P. DNA polymorphisms at fibrinogen loci and plasma fibrinogen concentration. *Clin Genet* 36:229, 1989.
- ⁷² Thomas AE, Green FR, Kelleher CH et al. Variation in the promoter region of the beta fibrinogen gene is associated with plasma fibrinogen levels in smokers and non-smokers. *Thromb Haemostas* 65:487; 1991
- ⁷³ Lip GY. Fibrinogen and cardiovascular disorders. *QJM* 88:155 ;1995
- ⁷⁴ Mirshahi F, Vasse M, Vincent L, Trochon V, Pourtau J, Vannier JP, et al. Fibrinogen: a vascular risk factor, why? Contributing effect of oncostatin M on both fibrinogen biosynthesis by hepatocytes and participation in atherothrombotic risk related to modifications of endothelial cells. *Ann NY Acad Sci* 936:621;2001.
- ⁷⁵ Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA* 258: 1183; 1987.
- ⁷⁶ Assmann G, Schulte H. Identification of individuals at high risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis*.110(suppl) S11;1994.
- ⁷⁷ Cullen P, Funke H, Schulte H, Assmann G. Lipoproteins and cardiovascular risk: from genetics to CHD prevention. *Eur Heart J*19(supplC):C5, 1998.
- ⁷⁸ Tracy RP. Inflammation markers and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 10:435,1990.
- ⁷⁹ Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost.* 3(8):1894; 2005.
- ⁸⁰ de Pablo P, Ramírez A, Cortina E, et al. Increased fibrin polymerization rate in patients with primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Clin Appl Thromb Hemost.* 9(3):221; 2003.
- ⁸¹ Hong M, Wei W, Li H, et al. Association of fibrin monomer polymerization function, cerebrovascular risk factors and ischemic cerebrovascular disease in old people. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 23(2):131, 2003.
- ⁸² Meade TW, North WRS, Chakrabarti R Et al. Haemostatic function and cardiovascular death: Early results of a prospective study. *Lancet* ii:1050, 1980.
- ⁸³ Meade TW, Brozovic M, Chakrabarti RR et al. Haemostatic function and ischemic Heart disease: Principal results of the Northwick Park Herat Study. *Lancet* ii:533,1986.
- ⁸⁴ Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 258: 1183,1987.
- ⁸⁵ Heinrich J, Schulte H, Balleisen L et al. Predictive value of haemostatic variables in the PROCAM-study. *Thromb Haemostas* 65:815,1991.
- ⁸⁶ De Stavola BL, Meade TW. Long-term effects of haemostatic variables on fatal coronary heart disease: 30 year results from the first prospective Northwick Park Heart Study (NPHS-1). *J Thromb Haemost* 5:461, 2007.
- ⁸⁷ Curnow J.L., Morel-Kopp M.C., Roddie C., et al. Reduced fibrinolysis and increased fibrin generation can be detected in hypercoagulable patients using the overall hemostatic potential assay. 5:528, 2007.