

11205
201
7



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

Hospital de Cardiología "Luis Méndez"

Centro Médico Nacional

Instituto Mexicano del Seguro Social

EL FIBRINOGENO COMO FACTOR DE RIESGO EN LA CARDIOPATIA ISQUEMICA.

Tesis de Postgrado

para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

P r e s e n t a :

Dr. Carlos Eduardo Cancino Rodríguez

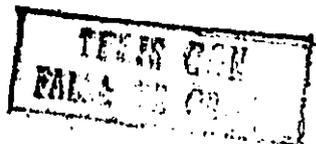
Director de Tesis: Dr. Manuel de la Llata Romero

Profesor Titular del Curso: Dr. Jorge Escudero de la Peña



IMSS

México, D. F.



1988



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.

I N D I C E

	PAGINA
A).- INTRODUCCION Y OBJETIVOS	1
B).- ANTECEDENTES CIENTIFICOS	2
C).- MATERIAL Y METODO	6
D).- RESULTADOS	11
E).- DISCUSION	20
F).- CONCLUSIONES	23
G).- RESUMEN	24
H).- BIBLIOGRAFIA	26

A).- INTRODUCCION Y OBJETIVO

Es bien conocido que el tabaquismo, la hipertensión arterial sistémica, las hiperlipidemias e hiperlipoproteinemias, así como la diabetes mellitus se consideran como factores de riesgo mayor en la cardiopatía isquémica, especialmente por su relación con el proceso de aterosclerosis; sin embargo, no está bien comprendido el papel de la trombo-sis en la etiopatogenia de la enfermedad arterial coronaria.

Al considerar a los factores hemostáticos en la etiología de la cardiopatía isquémica, se ha demostrado hasta el momento, la participación de varios de ellos: FIBRINOGENO, FIBRINA, PLAQUETAS, DAÑO ENDOTELIAL e INTRA ENDOTELIAL, PROSTAGLANDINAS y otros factores que ocasionan activación de los mecanismos de coagulación y fibrinólisis en los procesos de trombogénesis y aterogénesis. La elevación del fibrinógeno sérico produce hiperviscosidad sanguínea que incrementa el riesgo de formación -- del trombo.

El objetivo del presente trabajo es determinar si el nivel sérico elevado de fibrinógeno (superior a 450 - ng/dl) constituye un INDICADOR DE RIESGO CORONARIO, y, g nalizar su comportamiento en relación a los otros factores de riesgo de la cardiopatía isquémica.

B).- ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La cardiopatía isquémica representa el problema de salud más serio de nuestra sociedad contemporánea y el infarto del miocardio es la principal causa de muerte -- hospitalaria. (Braunwald, 1976); a pesar de ello y de -- los grandes avances en el entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad arterial coronaria, el aspecto etiológico permanece aún incierto.

La aterosclerosis coronaria es el principal factor etiológico en la cardiopatía isquémica; sin embargo, el papel de la formación del trombo y el estado de hipercoagulabilidad en relación a la patogénesis, no está bien comprendido.

En 1852 Rokitansky propuso que las placas de aterosclerosis provenían de la organización del trombo, teoría que fué rebatida por Virchow en 1863. Sadohima y Tanaka encontraron depósitos de fibrinógeno y lipoproteínas de baja densidad en las bifurcaciones de las arterias cerebrales, proponiendo un mecanismo similar en las arterias coronarias. Smith y cols. (20) encontraron incremento en las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad y fibrinógeno en las placas de aterosclerosis.

A partir de los tres últimas décadas, tomó nuevo auge el estudio de la participación de los factores hemos-

táticos en la etiología de la cardiopatía isquémica. -
Genton y Steele en 1975, recalcan el papel pivote de las
plaquetas en el proceso de coagulación. Mancada agrega
que los trombocitos pueden contribuir al daño miocárdico
mediante agregación, embolismo, o bien, liberando sustan-
cias que alteran el tono arterial (prostaglandinas).

Wells y Merrill en 1961 así como Burch y dePasquale
en 1962 sugirieron un aumento en la concentración plasmá-
tica de fibrinógeno como predisponente a la formación --
del trombo, por aumento en la viscosidad sanguínea, si--
tuación que corroboró Nicolaidis (15) en 1977. En tanto
que Austrup (1) planteó que los niveles séricos de fibrí-
nógeno revelan un equilibrio entre los procesos trombóti-
ca y fibrinolítico y que en la aterosclerosis, existe -
una alteración dinámica del sistema fibrinolítico en di-
rección a la formación de fibrina. Sharma y cols .(19)
no encontraron esta situación, proponiendo que la eleva-
ción de fibrinógeno es transitoria y responde a causas -
específicas. Pilgeram estableció que el fibrinógeno se
eleva rápidamente y permanece elevado por varios días -
después del infarto agudo del miocardio.

Se ha observado un incremento en los niveles séri--
cos de fibrinógeno como respuesta tisular ante diversos
estímulos como: quemaduras, traumatismos, infecciones, -

cirugía reciente, así como en diversos estados patológicos como son: diabetes mellitus y sus complicaciones, -- discracias sanguíneas, oncopatías, en relación al tabaquismo (8, 13, 21), obesidad, edad avanzada, clase socioeconómica baja (Markowa) y a partir de hace 3 décadas, - se relaciona con la cardiopatía isquémica (infarto del miocardio, muerte súbita y angina inestable) apoyado en varios estudios prospectivos y retrospectivos (5,6,9, 13, 15, 19 y 21). Esta relación no necesariamente implica - un mecanismo causa-efecto (6).

El consumo moderado de alcohol, grupo étnico negro y vegetarianismo se relacionan con niveles bajos de fibrinógeno.

Moade y cols. (Grupo Northwick Park Heart Study) - en forma prospectiva estudiaron a 1,510 pacientes con edades entre 40 y 64 años, con un seguimiento de 33 meses, encontrando fibrinógeno más alto en aquellos pacientes que murieron por causa cardiológica en comparación - con los supervivientes.

Baker y cols. (2) NO encontraron relación entre fibrinógeno sérico elevado y cardiopatía isquémica, ni fibrinógeno-tabaquismo, ampliamente estudiado por Kannel (7 , 8) en Framingham en donde se encontró estrecha asociación, mencionando incluso una estimación entre el 25%

y 50% de la relación tabaquismo con cardiopatía isquémica está mediada por efecto del cigarro sobre los niveles de fibrinógeno, aumentando la tendencia trombótica, para producir finalmente, un evento oclusivo agudo, por lo -- cual sugiere que para disminuir los niveles de fibrinóge no es necesario eliminar otros factores de riesgo coronario especialmente el tabaquismo. El uso de anticoagulantes es tema controvertido. Nakamura y cols. investigaron los niveles de fibrinógeno en pacientes con trombo--sis coronaria que habían recibido anticoagulantes encontrando que NO hubo influencia en la elevación del fibrinógeno que siguió al infarto agudo del miocardio. Mientras que Hampton (5) observó que el uso de anticoagulantes orales redujo el fibrinógeno sérico. Existen va--rios estudios (11) acerca del uso de la aspirina para -contrarrestar la hiperviscosidad sanguínea, en un inten--to de prevención secundaria de la muerte súbita e infar--to del miocardio, con alentadores resultados.

Además del fibrinógeno, otros factores de la coagu--lación involucrados en la etiopatogenia de la cardiopa--tía isquémica son: VIIc, VIIIc (13), X (9), FIBRINOPEP--TIDO A (14), FACTOR VON WILLEBRAND (6) y el INHIBIDOR -RAPIDO DEL ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINOGENO reciente--mente descubierto (6).

C).- MATERIAL Y METODO

En forma PROSPECTIVA se estudiaron los niveles séricos de FIBRINOGENO a un grupo de 40 pacientes con cardiopatía isquémica (infarto agudo del miocardio o angina inestable) que ingresaron de manera casi consecutiva a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología "Luis M^ondez" del Centro Médico Nacional, durante un período comprendido entre el 12 de junio y el 15 de octubre de 1987. El grupo CONTROL se formó - por 10 pacientes sanos.

Los CRITERIOS DE INCLUSION fueron los siguientes:

- A).- Pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares con diagnóstico de infarto - agudo del miocardio o angina inestable (por clínica, electrocardiograma, enzimas y gammagrama cardiaco - con pirofosfatos).
- B).- Menores de 70 años.
- C).- Familiares sanos con edad similar al paciente.

Se consideraron como CRITERIOS DE EXCLUSION:

- A).- Edad mayor de 70 años.
- B).- Padecimientos terminales: insuficiencia renal crónica, cáncer, etc.
- C).- Uso de anticoagulantes.

D).- Antecedente de trauma, cirugía o infección reciente.

E).- Falta de consentimiento para participar en el estudio.

Con el UNIVERSO de 50 pacientes se formaron 3 grupos: El grupo I formado por pacientes isquémicos con infarto agudo del miocardio; el grupo II constituido por pacientes isquémicos con angina inestable y el grupo III fué el grupo control de familiares sanos.

Se DEFINIO a pacientes isquémicos con infarto agudo del miocardio a aquellos con cuadro clínico de infarto del miocardio asociado a cambios electrocardiográficos del tipo de la lesión subepicárdica, con curva enzimática diagnóstica (valor de CPK superior al doble del normal con FRACCION MB superior al 5%), así como gammagrama con pirofosfatos positivo (grado III y IV).

El grupo II correspondió a pacientes isquémicos con angina inestable, es decir pacientes con un cambio en el patrón de la angina o en su variedad de reciente inicio, que ameritaron internamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares. Estos pacientes presentaron cambios electrocardiográficos consistentes en isquemia subepicárdica o lesión subendocárdica o ausencia de ellos, sin elevación enzimática y con gammagrama con pirofosfatos negativo.

El grupo control se integró con individuos sanos, familiares de los pacientes, que tenían una edad similar a ellos, pero sin evidencia clínica de insuficiencia coronaria.

Previo consentimiento y explicación de los fines -- del estudio, a todos se les efectuó un cuestionario que incluía:

- 1.- Ficha de identificación: nombre, edad, sexo, domicilio, teléfono, ocupación.
- 2.- Investigación de factores de riesgo coronario mayores y menores: tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, hipercolesterolemia, hiperuricemia, diabetes mellitus, obesidad, sedentarismo, personalidad tipo - A, uso de anticonceptivos orales.
- 3.- Diagnósticos de ingreso y egreso.

Posteriormente se les tomó una muestra de sangre para determinación de FIBRINOGENO, TIEMPO DE PROTROMBINA, TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA, PLAQUETAS y COLESTEROL, dentro de las primeras 72 horas de su internamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares. El procesamiento de las mismas se llevó a cabo en el Laboratorio de la Unidad.

El FIBRINOGENO se determinó mediante 2 métodos:

A).- Medición en plasma citratado con la Técnica Modificada de Clauss (12).

B).- Técnica del Dr. Guillermo Ruiz Reyes (Fibrinocrito) (10).

Se consideraron como valores normales de 200 a 450 nanogramos/decilitro.

El TIEMPO de PROTROMBINA se midió con el Método de Quick (18), en tanto que el TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA fué determinado en plasma citratado utilizando la - tromboplastina cálcica humano (3, 17). Las PLAQUETAS -- por observación microscópica manual con la Técnica de -- Crecher y Cronkita (4). Finalmente, el COLESTEROL se de terminó con la Técnica de Pearson, Sterna y McGavack (16).

De los 40 pacientes isquémicos, 21 quedaron incluidos dentro del grupo infarto agudo del miocardio: 15 hombres y 6 mujeres con promedio de edad de 56.4 años y edades comprendidas entre los 35 y 69 años. Diecinueve - pacientes conformaron el grupo de angina inestable: 15 - hombres y 4 mujeres, con edades entre 38 y 69 años y media de 53.1 años. Finalmente, el grupo de sanos se formó por 10 sujetos: 4 hombres y 6 mujeres, con rango de - edad entre 28 y 62 años y promedio de 52.3 años. (Tabla No. 1).

El análisis estadístico se realizó mediante las -- pruebas de la chi cuadrada y la T de Student.

TABLA No. 1.

DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES POR GRUPO, SEXO Y EDAD.

UNIVERSO: 50 PACIENTES.

GRUPO	NUMERO	SEXO		EDAD	
		M	F	RANGO	X
I A M	21	15	6	35-69	56.4
A I	19	15	4	38-69	53.1
CONTROL	10	4	6	28-62	52.3

D).- RESULTADOS

De los 50 pacientes estudiados, el fibrinógeno sérico se encontró elevado en 27 (superior a 450 ng/dl), que constituyó un 54%, de los cuales 15 pertenecían al grupo de infarto agudo del miocardio, 9 al grupo de angina inestable y 3 sanos. (Gráfica No. 1).

Los valores promedio y desviación estándar del fibrinógeno por grupos fueron: (Gráfica No. 2).

A).- Infarto agudo del miocardio	605 ± 174 ng/dl
B).- Angina inestable	455 ± 108 "
C).- Ambos (Infarto + angina)	534 ± 164 "
D).- Sanos	397 ± 131 "

El análisis estadístico entre el grupo control y el grupo de infarto agudo del miocardio reveló una diferencia significativa, con $p < 0.001$; mientras que el grupo control comparado con el grupo de angina inestable no tuvo significancia estadística ($p = 0.19$). Los grupos en conjunto de infarto agudo del miocardio más angina inestable comparados con el control, mostraron valores estadísticamente significativos ($p < 0.001$).

La distribución del fibrinógeno sérico elevado por grupos de edad fué la siguiente:

A).- De 30 a 39 años	2 pacientes
----------------------	-------------

B).- De 40 a 49 años	6 pacientes
C).- De 50 a 59 años	11 pacientes
D).- De 60 a 69 años	8 pacientes

(Gráfica No. 3).

La ASOCIACION de fibrinógeno sérico elevado con:

- 1).- TABAQUISMO POSITIVO estuvo presente en 14 pacientes: 10 con infarto agudo del miocardio y 4 con angina inestable, ningún sano. (Gráfica No. 4).
- 2).- COLESTEROL SERICO ELEVADO (superior a 250 mg/dl) se encontró en 9 pacientes: 6 en el grupo de infarto agudo del miocardio, 2 en el grupo de angina inestable y 1 sano. (Gráfica No. 5).
- 3).- TABAQUISMO POSITIVO + COLESTEROL SERICO mayor de -- 250 mg/dl se halló en 6 pacientes: 5 con infarto agudo del miocardio y uno con angina inestable. (Gráfica No. 6).

La ASOCIACION de fibrinógeno elevado con diabetes mellitus se encontró en 6 pacientes (5 con infarto agudo del miocardio y uno con angina inestable); sin embargo, 5 diabéticos tuvieron cifras normales de fibrinógeno.

Dentro del grupo de pacientes portadores de hipertensión arterial sistémica, el fibrinógeno sérico superior a 450 ng/dl estuvo presente en 11 pacientes, en tanto que 12 hipertensos tuvieron fibrinógeno normal.

La asociación fibrinógeno sérico elevado con obesidad se halló en 8 pacientes (6 con infarto agudo del miocardio, 1 con angina inestable y otro más en el grupo -- control); pero 7 obesos resultaron con fibrinógeno normal.

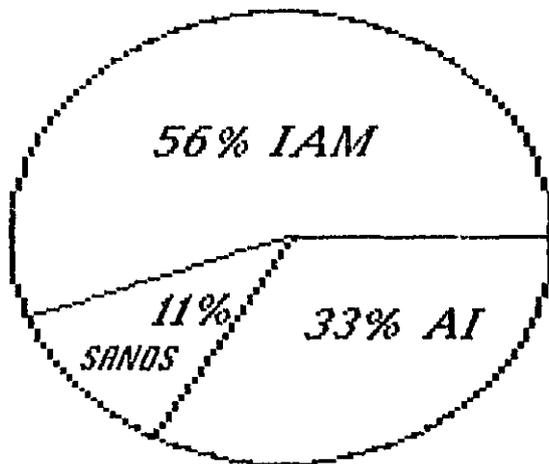
Finalmente, no hubieron diferencias significativas en cuanto al número de plaquetas, ni en los tiempos de coagulación (Tiempo de protrombina y Tiempo Parcial de Tromboplastina) en los diferentes grupos.

GRAFICA No. 1

EL FIBRINOGENO COMO FACTOR DE RIESGO EN LA CARDIOPATIA ISQUEMICA

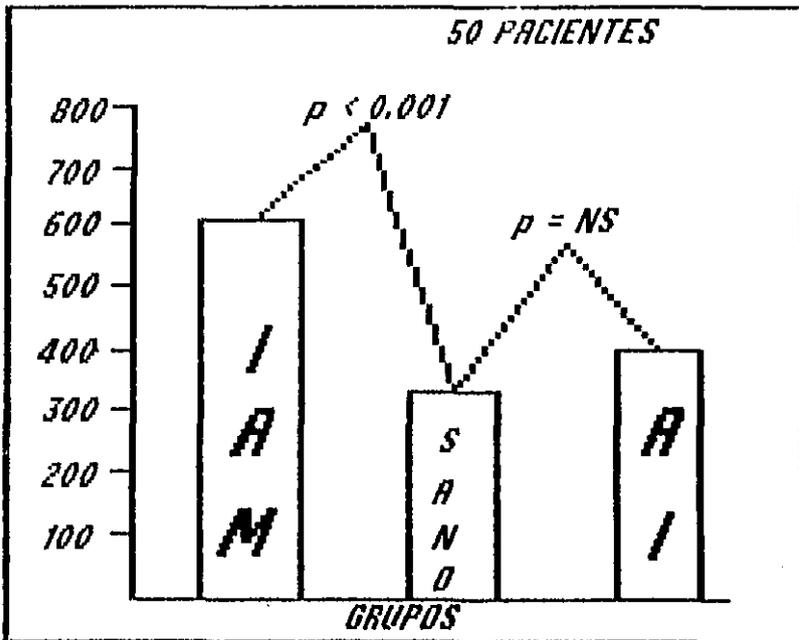
FIBRINOGENO > 450 ng/dl (54% del universo)

50 PACIENTES



EL FIBRINOGENO COMO FACTOR DE RIESGO EN LA CARDIOPATIA ISQUEMICA

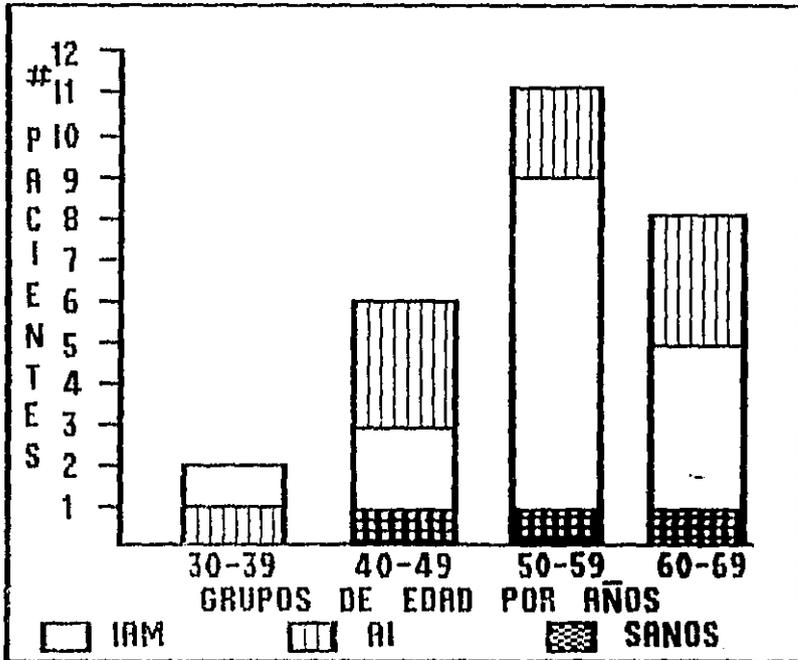
NIVELES DE FIBRINOGENO EXPRESADOS EN NANOGRAMOS/DECILITRO ENCONTRADOS EN LOS DIFERENTES GRUPOS



GRAFICA No. 3

EL FIBRINOGENO COMO FACTOR DE RIESGO EN LA CARDIOPATIA ISQUEMICA

FIBRINOGENO SERICO > 450 ng/dl
DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD

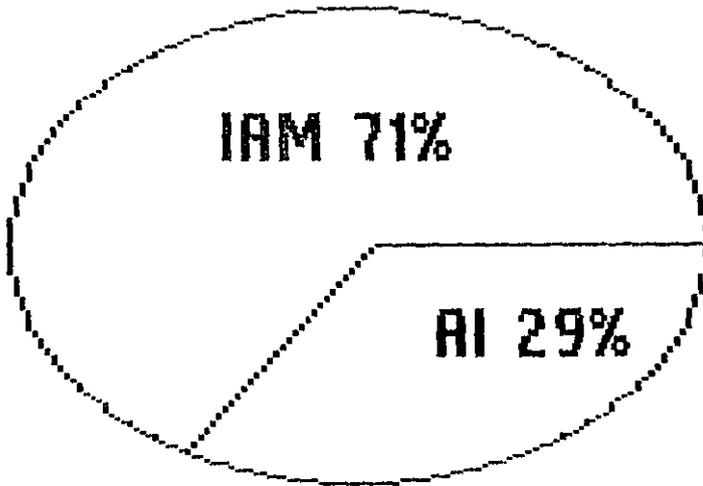


GRAFICA No. 4

EL FIBRINOGENO COMO FACTOR DE RIESGO EN LA CARDIOPATIA ISQUEMICA

FIBRINOGENO > 450 ng/dl

ASOCIACION: TABAQUISMO POSITIVO (52%)



50 PACIENTES

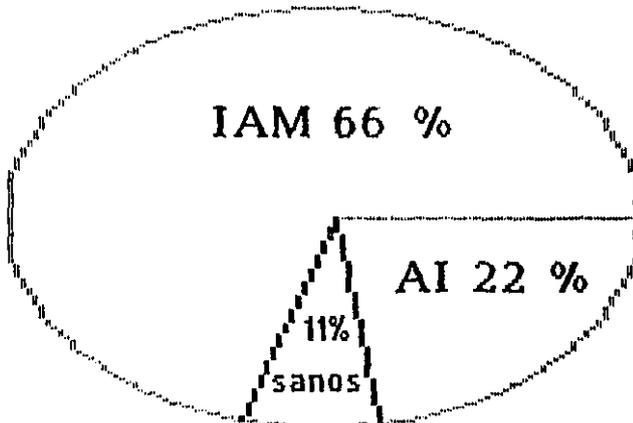
GRAFICA No. 5

EL FIBRINOGENO COMO FACTOR DE RIESGO EN LA CARDIOPATIA ISQUEMICA

FIBRINOGENO > 450 ng/dl

ASOCIACION: COLESTEROL > 250 mg/dl

(33% DEL UNIVERSO)



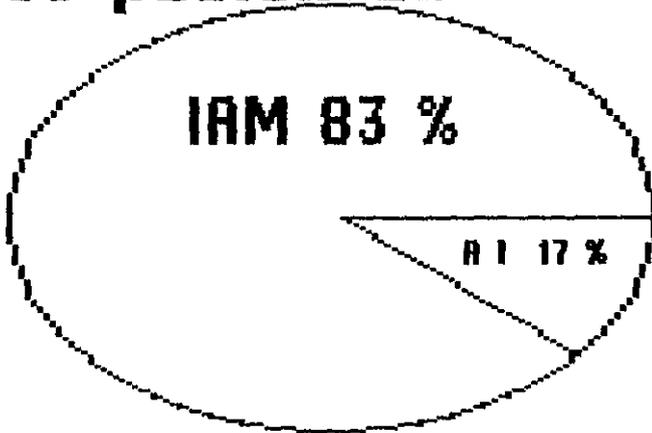
GRAFICA No. 6

**EL FIBRINOGENO COMO FACTOR
DE RIESGO EN LA CARDIOPATIA
ISQUEMICA**

FIBRINOGENO > 450 ng/dl

**ASOCIACION: COLESTEROL > 250 mg/dl
TABAQUISMO POSITIVO** \rightarrow 22%
del
universo

50 pacientes



E).- DISCUSION

Mucho se ha dicho acerca del papel del fibrinógeno - en la cardiopatía isquémica, se menciona que los niveles plasmáticos elevados del mismo aumentan el riesgo de formación del trombo sobre una placa aterosclerosa, a través del aumento en la viscosidad sanguínea, aunque también es conocido que intervienen otros factores que conducen finalmente a la trombosis coronaria, como son: defecto en la íntima, vasoespasmo, alteración local en el balance de prostaglandinas, en el pH, así como en la concentración - de catecolaminas, etc., lo cierto es que aún permanece in cierto el rol del fibrinógeno como factor de riesgo en la cardiopatía isquémica.

Algunos estudios importantes apoyan esta afirmación (5, 6, 9, 13, 15, 19 y 21); sin embargo, en el estudio de Baker (2) no se encontró la relación entre el fibrinógeno elevado y cardiopatía isquémica. En nuestro trabajo, más de la mitad de los pacientes con coronariopatía presentó hiperfibrinogenemia y se encontraron diferencias estadísticamente significativas al confrontar el grupo control - con el grupo de infarto agudo del miocardio y con el conjunto de angina e infarto.

Meade y varios autores más proponen al fibrinógeno - como factor de riesgo coronario aislado, pero es difícil

determinar hasta que grado ejerce su influencia por si -- misma, ya que se asocia con frecuencia a los otros factores de riesgo de la cardiopatía isquémica, especialmente con el tabaquismo e hipercolesterolemia (7,9, 13 y 21). La asociación de fibrinógeno elevado con otros determinantes de riesgo coronario en nuestro trabajo coincidió con otros reportes previos, ya que se asoció principalmente - con el tabaquismo en un 52% de pacientes y en menor porcentaje con la hipercolesterolemia y con la edad.

Con la edad guardó una relación directamente proporcional, con acmé entre los 50 y 59 años.

La hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y obesidad no se relacionaron en forma clara con la - hiperfibrinogenemia.

Otro punto a considerar, es el grado de sufrimiento miocárdico secundario a la insuficiencia coronaria aguda que pudiera provocar elevación del fibrinógeno, puesto - que el fibrinógeno elevado constituye una respuesta inespecífica ante múltiples estímulos: trauma, infección, cirugía reciente, etc.

En virtud de no contar con niveles de fibrinógeno - previos al infarto agudo del miocardio o a la angina inestable, es difícil establecer juicios acerca del comporta-

miento evolutivo del mismo. Nosotros solo hicimos una de terminación, y el tiempo en que se realizó fué variable, aunque sabemos por los estudios de Pilgeram que la elevación del fibrinógeno en el infarto agudo del miocardio ocurre tempranamente y permanece así durante varios días.

F).- CONCLUSIONES

- 1.- El fibrinógeno elevado parece ser un factor contribuyente en el infarto agudo del miocardio y sugiere participación en la angina inestable.
- 2.- Existe asociación entre el fibrinógeno elevado y otros factores de riesgo coronario, especialmente con el tabaquismo y con la edad.
- 3.- La asociación del fibrinógeno elevado con la cardiopatía isquémica no necesariamente tiene una relación -- causa-efecto, y su influencia como factor de riesgo coronario difícil de considerarla en forma aislada, - por lo que su interpretación debe hacerse con cautela, y solamente estudios más amplios en el futuro le darán su ubicación exacta.
- 4.- Existe conocimiento insuficiente acerca de los mecanismos etiopatogénicos involucrados en la cardiopatía isquémica.

G).- RESUMEN

Estudiamos prospectivamente los niveles séricos de fibrinógeno en pacientes isquémicos con diagnóstico de infarto agudo del miocardio (IAM) o angor inestable (AI) mediante datos clínicos, electrocardiográficos, enzimáticos y por gammagrafía con pirofosfatos. Incluimos a 40 pacientes: 21 con IAM y 19 con AI, comparándose los resultados obtenidos en forma individual y conjunta con 10 individuos sanos. Dentro del grupo de IAM se incluyeron a 15 hombres y 6 mujeres con edades de 35 a 69 años (media de 56.4); el grupo de AI de 15 hombres y 4 mujeres con edades de 38 a 69 años (media de 53.1); el grupo control con 4 hombres y 6 mujeres con edades de 28 a 62 años (media de 52.3). A todos los pacientes se les determinaron niveles séricos de fibrinógeno, T.P., T.P.T., plaquetas, colesterol y se interrogaron factores de riesgo coronario a su ingreso. No hubo diferencias significativas en cuanto a niveles de plaquetas ni tiempos de coagulación. El fibrinógeno se encontró elevado (> 450 ng/dl) en 27 pacientes: 15 con IAM; 9 con AI y 3 sanos. Los niveles séricos de fibrinógeno estudiados comparativamente entre el grupo control y los pacientes con IAM fueron de 397 ± 131 vs 605 ± 174 respectivamente ($p < 0.001$). En el grupo control y en el de AI fueron de 397 ± 131 vs 455 ± 108 respectivamente ($p = 0.19$ NS), y entre el grupo control y

el conjunto de AI e IAM mostraron valores de 397 ± 131 vs 534 ± 164 ($p < 0.001$). La asociación de fibrinógeno elevado con tabaquismo estuvo presente en 14 pacientes (10 con IAM y 4 con AI); el colesterol mayor de 250 mg/dl aunado a fibrinógeno elevado se encontró en 9 sujetos: 6 con IAM, 2 con AI y 1 sano. La presencia de colesterol elevado, - fibrinógenos superior a 450 ng/dl y tabaquismo positivo se encontró en solo 6 pacientes (5 con IAM y 1 con AI). El grupo de edad con mayor incidencia de fibrinógeno elevado fué de 50 a 59 años.

CONCLUSION: El fibrinógeno elevado parece ser un factor contribuyente para el IAM y sugiere participación en la AI.

H).- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Austrup T. Role of blood coagulation and fibrinolysis in the pathogenesis of arteriosclerosis. Thrombosis and Atherosclerosis. 1959. 233.
- 2.- Baker IA, Eastham R, Elwood PC: Haemostatic factors - associated with ischaemic heart disease in men aged - 45 to 64 years. Br Heart J 1982; 47: 490-4.
- 3.- Bell WM, Alton HG, A brain extract as a substitute for the platelet suspension in thromboplastin generation - test. Nature. 1954; 124: 880.
- 4.- Brecher G, Cronkite EP. Morphology and enumeration - of human blood platelets. J Appl Physio. 1950; 3: 365.
- 5.- Hampton JW, Mantooth J, Brandt EN, et al. Plasma Fibrinogen Patterns in patients with Coronary Atherosclerosis. Circulation 1966; 34: 1098-1101.
- 6.- Hamsten A, Blombäck M, Wiman B, et al. Haemostatic function in myocardial infarction. Br Heart J 1986; 55: 58-66.
- 7.- Kannel WB: Current Concepts of Coronary Risk Factors. Learning Center Highlights: 1987; 6-12.
- 8.- Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ: Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease. Insights from Framingham Study. Am Heart J 1987; 11 (4): 1006-1010.

- 9.- Korsan-Bengtzen K, Wilhelmsen L, Tibblin G: Blood - coagulation and fibrinolysis in a random sample of - 788 men 54 years old. 2.- Relation of the variables to "risk factors" for myocardial infarction. *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica*. 1972; 28: 99-108.
- 10.- Laboratorio Clinico. Procedimientos. IMSS. 1978; 472-474.
- 11.- Lewis H Jr, Davis JW, Archibald DG, et al.: Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; 306: 396.
- 12.- Hillman RS, Finch C. *Manual de Hematología*. Ed Manual Moderno, S.A. 1977; 275-277.
- 13.- Meade TW, Chakrabarti R, Haines AP, et al.: Haemostatic Function and Cardiovascular Death: Early results of a prospective study. *Lancet* 1980; 1: 1050-1054.
- 14.- Neri Serneri GG, Gencini GF, Carnovali M, et al.: Association between time of increased Fibrinopeptide A levels in plasma and episodes of spontaneous angina: A controlled prospective study. *Am Heart J* 1987; 113: 672-678.
- 15.- Nicoloides AN, Bowers R, Horbourne T, et al: Blood - viscosity red cell flexibility, haematocrit, and - - plasma fibrinogen in patients with angina. *Lancet* - 1977; 11: 943-5.

- 16.- Pearson S, Stern S, McGarack T. A rapid procedure - for the determination of serum cholesterol. J Clin Endocrinology. 1952; 12: 1245.
- 17.- Proctir RR, Rapoport SI. The partial tromboplastin - time with kaolin. Am J Clin Path 1961; 36: 212.
- 18.- Quick AJ. Hemorrhagic Diseases and Thrombosis. Second Ed. 1957.
- 19.- Gueret P, et al. Influence of heparin on left ventricular thrombi formation during the first episode of acute myocardial infarction. A prospective randomized study. (Abstr). J Am Coll Cardiol. 1984; 3: 600.
- 20.- Smith EB, Taples EM, Dietz HS, Smith RH. Role of endothelium in sequestration of lipoprotein and fibrinogen in aortic lesions, thrombi, and graft pseudo-intimas. Lancet 1979; 11: 812-816.
- 21.- Wilhelmsen L, Svandsudd MD, Korsan-Bengtzenk, et al. Fibrinogen as a Risk Factor for Stroke and Myocardial infarction. N Engl J Med 1984; 311: 501-505.