



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**CENTRO MÉDICO NACIONAL
HOSPITAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE
SERVICIO DE CARDIOLOGÍA**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DEL
POSGRADO EN CARDIOLOGÍA

**"NIVELES CRÍTICOS DE FIBRINÓGENO EN PACIENTES
CON MEDICINA NUCLEAR DE ALTO RIESGO"**

No. De Registro: 134.2008

PRESENTA

DRA. TANIA HERNÁNDEZ TREJO

ASESOR

DR. MARCO ANTONIO ROBLES RANGEL

MÉXICO, D. F.

AGOSTO 2008



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.

DEDICATORIAS

A mis Padres por su constante amor, ejemplo, entereza, paciencia y apoyo incondicional. Gracias por contribuir al ser humano que hoy soy. Gracias por creer en mí. Este logro es nuestro.

A mis Hermanos Almaquio, Marino y Katia quienes han mi compañía en este camino. Por ser motor importante de mi vida. Los amo.

A mis Sobrinos Einar y Didier por ser fuente inagotable de alegría, amor, paz y sonrisas en mi vida. Jazmine gracias por todo.

A mis abuelos, en donde quiera que se encuentren, siempre están presentes en mi pensamiento y sentimientos.

A mis amigos: Elizabeth, Marcela, Susana, Julián, Michael, Raúl, Rafael y Pablo, por estar siempre en el momento justo, por tomarme de la mano y expresar sin nombrar palabra, por darme la oportunidad de aprender, crecer, reír, llorar, caminar y equivocarnos juntos.

A mis maestros: Dr. Marco A. Robles Rangel por su dedicación y compromiso con la docencia, gracias por la paciencia, escucharme y ayudarme. Dr. Erick Pérez Villareal, todo lo que tengo que decir es: gracias por la lección de vida.

Gracias Doctor Gómez Álvarez por la oportunidad. Gracias por creer en mí.

A Dios y a la vida por ser siempre e invariablemente esplendidos conmigo.

Y sin duda mi formación se encuentra dedicada a mis pacientes quienes son fuente inagotable de conocimiento, sin ellos esto no tendría sentido.

ÍNDICE

Resumen	3
Summary.....	7
Antecedentes	9
Planteamiento del problema	21
Hipótesis	21
Objetivos	21
Justificación	22
Material y métodos.....	23
Resultados	25
Discusión.....	32
Conclusiones.....	34
Bibliografía.....	35

RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad arterial coronaria representa una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo. Estudios epidemiológicos han podido identificar una serie de factores de riesgo coronarios asociados. Se han identificado además de los factores de riesgo clásicos, los factores de riesgo llamados emergentes entre ellos el fibrinógeno. Los niveles elevados de fibrinógeno en plasma parecen asociarse con mayor riesgo de alteraciones cardiovasculares, ya que podría promover estados protrombóticos o de hipercoagulación, constituyéndose como un predictor independiente de eventos cardiovasculares iniciales y recurrentes.

Objetivo: Determinar la asociación de los niveles séricos de fibrinógeno con los hallazgos de medicina nuclear de alto riesgo en pacientes con cardiopatía isquémica o equivalente de enfermedad coronaria.

Método: Se incluyeron 76 pacientes atendidos en el servicio de medicina nuclear del CMN "20 de Noviembre" del ISSSTE con el diagnóstico de dolor torácico en estudio o angina crónica estable. Se obtuvieron 10 ml de muestra sanguínea para determinación sérica de fibrinógeno y posteriormente se realizó estudio de perfusión miocárdica en protocolo de 1 día con *^{99m}Tc-Tetrofosmina*. Fueron divididos en 3 grupos de acuerdo al resultado de medicina nuclear.

Resultados: Analizamos 76 pacientes: 46% (n = 35) con reporte de medicina nuclear normal, 32% (n= 24) con medicina nuclear positiva de bajo riesgo y 22% (n = 17) con medicina nuclear de positiva de "alto riesgo". La edad, peso, talla e índice de masa corporal fue similar en los grupos de estudio, predominando el sexo femenino en el grupo de pacientes con perfusión normal y el masculino en los grupos de medicina nuclear positiva de bajo y alto riesgo. Los resultados de las determinaciones de laboratorio fueron los siguientes: colesterol 155 mg/dl, triglicéridos 160 mg/dl y glucosa 113 mg/dl. En cuanto a las mediciones de las cifras de fibrinógeno: Medicina nuclear normal 489 mg/dl con un valor mínimo de

178 y máximo de 779. Medicina nuclear positiva de bajo riesgo 511 con un valor mínimo de 241 y máximo de 1092. Medicina nuclear positiva de alto riesgo 536 con un valor mínimo de 157 y máximo de 847. Se obtuvo una asociación de .095 con una P menor de 0.41.

Conclusiones: Los niveles de fibrinógeno no tienen asociación con los hallazgos de medicina nuclear en pacientes con cardiopatía isquémica

Palabras clave: Fibrinógeno, medicina nuclear, cardiopatía isquémica.

SUMMARY

Background: The coronary arterial disease represents one of the principal reasons of morbimortality in the world. Epidemiological studies could have identified a series of associate coronary risk factors. Has been identified, besides the classic risk factors, the factor of risk called emergent among them the fibrinogen. The high levels of fibrinogen in plasma seem to associate with increased risk of cardiovascular alterations, since it might promote protrombotic or hypercoagulation conditions, being constituted as a predictor independent from cardiovascular events initiate them and appellants.

Targert: To determine the association of the serum level of fibrinogen with the findings of high risk nuclear medicine in patients with ischemic heart disease or equivalent of coronary artery disease.

Method: There were included 76 patients attended in the Nuclear Medicine Department of the "20 de Noviembre" National Medical Center of the ISSSTE, by the diagnosis of thoracic pain in study or chronic stable angina. 10 ml of blood sample were obtained for determination of serum levels of fibrinogen and later we carry out a study of myocardial perfusion in one day protocol with ^{99m}Tc -Tetrofosmina. They were divided in 3 groups based on the results of nuclear medicine.

Results: We analyze 76 patients: 46% (n=35) with normal nuclear medicine, 32% (n=24) with low risk positive nuclear medicine and 22% (n=17) with high risk positive nuclear medicine. The age, weight, height and corporal mass index was similar in all groups of study, predominating the female sex over the group of patients with normal perfusion and the male sex in the groups of positive nuclear medicine of low and high risk. The results of the laboratory mean determinations were the following ones: cholesterol 155 md/dl, triglycerides 160 mg/dl and glucose 113 mg/dl. As for the measures of the fibrinogen figures: normal nuclear medicine 489 mg/dl with a minimal value of 178 and maximum of 779. Low risk

positive nuclear medicine 511 with a minimal value of 241 and maximum of 1092. High risk positive nuclear medicine 536 with a minimal value of 157 and maximum of 847. An association of 0.095 was obtained by a minor P of 0.41.

Conclusions: The levels of fibrinogen do not have association with the findings of nuclear medicine in patients with ischemic heart disease.

Key words: Fibrinogen, nuclear medicine, ischemic heart disease.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuál es la asociación entre la medicina nuclear de alto riesgo y los niveles séricos de fibrinógeno en pacientes con cardiopatía isquémica

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

La enfermedad arterial coronaria representa una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo (1). México no es la excepción ya que enfrenta desde hace varios años una dramática transición epidemiológica. Hoy día, en nuestro país, las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar de morbimortalidad con un número anual de 74,325 muertes al año, que representa el 16% de la mortalidad total; 48,573 de los fallecimientos (65%) fueron causados por cardiopatía isquémica. Diversos factores históricos sociales y que involucran status económicos han hecho que en los últimos años en todo el territorio nacional se presenten incrementos de enfermedad arterial coronaria.(2)

En los últimos treinta años los estudios epidemiológicos han podido identificar una serie de factores de riesgo asociados con enfermedad arterial coronaria.

Un *factor de riesgo coronario* se define como una condición clínica que:

1. Precede necesariamente a la enfermedad arterial coronaria.
2. Guarda una relación estadísticamente significativa y un alto valor predictivo con la enfermedad arterial coronaria.
3. Establece mecanismos fisiopatológicos plausibles relacionados con la afección coronaria. (3)

Los factores de riesgo se clasifican en:

- *No modificables* (no se puede incidir sobre ellos): El género, más frecuente en hombres que en mujeres con una relación de 4:1. La edad, igual o mayor a 45 años para hombres e igual o mayor a 55 años para mujeres. Antecedentes de cardiopatía isquémica en familiares de primer grado, para

hombres edad igual o mayor a 55 años y para mujeres edad igual o mayor a 65 años.

- *Modificables* (se puede incidir sobre ellos para cambiar la historia natural de la enfermedad). *Factores de riesgo mayores* (por su impacto como problema de salud): Tabaquismo, dislipidemia, hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus. *Factores de riesgo menores*: sedentarismo, dieta aterogénica, obesidad y personalidad aprehensiva (tipo A) o bien trastornos depresivos.(3)

Se han identificado otros procesos relacionados con la disfunción endotelial representados básicamente por sustancias o marcadores bioquímicos, cuyos valores se encuentran elevados en el plasma de los pacientes con aterosclerosis. Se han denominado *factores de riesgo emergentes*: fibrinógeno, proteína C reactiva, Factor de Von Willebrand, fibronectina, homocisteína y chlamydia pneumonie, entre los más estudiados. Todos ellos tienen una importante participación en el fenómeno de la inflamación y la agregación plaquetaria (4,5)

Nos centraremos en la transcendencia, importancia, funciones, fisiopatología y asociación del fibrinógeno con la enfermedad aterosclerosa

FIBRINÓGENO

El fibrinógeno plasmático es un importante componente de la cascada de coagulación, así como uno de los principales determinantes de viscosidad y flujo sanguíneos. Los niveles elevados de fibrinógeno en plasma parecen asociarse con mayor riesgo de alteraciones cardiovasculares, ya que podría promover estados protrombóticos o de hipercoagulación.

La relación entre hiperfibrinogenemia, aterosclerosis y trombosis es compleja. Los primeros datos de la relación del fibrinógeno con la enfermedad vascular oclusiva data de hace unos 50 años. En aquel momento hubo dudas sobre el valor

pronóstico de éste marcador como factor de riesgo cardiovascular, ya que se asociaba frecuentemente con otros factores de riesgo. En las últimas dos décadas estudios epidemiológicos han mostrado que niveles elevados de fibrinógeno plasmático se relacionan con el riesgo de patología isquémica cerebral, coronaria y vascular periférica, constituyéndose como un predictor independiente de eventos cardiovasculares iniciales y recurrentes.

Ciertos factores trombogénicos, como el fibrinógeno, tendrían importancia en el proceso patogénico de la aterosclerosis, con los efectos subsecuentes sobre las enfermedades cardiovasculares. Además, el fibrinógeno está influido por diversos factores, aumenta con edad, índice de masa corporal, tabaquismo, diabetes, menopausia, insulina, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad [LDLc], recuento de leucocitos; y disminuye con el consumo moderado de alcohol, la actividad física, los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad [HDLc], y la terapia de reemplazo hormonal. (6)

Fisiología.

El fibrinógeno, una glicoproteína plasmática con un alto peso molecular (340.000 daltons), tiene una estructura simétrica de forma alargada con tres sub-unidades de cadenas polipeptídicas, denominadas A, B y C, unidas por enlaces disulfúricos; el principal sitio de producción es el hígado y circula en la sangre a una concentración media plasmática que varía de 2,8 a 3.0 g/L, la cual se encuentra por encima de lo requerido para mantener una coagulación sanguínea normal cuyo nivel estaría en 0,5 g/L (7). Tiene una vida media de 100 horas. Se presenta en forma soluble y por acción de la trombina se transforma en fibrina la cual es insoluble, siendo ésta transformación el principal papel del fibrinógeno en el proceso de coagulación, donde se le conoce como factor I (Figura 1). Su catabolismo está mediado por la plasmina, la cual actúa sobre la molécula del fibrinógeno y de la fibrina, generando los productos de degradación D y E, estos últimos estimulan en los macrófagos la producción de interleucina-6 y otros factores estimulantes de los hepatocitos que traen como consecuencia un

incremento en la síntesis de fibrinógeno (8). Es una proteína de fase aguda cuya concentración aumenta de 2 a 20 veces como resultado de una respuesta inflamatoria. Aumenta la degranulación de las plaquetas en respuesta al difosfato de adenosina. Los niveles elevados del fibrinógeno durante la fase aguda se mantiene por 3 a 5 días y luego retorna gradualmente a su nivel basal una vez resuelta la inflamación (9).

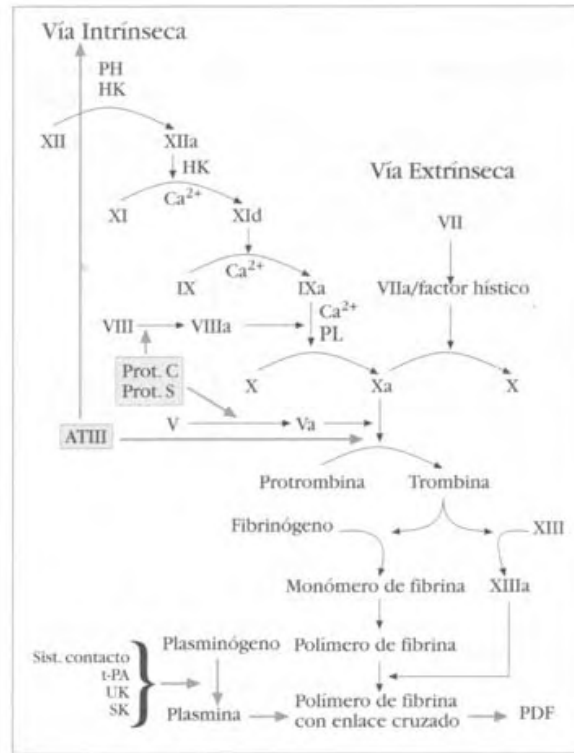


Figura 1. Cascada de coagulación, participación del fibrinógeno

El proceso inflamatorio es mediado principalmente por su interacción con leucocitos a través de receptores de superficie (integrinas). Los dos principales receptores de fibrinógeno en la superficie de los leucocitos son Mac-1 (CD11b/CD18, a M b 2) y a X b 2 (CD11c/CD18, p150, 95). (10)

Es también un ligando de la molécula de adhesión intercelular-1 (MAI-1), aumenta la interacción entre monocitos y células endoteliales (MAI-1 se comporta como ligando para las integrinas a L b 2 y a M b 2). Además regula en alza y aumenta la

concentración de proteínas MAI-1 en la superficie de las células endoteliales, lo que aumenta la adhesión de leucocitos y plaquetas. Al unirse el fibrinógeno a su receptor integrina en la superficie de los leucocitos se facilita la respuesta quimiotáctica.(11)

Se encuentra involucrado en la facilitación de la interacción entre células y de las células con la matriz extracelular. Finalmente, podría facilitar la respuesta inflamatoria provocada por biomateriales.

El depósito de fibrinógeno puede iniciar la aterogénesis y puede contribuir al crecimiento de las plaquetas. El fibrinógeno y sus metabolitos parecen provocar daño y disfunción endotelial. Muchas lesiones ateroscleróticas tienen grandes cantidades de fibrina en forma de trombos murales en la superficie de las placas, en capas dentro de la cápsula fibrosa, en el centro lipídico o distribuida en forma difusa. (10)

Una vez en la íntima arterial, la fibrina estimula la proliferación celular. Los productos de degradación de la fibrina pueden estimular la mitogénesis, la síntesis de colágeno, atraer leucocitos, alterar la permeabilidad endotelial y el tono vascular. En estadios avanzados la fibrina puede unirse a LDL y favorecer la acumulación de lípidos (9)

Fibrinógeno y trombogénesis.

La trombogénesis está regulada por un estrecho equilibrio entre las vías de la coagulación y la fibrinolítica. Luego de un trauma en la pared vascular se libera tromboplastina del subendotelio. (12) La tromboplastina tisular, en cambio, inicia la vía extrínseca de la coagulación. El contacto de la sangre con una superficie extraña inicia la vía intrínseca de la coagulación.

La vía final común de la cascada de la coagulación involucra la activación de factores X y Xa con la subsecuente activación de protrombina a trombina. Esta es una proteasa que facilita el clivaje de fibrinógeno a monómeros de fibrina, que se

unen para formar polímeros. El factor XIII activado facilita la unión de estos polímeros para formar un coágulo estable de fibrina. (13)

Los mecanismos fisiopatológicos por los que podría promover los eventos isquémicos serían principalmente cuatro:

1. Infiltración de la pared arterial y aterogénesis.
2. Incremento de la agregación plaquetaria (el Fg es un ligante clave en la agregación plaquetaria).
3. Incremento de la formación y persistencia de trombos de fibrina (debido a la formación de redes de fibrina densas que reducen la deformabilidad y la posibilidad de lisis).
4. Aumento de la viscosidad de la sangre (por aumento de la viscosidad del plasma e incremento de la agregación de hematíes) lo que puede tener efecto aterogénico y protrombótico, reduciendo el flujo distalmente de lesiones aterogénicas. (14,15,16)

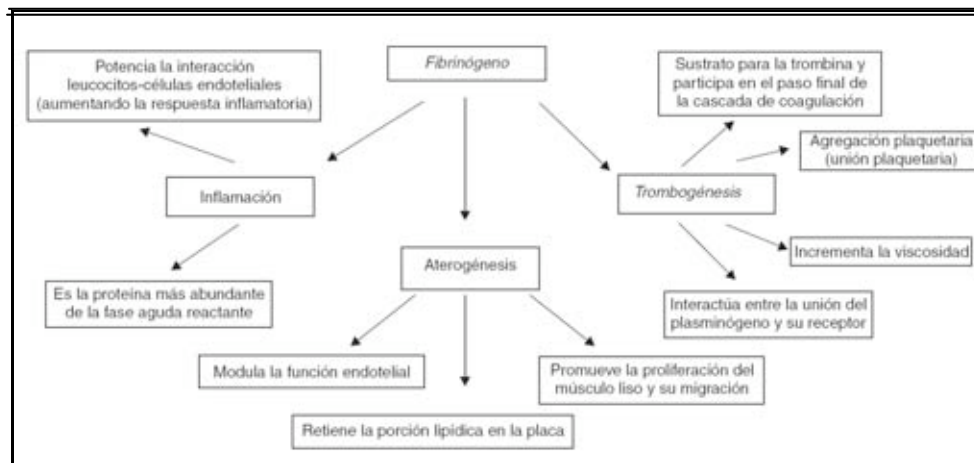


Figura 2. Participación del fibrinógeno en los tres mecanismos más importantes de la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular:

Determinación de los niveles plasmáticos de fibrinógeno.

Los métodos disponibles se clasifican en funcionales y directos. En la primera categoría se encuentran las pruebas basadas en la determinación del tiempo de

coagulación, proporcional a la concentración de fibrinógeno. En el segundo grupo se cuantifican en forma directa las moléculas de fibrinógeno, ya sea en forma inmunológica, gravimétrica o por precipitación, si bien estas pruebas no brindan información acerca de la coagulabilidad del fibrinógeno.

Se sabe que los niveles elevados de fibrinógeno dentro de un rango fisiológico, aumentan la agregación plaquetaria medida *in vitro*, además el fibrinógeno y la fibrina son constituyentes importantes de la placa de ateroma, donde forman trombos intramurales de fibrina y trombos murales que se recubren de endotelio, explicando el crecimiento brusco de la placa (17)

Estudios epidemiológicos.

Estudios prospectivos realizados en grupos poblacionales aparentemente sanos y en pacientes con enfermedad vascular, han encontrado que los niveles elevados de fibrinógeno se constituyen en un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

De acuerdo con estos estudios, el riesgo de presentar eventos cardiovasculares (enfermedad coronaria isquémica, accidente cerebrovascular) es 1.8 a 4.1 veces superior en sujetos con niveles de fibrinógeno en el tercio superior que en los del inferior. Hay evidencia preliminar que sugiere que la reducción de los niveles de fibrinógeno en pacientes con niveles elevados y enfermedad coronaria puede ser benéfica.

El *Northwick Park Heart Study* (18), tuvo como objetivo principal determinar el compromiso trombótico en la cardiopatía isquémica, midiendo el papel de factores hemostáticos junto a otros factores de riesgo cardiovascular ya establecidos. Encontraron que los niveles elevados de fibrinógeno y factor VII estaban fuertemente asociados a un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, principalmente coronario; el valor predictivo del fibrinógeno fue estadísticamente superior al compararlo con el del colesterol.

El *Goteborg Study* (19) iniciado en 1963 y con un seguimiento de 21 años, mostró que los niveles de fibrinógeno predicen la ocurrencia de accidentes cerebrovasculares de la misma forma que en la enfermedad cardíaca isquémica, además se encontró sinergismo con otro factor de riesgo cardiovascular, la hipertensión arterial sistémica.

En el décimo examen bianual del estudio de *Framingham* (20), donde se incluyeron sujetos de ambos sexos, se demostró una estrecha relación entre el fibrinógeno y diversas formas de enfermedad cardiovascular; el desarrollo de la enfermedad arterial coronaria fue mayor en aquellas personas con niveles de fibrinógeno igual o mayor a 3,1 g/L. Además estableció que en los hombres el fibrinógeno tiene un mayor poder predictivo para los accidentes cerebro-vasculares, intermedio para el infarto del miocardio y menor para la enfermedad tromboembólica periférica; en la mujer la relación de riesgo es mayor para la enfermedad arterial coronaria.

Más recientes que los anteriores, los estudios *Caerphilly* y *Speedwell* (21), confirmaron estos hallazgos. Un análisis multivariado mostró que el fibrinógeno tiene un valor predictivo similar o mayor al de otros factores de riesgo ya establecidos y que podría ser considerado como un factor de riesgo independiente.

El *Prospective Cardiovascular Munster Study* (PROCAM) (23), mostró un sinergismo entre la lipoproteína de baja densidad unida al colesterol (colesterol LDL) y el fibrinógeno, donde los sujetos con una elevación de ambos factores de riesgo en el tercil superior con respecto al tercil inferior, tuvieron un incremento de accidentes coronarios en más de 2 veces que cuando solo tenían elevados los niveles de colesterol LDL.

El primero de éstos en 1993 (24), analizó 6 estudios epidemiológicos prospectivos publicados entre 1980 y 1992, donde el fibrinógeno estaba asociado con subsecuentes infartos del miocardio y accidentes cerebrovasculares. El riesgo relativo indirecto (odds ratio) para todos los estudios fue de 2,3 con intervalo de confianza del 95% de 1,9 a 2,8. Se conoce la asociación que existe entre el

fibrinógeno y otros factores de riesgo cardiovascular, pero en éste meta-análisis después de un análisis multivariado sólo se mantuvo la asociación entre el fibrinógeno y los eventos cardiovasculares.

Dos meta-análisis recientes, muestran un riesgo relativo similar al anterior, pero con un tamaño de población estudiada 5 veces mayor.

El primero de ellos examinó 12 estudios poblacionales y 6 con enfermedad vascular pre-existente, que comprendieron 4.018 pacientes con enfermedad cardíaca coronaria y el riesgo relativo fue de 1,8 (intervalo de confianza del 95% de 1,6 a 2) al comparar los tertiles superior e inferior de los niveles de fibrinógeno, con una media para estos dos grupo de 0,35 vs 0,25 g/dL (25).

El segundo analizó 22 estudios que relacionan al fibrinógeno con enfermedad cardiovascular, 13 de ellos prospectivos, 5 estudios transversales y 4 estudios casos controles, que incluyeron 63.736 individuos y se observaron 5.712 eventos cardiovasculares, incluyendo accidentes cerebrovasculares, enfermedad arterial periférica, trombosis venosa, además de la enfermedad cardíaca coronaria; el riesgo relativo indirecto de un evento cardiovascular para todos los estudios fue de 1,99 (intervalo de confianza del 95% de 1,85 a 2,13). Estos tres meta-análisis recomiendan y justifican, la inclusión del fibrinógeno plasmático en futuros estudios de morbilidad y mortalidad cardiovascular, así como en aquellos donde se realiza una intervención preventiva. (26)

Influencias genéticas.

Los niveles de fibrinógeno podrían estar bajo control genético, ya que al polimorfismo genético le corresponde el 20% al 51% de las variaciones en las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno. Esto indica que el fibrinógeno es un factor de riesgo primario de enfermedad aterotrombótica y no un mero reflejo de ella. (27)

El locus del fibrinógeno comprende 3 genes en el brazo largo del cromosoma 4q23-q32. La mutación -455G/A en la región promotora del gen del fibrinógeno b es una de las variaciones genéticas más importantes que se asocian con niveles elevados de fibrinógeno plasmático (28)

Influencias extrínsecas.

Se vio una relación entre el consumo de tabaco y los niveles plasmáticos de fibrinógeno, así como una relación inversa con el tiempo de cese del hábito de fumar. El consumo moderado de alcohol puede disminuir las concentraciones, y si el fibrinógeno es un factor de riesgo causal de enfermedad cardiovascular, puede ser una de las variables que expliquen el efecto protector del consumo moderado de alcohol en la enfermedad cardiovascular. (28)

Los niveles plasmáticos de fibrinógeno pueden ser modificados a través de cambios en el estilo de vida, se comprobó que las estrategias que disminuyen el riesgo cardiovascular también bajan los niveles de fibrinógeno (29)

Fibrinógeno: ¿causa o efecto?

Los estudios demostraron que el fibrinógeno es un factor de riesgo independiente y modificable de enfermedad coronaria, si bien en personas con enfermedad vascular establecida, habría que evaluar la fuerza de esta relación causal, relacionando concentraciones de fibrinógeno con gravedad de la enfermedad, pronóstico y tratamiento (30).

El escenario clínico.

En algunos estudios las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno se correlacionan en forma positiva con la gravedad de la enfermedad coronaria: es mayor en pacientes con angina inestable o vasoespástica grave que con angina estable. Esta concentración además tiene consecuencias pronósticas, ya que es fuerte predictora de enfermedad coronaria y de fallecimiento, así como de

aterosclerosis coronaria acelerada. Parte del efecto benéfico de los fibratos y estatinas podría deberse a que disminuyen los niveles de fibrinógeno (31)

El fibrinógeno se asocia con otros factores de riesgo conocidos de enfermedad cardiovascular (tabaquismo, edad, obesidad, hipertensión y diabetes), la elevación de los valores plasmáticos de fibrinógeno puede ser el mecanismo por el que estos factores ejercen su efecto. Los niveles de fibrinógeno están aumentados en personas con antecedente familiar de enfermedad coronaria prematura (32)

Fibrinógeno como reactante de fase aguda.

El fibrinógeno es una proteína de fase aguda, por lo que puede aumentar en la inflamación y la necrosis tisular (ACV, IAM), es probablemente más específico de enfermedad vascular que otros reactantes como la proteína C reactiva. (33)

Variación genética en el fibrinógeno plasmático: ¿una relación causal?

Las variaciones en el gen del fibrinógeno pueden tener consecuencias en el pronóstico del paciente con alteraciones vasculares (mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica periférica, mayor susceptibilidad a embolismo, menor supervivencia luego de ACV, etc.). De cualquier manera quedan por aclarar muchos interrogantes, esencialmente si es un polimorfismo en particular el que predispone a enfermedad aterosclerótica. De ser así, si esto estaría mediado por el aumento del fibrinógeno o por un mecanismo asociado. Estudios en gemelos sugieren que el ambiente puede tener gran influencia. (34)

ESTUDIOS DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA

La realización de estudios de perfusión miocárdica con medicina nuclear es un método frecuentemente utilizado durante el proceso de estratificación de riesgo en pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular o bien en aquellos pacientes que se encuentran en protocolo de estudio por dolor precordial.

Los estudios de perfusión miocárdica pueden ser útiles en estos casos para determinar localización, extensión y severidad de esta isquemia, así como función ventricular. Los estudios isotópicos de perfusión convencionales utilizando talio-201, MIBI o tetrofosmina aportan en el análisis de viabilidad la constatación de la retención de esos trazadores por los miocitos, proceso que requiere cierta energía e integridad.

Con base en la extensión, severidad y localización de los defectos de perfusión así como de la función ventricular los resultados de medicina nuclear se clasifican como: normales, positivos de bajo riesgo y positivos de alto riesgo para eventos cardiovasculares mayores. Los pacientes con resultado de menos del 3% de mortalidad anual se considera bajo riesgo y 3% o más se cataloga como alto riesgo. Las características de la medicina nuclear de alto riesgo son: 1. Gran defecto de perfusión inducido con el estrés (particularmente si es en la región anterior). 2. Múltiples defectos de perfusión de grado moderado inducidos por el estrés. 3. Gran defecto de perfusión fijo con dilatación del ventrículo izquierdo o incremento de la captación pulmonar de talio 201. 4.- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 40%. 5.- Dilatación del ventrículo izquierdo en reposo y en esfuerzo. La medicina nuclear de bajo riesgo se determina por exclusión, es decir, en función de la ausencia de datos de alto riesgo.

HIPÓTESIS

Niveles séricos de fibrinógeno mayores de 380 mg/dl se asocian en forma importante con medicina nuclear de alto riesgo en pacientes con cardiopatía isquémica.

OBJETIVOS

Generales:

Determinar la asociación de los niveles séricos de fibrinógeno con los hallazgos de medicina nuclear de alto riesgo en pacientes con cardiopatía isquémica o equivalente de enfermedad coronaria.

Específicos:

- Determinar la asociación de los niveles séricos de fibrinógeno con medicina nuclear normal, positiva y positiva de alto riesgo.
- Determinar los valores medios de colesterol, triglicéridos y glucosa en este grupo de pacientes y su correlación con la determinación de fibrinógeno.

JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son hoy en día la primera causa de morbimortalidad mundial, con gran impacto en la calidad de vida de los pacientes que la padecen. La estratificación de riesgo en los pacientes con enfermedad arterial coronaria es una práctica común en múltiples unidades de salud y en los médicos cardiólogos, involucrando varias disciplinas del área médica, teniendo un costo alto y muchas veces un tiempo de espera considerable.

La determinación de fibrinógeno tiene la ventaja de obtenerse a través de mínima invasión, de ser económico y relativamente rápido. Este marcador pro-

trombótico se incrementa en pacientes con eventos cardiovasculares adversos, indicando que juega un rol importante en el proceso fisiopatológico de la cardiopatía isquémica en sus manifestaciones agudas y crónicas.

Las condiciones hemodinámicas de los pacientes con angina inestable e infartos agudos del miocardio no permiten la realización de estudios de perfusión miocárdica y consecuentemente la estratificación oportuna y adecuada de los pacientes.

Por lo anterior, consideramos que la determinación de los niveles séricos de fibrinógeno, prácticamente en la cabecera del enfermo, podría ayudar a estratificar a los pacientes de alto riesgo, en quienes el estudio de medicina nuclear sería difícil de realizar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio.

Transversal, Observacional, prolectivo, analítico, no aleatorio (consecutivo).

Grupos de Estudio.

Población:

Pacientes atendidos en el servicio de Cardiología y Medicina Nuclear del Centro Medico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE.

Grupo problema.

Pacientes referidos al servicio de Medicina Nuclear del Centro Medico Nacional 20 de noviembre para realizar estudio de perfusión miocárdica con resultado de medicina nuclear de bajo o alto riesgo.

Grupo testigo.

Paciente referido al servicio de Medicina Nuclear del Centro Medico Nacional 20 de noviembre para realizar estudio de perfusión miocárdica con resultado reportado normal.

Criterios de inclusión.

1. Paciente adultos con una o más de las siguientes circunstancias clínicas:
 - a. Angina crónica estable.
 - b. Dolor torácico en estudio.

Criterios de exclusión.

1. Diagnóstico de Síndrome coronario agudo.
2. Antecedente de infarto del miocardio con elevación del segmento ST en los últimos dos años.
3. Revascularización miocárdica percutánea o quirúrgica en algún momento de la vida.
4. Miocardiopatías (hipertrófica, dilatada, restrictiva).
5. Enfermedades inmunológicas y del tejido conectivo.
6. Portador de insuficiencia hepática o insuficiencia renal.
7. Antecedente de infecciones en los últimos dos meses.
8. Cirugía mayor o menor en los últimos dos meses.

Criterios de eliminación.

1. Reporte de medicina nuclear incompleto o de mala calidad.
2. Reporte de laboratorio incompleto o no realizado por situaciones técnicas.

Metodología:

A los pacientes atendidos en el servicio de Cardiología que fueron referidos al servicio de medicina nuclear del CMN "20 de Noviembre" del ISSSTE, que cumplieron los criterios de selección se invitaron a participar en el estudio, firmando carta de consentimiento de informado.

Los pacientes reclutados fueron divididos en 3 grupos de acuerdo al resultado de medicina nuclear:

- Grupo 1: Pacientes con medicina nuclear normal.
- Grupo 2: Pacientes con medicina nuclear positiva.
- Grupo 3: Paciente con medicina nuclear positiva de alto riesgo.

Toma de muestras para la determinación de fibrinógeno.

La muestra sanguínea se obtuvo con jeringa hipodérmica estéril y aguja calibre 22 en la vena basílica o cefálica de cualquier brazo, depositándola en tubo esterilizado al vacío conteniendo EDTA. El contenido de fibrinógeno sanguíneo se determinó con Kit "Multifibren *U" Procesándose con equipo "BCS XP"

Estudio de medicina nuclear.

Se realizó *protocolo de un día con 99mTc-Tetrofosmina*; inyectándose 10 y 20 mCi de 99mTc-Tetrofosmina en reposo y en el máximo esfuerzo respectivamente, con toma de imágenes correspondientes de 20 a 30 minutos después de inyectado el radiotrazador. La adquisición de las imágenes, se realizó con colimador de baja energía y de alta resolución, en modo "*step and shot*", en un arco de 180 grados, con toma de 32 proyecciones, con duración de 25 segundos cada una; iniciando en posición oblicua izquierda anterior izquierda (-45°) a oblicua anterior derecha (+45 °). Para la valoración de la función ventricular, la adquisición de las imágenes correspondientes al reposo se sincronizaron con la onda R del electrocardiograma del paciente (*SPECT-gatillado*). En la reconstrucción de las imágenes se utilizó filtro butterworth y fueron procesadas con el programa ECToolbox.

Las imágenes fueron evaluadas por dos cardiólogos especialistas en medicina nuclear, con una evaluación Kappa previa al estudio de 0.92 y 0.90 intra e inter-observador respectivamente.

Análisis estadístico.

El análisis se realizó con el programa SPSS 16.0 para Windows. Para la estadística descriptiva utilizamos medidas de tendencia central y de dispersión. Para la analítica utilizamos coeficiente de correlación de *Spearman* y χ^2 . Consideramos significancia estadística con $p < 0.05$.

RESULTADOS

Analizamos 76 pacientes: 35 (46%) con reporte de medicina nuclear normal, 24 (32%) con medicina nuclear positiva de bajo riesgo y 17 (22%) con medicina nuclear de positiva de alto riesgo. La edad, peso, talla e índice de masa corporal fue similar en los grupos de estudio, predominando el sexo femenino en el grupo de pacientes con perfusión normal y el masculino en los grupos de medicina nuclear positiva de bajo y alto riesgo (Tabla 1) .

Todos los pacientes presentaron factores de riesgo cardiovascular mayor, con una prevalencia en el grupo de medicina nuclear normal: 40% con tabaquismo, 90% sedentarios, 35% fueron portadores de Diabetes Mellitus y 70% de hipertensión arterial sistémica (Tabla 2). El tratamiento aplicado a todos los pacientes se ajustó a los lineamientos recomendados por la AHA y ACC: Acido acetil salicílico, estatinas, beta bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (Tabla 3).

En el grupo de pacientes con resultado de medicina nuclear positiva (n=24) la edad promedio fue de 60 años, 85 % fueron del sexo masculino. Con un Índice de masa corporal promedio de 27 (Tabla 1). Los factores de riesgo cardiovascular que se presentaron con mayor frecuencia fueron: tabaquismo, sedentarismo e hipertensión arterial sistémica (Tabla 2). Los fármacos más según el orden de frecuencia fueron: estatinas, acido acetil salicílico y clopidogrel (Tabla 3). La mayor parte de los pacientes se encontraban en clase funcional II (Tabla 4).

En el grupo de pacientes con resultado de medicina nuclear positiva de alto riesgo (n=17) la edad promedio fue de 59 años, 85% fueron del sexo masculino. Con un índice de masa corporal promedio de 24 (Tabla 1). Los factores de riesgo mas frecuentes fueron tabaquismo, sedentarismo e hipertensión arterial sistémica. (Tabla 2) Los fármacos prescritos entre este grupo de pacientes fueron: ácido acetil salicílico, estatinas y betabloqueadores (Tabla 3). Al igual que los otros grupos de paciente la mayor parte se encontraron en clase funcional II (Tabla 4).

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio

	MN NORMAL	MN POSITIVA (Bajo riesgo)	MN ALTO RIESGO
Edad en años	63±9.8	60±9.1	59±10.2
Sexo	70%	15%	15%
Femenino			
Masculino	30%	85%	85%
Peso (kg.)	73±12.3	76±12.9	70±11.5
Talla (metros)	1.61±0.07	1.76±0.08	1.68±0.05
IMC	27.8	27	24

IMC = Índice de Masa Corporal

Tabla 2. Factores de riesgo para enfermedad coronaria

	MN NORMAL	MN POSITIVA (Bajo riesgo)	MN ALTO RIESGO
Tabaquismo	40%	60%	70%
Sedentarismo	90%	60%	50%
D.M .	35%	20%	35%
H.A.S	70%	60%	50%

MN = Medicina Nuclear; DM = Diabetes Mellitus; HAS = Hipertensión Arterial Sistémica.

Tabla 3. Tratamiento que recibieron los pacientes de acuerdo a los lineamientos establecidos por el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón.

	MN NORMAL	MN POSITIVA (Bajo riesgo)	MN ALTO RIESGO
A.S.A	70%	90%	75%
Clopidogrel	35%	80%	65%
B-Bloqueadores	65%	65%	75%
I.E.C.A	65%	70%	40%
ARA	30%	20%	30%
Estatinas	65%	95%	75%
Espironolactona	10%	5%	30%
Nitratos	25%	68%	64%

ASA= Acido Acetil Salicilico; IECA = Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Aldosterona.

Tabla 4. Clase funcional de acuerdo a la clasificación de la Sociedad Canadiense .

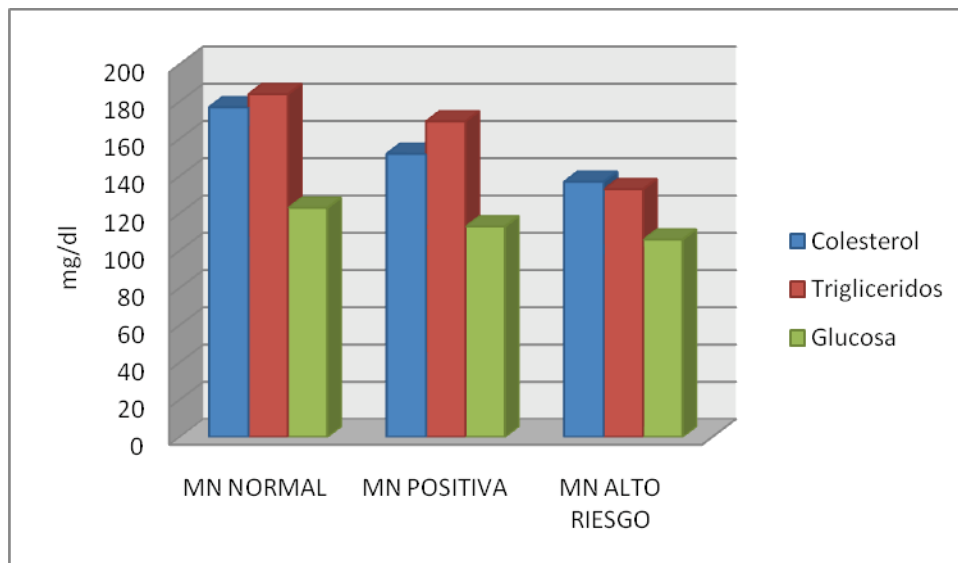
CLASE FUNCIONAL	MN NORMAL %	MN POSITIVA(Bajo Riesgo) %	MN POSITIVA ALTO RIESGO %
I	40	29	29
II	50	42	47
III	5	21	18
IV	5	8	6

Las determinaciones promedio de las mediciones de laboratorio los resultados fueron los siguientes: colesterol 155 mg/dl, triglicéridos 160 mg/dl y glucosa 113 mg/dl. (Tabla 5, Figura 3)

Tabla 5. Resultados de laboratorio

	MN NORMAL		MN POSITIVA (Bajo riesgo)		MN ALTO RIESGO		Total
	mg/dl	D.E	mg/dl	D.E	mg/dl		D.E
Colesterol	177	49.6	152	54	137	35	155.33
Triglicerios	184	136.	169.4	105	133	74	160
Glucosa	123	50.8	113	31.2	106	50	113.66

Figura 3: Resultados de laboratorio por grupo de pacientes

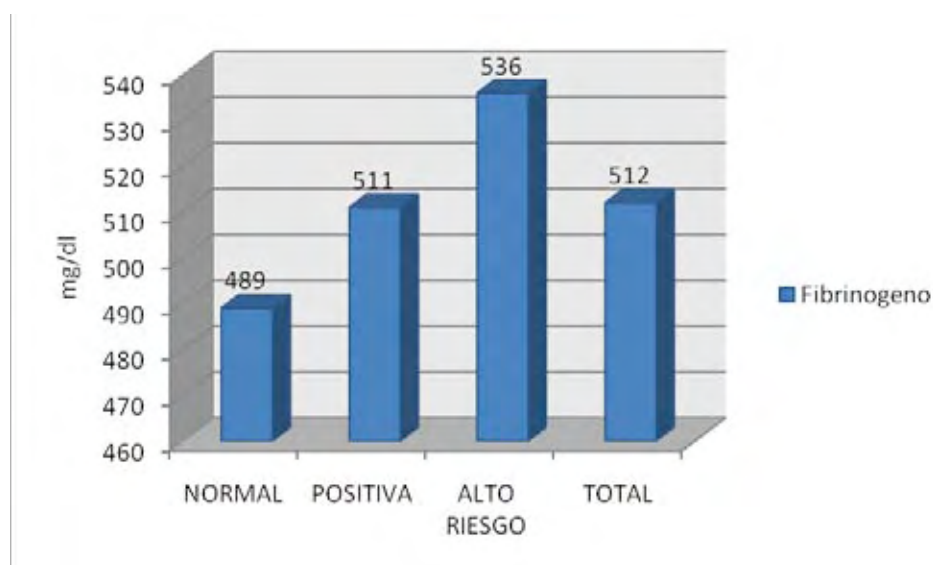


Las determinaciones de las cifras de fibrinógeno fueron las siguientes: Medicina nuclear normal 489 mg/dl con un valor mínimo de 178 y máximo de 779. Medicina nuclear positiva de bajo riesgo 511 con un valor mínimo de 241 y máximo de 1092. Medicina nuclear positiva de alto riesgo 536 con un valor mínimo de 157 y máximo de 847 (Tabla 6, Figura 4) .

Tabla 6: Resultado de la determinación de fibrinógeno

MEDICINA NUCLEAR	NÚM. DE PACIENTES	FIBRINÓGENO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	VALOR MÍNIMO	VALOR MÁXIMO
Normal	35	489	140	178	779
Positiva	24	511	170	241	1092
Alto riesgo	17	536	197	157	847

Figura 4. Determinación de cifras de fibrinógeno



El análisis de correlación no mostró asociación entre los resultados de medicina nuclear de alto riesgo con los niveles elevados de fibrinógeno ($r_s = .095$ $P < 0.41$), Triglicéridos ($r_s = 0.17$ $p < 0.14$) y Glucosa ($r_s = 0.16$ $p < 0.16$) (Tabla 7).

Tabla 7. Análisis de correlación entre medicina nuclear de alto riesgo y determinaciones séricas.

MEDICINA NUCLEAR ALTO RIESGO	r	p
Triglicéridos	0.17	0.14
Colesterol	0.32	0.004
Glucosa	0.16	0.16
Fibrinógeno	0.09	0.41

El análisis de Regresión Logística Múltiple mostró a la edad, sexo, peso, talla y sedentarismo con un impacto significativo sobre la medicina nuclear positiva de bajo y alto riesgo. (Tabla 8)

Tabla 8 Regresión Logística Múltiple del impacto de los factores de riesgo para enfermedad coronaria y niveles de fibrinógeno.

	MN (positiva bajo riesgo)	MN(alto riesgo)
	P	P
Fibrinógeno	0.26	0.29
Edad	0.06	0.05
Sexo	0.02	0.01
Peso	0.06	0.05
Talla	0.03	0.02
Tabaquismo	0.79	0.76
Sedentarismo	0.01	0.01
DM	0.67	0.66
HAS	0.51	0.50

DISCUSIÓN

El fibrinógeno plasmático es un importante componente de la cascada de la coagulación, así como uno de los principales determinantes de viscosidad y flujo sanguíneos. Los niveles elevados de fibrinógeno en plasma parecen asociarse con mayor riesgo de alteraciones cardiovasculares, ya que podría promover estados protrombóticos o de hipercoagulabilidad y procesos inflamatorios presentes en la aterosclerosis (6). Esto ha sido analizado en diversos estudios en donde existe una correlación entre este marcador protrombótico y la enfermedad arterial coronaria: ya que el fibrinógeno se encuentra incrementado en pacientes con cardiopatía isquémica de origen aterosclerosa (18-26). Este aumento en la concentración sérica, además, tiene implicaciones pronósticas, ya que se constituye como un importante predictor de aterosclerosis coronaria acelerada y muerte (31).

Partiendo de estas premisas asumimos que los pacientes con medicina nuclear de alto riesgo deberían tener concentraciones plasmáticas de fibrinógeno elevadas con respecto aquellos pacientes con resultado normal ya que el proceso de aterosclerosis e inflamación generalizada es mayor. Sin embargo nuestros resultados no mostraron correlación entre los hallazgos de medicina nuclear con los niveles de fibrinógeno, glucosa y colesterol.

Lo anterior, posiblemente es debido a que la mayoría de los pacientes con medicina nuclear de alto riesgo recibieron tratamiento médico a base de estatinas, además que la mayor parte de pacientes con medicina nuclear normal las determinaciones séricas de colesterol estuvieron elevadas, condición que mostraron la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio. Con niveles séricos de glucosa, triglicéridos y colesterol elevados (Figura 3).

Los pacientes con hallazgos de medicina nuclear de peor pronóstico para el desarrollo de eventos cardiovasculares mayores (Alto riesgo) mostraron una elevación proporcional en los niveles de fibrinógeno (Figura 4), sugiriendo una

asociación importante entre estos dos factores de riesgo, sin embargo, el análisis de regresión logística mostro poco impacto del fibrinógeno sobre los resultados de medicina nuclear, contrastando con los factores de riesgo para enfermedad coronaria conocido (edad, peso, talla, sedentarismo) (Tabla 7). Esto corrobora la etiología multifactorial de la enfermedad aterosclerosa reportada en la literatura.

En suma, nuestros hallazgos indican que los niveles de fibrinógeno elevados no necesariamente están asociados a los resultados del estudio de medicina nuclear, pudiendo incrementarse como consecuencia de otros procesos fisiopatológicos, asociados o no a la enfermedad aterosclerosa. Por lo tanto, el análisis del estado que guarda la clínica con las pruebas de estudio convencionales para diagnosticar y estratificar a los pacientes con cardiopatía isquémica continúa representando el estándar de oro en la atención de los pacientes con esta patología.

No obstante, consideramos importante dar continuidad a la investigación de este marcador protrombótico, a pesar de que nuestros hallazgos no fueron contundentes para establecer un punto de cohorte relacionado con medicina nuclear positiva de bajo o alto riesgo, posiblemente como resultado del número de pacientes incluidos en el estudio.

CONCLUSIONES

- Los niveles de fibrinógeno no tienen asociación con el resultado de alto riesgo de medicina nuclear en pacientes con cardiopatía isquémica
- Los niveles elevados de colesterol, triglicéridos y glucosa no guardan relación con los hallazgos de medicina nuclear ni con los niveles de fibrinógeno en pacientes con cardiopatía isquémica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- American Heart Association/American College of Cardiology Scientific Statement. *Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Factor assessment equations*. Circulation 1999; 100: 1481-1492.
- 2.- Lara-Esqueda A, Meaney E, Ceballos-Reyes GM, Asbun-Bojalil J, Ocharán-Hernández ME *Factores de riesgo cardiovascular en población femenina urbana de México*. Estudio FRIMEX Ila Rev Mex Cardiol 2007; 18 (1): 24-34
- 3.- LIBBY P: *Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes*. Circulation 2001; 104: 365-372
4. Gotto Jr, Antonio. *Contemporary Diagnosis and Management of Lipid Disorders*. 2nd edition. Handbooks in Health Care Co., Newtown, Pennsylvania, USA. 2001.
5. Gaziano JM, Nabson JE, Ridker PM, *Primary and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease*, en Braunwald E, Zipes D, Libby P, eds.: Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine. 6th edition. W.B. Saunders Co., Philadelphia, Pennsylvania, USA 2001: 1040-1065.
- 6.- Kamath S y Lip G. Fibrinogen: *Biochemistry, Epidemiology and Determinants*. QJM 96:711-729, 2003
- 7.- Ross R: *Atherosclerosis-an inflammatory disease*. N Engl J Med 1999; 340: 115-126.
- 8.-Baumann H, Richards C, Gauldie J. *Interaction among hepatocyte-stimulating factors, interleukin-1 and glucocorticoids for regulation of acute phase plasma protein in human hepatoma cells*. J Immunol 1987; 139: 4122-4128.
9. Doolittle RF, Spraggon G, Everse SJ: *Threedimensional structural studies on fragments of fibrinogen and fibrin*. Curr Opin Struct Biol 1998; 8: 792-798
- 10.- Herrick S, Blanc Brude O, Gray A, Laurent G: *Fibrinogen*. Int J Biochem Cell Biol 1999; 31: 741-46.

11. Naito M, Hayashi T, Kuzuya M, Funaki C, Asai K, Kusuya F. *Effects of fibrinogen and fibrin on the migration of vascular smooth muscle cells in vitro*. *Atherosclerosis* 1990; 83: 9-14.
12. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtzen K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. *Fibrinogen as risk factor for stroke and myocardial infarction*. *N Engl J Med* 1984; 311: 501-505
13. Andreotti F, Burzotta F, Maseri A. *Fibrinogen as a marker of inflammation: a clinical view*. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; (suppl 1): S3-S4.
14. Heinrich J, Assmann G. *Fibrinogen and cardiovascular risk*. *J Cardiovasc Risk* 1995; 2:197-205.
15. Naito M, Hayashi T, Kuzuya M, Funaki C, Asai K, Kusuya F. *Effects of fibrinogen and fibrin on the migration of vascular smooth muscle cells in vitro*. *Atherosclerosis* 1990; 83: 9-14.
16. Smith EB. *Transport, interactions and retention of plasma proteins in the intima*. *Eur Heart J* 1990; 11 (suppl E): 72-81.
17. Espinoza RA: *Grupo FRICVE. [Fibrinogen: cardiovascular risk factor]*. *Invest Clin* 2002; 43: 291-301
18. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, Haines AP, Stirling Y, Imeson JD, Thompson SG. *Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart study*. *Lancet* 1986; 2(8506): 533-537.
19. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtzen K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. *Fibrinogen as risk factor for stroke and myocardial infarction*. *N Engl J Med* 1984; 311: 501-505.
20. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. *Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham study*. *JAMA* 1987; 258: 1183-1186.
21. Sweetman PM, Thomas HF, Yarnell JWG, Beswick AD, Baker IA, Elwood PC. *Fibrinogen viscosity and the ten year incidence of ischaemic heart disease: The Caerphilly and Speedwell Studies*. *Eur Heart J* 1996; 17:1814-1820.

22. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, Van de Loo J. *Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: Results from the PROCAM study in healthy men.* *Arterioscler Thromb* 1994; 14:54-59.
23. Ernst E, Resch KL. *Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature.* *Ann Intern Med* 1993; 118: 956-963.
24. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. *Association of fibrinogen, c-reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease. Meta-analyses of prospective studies.* *JAMA* 1998; 279: 1477-1482.
25. Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. *Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. An update.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1368-1377.
26. Arocha-Piñango CL. *El fibrinógeno: su relación con la enfermedad arterial coronaria. Resultados preliminares de un estudio multicéntrico.* *Rev Chilena Cardiol* 1996; 15: 66-77.
27. Baumann H, Richards C, Gauldie J. *Interaction among hepatocyte-stimulating factors, interleukin-1 and glucocorticoids for regulation of acute phase plasma protein in human hepatoma cells.* *J Immunol* 1987; 139: 4122-4128.
- 28.- Rosengren A, Wilhelmsen L, Welin L, Tsipogianni A, Tejer-Nilson A, Wedel H. *Social influences on cardiovascular risk factors as determinants of plasma fibrinogen concentration in a general population sample of middle aged men.* *Br Med J* 1990; 300: 634-8.
- 29.- Ernst E. *The effects of oral contraceptives on fibrinogen.* *Atherosclerosis* 1992; 93: 1-5.
30. Cook NS, Ubben D. *Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease.* *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 444-451.
31. Branchi A, Rovellini A, Sommariva D, Gugliandolo AG, Fasoli A. *Effects of three fibrate derivatives and two HMG-CoA reductase inhibitors on plasma fibrinogen in patients with primary hypercholesterolemia.* *Thromb Haemost* 1993; 70: 241-243.
- 32 Pollock T. *Genetic and cultural inheritance of plasma fibrinogen concentration.* *Lancet* 1987; 2: 988-90.

33.- Humphries S, Cook M, Dubowitz M, Stirling Y, Meade T.W. *Role of genetic variation at the fibrinogen locus in determination of plasma fibrinogen concentrations.* Lancet 1987; 1: 1452-5.

34.- Birch He, Schreiber G. *Transcriptional regulation of plasma protein synthesis during inflammation.* J Biol Chem 1986; 261: 8077-8080