

11201



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

IMSS
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA

3
2ej

**"HIPERFIBRINOGENEMIA COMO POSIBLE
MECANISMO HEMORREOLOGICO DE LA
ANGINA MICROVASCULAR"**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
PATOLOGO CLINICO
P R E S E N T A
DRA. IRMA ISORDIA SALAS

ASESORES: DR. ADOLFO CHAVEZ NEGRETE

DR. RICARDO JAUREGUI AGUILAR



IMSS

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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

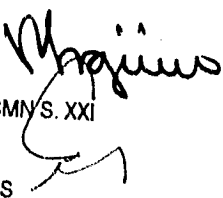
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

TESIS

"HIPERFIBRINOGENEMIA COMO POSIBLE MECANISMO
HEMORREOLÓGICO DE LA ANGINA MICROVASCULAR"

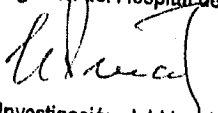
DR. RUBÉN ARGÜERO SÁNCHEZ
Director del Hospital de Cardiología CMN S. XXI



HOSP. DE CARDIOLOGIA
CMN S. XXI
DIV. DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION

DR. ARMANDO MANSILLA OLIVARES
Jefe de la división de Enseñanza e Investigación del Hospital de Cardiología CMN S. XXI.

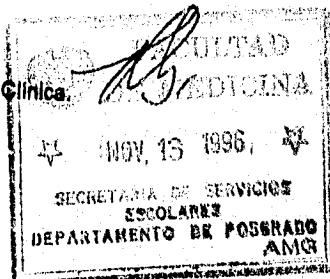
DR. ALONSO PEÑA GONZÁLEZ
Subjefe de la División de Enseñanza e Investigación del Hospital de Cardiología del CMN S. XXI.



DRA. ROSA MA. GARCÍA ESCAMILLA
Titular de la Especialidad de Patología Clínica



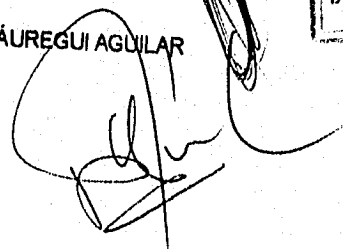
DR. SAMUEL GARCÍA TENA
Profesor adjunto de la Especialidad de Patología Clínica



DR. ADOLFO CHÁVEZ NEGRETE
Asesor de Tesis



DR. RICARDO JÁUREGUI AGUILAR
Asesor de Tesis



ÍNDICE

Agradecimientos	2
Introducción	3
Antecedentes científicos	4
Tabla I	7
Planteamiento del problema	8
Hipótesis	9
Objetivos	10
Material y métodos	11
Crterios de inclusión, no inclusión y exclusión	12
Procedimiento	13
Análisis estadístico	14
Tipo de estudio	14
Resultados	15
Tabla II	16
Tabla III	17
Tabla IV	18
Figura 1	19
Discusión	20
Conclusión	22
Bibliografía	23

AGRADECIMIENTOS

- A Dios por estar siempre a mi lado cuando te he necesitado, y permitirme ahora lograr éste objetivo.
- A mis padres: sr. Salvador Isordia González (†), sra. Ma. del Rosario S. de Isordia (†); a quienes debo lo que soy; por haberme guiado por el camino de la rectitud, con amor y paciencia; a ellos mi amor, respeto y admiración por siempre.
- A mis hermanos: Salvador, Ma. del Rosario, Jesús, Rafaela, Ma de Lourdes (†), por su apoyo, cariño y comprensión.
- A la Dra. Imelda Cervantes Gorayeb, por su ternura y paciencia, para ella mi cariño y amistad.
- A mis compañeros José Roberto y David por su amistad y su entusiasta colaboración en la elaboración de ésta tesis.
- A la enfermera Rita Reyes, por sus palabras de aliento, que me instaron a la superación personal así como profesional.
- Al Dr. Adolfo Chávez Negrete por la incomparable dirección en la elaboración de ésta investigación, por su constante apoyo e invaluable consejos y haber depositado su fe en mí
- Al Dr. Ricardo Jáuregui Aguilar por su valiosa participación en el desarrollo de éste trabajo.
- Al Dr. Armando Mansilla Olivares, por su constante y tenaz enseñanza.
- A la Dra. Rosa Ma. García Escamilla por su apoyo continuo, durante el proceso de mi especialidad.
- A los pacientes, que aceptaron y participaron en el desarrollo de ésta investigación.
- Al personal del Laboratorio Clínico del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, por su desinteresada colaboración durante el desarrollo de éste trabajo.

"SÍNDROME X" E HIPERFIBRINOGENEMIA.

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica es definida desde el punto de vista fisiopatológico, como un desequilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno por el músculo cardíaco. Las dos expresiones clínicas más frecuentes de la cardiopatía isquémica son: el angor pectoris y el infarto del miocardio.

Diversos factores han sido considerados de riesgo para el desarrollo de enfermedad isquémica como lo son: tabaquismo, trastorno en el metabolismo de lípidos e hipertensión arterial esencial, especialmente por su relación con el proceso de aterosclerosis la cual representa el 90% de la cardiopatía isquémica.

La etiología no aterosclerosa del miocardio es menor al 5% y comprende al espasmo coronario y la angina microvascular.

Algunos mecanismos han sido propuestos para esclarecer la etiología del "Síndrome X", siendo hasta este momento desconocida (de ahí su denominación de "X").

En las últimas décadas las investigaciones llevadas a cabo, para tratar de explicar la fisiopatología de esta enfermedad han sido dirigidas a los trastornos hemorreológicos existentes en la microcirculación de dichos pacientes y su posible relación con la aparición y desarrollo de angina microvascular como se ha denominado actualmente.

Se ha podido observar que dichas alteraciones hemorreológicas están condicionadas por la función y/o incremento de algunos elementos sanguíneos en forma especial por el fibrinógeno, debido a su interacción con eritrocitos, leucocitos y plaquetas, así como un incremento directo y proporcional con la viscosidad sanguínea.

El objetivo del presente estudio fue analizar los niveles de fibrinógeno plasmático en los pacientes con síndrome X como parte de un análisis hemorreológico.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El término "síndrome X" fue mencionado inicialmente por Kemp⁽¹⁾ en su comentario editorial al trabajo de Arbogast⁽²⁾, donde se compararon las características clínicas de pacientes con angina y coronarias angiográficamente normales y un grupo similar, pero con estenosis coronaria designándose al primero como un grupo "X" por tener un origen desconocido, siendo propuestos tres mecanismos para tratar de explicar la presencia de la angina:

- a) Una afinidad anormal del oxígeno por la hemoglobina,
- b) Enfermedad oclusiva de pequeños vasos coronarios, y
- c) Error en la técnica angiográfica aunque, ninguno de ellos pudo ser comprobado.

Estudios posteriores en este tipo de pacientes se pudo demostrar una disminución en la respuesta vasodilatadora coronaria, con una prueba de esfuerzo positiva, cuando dichos pacientes fueron sometidos a estrés farmacológico con dipiridamol, obteniéndose una depresión del segmento ST en el electrocardiograma^(3,4).

Diversos mecanismos han sido propuestos para explicar la fisiopatogenia de la "angina microvascular" como lo son: una reactividad vascular anormal o alteración en el metabolismo⁽⁵⁾.

Otra teoría descrita por Maseri⁽⁶⁾ menciona que la presencia de una constricción anormal a través de los vasos prearteriales coronarios es responsable en la disminución de la reserva coronaria en dicho síndrome.

Debido a los hallazgos obtenidos en los pacientes con angina microvascular en relación a una disminución en el factor relajante del endotelio (EDRF), como el óxido nítrico, dicho mecanismo se ha mencionado como causa probable de la disfunción endotelial en los pacientes portadores de "síndrome X"⁽⁷⁾.

La angina microvascular ha tenido otra explicación a través de alteraciones de factores hemostáticos, como el observado en la fisiopatogenia de la enfermedad oclusiva coronaria en

un estudio realizado por el grupo ECAT (European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities) donde se analizaron 3,403 pacientes con angina encontrando una asociación entre los niveles incrementados de fibrinógeno y el porcentaje de oclusión coronaria cuando esta fue superior al 50%(8), otros autores también han mencionado la asociación hemoreológica de este síndrome con cierto tipo de patologías como en el caso de la enfermedad de Raynaud⁽⁹⁾.

El mecanismo probable que explica la asociación del fibrinógeno en la producción de la angina en el "síndrome X" se basa en la intervención de esta proteína como factor hemostático y hemorreológico promoviendo estados de hipercoagulabilidad, trombosis e incremento de la viscosidad sanguínea⁽¹⁰⁾.

La viscosidad de la sangre está condicionada básicamente por el hematocrito, la agregación eritrocitaria, la viscosidad interna de los glóbulos rojos y la viscosidad plasmática⁽¹¹⁾.

Cada uno de estos factores han demostrado su participación directa como riesgo vascular y en especial el fibrinógeno por su presencia frecuentemente elevada en la enfermedad isquémica coronaria⁽¹²⁾.

No obstante de haberse demostrado que los niveles de fibrinógeno son susceptibles de modificación debido a ciertos factores que lo incrementan o disminuyen (TABLA I). A continuación mencionaremos algunas de las características y condiciones las cuales, probablemente sean responsables de las alteraciones hemorreológicas producidas por el incremento de fibrinógeno.

El fibrinógeno es una proteína con elevada masa molecular de aproximadamente 340,000 daltons la cual está sintetizada predominantemente en el hígado, está constituida por tres diferentes tipos de cadenas polipeptídicas; se encuentra aproximadamente en un 80 a 90% de su producto total en el plasma con niveles que oscilan entre 200 y 400 mg/dL y una vida media de 3 a 6 días⁽¹³⁾. El fibrinógeno es sintetizado principalmente bajo un mecanismo de retroalimentación dependiendo de las concentraciones de los productos de degradación del mismo que se encuentran en el plasma, así como de las citoquinas producidas por la actividad

de los macrófagos⁽¹³⁾. Es una proteína de fase aguda, un factor de la coagulación y un cofactor de la agregación plaquetaria⁽¹⁴⁾.

Estudios realizados en forma experimental, han podido demostrar que la existencia de un factor activador de plaquetas (PAF) posee la capacidad de inducir agregación plaquetaria aún en concentraciones extremadamente bajas, la cual está mediada por la unión del fibrinógeno a los sitios específicos de glicoproteínas IIb/IIIa en la membrana plaquetaria, el fibrinógeno forma puentes interplaquetarios los cuales, son mediados por trombospondina y lectinas endógenas las cuales son secretadas por los gránulos plaquetarios⁽¹⁵⁾.

El complejo glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa es un miembro de una gran familia de glicoproteínas que reconocen la secuencia de los aminoácidos ARG-GLI-ASP de las moléculas de fibrinógeno, Factor de Von Willebrand, fibronectina, Vibronectina, los cuales participan de manera importante en el fenómeno de adhesión celular. De igual forma se conoce actualmente, que el fibrinógeno es el principal sustrato de trombina en plasma, por lo que altas concentraciones de dicha proteína incrementan la formación de fibrina y/o producción de un coágulo menos lizable⁽¹⁶⁾.

Estos mecanismos mediados por fibrinógeno resultan ser importantes en la patogénesis de daño isquémico, lo cual puede ser corroborado al observar que niveles incrementados de fibrinógeno limitan de manera importante la función coronaria colateral, la cual preserva el tejido miocárdico de isquemia en pacientes con enfermedad coronaria existente⁽¹⁶⁾.

El fibrinógeno interviene directamente en la lesión aterosclerosa al ser convertido a fibrina y productos de degradación, lo que favorece su unión a proteínas de baja densidad y secuestro de mayor cantidad de fibrinógeno, así como por su intervención en la estimulación proliferación y migración de células musculares lisas⁽¹⁷⁾.

Por lo anteriormente descrito, en la actualidad, el fibrinógeno es considerado como un factor de riesgo importante e independiente para la producción de enfermedad cardiovascular, y por ende condicionante del desarrollo de angina microvascular.

FIBRINÓGENO Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Factores que lo incrementan	Factores que lo disminuyen	Tratamientos
Tabaquismo	Consumo regular de alcohol	Ticlopidina
Edad	Ejercicio regular	Bezafibrato
Raza negra	Ac. grasos polinsaturados	Hemofiltros
Sexo femenino	Reducción de peso	
Menopausia		
Sobrepeso		
Contraceptivos		
Diabetes		
Hipertensión arterial		
Hipercolesterolemia		
Inactividad física		
Estres		
Procesos inflamatorios		

E. Ernst, Ann Med 1994;26:15-22

TABLA I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El mecanismo fisiopatogénico de la angina microvascular coronaria o síndrome X permanece aún por dilucidarse, este padecimiento es más frecuentemente diagnosticado gracias al conocimiento médico y al apoyo de los estudios con los que actualmente contamos, sin embargo el tratamiento no ha sido aún establecido en forma adecuada dado a que existen diferentes postulaciones etiológicas no confirmadas.

La asociación de la angina microvascular y otros padecimientos igualmente difíciles de explicar en su fisiopatogenia como el síndrome de Raynaud, encuentran confluencia en las alteraciones hemorreológicas como la hoy demostrada elevación del fibrinógeno y la viscosidad sanguínea.

Hasta la fecha no existe ningún reporte en la literatura que haya explorado la posible participación del fenómeno hemorreológico, en particular el fibrinógeno y su correlación con la viscosidad sanguínea, para explicar el síndrome X.

¿Existirá relación entre el incremento en los niveles plasmáticos de fibrinógeno y la viscosidad sanguínea en aquellos pacientes con el diagnóstico ya establecido de angina microvascular?

HIPÓTESIS

HO HIPÓTESIS NULA

En la angina microvascular el fibrinógeno se encontrará en niveles plasmáticos similares a los sujetos sanos.

HI HIPÓTESIS ALTERNA

La angina microvascular se encuentra asociada a incremento en los niveles plasmáticos de fibrinógeno (en el cuarto quintil).

OBJETIVO

GENERAL

Demostrar la asociación entre la angina microvascular y la elevación de fibrinógeno.

MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSO DE TRABAJO

Población: Se constituyeron tres grupos de estudio conformados de la siguiente manera:

GRUPO I: Se analizaron 21 pacientes con un promedio de edad de 53 años (28-75), con el diagnóstico de angina pectoris estudiados en el Hospital de Cardiología del CMN S. XXI, por medio de prueba ergométrica positiva para isquemia y angiografía coronaria sin aterosclerosis.

GRUPO II: Fueron estudiados 20 pacientes con edad promedio de 56 años (38-72) con diagnóstico de isquemia miocárdica por aterosclerosis confirmada por electrocardiograma de esfuerzo y angiografía coronaria.

GRUPO III: Constituido por 20 sujetos sanos con edad promedio de 52 años (26-55) con prueba de esfuerzo negativa para isquemia (26-55), (TABLA II, III).

A todos los pacientes del grupo I se les practicó angiografía coronaria epicárdica sin que se encontraran Irregularidades intraluminales por el método tradicional⁽¹⁰⁾, el flujo coronario fue evaluado cuantitativamente por medio de un catéter multipropósito 7 Fr.

En todos ellos la prueba ergométrica presentó supra-infradesnivel del segmento ST en alguna de las etapas de su realización, también se les practicó angiografía coronaria a los pacientes del grupo II, mediante el mismo procedimiento, demostrándose en todos diversos grados de oclusión en uno o más de los vasos estudiados.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. De cualquier edad o sexo, con el diagnóstico coronario gráfico, electrocardiográfico y ergonómico de síndrome x.
2. Que acepten por escrito ingresar al estudio, una vez firmada la carta de consentimiento.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

1. Que presenten cualquier enfermedad, hepática (transaminasas con incremento 3 veces de los valores de referencia) o renal (creatinina superior a 1.9 mg/dL y/o depuración de creatinina menor de 60 mL/min.
2. Que presenten:
 - Hipertensión arterial moderada o severa. (TA diastólica/sistólica mayor de 105/155)
 - Obesidad (Índice de masa corporal superior de 30)
 - Diabetes Mellitus dependiente o no de insulina
 - Que estén bajo tratamiento con ticlopidina, pentoxifilina, esteroides, o hubiera sido sometido a hemodilución en los últimos 15 días previos al estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Retiro voluntario del protocolo por parte del paciente.
2. A criterio del investigador

PROCEDIMIENTO

Previo consentimiento y explicación de los fines del estudio, a todos los pacientes que participaron se les realizó un cuestionario que incluía:

1. Ficha de identificación: nombre, edad, sexo, domicilio y ocupación
2. Investigación de factores de riesgo coronario mayores y menores: hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus insulino o no dependiente, contraceptivos orales, patología agregada a su padecimiento principal, tabaquismo, alcoholismo.

A todos los pacientes pertenecientes al grupo I se les citó al 5° piso del Hospital de Cardiología, Departamento de Investigación y Medicina Interna para toma de muestra, mientras que a los pacientes del grupo II la toma de muestra se realizó durante su estancia hospitalaria.

A todos ellos se les extrajo sangre, la cual fue dividida en 4 alícuotas para cada uno de los siguientes estudios:

- Con EDTA para biometría hemática completa.
- Sin anticoagulante para la obtención de suero el cual fue destinado para la determinación de: glucosa, urea, creatinina y ácido úrico, así como cuantificación de proteínas totales albúmina y globulinas.
- Con citrato de sodio al 3.8% para la determinación de fibrinógeno por método nefelométrico⁽¹⁹⁾.
- Sin anticoagulante obteniéndose suero para medición de lípidos (colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, VLDL).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para comparar los resultados entre los grupos fue aplicada la prueba exacta de Fischer y el riesgo relativo de Odds con su correspondiente intervalo de confianza del 95%, los valores fueron expresados como $X \pm SD$.

TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo, transversal y observacional.

RESULTADOS

Al analizar las características generales de los dos grupos de estudio, no se encontró diferencia significativa en lo que respecta a los parámetros clínicos (Tabla IV); sin embargo al estudiar los resultados de laboratorio, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes con síndrome X y los isquémicos en lo que se refiere a la glucosa 113 ± 40 y 157 ± 67 mg/dL respectivamente ($p < 0.05$, Odds de 4.5 con IC 95%) y fibrinógeno 312 ± 58 y 635 ± 279 mg/dL; respectivamente. ($p < 0.001$); más aún, se encontró una diferencia estadísticamente significativa al comparar exclusivamente entre el fibrinógeno del grupo de síndrome X contra el control (312 ± 58 vs. 245 ± 45 mg/dL) ($p < 0.05$ con riesgo de Odds de 6.25%, con IC 95%) el resto de los parámetros evaluados no tuvieron diferencia estadísticamente significativa.

Al analizar la distribución sectorial en el comportamiento del fibrinógeno en los pacientes con síndrome X y en los enfermos isquémicos, se observa que el 60% de los primeros y el 90% de los isquémicos, rebasaban los 312 mg/dL (cuarto quintil); mientras que ninguno de los sujetos del grupo control, el fibrinógeno se encontró por arriba de esta cifra. (Fig. 1).

TABLA II

GRUPO	NÚMERO	SEXO		EDAD	
		H	F	RANGO	\bar{X}
SÍNDROME X	21	15	6	(28-75)	53
ISQUÉMICOS	20	13	7	(38-72)	56
CONTROLES	20	15	5	(46-559)	52

TABLA III

\bar{X}	SÍNDROME X		CONTROLES		ISQUÉMICOS	
	H	M	H	M	H	M
DIABETES MELLITUS	1	0	0	0	7	3
HTA	9	3	0	0	7	6
TABAQUISMO	5	2	0	0	7	3
SEDENTARISMO	1	4	5	5	6	7
IMC	27.2		26.8		28.1	

TABLA IV

VARIABLES	SÍNDROME X	ISQUÉMICOS
LEUCOCITOS	6,814	7,795
PLAQUETAS	247	301
GLUCOSA	113	158
AC. URICO	5	6.4
FIBRINÓGENO	312	635
COLESTEROL	208	232
TRIGLICERIDOS	160	233
HDL	38	35
LDL	130	150
VLDL	30	43

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

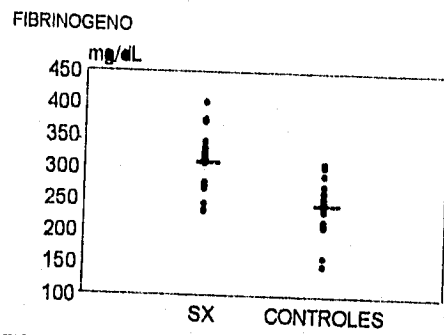


FIG. 1.- Se comparan con valor estadísticamente significativo los valores de la media de fibrinógeno de los pacientes con Síndrome X y los controles ($p < 0.05$)

DISCUSIÓN

El mecanismo fisiopatogénico del síndrome X permanece hasta la fecha desconocido, se trata de una entidad relativamente frecuente entre los pacientes isquémicos en los Estados Unidos (10-15%); diferentes mecanismos vasculares y reológicos han sido propuestos por Marcus⁽²⁰⁾ y Strauer⁽¹³⁾ que conducen a todos ellos a una disminución del flujo microvascular coronario, sin embargo, hasta la fecha, no se han realizado estudios para explorar las alteraciones hemorreológicas en este padecimiento.

Las alteraciones hemorreológicas y su relación con el riesgo de enfermedad vascular coronaria, ha sido explorado por varios autores^(11,21), y es aceptado que los disturbios reológicos de la sangre, y en especial la viscosidad sanguínea son importantes determinantes en el transporte de oxígeno en la microcirculación⁽²²⁾, por otro lado, el fibrinógeno juega un papel importante en la viscosidad plasmática debido a su elevado peso molecular (340 kDa), independiente de intervenir como cofactor en la agregación plaquetaria⁽²³⁾; incluso se ha sugerido que el fibrinógeno es un promotor de aterosclerosis^(24,25), y aunque es una proteína en la respuesta de fase aguda, en múltiples estudios se ha demostrado su constante asociación en la enfermedad vascular periférica⁽²⁶⁾, isquémica cerebral⁽²⁷⁾ y coronaria^(28,29).

El objetivo del presente estudio observacional fue evaluar los niveles de fibrinógeno como parte de un enfoque hemorreológico en un padecimiento cuya fisiopatogenia se encuentra aún en discusión, pero relacionado a trastornos vasculares mixtos como ha sido demostrado en otra microangiopatía no oclusiva como la enfermedad de Raynaud⁽⁸⁾.

La presencia de fibrinógeno por arriba del cuartil superior (> 300mg/dL), con un riesgo de Odds de 6.25, en el 60% de los pacientes con síndrome X, es congruente con un riesgo de cardiovascular demostrado en otras vasculopatías isquémicas⁽²⁷⁾ en donde el fibrinógeno se encuentra por arriba del cuarto quintil.

En este mismo grupo de enfermos, se encontró la relación entre la glucosa elevada de ayuno y la presencia de Síndrome X, ($p < 0.05$ Odds 4.5) lo que parece estar relacionado a la hiperinsulinemia⁽³⁰⁾ como ha sido sugerido por otros autores en el que se ha asociado a la microangiopatía coronaria y la resistencia a la insulina⁽³¹⁾.

Es de llamar la atención la elevada asociación de pacientes isquémicos (90%) y el fibrinógeno elevado (635 mg/dL, Odds ratio de 25, con IC 95%); este hallazgo sin embargo no es sorprendente ya que ha sido demostrado en múltiples estudios colaborativos^(27,28).

Destacamos que este es el primer informe en relación el eslabón que pudiera encontrarse entre la elevación de fibrinógeno como un parámetro hemorreológico y la microangiopatía coronaria o síndrome "X".

CONCLUSIÓN

La relación entre la presencia de síndrome X e hiperfibrinogenemia es innegable, sin embargo, su papel en la fisiopatogenia hemorreológica queda aún por definir, el fibrinógeno parece en cambio, estar asociado a otras variables plasmáticas que en conjunto pueden estar participando con la angina microvascular, estos hallazgos sugieren, pero no lo prueban, que el fibrinógeno por arriba del cuarto quintil en este porcentaje de pacientes estudiados puede estar participando en la fisiopatogenia del síndrome X.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kemp HG. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973;32:375-76.
2. Arbogast R, Bouerassa MG. Myocardial function durin atrial pacing in patients whit angina pectoris and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973;32:257-63.
3. Bugiardini R, Pozzat A, Oltani F, et al. Vasotonic angina: A spectrum of ischemic syndromes involving functional abnormalities of the epicardical and microvascular coronary circulation. *JACC* 1993;22:417-25.
4. Cannon III RO. Sindrome X "Whats in a Name...?". *Circulation* 1989;80:1909-11.
5. Sutsch G, Hess OM, Franzeck UK, et al. Cutaneous and coronary flow reserve in patients whit microvascular angina. *JACC*. 1992;20:78-84.
6. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *JACC*. 1991; 17:499-506.
7. Motz W, Vogt M, Rabenau O, Scheler S, Lückhoff A and Strauer BE. Evidence of endothelial Dysfunction in Coronary Resistance Vessel in Patients With Angina Pectoris and Normal Coronary Angiograms. *Am J Cardiol*. 1991;68:998-1003.
8. ECAT angina pectoris study: baseline associations of haemostatic factor with extent of coronary arteriosclerosis and other coronary risk factors in 3,000 patiens with angina pectoris undergoin coronary angiography. *Eur Hearth H*. 1993;14:8-17.
9. Saner HE, Wurbel H, Gurtner HP et al. Increased peripheral vasoconstrictor reaction upon local cold in patients with coronary heart disease. *Int J. Microcirc Clin Exp*. 1989;8:127-34.
10. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1984; 311:501-5.

11. Ernst E. The role of fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Atherosclerosis*. 1993;100:1-12.
12. Mannucci PM. Recent progress in the pathophysiology of fibrinogen. *Eur Heart J*. 1995;16 (supply A) 25-30.
13. Strauer B-E. The significance of coronary reserve in clinical heart diseases. *JACC*. 1990;15:775-83.
14. Koenig W. Recent progress in the clinical aspects of fibrinogen. *Eur Heart J*. 1995;16: (Supply A) 54-59.
15. Akkerman J-W N. Interaction between The PAF receptor and fibrinogen binding sites on human platelets. *Ginkgolides Chemistry, Biology, Pharmacology and Clinical Perspectives*. 1988.93-102.
16. Smith EB. Fibrinogen, fibrin and the arterial Wall. *Eur Heart J*. 1995;16: (Supply A) 11-15.
17. Russell R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med*. 1986-20488-98.
18. Nava LG, Monteverde C, Jáuregui R, et al. Síndrome X. Signos angiográficos. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1989;59:257-65.
19. Nieuwenhuisen W. Biochemistry and measurement of fibrinogen *Eur Heart J*. 1995;16: (Supply A) 6-10.
20. Marcus ML, Chilian WM, Kanatsuka H, et al. Understanding the coronary circulation through studies at the microvascular level. *Circulation*. 1990;82:1-7.
21. Dintenfass L. Blood Rheology in pathogenesis of the coronary heart diseases. *Am Heart J*. 1969;77:139-47.
22. Dintenfass L, Julian DG, Miller GE. Viscosity of blood in normal subjects and in patients sufferin from coronary occlusion and arterial thrombosis. *Am Heart J*. 1966;71:587-600.

23. Ernst E. Fibrinogen: An important risk factor for atherothrombotic diseases. *Ann Med* 1994;26:15-22
24. Handa K, Kono S, Saku K, et al. Plasma fibrinogen levels as an independent indicator of severity of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1989;77:209-213.
25. Smith EB. Fibrinogen and atherosclerosis. *Wien Klin Wochenschr* 1993;105:417-424.
26. Lowe GDO, Fowkes FGR, Dawes J. et al. Blood viscosity, fibrinogen, an activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial diseases and the normal population in the Edinburgh artery study. *Circulation* 1993;87:1915-20.
27. 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.* 1993;69:336-42.
28. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP et al, Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *JAMA* 1987;258:1183-86.
29. Meade TW, Fibrinogen and ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1995;16 (Supply A):31-5.
30. Saner HE, Wurzel H, Gurtner HP et al. Increased peripheral vasoconstrictor reaction upon local cold in patients with coronary heart disease. *Int J. Microcirc Clin Exp* 1989;8:127-34.
31. Dean JD, Jones CJH, Hutchison SJ, et al, Hyperinsulinaemia and microvascular angina ("syndrome X"). *Lancet* 1991; 227:456-57.
32. Williams B. Insulin resistance: the shape of things to come. *Lancet* 1994;344:521-23.