

11205A
55

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA**

**PAPEL DE LA HIPERFIBRINOGENEMIA EN
PACIENTES CON SINDROME CORONARIO AGUDO
SOMETIDOS A INTERVENCIONISMO CORONARIO
PERCUTANEO Y COLOCACION DE STENT.**

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**P R E S E N T A :
DR. ANDRES MARCOS ROSAS RAMOS**

ASESORES:

**DRA. GABRIELA BORRAYO SÁNCHEZ
DR. ARMANDO MANSILLA OLIVARES**



IMSS

MEXICO, D.F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Argüero

V*B*

Dr. Ruben Argüero Sánchez
Director del Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional SXXI.

[Handwritten signature]

V*B*

Dr. Juan Carlos Necoechea Alva
Jefe de la División de Educación e Investigación Médica
Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional SXXI.

[Handwritten signature]

V*B*

Dr. Rodolfo Castaño Guerra
Titular del Curso de Cardiología
Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional SXXI.

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

ESCUELA DE MEDICINA
U.N.A.M.

V*B*

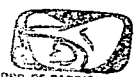
Dr. José Natalio Gutiérrez García
Jefe de Epidemiología del Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional SXXI.

[Handwritten signature]

V*B*

Dr. Joel Estrada Gallegos
Médico Cardiólogo del Servicio de Hemodinamia
Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional SXXI.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



HOSP. DE CARDIOLOGIA
C.A.M. SXXI
COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN EN SALUD

C

A mis padres, Andrés y Mary que gracias a su ejemplo, amor y apoyo incesante, permiten que pueda realizar uno de mis grandes sueños, ser cardiólogo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

D

	Págs
1.- Resumen	1 - 2
2.- Introducción	3 - 6
3.- Objetivos	7
4.- Hipótesis	8
5.- Material y Métodos	9 - 10
6.- Resultados	11 - 25
7.- Discusión	26 - 28
8.- Conclusiones	29
9.- Anexos	30 - 31
10.- Bibliografía	32 - 37

TESIS CON
FALLA DE CUREN

RESUMEN

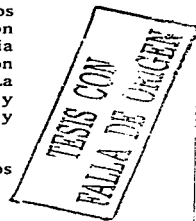
La enfermedad aterosclerótica continúa siendo la primera causa de muerte en Europa y en Estados Unidos (EU), una de sus principales formas de presentación es la "cardiopatía isquémica" (1) manifestándose como síndrome coronario agudo (SCA). Dentro de los SCA, se diagnostican 900,000 casos de infarto agudo miocárdico (IAM) en EU por año, falleciendo 225,000 por dicha causa y más de la mitad de ellos (125,000) no llegan a recibir atención hospitalaria.

La piedra angular en el tratamiento del IAM es recuperar tempranamente el flujo sanguíneo de la arteria coronaria responsable utilizando trombolisis (estudio GUSTO I) (8); sin embargo sólo el 33% logran recibir este tratamiento y de los que recibieron (9) el 5-25% de arterias comprometidas permanecen ocluidas y el 4% tiene flujo subóptimo. Surge como alternativa el intervencionismo coronario percutáneo (ICP) con una tasa de reperfusión entre el 80 -95% (10) mejorando aún más con la colocación de stents (20). Sin embargo el 18 - 32% de pacientes presentan re-estenosis intra-stent (21,22). Porcentaje que disminuye notablemente con el uso de stents cubiertos con rapamicina (26,27). Se describe como factores de riesgo para re-estenosis intra-stent: Diabetes mellitus, disminución del diámetro luminal mínimo del vaso coronario, colocación de múltiples stents, longitud del stent (30,31,33). Hoy en día, se reconoce que el origen de la re-estenosis intra-stent es multifactorial, siendo prioritario buscar otros factores de riesgo y/o pronóstico que sean de utilidad práctica, bajo costo y medición rápida.

Desde 1950, se reconoce al fibrinógeno como factor de riesgo en la cardiopatía isquémica, sobretodo en el infarto miocárdico (45,46). Los estudios iniciales mostraban resultados divergentes; así por ejemplo, Cristal y col (54) observaron que "el nivel sérico de fibrinógeno se incrementa con el infarto miocárdico; siendo muy sensible pero poco específico; no guardando correlación con eventos cardíacos posteriores (muerte, re-infarto y choque cardiogénico). Por otro lado, Ernst y col (39), De Sutter y col (40) Sanchis y col (53), Germing y col (56) señalan que la hiperfibrinogenemia incrementa el riesgo de eventos cardíacos adversos (angina recurrente, infarto miocárdico, re-estenosis intra-stent y muerte).

Los objetivos del trabajo de investigación son: a) Determinar la prevalencia de hiperfibrinogenemia en pacientes con SCA que son sometidos a ICP y colocación de Stent. b) Determinar la repercusión que ejerce la hiperfibrinogenemia sobre los eventos de angina posteriores, IM y muerte cardíaca, en los pacientes que con SCA son sometidos a ICP y colocación de stent. La hipótesis nula fue: La hiperfibrinogenemia en pacientes con SCA sometidos a ICP y colocación de stent carece de relación con eventos de angina posteriores, infarto miocárdico y muerte de origen cardíaco. La hipótesis alterna fue: La hiperfibrinogenemia en pacientes con SCA sometidos a ICP y colocación de stent se relaciona con eventos de angina posteriores, infarto miocárdico y muerte cardíaca.

Se seleccionaron a todos los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares (UCICV) entre el 01 enero 2002 v 31 junio 2003, que



cumplían con los siguientes criterios de: Inclusión : Hospitalizados en la UCICV de este hospital, con el diagnóstico de SCA (angina inestable alto riesgo, IM con elevación ST e IM sin elevación ST) No-inclusión : Trombolizados antes de llegar a este hospital, discrasias sanguíneas, enfermedad inflamatoria intercurrente o síndrome fébril, neoplasia, insuficiencia hepática, miocardiopatías, valvulopatías, enfermedades pericárdicas, insuficiencia renal crónica y falta de localización expediente clínico y Exclusión: Los que no se pudo realizar seguimiento (falta de controles posteriores en este hospital o datos de domicilio y/o teléfono no del paciente no correspondían). Utilizando el "registro de la UCICV" elaborado en base a los pacientes hospitalizados los dos últimos años, se seleccionaron a los pacientes que cumplían con criterios de inclusión, no-inclusión y exclusión, respectivamente. Se procedió a agruparlos en 2 grupos : Grupo A: Pacientes con SCA que fueron sometidos a ICP y colocación de stent, con normofibrinogenemia (fibrinógeno entre 200 – 400mg/dl) y Grupo B : Pacientes con SCA, sometidos a ICP y colocación de stent con hiperfibrinogenemia (fibrinógeno mayor de 400 mg/dl). Se revisó expediente clínicos de pacientes seleccionados, corroborándose los datos obtenidos, obteniéndose además dirección de domicilio y número telefónico de cada paciente. Luego se procedió a "llenar correcta y completamente la hoja de recolección de datos (anexo 1) de cada pacientes. Finalmente se estableció una comunicación personal y/o telefónica con cada paciente, para realización del seguimiento.

Se seleccionaron 127 pacientes, de los cuáles 86 fueron varones (67.72%) y 41 mujeres (32.28%); de los 127, 112 se encontraban vivos (88.19%) y 15 habían fallecido (9.91%). El rango de edad fue 36 a 86 años, con un promedio de 60.9 años. Tuvieron una estancia hospitalaria en UCICV promedio de 4.7 días. Cerca de las $\frac{3}{4}$ partes (91 / 127, 71.65%) de pacientes se hospitalizó con diagnóstico de IM con elevación ST. Los niveles séricos de fibrinógeno tuvieron un rango entre 200 y 989, con un promedio de 393.15. El 57.48% presentó normofibrinogenemia y el 42.52% presentó hiperfibrinogenemia.

Pacientes con hiperfibrinogenemia tenían 3.85 veces más probabilidad (RA:52%) de presentar angina posterior a ICP y colocación de stent; 2.12 veces más probabilidad (RA : 22%) de IM y 2.37 veces más probabilidad (RA : 23%) de presentar muerte de origen cardíaco. Con un nivel de confianza del 95%, sólo se estableció significancia estadística entre hiperfibrinogenemia y eventos de angina e IM posterior a ICP y colocación de Stent.

Las conclusiones son : La prevalencia de hiperfibrinogenemia en pacientes con SCA sometidos a ICP y colocación de stent es del 42.52%. Los pacientes con SCA sometidos a ICP y colocación de stent, que tuvieron hiperfibrinogenemia, presentaron mayor número de eventos de angina (OR: 10.05; IC 4.07 – 25.31; $\chi^2 = 33.4$ y $p < 0.0000001$), infarto miocárdico (OR: 2.41; IC 0.79 – 7.56; $\chi^2 = 2.97$ y $p < 0.08$) y muerte de origen cardíaco (OR : 2.57; IC 0.63 – 11.17; $\chi^2 = 2.20$ y $p < 0.13$).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.- INTRODUCCION.-

La enfermedad aterotrombótica es la primera causa de muerte en Europa y en Estados Unidos (EU), una de sus formas de presentación es la "cardiopatía isquémica". Estadísticas alarmantes (1) señalan que 5 millones de pacientes estadounidenses son valorados por "dolor precordial" en los Servicios de Urgencias de los EU al año..

Aproximadamente 2 millones son diagnosticados de síndrome coronario agudo (SCA), originando un costo entre 100 a 120 billones de dólares por año (2). Dentro de los SCA, se diagnostican 900,000 casos de infarto agudo miocárdico (IAM) en EU por año; falleciendo 225,000 por dicha causa y más de la mitad de ellos (125,000) no llegan a recibir atención hospitalaria (3).

La mortalidad del IAM es cercana al 50% en la primera hora, y más del 75% fallecen el primer día después del infarto (3,4). La piedra angular en el tratamiento del IAM es recuperar tempranamente el flujo sanguíneo de la arteria coronaria responsable, tal como se ha demostrado en diversos estudios, por ejemplo : GUSTO 1: Mortalidad a 30 días, con flujo coronario TIMI III es 3.6%, $p < 0.001$; mientras con flujo TIMI 0-I es 9.5%, $p < 0.0001$) (5,6) concluyéndose que la terapia fibrinolítica reduce la mortalidad (sin trombolisis 12.9% contra 5.9% con trombolisis, $p < 0.001$) (8).

Sin embargo sólo el 33% de pacientes con IAM reciben este tratamiento; debido a que el tiempo de su atención sobrepasa las primeras 6 horas de iniciado el evento (7); a 90 minutos la permeabilidad del vaso coronario con estreptocinasa es de 43 a 64% y con alteplase es de 63 a 79% (6).

El estudio Fibrinolytic Therapy Trialists (FIT) demostró que a pesar de instaurar a tiempo el tratamiento fibrinolítico; el 5 -25% de las arterias comprometidas permanecen ocluidas y el 4% tienen flujo subóptimo. Aún con reperusión existe isquemia recurrente en 15 a 30% de los casos y se asocia a ictus hemorrágico en 4/1000 pacientes tratados (9).

El intervencionismo coronario surge como alternativa al tratamiento trombolítico para la reperusión mecánica. La angioplastia coronaria percutánea (ACTP) muestra una tasa de reperusión del vaso coronario entre el 80 al 95% (10). Sin embargo se reporta isquemia recurrente temprana (mayor al 15%) después de un procedimiento exitoso (11,12), estenosis tardía en el 30 a 50% de casos (13,14,15,16), requiriendo nueva revascularización en los próximos seis meses a la primera ACTP (17,18,19) y la disponibilidad es limitada a hospitales de alto nivel.

Desde el primer reporte del uso de stent en el infarto agudo miocárdico en 1991; existen numerosas publicaciones que comparan angioplastia coronaria con o sin uso de stent en el IAM, destacando el estudio multicéntrico PAMI Stent pilot (20) en el cual 240 pacientes (77%) de 312 con IAM se les colocó Stent en el vaso coronario responsable con "características apropiadas" (diámetro entre 3 a 4 mm y ausencia de excesiva calcificación o tortuosidad) siendo exitoso y obteniéndose flujo TIMI III en el 98% de casos . el 93.7% estuvo libre de eventos cardíacos a 30 días y 83.3% a 6 meses.

TRUST COPY

mortalidad hospitalaria fue de 0.8%, isquemia recurrente 1.7%, re-infarto antes del alta hospitalaria 3.5% y a 30 días de seguimiento no se documentó muertes ni re-infarto adicional.

A pesar del mejoramiento en la calidad y variedad de stents, se continua presentando una alta tasa de re-estenosis (21,22), entre el 18 y 32%, jugando un papel importante la proliferación neointimal intra-stent. En la actualidad, se han desarrollado stents cubiertos con fármacos que reducen la proliferación neointimal, la liberación de citoquinas y el factor de crecimiento que media la liberación de linfocitos y células musculares lisas (23,24,25), destacando el uso de stents cubiertos con rapamicina (estudio SIRIUS) no observándose re-estenosis comparado con los stents convencionales a 6 meses (0% contra 26.6%, $p < 0.001$) (26,27) y esta virtualmente ausente a 1 año de seguimiento angiográfico (3% contra 27%, $p < 0.001$) (28). De igual forma stents cubiertos con Placitaxel (estudio ASPECT) tuvieron una re-estenosis del 4% contra 27% de stents convencionales a 6 meses de seguimiento (29).

Se describe como factores de riesgo para la re-estenosis intra-stent (30,31.): Diabetes mellitus (OR 1.86, IC 95%, 1.56-2.16), disminución del diámetro luminal mínimo del vaso coronario (OR: 1.81, IC 95%, 1.55-2.06), colocación de múltiples stents (OR: 1.81, IC 95%, 1.55-2.06), longitud del stent (47.2%, $p < 0.01$). Sin embargo debido a que su origen es multifactorial es prioritario buscar otros factores de riesgo y/o factores pronósticos de re-estenosis intra-stent que sean de utilidad práctica, bajo costo y medición rápida.

El fibrinógeno, es una glucoproteína plasmática que participa en la vía común de la coagulación (32,33), formando el coagulo insoluble de fibrina en 3 etapas : a) Excisión hidrolítica de los enlaces arginina - glicina de los fibrinopéptidos A y B, liberados de trombina a partir de las cadenas alfa y beta para formar monómeros de fibrina, b) Formación espontánea de polímeros de fibrina a partir de monómeros de está y c) Estabilización de polímeros de fibrina con factor XIIIa. El fibrinógeno es considerado el "Factor I" de la coagulación (33) participa en la agregación plaquetaria y es considerado el mayor determinante de la viscosidad plasmática

El fibrinógeno interactúa con "superficies biológicas" en forma *no específica* (con el glycocalix de las membranas celulares) y *específica* (con receptores de integrinas, glucoproteínas IIb/IIIa) (34,36). Las interacciones no específicas ocurre en las "superficies vasculares patológicas" como los lípidos hidrofóbicos de la placa inestable y materiales protésicos (stents vasculares, filtros e injertos vasculares). La interacción específica, quizás más importante, es con glucoproteínas IIb/IIIa , receptor plaquetario, originando un cambio en la conformación y favoreciendo la inclusión del fibrinógeno dentro de gránulos plaquetarios (necesario como cofactor de agregación y liberación). Sólo es necesario una pequeña cantidad de fibrinógeno en la superficie plaquetaria para activar plaquetas. Después de la activación plaquetaria, las glucoproteínas IIb/IIIa, Ca dependientes, cambian de configuración y se unen a fibronectina, factor Von Willebrandt, vitronectina y fibrinógeno favoreciendo activación de otros receptores, transducción de señales y adhesión celular (33).

La molécula de fibrinógeno es ensamblada en el retículo sarcoplásmico del hepatocito, donde es almacenado y degradado (34,35). El 75% de fibrinógeno total queda en plasma, con muy poca concentración en ganglios linfáticos. Tiene un tiempo de vida media de 3 a 5 días y una tasa de recambio diario con "pool extravascular" de 30 a 60 mg/kg/d. Su catabolismo es acelerado por ejercicio físico intenso, fiebre, neoplasias, artritis reumatoide (35)

Se han identificado factores asociados (39) a Niveles elevados de Fibrinógeno : Raza negra, sexo masculino, edad avanzada, tabaquismo, sobrepeso, hipercolesterolemia, menopausia, sedentarismo, uso de anticonceptivos orales, leucocitosis, stress, dieta rica en carbohidratos y estrato socio-económico bajo. Factores asociados a Niveles bajos de fibrinógeno : Raza blanca, sexo femenino, consumo regular de alcohol, actividad física constante, sustitución hormonal postmenopáusia, dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados omega -3.

En la patogenia del SCA, la primera agresión que se produce es el "daño endotelial" (40,41) por efecto deletéreo de los FRCV pro-inflamatorios (LDL-colesterol oxidadas, infección, hiperglucemia, hipertensión arterial, hiperhomocisteinemia, tabaquismo, (42) Por el daño endotelial, se produce activación y proliferación de células inflamatorias , células musculares lisas, generación de " citoquinas primarias " (IL-1 y FNT-alfa por neutrófilos y monocitos) promoviendo la formación del "mensajero de citoquinas " (IL-6) que a nivel hepático inducen la formación de "reactantes de fase aguda " (proteína C reactiva, fibrinógeno y amiloide -A sérico).

La presencia de inflamación y "estado procoagulante" (43) (definido por proteína C elevada, hiperfibrinogenemia, IL-1,IL-6, factor necrosis tumoral alfa, moléculas de adhesión, inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), factor tisular) está fuertemente asociado con eventos cardíacos futuros. Neuman y cols (44) encontrarón que "pacientes con angina inestable que tenían viscosidad plasmática elevada (mayor de 1.38 mPa) y mayor tasa de agregación y formación eritrocitaria (mayor de 0.5 mPa) tienen 5 veces más riesgo de IM a 33 días de seguimiento y mala respuesta a tratamiento médico".

Desde 1950, se reconoce al fibrinógeno como factor de riesgo en la cardiopatía isquémica , sobretudo en el infarto miocárdico (45,46,47). El estudio PROCAM (48) estableció que nivel plasmático de fibrinógeno mayor de 227 mg/dl incrementa 2 veces más el riesgo de infarto miocárdico en pacientes con LDL-colesterol mayor de 163mg/dl. En el estudio Framingham , Kannel y col (49) encontrarón que niveles de fibrinógeno mayores de 312 mg/dl incrementa 6 veces más el riesgo de infarto miocárdico en fumadores. Asimismo en el estudio Gotterburg, Wilherlmsen y col (49) señalan que niveles de fibrinógeno superiores a 500 mg/dl incrementan 12 veces más el riesgo de eventos vasculares cerebrales en sujetos con presión arterial sistémica mayor de 180mmHg. Por otro lado, Acevedo y col (50) demostraron que niveles altos de fibrinógeno plasmático en pacientes con SCA tienen una fuerte relación con eventos de muerte cardíaca (OR: 1,81; 1.27-2.58; p = 0.001).

Balasubramanian y col (51) demostraron que el fibrinógeno se adhiere a la superficie de los materiales implantados en el cuerpo humano, favoreciendo la adhesión y agregación

plaquetaria y juega un papel importante en los eventos trombóticos asociados a la implantación de dichos materiales sintéticos.

Arnau Vives y col (52) demostrarón que niveles altos de fibrinógeno (mayor de 375mg/dl) se asocia con un peor pronóstico a corto y largo plazo en pacientes ingresados a un hospital con la sospecha de angina inestable o IAM sin onda Q (OR: 1.84; 1.56-2.04, $p = 0.04$, IC 95%).

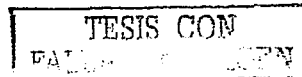
Asimismo Sanchis y col (53) encontrarón que al aumentar los niveles de fibrinógeno se incrementa la tasa de angina recurrente en pacientes con cardiopatía isquémica (RR: 3.3, 1.3-8.1, $p < 0.001$, IC 95%) entre el cuartil superior (fibrinógeno mayor de 5.6 gr/dl) contra el primer cuartil (fibrinógeno menor de 3.5 gr/dl).

Cristal y col (38) observarón que el "nivel sérico de fibrinógeno se incrementa en el infarto miocárdico; hallazgo constante, muy sensible pero poco específico; no guardando correlación con eventos cardíacos posteriores (muerte, re-infarto y choque cardiogénico)". Sin embargo publicaciones posteriores, como la de Ernst y col (39) encontrarón que la "hiperfibrinogenemia si se asocia a eventos posteriores de infarto miocárdico y eventos vasculares cerebrales (EVC) en pacientes con SCA (OR : 1.8; IC 1.2 - 2.5 , $p < 0.01$).

De Suter y col (54) afirman que los niveles de fibrinógeno en admisión, guardan relación con los diferentes tamaños del infarto miocárdico, con lesiones de las arterias coronarias identificadas por angiografía coronaria, siendo tratadas con ACTP dentro de las primeras seis horas de iniciados los síntomas, quedando con flujo TIMI III.

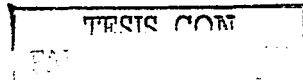
Germing y col (55) señalan que la hiperfibrinogenemia incrementa el riesgo de eventos cardíacos adversos (re-estenosis intra-stent, infarto miocárdico, revascularización miocárdica y muerte; después de colocación de stent). De igual forma, Otsuka y col (56) demostrarón que "niveles altos de fibrinogenemia pre-procedimiento de ICP y colocación de stent (por cada 100mg/dl: OR 1.82; IC 95%; 1.35- 2.46, $p < 0.001$) y la / longitud del stent ($p = 0.034$) son predictores de re-estenosis intra-stent

Los diferentes estudios citados previamente nos dan elementos suficientes para considerar que los estados de hiperfibrinogenemia estan relacionados con eventos aterotrombóticos y a re-estenosis intra-stent, por lo que justifica hacer una investigación sobre la relación entre hiperfibrinogenemia y los SCAs en pacientes sometidos a ICP y colocación de stent , valorado con la presencia de angina posterior, infarto miocárdico y muerte de origen cardíaco.



OBJETIVOS.-

- 1.- Valorar la prevalencia de hiperfibrinogenemia que presentan los pacientes con hiperfibrinogenemia que presentan los pacientes con Síndrome coronario agudo (SCA) que son sometidos a intervencionismo coronario percutáneo (ICP) y colocación de stent.
- 2.- Determinar la repercusión que ejerce la hiperfibrinogenemia sobre los eventos de angina posteriores, infarto miocárdico y muerte de origen cardíaco, en los pacientes que con SCA son sometidos a ICP y colocación de stent.



HIPOTESIS .-

H0 : La hiperfibrinogenemia en pacientes con SCA sometidos a ICP y colocación de stent carece de relación con eventos de angina posteriores, infarto miocárdico y muerte de origen cardiaco.

H1 : La hiperfibrinogenemia en pacientes con SCA sometidos a ICP y colocación de stent se relaciona con eventos de angina posteriores, infarto miocárdico y muerte de origen cardiaco.

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

2.-MATERIAL Y METODOS.-

2.1 MATERIAL :

Se seleccionó a todos los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares (UCICV) entre el 01 de enero de 2002 y 31 junio del 2003, que cumplieran los siguientes criterios de : A.- Inclusión: Hospitalizados en la UCICV del Hospital de Cardiología del CMN SXXI con el diagnóstico de SCA en sus 03 (tres) formas de presentación : Angina inestable, infarto de miocárdico con elevación del segmento ST e infarto miocárdico sin elevación del segmento ST. B.-No Inclusión : Pacientes trombolizados antes de llegar al hospital, diagnóstico previo de discrasias sanguíneas, enfermedad inflamatoria intercurrente o síndrome febril (temperatura mayor de 39C), neoplasia identificada, insuficiencia hepática (TP menor del 50%), miocardiopatías, valvulopatías, enfermedades pericárdicas e insuficiencia renal crónica (creatinina mayor de 2mg/dl) y falta de localización del expediente clínico actual. C.- Exclusión : Pacientes en los que no se pudo realizar seguimiento (por falta de controles posteriores en este hospital o datos de teléfono y/o domicilio no correspondían con los del paciente).

Definición de Términos :

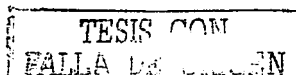
A.- **Síndrome Coronario Agudo (SCA) (57).**- Término operacional que involucra a síntomas clínicos compatibles con isquemia miocárdica aguda, dividiéndose en : Angina inestable, infarto miocárdico con elevación del segmento ST e infarto miocárdico sin elevación del segmento ST.

B.- **Angina (57)** Síndrome clínico caracterizado por :a)Disconfort o dolor en tórax, maxilar inferior, hombro, espalda y brazo b)Aumenta con ejercicio físico o stress emocional y c)Disminuye con nitroglicerina.

C.- **Angina Inestable (58)** Angina con algunas de las siguientes características : Cambio en el patrón de presentación, aumentó en intensidad, presentación en reposo, sin originar suficiente daño miocárdico capaz de elevar los marcadores séricos de daño miocárdico.

D.- **Angina Inestable de Alto Riesgo (58)** Si cumple uno o más de las siguientes características : & **Historia** : Inicio de los síntomas de isquemia en las 48 hs previas. & **Característica del dolor** : Angina en reposo prolongada más de 20 m. & **Hallazgos clínicos** : Edema agudo pulmonar, soplo de insuficiencia mitral, tercer ruido o nuevos crepitantes pulmonares, hipotensión, bradicardia, taquicardia, edad mayor de 75 años. & **Cambios Electrocardiográficos** : Angina en reposo con cambios en el segmento ST > 0.05mV, bloqueo de rama izquierda del Haz de Hiss de nueva aparición, taquicardia ventricular no sostenida. & **Marcadores cardíacos positivos** : Incremento troponina T o troponina I >0.1 ng/ml.

E.- **Infarto Miocárdico (IM) con elevación ST (59)** : IM con elevación del segmento ST mayor o igual a 0.1mV en 2 derivaciones contiguas. **IM sin elevación ST (58)** : IM



sin elevación segmento ST pero con un aumentó sérico de marcadores séricos de daño miocárdico : Troponina T, troponina I y creatinfosfocinasa fracción MB.

F.- Intervencionismo Coronario Percutáneo (60,61) Procedimientos percutáneos destinados a restablecer el flujo sanguíneo en un vaso coronario con enfermedad arterial coronaria, Siendo *exitosa* si disminuye más del 50% de la estenosis del vaso coronario, buscando obtener un flujo miocárdico TIMI III y blush miocárdico III.

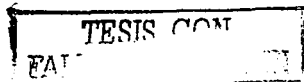
G.- Hiperfibrinogenemia : Niveles séricos de fibrinógeno mayor de 400mg/dl. Rango de normalidad: 200 – 400mg/dl (según el test PT – Fibrinogen HS 08468210, utilizado en el Hospital de Cardiología CMN SXXI).

2.2 METODOS :

Utilizando el Registro de la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares (UCICV) elaborado en base a los pacientes hospitalizados los dos últimos años, se seleccionaron a los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, no inclusión y exclusión respectivamente. Se procedió a agruparlos en dos grupos : A.-Grupo A: Pacientes con SCA, que fueron sometidos a ICP y colocación de stent, con normofibrinogenemia (fibrinógeno entre 200 – 400 mg/dl) y B.- Grupo B: Pacientes con SCA, sometidos a ICP y colocación de stent con hiperfibrinogenemia (fibrinógeno > 400mg/dl).

Se revisó los expedientes clínicos de los pacientes seleccionados, corroborándose los datos obtenidos del "registro de pacientes hospitalizados en la UCICV", obteniéndose además dirección de domicilio y número telefónico de cada paciente. Posteriormente se lleno correcta y completamente la "Ficha de Recolección de Datos" (anexo 1) de cada paciente. Finalmente se estableció una comunicación personal y/o telefónica con cada paciente para realización del seguimiento (quienes responderían las preguntas correspondientes al "seguimiento del paciente " de la Ficha de Recolección de Datos.).

Metodología : El trabajo de investigación es retrospectivo, descriptivo y comparativo (62,63). Los puntos primarios finales del estudio fueron: Angina, Infarto miocárdico y muerte de origen cardiaco posterior a ICP con colocación de stent en la población de estudio. La expresión de resultados se realizó de acuerdo a su distribución, con sus respectivas medidas de tendencia central y dispersión. Se calculó el Odds Ratio (OR) riesgo relativo (RR), riesgo atribuible (RA), intervalos de confianza, valor de chi cuadrado (X²) y "valor de p" para las variables analizadas con el programa EPI – INFO versión 5.1 del "Centers For Disease Control y Epidemiology (CDC) y de la OMS versión 6.0, con un nivel de confianza del 95% para establecer los niveles de asociación y se consideró un valor de p menor o igual a 0.05 como estadísticamente significativo.



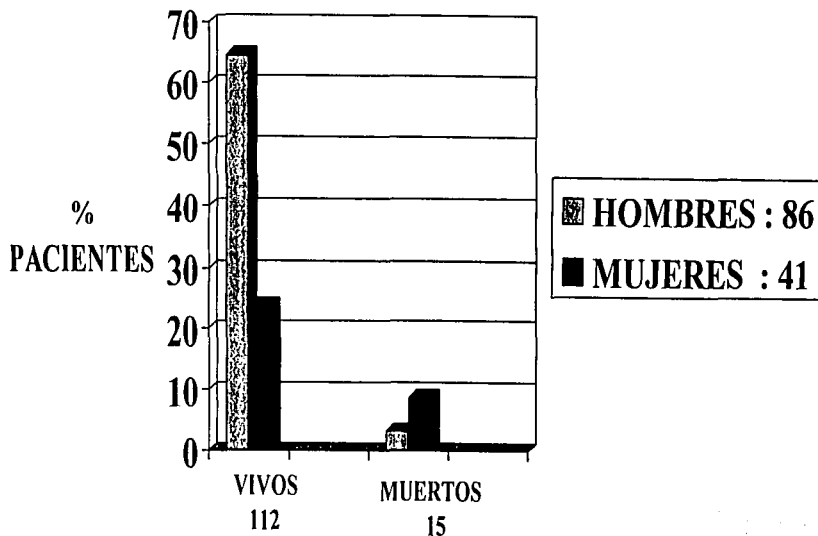
3.- RESULTADOS .-

Presentamos los siguientes gráficos y tablas donde se exponen los resultados obtenidos, al final se realizará una descripción detallada de cada gráfico y tabla.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICO N* 1

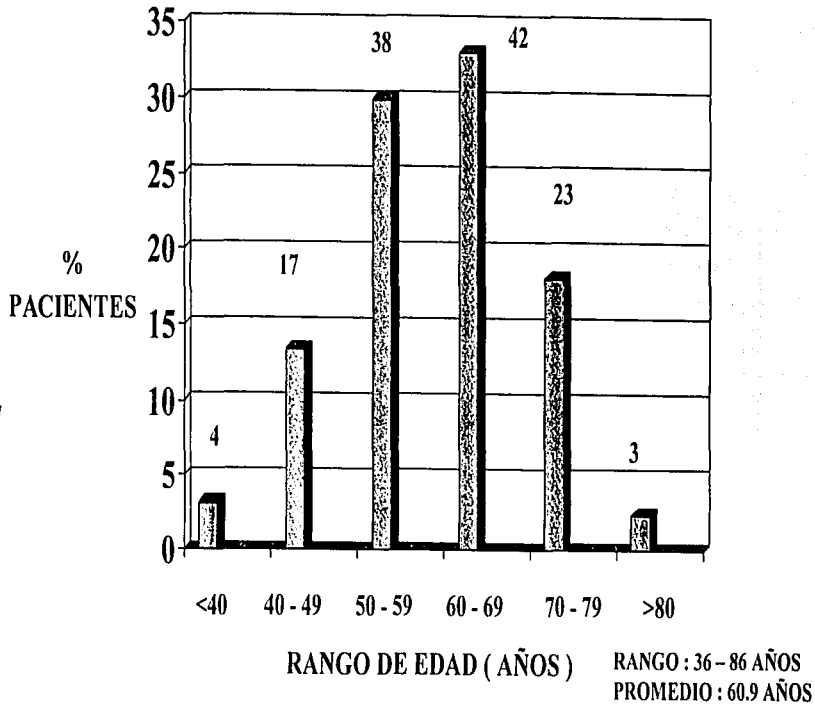
DISTRIBUCION SEGÚN SEXO Y MORTALIDAD



FUENTE : TRABAJO DE INVESTIGACION " PAPEL DE LA HIPERFIBRINOGENEMIA EN PACIENTES CON SCA SOMETIDOS A ICP Y COLOCACION DE STENT". HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMN SXXI, 2003.

TESIS CON
VISTA DE ORIGIN

DISTRIBUCION SEGÚN EDAD

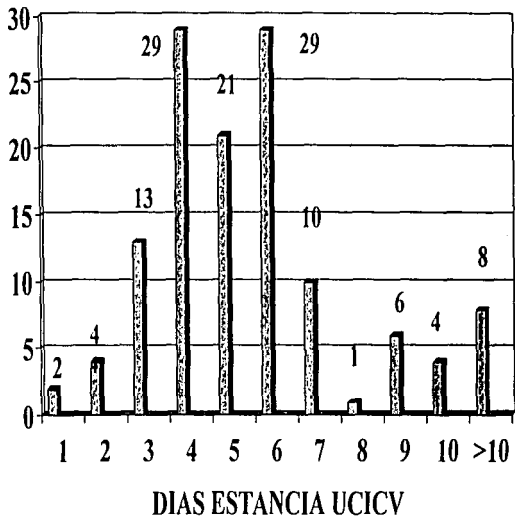


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FUENTE : TRABAJO DE INVESTIGACION " PAPEL DE LA HIPERFIBRINOGENEMIA EN PACIENTES SOMETIDOS A ICP Y COLOCACION DE STENT ". HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMN SXXI. 2003.

ESTANCIA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS CARDIOVASCULAR

N° PACIENTES
HOSPITALIZADOS



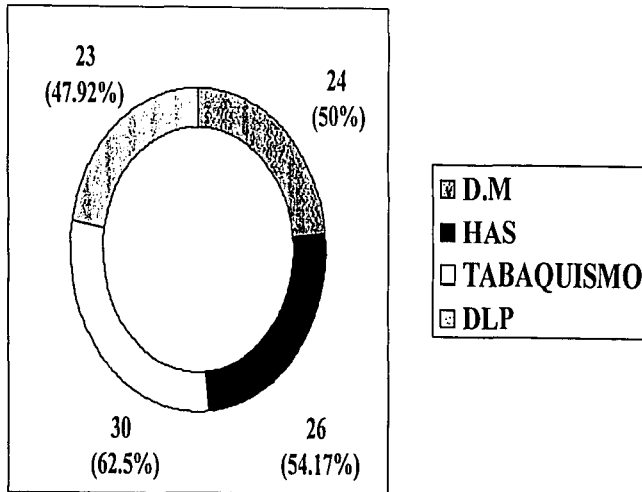
TESIS CON
TAL
DISEÑO

FUENTE: TRABAJO DE INVESTIGACION " PAPEL DE LA HIPERFIBRINOGENEMIA EN PACIENTES
SOMETIDOS A ICP Y COLOCACION DE STENT ". HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMN SXXI. 2003

17

GRAFICO N* 4

FRCV EN PACIENTES CON ANGINA
POSTERIOR A ICP Y COLOCACION DE STENT



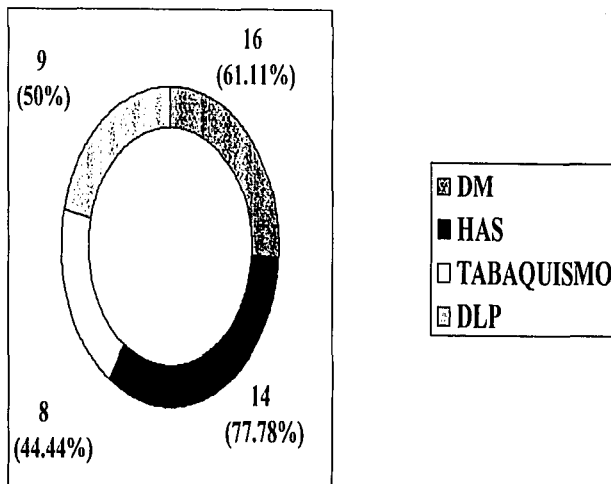
TESIS CON
FALTA DE PAGAR

FUENTE: TRABAJO DE INVESTIGACION " PAPEL DE LA HIPERFIBRINOGENEMIA EN PACIENTES
SOMETIDOS A ICP Y COLOCACION DE STENT". HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMN SXXI. 2003.

15

GRAFICO N° 5

FRCV EN PACIENTES CON INFARTO MIOCARDICO
POSTERIOR A ICP Y COLOCACION DE STENT

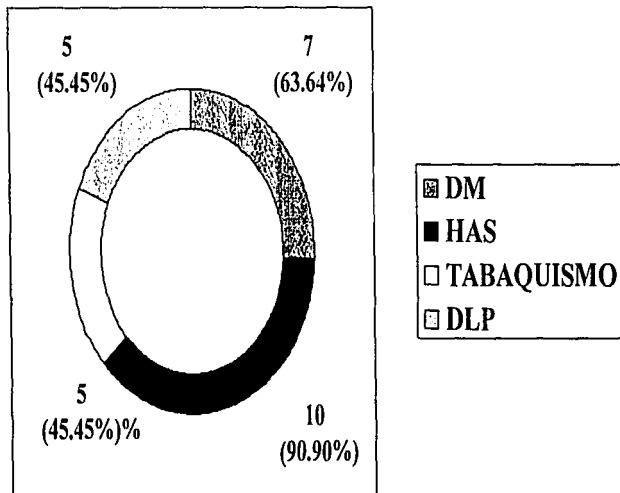


TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

FUENTE: TRABAJO DE INVESTIGACION " PAPEL DE LA HIPERFIBRINOGENEMIA EN PACIENTES
SOMETIDOS A ICP Y COLOCACION DE STENT ". HOSPITAL DE CARDIOLOGIA. CMN SXXI. 2003.

GRAFICO N° 6

MUERTE DE ORIGEN CARDIACO EN PACIENTES
SOMETIDOS A ICP Y COLOCACION DE STENT



TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

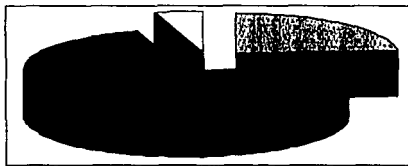
FUENTE: TRABAJO DE INVESTIGACION " PAPEL DE LA HIPERFIBRINOGENEMIA EN PACIENTES
SOMETIDOS A ICP Y COLOCACION DE STENT". HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMN SXXI, 2003.

5

GRAFICO N*7

DIAGNOSTICO DE INGRESO A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS CARDIOVASCULAR

6
(4.72%) 30
(23.63%)



- ANGINA ALTO RIESGO
- IM CON ELEVACION ST
- IM SIN ELEVACION ST

91
(71.65%)

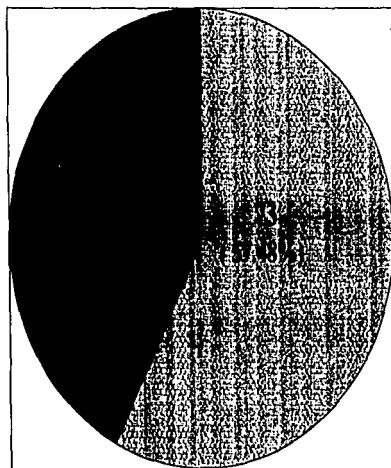
TESIS COM
FALLA DE
EN

FUENTE: TRABAJO DE INVESTIGACION " PAPEL DE LA HIPERFIBRINOGENEMIA EN PACIENTES SOMETIDOS A ICP Y COLOCACION DE STENT ". HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMN SXXI. 2003.

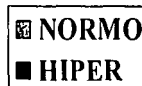
18

GRAFICO N° 8

NIVELES DE FIBRINOGENO EN PACIENTES
SOMETIDOS A ICP Y COLOCACION DE STENT



FIBRINOGENEMIA



RANGO : 200 - 989
PROMEDIO : 393.15

FUENTE: TRABAJO DE INVESTIGACION " PAPEL DE LA HIPERFIBRINOGENEMIA EN PACIENTES SOMETIDOS A ICP Y COLOCACION DE STENT". HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMN SXXI. 2003.

TESIS COM
VALIA UN
EN

TABLA N° 1

**NIVELES DE FIBRINOGENO vs EVENTOS DE ANGINA EN
PACIENTES SOMETIDOS A ICP Y COLOCACION DE STENT**

	SI ANGINA	NO ANGINA	TOTAL
HIPER	37	17	54
NORMO	13	60	73
TOTAL	50 (39.37%)	77 (60.63%)	127 (100%)

OR = 10.05 ; RIESGO RELATIVO: 3.85; RIESGO ATRIBUIBLE: 52%; LIMITE DE CONFIANZA DEL 95%.

FUENTE: TRABAJO DE INVESTIGACION " PAPEL DE LA HIPERFIBRINOGENEMIA EN PACIENTES SOMETIDOS A ICP Y COLOCACION DE STENT". HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMN SXXI. 2003.

20

TABLA N° 2

**NIVELES DE FIBRINOGENO vs INFARTO MIOCARDICO EN
PACIENTES SOMETIDOS A ICP Y COLOCACION DE STENT**

	SI INFARTO	NO INFARTO	TOTAL
HIPER	11	43	54
NORMO	7	66	73
TOTAL	18 (14.17%)	109 (85.83%)	127 (100%)

ODDS RATIO = 2.41; RIESGO RELATIVO : 2.12 ; RIESGO ATRIBUIBLE : 22%;
LIMITE DE CONFIANZA DEL 95%.

FUENTE : TRABAJO DE INVESTIGACION "PAPEL DE HIPERFIBRINOGENEMIA EN PACIENTES SOMETIDOS A ICP Y COLOCACION DE STENT". HOSPITAL DE CARDIOLOGIA DEL CMN SXXI. 2003.

INSTITUCION
 HOSPITAL DE
 CARDIOLOGIA
 DEL CMN SXXI
 BOGOTA

TABLA N° 3

NIVELES DE FIBRINOGENO vs MUERTE DE ORIGEN CARDIACO
EN PACIENTES SOMETIDOS A ICP Y COLOCACION DE STENT

	SI MUERTE	NO MUERTE	TOTAL
HIPER	7	47	54
NORMO	4	69	73
TOTAL	11 (8.66%)	116 (91.34%)	127 (100%)

ODDS RATIO = 2.57; RIESGO RELATIVO : 2.37; RIESGO ATRIBUIBLE : 23%;
 LIMITE DE CONFIANZA DEL 95%.

FUENTE: TRABAJO DE INVESTIGACION "PAPEL DE LA HIPERFIBRINOGENEMIA EN PACIENTES
 SOMETIDOS A ICP Y COLOCACION DE STENT". HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMN SXXI. 2003.

TESIS CON
 FIBRINOGENO

22

TABLA N° 4

NIVELES DE ASOCIACION ENTRE VARIABLES ANALIZADAS

VARIABLES	OR	IC	X2	VALOR DE P
FIBRINOGENO vs EVENTOS ANGINA	10.05	4.07 A 25.31	33.4	< 0.0000001
FIBRINOGENO vs INFARTO MIOCARDICO	2.41	0.79 A 7.56	2.97	< 0.08
FIBRINOGENO vs MUERTE DE ORIGEN CARDIACO	2.57	0.63 A 11.17	2.20	> 0.13

OD: ODDS RATIO; IC: INTERVALO CONFIANZA; x2: CHI CUADRADO;

FUENTE: TRABAJO DE INVESTIGACION " PAPEL DE LA HIPERFIBRINOGENEMIA EN PACIENTES CON SCA SOMETIDOS A ICP Y COLOCACION DE STENT". HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMN SXXI. 2003.

TESTES CON FALLA DE CATEGORIAS

23

Revisando el Registro de pacientes hospitalizados en la UCICV, se seleccionaron 144 pacientes (representó el 9.48 % de todos los ingresos a la UCICV entre el 01 enero 2002 y el 30 junio 2003 (64); excluyéndose posteriormente 7 por determinaciones "dudosas" de niveles séricos de fibrinógeno y 10 por falta de expediente clínico y/o imposibilidad para localizarlos y realizar seguimiento.

En el gráfico N 1 "Distribución según género y mortalidad", se puede observar que 127 pacientes formaron la población de estudio, siendo constituida por 86 varones (67.72%) y 41 mujeres (32.28%). Al momento de realización del trabajo de investigación, 112 se encontraban vivos (88.19%) y 15 habían fallecido (9.91%). Finalmente el 67.72% de pacientes son varones y cerca del 90% están vivos.

En el gráfico N 2 "Distribución según edad", se muestra que el rango de edad de los pacientes fue de 36 a 86 años, con un promedio de 60.9 años. El mayor grupo (63%, 80 pacientes) tuvo una edad entre 50 y 70 años.

El gráfico N 3 "Días de Estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovascular" muestra un rango de estancia de 1 a 30 días. Observándose que el 62.2% (79 pacientes) tuvo una estancia promedio de 4.7 días.

En el gráfico N 4 "Factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en pacientes con angina posterior a ICP y colocación de stent" observamos que el FRCV predominante fue el tabaquismo, seguido de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y finalmente dislipidemia. El 22% presentó 1 FRCV; 44% presentó 2; 26% presentó 3 y el 8% presentó 4 FRCV. Se subraya que el 70% (89 pacientes) presentó 2 a 3 FRCV.

De igual forma, en el gráfico N 5 " FRCV en pacientes con IM posterior a ICP y colocación de stent, el FRCV que predominó fue hipertensión arterial sistémica, seguido de diabetes mellitus, dislipidemia y finalmente tabaquismo. El 11.12% tuvo 1 FRCV; 44.44% presentó 2; 44% tuvieron 3 y ningún paciente presentó 4 FRCV. Más de las $\frac{3}{4}$ (88%, 112 pacientes) presentó 2 a 3 FRCV.

Finalmente en el gráfico N 6 "Muerte de Origen Cardíaco en pacientes sometidos a ICP y colocación de stent", el FRCV mayormente identificado fue hipertensión arterial sistémica (90%, 10 pacientes), seguido de diabetes mellitus y finalmente tabaquismo y dislipidemia. El 63.64% de pacientes presentó 2 FRCV y el 36.36% 3 FRCV. Destacando que el 90% de pacientes tuvo HAS como FRCV.

El diagnóstico de ingreso a la UCICV, en el 71.65% (91 pacientes) fue por un "IM con elevación del segmento ST "(gráfico N 7), seguido de "angina inestable de alto riesgo" en el 23.63%(30 pacientes) y finalmente sólo el 4.72% (6 pacientes) se hospitalizó con el diagnóstico de "IM sin elevación segmento ST". Cerca de las $\frac{3}{4}$ de pacientes se hospitalizó por un "IM con elevación ST".

Los niveles séricos de fibrinógeno tuvieron un rango entre 200 y 989, con un promedio de 393.15. El 57.48% (73 pacientes) presentó normofibrinogenemia (gráfico N 8) y el 42.52% restante (54 pacientes) tuvo hiperfibrinogenemia. Observamos que la mayoría de pacientes en estudio tenían niveles de fibrinogenemia normales.

En la tabla N 1, se aprecia que pacientes con hiperfibrinogenemia tienen 3.85 veces más probabilidad (con un riesgo atribuible del 52%) de presentar angina posterior a ICP y colocación de stent (OR = 10.05; IC 4.07 – 25.31; nivel de confianza del 95%)

En la tabla N 2, observamos que pacientes con hiperfibrinogenemia tienen 2.12 veces más probabilidad (con un riesgo atribuible del 22%) de presentar IM posterior a ICP y colocación de stent (OR = 2.41; IC 0.79 – 7.56 ; nivel de confianza del 95%)

En la tabla N 3, se observa que pacientes con hiperfibrinogenemia tienen 2.37 veces más de probabilidad (con un riesgo atribuible del 23%) de presentar muerte de origen cardiaco posterior a ICP y colocación de stent (OR = 2.57; IC 0.63 – 11.17; nivel de confianza : 95%).

Finalmente en la tabla N 4, se muestra los “Niveles de asociación entre las variables analizadas”, destacando que “hiperfibrinogenemia contra eventos de angina posterior a ICP y colocación de stent” tiene un OR de 10.05 un intervalo de confianza de 4.07 a 25.31, chi cuadrado (χ^2) de 33.4 y un valor de $p < 0.0000001$. De igual forma “hiperfibrinogenemia contra IM posterior a ICP y colocación de stent” tiene un OR de 2.41, un intervalo de confianza de 0.79 a 7.56, chi cuadrado de 2.97 y un valor de $p < 0.08$. Por último , “hiperfibrinogenemia contra muerte de origen cardiaco ” tiene un OR de .257, un intervalo de confianza de 0.63 a 11.17, un chi cuadrado de 2.20 y un valor de $p > 0.13$.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.- DISCUSION.-

Las "enfermedades del corazón" continúan siendo la principal causa de mortalidad en México (65) y dentro de ellas, la cardiopatía isquémica origina más del 35% de las muertes cardiovasculares (66). El riesgo de cardiopatía isquémica aumenta con la edad tanto en hombres como en mujeres, siendo la principal causa de muerte en el varón mayor de 45 años y en la mujer mayor de 65 años (66,67). La mujer tiene una incidencia de cardiopatía isquémica similar al varón, pero con un retraso de 6 a 10 años, (por efecto benéfico de los estrógenos) diferencia que se equipara a partir de los 65 años (68, 69). En el presente estudio, encontramos un mayor número de pacientes varones hospitalizados y un rango de edad predominante de 50 a 70 años, que se asemeja a lo reportado en la literatura. En el gráfico N 1 además destaca "mayor mortalidad en el sexo femenino" (11/15, 73.33%), observación ya reportada por Bueno H y col (70) quien encontró "una mortalidad para mujeres del 40% contra 23% de los varones, en población mayor de 75 años"

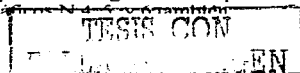
La estancia promedio de pacientes hospitalizados en UCICV – Hospital de Cardiología CMN SXXI en el segundo trimestre 2003, fue 5.03 días (64), valor semejante al obtenido en el estudio (más del 60% pacientes tuvo una estancia de 4.7 días).

En la valoración de "factores de riesgo cardiovascular (FRCV)" se reconocen *factores de riesgo mayores independientes* (71), como son: Tabaquismo, HAS, LDL-colesterol elevado, HDL-colesterol bajo, diabetes mellitus y edad avanzada. La combinación de estos FRCV tiene un efecto multiplicativo sobre el riesgo total.

El 20 -30% de muertes atribuidas a enfermedad coronaria en EU se relacionan al consumo de tabáco (72). El fumar 20 o más cigarrillos al día, incrementa 2 a 3 veces el riesgo de enfermedad coronaria (68); estableciendo como mecanismos que relacionan el consumo de tabáco con aumento del riesgo de cardiopatía isquémica (72,73) : Efecto tóxico directo sobre el endotelio vascular, aumenta la adhesividad plaquetaria, aumentando moléculas de adhesión ICAM -1 e incrementa niveles de fibrinogeno, favorece la vasoconstricción (aumenta el tono alfa-adrenérgico de las arterias coronarias), aumenta la actividad simpática (incrementa frecuencia cardiaca y reduce el umbral para el desarrollo de arritmias ventriculares).

Kawachi y cols (73) señalan que el riesgo relativo para IM fatal y no fatal (ajustado para edad y otros FRCV) es de 3.93 para las fumadoras actuales en comparación con las no fumadoras. En los gráficos N 4, 5 y 6 apreciamos que el tabaquismo es FRCV presente en más de la mitad de pacientes en estudio (62.5% en quienes presentaron angina, 44.4% en los de IM y 45.45% en los que tuvieron muerte de origen cardiaco posterior a ICP y colocación de stent).

Los tres estudios epidemiológicos más importantes sobre FRCV en cardiopatía isquémica : Estudio de los 7 países (74), MRFIT (75) y el estudio Framingham (76) señalan una relación significativa entre niveles de colesterol mayor de 250mg/dl y la incidencia de cardiopatía isquémica; así, se multiplica por 4 el riesgo de cardiopatía isquémica si el colesterol es mayor de 280mg/dl. En los gráficos N 4, 5 y 6 se aprecia que



observamos que la dislipidemias es un FRCV importante, presente en cerca del 50% de pacientes (47.92% en quienes presentaron angina, 50% en los de IM y 45.45% en los que se tuvieron muerte de origen cardíaco).

MacMahon y cols (77) encontró que pacientes con incremento de 7 mmHg en las cifras de tensión arterial diastólica, tiene un incremento del 27% de riesgo para enfermedad coronaria y 42% para EVC. De igual forma Collins y col (79) señalan que una reducción en las cifras tensionales de 5 -6 mmHg, disminuye el riesgo de eventos vasculares cerebrales (EVC) en un 40%, y en un 14% el riesgo de enfermedad arterial coronaria. En los gráficos N 4, 5 y 6 se remarca la presencia de HAS como FRCV, sobretudo en pacientes que presentaron IM y muerte de origen cardíaco posterior a ICP y colocación de stent.

Kannel W y col (80) afirmarán que pacientes con diabetes mellitus tienen 3 a 5 veces más riesgo de eventos cardiovasculares futuros; las $\frac{3}{4}$ pacientes diabéticos fallecen de cardiopatía isquémica (78) En la actualidad se reconoce que el "síndrome de resistencia a insulina" es un factor de riesgo para aterotrombosis (81) produciendo un "estado protrombótico" por incrementó en los niveles de PAI-1 y fibrinogeno(82,83). En el presente estudio, destaca la presencia de diabetes mellitus en más del 55% pacientes (47.92% en los que tuvieron angina, 61.11% en los de IM y 63.64% en los que fallecieron).

Ocho (08) millones de estadounidenses consultan por dolor precordial en los Servicios de Emergencia, diagnosticándose cinco (05) millones con SCA, de los cuáles 300.000 sufren muerte súbita y 1.2 millones tienen el diagnóstico de IM (84). Usando el interrogatorio, examen físico y electrocardiograma inicial (EKG) de 12 derivaciones permite diagnosticar el 92 - 98% de IAM y 90% de anginas inestables de alto riesgo (85). Más del 70% de pacientes en el presente estudio (91/127) (gráfico N 7) fueron diagnosticados de "IM con elevación del segmento ST", llegando en las primeras 4 horas de iniciado el dolor al Servicio de Urgencias de este hospital, lo que permitió realización de intervencionismo coronario percutáneo, buscando reperusión mecánica y recuperación temprana del flujo sanguíneo del vaso coronario responsable.

En el presente estudio, los pacientes con hiperfibrinogenemia (42.52%) presentaron mayor número de eventos de angina (OR = 10.05; IC : 4.07 - 25.31; X² : 33.4, p < 0.0000001), infarto miocárdico (OR = 2.41; IC : 0.79 - 7.56; X² : 2.97; p < 0.08) y muerte de origen cardíaco (OR = 2.57; IC : 0.63 - 11.17; x² : 2.20; p > 0.13); con un nivel de confianza del 95%, sólo se estableció significancia estadística entre hiperfibrinogenemia y eventos de angina e infarto miocárdico posterior a ICP y colocación de Stent.

Analizando los eventos primarios finales del estudio (angina, IM y muerte de origen cardíaco) con la presencia de hiperfibrinogenemia, diabetes mellitus, tabaquismo y daño miocárdico (Función ventricular izquierda, FEVI, igual o menor del 40%). Encontramos que la mayoría de pacientes que tenían hiperfibrinogenemia y angina posterior a ICP y colocación de stent fueron diabéticos (20 / 37, 54.05%), fumadores (22 / 37, 59.46%); y tuvieron daño miocárdico (22 / 37, 59.46%). Finalmente se observó que el 13.51%

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

(5/37) que tuvieron angina posterior a ICP y colocación de stent eran diabéticos, fumadores y tenían daño miocárdico.

Por otro lado, el 63.64% (7/11) de pacientes con hiperfibrinogenemia e IM posterior a ICP y colocación de stent fueron diabéticos y tuvieron daño miocárdico; y la mayoría de este grupo no eran fumadores (6/11, 54,55%). Cabe mencionar, que más del 70% (5 / 7, 71.43%) de pacientes con hiperfibrinogenemia, diabetes mellitus e IM posterior a ICP y colocación de stent tuvieron daño miocárdico. Menos del 10% (1/11, 9.09%) fueron diabéticos, fumadores, tenían daño miocárdico y presentaron IM con hiperfibrinogenemia.

Finalmente, del grupo que presentó hiperfibrinogenemia con muerte de origen cardiaco, más del 75% tuvieron daño miocárdico (5/7, 71.43%), la mayoría eran diabéticos (4/7, 57.14%); predominando los no fumadores (4/ 7, 57.14%). Sólo se encontró un (01) paciente con hiperfibrinogenemia, diabetes mellitus, tabaquismo y daño miocárdico que presentó muerte de origen cardiaco.

Los resultados mostrados concuerdan con lo reportado en la literatura actual, donde autores como Arnau Vives R (52), Kishore J (86), Otsuka M (56), Sanchis J (53) De Sutter (54) y Germing A (55), ratifican la evidente asociación entre hiperfibrinogenemia y eventos cardiacos posteriores adversos (angina recurrente, re-estenosis intra-stent, infarto miocárdico y muerte cardiaca). Asimismo Kannel y col (80) encontraron que "pacientes diabéticos con enfermedad arterial coronaria tenían mayor hiperfibrinogenemia que los no-diabéticos.".Sin embargo Wilhelmsen y cols (46) al realizar un análisis multivariable entre 3 FRCVs (presión arterial sistólica, tabaquismo, hipercolesterolemia) y fibrinógeno con puntos finales IM y EVC, encontraron que la asociación sólo permaneció significativa para EVC. De igual forma, el estudio "Scottish Heart Health "(87) reconoce que "el fibrinógeno es un fuerte predictor de nuevos eventos cardiacos en pacientes con o sin historia previa de enfermedad coronaria, pero dicho valor predictivo se debilita al asociar niveles de fibrinógeno y muerte sobretodo en pacientes de sexo femenino, faltando realizar más estudios al respecto".

Con la consistencia de estos datos, se puede afirmar que el "fibrinógeno es un nuevo factor de riesgo cardiovascular independiente (78)", pero con dos (02) limitaciones importantes : a)Inadecuada estandarización en las técnicas de laboratorio para una medición objetiva del fibrinógeno plasmático (88) y b)Amplia variación individual de los niveles de fibrinógeno en sujetos sanos (89). Actualmente en el tratamiento de los SCAs (78,86) es importante la disminución de los niveles séricos de fibrinógeno con ejercicio regular, suspensión de tabaquismo, disminución de sobrepeso y un buen control de los otros FRCV. El uso de fibratos no ha demostrado ser útil (90).

TESIS CON
FALLA DE CALIDAD

5.- CONCLUSIONES .-

1.- La prevalencia de hiperfibrinogenemia en pacientes con Síndrome Coronario Agudo sometidos a Intervencionismo Coronario Percutáneo es del 42.52%.

2.- Los pacientes con Síndrome Coronario Agudo sometidos a Intervencionismo Coronario Percutáneo y colocación de Stent, que tuvieron hiperfibrinogenemia, presentaron mayor número de eventos de angina (OR:10.05; IC 4.07 – 25.31; $\chi^2 = 33.4$ y $p < 0.0000001$), infarto miocárdico (OR : 2.41; IC 0.79 – 7.56; $\chi^2 = 2.97$ y $p < 0.08$) y muerte de origen cardiaco (OR : 2.57; IC 0.63 – 11.17, $\chi^2 = 2.20$ y $p > 0.13$).

ESTA TESIS NO ENTRA
EN EL CATEGORÍA

TESIS CON
FALSA PROMISIÓN

ANEXO IFICHA DE RECOLECCION DE DATOS

1.- DATOS GENERALES :

A.- Ficha N*
 B.- Nombre : C.- Edad :
 D.- Filiacion :
 E.- Fecha de Ingreso a UCICV Egreso de UCICV a piso
 F.- Domicilio (Hoja de Trabajo Social)
 G.- Teléfono :

2.- INFORMACION MEDICA : SI () NO ()

2.1 *Factores de Riesgo Cardiovascular* :

DM () HAS () TABAQUISMO () DISLIPIDEMIA ()

2.2 *Historia Cardiovascular* : SI () NO ()

ANGINA () : Estable () Inestable () Fecha

INFARTO () : Anterior () Inferior () Fecha

Pared libre () Ventrículo Derecho ()

ANGIOPLASTIA : () Fecha :

• Arteria/s : TCI () DA () CX () MO () PL ()
 ramus () CD () DP () RVP ()

• Con stent () Sin stent ()

TRATAMIENTO :

AAS () Ticlopidina () Clopidogrel () B-Bloqueador ()

Nitratos () Pravastatina () Inh. ECA ()

2.3 *Motivo de Ingreso* :

Angina de Alto Riesgo () IM con elevación ST () IM sin elevación ST ()

Fecha (hora/día) inicio de síntomas de SCA actual :

Fecha (hora /día) de la primera determinación de fibrinógeno:

2.4 *Electrocardiograma* :

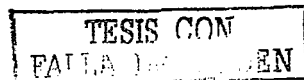
• Elevación ST () Anterior () Inferior () Posterior () Lateral () VD ()

• Descenso ST () Anterior () Inferior () Posterior () Lateral () VD ()

• Cambios Isquémicos onda T :

Anterior () Inferior () Posterior () Lateral () VD ()

• Otros



2.5 **Radiografía:** HVCP SI () grado..... : NO().
 Cardiomegalia : SI (.....) grado :NO (:.....)

2.6 **Laboratorio :**

PARAMETRO	VALOR
1.- Fibrinogeno	
2. Tiempo de Protombina	
3.- Tiempo de Tromboplastina	
4.- CPK / CPK - MB	
5.- Hemoglobina	
6.- Plaquetas	
7.- Leucocitos	
8.- Glucosa	
9.- Urea	
10.- Creatinina	

Según la determinación de fibrinógeno, el paciente pertenece al grupo:
 GRUPO A (.....) GRUPO B (.....)

2.7 **CATETERISMO CARDIACO Fecha :**

A.-TCI (..... %) DA (..... %) DX (.....%) CX (... %) MO (....%) PL (.....%)

B.-Ramus (..... %) DP(.....%)

C.-FEVI%.

D.-ACTP con Stent (.....)

E.- Se colocó Stent a qué vasos coronarios :

F.-Flujo TIMI: I (.....) II (.....) III (.....)

G.-Blush miocárdico : I (.....) II (.....) III (.....)

H.-Tratamiento posterior a ICP:

Uso de (-)glucoproteínas IIb/IIIa () Heparina (.....)

AAS (.....) Ticlopidina (.....) Clopidrogel (.....) Nitratos (.....)

Estatinas (.....) Fibratos (.....) iECA (.....) B.- bloqueadores (.....)

Otros :

SEGUIMIENTO :

1.- A cuánto tiempo del SCA que ameritó hospitalización en UCICV

2.- Clase Funcional (NYHA) : CF I(.....) CF II (.....) CF III (.....) CF IV (.....)

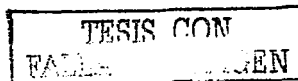
3.- Presencia de angina : SI ()¿Cuántos ?.....veces / mes

4.- Hospitalizaciones posteriores : SI (.....) NO (.....)

Motivo :

5.- Infarto Miocárdico posterior a ICP : SI (.....) NO (.....)

6.- Muerte de origen cardíaco : SI (.....) Fecha :NO (.....)



ANEXO N 2

BIBLIOGRAFIA

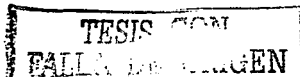
- 1.- Diop D , Aghababiyab D , Oslo R , Williams P , Schwatz G , Rose P et al : Definition, Classification and Pathophysiology of Acute Coronary Ischemic Syndromes. Emergency Medicine Clinics of North America 2001; 19(3): 259-267.
- 2.-Weinstein M , Stason P , Robertson M.,Gunn P, Smith L, Grines M et al : " Cost - Effectiveness of Interventions to Prevention or Treat Coronary Heart Diseases. Ann Rev Public Health 1985; 5 : 41-45.
- 3.-Alpert J , Eagle K, Gardner T, Garson A, Gregoratos G, Rusell R et al : ACC /AHA Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction. J Am Coll. Cardiol. 1999; 34 (3):890-911.
- 4.-De Franco A, Williams P, Robert S, Rose P, Sutton J, Topol E.et al : "Role of Coronary Angiography after Acute Myocardial Infarction". Acute Coronary Syndrome 2da edición 1998 ; cap33: 391-395.
- 5.-Zayner W, Tebbe V, Rainer V, Haarmann W, Neuhaus K, Kessek G et al : " Influence of Time to Treatment on Early Infarct - Related Artery Patency after different Thrombolytic Regimens." Am Heart J 1999; 137 (1): 34-8.
- 6.-Younis L , Chattman B , Roos A , McMahon R , Kern M , Berger P et al : The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase Findings. N Engl J Med 1985; 312(14): 932-936.
- 7.- Frei S, Brophy J, Andreotti F, Thron C, Topol E, Califf R et al :The Effects of tissue activator plasminogen, streptokinase or both in artery coronary patency, ventricular function and survival alter acute myocardial infarction. N Engl 1993;329 (22):1615-1622.
- 8.- Castellano C, Pérez de Juan M y Attie Fause : "Tratamiento del Infarto Agudo Miocárdico " En : "Urgencias Cardiovasculares ". 1ra edición 2002 ; Cáp 18 ; páginas : 291 - 326 .
- 9.-Korn L, Wilhelmsen L, Berger M, King C, Holmes F, Sauton N et al : " Indications for Fibrinolytic in Suspected Acute Myocardial Infarction; Collaborative overview of early mortality results from all randomised trials of more than 1000 patients". Lancet 1994; 343: (8862): 311-322.
- 10.-Ross A, Reiner J, Thompson M, Gregg P, Robertson J, Thomas J et al : "Immediate and Follow up procedural outcome of 214 patients undergoing PTCA in the GUSTO trial". Circulation 1993; 88 (1) 410 - 414.
- 11.- Michels K, Yusuf S, Koning G, Taylor G, Oneill P, Richard A et al : ¿ Does PTCA in Acute Myocardial Infarction affect mortality and reinfarction rates ? A Quantitative Overview (meta-analysis) of the randomised clinical trials. Circulation 1995; 91: 476-485.
- 12.- Stone G, Grines C, Browne K, Rothlaum D, Okkefe J, Hartzler G et al : Implications of Recurrent Ischemia after reperfusion therapy in acute myocardial infarction: A comparison of thrombolytic therapy and primary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 66-72.
- 13.- Holmes D, Vliestra R, Smith H, Blengino S, Elezi S, Kastrati A et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). A report from de PTCA Registry of the National Heart, Lung and Blood Institute. Am J Cardiol 1984; 53 : 77C - 81C.

TESIS COM
FALLA EN EN

- 14.- Gruentzig A, King S, Schlumpf M and Schlumpf M : Long - term follow up after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The Early Zurich Experience. N Engl J Med 1987; 316(18):1127-32.
- 15.- Nobuyoshi M , Kimura T, Nosaka H, Mioka S, Ueno K, Yokoi H et al. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty; serial angiographic follow up of 229 patients. J Am Coll Cardiol 1988; 12(3):616-23.
- 16.- Hirshfeld J, Schwartz J, Lugo R, MacDonald R, Goldberg S, Savage M et al . Restenosis after coronary angioplasty: A multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. J Am Coll Cardiol 1991; 18(3):647-56.
- 17.- Nake I, Fujita M, Fudo T, Moussa I, Okawa R, Isuka M et al. Relation between preexistent coronary collateral circulation and the incidence of restenosis after successful primary coronary angioplasty coronary angioplasty for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1996; 27:1688-92.
- 18.- Brodie R, Grines C, Ivanhoe R, Knopf W, Taylor G, Okeefe J et al . Six - month clinical and angiographic follow up after direct angioplasty for acute myocardial infarction ; Final results from the Primary Angioplasty Registry . Circulation 1994; 90(1):156-62.
- 19.- Nakagara Y, Iwasaki Y, Kimura T, Tamura T, Yokoi H, Hamasaki N et al . Serial angiographic follow - up after successful direct angioplasty for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1996; 78(8): 980-4.
- 20.- Stone G, Brodie B, Griffin J, Morice-Claude M, Constantini C, Frederick G et al: For the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI) Stent Pilot trial investigators. J Am Coll Cardiol 1998; 31(1):23-30.
- 21.- Suryapranata H, Arnold W, Hof W, Hoortje J, Jan de Boer M, Zylstra F et al Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected Patients with acute myocardial infarction. Circulation 1998; 97 (4) : 2502 - 2505.
- 22.- Antonoucci D, Santono G, Bolognese L, Valenti R, Trapani M, Fazzini P et al : A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction: Results from the Florence randomised elective stenting in acute coronary occlusions (FRESCO trial). J Am Coll Cardiol 1998 ; 31(6): 1243-9.
- 23.- Gunn J, Morton A, Wales C, Newman C, Crossman D, Cumberland D et al: Drug Eluting Stents: Maximising Benefit and Minimising Cost. Heart 2003; 89(2): 127-131.
- 24.- Serruys P, Regar E and Carter A. Rapamycin Eluting Stent: The Onset of a New Era in Interventional Cardiology. Heart 2002 (editorial); 87(4): 305-307.
- 25.- Farb A, Phillip F, Heller P, Shroff S, Cheng L, Kolodgie F et al : Pathological Analysis of local delivery of Paclitaxel via a polymer - coated Stent. Circulation 2001; 104(6): 473-9.
- 26.- Morice M, Patrick W, Serruys M, Sousa E, Fajadet J, Ban Hayashi E et al : A Randomized Comparison of a Sirolimus - Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization. N Engl J Med 2002; 346(23): 1773-80.
- 27.- Rensing J, Smits C, Foley M, Van Den Brand M, Van Der Giersen P, De Feijter J et al: Coronary restenosis elimination with a Sirolimus eluting Stent. Eur. Heart J 2001; 22(3):2125-30.

TESIS CON
PALMARES

- 28.-Sousa E, Costa M, Alexandre C, Abizaid M, Rensing B, Tanajura L et al : Sustained Suppression of neointimal proliferation by Sirolimus – eluting Stent. *Circulation* 2001 104(5): 2007-11.
- 29.- Seung-Jung P, Heum S, David S, Raizner E, Seong-Wook P, Myeong Ki Hi, et al.: A Paclitaxel – eluting Stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med* 2003 ; 348(16): 1537 – 1545.
- 30.- Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schullen H, Dirschinger J, Hadamitzki M et al : Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(6); 1428-1436.
- 31.- Kishi K, Hiasa Y, Suzuki N, Takahashi T, Hokosawa N, Tanimoto M et al : Predictors of recurrent restenosis after coronary stenting. An analysis of 197 patients. *J Invasiv Cardiol* 2002; 14(4): 187-91.
- 32.- Shirlyn B and Mckenzie P: "Hemostasia Secundaria y Fibrinolisis ". En: "Hematologia Clinica". 3ra ed, Editorial Manual Moderno 2001; cap 24, pags 601 – 634.
- 33.- Williams H, Beutler E, Marshall P, Litchman J, Collier B, Thomas J et al : " Hereditary Abnormalities and Metabolism of Fibrinogen". In : "Hematology clinics". 5ta ed, Editorial Internacional 1999; cap 136, pags 1439 – 1453.
- 34.-Koloman Laki : "Structure of Fibrinogen". In : "Fibrinogen". 1ra ed, Editorial Marcel 1969; cap 4, pags 9 – 45.
- 35.-Wintrobles L, Lee R, Bittles B, Foerster J, Athens J, Lukins J et al : "Blood Coagulation". In " Clinical Hematology " , 9na ed, editorial Lee Felger 1998; cap 19, pags 566-586.
- 36.- Colman R, Hirsh J, Marcher V, Salzman E, Hantgan R, Francis W et al : "Fibrinogen Structure and Physiology ". In : "Hemostasis and Thrombosis.". 2da ed, editorial Lippincott 1982; cap 17 section B: Fibrinolisis, pags 269-282.
- 37.- Fuss C, Palmaz J and Sprague E : " Fibrinogen : Structure, Function and Surface Interactions ". *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 677 – 82.
- 38.- Cristal N, Stonim A, Bar-Han I and Hart A : "Plasma Fibrinogen Levels and the Clinical Course of Acute Myocardial Infarction". *Angiology* 1983; 34 : 693 – 7.
- 39.- Ernst E and Ludwing K : "Fibrinogen as a Cardiovascular Risk Factor: A Meta-Analysis and Review of the Literature". *Ann Intern Med* 1993; 118: 956 – 963.
- 40.- Fuster V, Badimon L, Badimon J and Chesebro : "The Pathogenesis of Coronary Artery Disease and the Acute Coronary Syndromes". *N Engl J Med* 1992;326:312 – 316.
- 41.- Robbins M and Topol E : " Inflammation in Acute Coronary Syndromes". In : *Acute Coronary Syndromes*. 2da ed, editorial Marcel Decker 2001, cap 1, págs 1 – 31.
- 42.- Libby P and Ridker P : "Novel Inflammatory Markers of Coronary Risk : Theory versus Practice (editorial)". *Circulation* 1999; 100: 1148 – 50.
- 43.- Stomatoyannopoulos J, Nienhuis L, Majerus T and Doolittle R: "The Molecular Biology of Fibrin ". In: "The Molecular Basis of Blood Diseases" . 2da ed, editorial Varnus 1987; cap 20, págs 701-723
- 44.- Neumann F, Katus H, Hoberg E, Roebruck P, Braun M, Haupt H et al : "Increased Plasma Viscosity and Eritrocite Aggregation : Indicators of an Unfavourable Clinical Outcome in patients with Unstable Angina Pectoris ". *Br Heart J* 1991; 66: 425 – 30.
- 45.-Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N, Akiyama T, Reimers B, Finci L et al : Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(3): 660-2.



- 46.-Wilhelmsen L, Svardsudd Y, Korsan-Bengtson K, Welin L, Larsson B, Tibblin G et al : Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984 ; 311(8): 501-5.
- 47.- Yarnell J, Baker L, Sweetnam P, Bainton D, OBrien J, Whitehead P et al : Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease. *Circulation* 1991; 83 (3) : 836-44.
- 48.- Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Crossman D and Cumberland D : Fibrinogen and Factor VII in the prediction of coronary risk. Results from PROCAM study in healthy men. *Atheroscler Thromb* 1994; 14:54-9.
- 49.- Kannel W, Wolf P, Castelli W, D' Agostino R, Williams P, Roberts M et al : " Fibrinogen and risk of Cardiovascular Disease. The Framingham study ". *JAMA* 1987; 258 : 1183 - 6.
- 50.- Acevedo M, Micalé J, Pearce G and Sprecher D : " Fibrinogen : Associations with Cardiovascular Events in an Outpatient Clinic ". *Am Heart J* 2002; 143 : 277-82.
- 51.- Balasubramanian J, Viji S and Slack S : " Effects of fibrinogen residence time and sheat rate of the morphology and procoagulant activity of human platelets adherent to polymeric biomaterials". *ASAIO journal* 2001; 47: 354-360.
- 52.- Arnau V, Rueda J, Martínez L, Osa A, Almenar L, Morillas P et al : " Valor pronóstico del fibrinógeno en pacientes ingresados con sospecha de angina inestable o infarto de miocárdico sin onda Q" . *Rev Esp Cardiol* 2002; 55:622-30.
- 53.- Sanchis J, Bodí V, Navarro A, Blasco M, Mainer L, Monmeneu J et al "Factores pronósticos en la angina inestable con cambios dinámicos del electrocardiograma. Valor del fibrinógeno". *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 921-927.
- 54.- De Sutter J, De Buyzere M, Gheerect P, Gunn J, Sprecher D, Pearce G et al : "Fibrinogen and C - reactive protein on admission as markers of final infarct size alter primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001; 12: 677-682.
- 55.-Germing A, Von Dinader A and Boyaza A : " Hyperfibrinogenemia increases the risk of cardiac events after coronary stenting." *Heart Vessels* 2000 ; 15(6); 263-7.
- 56.- Otsuka M, Hayashi Y, Ueda H, Imazu M and Kono N : Predictive value of preprocedural fibrinogen concerning coronary stenting. *Atherosclerosis* 2002 ; 164 : 371-378.
- 57.-Abrahams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania P, Douglas J, Ferguson T. et al : "ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients with Chronic Stable Angina". *J Am Coll Cardiol* 2003; 14(7): 1-95..
- 58.-Antman E, Beasley J, Califf R, Cheitlin M, Hochman J, Jones R et al : ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of patients with Unstable Angina and Non- ST segment Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2002; 105; 1893-1900
- 59.- Thomas J, Elliot M, Brooks N, Hillis D, Hiratzka L, Rapaport E et al : "ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1999;100: 1016-30.
- 60.- Thomas J, William B, Kennedy W, Kereakes D, Spencer B, McCallister B et al. "ACC/AHA Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty" *Circulation* 1993; 88(6): 2987 - 3002.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 61.- Sidney C, Dove J, Jacobs A, Roberts M, Kern M, Kereiakes D et al : " ACC/AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention (Revision of the 1993 PTCA Guidelines)", Circulation 2001; 103 : 3019 - 41.
- 62.- Fleiss, " Statistical Methods for Rates and Proportions", 2nd Ed., editorial Wiley 1981, pág 38.
- 63.- Roberg G and Belt D: "Bioestadística Médica ". 3ra Ed, editorial Manual Moderno 2002; pág 145-49.
- 64.- Sistema de Información Médica del Hospital de Cardiología del CMN SXXI (SIMO) : "Informe Anuario 2002 e informes mensuales 2003 de los Servicio Médicos del Hospital de Cardiología del CMN SXXI".
- 65.- Coordinación General de Planificación Estratégica y la Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño de la Secretaría de Salud - México " Informe Anual : Mortalidad 2000 ", cáp 3, cuadro 11.7, pág 101.
- 66.- Delcan J y Serrano J. " Cardiopatía Isquémica". Servicio de Cardiología . Hospital General Universitario "Gregorio Marañón". Madrid 1009, ene ediciones, cap 1 pag 113 -71.
- 67.- Gordoí T, Castelli WP, Hjordland M et al : " Predicting Coronary Heart Disease in middle age and older persons . The Framingham Study". JAMA 1977; 231: 497 - 99.
- 68.- Schildkraut J, Myers H, Cupples L et al : " Coronary Risk associated with age and sex parental heart disease in the Framingham Study ". Am J Cardiol. 1989;64:555-59.
- 69.- Kannel W, Hjordland M, Namara P et al : "Menopause and the Risk of Cardiovascular Disease : The Framingham Study". Ann Intern Med 1976; 85: 447-52.
- 70.- Bueno H, Vidán M, Almazan A, Lopez-Sendon J, Delcan J et al : " Influence of Sex on the Short-Term Outcome of elderly patients with a first Acute Myocardial Infarction". Circulation 1995; 92: 1133- 40.
- 71.- Scott M, Pasternak R, Greenland P, Smith S, and Fuster V : "Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Factor Assessment Equations". J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1348 - 59.
- 72.- Kannel W, D'Agostino, Belanger A et al : " Fibrinogen, cigarette smoking and risk factor of cardiovascular disease: insights from the Framingham study". Am Heart J 1987; 113: 1006-10.
- 73.- Kawachi I, Colditz G, Stampfer et al : "Smoking cessation and time course of decreased risks of coronary heart disease in middle aged women ". Ann Intern Med 1994; 154: 169 - 175.
- 74.- Keys A, Ross P, Harrison M et al : " Seven countries: A multivariate analysis of coronary heart disease". Circulation 1970; 41 (suppl 1): 1-211.
- 75.- Stamler J, Wentworth D, Neaton J et al. " Is the relation between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continous and graded ? Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT study)". JAMA 1986; 256: 2823 - 2828.
- 76.- Castelli W, Garrison R, Wilson P et al : "Incidence of coronary heart disease and lipoproteins cholesterol levels : the Framingham study". JAMA 1986; 256: 2835 -38.
- 77.- MacMahon S, Pero R, Cutler J et al : "Blood pressure, stroke and coronary heart disease: Part I: Prolonged differences in blood pressure; prospective observational studies corrected for the regression dilution bias". Lancet 1990; 335: 765- 74.
- 78.- Braunwald E, Zipes D and Libby P: " Heart Disease : A textbook of Cardiovascular Medicine". 6ta ed, vol 1, editorial Saunders. Parte IV, cap 31, pág 1010 - 31.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 79.- Collins R, Peto R, Macmahon S et al : " Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II: Short term reductions in blood pressure. Overview of randomized drug trials in their epidemiology context". Lancet 1990; 335: 827 - 38.
- 80.- Kannel W, McGee D et al : " Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham study". Diabetes Care 1979; 2: 120- 26.
- 81.- Gu K, Cowie C, Harris M et al : " Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S population, 1971 - 1993". Diabetes care 1998; 21 : 1138 - 45.
- 82.- Despres J, Lamarche B, Mauriege P et al . « Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease ». N Engl J Med 1996; 334: 952 - 57.
- 83.- Kannel W, D'Agostino R, Wilson R et al : Diabetes, Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham experience". Am Heart J 1990; 120: 672 - 76.
- 84.- Cibler B, Blomkalns A and Topol E : « Diagnosis of Acute Coronary Syndromes in the Emergency Department » In : Acute Coronary Syndromes. 2da ed, editorial Marcel Decker 2001, cap 12, págs 293 - 327.
- 85.- Lee T, Rouan G, Weisberg M et al . « Sensitivity of routine clinical criteria for diagnosing myocardial infarction within 24 hours of hospitalization "Ann Intern Med 1987; 106: 181 - 186.
- 86.- Kishore J and Harjai M : " Potential New Cardiovascular Risk Factors: Left Ventricular Hypertrophy, Homocysteine, Lipoprotein(a), Triglycerides, Oxidative Stress and Fibrinogen ". Ann Intern Med 1999; 131: 376 - 86.
- 87.- Woodward M, Lowe A, Rumley A and Tunstall-Pedoe : "Fibrinogen as a Risk Factor for Coronary Heart Disease and Mortality in middle-aged men and women". Eur Heart J 1998; 19: 55-62.
- 88.- Maresca G, Di Blassio A and Marchioli R: "Measuring Plasma Fibrinogen to predict Stroke and Myocardial Infarction: An Update ". Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1368 - 77.
- 89.- Rosenson R, Tangney C and Hafner J . " Individual Variability of Fibrinogen Levels and Cardiovascular profile". Arterioscler Thromb Vasc Biol 1994; 1928 - 32.
- 90.- Behar S and Roberts P : Lowering Fibrinogen Levels: Clinical Update. : Bezafibrate Infarction Prevention". Blood Coagul Fibrinolysis 1999; 10: s41 - s43 (suppl).

TESIS GEN
FALLA DE ORIGEN