11205
4

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
CURSO UNIVERSITARIO
DE ESPECIALIZACIÓN EN CARDIOLOGIA

"LOS NIVELES DE FIBRINOGENO COMO UN FACTOR DE MAL PRONOSTICO DURANTE EL INFARTO AL MIOCARDIO"

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

C A R D I O L O G I A

P R E S E N T A D A P O R:

DR. JESUS BECERRA REYES

ASESOR DE TESIS:
DRA. ALMA ROSA SANCHEZ CONEJO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MÉXICO, D. F. **2003**

A

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

México D. F. Septiembre 2003

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
SECRETARIA DE SALUD
DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA

"LOS NIVELES DE FIBRINOGENO COMO UN FACTOR DE MAL PRONOSTICO DURANTE EL INFARTO AL MIOCARDIO"

HJM871/030925

DR AQUILES AYALA RUIZ
DIRECTOR DE INVESTIGACION Y ENSEÑANZA

ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

DR JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

DR ISMAEL HERNANDEZ SANTAMARIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA
JEFE DE LA DIVISION DE MEDICINA CRITICA DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
SECRETARIA DE SALUD
DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA

"LOS NIVELES DE FIBRINOGENO COMO UN FACTOR DE MAL PRONOSTICO DURANTE EL INFARTO AL MIOCARDIO"

HJM871/030925

DRA ALMA ROSA SANCHEZ CONEJO
MEDICO CARDIOLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE CARDIOLOGIA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
SECRETARIA DE SALUD
ASESOR DE TESIS

DR JESUS BECERRA REYES
MEDICO RESIDENTE DE CARDIOLOGIA
DE QUINTO AÑO.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIA:

A MIS PADRES:
POR HABERME TENIDO LA CONFIANZA Y BRINDARME EL APOYO, MI ETERNO AGRADECIMIENTO.

A MI HERMANA ALICIA:
POR SER INCONDICIONAL, AMIGA Y CONFIDENTE TODO MI AMOR PARA ELLA Y SU FAMILIA.

A CAROLINA:
POR TODO EL AMOR QUE ME DIO, LA CONFIANZA Y EL APOYO INCONDICIONAL. TE AMO CAROLINA.

DRA SANCHEZ:
ESPECIALMENTE A USTED, MI MAS SINCERO AGRADECIMIENTO POR SER MAS QUE MI MAESTRA, POR EXORTARME A NO CLAUDICAR EN MIS MOMENTOS DE DEBILIDAD Y POR EL TRATO SINCERO QUE SIEMPRE ME BRINDO Y POR SU EXTRAORDINARIA AYUDA EN LA REALIZACION DE ESTA TESIS.

A RENE:
POR TODA SU VALIOSA AYUDA, SIN LA CUAL NO HABRIA PODIDO CONCLUIR MI TRABAJO Y POR SER UN AMIGO SINCERO.

AL DR HERNANDEZ:
LE AGRADEZCO LA OPORTUNIDAD QUE ME BRINDO, TENIENDO LA CONFIANZA EN LA CONCLUSION EXITOSA DE MI EMPRESA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A MIS COMPAÑEROS:
GRACIAS POR SU AMISTAD Y COMPAÑÍA DURANTE MIS MOMENTOS FELICES Y POR SU APOYO EN MIS DIAS DE TRISTEZA.

A MIS MAESTROS:
POR HABERME ENSEÑADO A ESCUCHAR, A APRENDER Y A EMBRIAGARME DE CONOCIMIENTOS

A DIOS:
POR CAMINAR JUNTO DE MI. POR QUE VEIA SUS HUELLAS A MI LADO Y EN MIS MOMENTOS DE ZOZOBRA CUANDO YO SOLO VEIA UN PAR DE HUELLAS Y CREIA QUE ME HABIA ABANDONADO; AHORA SE QUE ESE PAR DE HUELLAS NO ERAN MIAS, SINO QUE ERAN LAS DE EL, POR QUE EL, ME LLEVABA EN SUS BRAZOS.

A LA CARDIOLOGIA:
POR HABERME ENSEÑADO UN NUEVO ESTILO DE VIDA, UNA ACTITUD Y ENFOQUE HACIA MIS ENFERMOS MEJOR Y UNA NUEVA PERSPECTIVA HACIA LA VIDA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

E

INDICE

MARCO TEORICO..... 2

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... 11

JUSTIFICACION..... 12

HIPOTESIS..... 13

OBJETIVOS..... 14

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION..... 15

UNIVERSO DE TRABAJO..... 16

ANALISIS ESTADISTICO..... 17

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS..... 18

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES..... 19

RESULTADOS..... 20

CONCLUSIONES..... 22

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

F

DISCUSION..... 23

ANEXO..... 26

BIBLIOGRAFIA..... 30

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

"LOS NIVELES DE FIBRINOGENO COMO UN FACTOR DE MAL PRONOSTICO DURANTE EL INFARTO AL MIOCARDIO"

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MARCO TEORICO

El fibrinógeno es una proteína plasmática que se convierte en fibrina en la vía común de la coagulación y constituye la base física de los coágulos sanguíneos, proporcionando el armazón del tapón hemostático permanente además de ser esencial para la función plaquetaria normal y la cicatrización de las heridas.

El fibrinógeno es una glucoproteína con un 3-5% de hidratos de carbono su peso molecular es de 340,000, posee 1482 aminoácidos contiene además 2 grupos hidrocarbonados de 10.000 además de puntos de fijación de calcio.
Al examen de microscopia electrónica el fibrinógeno se compone de tres sub-unidades nodulares interconectadas por cadenas peptídicas filamentosas delgadas súper enrolladas, sus sub-unidades son tres pares de cadenas polipeptídicas (alfa, beta y gamma) cada par de cadenas se une por enlaces disulfuro.

La síntesis de las tres cadenas del fibrinógeno se codifica en tres genes distintos vinculados con el brazo largo del cromosoma cuatro los dímeros se ensamblan en el retículo endoplásmico del hepatocito en donde gran parte se retiene y se degrada.

Cerca del 75% del fibrinógeno total se encuentra en el plasma en concentraciones de 160 a 415 mg/dl, se detecta también en la linfa y puede ingresar en la circulación a través de los linfáticos hepáticos. La inmunofluorescencia revela fibrinógeno en muchos tejidos, el reciclaje del fibrinógeno oscila entre 1.7 y 5 gr/día. En los pacientes con afibrinogenemia congénita la vida media biológica es de 3-5 días.
El catabolismo de esta proteína es continuo estos metabolitos constituyen el 20% del fibrinógeno plasmático.

Varios factores fisiológicos aceleran la degradación del mismo como el ejercicio que cataboliza a las cadenas alfa, el lugar de esta degradación es

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

incierto sin embargo se supone que se lleva a cabo a nivel del endotelio, esta proteína es un reactivo de fase aguda y la síntesis podría incrementarse mucho ante diversos estímulos inespecíficos pruebas indirectas señalan que los productos de la degradación del fibrinógeno pueden operar como control de retroalimentación para la regulación de la producción, sin embargo la trombina, la prostaglandina E1, vasodilatadores incrementan la generación del fibrinógeno. La hiperfibrinogenemia inducida por pirógenos y extractos bacterianos puede estar mediada por la acción de estos sobre los leucocitos. En los cultivos tisulares los ácidos grasos libres promueven la síntesis de fibrinógeno, no se sabe si estos eventos traducen una modulación especifica real.

La acción del fibrinógeno en la coagulación es su interacción con la trombina para la producción de fibrina, la trombina es una enzima proteínica con acción proteolítica. Actúa sobre el fibrinógeno formando moléculas de monómero de fibrina que tiene la capacidad de polimerizarse con otras moléculas de monómero de fibrina formando largos hilos de fibrina que forman el retículo del coagulo, durante las etapas iniciales de esta polimerización las moléculas de monómero de fibrina se conservan juntas mediante enlaces no covalentes laxos y los filamentos no están cruzados entre si; por lo tanto el coagulo resultante es débil y se puede desintegrar con facilidad, y mediante el factor estabilizador de la fibrina se consolida el retículo de fibrina produciendo enlaces covalentes entre las moléculas de monómero de fibrina.

Lo anterior marca las características y acción del fibrinógeno, a continuación, hablaremos del desarrollo de la placa ateromatosa, en donde se produce un sitio de inflamación el cual dará a lugar a la liberación de citocinas las cuales a su vez producirán una elevación de los niveles de fibrinógeno.

La aterosclerosis es la primera causa de muerte e incapacidad en el mundo desarrollado, son muchos los factores de riesgo tanto locales como sistémicos que favorecen su desarrollo, la aterosclerosis coronaria suele ser causa de infarto del miocardio y de angina, la lesión inicial de la placa ateromatosa es la estría grasa, la aparición de esta lesión se debe a la localización localizada de lipoproteínas en la capa intima arterial la cual se debe a un aumento de la permeabilidad del endotelio y a la unión de las

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

lipoproteínas a los componentes de la matiz extracelular, lo cual facilita su permanencia en la pared arterial, estas lipoproteínas se asocian con moléculas de proteoglucanos a este nivel se lleva a cabo la oxidación y la glucosilación no enzimática de las lipoproteínas, posteriormente el segundo paso de la formación de la estría grasa es el reclutamiento de los leucocitos, los que inicialmente se encuentran en esta lesión son las células mononucleares (monocitos y linfocitos), una serie de moléculas de adherencia es expresada en la superficie del endotelio las cuales se denominan molécula de adherencia de la célula vascular tipo 1 (VCAM-1) y la molécula de adherencia intercelular tipo 1 (ICAM-1), así como la selectina P.

La lisofosfatidilcolina es un componente de la LDL oxidada la cual incrementa la expresión de la VCAM-1. una vez adheridas a la superficie de la célula endotelial gracias a las moléculas de adherencia los linfocitos y monocitos los linfocitos penetran al endotelio permaneciendo en la capa intima en donde producirán citocinas, las cuales a su vez incrementan la expresión de las moléculas de adherencia estas citocinas son factor de necrosis tumoral tipo alfa y la interleucina 1, además de que las lipoproteinas oxidadas también promueven la quimiotaxis de los leucocitos. Una vez dentro de la capa intima los fagotitos mononucleares se transforman en macrófagos, los cuales a su vez mediante endocitosis fagocitan las moléculas de lipoproteínas, acumulándose en su interior, esta endocitosis es mediada atraves de receptores para las lipoproteínas, estas células liberan citocinas y factores de crecimiento al igual que las células de la pared vascular, el acumulo de estas células espumosas en la intima presentan apoptosis lo cual origina un núcleo necrótico rico en lípidos.

La estría grasa precede al desarrollo de la placa aterosclerótica avanzada, sin embargo no todas las estrías grasas evolucionan a ateroma, posteriormente ocurre la migración de las células de músculo liso de la capa media hacia la intima este fenómeno es desencadenado por la secreción de diversos factores como citocinas y factores de crecimiento, otro factor de crecimiento importante es la secreción de factor de crecimiento de la transformación beta el cual estimula a las células de músculo liso para la secreción de colágena estos fenómenos en conjunto aceleran la transformación de la estría grasa en una lesión fibrosa que contiene una mayor cantidad de células de músculo liso y matriz extracelular, estos fenómenos descritos ocasionan la denudación del endotelio el cual desencadena la coagulación de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

la sangre apareciendo micro-trombos ricos en plaquetas en estas áreas debido a la exposición de la matriz sumamente trombógena de la membrana basal adyacente, las plaquetas activadas secretan factores que facilitan la respuesta fibrótica, estos micro-trombos desaparecen sin dejar secuelas clínicas mediante un proceso de fibrinolisis local, reabsorción y reaparición del endotelio. A medida que avanzan las lesiones ateroscleróticas por los mecanismos antes explicados se forman abundantes plexos micro-vasculares en relación con los vasa vasorum de las arterias estas nuevas redes vasculares favorecen la complicación de la lesión aterosclerótica por diversos mecanismos 1)los vasos de estas redes vasculares ofrecen una generosa superficie para el transito de leucocitos y pueden servir de puerta de entrada de estos hacia la placa, 2)estos pequeños vasos pueden originar focos de hemorragia dentro de la placa ya que estos micro-vasos de la placa son friables, tienden a romperse y a producir trombosis in situ además de producción de trombina a partir de fibrina, esta además de su función en la coagulación esta puede regular funciones de las células vasculares estimulando de este modo la proliferación de las células del músculo liso y liberación de citocinas por parte de estas células, así como estimula también la producción de factores de crecimiento dependientes de las células endoteliales estos fenómenos se identifican por la presencia de fibrina y de hemosiderina dentro de la placa. Estas placas además tienden a la acumulación de calcio, esta acumulación es debida a la presencia de proteínas como la osteocalcina y osteopontina.

La remodelación arterial se presenta desde el inicio del desarrollo de la placa. En las fases iniciales del desarrollo del ateroma este suele crecer alejándose del lumen vascular (crecimiento abluminal). Los vasos afectados por la aterogénesis tienden a aumentar de diámetro, una especie de remodelación conocida como "agrandamiento compensador". Hasta que la placa no cubre mas del 40% de la circunferencia de la lamina elástica interna, no comienza a estrecharse la luz arterial. Por lo anterior durante gran parte de la evolución del ateroma no produce estenosis con limitación del flujo sanguíneo.

En las fases mas avanzadas de la placa suele aparecer estenosis que dificultan el flujo sanguíneo. Muchas de estas placas se manifiestan a nivel cardiovascular como síndromes estables de angina, la oclusión producida por una placa de ateroma no siempre ocasiona infarto. Ya que el estimulo hipóxico de las crisis repetitivas de isquemia induce la formación de vasos colaterales que mitigan las consecuencias de la obstrucción aguda,

TESIS CON
DE ORIGEN

actualmente se sabe que muchas de las lesiones causantes de síndromes coronarios agudos no son las que ocluyen totalmente o en un porcentaje elevado de la luz arterial, en general la fisura del casquete fibroso de la placa ocasiona la formación de un trombo el cual puede derivar en provocación de los síndromes clínicos de angina inestable o infarto del miocardio. La ruptura del casquete fibroso de la placa, permite que los factores de coagulación sean expuestos con la matriz de colágena de la placa ateromatosa y los factores titulares producidos por las células espumosas y macrófagos del centro lipídico de la lesión siendo el área de ruptura de la placa un nido para el desarrollo de trombo, si, embargo a este nivel actúan los mecanismos fibrinolíticos que se oponen a la trombosis y disuelven los coágulos que se empiezan a formar in situ.

Sin embargo cuando el coágulo sobrepasa la capacidad de los mecanismos fibrinolíticos endógenos puede propagarse y producir una oclusión arterial. En algunos casos el trombo se disuelve o se organiza para formar un trombo mural que no llega a ocluir el vaso y permanece silente, la posterior fibrosis y cicatrización inducida por la fibrina genera una respuesta fibroproliferativa que puede conducir a una lesión fibrosa, la cual dará a lugar a una placa excéntrica que causara una estenosis hemodinámicamente importante.

No todas las placas de ateroma tienden a presentar la ruptura de su casquete fibroso, existen características que pueden condicionar esta ruptura como son un casquete fibroso fino, un núcleo lipidito bastante grande y un gran contenido de macrófagos. Estudios anatomopatológicos demuestran que en las áreas de ruptura existe un acumulo importante de células espumosas de macrófagos y de linfocitos T, además de que en esos lugares existen una escasa cantidad de células musculares lisas.

Las células que se concentran en el área de ruptura de la placa poseen marcadores de activación inflamatoria, la presencia de antígeno HLA-DR de histocompatibilidad representa un indicador del grado de inflamación de las células de los ateromas. En conclusión actualmente se sabe que las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis depende tanto de las características biológicas de la placa de ateroma como del grado de afectación de la luz arterial.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Actualmente se dispone de pruebas que existen alteraciones que pueden promover la formación de estas placas, entre ellas se encuentra las alteraciones en las lipoproteínas, especialmente las lipoproteínas de baja densidad LDL, las cuales se encuentra elevadas en hombre y en mujeres pos-menopáusicas. La hipertensión se ha visto que epidemiológicamente existe una relación directa con la aterosclerosis coronaria las pruebas existentes actualmente, demuestran que el control de la hipertensión arterial reduce el riesgo de aterosclerosis. La diabetes mellitus 2 y los síndromes de resistencia a la insulina su causa de defunción esta relacionada principalmente con la aterosclerosis coronaria, lo anterior esta relacionado principalmente con el perfil de lípidos anormal asociado con estas entidades en donde existe un incremento de las LDL, un descenso de las HDL y la elevación de los triglicéridos, otro factor es el sexo masculino y la menopausia en quienes los niveles de HDL se encuentran mas bajos.

En los últimos años existe un auge de interés por la posibilidad de que las infecciones puedan causar aterosclerosis o contribuir significativamente a su formación, proponiendo que las placas ateromatosas pueden ser colonizadas por bacterias y de esta manera acelerar la progresión de la placa , además actualmente se mencionan alteraciones de la regulación de la fibrinolisis en donde existen niveles elevados de factor inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, además de que los niveles de fibrinógeno guardan una relación directa al riesgo coronario. Otro de los factores actualmente considerados son los niveles de homocisteina, proteína C reactiva. El tabaquismo es uno de los factores que actualmente se considera de importancia ya que al dejar de fumar existe una rápida reducción del riesgo cardiovascular, otra determinante de riesgo entre esta población es que el tabaquismo esta asociado con niveles elevados de fibrinógeno. (1,2,3)

Desde la pasada década existe un interés creciente en la idea de que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria y de que los hallazgos de los niveles séricos de marcadores de inflamación pueden ser usados para la predicción del riesgo de eventos cardiovasculares, actualmente existen estudios que tratan de determinar cuales de los marcadores de inflamación pueden ser predictivos para la presentación de eventos cardiovasculares. De los anteriores se ha determinado que los niveles séricos de troponina T, proteína C reactiva y fibrinógeno al momento de la presentación de un síndrome coronario agudo puede ser predictivo del riesgo de muerte por

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

evento cardiovascular a largo plazo. Los niveles séricos de troponina T están establecidos como marcadores de daño miocárdico y a su riesgo de muerte a corto plazo. Los niveles séricos de proteína C reactiva y fibrinógeno también se ha demostrado que son predoctores de muerte por causas cardiacas. Existe una débil correlación de los niveles de proteína C reactiva con la troponina T, lo cual sugiere que probablemente estos marcadores reflejen diferentes procesos asociados con el riesgo a largo plazo de eventos cardiovasculares.

Existen estudios en donde se evalúan cuales de los marcadores séricos de inflamación son predictivos entre pacientes hipercolesterolémicos, los niveles séricos de estos marcadores proteína C reactiva y fibrinógeno en este grupo de pacientes fueron predictivos de de riesgo de eventos coronarios y de que ambos fueron independientemente predictivos lo cual puede reflejar procesos independientes asociados con el riesgo de muerte cardiovascular. Se ha observado que una lipoproteína asociada a fosfolipasa A2 la cual es una enzima que se conoce como activador del factor activador plaquetario acetil-hidrolasa, también esta asociada a un incremento en el riesgo de eventos coronarios agudos. La lipoproteína asociada a fosfolipasa A2, hidroliza al factor pro-inflamatorio, factor activador plaquetario de fosfolípidos y los niveles de este esta asociado con eventos coronarios agudos. La producción de los marcadores de inflamación son estimulados principalmente por las citocinas las cuales estimulan el hígado para su producción como son la proteína C reactiva y el fibrinógeno.(4)

Actualmente en otro articulo se menciona que la medición del fibrinógeno plasmático puede predecir el infarto del miocardio y eventos isquémicos cerebrales, ya que sus niveles elevados elevan la viscosidad sanguínea, así como promueven la agregación plaquetaria. Los fibratos disminuyen la concentración de los niveles de fibrinógeno sérico, este estudio es un meta-análisis conducido entre 1948 y 1998 en donde se enfatizaron los niveles de fibrinógeno con eventos cardiacos mayores, en la población en general así como en pacientes con el antecedente de cardiopatía isquémica previa , en este estudio encontraron una asociación entre los niveles elevados de fibrinógeno y eventos cardiovasculares mayores(5).

En otra publicación se relaciona el polimorfismo del gen que codifica a las cadenas beta del fibrinógeno ha demostrado, que esto condiciona niveles elevados de fibrinógeno, este articulo denota que las cadenas de fibrinógeno son codificadas por genes diferentes que se encuentran en el brazo largo del

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

cromosoma 4 en la región 4q23-32, la cadena beta parece tener un papel regulador para la síntesis de las otras 2 cadenas. Este estudio tomo población de 25-64 años de edad, los pacientes con historia de cardiopatía isquémica no fueron excluidos del estudio además de que contaban con historia de tabaquismo en este estudio concluyeron que los niveles elevados de fibrinógeno estaban asociadas a las variantes genéticas del gen que codifica a las cadenas beta del fibrinógeno especialmente en fumadores y que esto incrementaba el riesgo para la presentación de cardiopatía isquémica.(6)

En contraste con el estudio previo este articulo busco la asociación de el polimorfismo del gen que codifica a la cadena beta del fibrinógeno, con sus niveles séricos e infarto del miocardio, este estudio incluyo 834 hombre y 346 mujeres con edades de 45-70 años de edad que presentaban por primera vez infarto del miocardio, tomando como grupo control 1134 hombre y 494 mujeres. Ellos encontraron que el gen que codifica a la cadena beta cuenta con un alelo 455-G, el cual esta relacionado con las determinaciones elevadas de fibrinógeno. Además en este estudio se incluyeron pacientes con factores de riesgo como tabaquismo, dislipidemia , hipertensión, sedentarismo, sobrepeso y diabetes mellitus, los investigadores notaron una prevalencia de hipertensión mayor en hombres que en mujeres. Este estudio relaciono que los niveles elevados de fibrinógeno estaban independientemente asociados con el riesgo de infarto del miocardio en hombre únicamente, sin embargo este grupo es el que contaba con una mayor cantidad de factores de riesgo coronario además de que no encontraron los investigadores una relación entre el alelo del gen con la presencia de cardiopatía Isquemica. (7)

Otro de los estudios citados estudia el riesgo de el infarto del miocardio en relación con los niveles plasmáticos de homocisteina y de proteínas de la inflamación. Los autores mencionan en este articulo que la homocisteina es toxica al endotelio además de contar con efectos pro-coagulantes. El daño endotelial de la homocisteina es mediado por daño oxidativo, lo cual condiciona el daño de la pared vascular, también refiere que los niveles elevados de homocisteina, pueden estar condicionados por el daño tisular a nivel del vaso sanguíneo el cual libera homocisteina lo cual contribuye al reclutamiento de leucocitos al área afectada, los pacientes estudiados contaban con factores de riesgo mayores para cardiopatía Isquemica, el estudio no encontró relación entre los niveles de homocisteina y otros marcadores de inflamación como fibrinógeno, alfa 1 antitripsina, ceruloplasmina y haptoglobina.(8)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Otro estudio explora la relación entre proteínas de la inflamación en pacientes diabéticos en la predicción de muerte e incidencia de infarto del miocardio y cerebral. Este estudio excluyo a hombre con historia de infarto del miocardio o cerebral previo o cáncer, randomizaron 6050 pacientes. Estos pacientes presentaban factores de riesgo como son edad, genero, sedentarismo, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia, comparado con un grupo control de no diabéticos. En este estudio los autores concluyen que los niveles elevados de proteínas inflamatorias se encontraban asociados con la presencia de diabetes mellitus 2 y con síndromes de resistencia a la insulina y que el riesgo de presentar eventos cardiovasculares en este grupo de pacientes era mas elevado que en el grupo de no diabéticos (9).

Se ha estudiado también la influencia de los niveles plasmáticos de fibrinógeno en la incidencia de infarto del miocardio y muerte que puede ser por otras proteínas de inflamación. El propósito de este articulo fue evaluar cuales de las proteínas sensibles de la inflamación diferentes al fibrinógeno podían predecir eventos coronarios y encontraron que la alfa 1 antitripsina podía ser un factor predictor.(10)

Otro articulo hace mención de los polimorfismos del gen que codifica a las cadenas beta, en este estudio seleccionaron hombres menores de 70 años, los del grupo de control también fueron hombres ellos concluyeron que el polimorfismo del gen no esta relacionado con infarto del miocardio ya que los niveles elevados de fibrinógeno no afecta el riesgo de infarto del miocardio (11)

Por ultimo se refiere un articulo en donde se hace la relación entre pacientes con niveles elevados de colesterol y proteínas de la inflamación. En este estudio participaron 22,444 pacientes de los cuales fueron excluidos los pacientes con historia de infarto del miocardio, infarto cerebral o cáncer por lo que sin contar a los que se excluyeron fue un total de 6,075 pacientes, de los cuales la información disponible de colesterol fue en 6.063 pacientes. Estos fueron divididos en 2 grupos uno de fumadores y otro de no fumadores. La conclusión de este articulo fue que la hipercolesterolemia esta asociada a niveles elevados de marcadores de la inflamación incluyendo el fibrinógeno.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Puede el fibrinógeno ser un factor de mal pronóstico en los pacientes con infarto del miocardio, y constituir así un elemento de utilidad en la prevención de los pacientes con eventos cardiacos mayores posteriores al mismo?

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACIÓN

El infarto al miocardio es actualmente una de las principales causas de muerte en el mundo entero, anualmente son reportadas 40% de las defunciones de aquellos pacientes en quienes les fue diagnosticada esta entidad nosológica; múltiples intentos en la prevención de esta enfermedad no han podido contrarrestar, los terribles efectos sobre la sociedad.

No solo la prevención de la cardiopatía isquemica a distraído la atención de los investigadores a nivel mundial, sino también el intento de identificar aquellas circunstancias en las que se espere un pronóstico desfavorable en el paciente con esta condición, para intentar la perfusión coronaria temprana y con ello evitar los eventos cardiovasculares mayores. Es pues el fibrinógeno una de las sustancias en las que se ha demostrado relación directa con nuevos eventos cardiovasculares e incluso muerte después de un infarto; es por eso que en intento por salvaguardar la integridad de los pacientes que acuden al Hospital Juárez de México y así, intervenir directamente sobre la historia natural de la enfermedad, se intentara demostrar que los niveles de fibrinógeno se relacionan con nuevos eventos cardiovasculares mayores en aquellos pacientes quienes ingresan al hospital con un infarto al miocardio.

Es necesario hacer notar que el fibrinógeno se obtiene de manera sencilla y rutinaria en los centros de atención de los pacientes isquemicos, por lo que demostrar la utilidad de esta sustancia posterior a un infarto al miocardio, no implica el destinar nuevos recursos económicos para su obtención, sino además podría incluso facilitar el desvió de recursos que permitan ofrecer la misma seguridad en su utilización.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPOTESIS VERDADERA

Si la síntesis hepática del fibrinógeno es estimulada directamente por las citocina producidas por los macrófagos durante la lesión tisular aguda de un infarto al miocardio, entonces sus niveles guardan una relación lineal con los eventos isquemicos mayores.

HIPOTESIS NULA

Si la síntesis hepática del fibrinógeno es estimulada directamente por las citocina producidas por los macrófagos durante la lesión tisular aguda de un infarto al miocardio, entonces sus niveles NO guardan una relación lineal con los eventos isquemicos mayores.

HIPOTESIS ALTERNA

Si la síntesis hepática del fibrinógeno es estimulada directamente por las citocina producidas por los macrófagos durante la lesión tisular aguda de un infarto al miocardio, entonces sus niveles guardan una relación independiente con los eventos isquémicos mayores.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la utilidad de los niveles sanguíneos de fibrinógeno para evaluar su efecto predictivo en nuevos eventos cardiacos mayores en los 30 días siguientes al infarto al miocardio. Así mismo determinar el pico máximo de fibrinógeno y su relación con el tipo de complicación existente del 1ero de enero al 31 de diciembre del 2002, en el servicio de cardiología del Hospital Juárez de México

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Realizar determinaciones seriadas de fibrinógeno con intervalos de 24 horas, del 1ero al 4to día posteriores al infarto al miocardio
2. realizar la correlación existente entre los niveles de fibrinógeno y los eventos cardiacos mayores
3. demostrar que los niveles de fibrinógeno son un factor de mal pronostico durante el infarto al miocardio

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

1.TIPO DE ESTUDIO

La presente investigación se realiza mediante un estudio observacional, retrospectivo y transversal, en el área de hospitalización de cardiología del Hospital Juárez de México.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realiza la revisión y obtención de datos mediante una cedula de captura en todos los expedientes clínicos de aquellos pacientes quienes fueron hospitalizados en la unidad coronaria u hospitalización general de cardiología con diagnostico de infarto al miocardio por los métodos convencionales, los datos incluyen, edad, sexo, la existencia de diabetes, hipertensión, niveles de LDL, HDL y colesterol, además de realizarse un seguimiento en los siguientes 30 días posteriores al infarto para evaluar la presentación de posibles eventos cardiovasculares mayores, de esa forma se realizaron dos grupos, aquellos pacientes con complicaciones isquemicas y aquellos no las tiene, entre las fechas comprendidas del 1ero de enero al 31 de diciembre del 2002 en el Hospital Juárez de México.

3. DEFINICIÓN DE VARIABLES

A. VARIABLES CUALITATIVAS

I. Nombre: se refiere a la denominación propia de cada individuo de acuerdo a lo planteado en el acta de nacimiento ante el registro civil.
II. Sexo: Es la denominación biológica que permite clasificar al individuo como masculino o femenino.
III. Infarto al miocardio: corresponde a la enfermedad originada por la isquemia coronaria relacionada con la fractura de la placa ateroesclerosa y la consecuente formación de trombos con oclusión y muerte del tejido miocárdico.
IV. Evento cardiaco mayor: Se dice que corresponde a los acontecimientos relacionados con la obstrucción del flujo coronario, en los que destaca la angina, infarto, arritmias y muerte

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B. VARIABLES CUANTITATIVAS

I. Edad: corresponde al tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento de integrarse al estudio.

II. Fibrinogeno: proteína producida en el hígado como mecanismo de retroalimentación positiva con los productos de degradación de la fibrina, secundarios a lesión tisular aguda, habitualmente es expresado en miligramos.

C. UNIVERSO DE TRABAJO

Estudiaron todos los individuos que ingresaron al servicio de cardiología del Hospital Juárez de México con infarto al miocardio entre las fechas comprendidas del 1ero de enero al 31 de diciembre del 2003

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Todos los expedientes clínicos de los pacientes quienes ingresaron al servicio de cardiología con diagnostico de infarto al miocardio del 1ero de enero al 31 de diciembre del 2003 a quienes les fue realizado determinaciones de fibrinógeno en forma seriada.
2.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

1. Todos los expedientes clínicos de pacientes con infarto al miocardio, de quienes por alguna razón no se logre la consulta y obtención de información en el mismo
2. Todos aquellos pacientes con infarto al miocardio en quienes no se haya realizado niveles de fibrinógeno, por cualquier causa
3. Todos los pacientes con infarto o angina previos al estudio

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

D. ANALISIS ESTADISTICO

En la presente investigación se realiza la clasificación de las variables cuantitativas con media y mediana así como análisis mediante "T" pareada calculada por el programa SPSS 10, con valor de "p" estadísticamente significativo ≥ 0.05 con intervalo de confianza del 95%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

E. HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA
CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS.

Numero consecutivo	Iniciales Del paciente	Edad	sexo	Localización Del infarto	Fibrinogeno 1er día	Fibrinogeno 2do día	Fibrinogeno 3er día	Fibrinogeno 4to día	Evento cardiaco mayor	Día del evento cardiaco mayor	FE%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

F. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

1. Del 1 de marzo al 31 de agosto del 2001 se realiza diagnostico situacional del Hospital Juárez de México
2. Septiembre del 2001 a enero del 2002 se realiza recolección de antecedentes bibliográficos
3. febrero del 2002 a diciembre del 2002 se realiza metodología de la investigación
4. Enero a diciembre del 2003 recolección de pacientes, análisis de resultados y entrega de proyecto de tesis.

H. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

El presupuesto destinado para esta investigación corresponde a una cantidad aproximada de 3 mil pesos, que incluye papelería, copias e impresión del proyecto de tesis, con financiamiento realizado por el investigador principal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se estudiaron 44 pacientes con infarto al miocardio quienes ingresaron a la unidad de cuidados intensivos coronarios y quienes cumplieron los criterios de inclusión para el estudio, de ellos 75% (n=33) corresponden al sexo masculino y 25% (n=11) al sexo femenino. A todos ellos les fue determinado los niveles de fibrinógeno en forma seriada, así como las características individuales (sexo, edad, factores de riesgo) y fracción de expulsión obtenida durante su hospitalización mediante ecocardiograma, en todos los pacientes se realizo seguimiento durante 30 días para evaluar la presencia de complicaciones, tales como nuevos eventos de angina, infarto o muerte.

Los pacientes se distribuyeron en 2 grupos: A) Aquellos que presentaron eventos cardiacos mayores posterior al infarto y B) Los que no presentaron esta complicación. El grupo "A" formado por 11 pacientes 8 hombre y 3 mujeres, de los cuales presentaron 10 episodios de angina y solo un re- infarto de localización inferior con extensión al ventrículo derecho.

El promedio de edad para los pacientes del grupo A en ambos sexos fue de 52 ± 6 y 57 ± 16 sin significancia estadística en ambos casos.

El promedio del día de la complicación correspondió al 6 día durante los 3 días de seguimiento, no hubo pacientes en quienes se halla documentado mediante el expediente clínico muerte relacionada con el infarto. La localización del infarto corresponde al grupo A y grupo B anteroseptal 3 vs 10, anterior extenso 6 vs 6 y postero inferior 2 vs 17 respectivamente. En el grupo A la trombolisis se efectuó en 5 casos (45%) y en 12 casos del grupo B (36%). La razón por la que no fueron trombolizados todos los pacientes en su mayoría corresponde a encontrarse fuera de ventana terapéutica o hipertensión arterial en dos casos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La hipertensión niveles de LDL, HDL y colesterol no tienen diferencias significativas para ambos grupos y se expresan en la tabla 2.

Los niveles de fibrinógeno promedio al ingreso para el grupo A 325 mg Vs 367 mg del grupo B, a las 24 horas 307 mg Vs 410 mg, a las 48 hrs 376 mg vs 670, a las 72 horas 249 vs 202 y a las 98 hrs 149 vs 126 mg para cada grupo respectivamente según se expresa en la tabla 2, sin relevancia estadística.

La fracción de expulsión encontrada en los pacientes del grupo A corresponde a 28% vs 67% para el grupo B con una p= 0.0001. Ocho pacientes del grupo A son portadores de diabetes mellitus tipo 2 contra 6 pacientes del grupo B con una p=0.001, con intervalo de confianza del 95%.

Es de hacer resaltar que en nuestro trabajo en la totalidad del grupo estudiado tienen tabaquismo intenso (n= 11, 100%), y el 66.6% del grupo B (n= 22), con significancia estadística por una p= 0.002.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

1. El fibrinógeno no es un factor de mal pronóstico para eventos cardiacos mayores después de un infarto
2. La fracción de expulsión es un factor de mal pronostico durante el infarto al miocardio
3. La diabetes mellitus es un factor predisponerte para eventos cardiacos mayores posteriores a un infarto
4. La angina inestable post infarto es la complicación mas común mente asociada posterior al infarto
5. El tabaquismo junto con otros factores de riesgo cardiovascular como la diabetes mellitus incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en presencia de mala función ventricular

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

En nuestro grupo de estudio no encontramos datos que sugieren que el fibrinógeno sea un factor de mal pronóstico como esta reportado en la literatura (4, 5, 6, 8, 9,) según un pico máximo alrededor de las 48 horas posteriores al infarto d miocardio, donde tampoco guarda relación con la localización del infarto; en relación a esto nos sorprende el hecho de que los infartos de localización anterior no parecen tener importancia para eventos cardiovasculares mayores, ya que hasta donde sabemos tienen mucha mayor repercusión hemodinámica por comprometer mayor cantidad de masa muscular.

Nos hemos de referir también a las cifras de colesterol total y LDL pues se encuentran en rangos normales para pacientes quienes no han tenido un evento vascular previo, sin embargo tenemos que considerar que en los pacientes con eventos isquémicos agudos, esta reportado que presentan un efecto paradójico en relación a los valores de colesterol; no así con los valores de HDL que podríamos decir que están elevados o de alguna manera están en rangos que podríamos considerar como cardioprotectores, lo que estimamos podría ser parte de este efecto paradójico y que de alguna manera no son valores reales durante el evento, aun que esto no esta reportado en la literatura. También aremos notar que aun en los pacientes diabéticos donde el efecto metabólico lipidito es acentuado no hay niveles fuera de rangos normales, aun en los pacientes de esta serie quienes tenían una evolución promedio de 5 a 10 años de la enfermedad, lo que reafirma lo ya estimado en la literatura mundial.

El tabaquismo considerado como factor de riesgo coronario mayor se encontró en el 100% de los pacientes del grupo A, y se sabemos que la nicotina es una sustancia que ocasiona múltiples trastornos entre los que destacan: la secreción catecolamínica importante, (con el consecuente incremento de frecuencia cardiaca, gasto cardiaco y presión arterial), aumento los niveles de endotelina sustancia que es un vasoconstrictor 20 veces mas ponente que la noradrenalina, así como la disminución del efecto del oxido

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

nítrico, aumento de la agregabilidad plaquetaria, aumento de la captación de lípidos por el endotelio y aumento de los niveles de carboxihemoglobina, que es habida por oxigeno sin permitir el deposito en los tejidos, con efecto inotrópico negativo, etc.; por esta razones es un de los factores que por si solo puede causar infartos del miocardio, considerado por ello, el factor de riesgo mas importante para la cardiopatía isquemica.

Al suspender el cigarrillo el riesgo de sufrir un evento cardiovascular disminuye el 50% al año y puede llegar a rangos normales entre 2 y 10 años, aun que algunos autores consideran un rango promedio de 5 años. El riesgo de enfermedad coronaria es por estas razones 5 veces mayor en fumadores, incrementándose aun mas en la angina en todas sus variedad, no solo por los efectos descritos anteriormente, si no por que además al hipoxia recurrente estimula el espasmo y la proliferación del músculo liso arterial. Razón que podría justificar en los pacientes de este estudio, la alta correlación del tabaquismo con los pacientes complicados con nuevos eventos cardiacos mayores, condición demostrada ampliamente en la literatura mundial.

Otro factor de riesgo coronario mayor encontrado en nuestra muestra es la diabetes mellitus, con una evolución promedio entre 5 y 10 años de diagnostico, se sabe que el paciente diabético tipo 2 en su mayoría cursan con resistencia a la insulina situación que provoca, proliferación del músculo liso e incremento en la retención de sodio, aumento de la secesión de catecolaminas, con el consecuente estimulo del sistema renina angiotensina aldosterona, así como aumento de la endotelinas favorecen los efectos constrictores del músculo liso arteriolar e incremento del consumo e oxigeno; la diabetes también aumenta la captación de LDL por el endotelio con la consecuente formación de células espumosas, sin ser raro la asociación con obesidad con incremento del gasto cardiaco, aumento del volumen circulante, existiendo glucosilación de proteínas endoteliales favoreciendo la formación de la placa de ateroma. Por otro lado existe aumento de metalismo de acidosis grasos libres, condicionando incremento en los triglicéridos por inhibición de la lipasa sensible a hormonas. Todos estos efectos están ampliamente relacionados con las condiciones deletéreas de la diabetes mellitus sobre el endotelio vascular y su amplia relación con la cardiopatía isquemica, que en la serie de pacientes estudiados justifica la elevada relación estadística con eventos cardiovasculares mayores y que no sale de los conceptos aceptados

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

actualmente por los diferentes consensos de la patología cardiaca de origen isquémico.

los factores de riesgo presentes en los individuo portadores de cardiopatía isquemica como son, tabaquismo, diabetes, y dislipidemia incrementan el riesgo en forma exponencial de infarto y angina, además de incrementar la severidad del evento, asiendo mas difícil el control y prevención de la cardiopatía isquemia, de tal suerte que la suma de todos ellos favorecen la formación de arritmias e insuficiencia cardiaca que establecen un mal pronostico como ocurrió en nuestra serie, y donde el evento vascular también les provoco la perdida de la funcionalidad del miocardio, como lo muestra la fracción de expulsión deprimida, asociada en la literatura a muerte en los primeros días posteriores al infarto, y que de ninguna manera es el fibrinógeno al menos en nuestra serie un indicador de mal pronósticos, por que hemos de referir que en este estudio se encontró que en 10 pacientes el fibrinógeno por arriba de los rangos normales, pertenecientes al grupo B considerado de bajo riesgo. Se ha propuesto que el polimorfismo del gen 455A que codifica a las cadenas beta del fibrinógeno encontrado en el brazo largo del cromosoma 4, que tiene aparente relación lineal con los pacientes complicados con eventos cardiacos mayores, situación que no fue estudiada en esta unidad por la infraestructura medica que requiere para su análisis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO

HOMBRES Num. Pacientes	edad	MUJERES Num. pacientes
2	30-35	
1	36-40	
3	41-45	2
4	46-50	1
3	51-55	2
9	56-60	
4	61-65	1
7	Mas 65	5
33	Total	11

Tabla 1. **Distribución de pacientes estudiados por grupo edad y sexo.**

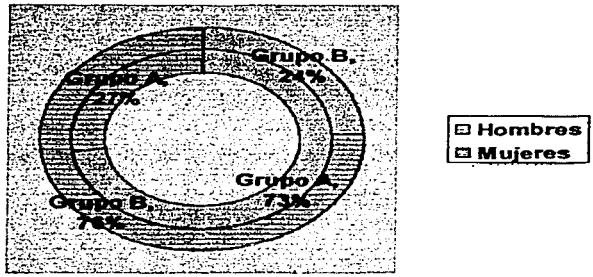
	Grupo A (n=11)		Grupo B (n:33)
Edad	52 + 6	S/V	57 + 16
Sexo			
a. femenino	3	S/V	8
b. masculino	8	S/V	25
Diabetes	8	P=0.001	6
Tabaquismo	11	P= 0.002	22
Hipertensión	1	S/V	12
FE (%)	28 %	P=0.0001	67 %
LDL (mg)	132	S/V	136
HDL (mg)	48	S/V	50
Colesterol (mg)	216	S/V	212
Fibrinogeno (mg)			
a. basal	325	S/V	367
b. 24 horas	307	S/V	410
c. 48 horas	376	S/V	670
d. 72 horas	249	S/V	202
e. 98 horas	149	S/V	126

Tabla 2. **Características de pacientes grupo A y B (SV= sin validez estadística)**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

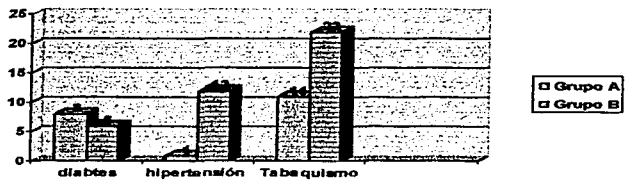
Localización Del IAM	Grupo A	Trobolisis	Grupo B	Trombolisis	total	
Anteroseptal	3	1	10	4	13	S/V
Anterior extenso	6	2	6	3	12	S/V
Postero inferior	2	2	17	5	19	S/V
Total	11	5	33	12	44	

Tabla 3. **Localización y manejo trombolitico para grupo A y B (SV= sin validez estadística)**

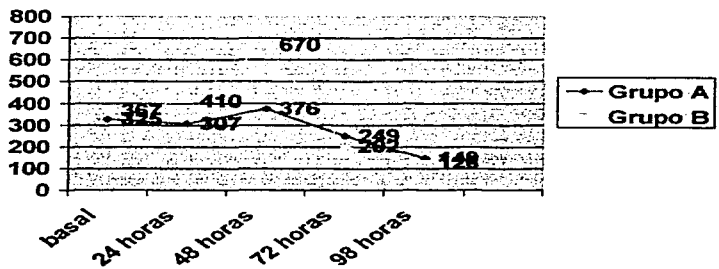


Grafica 1. Relación de pacientes por sexo grupo A (fuente tabla 1)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

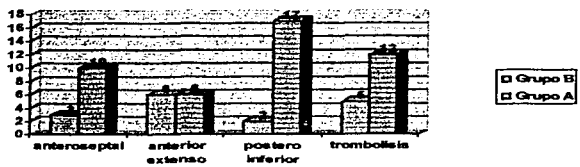


Grafica 2. Enfermedades asociadas en ambos grupos



Grafica 3. Niveles de fibrinógeno en ambos grupos (fuente tabla 2)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Grafica 4. Localización del infarto en ambos grupos (fuente tabla 3)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA:

1.- William F. Ganong: FISIOLOGIA MEDICA. 12 ed. Universidad De California, San Francisco. Editorial Manual Moderno, 1990,468-469.

2.- Richard Lee, Thomas c. Bithell, John Foerster, John w. Athens: HEMATOLOGIA CLINICA. 9ed. Buenos Aires Argentina. Editorial intermédica, 1994, 492-534

3.- Harrison, Braunwald, Fauci, Hauser, Jameson: PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA. 15ed. Mexico D.F. Editorial Mc graw Hill,1560-1568.

4.-Daniel J.R.: INFLAMMATORY MARKERS OF CORONARY RISK. Nejm 2000, 343:1179-1182

5.- Maresca G., Di Blassio A, Marchioli R: MEASURING PLASMA FIBRINOGEN TO PREDICT STROKE AND MYOCARDIAL INFARCTION: AN UP DATE. Aterioscer. Thromb. Vasc. Biol., 1999, 19: 1368-1377.

6.- Beague I., Poirier O., Nicaud V., BETA FIBRINOGEN GENE POLYMORPHISM ARE ASSOCIATED WIIIT PLASMA FIBRINOGEN AND CORONARY ARTERY DISEASE IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION: THE ECTIM STUDY. Circ.1996, 93: 440-449

7.- Leander K., Wiman B., Hallqvist j., THE G-455A POLYMORPHISM OF THE FIBRINOGEN IN MALE CASES,BUT DOES NOT INTERACTWITH ENVIROMENTAL FACTORS IN CAUSING MYOCARDIAL INFARCTION IN EITHER MEN OR WOMEN. Circ. 2002, 252: 332-341

8.- Lind P., Hedblad B., Hultberg B.. RISK OF MYOCARDIAL INFARCTION IN RELATION TO PLASMA LEVELS OF HOMOCISTEINE AND INFLAMMATION-SENSITIVE PROTEINS: A LONG TERM NESTED CASE-CONTROL STUDY. Angiology, 2003,54: 401-410.

9.- Engstrom G., Stavenow L., Hedblad B.. INFLAMMATION-SENSITIVE PLASMA PROTEINS, DIABETES, AND MORTALITY AND INCIDENCE OF MYOCARDIAL INFARCTION AND STROKE : A POPULATION-BASED STUDY. Circ. 2003, 52: 442-447

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

10.- Lind p., Janson L., Eriksson K.. INFLUENCE OF PLASMA FIBRINOGEN ON THE INCIDENCE OF MYOCARDIAL INFARCTION AND DEATH IS MODIFIED BY OTHER INFLAMMATION-SENSITIVE PROTEINS: A LONG TERM COHORT STUDY.thrombosis.2001,21:452-458

11.- Doggen C., Bertina R., Cats V.. FIBRINOGEN POLYMORPHISM ARE NOT ASSOCIATED WITH THE RISK OF MYOCARDIAL INFARCTION. Paletelets haemostasis & thrombosis. 2000, 110: 935-938.

12.- Stavenow L., Janzon L.. EFFECTS OF CHOLESTEROL AND INFLAMMATION-SENSITIVE PLASMA PROTEINS ON INCIDENCE OF MYOCARDIAL INFARCTION AND STROKE IN MEN. Circ.2002,105: 2632-2637

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN