

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**FIBRINOGENO, FACTOR VII,
HEMATOCRITO Y RIESGO CARDIO-
VASCULAR EN LA POBLACION DE
MADRID**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN CARLOS

M^a SOLEDAD FERNANDEZ GARCIA

MADRID 1995

DOMINGO ESPINOS PEREZ, CATEDRATICO DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICAS
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE Y,
ELPIDIO CALVO MANUEL, PROFESOR TITULAR DE MEDICINA DE LA FACULTAD
DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

CERTIFICAN : Que la presente Tesis Doctoral
titulada "**Fibrinógeno, Factor VII, Hematocrito y Riesgo
Vascular en la población de Madrid**" realizada por
D^a SOLEDAD FERNANDEZ GARCIA bajo nuestra dirección, reúne
méritos suficientes y originalidad para que su autora
pueda obtener con ella el título de Doctora en Medicina
por la Universidad Complutense.

Y para que conste, firmamos el presente Certi-
ficado en Madrid a siete de marzo de mil novecientos noventa y
cinco.



Fdo.: Prof. D. Espinós Pérez



Prof. E. Calvo Manuel

Quiero expresar mi más sincero AGRADECIMIENTO a todas aquellas personas que de una manera u otra, me han ayudado en la realización de mi tesis doctoral, en especial a las siguientes:

-Al profesor Espinós y al Dr. Calvo, por su magnífica dirección y su inmensa paciencia

-Al Dr. Gutiérrez Fuentes, sin cuya colaboración no hubiese sido posible esta tesis

-Al Dr. Vargas, por las muchas horas dedicadas a compartir mis problemas con la estadística

-A J. Bascuñana, experto corrector de "ladrillos"

-A J.A. Díaz Pérez, por entorpecer su descanso utilizando su impresora

-A los doctores Villegas, Escribá y Valor, por la colaboración de sus servicios de Hematología y Análisis Clínicos en la realización de esta tesis.

A la memoria de mi padre

INDICE

INDICE

I. INTRODUCCION.....	1
A. ARTERIOSCLEROSIS.....	2
1. DEFINICION.....	2
2. EPIDEMIOLOGIA.....	2
3. PARED ARTERIAL.....	3
3.1. ESTRUCTURA.....	3
3.2. METABOLISMO Y FUNCION.....	4
3.3. ENVEJECIMIENTO.....	5
4. ETIOPATOGENIA DE LA ARTERIOSCLEROSIS.....	5
4.1. HIPOTESIS.....	5
4.2. CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS.....	6
4.3. BASES CELULARES.....	8
4.3.1. ENDOTELIO.....	8
4.3.2. MACROFAGOS.....	9
4.3.3. CELULA MUSCULAR LISA.....	10
4.3.4. PLAQUETAS.....	11
4.4. PATOGENIA.....	14
4.4.1. LESION ATEROSCLEROTICA INICIAL.....	14
4.4.2. EVOLUCION A PLACA ATEROSCLEROTICA AVANZADA.....	16
5. MANIFESTACIONES CLINICAS.....	16
B. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	18
1. CONCEPTO Y CLASIFICACION.....	18
2. HIPERLIPOPROTEINEMIAS.....	20
2.1. DEFINICION.....	20
2.2. EPIDEMIOLOGIA.....	20
2.3. RELACION CON LA ATEROSCLEROSIS.....	20
2.4. PATOGENIA.....	21
3. HIPERTENSION ARTERIAL.....	23
3.1. CONCEPTO.....	23

3.2.EPIDEMIOLOGIA.....	24
3.3.RELACION CON LA ATEROSCLEROSIS.....	24
3.4.FISIOPATOLOGIA.....	26
3.5.ASOCIACION CON OTROS FACTORES DE RIESGO.....	26
4.TABACO.....	27
4.1.EPIDEMIOLOGIA.....	27
4.2.RELACION CON LA ATEROSCLEROSIS.....	27
4.3.MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS.....	28
5.DIABETES MELLITUS.....	29
5.1.DEFINICION.....	29
5.2.EPIDEMIOLOGIA.....	29
5.3.RELACION CON LA ATEROSCLEROSIS.....	29
5.4.FISIOPATOLOGIA.....	30
5.5.FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.....	32
6.OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	32
6.1.OBESIDAD.....	32
6.2.SEDENTARISMO.....	33
6.3.SEXO.....	34
6.4.ANTICONCEPTIVOS ORALES.....	34
6.5.ALCOHOL.....	35
6.6.CAFE.....	35
6.7.FACTORES PSICOSOCIALES.....	36
6.8.ANTECEDENTES FAMILIARES.....	36
6.9.HIPERURICEMIA.....	36
C. FACTORES HEMOSTASICOS Y HEMORREOLOGICOS.....	37
1.INTRODUCCION.....	37
2.FACTORES HEMOSTASICOS.....	38
2.1.DATOS EPIDEMIOLOGICOS.....	38
2.2.FIBRINOGENO.....	40
2.2.1.ESTRUCTURA Y FUNCION.....	40
2.2.2.FIBRINOGENO COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	42
2.2.2.1.MECANISMO DE ACCION.....	43
2.2.2.2.RELACION CON OTROS FACTORES DE RIESGO.....	43
2.3.FACTOR VII.....	47

2.3.1. ESTRUCTURA Y FUNCION.....	47
2.3.2. FACTOR VII COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	48
2.3.2.1. MECANISMO DE ACCION.....	48
2.3.2.2. RELACION CON OTROS FACTORES RIESGO.....	49
2.4. INHIBIDOR DEL ACTIVADOR DEL PLASMINOGENO.....	51
2.4.1. ESTRUCTURA Y FUNCION.....	51
2.4.2. PAI-1 COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	52
2.4.2.1. MECANISMO DE ACCION.....	52
2.4.2.2. RELACION CON OTROS FACTORES DE RIESGO.....	52
3. FACTORES HEMORREOLOGICOS.....	53
3.1. INTRODUCCION.....	53
3.2. VISCOSIDAD SANGUINEA.....	54
3.3. VISCOSIDAD SANGUINEA Y RIESGO CARDIOVASCULAR.....	56
3.3.1. MECANISMO DE ACCION.....	56
3.3.2. RELACION CON OTROS FACTORES DE RIESGO.....	57
II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	60
III. METODOLOGIA.....	62
A. DISEÑO DE LA MUESTRA.....	62
1. POBLACION OBJETO.....	62
2. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	62
B. MATERIAL Y METODOS.....	62
IV. RESULTADOS.....	65
A. FIBRINOGENO.....	65
B. FACTOR VIIc.....	73
C. HEMATOCRITO.....	82
V. DISCUSION.....	91
A. FIBRINOGENO.....	92
B. FACTOR VIIc.....	97
C. HEMATOCRITO.....	101
VI. CONCLUSIONES.....	105
VII. APENDICE A.....	108
VIII. APENDICE B.....	111
IX. APENDICE C.....	114
X. BIBLIOGRAFIA.....	119

ABREVIATURAS

ACV = Accidente cerebrovascular
CML = Célula muscular lisa
CHOP-PAP = Colesterol-oxidasa peroxidasa
DM = Diabetes méllitus
DMID = Diabetes méllitus insulino-dependiente
DMNID = Diabetes méllitus no insulino-dependiente
EDRF = Factor relajante derivado del endotelio
EFG = Factor epidermal
GP = Glicoproteínas
GPO-PAP = Glicerol-quinasa peroxidasa
HTA = Hipertensión arterial
IAM = Infarto agudo de miocardio
ICC = Insuficiencia cardiaca congestiva
IL-6 = Interleucina 6
IMC = Índice de masa corporal
Lp(a) = Lipoproteína (a)
MDGF = Factor mitogénico derivado de los macrófagos
PAF = Factor activador de las plaquetas
PAI-1 = Inhibidor del activador del plasminógeno
PDF = Productos de degradación de fibrinógeno/fibrina
PDGF = Factor mitogénico derivado de las plaquetas
PG = Prostaglandinas
PGI₂ = Prostaciclina
TAD = Tensión arterial diastólica
TAS = Tensión arterial sistólica
TGF = Factor de crecimiento transformador- β
tPA = Activador tisular del plasminógeno

I. INTRODUCCION

I. INTRODUCCION

La aterosclerosis constituye la mayor causa de morbimortalidad en los países industrializados, lo que ha dado lugar a innumerables estudios dirigidos a determinar que factores de riesgo pueden modificar la tendencia aterosclerótica, con el fin de prevenirlos y tratarlos. Hasta ahora la mayoría se han dirigido hacia los factores de riesgo cardiovascular clásicos, tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperlipemias, uso de anticonceptivos orales, obesidad, edad, sexo, menopausia, etc.

En los últimos años se ha establecido la importancia de la trombosis como un mecanismo esencial de la enfermedad cardiovascular, sugiriéndose que algunos factores hemostáticos y hemorreológicos pueden jugar un papel importante tanto en la evolución de los acontecimientos trombóticos agudos como en la fisiopatología de la aterosclerosis. Los mecanismos hemorreológicos y hemostáticos que pueden favorecer tromboaterogénesis son la predisposición a trombosis por medio de un estado de hipercoagulabilidad, el aumento de la aterosclerosis causada por el fibrinógeno, y finalmente la reducción del flujo sanguíneo a través de varios efectos reológicos, como aumento en la viscosidad sanguínea.

Se ha establecido que el fibrinógeno constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente, mientras que hay diversos trabajos que han tratado de establecer el papel del factor VII y del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), aunque los datos por ahora no son concluyentes. Asimismo, se está tratando de determinar la importancia de la viscosidad sanguínea total, cuyo mayor determinante es el hematocrito.

Distintos investigadores están realizando estudios transversales y prospectivos

para valorar la relación entre estos factores de riesgo cardiovascular nuevos y los clásicos, así como con la enfermedad cardiovascular. De momento no existen datos definitivos.

En esta primera parte de introducción he realizado una revisión de los conceptos actuales sobre arteriosclerosis y factores de riesgo cardiovascular.

A. ARTERIOSCLEROSIS

1. DEFINICION

Se denomina arteriosclerosis a una enfermedad o grupo de enfermedades que afectan característicamente a los vasos sanguíneos. En el lenguaje médico, se utilizan indistintamente los conceptos arteriosclerosis o aterosclerosis aunque los anglosajones tienden a emplear el de aterosclerosis. Considerado conceptualmente, arteriosclerosis definiría un proceso involutivo generalizado, relacionado directamente con la edad, en el que se pierden las fibras elásticas, se engrosan y endurecen las capas de la íntima y de la media, lo que produce una elongación de los vasos con la consecuente tortuosidad, mientras aterosclerosis hace referencia a alteraciones localizadas con depósito de lípidos en la íntima arterial, afectando a la aorta y a las arterias grandes y pequeñas.

2. EPIDEMIOLOGIA

La arteriosclerosis es responsable de la mayoría de muertes en el mundo occidental. Los datos del proyecto WHO MONICA publicados por Pisa¹ demuestran que las enfermedades cardiovasculares ocasionan el 50% de las muertes en hombres entre 30 y 69 años en los países industrializados, y del 25% en las mujeres.

3. PARED ARTERIAL

3.1. ESTRUCTURA

La morfología de los vasos sanguíneos² varía según su calibre; clásicamente se describe una estructura general que, con pequeñas modificaciones, es válida para las arterias de mediano y gran calibre.

Intima. Es la capa más interna. Consta de una monocapa de células endoteliales aplanadas y poligonales que revisten la luz de los vasos; las células endoteliales están adheridas unas a otras por una serie de uniones complejas y también lo están tenuemente a una red básica de tejido conjuntivo, la lámina basal. Está limitada en su parte más externa por una capa perforada de tejido elástico, la lamina elástica interna, que es importante en las grandes arterias y en las arterias musculares de mediano calibre, y desaparece en los capilares.

Media. Está constituida por un único tipo de célula: las células musculares lisas (CML), dispuestas en sentido circular, bien en varias capas en las arterias musculares, o aisladas, en las arterias elásticas. Las CML están rodeadas por pequeñas cantidades de colágeno y fibras elásticas. Las CML son las mayores células conectivas productoras de colágeno, fibras elásticas y proteoglicanos de la pared arterial.

La capa media está limitada en el lado luminal por la lámina elástica interna y en el extraluminal por una menos continua, la lámina elástica externa. En las llamadas arterias elásticas, como la aorta y las grandes arterias pulmonares, las láminas elásticas son prominentes. En las arterias musculares predominan las células musculares lisas.

Adventicia. Es la capa más externa. Está contituída por tejido conjuntivo, formando una holgada entremezcla de colágeno, fibras elásticas, CML y fibroblastos. Se relaciona con las estructuras vecinas u órganos por los cuales

discurre la arteria.

3.2.METABOLISMO Y FUNCION

La pared arterial es un órgano metabólicamente activo que necesita energía para mantener la tensión del músculo liso, la función de las células endoteliales y reparar y rellenar los componentes de los tejidos.

Las arterias son tubos permeables que constantemente cambian fluidos y solutos con la sangre que transportan. Cuando están intactas, las células endoteliales controlan selectivamente el paso de sustancias circulantes por transporte activo a través de su citoplasma, y ellas mismas elaboran componentes del tejido conectivo para formar su propio substrato. Además, previene parcialmente la coagulación mediante la elaboración de PGI₂, que inhibe la agregación plaquetaria, mejorando el flujo de sangre. Cuando el endotelio se lesiona, las plaquetas se adhieren al mismo, en parte como resultado de la producción de un tipo de prostaglandina distinta, el tromboxano, y forman un trombo. La célula endotelial participa entonces en el proceso de coagulación mediante la elaboración de substratos activos, incluyendo el factor VIIcI.

La célula muscular lisa también participa en el metabolismo de las arterias. Produce abundante colágeno, fibras elásticas, elastina soluble e insoluble y glucosaminoglicanos (principalmente dermatinsulfato). Referente al metabolismo lipídico las células de la pared arterial pueden sintetizar ácidos grasos, colesterol, fosfolípidos y triglicéridos endógenos, para satisfacer sus necesidades estructurales (relleno de membrana); pero las CML utilizan preferentemente los lípidos de las lipoproteínas plasmáticas, que atraviesan las células endoteliales en vesículas picnóticas. Las CML poseen receptores específicos de membrana para ciertas apoproteínas, facilitando la entrada de lipoproteínas dentro de las células por endocitosis adsortiva. Estas vesículas se funden en liposomas, dando lugar

al catabolismo de los componentes lipoproteicos. El colesterol libre, que ha entrado de esta manera, inhibe la síntesis de colesterol endógeno, facilita su propia esterificación, y limita parcialmente la entrada de más colesterol por regulación del número de receptores de lipoproteínas. Sin embargo, el colesterol lipoproteico puede conseguir entrar en las CML por medio de receptores independientes, causando acúmulo de ésteres de colesterol.

Además existen otros procesos metabólicos en la pared arterial como el flujo de oxígeno, substratos y productos catabólicos en los lados luminal y adventicial.

3.3. ENVEJECIMIENTO

Con la edad hay un adelgazamiento progresivo y simétrico de la íntima como consecuencia del acúmulo gradual de células musculares lisas (resultado de su migración desde la media y su subsiguiente proliferación), rodeadas por tejido conjuntivo adicional. Además se produce un aumento progresivo del contenido en lípidos, principalmente ester de colesterol y fosfolípidos (particularmente esfingomielina).

Funcionalmente, estos cambios dan lugar a un aumento de la rigidez de los vasos, por lo que las arterias más grandes pueden dilatarse, elongarse y hacerse más tortuosas, formando aneurismas en áreas de placas ateroscleróticas.

4. ETIOPATOGENIA DE LA ARTERIOSCLEROSIS

4.1. HIPOTESIS

Ross³ ha integrado las dos hipótesis clásicas sobre el origen de la arteriosclerosis, la de la **incrustación de material trombótico** y la de la **imbibición de material lipídico**, en una hipótesis multifactorial más compleja, que se basa en la respuesta de la pared a la lesión y constituye la llamada hipótesis de **lesión-**

reparación, según la cual no son sólo la trombosis o los lípidos son los factores causales o que complican el proceso ateromatoso, sino que también participan las demás células, proteínas sanguíneas y las propias células de la pared vascular. La coexistencia de uno o más de los factores de riesgo y alteraciones hemorreológicas contribuyen a la formación de una lesión o disfunción endotelial. Esta alteración endotelial es reconocida inicialmente por los monocitos que junto con los lípidos del plasma entran en la pared vascular. Este proceso aumenta la lesión endotelial que puede ser seguida por adhesión y agregación de las plaquetas en los lugares de lesión vascular más importante. Las células endoteliales lesionadas, los monocitos y las plaquetas agregadas, mediante la liberación de factores de crecimiento, van a potenciar la migración y proliferación de la CML. Estas células, junto con el aumento en el proceso de acumulación de lípidos, y la síntesis de tejido conectivo, van a formar la placa aterosclerótica. También se ha observado un proceso más rápido mediado por la ruptura de la placa con aposición subsiguiente de material trombótico que parece ser responsable de los procesos de progresión rápida.

4.2. CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS

El ateroma crónico^{4,5} está formado por tejido fibroso (más del 80% de la lesión), pequeñas cantidades de lípidos y calcio, y una cantidad variable de restos necróticos. Las cantidades relativas de los diferentes componentes es variable. *La forma y el contenido de las placas ateroscleróticas demuestran que los procesos fundamentales que se producen son: acúmulo de macrófagos, proliferación de las células musculares lisas (CML), proliferación de tejido fibroso y acúmulo de lípidos.*

Stary⁶, tras realizar autopsias de las arterias coronarias y la aorta de jóvenes, descubrió la evolución microscópica de la aterosclerosis. Observó depósitos, no

visibles macroscópicamente, de macrófagos o células espumosas aisladas en el endotelio del 45% de los niños por encima de 8 meses (lesión tipo I de Stary), aunque posteriormente regresaban. En la pubertad reaparecían un número mayor de macrófagos o células espumosas, acompañados de CML que contenían gotitas de lípidos y mínimos y dispersos lípidos extracelulares (lesión tipo II de Stary), visibles macroscópicamente con Sudan IV como una estría grasa elevada ligeramente. En algunos chicos estas lesiones progresaban más y se mostraban como múltiples núcleos lipídicos extracelulares (lesión tipo III de Stary, que aparecen como estrías grasas prominentes) o como un ateroma, caracterizado por un único núcleo lipídico extracelular confluyente (lesión tipo IV de Stary).

Las lesiones tipo III y IV, ricas en lípidos, no estaban rodeadas de una capa fibrótica. Sin embargo, en la tercera década de la vida, algunas de estas lesiones empezaban a ser fibromusculares, mientras que otras empezaban a ser fibrolipídicas y se caracterizaban por una capa de CML y colágeno rodeando un simple o múltiples núcleos lipídicos (lesión V de Stary).

Clásicamente se reconocen tres fases evolutivas en la formación de la placa de ateroma: la estría grasa, la placa fibrosa y la lesión complicada.

Las **estrias grasas** son lesiones de la íntima visibles a simple vista como manchas o estrías amarillas y que se tiñen con Sudan IV. Son las lesiones macroscópicas más tempranas de la arteriosclerosis. Estan formadas por macrófagos y células espumosas (CML cargadas de lípidos) y se localizan principalmente en las bifurcaciones arteriales pudiendo aparecer en edades muy tempranas, incluso durante la primera década de la vida. Se trata de una lesión asintomática y reversible.

En edades más avanzadas, generalmente a partir de la tercera década, es frecuente que la estría grasa progrese a **placa fibrosa**, que esta formada por la proliferación de CML en la íntima del vaso; las CML sintetizan grandes cantidades de colágeno, fibras elásticas y proteoglicanos.

La lesión aterosclerótica se denomina **placa complicada** cuando existen fenómenos de calcificación, ulceración, hemorragia y/o trombosis⁷, lo que determina los primeros síntomas relacionados con la aterosclerosis.

4.3. BASES CELULARES

4.3.1. ENDOTELIO

El endotelio⁴, además de constituir una barrera permeable altamente selectiva, tiene una gran capacidad metabólica y es capaz de llevar a cabo funciones de órgano endocrino. La célula endotelial sintetiza sustancias que se han relacionado estructuralmente con los mecanismos fisiopatológicos de la aterosclerosis, tales como:

a. **Prostaciclina o PGI₂⁸**. Eicosanoide sintetizado por la célula endotelial y, en menor cuantía, por la CML. Sus funciones principales son: vasodilatación, antiagregación plaquetaria, disminución del colesterol en la pared vascular, inhibición de la secreción de factores de crecimiento e inhibición de la mitogénesis de la CML, por lo tanto, tiene una función antiaterogénica. La capacidad de síntesis de prostaciclina disminuye con la edad y en enfermedades como la diabetes mellitus y la aterosclerosis.

b. **Factor relajante derivado del endotelio (EDRF)**. Es una sustancia sintetizada por la célula endotelial y por otras células, como los macrófagos. Fue descubierta por primera vez en 1980 por Furchgott y Zawadzki⁹, y en 1987 se descubrió que era el óxido nítrico, aunque no se descarta que pueda ser también otras sustancias^{10,11}. Difunde a las células cercanas, tales como plaquetas y CML, en las cuales estimula la enzima intracelular guanililciclase que estimula el GMP_c, el cual produce la relajación de la CML y la inhibición de la agregación plaquetaria¹². El efecto antiagregante del EDRF se potencia con la presencia de prostaciclina¹¹.

Otro efecto del EDRF, íntimamente relacionado con la fisiopatología de la aterosclerosis, es su capacidad de inhibir la mitogénesis de la CML. La aterosclerosis, las LDL y la dieta rica en colesterol, parecen modificar la liberación de óxido nítrico.

c. **Activador tisular del plasminógeno (tPA)**. Cataliza la formación de plasmina, una proteasa que puede tener efectos agregantes y antiagregantes sobre las plaquetas. Según estudios recientes¹² estos efectos contradictorios están relacionados.

d. **Endotelina**. Descubierta y purificada en 1988¹³, es un péptido de 21 aminoácidos que es parecida a otras endotelinas relacionadas con el sistema nervioso central. Es un potente péptido vasoconstrictor, que comparte con otras hormonas vasoactivas su capacidad de activar la fosfolipasa C de las CML, desencadenando finalmente su contracción, tras una modificación estructural de los filamentos de actina y miosina¹⁴. Además parece tener un efecto mitogénico sobre las CML con lo cual podría intervenir directamente en la formación de la placa de ateroma. Su concentración plasmática o tisular está elevada en aterosclerosis, HTA, hipertensión pulmonar, fracaso renal y shock^{15,16,17}, pero se desconoce si es causa o consecuencia de estos procesos.

4.3.2. MACROFAGOS

Los macrófagos^{4,18}, además de su participación en la inmunidad celular, tienen una acción fundamental en la formación de la placa de ateroma, especialmente en las fases iniciales. Se ha demostrado que al aumentar los niveles de colesterol se induce una lesión endotelial y uno de los primeros efectos es la adhesión de los monocitos a la pared vascular y su migración al espacio subendotelial. Estas células se transforman en macrófagos, que captan grandes cantidades de colesterol, y dan lugar a la lesión inicial de la aterosclerosis o estría grasa. Los

macrófagos disponen de varios sistemas para incorporar el colesterol: fagocitosis, receptores clásicos de LDL, y receptores para las LDL modificadas. La captación de las LDL nativas por los macrófagos es probablemente insignificante; sin embargo, las LDL modificadas fundamentalmente por un mecanismo de oxidación, son captadas con gran avidez e internalizadas (endocitosis). La captación se realiza por un receptor distinto al de las LDL nativas que se denomina "scavenger" o receptor de las LDL acetiladas, cuya característica fundamental es que su expresión en la membrana de los macrófagos no es inhibida por la concentración intracelular de colesterol. Esto permite explicar por qué los macrófagos acumulan grandes cantidades de colesterol, hasta transformarse en células espumosas.

Los macrófagos producen un gran número de sustancias que pueden intervenir en las diferentes alteraciones que se producen en la aterosclerosis. Liberan radicales libres de oxígeno que pueden lesionar la pared vascular y distintos factores con propiedades mitogénicas y quimiotácticas. Además, se ha demostrado que los macrófagos activados de la placa de ateroma tienen actividad procoagulante, con lo cual pueden intervenir en la formación de la placa complicada.

4.3.3.CELULA MUSCULAR LISA

La migración de la CML⁴ hacia la íntima del vaso, su proliferación y la síntesis de tejido conjuntivo, son algunas las etapas fundamentales para el crecimiento de la placa de ateroma (placa fibrosa). Las CML pueden estar en dos formas funcionales, una contráctil y otra sintética. Esta última es la que tiene capacidad de proliferar además de producir, junto a los macrófagos, grandes cantidades de sustancia conectiva que constituye la placa fibrosa. En las fases iniciales de crecimiento y desarrollo de organismo, la CML tiene una gran capacidad de síntesis de tejido conjuntivo. Más tarde sufre un cambio morfológico, adoptando un fenotipo contráctil. En la aterosclerosis, la migración de la CML a la íntima se acompaña de

un proceso de desdiferenciación, pasando del fenotipo contráctil al sintético, lo que supone síntesis de tejido conjuntivo, expresión de los receptores para los factores mitogénicos y aumento de la capacidad para captar lipoproteínas. Los factores que regulan la migración, el cambio de fenotipo y la mitogénesis de la CML, son sólo parcialmente conocidos. Los más importantes son los eicosanoides⁸, los factores de crecimiento¹⁹, diversos componentes de la matriz extracelular, la endotelina^{13,14} y la interleucina-1²⁰.

4.3.4. PLAQUETAS

Las plaquetas^{4,21,22} desempeñan un papel fundamental en la hemostasia primaria mediante su interacción con el endotelio vascular lesionado. El proceso consta de dos fases:

I. Adhesión plaquetaria. Tras la disrupción del endotelio, las plaquetas se adhieren al subendotelio (interacción plaqueta-vaso), sellando el vaso lesionado. La adhesión plaquetaria viene mediada por el factor de von Willebrand, el cual se une a los receptores de la superficie plaquetaria localizados en la glicoproteína Ib (GPIb) de la membrana y facilita la adhesión de las plaquetas al subendotelio.

II. Agregación plaquetaria. En este proceso, en el que las plaquetas se unen unas a otras (interacción plaqueta-plaqueta) para formar un tapón que obstruye la luz del vaso lesionado, intervienen los constituyentes de los gránulos plaquetarios (tabla I), liberados en el proceso y el tromboxano A₂, un potente vasoconstrictor y activador de las plaquetas, derivado del ácido araquidónico y sintetizado por las mismas. El fibrinógeno es mediador en la agregación, uniéndose a sus receptores de la superficie plaquetaria localizados en el complejo IIb-IIIa de las glicoproteínas de la membrana (GPIIb-IIIa).

TABLA I. CONSTITUYENTES DE LOS GRANULOS PLAQUETARIOS

Gránulos α	β -tromboglobulina Factor plaquetario 4 Fibrinógeno Factor von Willebrand Fibronectina Trombospondina Factores de crecimiento
Gránulos densos	Adenosin difosfato Adenosin trifosfato Serotonina Calcio Fosforo inorgánico
Lisosomas	Hidrolasas ácidas

Hay datos que apoyan la hipótesis de que las plaquetas intervienen activamente en el proceso de aterosclerosis:

1. Sí están ausentes en los lugares de lesión endotelial o son inhibidas, las lesiones proliferativas no tienen lugar²³.

2. Liberan sustancias que pueden lesionar el endotelio, o bien otras con propiedades mitogénicas y quimiotácticas, que se han relacionado con varias de las alteraciones de la aterosclerosis:

a. **Factor mitogénico liberado de las plaquetas (PDGF)²⁴**. Parece tener una importancia capital en la aterogénesis debido a sus funciones quimiotácticas y mitogénicas. Una vez liberado de los granulos α , atrae a las CML desde la capa media hacia la íntima vascular, proliferando entonces las células en el lugar de lesión. Asimismo estimula las fosfolipasas de membrana liberando ácido araquidónico.

b. **Factor epidermal (EFG) y factor de crecimiento transformador- β (TGF)**, también con carácter mitogénico.

c. **Factor plaquetario 4 y β -tromboglobulina**, son quimiotácticos para determinados tipos celulares, como los monocitos y las CML

3. Durante el proceso de activación de las plaquetas se forma el **factor activador**

de las plaquetas (PAF), que es un potente autacoide sintetizado por leucocitos, macrófagos, células endoteliales y plaquetas y, que al contactar con la célula endotelial, induce una alteración morfológica de la misma que facilita su adhesión a otras células, además de un aumento de la permeabilidad vascular. También estimula la activación de las plaquetas e induce la reacción de liberación de sustancias de los gránulos.

4. En condiciones normales, el endotelio es capaz de prevenir la agregación plaquetaria, mediante un equilibrio funcional con las plaquetas. Este equilibrio gira en torno a dos moléculas de vida muy corta, derivadas ambas del ácido araquidónico, pero con efectos contrapuestos: tromboxano A₂ y prostaciclina. El ácido araquidónico es un ácido graso poliinsaturado, sintetizado a partir de los fosfolípidos que se transforma:

a. En la plaqueta:

-por medio del sistema tromboxanosintetasa, en tromboxano A₂ y otros derivados de las PG como los ácidos eicosatetranoicos, que favorecen la agregación plaquetaria y estimulan la descarga de los gránulos.

-por medio de las lipooxigenasas, en leucotrienos, que intervienen en el proceso inflamatorio junto a tromboxano A₂ y otros eicosanoides, inducen la proliferación de las CML y producen vasoconstricción arterial.

b. En el endotelio, por medio de la prostaciclinsintetasa, se transforma en prostaciclina.

5. Las lipoproteínas interactúan con las plaquetas modificando su funcionalismo. Las LDL aumentan la agregación frente a varios agentes inductores, mientras que las HDL tienen un efecto contrario. Además, las plaquetas pueden contribuir a la formación de la célula espumosa por diferentes mecanismos.

4.4.PATOGENIA

4.4.1.LESION ATEROSCLEROTICA INICIAL

Según su secuencia distinguimos^{24,25}:

1)Lesión del endotelio vascular. El grupo de Ip²⁶ ha propuesto una clasificación fisiopatológica de tres tipos de daño endotelial:

a. Tipo I: **disfunción mínima del endotelio**. No hay cambios morfológicos sino una disfunción que parece producir mayor permeabilidad a los lípidos del plasma y una mayor captación de monocitos. Podría ser inducida tanto por mecanismos hemodinámicos como por otros factores (HTA, hiperlipemia, productos del tabaco, etc).

b. Tipo II: **lesión ligera denudante**. Hay aposición plaquetaria con o sin formación de trombo. Puede resultar de los productos tóxicos liberados por los macrófagos acumulados en la íntima. Plaquetas, células endoteliales y monocitos/macrófagos pueden además liberar factores mitógenos que favorezcan la respuesta fibromuscular y establecer la respuesta vascular a la lesión incipiente. La lamina elástica interna está intacta.

c. Tipo III: **lesión severa**. Comporta la exposición de componentes de estructuras profundas del vaso, particularmente colágeno fibrilar y factor tisular, con una participación muy significativa de plaquetas y trombosis mural. Hay daño de la íntima y de la media.

2)Reclutamiento de monocitos por la pared arterial. Es la alteración más precoz en el inicio de la arteriosclerosis, quizá como consecuencia de la lesión tipo I. Los factores que participan en este reclutamiento, y que son específicos para los monocitos, son secretados por las células endoteliales y las CML. La hiperlipemia favorece un mayor reclutamiento, sin conocerse exactamente el mecanismo. Una vez adheridos, los monocitos pueden migrar hacia el subendotelio vascular y

fagocitar lípidos del subendotelio dando lugar a las "células espumosas". Este sería uno de los primeros mecanismos responsables de la formación de las estrías grasas, o depósito de lípidos intravasculares, propios de la lesión arteriosclerótica.

El receptor "scavenger" de los macrófagos facilita la entrada de las LDL oxidadas en la pared arterial, lo que puede llevar a la destrucción celular con producción de enzimas líticas que pueden contribuir a la ruptura de la placa aterosclerótica.

Además, los macrófagos secretan el **factor mitógeno para las CML (MDGF)**, que desempeña un papel en los procesos de proliferación y estimulación de la neovascularización de la placa.

3)Deposición lipídica. Una de las características de la aterosclerosis es el acúmulo de colesterol en la pared, que proviene mayoritariamente de las LDL plasmáticas. Estas pueden aumentar o inducir la lesión endotelial tipo I, incorporarse a los macrófagos (formando las células espumosas) y/o a la matriz extracelular.

4)Adhesión y degranulación plaquetaria. Se sigue inmediatamente por la liberación de factores de crecimiento, como el **factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)**, y por la proliferación de las CML, capaces también de secretar mitógenos.

5)Síntesis de la matriz extracelular, regulada por las CML, en fenotipo sintético, previamente estimuladas por los factores de crecimiento, y que lleva al aumento en la síntesis de tejido fibroso y al crecimiento de la placa.

Los elementos que constituyen el tejido fibroso son colágeno, elastina y proteoglicanos. El colágeno tipo I es el principal contribuyente al crecimiento de la placa. La concentración de elastina en la pared es baja en comparación con las arterias normales, pero es de un tipo anormal y parece incrementar la deposición

de lípidos y contribuir significativamente a la calcificación de la placa. La placa aterosclerótica parece contener una alta concentración en glicoproteínas que, como las otras moléculas intersticiales, se sintetizan por las CML cuando están estimuladas por factores de crecimiento.

4.4.2 EVOLUCION A PLACA ATEROSCLEROTICA AVANZADA

En algunas placas, la progresión es lenta, sin embargo, en las lesiones que más crecen la progresión es probablemente rápida, lo que parece ser debido a fisuras menores recurrentes de las placas más lipídicas o ateromatosas (tipo III con lesiones de Stary V), que se vuelven a cerrar con la incorporación de trombos. Estas placas son más blandas, presentan elevada concentración de colesterol y sus ésteres, y los depósitos lipídicos se localizan excentricamente.

La ruptura de la placa, la trombosis y la organización fibrótica del trombo son importantes en la progresión de la aterosclerosis.

La formación del trombo y su fragmentación ocurren intermitentemente, y según las características y su localización origina distinta sintomatología. A ello contribuye un estado hipertrombótico sistémico (estrés, tabaco, diabetes, etc.) junto con la exagerada respuesta vasoconstrictora que se asocia a la aterosclerosis (basada en la pérdida del EDRF, aumento de endotelina, etc.).

La lisis espontánea del trombo predispone a la recurrencia de la oclusión trombótica del vaso, ya que el trombo residual mural es por sí una superficie trombogénica.

5. MANIFESTACIONES CLINICAS

En relación con las lesiones ateroscleróticas, se distinguen diversas variedades clínicas²⁷:

1. ATEROSCLEROSIS CEREBRAL

Las manifestaciones clínicas abarcan desde el ACV letal, los múltiples cuadros de déficits vasculares cerebrales intermitentes, hasta el síndrome de la aterosclerosis cerebral difusa.

2. ATEROSCLEROSIS DE LOS TRONCOS SUPRAAORTICOS

Origina los "síndromes de oclusión de los troncos supraaorticos" que se caracteriza por las manifestaciones clínicas consecutivas a la isquemia por oclusión de las arterias carótidas, vertebrales y subclavias. El ateroma poliarterial supraaórtico y "síndrome de robo de la subclavia", son las manifestaciones más frecuentes.

3. ATEROSCLEROSIS AORTICA

En la aorta la aterosclerosis evoluciona en dos formas: oclusiva o ectásica. En el primer caso da lugar a isquemia y trombosis, y en el segundo, a aneurismas. Las formas puras son raras y lo más frecuente es la superposición de ambos cuadros clínicos.

4. ATEROSCLEROSIS CORONARIA

Puede permanecer asintomática o dar lugar a una variedad de cuadros clínicos, tales como angina, infarto, insuficiencia cardíaca, arritmias y/o muerte súbita.

5. ATEROSCLEROSIS RENAL

Las lesiones difusas se traducen en una disminución de la capacidad de concentración urinaria, poliuria, nicturia, proteinuria leve y leucocituria. Un 5% de los casos evoluciona a insuficiencia renal progresiva por atrofia isquémica del parénquima renal. Cuando las placas ateromatosas se localizan en el nacimiento de las arterias renales o en sus ramas principales, pueden originar hipertensión arterial (hipertensión vasculorrenal).

6. ATEROSCLEROSIS DEL TRONCO CELIACO Y DE LAS ARTERIAS MESENTERICAS

La trombosis aguda da lugar a infarto mesentérico, mientras que la obliteración incompleta produce el angor intestinal.

7. ATEROSCLEROSIS PERIFERICA

La aterosclerosis es la causa más frecuente de arteriopatía obstructiva crónica de los miembros inferiores y gangrena de las extremidades. El cuadro clínico depende de la localización: síndrome obstructivo pelviano aortoiliaco, síndrome obstructivo femoral y síndromes obstructivos distales.

B. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

1. CONCEPTO Y CLASIFICACION

Un factor de riesgo^{28,29,30} es una característica del individuo que está relacionada con la posible aparición futura de una determinada enfermedad cardiovascular, generalmente la cardiopatía isquémica. La relación entre la característica individual y la enfermedad se establece mediante estudios de seguimiento epidemiológico de muestras de población, de tal modo que posteriormente es posible predecir para otros individuos el riesgo relativo que tienen de contraer la enfermedad.

Para aceptar que una determinada característica constituye un factor de riesgo para el individuo se necesitan diversas comprobaciones:

1. Demostrar que existe una asociación significativa y consistente entre el riesgo y la enfermedad en diversos estudios y diferentes poblaciones
2. Tal asociación debe ser independiente, gradual y continua, incrementándose la incidencia de la enfermedad con el aumento de nivel o la

presencia del rasgo o factor

3. Se debe establecer una relación causal con una secuencia de tiempo lógica, mediante estudios prospectivos, demostrando de modo claro que el factor precede a la enfermedad

4. El papel causal del factor se refuerza mediante estudios clínicos de intervención controlados y también experimentales, que demuestren que el factor forma parte de los mecanismos productores de la enfermedad, o que modificaciones de la presencia del factor modifican el desarrollo de la enfermedad o que la supresión del factor hace retroceder (en prevención secundaria) las manifestaciones de la enfermedad.

Aunque se han citado varios cientos de factores de riesgo cardiovascular, sólo unos pocos tienen entidad propia como factor de riesgo independiente. La importancia en el conocimiento de estos factores radica, en que su identificación y modificación puede reducir este tipo de enfermedades.

Verstracke³¹, ha clasificado los factores de riesgo cardiovascular mayores, es decir los más frecuentes, en modificables o no (tabla II).

TABLA II. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

MODIFICABLES	NO MODIFICABLES
Hipertensión arterial	Factor VIIc
Dislipemias	Fibrinógeno
Tabaquismo	Predisposición genética
Obesidad	Sexo
Diabetes mellitus	Edad
Vida sedentaria	

Casi todos los autores coinciden en que los más frecuentes e importantes, por su posibilidad de ser modificados, son: hipertensión arterial, dislipemia y tabaquismo.

2. HIPERLIPOPROTEINEMIAS

2.1. DEFINICION

Las hiperlipoproteinemias³² son trastornos del metabolismo lipídico resultado de síntesis acelerada o retraso en la degradación de las lipoproteínas que transportan colesterol y triglicéridos a través del plasma. Algunas son el resultado directo de defectos primarios en la síntesis o degradación de partículas lipoproteicas. Otras son secundarias a anormalidades causadas por un desorden subyacente en un sistema metabólico relacionado, como un déficit de hormonas tiroideas o insulina.

2.2. EPIDEMIOLOGIA

Según los resultados del proyecto MONICA de la OMS³³, la prevalencia de colesterol mayor de 250 mg/dl en Europa oscila entre el 17% de la población de Polonia al 45% de la de Escocia; en España es de un 24%, algo mayor en hombres.

2.3. RELACION CON LA ATEROSCLEROSIS

La relación entre los trastornos del metabolismo lipídico y la aterosclerosis, en especial coronaria, se basa en estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales.

Hoy día se acepta:

1. El riesgo cardiovascular empieza a ser valorable a partir de concentraciones de colesterol mayores de 200 mg/dl o de colesterol-LDL mayores de 139 mg/dl y establecido con cifras de colesterol total mayores o iguales a 240 mg/dl o colesterol-LDL mayores o iguales a 160 mg/dl³⁴.

2. Las concentraciones de colesterol-HDL muestran una relación inversa con el riesgo de enfermedad cardiovascular. En el momento actual existen datos suficientes para considerar las concentraciones bajas de colesterol-HDL como un factor de riesgo aterogénico independiente^{30,35}.

3. Los principales estudios epidemiológicos no permiten incluir a la hipertrigliceridemia como un factor de riesgo independiente. Sin embargo, los niveles altos de triglicéridos se asocian a menudo a concentraciones reducidas de colesterol-HDL o se acompañan de otros factores de riesgo coronario (obesidad, sedentarismo o diabetes mellitus). Además, el aumento de las concentraciones plasmáticas de algunas fracciones lipoproteicas ricas en triglicéridos (IDL) puede ser responsable de la aterogenicidad de la hipertrigliceridemia detectada en subgrupos de población con enfermedad cardiovascular^{4,30}.

4. Estudios recientes han demostrado que los niveles superiores a 300mg/dl de Lp(a), pueden considerarse como un factor independiente de riesgo para el infarto miocárdico^{36,37}.

2.4. PATOGENIA

Aunque la relación entre lípidos y aterosclerosis es clara, el mecanismo por el cual las lipoproteínas plasmáticas intervienen en la patogenia de la aterosclerosis no ha sido totalmente aclarado. Se han comprobado varios hechos^{6,18,38}:

1. La hipercolesterolemia puede inducir lesión endotelial, al modificar la constitución de la membrana de la célula endotelial y aumentar en ella la cantidad de moléculas de colesterol. Esto da lugar a un aumento de su viscosidad y altera las propiedades de la membrana, con lo que se modifican sus propiedades antitrombóticas y se favorece la adhesión de monocitos y plaquetas³⁹.

2. Ciertas modificaciones de las LDL, en especial su oxidación, intervienen en la patogenia de la aterosclerosis:

a. Actividad citotóxica para el endotelio. La oxidación de las LDL facilita la transferencia de colesterol, su acúmulo en la membrana

celular e inactiva la enzima prostaciclín-sintetasa, dando lugar a un descenso en la producción de prostaciclina por la célula endotelial.

b. Acción quimioatráctica sobre los monocitos circulantes. Es atribuido en parte a la lisolecitina formada durante la oxidación de las LDL.

c. Inhibición de la migración de los macrófagos de la pared arterial e incremento de su captación por la vía del receptor scavenger, promoviendo la formación de células espumosas.

d. Oxidación de las LDL. Esto las convierte en partículas con gran capacidad inmunogénica, capaces de inducir la formación de autoanticuerpos que pueden contribuir a la lesión vascular por medio de reacciones antígeno-anticuerpo en la pared arterial.

3. Las lipoproteínas son capaces de interactuar con las plaquetas y modificar su funcionalismo. Estudios "in vivo" en sujetos con hipercolesterolemia han objetivado activación de las plaquetas. Del mismo modo, estudios "in vitro" han demostrado que al incubar plaquetas con LDL o VLDL hay un aumento en la respuesta de agregación plaquetaria ante distintos agentes inductores. Además, las plaquetas al activarse pueden generar formas de LDL oxidadas que se ha demostrado tienen, también, mayor capacidad para interactuar con las plaquetas que las LDL normales.

4. Las HDL desempeñan un papel protector de la pared vascular; en esta función intervienen varios factores⁴⁰:

a. Son las responsables del transporte inverso del colesterol desde los tejidos periféricos al hígado, y por tanto es un mecanismo por el que estas lipoproteínas "extraen" colesterol de la pared arterial.

b. Estimulan la síntesis de prostaciclina, y parece ser que la apoproteína A-I, el componente estructural más importante de las HDL, tiene una acción estabilizadora de la prostaciclina, incrementando su

vida media⁴¹.

c. Experimentos "in vitro" sugieren que en presencia de HDL la peroxidación de los ácidos grasos de las LDL es más difícil, con lo que disminuye la función de las LDL oxidasas.

d. Son capaces de interaccionar con las plaquetas disminuyendo su agregación ante agentes inductores.

5. El mecanismo por el cual la lipoproteína(a) interviene en la aterosclerosis ha sido descrito recientemente^{42,43}. La estructura de la Lp(a) es similar en un 75-85% al plasminógeno y compite con él por sus lugares de unión. Estos receptores activan la trombolisis al acelerar la activación de plasminógeno y proteger a la plasmina de la inhibición. La Lp(a) compite con estos receptores, con lo que se inhibe la trombolisis y se promueve la trombosis. La Lp(a) se acumula en las lesiones ateroscleróticas.

3. HIPERTENSION ARTERIAL

3.1. CONCEPTO

Se entiende por hipertensión arterial⁴⁴⁻⁴⁶ (HTA) a la elevación de la presión arterial tanto en sus componentes sistólico (TAS), diastólico (TAD) o ambos a la vez. Recientemente, la escuela norteamericana ha propuesto una clasificación en el último consenso del "Joint National Committee of Detection, Evaluación and Treatment of High Blood Pressure" correspondiente al año 1993⁴⁷ (ver tabla III). Dichos criterios no se aplican en menores de 18 años y embarazadas.

TABLA III. CLASIFICACION DE LA HIPERTENSION ARTERIAL

CATEGORIA	SISTOLICA	DIASTOLICA
Normal	<130	<85
Normal alta	130-139	85-89
Hipertensión		
. Estadio 1 (leve)	140-159	90-99
. Estadio 2 (moderado)	160-179	100-109
. Estadio 3 (grave)	180-209	110-119
. Estadio 4 (muy grave)	Igual o >210	Igual o >120

Más del 90% de los hipertensos sufren HTA esencial, mientras que menos del 10% de los hipertensos presentan HTA secundaria.

La **hipertensión sistólica aislada** se define como la elevación de la presión sistólica por encima de 160 mmHg, permaneciendo la TAD por debajo de 90 mmHg. Se trata de una entidad fisiopatológica por sí misma, que suele iniciarse en la quinta década de la vida y afecta hasta un 11% de la población a los 75 años⁴⁶. Se asocia a una disminución progresiva de la adaptabilidad vascular, que determina un aumento gradual de la presión sistólica con la edad.

3.2. EPIDEMIOLOGIA

Se acepta en la actualidad, que la HTA afecta aproximadamente al 25% de la población de edad igual o superior a 18 años. La prevalencia aumenta con la edad, la padecen más de la mitad de todas las personas mayores de 65 años⁴⁸.

En España se considera que la prevalencia en la HTA en la población adulta se sitúa en torno al 20%^{49,50}, pudiendo ser de hasta el 50% en los mayores de 65 años.

3.3. RELACION CON LA ATEROSCLEROSIS

La mayoría de los estudios epidemiológicos han demostrado que la HTA es un factor de riesgo cardiovascular independiente. Es considerada, junto al tabaquismo y la hipercolesterolemia, como uno de los principales factores. Un 35-

45% de toda la morbilidad cardiovascular se puede atribuir directamente a la HTA⁴⁸.

La cifra de presión arterial sistólica tiene mayor valor predictivo que la diastólica en cuanto a la posibilidad de padecer cualquiera de las manifestaciones secundarias a la aterosclerosis^{51,52}. Sin embargo, la cifra de TAD también se comporta como un factor de riesgo independiente⁵³.

La HTA se asocia con un aumento del riesgo para desarrollar cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), insuficiencia renal y enfermedad vascular periférica⁵⁴. El grado de influencia de la HTA como factor de riesgo en las distintas patologías no es el mismo⁴⁵. El riesgo de desarrollar ACV e ICC en hipertensos es de 7.5 y 6 veces mayor respectivamente que en normotensos. La HTA se considera el factor de riesgo más importante en la patogenia del ACV, sobre todo hemorrágico, y la causa más frecuente de ICC aislada en el adulto. Respecto a la cardiopatía isquémica, los factores más determinantes son la hipercolesterolemia y el hábito tabáquico. Los hipertensos, sin dichos factores asociados, tienen sólo dos veces mayor riesgo de cardiopatía isquémica que los normotensos.

La HTA es la causa más frecuente de hipertrofia ventricular izquierda, que también se asocia con una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica, y de otras manifestaciones cardiovasculares^{55,56}. Sus mecanismos no son bien conocidos, aunque se relacionan con alteraciones anatomofuncionales cardíacas debidas al aumento de la masa miocárdica y, más recientemente, con su asociación a otros factores de riesgo cardiovascular⁵⁷.

Se estima que en España son atribuibles a la HTA alrededor del 50% de los ACV y de los episodios de ICC y del 20% de los cuadros de cardiopatía isquémica⁵⁰.

3.4. FISIOPATOLOGIA

La HTA induce las alteraciones vasculares típicas de la aterosclerosis por varios mecanismos⁴. Probablemente los factores hemodinámicos desempeñen un papel importante en la génesis de la placa de ateroma:

-La HTA induce lesión endotelial. Las células endoteliales sufren cambios morfológicos adoptando una forma cuboidea o columnar. Además, se produce un incremento del turnover endotelial y del número de células por unidad de circunferencia arterial. También se ha observado un aumento de la adherencia de los monocitos al endotelio y migración de estas células al subendotelio. Las alteraciones funcionales del endotelio son más difíciles de caracterizar. Se ha demostrado un aumento de la permeabilidad para ciertas sustancias, y una alteración de la respuesta vasodilatadora mediada por el endotelio, mientras queda por definir el papel de las sustancias vasoconstrictoras liberadas por el endotelio, como por ejemplo la endotelina.

-El engrosamiento de la media es otro de los hallazgos característicos de la HTA. Es debido a hipertrofia y, en menor grado a hiperplasia. En la actualidad se conocen diversas sustancias que pueden ser las responsables de estos cambios de las células musculares lisas: catecolaminas, insulina, PDGF y prostaglandinas.

3.5. ASOCIACION CON OTROS FACTORES DE RIESGO

Un 30% de los hipertensos son fumadores⁵⁷. Cuando están asociados la incidencia de enfermedad cardiovascular a los 10 años se triplica. Más de la mitad de los hipertensos tienen alteraciones en el metabolismo lipídico⁵².

4. TABACO

4.1. EPIDEMIOLOGIA

Los fumadores representan entre el 30 y 60% de la población masculina, y entre el 20 y 30% de la femenina en los países desarrollados⁵⁸. En España el consumo ha aumentado, en la actualidad aproximadamente un 40% de los adultos y un 52% de los adolescentes (regular u ocasionalmente) son fumadores y ocupa el 6º lugar mundial en consumo de cigarrillos per cápita⁵⁹. Un 50% de los varones adultos españoles, y un 25% de las mujeres fuman.

4.2. RELACION CON LA ATEROSCLEROSIS

Desde hace años se conoce que el hábito de fumar cigarrillos se asocia con una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares:

1. El tabaquismo, junto a la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia, es una de las causas principales de cardiopatía isquémica^{60,61}, actuando tanto de forma independiente como sinérgica. Existe una relación dosis-respuesta⁶¹. En el estudio MRFT⁶² (Multiple Risk Factor Intervention Trial) realizado en una población de 316.099 varones de raza blanca, la mortalidad debida a cardiopatía isquémica fue alrededor de 20 veces más elevada en los fumadores con cifras de colesterol y tensión arterial altas, que en los varones no fumadores con cifras de colesterol y tensión arterial incluidas en el rango más bajo estudiado. Los hipertensos que fuman un paquete al día, pueden reducir el riesgo de padecer un proceso cardiovascular en un 35-40% si dejan de fumar⁶³.

2. El tabaquismo es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cerebrovascular^{64,65,66}, aumentando el riesgo 2-3 veces y guardando relación con el número de cigarrillos⁶⁷.

3.El tabaco es, junto con la diabetes mellitus, el factor de riesgo más importante para la aparición y desarrollo de vasculopatía periférica, multiplicando el riesgo por ocho^{68,69}. El dejar de fumar mejora la clínica de claudicación intermitente, disminuye el número de amputaciones y prolonga el tiempo de permeabilidad de los injertos.

4.El fumar incrementa 2-3 veces la probabilidad de desarrollar un aneurisma aórtico⁴.

4.3.MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS

No se han identificado las sustancias del tabaco que intervienen en la formación de la placa de ateroma. Aunque estudios experimentales sugieren que la nicotina y el monóxido de carbono podrían ser los principales responsables de la lesión vascular que inicia la aterogénesis, el fumar cigarrillos con filtro o de bajo contenido en nicotina, no se acompaña de un descenso en la incidencia de enfermedades cardiovasculares⁴.

Se conocen algunos mecanismos aterogénicos en relación con el tabaco:

1.Lesión directa sobre la célula endotelial, con aumento de la permeabilidad, disminución de la síntesis de prostaciclina y alteración en la respuesta celular mediada por la misma⁴.

2.Aumento de la agregación de las plaquetas con disminución de la sensibilidad a la prostaciclina⁷⁰.

3.Alteraciones cuantitativas de los lípidos, con aumento de colesterol total, LDL, VLDL e IDL y descenso de HDL, y cualitativas, al facilitar la oxidación de las LDL⁷¹.

4.Alteraciones hemorreológicas, tales como aumento de la viscosidad sanguínea y plasmática, aumento del fibrinógeno, aumento del hematocrito y aumento de la rigidez de los hematíes⁷².

5. La nicotina tiene un efecto facilitador de la transmisión ganglionar postsináptica de tipo muscarínico, lo que desencadena la liberación de adrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas y a partir de la médula suprarrenal. Se ha sugerido que el efecto perjudicial de la nicotina sobre el vaso y el aumento de la agregación plaquetaria podrían estar mediadas en parte por la adrenalina. Además, el aumento del tono α -adrenérgico podría favorecer la vasoconstricción coronaria⁷³.

5. DIABETES MELLITUS

5.1. DEFINICION

La diabetes mellitus (DM)⁷⁴ es un grupo de enfermedades que se manifiestan por hiperglucemia. Aunque la patogenia es variada, los diabéticos son incapaces de producir insulina en una cantidad necesaria que satisfaga la demanda metabólica.

Comprende tres tipos diagnósticos, DM insulino dependiente (tipo I), DM no insulino dependiente (tipo II) y DM secundaria otras enfermedades. Además, existe la intolerancia a la glucosa y la DM gestacional.

5.2. EPIDEMIOLOGIA

Existen grandes diferencias geográficas y étnicas en la prevalencia de la diabetes. En España, según estudios recientes⁷⁵, oscila en un 5%, siendo aproximadamente la mitad desconocida o no diagnosticada; la prevalencia de intolerancia a la glucosa es del 10,3%.

5.3. RELACION CON LA ATEROSCLEROSIS

La diabetes mellitus constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente. Los pacientes diabéticos presentan arteriosclerosis acelerada. En varones la

incidencia de enfermedades cardiovasculares es el doble, y en mujeres el triple, anulando en estas la relativa protección cardiovascular que tienen. Las causas de estas diferencias no son conocidas, aunque se han relacionado con un perfil lipídico más aterogénico que en el hombre⁷⁶, así como con una interacción entre la insulina y el metabolismo androgénico⁷⁷.

La arteriosclerosis es la complicación crónica más frecuente en los pacientes diabéticos, representando el 80% del total de las causas de mortalidad⁷⁸. Las lesiones ateroscleróticas secundarias a la diabetes mellitus difieren poco desde el punto de vista clínico de los otros factores de riesgo:

1. Predilección por los vasos periféricos, sobre todo en extremidades inferiores, y, concretamente, en la región distal a las rodillas⁶⁸.

2. Mayor incidencia de enfermedad coronaria, guardando una relación directa con el tiempo de duración de la enfermedad. La cardiopatía isquémica es la causa más frecuente de muerte en los diabéticos; el 75% de la mortalidad se debe a una coronariopatía precoz⁷⁸.

3. Mayor incidencia de enfermedad cerebrovascular; aunque debido a que la HTA es el mayor factor de riesgo para este tipo de enfermedad y los diabéticos tienen una mayor prevalencia de HTA, el papel de la diabetes como factor de riesgo independiente de enfermedad cerebrovascular se ha cuestionado⁷⁹.

4. Por razones no aclaradas, el tipo de diabetes determina el calibre del vaso lesionado. Así, en la diabetes tipo I predomina la afección de la microcirculación, manifestada clínicamente por nefropatía y retinopatía, mientras que en el tipo II destaca la afección macrovascular⁴

5.4. FISIOPATOLOGIA

Los mecanismos de lesión vascular en la diabetes son aún desconocidos, pero

probablemente se hallan implicadas diferentes sustancias y elementos celulares, así como otros factores de riesgo asociados a la diabetes⁸⁰. La glucosa podría dañar directamente el endotelio, aunque el mecanismo no está todavía aclarado. En muchos sujetos diabéticos (DMID y DMNID) los niveles de insulina están elevados^{81,82,83}, lo que se cree que es secundario a una resistencia a la insulina.

La importancia de la hiperinsulinemia y el mecanismo por el cual contribuye a la placa de ateroma es controvertido:

1. Algunos estudios epidemiológicos han demostrado una estrecha correlación entre la concentración plasmática de insulina y la incidencia de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica⁸⁴.

2. Se ha demostrado que la CML y la célula endotelial tienen receptores para insulina; que esta tiene propiedades mitogénicas y quimiotácticas sobre la CML⁸⁵, y que en la diabetes existen péptidos análogos a la insulina, que podrían estimular la síntesis de proteoglicanos en la membrana basal de los vasos⁸⁶.

3. Además de la acción directa sobre la pared vascular, la insulina podría intervenir indirectamente en el proceso de la aterogénesis, al favorecer la aparición de otros factores de riesgo como la hipertensión⁸⁷ y la alteración del metabolismo lipídico⁸⁸.

En la diabetes se han descrito varias alteraciones que sugieren por un lado lesión y alteración de la función vascular y por otro alteración en el funcionalismo plaquetario, pudiendo este último tratarse de un trastorno primario, reflejar una mayor interacción plaqueta-pared vascular por la presencia de una lesión endotelial previa, o ambas.

5.5.FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

La obesidad, la hipertensión y las dislipemias se asocian frecuentemente a la diabetes. En la actualidad algunos autores han propuesto que la diabetes tipo II, la obesidad, la HTA y la aterosclerosis pueden formar parte de un mismo síndrome, con una predisposición genética, cuyo denominador común sería la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia (Síndrome X de Reaven)⁸⁹.

6. OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

6.1.OBESIDAD

En la actualidad el criterio más aceptado para definir la obesidad se basa en el índice de Quetelec o índice de masa corporal (IMC), que se calcula dividiendo el peso en kg por el cuadrado de la talla en metros. Según ello, la obesidad se divide en:

- a. Grado I, leve o sobrepeso (IMC:25-30 kg/m²)
- b. Grado II o definida (IMC:30-40 kg/m²)
- c. Grado III o mórbida (IMC superior a 40 kg/m²)

Se considera que el peso ideal corresponde a un IMC entre 20 y 25.

Según los datos del estudio MONICA³³, sabemos que la prevalencia de obesidad definida en la población europea entre 35 y 64 años es de más del 10% en los varones y del 15% en las mujeres. En España se sitúa en torno al 17% (9% entre los varones y un 24% entre las mujeres); sin que haya habido variaciones en los últimos años.

La relación entre la obesidad y la aterosclerosis es controvertida⁴, ya que:

1. Los estudios anatomopatológicos no han demostrado una relación entre obesidad y mayor prevalencia de aterosclerosis
2. En Estados Unidos, mientras la prevalencia de enfermedades cardiovas-

culares disminuye, aumenta anualmente el porcentaje de sujetos obesos

3. La obesidad conlleva la aparición de otros factores de riesgo, por lo que la mayoría de los autores coinciden en que no se comporta como un factor independiente

Los estudios más recientes difieren incluso entre la relación entre obesidad y factores de riesgo cardiovascular, y tienden a considerar más el patrón de distribución de la grasa corporal. En este sentido, se ha observado una estrecha relación entre el patrón de distribución de la grasa a nivel abdominal, expresado como la relación cintura/cadera, y la presencia de diabetes, HTA y alteraciones del metabolismo lipídico, así como una mayor incidencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular⁹⁰. Haines observó en 2948 individuos participantes en el Nortwick Park Heart Study⁹¹, que la distribución central de la grasa se asocia más a los factores de riesgo cardiovascular que la periférica, pero había diferencias entre sexos en esta relación.

La obesidad se asocia con otros factores de riesgo cardiovascular, tales como DMNID, dislipemias (aumento de triglicéridos, colesterol total y colesterol-LDL, y descenso de colesterol-HDL), e HTA.

Podemos concluir que, aunque la obesidad no es un factor de riesgo cardiovascular independiente, su asociación con otros factores aumenta indirectamente la prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. Este hecho se halla más en relación con la distribución de la grasa corporal que con la obesidad global y ninguno de los dos parece modificar el riesgo de arteriopatía periférica.

6.2. SEDENTARISMO

Diversos estudios han asociado de forma indirecta, la inactividad física con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, ya que se han

comprobado diversos beneficios de la práctica regular de ejercicio⁹³, tales como:

- 1.Reducción del riesgo para desarrollar hipertensión arterial.
- 2.Cambios psicológicos, especialmente control del estrés y de las tensiones emocionales.
- 3.Mantenimiento del peso ideal, y por tanto, prevención de la obesidad y de la diabetes mellitus tipo II
- 4.Mejora de la función cardiovascular, al producir un predominio del tono parasimpático y disminución de los requerimientos de oxígeno por el miocardio y del trabajo respiratorio.
- 5.Aumento de las HDL y de la actividad fibrinolítica e inhibición de la agregación plaquetaria.

6.3.SEXO

La prevalencia global de cardiopatía isquémica es superior en los varones. En la edad media de la vida es hasta seis veces superior que en la mujer⁹⁴. Además, en estas es más frecuente el angor como primera manifestación, predominando el infarto en los varones. Una vez se presentan las primeras manifestaciones de cardiopatía isquémica la mortalidad es superior en la mujer. Por otra parte, mientras la prevalencia de enfermedad coronaria aumenta 10 veces en la mujer por encima de los 55 años, en el varón solo aumenta 4.6 veces. Los distintos estudios epidemiológicos han demostrado que esto se debe a la influencia de los estrógenos y andrógenos en el metabolismo de los lípidos y de los carbohidratos⁹⁵, y en la hemostasia⁹⁶.

6.4.ANTICONCEPTIVOS ORALES

Diferentes estudios^{97,98} demostraron que el riesgo de enfermedad cardiovascular aumentaba en las mujeres que consumían anovulatorios con altas dosis de

estrógenos, y que este riesgo disminuía al reducir la dosis de estos. Por el contrario no hay evidencias de que las formulaciones que contienen bajas dosis de estrógenos se asocien con un aumento de riesgo cardiovascular. Incluso se piensa que los estrógenos protegen contra las enfermedades cardiovasculares por un mecanismo directo sobre la pared del vaso, contrarrestando el efecto contrario en el metabolismo lipídico que produce la adición de progestagenos⁹⁹.

6.5. ALCOHOL

Hay evidencias que apoyan que los efectos del alcohol sobre el sistema cardiovascular son dosis-dependiente⁴:

1. Grandes cantidades de alcohol se acompaña de un incremento de la presión sistólica, aumento de la reactividad de las plaquetas, y modificación del perfil lipídico (hipertrigliceridemia y un discreto aumento del colesterol). Además, el alcohol podría favorecer el vasoespasmo tanto a nivel cerebral como coronario, aun en ausencia de enfermedad vascular aterosclerótica. Desde el punto de vista clínico, todas estas alteraciones se traducen en una mayor prevalencia de enfermedad coronaria y cerebrovascular.

2. El consumo moderado de alcohol parece tener un efecto beneficioso sobre el sistema cardiovascular. En este sentido, mediante coronariografía se ha observado una menor incidencia de lesiones coronarias. Este efecto beneficioso podría tener un origen multifactorial: aumento de la fracción HDL3, aumento de la fibrinólisis y un descenso estrés.

6.6. CAFE

Aunque los estudios demuestran que el café puede aumentar la incidencia de enfermedades cardiovasculares, el riesgo no parece atribuible a la cafeína, sino

a la modificación de las concentraciones plasmáticas de colesterol y a un aumento de la presión arterial¹⁰⁰. La alteración del colesterol plasmático se ha relacionado con la forma de preparar el café; cuando este se obtiene por ebullición por causas no conocidas, aumentan los niveles plasmáticos de colesterol¹⁰¹. El aumento de la presión arterial es transitorio y no parece tener ninguna importancia patológica.

6.7. FACTORES PSICOSOCIALES

Los estudios que han intentado relacionar los factores psicosociales del trabajo, la personalidad tipo A o el nivel educacional, con la prevalencia de enfermedades cardiovasculares, ofrecen resultados contradictorios⁴. En la actualidad su papel como factor de riesgo cardiovascular es controvertido.

6.8. ANTECEDENTES FAMILIARES

La enfermedad coronaria puede tener una agregación familiar, probablemente de origen multifactorial⁴. Tanto la hipertensión arterial, la diabetes mellitus como las dislipemias tienen una mayor agregación familiar; y otros factores socioambientales como la dieta, hábito tabáquico, estrés, se hallan también interrelacionados en una misma familia. Además, los factores genéticos podrían modificar el impacto sobre los factores de riesgo sobre el sistema cardiovascular.

6.9. HIPERURICEMIA

En general se cree que la hiperuricemia puede ser un factor de riesgo cardiovascular débil, que adquiere mayor relevancia cuando se asocia a otros factores de riesgo¹⁰².

C. FACTORES HEMOSTASICOS Y HEMORREOLOGICOS

1. INTRODUCCION

Estudios recientes han comunicado la existencia de parámetros hemostáticos y hemorreológicos asociados a los factores de riesgo cardiovascular establecidos, aunque de momento se desconoce su papel en la aterogénesis.

En el desarrollo de la arteriosclerosis, lo primero que ocurre es la formación de la placa, siendo entonces cuando los factores de riesgo aterogénico juegan un papel fundamental. Cuando esta placa se rompe, queda una superficie trombogénica, y es cuando los factores de riesgo trombótico actúan. Los factores trombótico y fibrinolítico son los que determinan si el coágulo es oclusivo o no, y si no lo es, el grado de estrechamiento de la luz. La respuesta trombótica a la fisura de la placa depende de la trombogenicidad de la pared vascular, las condiciones locales del flujo sanguíneo y la respuesta de los constituyentes sanguíneos a una superficie trombogénica.

Las fuerzas que afectan la carga trombótica y que en condiciones normales están en equilibrio constituyen el "balance coagulante" (tabla IV). Los factores de riesgo trombótico se definen como aquellos factores medibles o actividades que tienen una relación con este balance¹⁰³.

TABLA IV. BALANCE COAGULANTE

FUERZAS	FACTORES DE RIESGO TROMBOTICO
PROCOAGULANTE	Factor VIIc Fibrinógeno Superficie activada de las plaquetas
ANTICOAGULANTE	Proteína C Antitrombina III Trombomodulina celular
PROFIBRINOLITICA	Activador del plasminógeno Receptores celulares del plasminógeno
ANTIFIBRINOLITICA	PAI-1 α2Antitripsina Lp(a) ?

2. FACTORES HEMOSTASICOS

2.1. DATOS EPIDEMIOLOGICOS

En los últimos años se ha estudiado la implicación de las proteínas de la hemostasia en la enfermedad cardiovascular. Así, en la década de los 70 y 80 se han realizado diversos estudios prospectivos y transversales que han demostrado que el fibrinógeno es un factor de riesgo cardiovascular independiente. Asimismo, se han estudiado otros factores hemostáticos, siendo los más importantes, por sus supuestas implicaciones, el factor VIIc y el PAI-1.

El **Estudio Northwick Park Heart**^{106,107} reclutó entre 1972 y 1978 a 1511 hombres blancos de 40 a 64 años y realizó un seguimiento durante años. Se analizaron el colesterol y ocho factores hemostáticos. Se encontró una asociación fuerte entre los valores de fibrinógeno y factor VIIc con coronariopatía a los cinco años de seguimiento, cuando se tenían en cuenta la edad, el colesterol, la tensión arterial y otras medidas hemostáticas. En cambio a los 10 años sólo la asociación del fibrinógeno con el riesgo fue estadísticamente significativa. Los autores concluyeron que el fibrinógeno es, al menos, tan predictivo de coronariopatía como el colesterol total y que un estado de hipercoagulabilidad predispondría a acontecimientos coronarios.

En 1984 y 1985 Willelsem et al¹⁰⁸ publicaron los datos del **Estudio Gotenborg**, un estudio prospectivo en el que se analizaron fibrinógeno, presión arterial, colesterol y tabaco en 792 hombres. El análisis univariante demostró que el tabaco, el colesterol y el fibrinógeno eran factores de riesgo para infarto miocárdico, y la presión sanguínea y el fibrinógeno para ACV. Además comprobaron que había interacción entre el fibrinógeno y la presión sistólica en su efecto sobre el ACV, de manera que cuando ambos estaban elevados, el efecto era mayor

de lo que se esperaría de la suma de los dos efectos separadamente. Los autores concluyeron que el fibrinógeno era un factor de riesgo independiente para infarto cerebral o cardiaco.

En 1984 y 1985, Stone y Thorp^{109,110}, publicaron los resultados del **Estudio Leigh** realizado en 297 hombres entre 40 y 69 años libres de enfermedad coronaria al entrar en el estudio. Se incluyeron datos sobre fibrinógeno, colesterol total, tabaco, VLDL, edad y peso. Tras un periodo medio de seguimiento de 7.3 años encontraron asociación entre niveles altos de fibrinógeno e incidencia de coronariopatía, siendo la relación más fuerte que con el colesterol, presión sanguínea o tabaco. Así cuando el fibrinógeno se encontraba en el tercio inferior de su distribución, y el colesterol sérico o la presión sanguínea en el tercio superior, no había mayor incidencia de ataques cardiacos; si el fibrinógeno se encontraba en el tercio superior y el colesterol o la presión sanguínea también, la incidencia era seis o doce veces superior, respectivamente. Los autores hallaron también, como en el estudio anterior, interacción entre la presión sanguínea y el tabaco. Los autores concluyeron que el fibrinógeno era un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiaca al menos tan importante como el colesterol o la presión sanguínea.

En 1991 Yarnell et al¹¹¹ publicaron los resultados del **Estudio colaborativo sobre enfermedad cardiaca Caerphilly y Speedwell**, un estudio prospectivo realizado en 4860 hombres de mediana edad. Los autores demostraban que la incidencia de coronariopatía estaba relacionada con la concentración plasmática de fibrinógeno, la viscosidad sanguínea y el recuento de células blancas.

Análisis recientes del **Estudio Framingham**¹¹² en hombres y mujeres de 47 a 79 años, demostraban a los 12 años de seguimiento que los niveles elevados de fibrinógeno eran un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria en ambos sexos. Esta asociación declinaba con la edad en hombres pero no en

mujeres. También refiere que el fibrinógeno se comportaba como un factor de riesgo para muerte por ACV en hombres, pero no en mujeres. El efecto aparente del fibrinógeno excedía al de todos los factores de riesgo, excepto al aumento de la tensión arterial.

Otro análisis realizado por el mismo autor¹¹³ sobre la asociación entre el tabaco y el fibrinógeno, confirma el aumento dosis-dependiente del fibrinógeno en fumadores de ambos sexos. Se sugiere que la elevación del fibrinógeno representa un mecanismo por el cual el tabaco promueve enfermedad cardiovascular.

Ballejsen et al¹¹⁴, comunicaron en 1987 los datos del **Estudio Münster**, un estudio prospectivo realizado en 1659 hombres, en los que comprobaron que el fibrinógeno se comportaba como un factor de riesgo independiente para coronariopatía e ACV.

En 1991 Quizilbash et al¹¹⁵, comunicaron los resultados del **Proyecto sobre ACV en la comunidad de Oxfordshire**, un estudio realizado en individuos de ambos sexos con una edad media de 67.7 años. Encontraron un riesgo relativo para ACV de 1.8 en los individuos con un nivel de fibrinógeno por encima del valor medio (360 mg/dl) de los controles.

Wu KK et al¹¹⁶ en el **Estudio de riesgo de aterosclerosis en comunidades**, un estudio de casos-controles realizado en mujeres y hombres, comunicaron una asociación independiente entre los niveles de fibrinógeno y el riesgo de aterosclerosis carotídea tras ajustar con otros factores de riesgo.

A continuación vamos a analizar fibrinógeno, factor VIIc y PAI-1, ya que han sido los tres factores hemostásicos más involucrados en el riesgo cardiovascular.

2.2. FIBRINOGENO

2.2.1. ESTRUCTURA Y FUNCION

El fibrinógeno¹⁰³⁻¹⁰⁵ es una glicoproteína de peso molecular 340.000 daltons,

compuesta de seis cadenas, dos A α , dos B β y dos γ . Tiene una vida media de 3-4 días y es catabolizado por la plasmina dando lugar a los productos de degradación del fibrinógeno/fibrina (PDF) D y E, los cuales estimulan a los macrófagos para producir interleucina 6 (IL-6). La IL-6 y otros factores estimulantes actúan sobre los hepatocitos para aumentar la síntesis de fibrinógeno, lo que es importante para mantener los niveles de fibrinógeno estables y para la reacción de fase aguda durante la respuesta inflamatoria. Los macrófagos tienen un receptor CD11b/18 (Mo-1, CR3), que reconoce fibrinógeno, pero no está claro si está involucrado en el mantenimiento del balance entre el catabolismo del fibrinógeno y la biosíntesis.

Aproximadamente el 10-25% del fibrinógeno corporal es extravascular. Del fibrinógeno circulante en sangre, un 3% se localiza en los granulos α de las plaquetas, ya como resultado de la biosíntesis por los megacariocitos/plaquetas o debido a una absorción desde la sangre.

La concentración de fibrinógeno en plasma (150-360mg/dl) es mayor de lo que se requiere para mantener la coagulación sanguínea normal. También excede de lo que se requiere para una agregación plaquetaria óptima.

El fibrinógeno (factor I) participa en el último estadio de la coagulación sanguínea. Su transformación en fibrina se debe a la acción de la trombina, que libera de la molécula de fibrinógeno cuatro péptidos de bajo peso molecular llamados fibrinopéptidos A y B de las cadenas α y β , respectivamente. Una vez liberados los fibrinopéptidos, el resto del fibrinógeno constituye el monómero de fibrina. La liberación de los fibrinopéptidos ocasiona una redistribución de las densidades de carga eléctrica en la molécula de fibrinógeno, que determina la unión de los monómeros constituyéndose polímeros de fibrina que forman la matriz base para un tapon hemostásico o trombo.

2.2.2.FIBRINOGENO COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Distintos estudios realizados en los últimos años demuestran que el fibrinógeno es un factor de riesgo cardiovascular independiente, sobre todo para coronariopatía. En cuanto al ACV, solo hay datos claros para los hombres, ya que para las mujeres hay discrepancias según los autores. Los niveles altos de fibrinógeno también se han asociado a enfermedad vascular periférica²⁰¹, aunque en este terreno se han realizado menos estudios.

2.2.2.1.MECANISMO DE ACCION

Aunque no se conoce el mecanismo exacto por el cual el fibrinógeno actúa como un factor de riesgo cardiovascular independiente, se han postulado varias hipótesis¹⁰³:

1) Los modelos cinéticos sugieren que los niveles elevados de fibrinógeno plasmático contribuyen a la formación de más fibrina ante un estímulo¹¹⁷, con lo que el fibrinógeno sería un factor de riesgo trombótico procoagulante. En contra de ello está el que se considera que la formación de fibrina ocurre en etapas tardías de la placa aterosclerótica, aunque algunos autores consideran que puede ser un acontecimiento temprano¹¹⁸.

La fibrina contribuye a la aterogénesis a través de múltiples mecanismos: desorganizando el endotelio con lo que limita su función como barrera, proveyendo una superficie adsorptiva para la acumulación de LDL y estimulando la proliferación de las células musculares lisas.

Los fibrinopéptidos liberados localmente aumentan la permeabilidad vascular causando quimiotaxis de las células inflamatorias, vasoconstricción e inducción de la proliferación celular.

El fibrinógeno puede por si mismo contribuir al adelgazamiento de la capa íntima que se asocia con el desarrollo de la lesión aterosclerótica temprana.

La concentración de fibrinógeno y de PDF se correlaciona significativamente con el estado de adhesividad/agregabilidad leucocitaria de la sangre, lo cual puede dañar el endotelio o conducir a la oclusión microvascular por agregados leucocitarios.

2) El fibrinógeno favorece agregación plaquetaria, ya que es la mayor molécula agregadora de plaquetas. Sin embargo, la interacción fibrinógeno-plaquetas es saturable.

3) El fibrinógeno, al ser el mayor determinante de la viscosidad plasmática, incrementa la viscosidad sanguínea. Sin embargo, en un estudio epidemiológico reciente, la viscosidad plasmática y el fibrinógeno, se mostraban ambos como factores de riesgo independiente en un análisis multivariante¹¹¹.

4) Fibrinógeno como reactante de fase aguda. Es posible que la aterosclerosis avanzada y la enfermedad coronaria sean procesos inflamatorios que dan lugar a la elaboración de mediadores de la inflamación tal como IL-6¹¹⁹. Las citoquinas del hígado pueden entonces responder con aumento de la síntesis y/o secreción de fibrinógeno.

Todas estas posibilidades no son excluyentes.

2.2.2.2. RELACION CON OTROS FACTORES DE RIESGO

1) EDAD Y SEXO

Los estudios transversales sugieren que el fibrinógeno aumenta con la edad en ambos sexos^{103,120-124}. Aunque la mayoría de ellos encuentran valores medios mayores en las mujeres, otros no han hallado diferencias significativas¹¹², o han hallado valores mayores en hombres¹²⁵. En cuanto a los sujetos mayores de 65 años hay autores que no encuentran diferencias significativas entre sexos^{103,123}.

2) HORMONAS SEXUALES

Estudios en hombres han comprobado una relación inversa entre testosterona endógena y niveles de fibrinógeno¹²⁶. Los estudios realizados durante el ciclo menstrual han dado resultados controvertidos^{127,128}. Se han comunicado niveles más altos de fibrinógeno entre mujeres con ciclos anovulatorios que entre las que ovulan⁹⁶. El embarazo y la menopausia se acompañan de niveles mayores de fibrinógeno^{96,129,130}.

Los estudios realizados en mujeres que toman anticonceptivos orales demuestran que presentan elevación de fibrinógeno plasmático en relación con las dosis de estrógenos^{131,132}. En cambio, las mujeres que utilizan terapia hormonal posmenopáusica, que contiene una dosis menor de estrógenos, no presentan variación en los niveles de fibrinógeno⁹⁶, e incluso en un estudio reciente¹³³, se han encontrado niveles más bajos.

3) TABACO

Diversos estudios^{72,134-137} han demostrado que los hombres fumadores tienen niveles más altos de fibrinógeno que los que nunca han fumado o los ex-fumadores. Ernst⁷² en un estudio realizado en 150 hombres encontró diferencias significativas entre los fumadores de más de 40 cigarrillos/día, que llevaban más de 5 años fumando, y los que nunca habían fumado. Wilkes¹³⁴ encontró diferencias significativas según la cantidad de tabaco fumado, en un estudio realizado en 5614 hombres entre 45 y 64 años. En el Northwick Park Heart Study, Meade comprobó en 2023 hombres que los valores de fibrinógeno eran mayores en fumadores, intermedio en ex-fumadores y menores en los nunca fumadores¹⁰⁶. El tiempo de duración del tabaquismo era un determinante significativo en los niveles de fibrinógeno al entrar en el estudio. Los tres autores citados, además, comprobaron que la asociación entre el fibrinógeno y el tabaco era dosis-dependiente y reversible tras dejar de fumar.

Respecto a las mujeres las diferencias encontradas, en general, no han sido significativas^{96,122}, aunque Kannel¹¹² encontró diferencias significativas ($p < 0.05$) en mujeres que fumaban más de 20 cigarrillos al día, si bien la significación fue menor que en los hombres ($p < 0.001$). Un estudio europeo¹³⁸ encontró niveles elevados de fibrinógeno asociado con tabaquismo solo entre mujeres con niveles de LDL > 180 mg/dl; no encontraron asociación entre mujeres con niveles de LDL normales o bajos.

4) LIPIDOS PLASMATICOS

Yarnell et al¹¹¹ y Kannel et al¹¹², encontraron una correlación positiva débil, pero no significativa, entre el fibrinógeno y el colesterol total. Dotevall et al¹³⁹ en el análisis univariante, refieren una correlación significativa entre fibrinógeno y colesterol total y triglicéridos. Sin embargo, al tener en cuenta la edad, solo estaba significativamente relacionado con los triglicéridos en las mujeres.

Respecto al LDL- y HDL-Colesterol, tanto Folsom¹⁴⁰ como Hense¹³⁸ encontraron una relación significativa positiva y negativa, respectivamente, con los valores de fibrinógeno. Schwandt et al¹⁴¹ también encontraron relación positiva con el LDL-Colesterol, pero en el análisis de regresión múltiple sólo la había entre los varones. Dotevall et al¹³⁹ encontraron una relación significativa negativa con el HDL-Colesterol en ambos sexos, incluso al tener en cuenta la edad.

También se han hallado valores altos de fibrinógeno en la hiperlipoproteinemia II y en la hipertrigliceridemia¹⁴².

5) DIABETES

Se ha comunicado que el fibrinógeno está elevado en diabéticos tipo I y II^{112,140}. Kannel et al¹⁴³, en el estudio Framingham, demostraron que los niveles de fibrinógeno aumentaban según lo hacía la glucemia.

Algunos estudios¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ indicaban que los pacientes con compromiso microvascular tenían niveles de fibrinógeno mayores que los diabéticos libres de tales

complicaciones. Incluso algún autor¹⁴⁴ ha sugerido que se comporta como un predictor independiente de complicaciones vasculares.

Jones et al¹⁴⁷, han comunicado niveles mayores de fibrinógeno en diabéticos insulino dependientes con microalbuminuria, que en los que no presentan esta complicación.

6) PESO

Diversos estudios^{103,136,148} han demostrado que los niveles de fibrinógeno aumentan según lo hace el índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelec.

7) HIPERTENSION ARTERIAL

No hay acuerdo entre autores sobre la relación entre la tensión arterial y el fibrinógeno.

Fogari et al¹⁴⁹, en un estudio realizado en 646 individuos con HTA esencial y en 1017 normotensos con similar estilo de vida, no encuentran diferencias significativas en los niveles de fibrinógeno

Sondoki et al¹⁵⁰, encuentran diferencias significativas en 69 sujetos con HTA esencial en comparación con controles normotensos. Al analizar separadamente los que tenían historia familiar de HTA y los que no, encuentran un fibrinógeno más alto en los primeros. Por lo que sugieren que el fibrinógeno podría estar implicado en la patogénesis de la HTA esencial determinada genéticamente.

Dotevall et al¹³⁹, en el MONICA Göteborg Survey, realizado en 1985 individuos, encontraron niveles elevados de fibrinógeno cuando aumentaba la presión arterial sistólica en el análisis univariante, pero no en el multivariante

Zannard et al¹⁵¹, encontraron niveles mayores de fibrinógeno en pacientes con HTA esencial comparado con los controles normotensos.

Fowkes et al¹⁵², en 1592 sujetos entre 55 y 74 años encontraron relación entre las cifras de TAS y fibrinógeno, pero esta relación no persistía al ajustar por el IMC. No encontraron relación con las cifras de TAD.

8) OTROS FACTORES DE RIESGO

Según Lee et al¹⁵³ y Conelly et al¹⁵⁴, la concentración de fibrinógeno está inversamente relacionada con la actividad física, tras ajustar por edad, tabaquismo, consumo de alcohol e índice de masa corporal.

Diversos estudios^{140,153,155,156} han encontrado una relación inversa entre el consumo de alcohol y el fibrinógeno, en ambos sexos.

2.3. FACTOR VII

2.3.1. ESTRUCTURA Y FUNCION

El factor VII^{96,104}, también llamado proconvertina o factor estable, es una proteína con un peso molecular de 65.000 daltons. Es un factor vitamina K dependiente que se sintetiza en los hepatocitos. Su concentración plasmática es de 2 mcg/ml, y al ser estable, no se consume en el proceso de coagulación, por lo que se halla en el suero. Su vida media es de 4-6 horas.

El factor VII interviene en la vía extrínseca de la coagulación sanguínea, la cual se desencadena cuando la sangre contacta con el factor hístico.

Según Mann¹⁵⁷, el factor VII puede existir en, al menos, cinco formas:

- 1) Normalmente circula como un cininógeno, proteína de cadena simple, que por sí mismo, tiene alguna actividad biológica¹⁰⁹.
- 2) Factor VII activado, factor VIIa o VIIc, que es una proteína de cadena doble α VVa, que es entre 100 y 150 veces más activa que la anterior.
- 3) Complejo con factor tisular, fosfolípidos y Ca^{++}
- 4) Complejo con factor tisular, fosfolípidos, Ca^{++} y factor Xa
- 5) Complejo con fosfolípidos sensibles a fosfolipasa C, de gran actividad.

Este complejo factor VII-fosfolípidos se encuentra aumentado en embarazadas¹⁵⁸, hombres con alto riesgo de enfermedad cardiovascular¹⁵⁹, supervi-

vientes de IAM¹⁶⁰ y en hipertrigliceridemias¹⁶¹. Se desconoce el mecanismo por el que se forma.

La actividad antigénica, nos indica la concentración de VII. Los ensayos que miden factor VII activado, VIIc, utilizan tromboplastinas (preparados de fosfolípidos-factor hístico) humanas o animales. Las tromboplastinas promueven la actividad del factor VII, por lo que es una medición indirecta de la actividad y está influenciada por las técnicas de ensayo.

2.3.2.FACTOR VIIc COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Sólo hay un estudio prospectivo que ha identificado al factor VIIc como un factor de riesgo cardiovascular, el Estudio Nothwick Park Heart^{106,107}. Los datos de este estudio indican que el factor VIIc es un factor de riesgo más eficazmente a corto plazo, ya que el significado estadístico era más fuerte a los cinco años y declinaba a los diez años de seguimiento. No hay estudios prospectivos que hayan confirmado los datos anteriores. Además, ha habido críticas^{157,162} al mismo por el método de determinación del factor VIIc.

También ha habido varios estudios transversales que indicaban una asociación del factor VIIc con el riesgo de enfermedad cardiovascular. Se ha demostrado que el factor VIIc estaba elevado en hombres con riesgo para enfermedad coronaria basados en varios criterios tales como tabaco, niveles de colesterol e historia familiar^{159,163,164}; supervivientes de infarto miocárdico previo¹⁶⁰; individuos que padecen enfermedad vascular periférica trombótica¹⁶⁵; y los que padecen hiperlipemia de varios tipos^{166,167}.

2.3.2.1.MECANISMO DE ACCION

El factor VII al no ser reactante de fase aguda, si interviniese en el riesgo cardiovascular debería ser por su actividad procoagulante¹⁰³.

Para Meade¹⁰⁹, es el factor VIIc activado, más que la proteína en sí, el que contribuye a la trombogénesis y al riesgo cardiovascular. Además, dado que el factor VIIc no es neutralizado por ningún anticoagulante natural, son el propio VIIc y la disponibilidad de factor tisular los que determinan el índice de producción de trombina a través del sistema extrínseco.

No está claro si los niveles elevados de VIIc son debidos a elevación intrínseca, o por el contrario son secundarios a activación trombinica o a escape de factor tisular de las lesiones ateromatosas y consiguiente activación. Así Hoffmann^{163,164} ha comunicado que la elevación del factor VII en las coronariopatías es debido a un aumento del cininógeno, y que los valores de VIIc son normales, con lo que ha entrado en polémica con Miller¹⁶², que cree que hay un aumento de VIIc per se.

Esta sin aclarar el papel que juega en el riesgo cardiovascular el complejo factor VII-fosfolípidos.

Mann¹⁵⁷, considera que se deben estandarizar los ensayos para determinar los valores de VIIc, ya que éstos dependen de las distintas técnicas y tromboplastinas utilizadas, creando divergencias en los investigadores. Además, deben aclararse en qué grado cada una de las cinco formas de factor VII/VIIc contribuyen a los ensayos.

2.3.2.2. RELACION CON OTROS FACTORES DE RIESGO

1) EDAD Y SEXO

Algunos estudios transversales han demostrado un aumento de VIIc en relación con la edad en ambos sexos¹³⁶, tanto en sujetos jóvenes como de mediana edad. Otros, como el Cardiovascular Health Study¹⁰³, muestran niveles estables en ancianos.

Aunque la mayoría de los estudios^{103,122,123,140} muestran que las mujeres tienen valores significativamente más altos que los hombres y además aumentan con la

edad, hay quien ha comunicado que no existen diferencias entre ambos sexos¹³⁶.

2) HORMONAS SEXUALES

Las mujeres que toman anticonceptivos orales tienen niveles de factor VIIc significativamente más altos que el grupo control¹⁶⁸. Se ha referido que este efecto aumenta con la dosis de estrógenos^{131,132}.

Según algunos autores^{130,136}, las mujeres menopáusicas tienen valores más altos que las premenopáusicas, lo que puede reducirse con la terapia estrogénica posmenopáusica.

El embarazo se acompaña de un aumento de factor VIIc⁹⁶, aunque podría deberse a un aumento de su actividad, en relación con el complejo factor VII-fosfolípidos¹⁵⁸.

3) TABACO

Según varios autores^{109,140,162}, el tabaco no está relacionado con los niveles de VIIc.

4) LÍPIDOS PLASMÁTICOS

Muchos estudios han comunicado una relación del factor VIIc con los lípidos plasmáticos^{140,160,161,163,164,166,169}. Además entre ellos existe una de las asociaciones más fuertes entre los factores de riesgo cardiovascular. Aunque el Estudio Northwick Park Heart^{106,107} comunica que VIIc está positivamente asociado con los niveles séricos de colesterol, este estudio y otros comunican que la asociación es más fuerte con los quilomicrosomas ricos en triglicéridos y VLDL. Incluso se ha sugerido una relación causa-efecto entre el factor VIIc y las lipoproteínas ricas en triglicéridos debido al descenso observado en el factor VIIc al reducirse la concentración de triglicéridos plasmáticos con drogas hipolipemiantes^{170,171}, o con la reducción de la quilomicrosomnia postprandial. También se ha demostrado el efecto contrario tras dieta rica en triglicéridos¹⁷².

5)DIABETES

Meade et al¹⁰⁹ y Ballaisen et al¹³⁶, comunicaron valores más elevados de VIIc en sujetos diabéticos.

6)PESO

Varios autores^{136,140,173}, han observado aumento de factor VIIc en relación con la obesidad.

7)OTROS FACTORES DE RIESGO

La mayoría de los estudios han relacionado el consumo de una dieta rica en grasa con una elevación de los valores del factor VIIc¹⁶². Parece que esta elevación se relaciona más con un aumento en la actividad del factor VII que con un aumento en la concentración del mismo, aunque no está claro¹⁷⁴.

Balleisen et al¹³⁶, han observado un aumento de VIIc en relación con el alcohol, aunque se cree que representa simplemente una asociación indirecta relacionada con la hipertrigliceridemia. En cambio Folsom et al¹⁴⁰, encuentran disminución de los niveles en relación con el consumo de alcohol.

No hay datos respecto a variaciones en el VIIc en relación con la tensión arterial.

2.4. INHIBIDOR DEL ACTIVADOR DEL PLASMINOGENO

2.4.1. ESTRUCTURA Y FUNCION

El inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)^{101,175} es una glucoproteína que inactiva al activador del plasminógeno (tPA) al formar el complejo tPA-PAI, por lo que actúa como un antifibrinolítico. Además de hallarse en el plasma, se almacena en las plaquetas, de donde es liberado cuando estas se activan. Es un reactante de fase aguda y por tanto puede aumentar en caso de inflamación, cicatrización o infección.

2.4.2. PAI-1 COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Los trabajos de Hamsten et al¹⁷⁶ han demostrado claramente que los niveles de PAI-1 están elevados en individuos que previamente tuvieron IAM, y aquellos con los niveles de PAI-1 más altos son los que tienen más riesgo para un segundo IAM¹⁷⁷.

En apoyo de un papel de PAI-1 en el riesgo de enfermedad cardiovascular se ha referido una asociación entre aterosclerosis y disminución de la actividad fibrinolítica. Se ha sugerido que hay una relación alterada entre tPA y su inhibidor, con el descenso del tPA y aumento del PAI⁹⁶.

2.4.2.1. MECANISMO DE ACCION

Se piensa que si el PAI-1 es un factor de riesgo, debe serlo por su poderoso efecto sobre la capacidad fibrinolítica¹⁰³. Sin embargo, al ser un reactante de fase aguda¹⁷⁸ no se debe descartar la posibilidad de que su elevación pueda deberse a otro proceso intercurrente (inflamatorio).

2.4.2.2. RELACION CON OTROS FACTORES DE RIESGO

1) EDAD Y SEXO

Sus niveles aumentan con la edad¹⁷⁹ siendo mayores en hombres de 30-50 años que en mujeres, pero el incremento es mayor en las mujeres, lo que conlleva niveles más altos en mujeres mayores de 50 años¹⁸⁰.

2) HORMONAS SEXUALES

Koistra et al¹⁸¹, han demostrado que en las consumidoras de anticonceptivos orales hay una disminución de la concentración plasmática de tPA. Como consecuencia hay un descenso en la capacidad fibrinolítica, a pesar de un descenso paralelo en los niveles de PAI-1.

3) LIPIDOS PLASMATICOS

La mayoría de los estudios¹⁰³ demuestran que los niveles plasmáticos de PAI-1 están relacionados directamente con los de triglicéridos.

4) DIABETES MELLITUS

Varios estudios han determinado que el nivel de PAI-1 está elevado en la diabetes mellitus^{182,183}, aunque tal elevación parece ocurrir en la DMNID y no en la DMID, sin haberse aclarado si los niveles de PAI-1 están influenciados directamente por la insulina o por algunas otras variables que están relacionadas con la misma¹⁸⁴.

3. FACTORES HEMORREOLOGICOS

3.1. INTRODUCCION¹⁸⁴

La circulación de la sangre¹⁸⁴ en el aparato circulatorio ocurre por los impulsos periódicos que le comunica el corazón en sus movimientos de sístole. Sin embargo, el flujo sanguíneo a lo largo de venas y arterias se realiza de un modo continuo, debido a la elasticidad de los vasos, que se dilatan al recibir el impulso y se contraen seguidamente.

La sangre no se comporta como un líquido simple. Sus propiedades reológicas mayores son¹⁸⁵:

1. Se comporta como un fluido no newtoniano, ya que consta de macromoléculas y células, y como consecuencia la viscosidad o rozamiento interno varía durante el desplazamiento, de forma que la viscosidad aumenta según desciende el gasto.
2. El hematocrito influye sobre la viscosidad y el grado de comportamiento no newtoniano, de manera que al aumentar el hematocrito, la viscosidad sanguínea aumenta de manera no-lineal.

3. Con un hematocrito fijo, un aumento en la agregación eritrocitaria produce aumento en la viscosidad sanguínea.

4. El grado de agregación celular es variable e inverso al gasto. Por tanto, la agregación eritrocitaria que ocurre con el estasis o un gasto bajo, se interrumpe al aumentar este.

5. El fibrinógeno y las macroglobulinas son las principales proteínas plasmáticas que intervienen en la agregación eritrocitaria y en las propiedades del flujo sanguíneo no newtoniano.

La viscosidad sanguínea es fuertemente dependiente del gasto, excepto a gastos muy elevados, donde la sangre se comporta como un fluido simple con baja viscosidad y no dependiente del gasto. En la mayor parte de la circulación, el gasto es suficientemente alto para asegurar valores mínimos de viscosidad sanguínea y una resistencia al flujo baja. Sin embargo, al descender el gasto se produce una elevación exponencial en la viscosidad y consecuentemente disminuye el flujo sanguíneo. Como en las enfermedades cardiovasculares existen zonas de bajo gasto, la interacción entre la viscosidad sanguínea y las condiciones del flujo pueden producir alteraciones vasculares.

3.2. VISCOSIDAD SANGUINEA

En la viscosidad sanguínea¹⁶⁵ intervienen varios factores:

1. El volumen globular eritrocitario o hematocrito. Es el mayor determinante de la misma. La viscosidad sanguínea aumenta logarítmicamente en respuesta a los incrementos lineales del hematocrito.

2. La agregación eritrocitaria. Los eritrocitos se agregan en el plasma en condiciones de flujo bajo, formando rouleaux, lo que incrementa la viscosidad de la sangre. A su vez, la agregación eritrocitaria depende de los cambios en las proteínas plasmáticas, particularmente del aumento del

fibrinógeno, ya que se une directamente a los eritrocitos para formar agregados, de la relación globulinas/albumina y del hematocrito. Cuando ocurren condiciones de bajo flujo (hipoperfusión, flujo postestenótico), pequeños aumentos de hematocrito y/o fibrinógeno pueden tener efectos marcados sobre la agregación eritrocitaria, la viscosidad sanguínea y, por lo tanto, sobre el flujo sanguíneo. Cuando el flujo sanguíneo cesa (trombosis completa), se necesita una mínima presión para romper la agregación eritrocitaria y restaurar el flujo. Un incremento en el fibrinógeno y/o hematocrito puede impedir recobrar el flujo al favorecer la agregación eritrocitaria.

3. La deformabilidad de los hematies. En forma elipsoidal pueden orientarse en paralelo con el flujo laminar, contribuyendo al descenso de la viscosidad sanguínea. Además, la deformabilidad permite a las células atravesar capilares de pequeño diámetro (5mcm). Sus determinantes principales son factores extrínsecos, que incluye viscosidad plasmática, hematocrito y flujo de membrana, y factores intrínsecos, incluyendo citoesqueleto proteico de la membrana, plasticidad de la membrana, tixotropía y fluidez, y contenido de hemoglobina.

4. La viscosidad plasmática. Está determinada por la concentración, tamaño molecular y asimetría de las proteínas. La albumina tiene un efecto pequeño comparada con el fibrinógeno, mientras que las lipoproteínas y las inmunoglobulinas tienen un efecto intermedio

En la practica calcular la viscosidad sanguínea total es muy complicado. Por eso, en los últimos años se han buscado formas más sencillas que de manera indirecta pero fiable, determinen la viscosidad sanguínea. Así, Staet et al¹⁸⁶ establecieron que al ser el hematocrito y el fibrinógeno los determinantes mayores de la viscosidad sanguínea, dada su accesibilidad podrían ser usados de manera rutinaria para

establecer las alteraciones de la misma. Por otro lado, De Simone et al¹⁸⁷ elaboraron un test para predecir el valor de la viscosidad sanguínea a partir del hematocrito y de las proteínas totales, que era válido cuando el hematocrito estaba comprendido entre 32-53% y la concentración de proteínas plasmáticas entre 5.4 y 9.5 g/100ml.

3.3.VISCOSIDAD SANGUINEA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Yarnell et al en el Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies¹¹¹ encontraron que la viscosidad plasmática era un predictor fuerte de cardiopatía isquémica en hombres de 45-63 años. Este valor predictivo era independiente de los factores de riesgo establecidos y más fuerte que el fibrinógeno. De Simone et al¹⁸⁷, creen que la viscosidad sanguínea puede ser un determinante de la enfermedad coronaria, bien indirectamente por su relación con la HTA, o a causa del aumento de la resistencia debido a la disminución del calibre de la arteria coronaria.

La viscosidad sanguínea elevada se ha asociado con la arteriopatía periférica por Ernst y Matrai¹⁸⁸. Los niveles elevados de hematocrito afectan adversamente al flujo sanguíneo cerebral¹⁸⁹, y aumentan el riesgo de ACV¹⁹⁰.

3.3.1.MECANISMO DE ACCION

Todos los autores coinciden en señalar que la viscosidad sanguínea elevada favorece isquemia cardiaca, cerebral y periférica. Se han aducido tres mecanismos: aterogénesis, trombogénesis, e isquemia distal a la estenosis arterial aterotrombótica¹⁹¹.

3.3.2. RELACION CON OTROS FACTORES DE RIESGO

1) EDAD Y SEXO

Según De Simone et al¹⁸⁸, los hombres tienen mayor viscosidad sanguínea que las mujeres, debido en gran parte a su mayor hematocrito. También observan diferencias entre sexos en la agregación eritrocitaria (mayor en los hombres) y en la elasticidad de los hematíes (mayor en las mujeres); sin embargo, no encuentran diferencias en la viscosidad plasmática.

De Simone observa también una correlación positiva entre la edad y la viscosidad sanguínea total, agregabilidad eritrocitaria y viscosidad plasmática; aunque Ernst¹⁴² no encuentra relación entre edad y viscosidad plasmática.

2) HORMONAS SEXUALES

Según Lowe et al¹⁹², las mujeres que toman anticonceptivos orales tienen una viscosidad sanguínea total mayor que las que no lo toman; lo mismo ocurre en las mujeres menopáusicas.

3) TABACO

En los fumadores se ha descrito un aumento de la viscosidad sanguínea, hematocrito y viscosidad plasmática, que es reversible cuando abandonan el tabaco¹⁹³.

Ernts y col⁷² encontraron alteraciones en la deformabilidad eritrocitaria, pero no en la agregabilidad entre los fumadores.

4) LIPIDOS

El estudio de Glasgow¹⁹⁴ encontró una correlación positiva entre el colesterol total y el aumento en la viscosidad sérica, que resultaba tanto de un aumento del hematocrito como de la viscosidad plasmática. Aunque algunos estudios han encontrado relación entre el colesterol plasmático y el hematocrito o la hemoglobina, Koenig et al¹⁹⁵ no.

Lowe et al¹⁹³, encontraron que el colesterol mostraba igual correlación con la

viscosidad plasmática que con la sérica. Sugirieron que la relación del colesterol con la viscosidad plasmática era independiente de su asociación con el fibrinógeno.

Los triglicéridos¹⁹³ mostraban una correlación significativa con la viscosidad sérica y plasmática más fuerte que la observada con el colesterol. Esta correlación es probablemente el efecto de las VLDL que transportan a los triglicéridos, ya que la hipertrigliceridemia alimentaria aguda no produce cambios en la viscosidad plasmática¹⁹⁶.

5) DIABETES MELLITUS

La viscosidad sanguínea y plasmática está elevada en la diabetes mellitus¹⁹⁷, lo que parece secundario al aumento del fibrinógeno, VLDL y HDL, ya que las tres proteínas citadas contribuyen al aumento de la viscosidad plasmática. No hay cambios en los valores del hematocrito.

Shut y col¹⁹⁸, encuentran que la viscosidad sanguínea y plasmática sólo están elevadas cuando hay complicaciones orgánicas mayores. Por lo que sugieren que ni la viscosidad sanguínea ni la plasmática contribuyen tempranamente en la patogénesis del daño orgánico diabético.

MacRury y col¹⁹⁹ encontraron un aumento de la agregación eritrocitaria en los pacientes diabéticos.

6) PESO

Es sabida la asociación entre la viscosidad plasmática y sanguínea y el hematocrito con la obesidad^{193,194}.

7) HIPERTENSION ARTERIAL

Según Puniyani²⁰⁰, en la HTA existe un aumento significativo de la viscosidad sanguínea total, de la viscosidad plasmática y de la agregación eritrocitaria, y un descenso en la deformabilidad de los hematíes; no hay cambios en los valores del hematocrito.

En cambio De Simone¹⁸⁸, encuentra que la presión arterial sistólica, diastólica y media, están directamente relacionadas con la viscosidad sanguínea total, plasmática y con el hematocrito. Tras ajustar por edad e IMC, sólo encuentra relación significativa entre presión arterial diastólica y media con viscosidad sanguínea total y con hematocrito.

II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

Pretendo establecer en la población de Madrid, entre 5 y 59 años, la relación entre los parámetros hemostásicos y hemorreológicos, representados por el fibrinógeno, el factor VIIc y el hematocrito, y el riesgo cardiovascular. Por ello mis objetivos son:

PRIMERO_ Establecer los valores medios de fibrinógeno por grupos de edad y sexo.

SEGUNDO_ Determinar si hay relación entre los valores de fibrinógeno y otros factores de riesgo cardiovascular, tales como edad, sexo, menopausia, índice de Quetelec, glucemia, lípidos, tensión arterial, tabaco y alcohol.

TERCERO_ Determinar si los valores de fibrinógeno son significativamente distintos en los sujetos que tienen antecedentes de enfermedad cardiovascular (angina de pecho, infarto miocárdico, vasculopatía periférica o ACV).

CUARTO_ Establecer los valores medios de factor VIIc por grupos de edad y sexo.

QUINTO_ Determinar si hay relación entre los valores de factor VIIc y los factores de riesgo cardiovascular anteriormente mencionados.

SEXTO_ Determinar si los valores de factor VIIc son significativamente distintos en aquellos sujetos con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

SEPTIMO_ Establecer los valores medios de hematocrito por grupos de edad y sexo.

OCTAVO_ Determinar si hay relación entre los valores de hematocrito y los factores de riesgo cardiovascular anteriormente mencionados.

NOVENO_ Determinar si los valores de hematocrito son significativamente distintos en aquellos sujetos con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

III . METODOLOGIA

III . METODOLOGIA

Las muestras de sangre para este trabajo se han obtenido de forma simultánea al Estudio de Prevalencia y Prevención primaria de las Enfermedades Cardiovasculares en Madrid (E.P.P.C.U.M.) realizado por la Unidad de Lípidos y Aterosclerosis del Hospital Universitario San Carlos, bajo la dirección del Dr. Gutierrez Fuentes, en colaboración con el area de Sanidad y Consumo del Ayuntamiento de Madrid.

A. DISEÑO DE LA MUESTRA

1. POBLACION OBJETO

La población objeto del estudio ha sido la población del municipio de Madrid comprendida entre 5 y 59 años.

2. TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra se calculó según los datos de prevalencia de hiperlipemias obtenidos por un estudio piloto previo realizado en 1989.

El estudio actual se ha realizado en los años 1991-1992, en una población de 1373 personas seleccionadas aleatoriamente.

B. MATERIAL Y METODOS

1. PROTOCOLO

Se realizó y diseño por la Unidad de Lípidos en base a la experiencia obtenida durante la realización del estudio piloto previo.

2. HOMOGENEIZACION

Se formó al personal sanitario (médicos y ATS) que llevó a cabo la

recogida de la información, para garantizar la homogeneidad de la misma.

3. TRABAJO DE CAMPO

Se realizó en ocho Centros de Prevención de la Salud (CPS), del ayuntamiento de Madrid seleccionados aleatoriamente. El sistema de selección de los individuos integrantes de la muestra fue por selección aleatoria entre el censo de usuarios potenciales de los distintos CPS.

En todos los casos la recogida de la información se realizó a través de una encuesta individual realizada por el personal sanitario del centro correspondiente. En la encuesta se obtuvieron datos sobre edad, sexo, menopausia, ingesta de alcohol o tabaco, presencia de enfermedades cardiovasculares (angina, IAM, vasculopatía periférica, ACV).

Se talló y pesó a todos los individuos, y se tomó la tensión arterial al inicio y final de la entrevista.

Se realizó extracción de sangre que fue remitida al Hospital Universitario San Carlos para la realización de las diversas determinaciones:

*El hematocrito fue determinado mediante el contador automático STKR Coulter

*El factor VIIc se determinó utilizando una tromboplastina humana (Tromborel^R)

*El fibrinógeno se determinó por nefelometría.

*El colesterol total se determinó por un método enzimático (CHOD-PAP).

*El colesterol-HDL, tras realizar precipitación con cloruro magnésico y ácido fosfotungstico, se determinó por un método enzimático (CHOD-PAP).

*El colesterol-LDL se calculo con la fórmula de Friedewald:

$$LDL=Ct-(HDL+TG/5)$$

*Los triglicéridos se determinaron por un método enzimático (GPO-PAP).

*La glucemia se determinó por el método de la glucosa-oxidasa.

4. TRATAMIENTO DE LA INFORMACION

Se introdujeron los resultados en una base de datos, realizandose posteriormente un estudio específico de los valores atípicos.

Con los datos sobre talla y peso, se calculó el índice de Quetelec o índice de masa corporal (IMC), que corresponde al peso en kg dividido por el cuadrado de la talla en metros.

Con los datos sobre la ingesta de alcohol, se calculó aproximadamente el número de gramos consumidos a la semana.

Se calculó el valor medio de las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica, en base a las dos tomas de tensión realizadas.

5. ANALISIS DE DATOS

El análisis estadístico se efectuó mediante el sistema SPSS, versión 4.0. He realizado análisis de variables cualitativas y cuantitativas por técnicas de regresión simple y múltiple (análisis multivariante) y comparación de medias mediante el test de la "t de Student". Para la comparación de variables de más de dos grupos se ha utilizado el análisis de la varianza (Anova). Las comparaciones múltiples se han realizado mediante la prueba de Scheffe.

IV . RESULTADOS

IV. RESULTADOS

A. FIBRINOGENO

I. VALORES MEDIOS

Se han obtenido datos de 1243 individuos, con una media de $356,72 \pm 77,95$ mg/dl ($344,90 \pm 73,37$ mg/dl en varones, y $370,32 \pm 80,87$ mg/dl en mujeres). Los valores obtenidos, según grupos de edad y sexo, se reflejan en las tablas V y VI y en la figura 1.

TABLA V. VALORES MEDIOS DE FIBRINOGENO EN HOMBRES

EDAD	TAMAÑO	MEDIA	D. ESTANDAR	MAXIMO	MINIMO
5-12	105	350.38	70.059	597	192
13-19	118	323.68	71.438	701	149
20-29	120	321.03	58.718	567	187
30-39	108	351.69	83.322	629	143
40-49	96	360.75	77.144	628	139
50-59	118	366.39	67.918	574	169

TABLA VI. VALORES MEDIOS DE FIBRINOGENO EN MUJERES

EDAD	TAMAÑO	MEDIA	D. ESTANDAR	MAXIMO	MINIMO
5-12	94	352.66	69.058	562	157
13-19	86	347.48	63.001	494	194
20-29	69	338.22	81.960	795	229
30-39	75	368.95	74.178	577	204
40-49	96	373.81	86.043	732	183
50-59	158	405.80	82.921	738	237

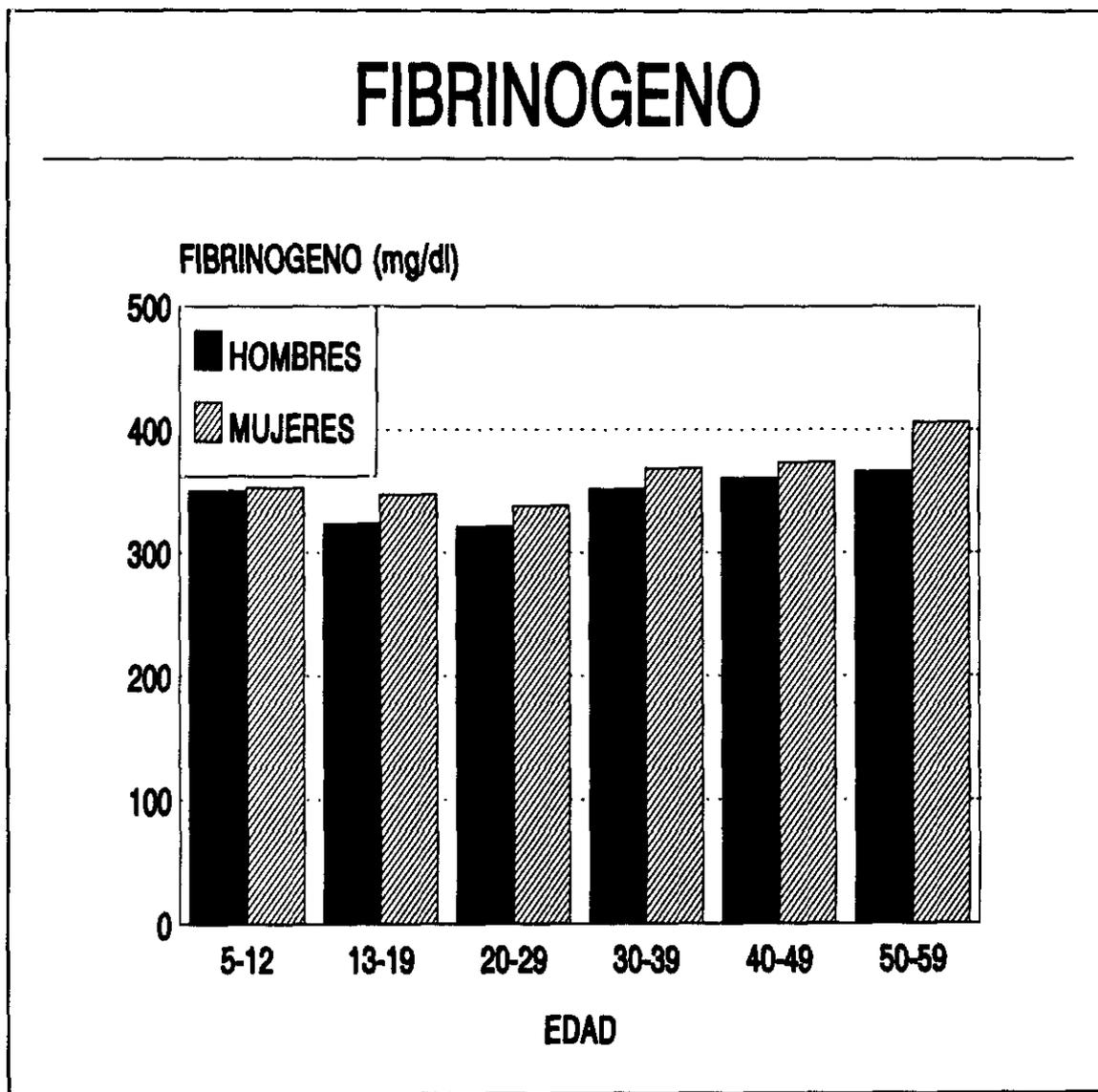


FIGURA 1. VALORES MEDIOS DE FIBRINOGENO

II. RELACION CON OTROS FACTORES DE RIESGO

1) RELACION DEL FIBRINOGENO CON EL SEXO Y LA EDAD

A. Sexo. Mediante análisis de comparación de medias (t de Student), he encontrado que los valores son significativamente mayores ($p < 0.0001$) en las mujeres que en los hombres (figura 2).

Dentro de las mujeres, de 30 a 59 años, los valores son significativamente mayores ($p < 0.0001$) en las mujeres menopáusicas (he excluido a las mujeres que no habían alcanzado la menarquia). (Apéndice A, tabla 1).

B. Edad. Mediante análisis de regresión múltiple ($n=1243$), he encontrado una correlación positiva ($p < 0.0001$) entre los niveles de fibrinógeno y la edad. Esta correlación es mayor en las mujeres (apéndice A, tablas 2 y 3).

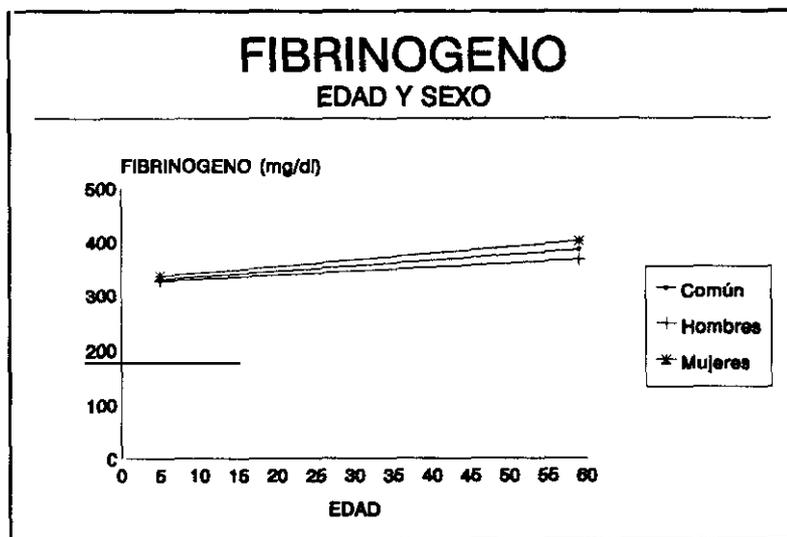


FIGURA 2. RELACION DEL FIBRINOGENO CON EL SEXO Y LA EDAD

2) RELACION DEL FIBRINOGENO CON EL INDICE DE MASA CORPORAL

He encontrado una correlación significativa positiva ($n=1243$; $p<0.0001$; $r=0.21369$; $B=3.598664$) entre los niveles de fibrinógeno y el IMC o índice de Quetelec (figura 3). Al ajustar por edad y sexo, teniendo en cuenta todas las variables e interacciones posibles (apéndice A, tabla 4), se observa interacción entre el IMC y la edad, es decir, a distintas edades la variación en el fibrinógeno según el IMC, es distinta.

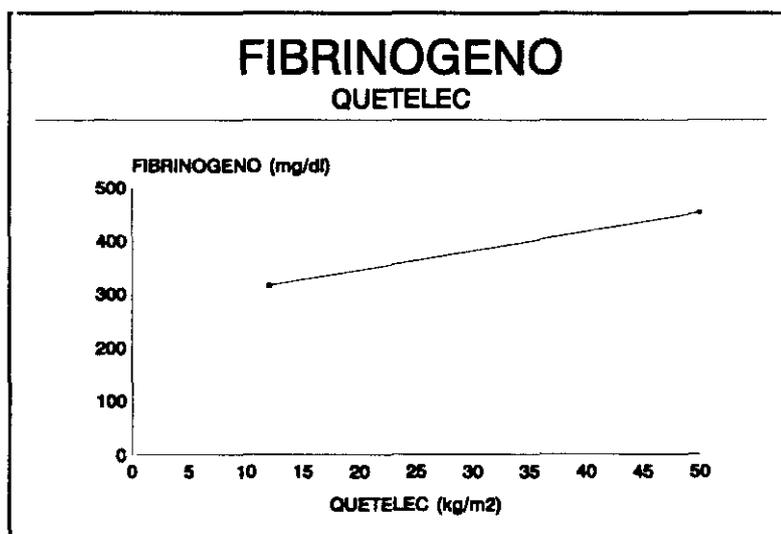


FIGURA 3. RELACION DEL FIBRINOGENO CON EL IMC

3) RELACION DEL FIBRINOGENO CON LA GLUCEMIA BASAL

Aunque el análisis bivariante ofrece resultados estadísticamente significativos ($n=1241$; $p=0.021$; $r=0.06551$; $B=0.017382$; figura 4), al ajustar por edad y sexo (apéndice A, tabla 5), teniendo en cuenta todas las variables e interacciones posibles, la asociación desaparece.

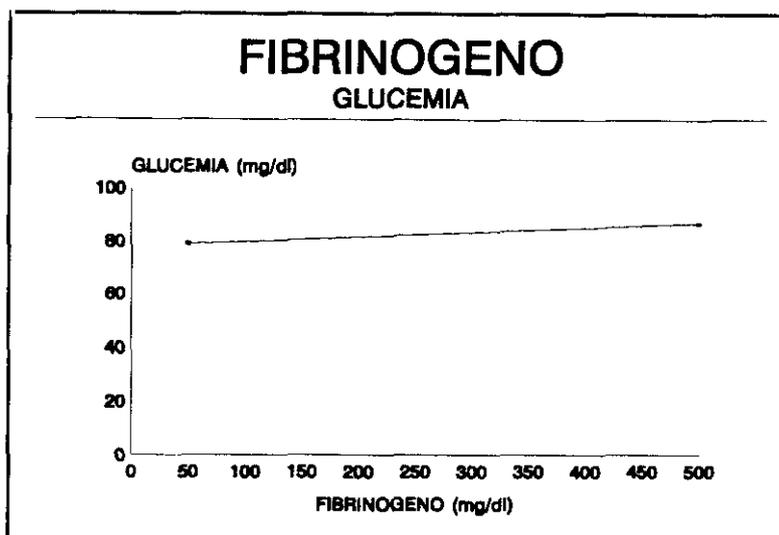


FIGURA 4. RELACION DEL FIBRINOGENO CON LA GLUCEMIA

4) RELACION DEL FIBRINOGENO CON LOS LIPIDOS PLASMATICOS

He encontrado una correlación significativa positiva entre los niveles del fibrinógeno y los de colesterol total ($n=1241$; $p<0.0001$; $r=0.21712$; $B=0.391436$), colesterol-LDL ($n=1230$; $p<0.0001$; $r=0.21932$; $B=0.446957$) y triglicéridos ($n=1243$; $p=0.0305$, $r=0.06136$; $B=0.04666$). Por el contrario, hay relación inversa, pero no significativa ($n=1241$; $p=0.9330$; $r=0.00250$; $B=-0.013258$), con los valores de colesterol-HDL. (figura 5)

Al ajustar por edad y sexo, teniendo en cuenta todas las variables e interacciones posibles (apéndice A, tabla 6-8), la correlación sigue siendo significativa con el colesterol total y con el colesterol-LDL, aunque hay confusión importante con la edad, es decir, una parte importante del incremento del fibrinógeno que se produce según aumenta el colesterol total o el colesterol-LDL, es debida a la edad. No he encontrado relación con los triglicéridos.

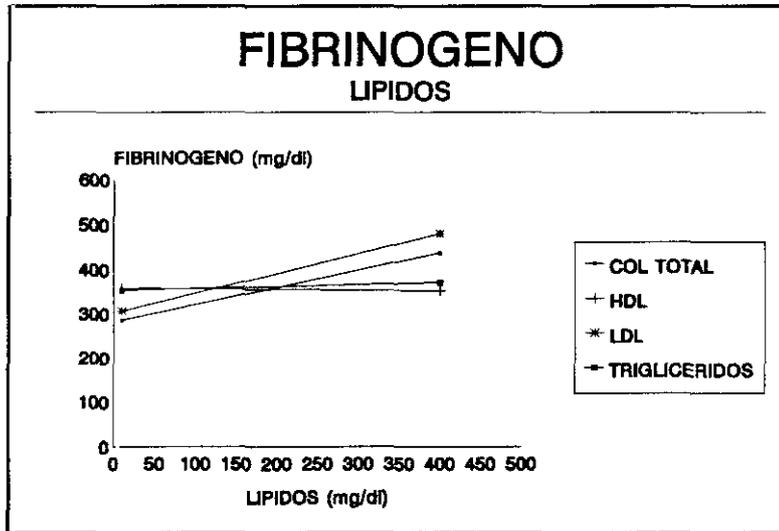


FIGURA 5. RELACION DEL FIBRINOGENO CON LOS LIPIDOS PLASMATICOS

5) RELACION DEL FIBRINOGENO CON LAS CIFRAS DE TENSION ARTERIAL

El análisis bivalente (figura 6) ofrece resultados estadísticamente significativos entre el fibrinógeno y las cifras de tensión arterial ($n=1243$; $p<0.0001$; $r=0.16214$), lo que es debido a la tensión arterial diastólica-TAD ($p=0.0034$; $B=0.807923$) y no a la sistólica ($p=0.6114$; $B=0.102247$). Al ajustar la TAD por edad sexo e IMC (apéndice A, tabla 9), la asociación desaparece.

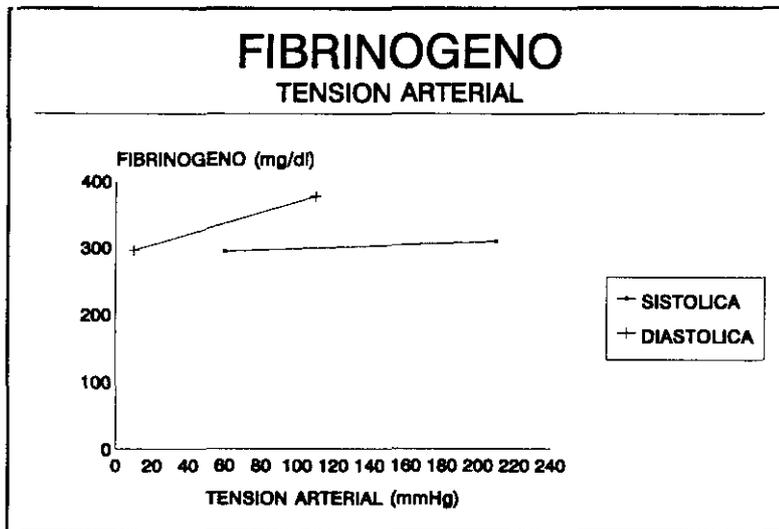


FIGURA 6. RELACION DEL FIBRINOGENO CON LA TENSION ARTERIAL

6) RELACION DEL FIBRINOGENO CON EL CONSUMO DE ALCOHOL

Aunque el análisis bivalente ofrece resultados estadísticamente significativos ($n=1243$; $p=0.0097$; $B=-0.04553$; $r=0.07332$; figura 7) al ajustar por sexos la asociación desaparece (apéndice A, tabla 10).

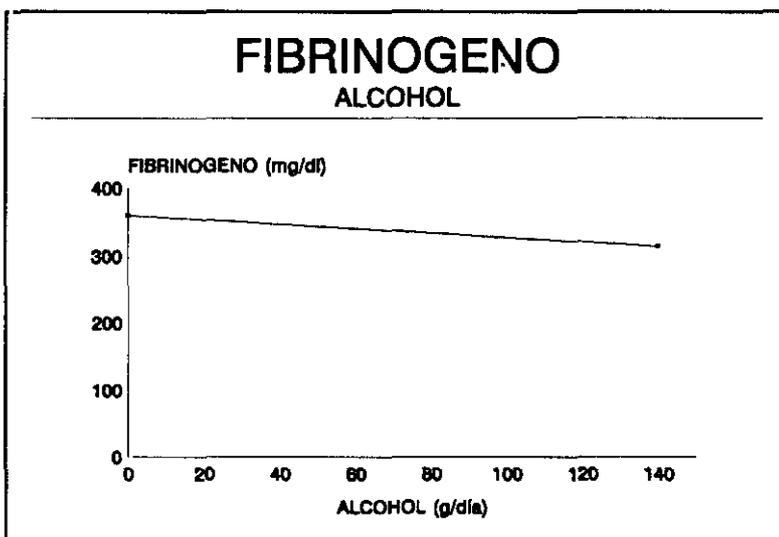


FIGURA 7. RELACION DEL FIBRINOGENO CON EL CONSUMO DE ALCOHOL

7) RELACION DEL FIBRINOGENO CON EL TABACO

He estratificado el hábito tabaquico en tres grupos (n=1152), nunca fumadores, fumadores de 1 a 15 cigarrillos/día y fumadores de más de 16 cigarrillos/día.

Mediante análisis multivariante, en el que he tenido en cuenta la edad y el sexo y todas las interacciones posibles, he encontrado una correlación significativa positiva entre los niveles de fibrinógeno y el tabaquismo, relación que aumenta según lo hace la edad (apéndice A, tabla 11).

III. RELACION CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

He encontrado diferencias significativas entre los individuos con antecedentes de cardiopatía isquémica (angina o infarto miocárdico) y los que no tienen antecedentes. En cambio, no he encontrado diferencias entre sujetos con antecedentes de ACV o vasculopatía periférica y los que no (tabla VII).

TABLA VII. RELACION ENTRE EL FIBINOGENO Y LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	TAMAÑO	MEDIA	D. ESTANDAR	E. ESTANDAR	SIGNIFICACION
NO ANGINA	1231	356.0650	77.427	2.207	p=0.003
ANGINA	12	423.6667	104.034	30.032	
NO INFARTO	1233	356.1103	77.507	2.207	p=0.002
INFARTO	10	431.6000	99.755	31.545	
NO VASCULOPATIA PERIFERICA	1192	355.8322	77.830	2.254	p=0.272
VASCULOPATIA PERIFERICA	21	382.2381	106.708	23.286	
NO ACV	1192	355.8322	77.830	2.254	p=0.396
ACV	13	374.2308	57.190	15.862	

B. FACTOR VIIc

I. VALORES MEDIOS

Se han obtenido datos de 988 individuos, con un valor medio de $104,53 \pm 32,34\%$. De estos, 511 eran varones, con un resultado medio de $102,23 \pm 30,21\%$, y 477 mujeres, con un resultado medio de $107\% \pm 34,35$.

Los valores obtenidos, según grupos de edad y sexo, se reflejan en las tablas VIII y IX y en la figura 8.

TABLA VIII. VALORES MEDIOS DE FACTOR VIIc EN HOMBRES

EDAD	TAMAÑO	MEDIA	D. ESTANDAR	MAXIMO	MINIMO
5-12	84	95.33	17.649	160	45
13-19	93	87.89	15.148	130	33
20-29	96	102.47	40.451	390	51
30-39	82	105.93	21.469	163	58
40-49	79	116.39	42.748	381	55
50-59	77	108.34	22.988	172	62

TABLA IX. VALORES MEDIOS DE FACTOR VIIc EN MUJERES

EDAD	TAMAÑO	MEDIA	D. ESTANDAR	MAXIMO	MINIMO
5-12	64	90.09	17.123	137	66
13-19	70	94.24	22.092	201	38
20-29	61	93.28	19.445	141	49
30-39	67	100.09	21.045	162	67
40-49	79	115.30	49.758	461	54
50-59	136	124.36	36.633	371	71

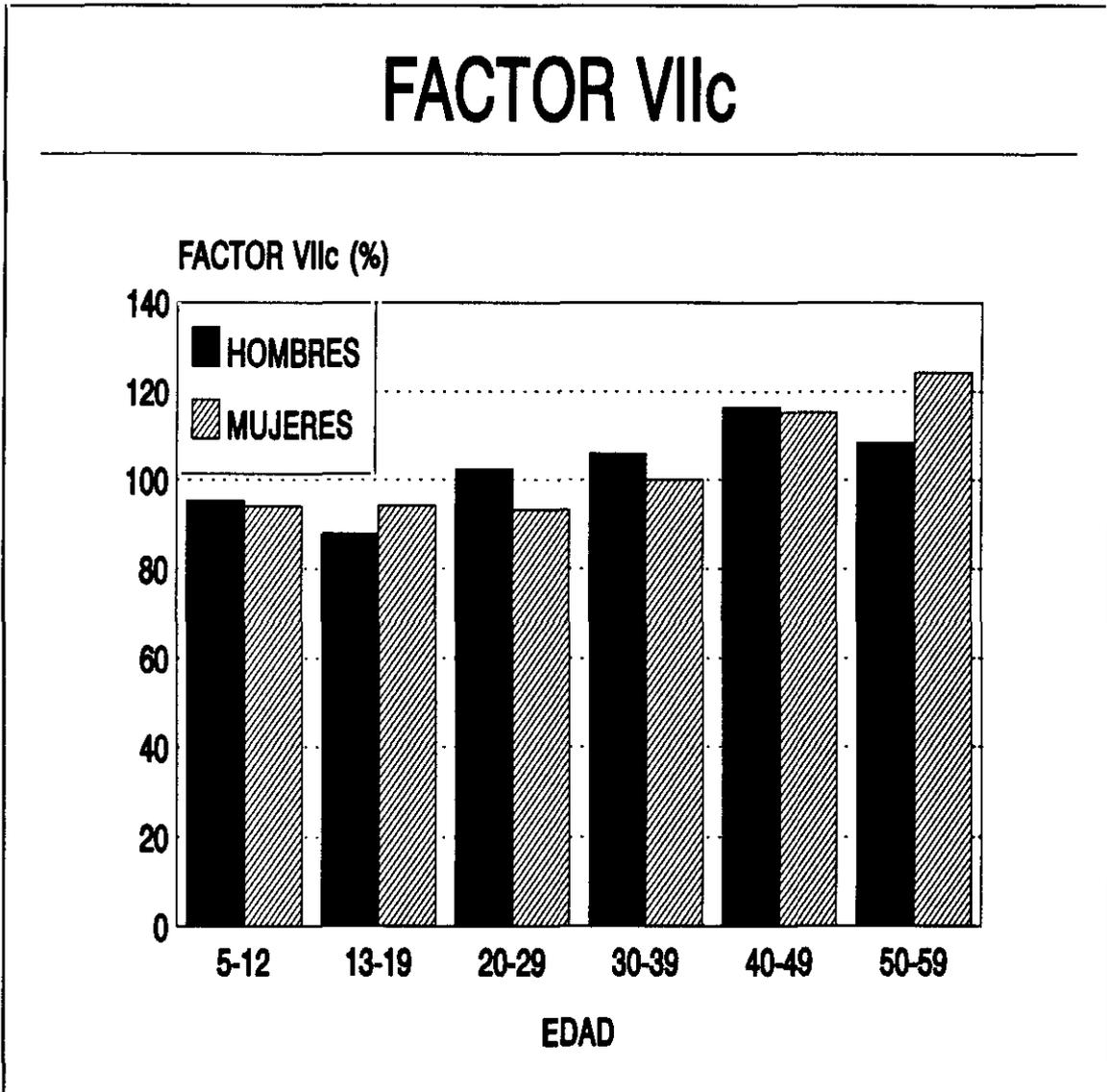


FIGURA 8. VALORES MEDIOS DE FACTOR VIIc

II. RELACION CON OTROS FACTORES DE RIESGO

1) RELACION DEL FACTOR VIIc CON EL SEXO Y LA EDAD

A. **Edad.** Mediante análisis de regresión múltiple, he encontrado una correlación significativa positiva ($n=988$; $p<0.0001$; $r=0,31647$; $B=0,614958$) entre los valores de factor VIIc y la edad (figura 9).

B. **Sexo.** Aunque en el análisis bivariante hay diferencias debilmente significativas ($p=0.021$; figura 9) entre las mujeres y los hombres. Al tener en cuenta la edad (apéndice B, tabla 1) estas diferencias desaparecen (las mujeres en el estudio eran mayores que los hombres).

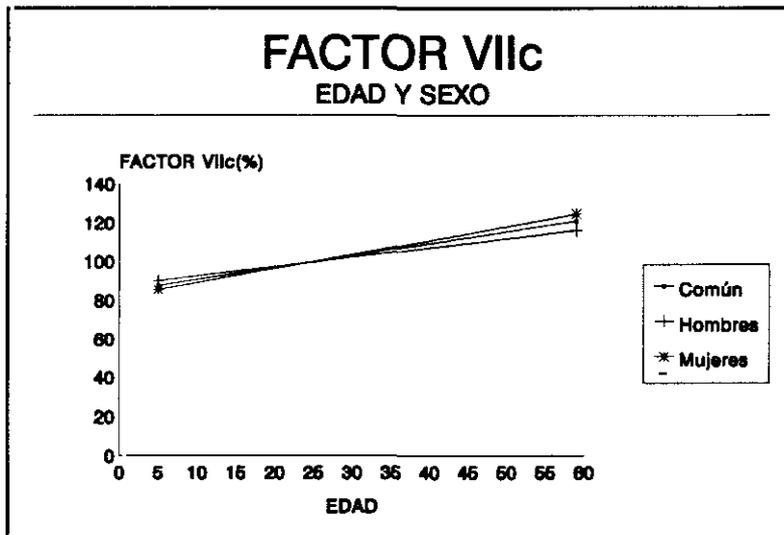


FIGURA 9. RELACION DEL FACTOR VIIc CON EL SEXO Y LA EDAD

Los valores son significativamente mayores ($p=0.043$) en las mujeres menopáusicas (apéndice B, tabla 2).

2) RELACION DEL FACTOR VIIc CON EL INDICE DE MASA CORPORAL

Tanto en el análisis bivariante (n=988; p<0.0001; r=0.24421; B=1.720221; figura 10) como al tener en cuenta el sexo y la edad he encontrado asociación positiva entre los valores de factor VIIc y el IMC (apéndice B, tabla 3).

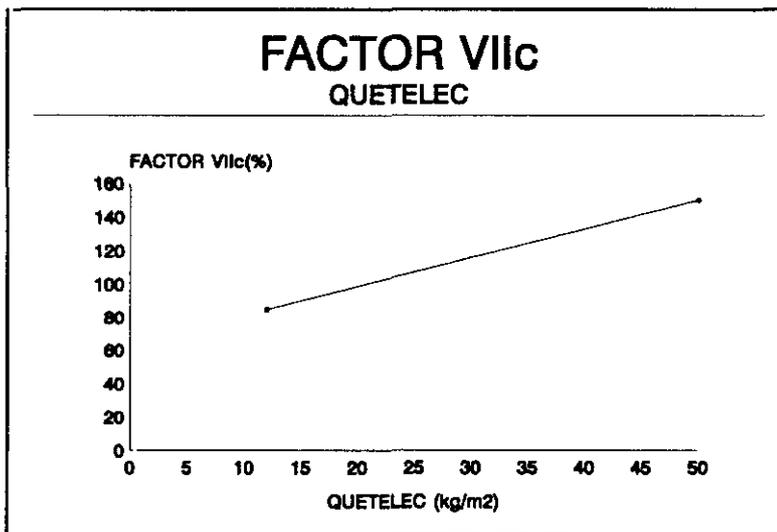


FIGURA 10. RELACION DEL FACTOR VIIc CON EL IMC

3) RELACION DEL FACTOR VIIc CON LA GLUCEMIA BASAL

He encontrado una correlación significativa positiva (n=987; p=0.0002; r=0.11923; B=0.072408; figura 11) entre los valores de la glucemia y los de factor VIIc en el análisis bivariante. Al ajustar por sexo, edad e IMC, teniendo en cuenta todas las variables e interacciones posibles, la relación sigue siendo significativa, pero está bastante confundida por la edad (apéndice B, tabla 4).

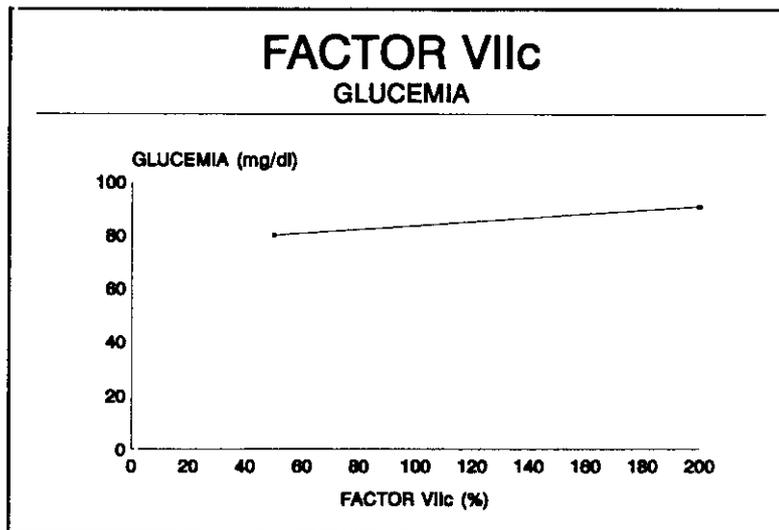


FIGURA 11. RELACION DEL FACTOR VIIc CON LA GLUCEMIA

4) RELACION DEL FACTOR VIIc CON LOS LIPIDOS PLASMATICOS

He encontrado una correlación significativa positiva entre los valores de factor VIIc y los de colesterol total ($n=987$; $p<0.0001$; $r=0.30439$; $B=0.233886$), colesterol-LDL ($n=980$; $p<0.0001$; $r=0.26427$; $B=0.231532$) y triglicéridos ($n=988$; $p<0.0001$; $r=0.15903$; $B=0.060484$). No he encontrado relación con los valores de colesterol-HDL ($n=986$; $p=0.0554$; $r=0.06103$; $B=0.140605$; figura 12)

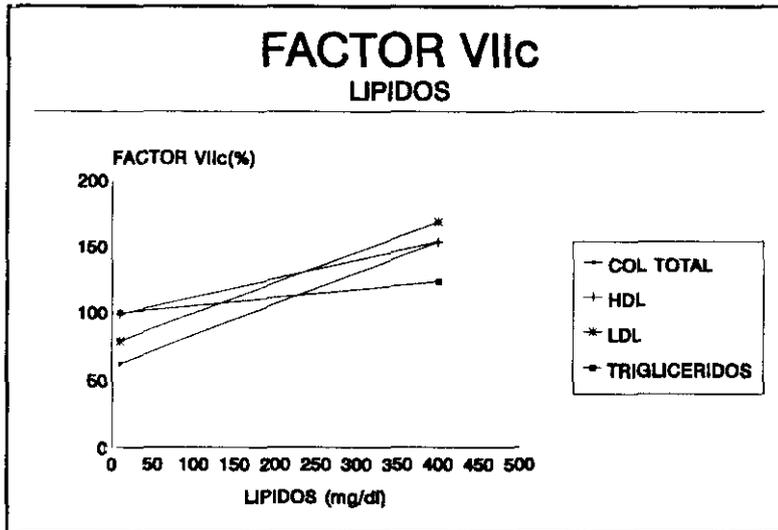


FIGURA 12. RELACION DEL FACTOR VIIc CON LOS LIPIDOS

Al ajustar por edad, sexo e IMC, teniendo en cuenta todas las variables e interacciones posibles (apéndice B, tablas 5-7), la correlación sigue siendo positiva para el colesterol total y el colesterol-LDL, pero la edad presenta gran influencia. En el caso de los triglicéridos se observa una influencia de los mismos sobre los niveles de fibrinógeno, pero la correlación es distinta según el sexo y la edad.

5) RELACION DEL FACTOR VIIc CON LAS CIFRAS DE TENSION ARTERIAL

El análisis bivariante ofrece resultados estadísticamente significativos entre el factor VIIc y las cifras de tensión arterial ($n=988$; $p<0.0001$; $r=0.20864$; figura 13), lo que es debido a la tensión arterial diastólica-TAD ($p=0.0232$; $B=0.298950$) y no a la sistólica ($p=0.0908$; $B=0.162072$). Al ajustar por sexo, edad e IMC, teniendo en cuenta todas las interacciones y variables posibles (apéndice B, tabla

8), la relación sigue siendo significativa pero esta bastante confundida por la edad y por el índice de masa corporal.

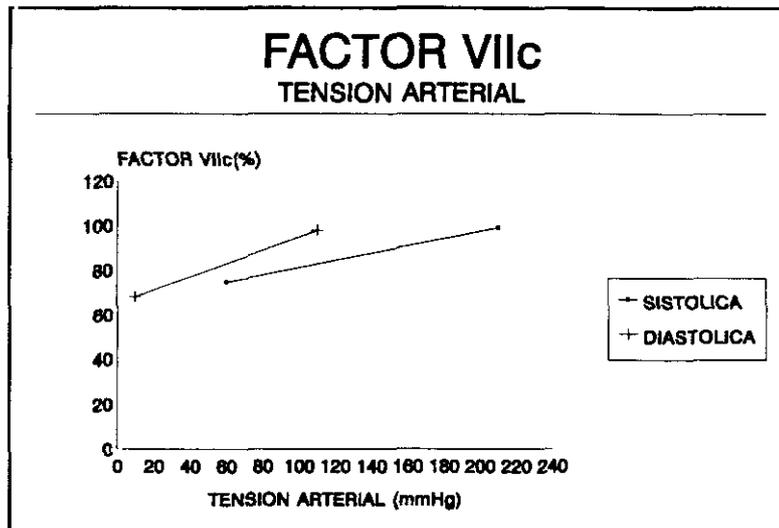
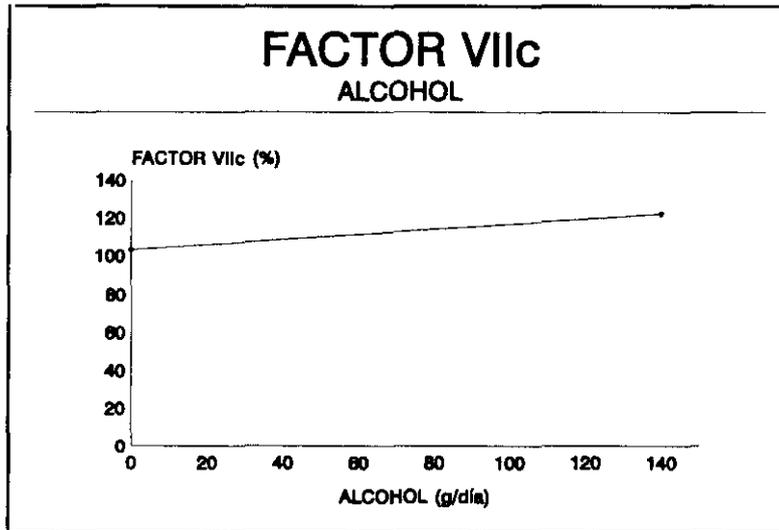


FIGURA 13. RELACION DEL FACTOR VIIc CON LA TENSION ARTERIAL.

6) RELACION DEL FACTOR VIIc CON EL CONSUMO DE ALCOHOL

Aunque en el análisis bivariante hay asociación positiva significativa ($n=988$; $p=0.0156$; $r=0.07691$; $B=0.019347$; figura 14) entre los valores de factor VIIc y el consumo de alcohol (medido en gramos), al ajustar por edad, sexo, IMC y triglicéridos, teniendo en cuenta todas las variables e interacciones posibles, la relación deja de ser significativa, y los resultados nos sugieren que esta mediada por la edad, el sexo y los niveles de triglicéridos (apéndice B, tabla 9).



**FIGURA 14. RELACION DEL FACTOR VIIc CON EL AL-
COHOL**

7) RELACION DEL FACTOR VIIc CON EL TABACO

En el análisis de la varianza he encontrado diferencias significativas entre grupos ($p=0.0002$; apéndice B, tabla 10). Al realizar la prueba de Scheffe solo he visto diferencias entre el grupo 5 y los grupos 1-4, con lo que no parece haber diferencias entre fumadores y no.

III. RELACION CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

No se observan diferencias significativas del factor VIIc en los individuos con antecedentes de cardiopatía isquémica o vasculopatía periférica, respecto a los que no la tienen, en cambio si he encontrado diferencias significativas en los que han sufrido accidente cerebrovascular respecto a los que no (tabla X).

TABLA X. RELACION ENTRE EL FACTOR VIIc Y LAS ENFERMEADES CARDIOVASCULARES

ANTECEDENTES	TAMAÑO	MEDIA	D. ESTANDAR	E. ESTANDAR	SIGNIFICACION
NO ANGINA	979	104.5250	32.352	1.034	p=0.932
ANGINA	9	105.4444	33.351	11.117	
NO INFARTO	981	104.4985	32.359	1.033	p=0.688
INFARTO	7	109.4286	32.103	12.134	
NO VASCULOPATIA PERIFERICA	948	104.1793	32.655	1.061	p=0.502
VASCULOPATIA PERIFERICA	16	109.6875	25.653	6.413	
NO ACV	948	104.1793	32.655	1.061	p=0.021
ACV	9	118.1111	14.547	4.849	

C. HEMATOCRITO

I. VALORES MEDIOS

Se han obtenido datos de 1346 individuos, con un valor medio de $43,52 \pm 4,01\%$. De estos, 706 eran varones, con un resultado medio de $45,69\% \pm 3,62$, y 640 mujeres, con un resultado medio de $45,69 \pm 3,62\%$.

Los valores obtenidos, según grupos de edad y sexo, se reflejan en las tablas XI y XII y en la figura 15.

TABLA XI. VALORES MEDIOS DE HEMATOCRITO EN HOMBRES

EDAD	TAMAÑO	MEDIA	D. ESTANDAR	MAXIMO	MINIMO
5-12	109	40.67	2.359	47.5	34.6
13-19	120	45.52	2.710	52.9	36.2
20-29	120	46.87	2.942	52.2	37.1
30-39	108	47.25	2.403	55.5	42.1
40-49	124	46.96	3.138	58.6	41.1
50-59	125	46.52	3.438	53.0	23.4

TABLA XII. VALORES MEDIOS DE HEMATOCRITO EN MUJERES

EDAD	TAMAÑO	MEDIA	D. ESTANDAR	MAXIMO	MINIMO
5-12	90	40.87	2.482	45.6	34.0
13-19	95	40.81	2.938	46.8	24.7
20-29	80	40.73	2.759	50.7	32.2
30-39	84	40.86	2.883	46.4	34.3
40-49	113	40.85	2.582	46.9	34.4
50-59	178	41.85	3.201	49.0	16.7

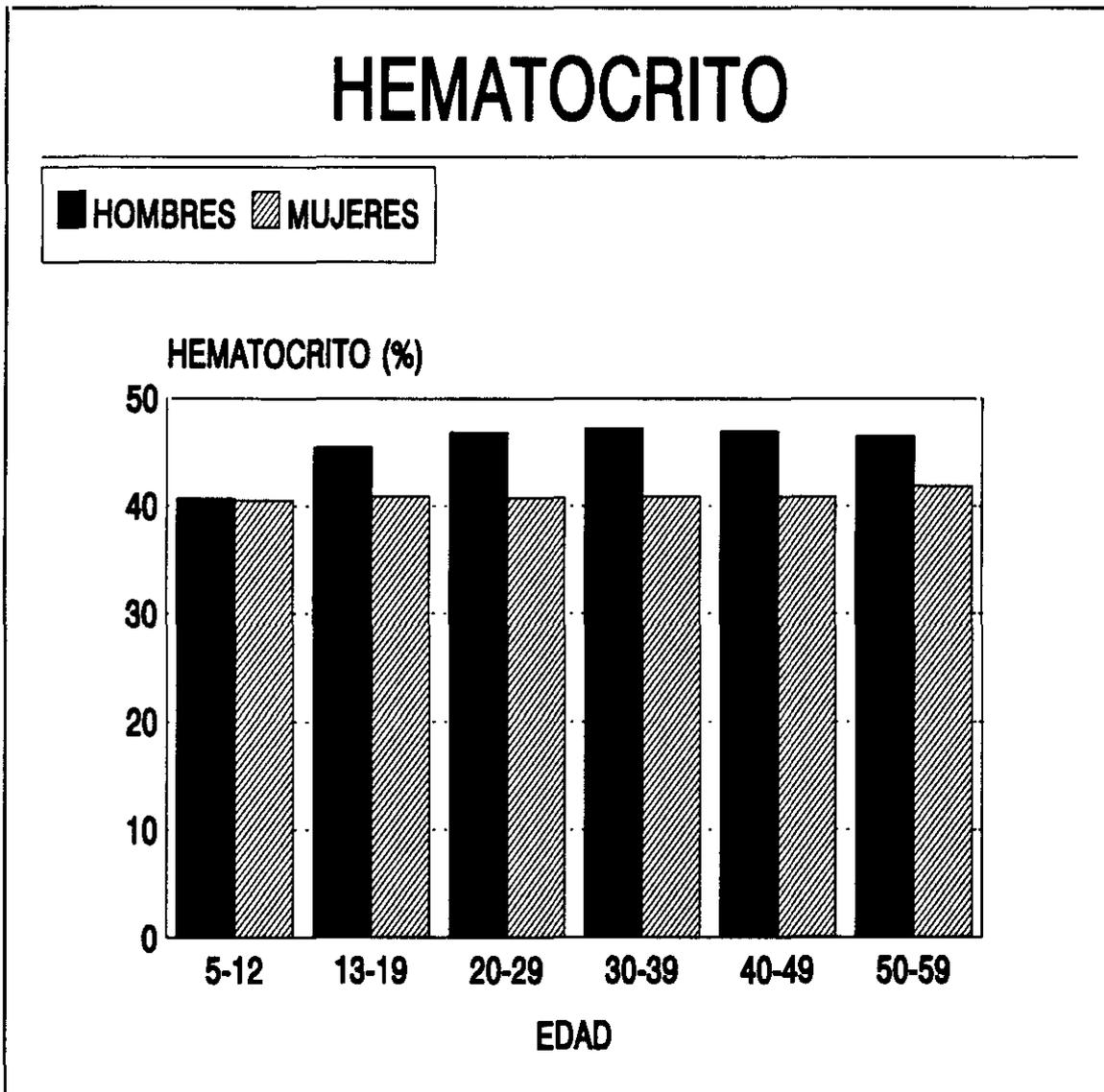


FIGURA 15. VALORES MEDIOS DE HEMATOCRITO

II. RELACION CON OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

1) RELACION DEL HEMATOCRITO CON EL SEXO Y LA EDAD

A. Sexo. El hematocrito es significativamente mayor ($p < 0.0001$) en los hombres que en las mujeres, y dentro de estas en las menopáusicas ($p = 0.006$; apéndice C, tabla 1).

B. Edad. Aunque en el análisis bivariante hay un incremento significativo ($n = 1346$; $p < 0.0001$; $r = 0.17648$; $B = 0.042076$) de los valores de hematocrito según avanza la edad, al tener en cuenta el sexo, se observa que la relación entre el hematocrito y el fibrinógeno es inversa, es decir disminuye según avanza la edad. Esto demuestra que hay gran interferencia con el sexo (apéndice C, tabla 2).

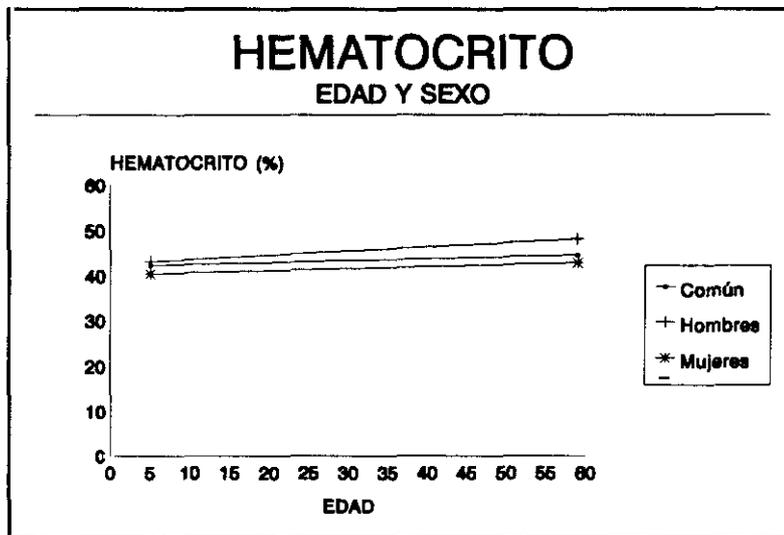


FIGURA 16. RELACION DEL HEMATOCRITO CON EL SEXO Y LA EDAD

2)RELACION DEL HEMATOCRITO CON EL INDICE DE MASA CORPORAL

Tanto en el análisis bivariante (n=1346; p<0.0001; r=0.26485; B=0.230425; figura 17), como al ajustar por sexo y edad (apéndice C, tabla 3) se observa correlación significativa entre los valores de hematocrito y el IMC.

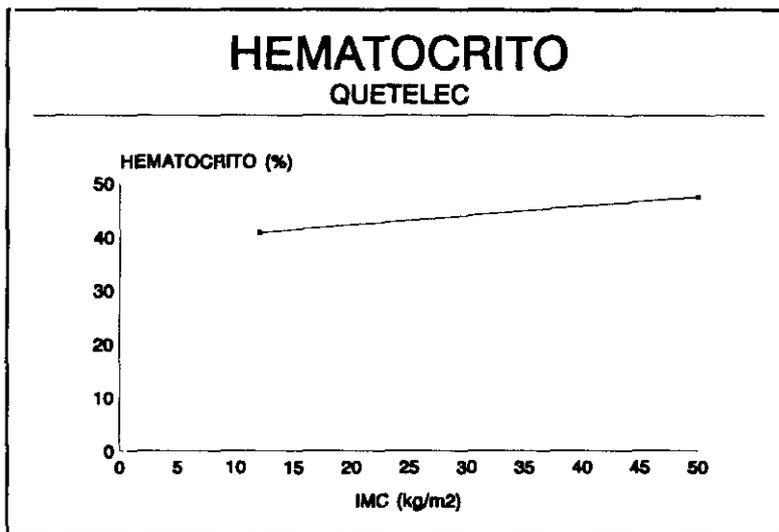


FIGURA 17.RELACION DEL HEMATOCRITO CON EL IMC

3)RELACION DEL HEMATOCRITO CON LA GLUCEMIA BASAL

Tanto en el análisis bivariante (n=1343; p<0.0001; r=0.11172; B=0.562098; figura 18), como al ajustar por sexo y edad (apéndice C, tabla 4) se observa correlación significativa entre las cifras de glucemia y las de hematocrito.

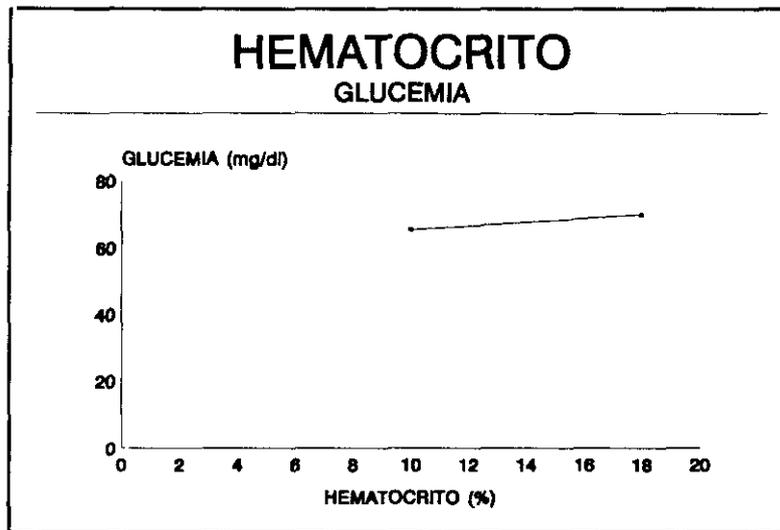


FIGURA 18. RELACION DEL HEMATOCRITO CON LA GLUCEMIA

4) RELACION CON LOS LIPIDOS PLASMATICOS

Mientras que en el análisis bivalente (figura 19) hay correlación significativa positiva ($p < 0.0001$) entre los valores de hematocrito y los de colesterol total ($n=1343$; $r=0.20259$; $B=0.018875$), colesterol-LDL ($n=1332$; $r=0.23193$; $B=0.024388$) y triglicéridos ($n=1346$; $r=0.22657$; $B=0.009114$) y negativa ($p < 0.0001$) con los de colesterol-HDL ($n=1343$; $r=0.26025$; $B=-0.074244$), al ajustar por edad, sexo e IMC, teniendo en cuenta todas las variables e interacciones posibles, la relación deja de ser significativa (apéndice C, tablas 5-8).

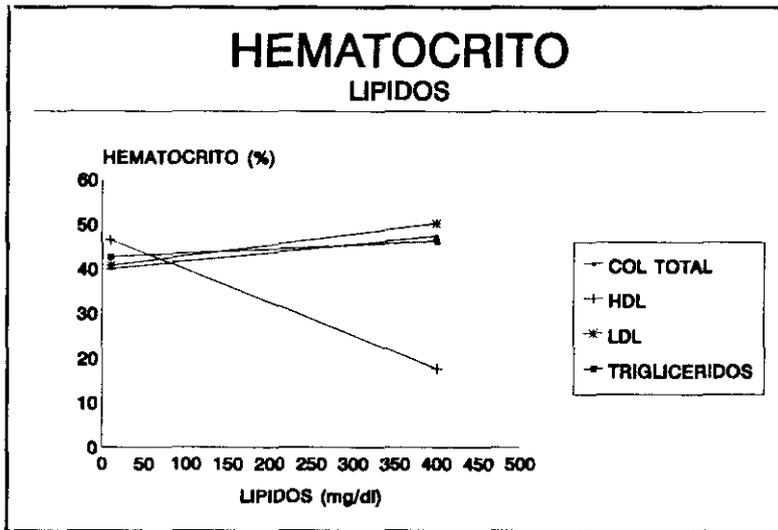


FIGURA 19. RELACION DEL HEMATOCRITO CON LOS LIPIDOS

5) RELACION DEL HEMATOCRITO CON LAS CIFRAS DE TENSION ARTERIAL

El análisis bivariante ofrece resultados estadísticamente significativos entre el hematocrito y las cifras de tensión arterial (n=1343; p<0.0001; r=0.30850; figura 20), lo que es debido a la TAD (p<0.0001; B=0.072197) y no a la sistólica (p=-0.1117; B=0.015369), que se mantienen al ajustar la TAD por sexo, edad e IMC (apéndice C, tabla 9).

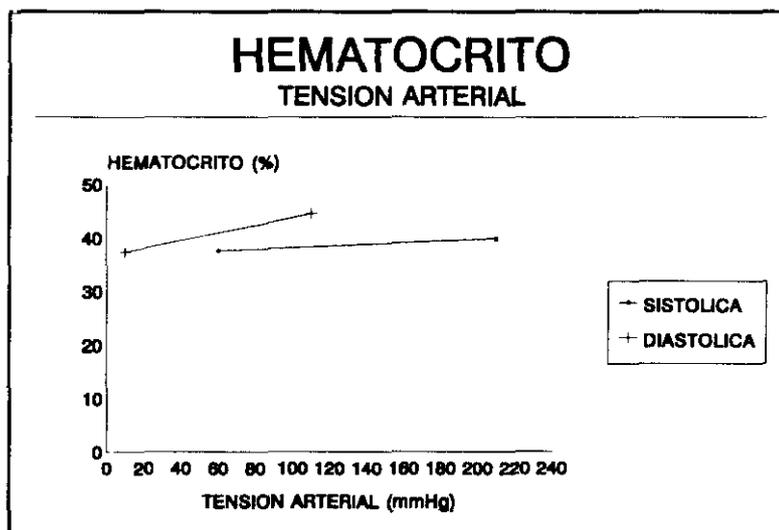


FIGURA 20. RELACION DEL HEMATOCRITO CON LA TENSION ARTERIAL

6) RELACION CON EL CONSUMO DE ALCOHOL

En el análisis bivalente he encontrado una correlación significativa positiva ($n=1346$; $p<0.0001$; $r=0.36903$; $B=0.011555$; figura 21) entre los valores de hematocrito y el consumo de alcohol, que se mantiene al ajustar por edad, sexo e IMC, teniendo en cuenta todas las variables e interacciones posibles (apéndice C, tabla 10).

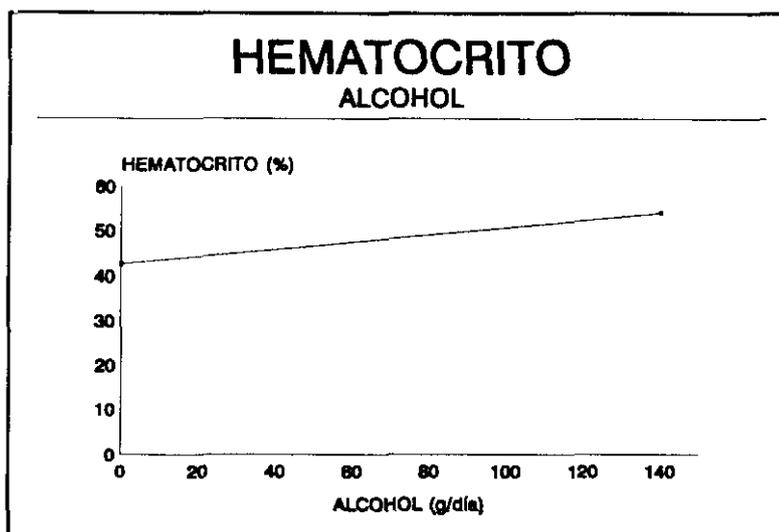


FIGURA 21. RELACION DEL HEMATOCRITO CON EL ALCOHOL

7) RELACION CON EL TABACO

El análisis de la varianza muestra diferencias significativas ($p < 0.0001$) entre grupos (apéndice C, tabla 11). Al realizar la prueba de Scheffe se observa que las diferencias son entre sujetos fumadores y nunca fumadores; también las hay entre ex-fumadores de más de 5 años y no fumadores; no entre < 5 años y nunca fumadores, lo que creo que es debido a que el número de sujetos en este grupo es menor.

Al analizar los datos teniendo en cuenta el sexo, la edad y el índice de Quetelec, he encontrado que el efecto del tabaco es mayor en los hombres que en las mujeres. Aunque la edad parece influir, deja de ser significativa cuando se tiene en cuenta el índice de Quetelec.

III. RELACION CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

No he encontrado diferencias significativas en los individuos con antecedentes de enfermedad cardiovascular respecto a los que no tienen (tabla XIII).

TABLA XIII. RELACION ENTRE EL HEMATOCRITO Y LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	TAMAÑO	MEDIA	D. ESTANDAR	E. ESTANDAR	SIGNIFICACION
NO ANGINA	1334	45.5157	3.976	0.109	p=0.979
ANGINA	12	43.4583	7.317	2.112	
NO INFARTO	1336	43.5350	3.987	0.109	p=0.220
INFARTO	10	40.8800	6.359	2.011	
NO VASCULOPATIA PERIFERICA	1295	43.5408	4.028	0.112	p=0.256
VASCULOPATIA PERIFERICA	20	44.5700	3.352	0.749	
NO ACV	1295	43.5408	4.028	0.112	p=0.115
ACV	14	41.8357	3.993	1.067	

V. DISCUSSION

V. DISCUSION

El fibrinógeno es una proteína sintetizada por los hepatocitos que interviene en los últimos estadios de la coagulación, y que en los últimos años ha sido implicada en el riesgo cardiovascular. En la actualidad se le considera un factor de riesgo cardiovascular para coronariopatías¹⁰⁶⁻¹¹². Se desconoce su papel tanto en accidentes cerebrovasculares, ya que sólo hay datos claros para hombres^{108,112,114-116}, como en vasculopatías periféricas.

El factor VIIc también es una proteína sintetizada por los hepatocitos que interviene en la vía extrínseca de la coagulación. Aunque hay un estudio prospectivo¹⁰⁶ y varios estudios transversales^{160,165} que han relacionado los niveles elevados de factor VIIc con el infarto miocárdico^{106,160} y con la vasculopatía periférica¹⁶⁵, existen grandes divergencias. Se ha sugerido que éstas pueden deberse a las diferentes técnicas utilizadas para la determinación del factor VIIc.

El hematocrito también ha sido implicado como factor de riesgo cardiovascular. Aunque sólo hay un estudio que sugiera el papel del hematocrito per se en el ACV, varios autores han relacionado la viscosidad sanguínea con la enfermedad cardiovascular^{111,188,190}. El hematocrito es el mayor determinante de la viscosidad sanguínea.

Por otra parte, desde la perspectiva de la práctica clínica diaria, y dada la importancia de las enfermedades cardiovasculares, me pareció interesante conocer cual es el papel real del fibrinógeno, factor VIIc y hematocrito como factores de riesgo. La principal dificultad de este estudio es determinar el papel independiente de cada uno de ellos respecto a otros factores de riesgo conocidos. Hay algunas investigaciones previas que no han logrado esclarecer estos términos; algunos de ellos carecían de las herramientas estadísticas apropiadas y por tanto no pudieron

cuantificar el riesgo independiente de cada uno de ellos. Por tal motivo ha sido imprescindible recurrir al uso de técnicas multivariantes que relacionasen todos los posibles factores implicados.

Si se lograra un mayor conocimiento de las interrelaciones entre los factores sería posible adoptar actitudes preventivas, que podrían tener grandes repercusiones sobre la morbimortalidad de este tipo de enfermedades.

I. FIBRINOGENO

RELACION CON OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

He encontrado valores de fibrinógeno mayores en las mujeres que en los hombres que además, aumentan con la edad en ambos sexos, aunque más en las mujeres. Estos datos son concordantes con los estudios transversales realizados por Krabet¹²⁰, Avellone¹²¹, Folsom¹²² et al. Aunque no parece haber dudas respecto al aumento del fibrinógeno con la edad, sí hay discrepancias en lo referente a las diferencias según el sexo. Así Kannel¹¹², encontró valores similares en ambos sexos, mientras Richini¹²⁵ refería niveles mayores en hombres que en mujeres. En mi estudio, hay diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0001$) entre mujeres y hombres. El nivel medio de fibrinogéno en mujeres ($370,32 \pm 80,87$ mg/dl) es mayor que en hombres ($344,9 \pm 73,37$ mg/dl).

El fibrinógeno, como cabe esperar¹³⁰, es mayor en mujeres menopáusicas que en premenopáusicas. Dado el escaso número de mujeres que tomaban anticonceptivos orales en relación con la muestra total, no puedo concluir si los niveles de fibrinógeno varían en estos dos grupos. Para resolver esta cuestión, que queda alejada de lo que es un estudio de prevalencia, deberían plantearse estudios prospectivos que tuviesen en cuenta no sólo la dosis sino también la composición

y tiempo de administración de anticonceptivos orales. Asimismo, parece que los niveles de fibrinógeno varían según cómo se ha instaurado la menopausia, ya sea resultado de la edad biológica o consecuencia de la ooforectomía bilateral, y dependen de la instauración, o no, de terapia estrogénica sustitutiva.

Mis resultados sugieren que el fibrinógeno aumenta proporcionalmente al consumo de tabaco. Coincido con la mayoría de los estudios^{72,134-137} que creen que el tabaco es uno de los mayores determinantes del nivel de fibrinógeno en hombres y, además, que la relación es dosis dependiente. Yo no puedo asegurar esta relación dosis dependiente, ya que desconozco el consumo acumulado de tabaco, sin embargo, dispongo de evidencias indirectas en este sentido: el fibrinógeno es mayor en hombres fumadores y en fumadores de más edad. Parece lógico que los sujetos de más edad, al llevar más tiempo fumando, deben tener una dosis acumulada mayor y, por tanto, un fibrinógeno mayor.

Esto puede sugerir que el fibrinógeno sea uno de los mecanismos por los cuales el tabaco induzca enfermedad cardiovascular, ya que la relación dosis-dependiente del tabaco con algunas enfermedades cardiovasculares está claramente establecida. En esta línea algunos trabajos inciden más en la cuantificación del tabaquismo que en la presencia/ausencia del hábito. Así Ernst⁷², solo contabilizó como fumadores a aquellos que fumaban más de 40 cigarrillos/día y llevaban más de 5 años fumando. Meade¹³⁵ en el estudio Northwick Park Heart concluyó, además, que el tiempo de duración del tabaquismo era un determinante significativo de los niveles de fibrinógeno. Es necesario por tanto que, al igual que se hace en otras patologías como el carcinoma broncogénico, a la hora de realizar estudios sobre la relación entre fibrinógeno y tabaco, tener en cuenta la dosis de tabaco acumulada. Un índice de difusión creciente para cuantificar el tabaquismo es el índice paquetes-años.

En mi estudio las mujeres fumadoras tienen fibrinógenos significativamente

mayores, aunque la significación es menor que en los hombres y al igual que en estos, aumenta con la edad. Meihlahn⁹⁶, Folsom¹²⁴ et al, no han encontrado diferencias significativas en fumadoras, mientras que Kannel et al¹¹² sí, pero las diferencias también eran menos significativas que en hombres. Es posible que la significación sea menor que en hombres al estar interferidos los resultados por los mayores niveles de fibrinógeno en el sexo femenino. Creo que la relación es también dosis dependiente y que si efectivamente se demuestra de forma concluyente que el tabaco eleva menos el fibrinógeno en mujeres, podría ser un mecanismo implicado en la protección cardiovascular que tienen las mujeres premenopáusicas.

He encontrado una relación significativa entre el fibrinógeno y el índice de masa corporal, incluso al ajustar por edad y sexo, aunque la influencia es mayor según aumenta la edad. Estos datos concuerdan con lo hallado por Balleisen¹³⁶, Donders¹⁴⁶ et al. Realmente no he podido encontrar opiniones que apoyen estos resultados ya que estos investigadores no consideraban el posible papel modificador de la edad.

Respecto a los datos procedentes del estudio lipídico, he encontrado una relación significativa positiva entre el fibrinógeno y los niveles de colesterol total y colesterol-LDL, incluso al tener en cuenta la edad y el sexo. Por el contrario, la relación entre HDL y triglicéridos con los niveles de fibrinógeno no alcanzan una significación estadística que sugieran influencia de los mismos sobre el fibrinógeno. Realmente, los resultados disponibles de los distintos estudios publicados^{112,138,140} son contradictorios y ofrecen conclusiones que, en el momento actual, parecen poco fiables.

Aunque en el análisis bivalente he encontrado una correlación significativa entre la glucemia basal y el fibrinógeno, ésta desaparece al ajustar por edad y sexo. Creo que si en el único trabajo previo¹⁴³ que demostraba esta asociación se

aplicasen técnicas multivariante, es posible que esta desapareciese.

Aunque varios autores han descrito niveles mayores de fibrinógeno en los individuos diabéticos de ambos tipos^{112,140}, otros estudios solo los encontraban en presencia de complicaciones vasculares¹⁴⁴⁻¹⁴⁶, sugiriendo algún autor que los niveles de fibrinógeno podrían comportarse como un predictor independiente de las mismas. Desgraciadamente no he podido obtener datos, dado que la muestra es de una población con escaso número de diabéticos, y al ser un estudio transversal no se podría comprobar el posible valor predictor del fibrinógeno, que sería una conclusión de importantes consecuencias.

Respecto a otros factores de riesgo analizados, como tensión arterial y consumo de alcohol, no he encontrado una asociación en el análisis multivariante. Dado que los resultados de investigadores previos eran contradictorios, creo que deben diseñarse estudios que consideren circunstancias como el tiempo de evolución, medicación, etc.

En la tabla XIV se exponen los factores que infuyen en el fibrinógeno según mi estudio.

TABLA XIV. RELACION ENTRE EL FIBRINOGENO Y OTROS FACTORES DE RIESGO

PROBABLES (1)	DUDOSOS (2)	IMPROBABLES (3)
EDAD SEXO MENOPAUSIA COLESTEROL TOTAL COLESTEROL-LDL TABACO	TRIGLICERIDOS TA DIASTOLICA ALCOHOL GLUCEMIA	COLESTEROL-HDL TA SISTOLICA
(1)Significativos en el análisis multivariante (2)Significativos solo en el análisis bivariante (3)No significativos (*)Relación inversa		

B. RELACION CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

He encontrado asociación entre los niveles de fibrinógeno y los antecedentes de cardiopatía isquémica. No he encontrado relación con el antecedente de ACV o vasculopatía periférica. He de reconocer que mi estudio no se ha diseñado para dar respuesta a estas cuestiones y por tanto nunca podrá asegurar la relación de causalidad. Por otro lado, he analizado una muestra amplia no seleccionada de individuos con un escaso número de afectados. Sin embargo, mis resultados, que además coinciden con los de otros autores, sugieren la posibilidad de que el fibrinógeno tenga algún papel patogénico en la cardiopatía isquémica, aunque no hay que olvidar que también se ha sugerido que su elevación en la misma sea debida a su actuación como reactante de fase aguda.

Esta ya establecido que el fibrinógeno se comporta como una factor de riesgo cardiovascular independiente. Con mi estudio he intentado aportar datos epidemiológicos de nuestro medio, ya que se han realizado escaso número de trabajos.

II. FACTOR VIIc

RELACION CON OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

En mi estudio los niveles de factor VIIc aumentan con la edad en ambos sexos, lo que concuerda con lo hallado por Balleisen¹³⁶ en sujetos jóvenes y de mediana edad. Tracy¹⁰³ encontró niveles estables en ancianos, e incluso declinaban un poco. Dado que mi estudio solo comprende individuos hasta 59 años, no puedo corroborar esta afirmación.

Respecto al sexo no he encontrado diferencias entre mujeres y hombres. Es este aspecto hay datos controvertidos, mientras Balleisen¹³⁶ halló lo mismo; Tracy¹²² y Folsom¹²³ encontraron niveles mayores en mujeres que en hombres, y además aumentaban más con la edad en mujeres. Creo que son necesarios estudios amplios para aclarar estas divergencias.

Al igual que Meade¹³⁰ y Balleisen¹³⁶ he encontrado niveles de factor VIIc significativamente mayores en las mujeres menopáusicas. Como en el caso del fibrinógeno, no he podido comparar a las mujeres que toman anticonceptivos orales o terapia estrogénica posmenopáusica, debido al escaso número comparado con la muestra total. En los estudios realizados hasta ahora se han comprobado niveles mayores de factor VIIc en las que toman anticonceptivos orales, lo que estaría en relación con la dosis de estrógeno^{131,132}. En cambio, el aumento que se produce en las mujeres posmenopáusicas, se reduce con la terapia estrogénica. Este efecto, al parecer contradictorio, podría deberse al diferente perfil hormonal.

Por otro lado, se ha visto que las mujeres embarazadas tienen niveles más elevados de factor VIIc⁹⁶. Algún investigador cree que se debe a aumento de la

actividad en relación con el complejo factor VII-fosfolípidos.

De todos estos datos se deduce la necesidad de estudios amplios que determinen la influencia de las hormonas sexuales sobre los niveles de factor VII y sus diferentes complejos.

El factor VIIc aumenta según lo hace el IMC, en ambos sexos y en todas las edades. Estos datos concuerdan con lo publicado por Balleisen¹³⁶, Folsom¹⁴⁰ y Craveri¹⁷³. No he encontrado trabajos que contradigan estas afirmaciones.

Los niveles de factor VIIc aumentan según lo hace la glucemia basal incluso al tener en cuenta la edad, el sexo y el IMC. No he encontrado estudios que relacionen los niveles de factor VIIc con las cifras de glucemia basal, pero si estudios en sujetos diabéticos en los que los niveles factor VIIc eran mayores^{109,136}. Sería necesario realizar un estudio amplio que tuviese en cuenta el tipo de diabetes, las complicaciones, el tratamiento y el control, para establecer conclusiones al respecto.

He encontrado una relación significativa entre los niveles de factor VIIc y los de colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos incluso al ajustar por edad, sexo e IMC. Esta relación está bastante influenciada por la edad, y en el caso de los triglicéridos, también por el sexo. No he encontrado relación con los niveles de colesterol-HDL.

Aunque los datos son controvertidos, la mayoría de los investigadores^{140,160,1-61,166,168}, han encontrado asociación entre los niveles de factor VIIc y los lípidos. Para Meade^{106,107}, esta asociación es más fuerte para los triglicéridos, dato que yo no he podido confirmar.

He encontrado una relación directa entre los niveles de factor VIIc y las cifras de tensión arterial, lo que se debe a la tensión arterial diastólica. Esta relación se mantiene al ajustar por edad, sexo e IMC, aunque está bastante confundida por la edad. Dado que no he encontrado estudios que relacionen las cifras de tensión

arterial con los niveles de factor VIIc, no puedo comparar con otros estudios y esto puede ser una aportación nueva.

En mi estudio los niveles de factor VIIc no presentan diferencias reseñables en los fumadores, y aunque hay diferencias en un grupo, parece que es casual. Mis datos se corresponden con las investigaciones realizadas por Meade¹⁰⁹, Folsom¹⁴⁰, Miller¹⁶² que no encontraron diferencias significativas en los niveles de factor VIIc entre fumadores y no fumadores.

En mi estudio la relación que hay entre el factor VIIc y el consumo de alcohol en el análisis bivalente no se mantiene al ajustar por edad, sexo, IMC y triglicéridos. Esto me sugirió que la relación está mediada por la edad, el sexo y los niveles de triglicéridos. Balleisen¹³⁶ encontró niveles mayores de factor VIIc según aumentaba el consumo de alcohol, lo que creían era debido a una asociación indirecta, ya que los triglicéridos aumentaban en estas condiciones. En cambio otros autores no encuentran relación. Por lo tanto mis datos son concordantes, ya que la relación que he encontrado estaba mediada por otros factores, entre ellos los triglicéridos (tabla XV).

TABLA XV. RELACION ENTRE EL FACTOR VIIc Y OTROS FACTORES DE RIESGO

PROBABLES(1)	DUDOSOS(2)	IMPROBABLES(3)
Edad Menopausia IMC Glucemia Colesterol total Colesterol-LDL Triglicéridos TA diastólica	Sexo Alcohol	TA sistólica Tabaco
(1)Significativos en el análisis multivariante (2)Significativos solo en el análisis bivalente (3)No significativos		

RELACION CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Solo he encontrado relación entre el hecho de haber padecido ACV y los niveles elevados de factor VIIc. No he hallado relación ni con la presencia de cardiopatía isquémica ni con la de vasculopatía periférica. Solo el NPHS¹⁰⁶, un estudio prospectivo, encontró relación entre el factor VIIc y la enfermedad coronaria, pero el método utilizado para la determinación (usando una tromboplastina bovina, en vez de humana), ha sido muy criticado por los distintos autores.

La relación entre el factor VIIc y el riesgo cardiovascular esta pendiente de los resultados de nuevos estudios prospectivos, algunos ya en marcha. Mientras, los estudios transversales pueden ayudar a clarificar algunos aspectos epidemiológicos. De todas formas sería interesante estandarizar previamente los ensayos de determinación, según ya ha sugerido algún autor, para evitar las discrepancias surgidas por ello.

III. HEMATOCRITO

RELACION CON LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Como cabía esperar el hematocrito es significativamente mayor en hombres que en mujeres. En cuanto a la edad mis resultados son contradictorios. Por un lado, en el análisis bivariante he encontrado una relación directa significativa entre ambos; por otro, mediante análisis multivariante, y teniendo en cuenta el sexo, la relación se invierte.

Las mujeres menopáusicas presentan un hematocrito significativamente mayor que las premenopáusicas. Estos resultados podrían explicar los hallazgos referidos por Lowe¹⁹², quien encontró una viscosidad sanguínea mayor en mujeres menopáusicas respecto a las no menopáusicas.

Hay una correlación significativa positiva entre el hematocrito y el IMC, que se mantiene al ajustar por edad y sexo. Estos resultados coinciden con los referidos por Lowe¹⁹², quien correlacionó viscosidad sanguínea, plasmática y hematocrito con la obesidad.

Respecto a la glucemia basal, he encontrado una asociación positiva con los valores de hematocrito que se mantiene al ajustar por edad, sexo e IMC. No he podido localizar estudios recientes que puedan apoyar o refutar mis resultados. Entre los pocos trabajos relacionados con este apartado, McRury^{197,199}, en pacientes diabéticos encontró que las viscosidades sanguínea y plasmática y la agregación eritrocitaria estaban elevadas, pero no encontró diferencias en el hematocrito. Creo que aunque los resultados puedan parecer discrepantes, ambos estudios no son comparables ya que en mi estudio lo que se medía era la variación del hematocrito según la glucemia basal.

He encontrado diferencias significativas en el hematocrito entre fumadores y no fumadores. Al intentar buscar una posible relación entre hematocrito y abandono del hábito, no he encontrado unos resultados que me permitan establecer una hipótesis razonable. Posiblemente se debe a las diferencias en el tamaño de los grupos que se comparaban. Además, desconozco la cuantía del hábito de los ex-fumadores. Lowe¹⁹³ demostró que los fumadores tenían las viscosidades sanguínea y plasmática y el hematocrito aumentados. Ernst⁷² encontró además, alteraciones en la deformabilidad eritrocitaria en los sujetos fumadores.

He encontrado una correlación positiva entre hematocrito y las cifras de tensión arterial. Esta significación se establece con la tensión arterial diastólica, incluso al ajustar por edad, sexo e IMC. Mis resultados coinciden con los publicados por De Simone¹⁸⁸, quien refiere una relación directa del hematocrito con la tensión arterial diastólica al ajustar por edad e IMC.

He encontrado una correlación positiva entre el hematocrito y el consumo de alcohol, que es independiente de edad, sexo e IMC. No he encontrado estudios recientes.

Respecto a la relación con los lípidos plasmáticos, mis resultados coinciden con los de Koenig¹⁹⁵, ya que tampoco he encontrado ninguna asociación. Sin embargo Lowe¹⁹⁴, en el estudio de Glasgow, encontró una correlación positiva entre colesterol total y viscosidad sérica, que resultaba tanto de un aumento del hematocrito como de la viscosidad plasmática. El mismo autor¹⁹³, también describió asociación positiva entre los niveles de triglicéridos y las viscosidades sérica y plasmática. Pese a todo lo referido, creo que los datos siguen siendo controvertidos y se requieren otros estudios que empleen muestras seleccionadas de pacientes.

En la tabla XVI se exponen los factores que influyen en el hematocrito según mi estudio.

TABLA XVI. RELACION DEL HEMATOCRITO CON OTROS FACTORES DE RIESGO

PROBABLES(1)	DUDOSOS(2)	IMPROBABLES(3)
Sexo Menopausia Tabaco IMC Glucemia TA diastólica Alcohol	Edad * Colesterol total Colesterol LDL * * Colesterol HDL Triglicéridos	TA diastólica
(1)Significativos en el análisis multivariante (2)Solo significativos en el análisis bivariante, excepto * (3)No significativos (*)Relación significativa directa en el análisis bivariante, inversa en el multivariante (**)Relación inversa		

RELACION CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

No he encontrado niveles significativamente mayores en los individuos con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Una vez más, tengo que señalar que se trata de un estudio transversal realizado en una población con escaso número de sujetos afectados. Por tanto, no puedo extraer ninguna conclusión.

Soy consciente de las limitaciones que el estudio del hematocrito tiene para establecer el riesgo cardiovascular. Las limitaciones derivan de que el hematocrito es sólo uno de los determinantes de la viscosidad sanguínea, a la que también contribuyen la agregabilidad y deformabilidad eritrocitaria y la viscosidad plasmática. La justificación de esta parte del trabajo deriva de que algunos autores han implicado al hematocrito de manera aislada en el riesgo cardiovascular. Si el hematocrito fuese identificado como factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, sería un indicador muy útil en la práctica clínica

diaria. Sin embargo, esto parece improbable, y además lo que realmente afecta a la hemorreología sanguínea es la viscosidad sanguínea total. En este sentido creo que la disponibilidad de un método sencillo para determinarla, sería de gran ayuda en la valoración del riesgo cardiovascular.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. Los valores medios de fibrinógeno en la muestra de la población de Madrid son $356,7 \pm 77,9$ mg/dl ($344,9 \pm 73,3$ mg/dl en hombres y $370,3 \pm 80,8$ mg/dl en mujeres).

2. El fibrinógeno aumenta con la edad en ambos sexos y es mayor en las mujeres que en los hombres. Entre las mujeres, el fibrinógeno tiene valores más elevados en menopáusicas.

3. La cifra de fibrinógeno es mayor en los fumadores de ambos sexos que en los no fumadores, siendo este aumento más importante en hombres que en mujeres.

4. Los niveles de fibrinógeno aumentan según lo hace el índice de masa corporal, el colesterol total y el colesterol-LDL. Por el contrario, no tiene relación con la glucemia basal, el colesterol-HDL, los triglicéridos, la tensión arterial ni con la ingesta de alcohol.

5. El fibrinógeno es más alto en los individuos con antecedentes de cardiopatía isquémica. No existe relación ni con los antecedente de accidente cerebrovascular ni de vasculopatía periférica.

6. Los valores medios de factor VIIc medido en la población de Madrid son $104,5 \pm 32,3\%$ ($102,2 \pm 30,2\%$ en hombres y $107 \pm 34,3\%$ en mujeres).

7. Los niveles de factor VIIc aumentan con la edad, y no hay diferencias según el sexo. En mujeres los niveles son mayores en las menopáusicas.

8. Los niveles de factor VIIc aumentan según lo hace el IMC, la glucemia basal, la tensión arterial diastólica, el colesterol total, el colesterol-LDL y los triglicéridos.

9. Los niveles de factor VIIc no se afectan ni con variaciones de la tensión arterial sistólica, ni con los niveles de colesterol-HDL, ni con el consumo de tabaco ni alcohol.

10. Los individuos con antecedentes de accidente cerebrovascular tienen unos niveles de factor VIIc significativamente mayores que los que no han tenido esta patología. No hay diferencias en relación a la existencia o no de antecedentes de cardiopatía isquémica o vasculopatía periférica.

11. Los valores medios del hematocrito en mi muestra de la población de Madrid son $43,5 \pm 4\%$ ($41,1 \pm 2,9\%$ en mujeres y $45,9 \pm 3,6$ en hombres).

12. El hematocrito es más elevado en hombres que en mujeres y, en éstas, mayor en las menopáusicas.

13. El hematocrito aumenta según lo hace el IMC, la glucemia basal, la tensión arterial diastólica y con el consumo de alcohol y tabaco.

14. Los valores del hematocrito no se afectan por los niveles de los lípidos plasmáticos ni por las cifras de tensión arterial sistólica.

15. No hay diferencias en el hematocrito entre los individuos con antecedentes de enfermedad cardiovascular y los que no tienen antecedentes.

VII. APENDICE A

VII. APENDICE A

TABLAS DEL ESTUDIO ESTADISTICO DEL FIBRINOGENO

TABLA 1. FIBRINOGENO Y MENOPAUSIA (t de Student)

	TAMAÑO	MEDIA	D. ESTANDAR	E. ESTANDAR
NO MENOPAUSIA	154	369.7792	83.522	6.730
MENOPAUSIA	161	406.6087	81.148	6.395

TABLA 2. FIBRINOGENO, EDAD Y SEXO (regresión múltiple)

	COMUN=1243	HOMBRES=665	MUJERES=578
r	0.22559	0.16646	0.26034
r ²	0.05089	0.02771	0.06778
r ² ajustada	0.05013	0.02624	0.06616
e. estandar	75.97389	72.39743	78.14591
B	1.038230	0.754717	1.193823

TABLA 3. FIBRINOGENO, EDAD Y SEXO (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
EDAD	1.632930	0.397828	0.354808	4.105	0.0000
SEXO	8.226785	9.206620	0.052660	0.894	0.3717
EDAD/SEXO	-0.439107	0.252805	-0.168402	-1.737	0.0826
(Constant)	321.734954	6.249459		51.482	0.0000

TABLA 4. FIBRINOGENO E INDICE DE MASA CORPORAL (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
EDAD	-1.183275	0.682833	-0.257105	-1.733	0.0834
SEXO	-16.007608	22.594320	-0.102465	-0.708	0.4788
IMC	-0.727548	1.087724	-0.043201	-0.669	0.5037
EDAD/IMC	0.073335	0.028499	0.478514	2.573	0.0102
SEXO/IMC	1.668504	0.947938	0.259751	1.760	0.0786
(Constant)	341.955293	23.634247		14.469	0.0000

TABLA 5. FIBRINOGENO Y GLUCEMIA BASAL (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
SEXO	22.848188	4.309133	0.146189	5.302	0.0000
GLUCOSA	0.115243	0.105665	0.030576	1.091	0.2756
EDAD	0.943084	0.129542	0.204783	7.280	0.0000
(Constant)	306.115280	9.494041		32.243	0.0000

TABLA 6. FIBRINOGENO Y COLESTEROL TOTAL (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
EDAD	0.703471	0.148802	0.152753	4.728	0.0000
COLESTEROL	0.246801	0.058251	0.136897	4.237	0.0000
(Constant)	286.358205	9.899267		28.927	0.0000

TABLA 7. FIBRINOGENO Y COLESTEROL LDL (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
LDL	0.330364	0.064553	0.162112	5.118	0.0000
SEXO	25.197991	4.301410	0.161182	5.858	0.0000
EDAD	0.586722	0.146498	0.127358	4.005	0.0001
(Constant)	285.359937	7.513978		37.977	0.0000

TABLA 8. FIBRINOGENO Y TRIGLICERIDOS (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
EDAD	0.932853	0.130839	0.202562	7.130	0.0000
SEXO	23.424052	4.360970	0.149874	5.371	0.0000
TG	0.026363	0.021737	0.034650	1.213	0.2254
(Constant)	313.288356	5.063721		61.869	0.0000

TABLA 9. FIBRINOGENO Y TENSION ARTERIAL DIASTOLICA (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
EDAD	-1.585602	0.669104	-0.344524	-2.370	0.0180
SEXO	23.876395	4.369706	0.152833	5.464	0.0000
IMC	-0.622405	1.087314	-0.036958	-0.572	0.5671
TA DIAST.	0.274795	0.202811	0.048156	1.355	0.1757
EDAD/IMC	0.087820	0.027570	0.573028	3.185	0.0015
(Constant)	320.746359	23.831816		13.459	0.0000

TABLA 10. FIBRINOGENO Y ALCOHOL (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
ALCOHOL	-0.006222	0.021000	-0.011776	-0.296	0.7671
SEXO	23.089819	6.376775	0.143915	3.621	0.0003
(Constant)	344.254771	4.947852		69.577	0.0000

TABLA 11. FIBRINOGENO Y TABACO (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
SEXO	24.288221	4.683518	0.153932	5.186	0.0000
EDAD	0.790702	0.150173	0.170758	5.265	0.0000
EDAD/TABACO	0.584566	0.215570	0.225897	2.712	0.0068
TABACO	-17.717520	8.089511	-0.173880	-2.190	0.0287
(Constant)	318.439149	5.348351		59.540	0.0000

VIII. APENDICE B

VIII. APENDICE B

TABLAS DEL ESTUDIO ESTADISTICO DEL FACTOR VIIc

TABLA 1. FACTOR VIIc Y EDAD (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
EDAD	0.478776	0.085609	0.246385	5.593	0.0000
SEXO	-5.974589	4.291692	-0.092353	-1.392	0.1642
EDADSEXO	0.245405	0.118504	0.159373	2.071	0.0386
(constant)	87.903398	2.899094		30.321	0.0000

TABLA 2. FACTOR VIIc Y MENOPAUSIA (t de Student)

	TAMAÑO	MEDIA	D. ESTANDAR	E. ESTANDAR
NO MENOPAUSIA	139	111.4317	44.677	3.789
MENOPAUSIA	130	121.1077	32.641	2.863

TABLA 3. FACTOR VIIc E INDICE DE MASA CORPORAL (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
EDAD/SEXO	0.233466	0.118475	0.151620	1.971	0.0491
IMC	0.552844	0.276581	0.078484	1.999	0.0459
EDAD	0.386448	0.097161	0.198872	3.977	0.0001
SEXO	-4.977218	4.314128	-0.076936	-1.154	0.2489
(Constant)	77.565487	5.926895		13.087	0.0000

TABLA 4. FACTOR VIIc Y GLUCEMIA BASAL (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
EDAD	0.592277	0.059616	0.304867	9.935	0.0000
GLUCOSA	0.104969	0.050531	0.063746	2.077	0.0380
(Constant)	76.643783	4.429875		17.302	0.0000

TABLA 5. FACTOR VIIC Y COLESTEROL TOTAL (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
COLESTEROL	0.148810	0.026545	0.193667	5.606	0.0000
EDAD	0.423890	0.067116	0.218192	6.316	0.0000
(constant)	62.256703	4.521926		13.768	0.0000

TABLA 6. FACTOR VIIC Y COLESTEROL LDL (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
EDAD/SEXO	0.274682	0.117867	0.178599	2.330	0.0200
LDL	0.133015	0.030608	0.151823	4.346	0.0000
EDAD	0.307497	0.093158	0.158514	3.301	0.0010
SEXO	-5.479601	4.258970	-0.084698	-1.287	0.1985
(Constant)	76.198837	3.924165		19.418	0.0000

TABLA 7. FACTOR VIIC Y TRIGLICERIDOS (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
TG/IMC	-0.001548	0.003268	-0.115920	-0.474	0.6358
EDAD/SEXO	0.412993	0.162112	0.268189	2.548	0.0110
IMC	0.333177	0.606200	0.047297	0.550	0.5827
EDAD	-0.119571	0.388481	-0.061548	-0.308	0.7583
TG/EDAD/SEXO	0.077305	0.038060	0.116036	2.031	0.0425
SEXO	10.764802	11.842655	0.166360	0.909	0.3636
TG/EDAD	-0.001365	0.001132	-0.169828	-1.206	0.2283
TG	0.123704	0.078814	0.325126	1.570	0.1168
IMC/EDAD	0.021751	0.014864	0.337206	1.463	0.1437
SEXO/IMC	-1.145307	0.621717	-0.431186	-1.842	0.0658
(Constant)	77.493740	11.994162		6.461	0.0000

TABLA 8. FACTOR VIIc Y TENSION ARTERIAL DIASTOLICA (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
TAD/EDAD/IMC	-0.002616	0.001028	-3.616291	-2.545	0.0111
SEXO	18.527163	13.670204	0.286385	1.355	0.1756
TAD	-2.129488	0.875766	-0.890919	-2.432	0.0152
IMC	-7.229591	2.777634	-1.026341	-2.603	0.0094
EDAD/SEXO	0.448153	0.167628	0.291044	2.673	0.0076
EDAD	-3.936416	1.781960	-2.025736	-2.209	0.0274
TAD/SEXO	-0.201856	0.194763	-0.226905	-1.036	0.3003
SEXO/IMC	-0.657725	0.645170	-0.247669	-1.019	0.3082
IMC/EDAD	0.199134	0.074650	3.086539	2.668	0.0078
TAD/IMC	0.111015	0.040696	1.991757	2.728	0.0065
TAD/EDAD	0.055401	0.024814	2.560270	2.233	0.0258
(Constant)	227.095603	56.789962		3.999	0.0001

TABLA 9. FACTOR VIIc Y ALCOHOL (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
EDAD/SEXO	0.625399	0.226735	0.364535	2.758	0.0060
TG	0.030418	0.014737	0.089699	2.064	0.0395
ALCOHOL	0.000777	0.010704	0.003234	0.073	0.9421
EDAD	0.393728	0.145388	0.148043	2.708	0.0070
SEXO	-21.653447	9.166862	-0.292804	-2.362	0.0185
(Constant)	88.432927	5.629158		15.710	0.0000

TABLA 10. FACTOR VIIc Y TABACO (análisis de la varianza)

GRUPO	TAMAÑO	MEDIA	D. ESTANDAR	E. ESTANDAR
1 (nunca fumadores)	614	103.6205	31.2084	1.2595
2 (1-5)	47	95.3617	18.6657	2.7227
3 (6-15)	95	100.3263	28.6807	2.9426
4 (16-25)	90	102.5000	25.2138	2.6578
5 (26-40)	26	129.3073	79.0037	15.4939
6 (>40)	40	109.3750	21.9646	3.4729
7 (ex-fum.>5años)	49	113.8571	29.3002	4.1857
8 (ex-fum.<5años)	21	109.3810	27.2295	5.9420

IX. APENDICE C

IX. APENDICE C

TABLAS DEL ESTUDIO ESTADISTICO DEL HEMATOCRITO

TABLA 1. HEMATOCRITO Y MENOPAUSIA (t de Student)

	TAMAÑO	MEDIA	D. ESTANDAR	E. ESTANDAR
NO MENOPAUSIA	184	40.8788	2.711	0.200
MENOPAUSIA	177	41.7458	3.266	0.245

TABLA 2. HEMATOCRITO, EDAD Y SEXO (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
EDAD/SEXO	0.068831	0.010132	0.512410	6.794	0.0000
SEXO	-2.496545	0.374260	-0.310804	-6.671	0.0000
EDAD	-0.047241	0.015944	-0.198142	-2.963	0.0031
(Constant)	42.863479	0.254592		168.361	0.0000

TABLA 3. HEMATOCRITO E INDICE DE MASA CORPORAL (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
SEXO/IMC/EDAD	0.016587	0.002287	2.350601	7.253	0.0000
IMC	0.577715	0.054537	0.664027	10.593	0.0000
EDAD	0.386019	0.041587	1.619082	9.282	0.0000
SEXO	11.075531	1.857251	1.378835	5.963	0.0000
IMC/EDAD	-0.013706	0.001685	-1.728124	-8.133	0.0000
SEXO/IMC	-0.631342	0.088840	-1.915679	-7.107	0.0000
EDAD/SEXO	-0.439343	0.054474	-2.295498	-8.065	0.0000
(Constant)	30.640379	1.190100		25.746	0.0000

TABLA 4. HEMATOCRITO Y GLUCEMIA (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
GLU/SEXO/EDAD	-0.001659	0.000650	-0.788533	-2.552	0.0108
GLU	-0.102347	0.034298	-0.514927	-2.984	0.0029
IMC	0.365233	0.108823	0.419871	3.356	0.0008
EDAD	0.355144	0.055626	1.489841	6.385	0.0000
SEXO	5.870571	2.590915	0.731622	2.266	0.0236
SEXO/IMC/EDAD	0.017312	0.002368	2.457276	7.311	0.0000
GLU/EDAD	0.000609	0.000468	0.266368	1.301	0.1936
IMC/EDAD	-0.014488	0.001718	-1.827784	-8.435	0.0000
GLU/SEXO	0.071534	0.025193	0.790042	2.841	0.0046
GLU/IMC	0.002796	0.001183	0.518586	2.363	0.0183
SEXO/IMC	-0.660399	0.090431	-2.006783	-7.303	0.0000
EDAD/SEXO	-0.319539	0.069702	-1.672168	-4.584	0.0000
(Constant)	38.611291	2.916068		13.241	0.0000

TABLA 5. HEMATOCRITO Y COLESTEROL TOTAL (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
COL	0.078172	0.053324	0.839051	1.466	0.1429
IMC	0.111984	0.472147	0.128736	0.237	0.8126
EDAD	-0.592029	0.195881	-2.483577	-3.022	0.0026
SEXO	-2.015069	4.753310	-0.251129	-0.424	0.6717
EDAD/SEXO	0.633348	0.091922	4.717784	6.890	0.0000
EDAD/IMC	0.013749	0.007230	1.734594	1.902	0.0574
SEXO/IMC	0.073468	0.237156	0.258645	0.310	0.7568
COL/IMC	-0.004091	0.002595	-1.654164	-1.577	0.1151
COL/EDAD	0.000373	0.000877	0.398750	0.426	0.6705
COL/SEXO	-0.050541	0.026588	-1.515712	-1.901	0.0575
COL/SEXO/EDAD	-0.000807	0.000328	-1.479064	-2.457	0.0141
COL/EDAD/IMC	0.000029	0.000032	0.922404	0.919	0.3582
EDAD/SEXO/IMC	-0.017679	0.002520	-3.783102	-7.016	0.0000
COL/SEXO/IMC	0.002975	0.001291	2.615232	2.305	0.0213
(Constant)	38.344851	9.539459		4.020	0.0001

TABLA 6. HEMATOCRITO Y COLESTEROL HDL (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
HDL/EDAD/IMC	0.000277	0.000081	2.043655	3.413	0.0007
SEXO	2.301616	4.176569	0.286735	0.551	0.5817
HDL	0.103353	0.066896	0.374817	1.545	0.1226
IMC	0.916759	0.172800	1.053942	5.305	0.0000
SEXO/IMC/EDAD	0.014099	0.002403	2.001327	5.867	0.0000
EDAD	0.585932	0.102504	2.457400	5.716	0.0000
HDL/SEXO	0.137589	0.063487	1.020688	2.167	0.0304
HDL/EDAD	-0.004879	0.001853	-1.268710	-2.634	0.0085
HDL/IMC	-0.008181	0.003125	-0.777233	-2.618	0.0095
SEXO/IMC	-0.270591	0.180977	-0.822014	-1.495	0.1351
EDAD/SEXO	-0.385831	0.057408	-2.019169	-6.721	0.0000
HDL/SEXO/IMC	-0.005386	0.002736	-0.958213	-1.969	0.0492
IMC/EDAD	-0.025616	0.004354	-3.231005	-5.883	0.0000
(Constant)	26.977829	3.845679		7.015	0.0000

TABLA 7. HEMATOCRITO Y COLESTEROL LDL (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
LDL/IMC	0.001710	0.000708	0.537220	2.415	0.0159
SEXO	-10.457460	1.915460	-1.306163	-5.460	0.0000
EDAD	-0.444667	0.084688	-1.869786	-5.251	0.0000
IMC	-0.852280	0.165177	-0.979707	-5.160	0.0000
SEXO/IMC/EDAD	-0.016682	0.002289	-3.558396	-7.288	0.0000
LDL	-0.008631	0.015868	-0.082080	-0.544	0.5866
LDL/EDAD	-0.000397	0.000179	-0.299274	-2.217	0.0268
LDL/SEXO	-0.005105	0.005045	-0.113384	-1.012	0.3118
IMC/EDAD	0.018506	0.003573	2.338812	5.180	0.0000
SEXO/IMC	0.616835	0.088581	2.164092	6.963	0.0000
EDAD/SEXO	0.450084	0.054490	3.350246	8.260	0.0000
(Constant)	53.806660	3.395946		15.844	0.0000

TABLA 8. HEMATOCRITO Y TRIGLICERIDOS (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
TG	-0.011252	0.012765	-0.280018	-0.882	0.3782
EDAD	0.058795	0.045331	0.246645	1.297	0.1948
SEXO	-2.047756	1.307504	-0.255202	-1.566	0.1175
IMC	0.007223	0.120257	0.008304	0.060	0.9521
TG/EDAD	-0.001207	0.000569	-1.516570	-2.117	0.0344
TG/IMC	-9.310019	-0.125383	0.000099	-4.606	0.0000
TG/SEXO	0.006219	0.015162	0.304844	0.410	0.6817
EDAD/SEXO	0.094498	0.020499	0.703909	4.610	0.0000
EDAD/IMC	-0.006836	0.001874	-0.862452	-3.648	0.0003
SEXO/IMC	0.161942	0.064244	0.570116	2.521	0.0118
TG/EDAD/SEXO	0.000523	0.000482	1.231989	1.084	0.2784
TG/EDAD/IMC	0.000072	0.000019	2.584337	3.734	0.0002
TG/SEXO/IMC	0.000253	0.000439	0.354314	0.577	0.5638
TG/EDAD/SEXO/IMC	0.000039	0.000015	-2.622345	-2.519	0.0119
(Constant)	39.181869	2.349555		16.676	0.0000

TABLA 9. HEMATOCRITO Y TENSION ARTERIAL (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
TAD/SEXO/EDAD	0.003983	0.000883	1.663025	4.508	0.0000
TAD	0.150076	0.040948	0.511772	3.665	0.0003
IMC	0.286352	0.132442	0.329133	2.162	0.0308
EDAD	0.490536	0.058442	2.057459	8.394	0.0000
SEXO	15.252794	2.107917	1.898878	7.236	0.0000
SEXO/IMC/EDAD	0.009526	0.002663	1.349999	3.577	0.0004
TAD/EDAD	-0.003630	0.000686	-1.368533	-5.291	0.0000
TAD/SEXO	-0.144534	0.034451	-1.307305	-4.195	0.0000
IMC/EDAD	-0.007559	0.002050	-0.953073	-3.688	0.0002
TAD/IMC	0.000514	0.001806	0.075600	0.285	0.7753
SEXO/IMC	-0.376431	0.103391	-1.142204	-3.641	0.0003
EDAD/SEXO	-0.555771	0.061296	-2.903814	-9.067	0.0000
(Constant)	26.359087	2.472922		10.659	0.0000

TABLA 10. HEMATOCRITO Y ALCOBOL (regresión múltiple)

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
ALCOHOL	0.001990	0.000736	0.076068	2.702	0.0071
IMC	0.083713	0.028180	0.080638	2.971	0.0031
SEXO	-5.109270	0.227564	-0.636660	-22.452	0.0000
(Constant)	44.343149	0.725143		61.151	0.0000

TABLA 11. HEMATOCRITO Y TABACO (análisis de la varianza)

GRUPO	TAMAÑO	MEDIA	D. ESTANDAR	E. ESTANDAR
1 No fumador	818	42.4432	3.6266	0.1268
2 (1-5)	70	44.2114	3.5756	0.4274
3 (6-15)	133	44.1504	4.0884	0.3545
4 (16-25)	136	45.4860	3.9009	0.3345
5 (26-40)	40	47.0400	3.9451	0.6238
6 (>40)	49	46.5306	4.7809	0.6830
7 (ex-fum. >5años)	62	45.5710	3.2546	0.4133
8 (ex-fum. <5años)	28	44.7571	4.1780	0.7896

X. BIBLIOGRAFIA

X. BIBLIOGRAFIA

1. PISA Z, UEMURA K. International differences in developing improvements in cardiovascular health. *Ann Med* 1989; 21:193-197.
2. BIERMAN EW. Atherosclerosis and other forms of arteriosclerosis. En: Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fanci, Kasper (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (13ª ed). New York. McGraw Hill 1994; 1106-15.
3. ROSS R. The pathogenesis of atherosclerosis. An update. *N Eng J Med* 1986; 314:488.
4. VILARDELL M, LIMA J, FERNANDEZ-CORTIJO J, CHACON P. Profilaxis y terapéutica anti-ateromatosa. En: Boehringer Ingelheim. *Temas clínicos seleccionados. Fascículo 3. Editcomplet. Madrid* 1991.
5. CLARK LT. Atherogenesis and thrombosis: Mechanisms, pathogenesis, and therapeutic implications. *Am Heart J* 1992; 123:1106-9.
6. STARY HC. Evolution and progression of atherosclerosis lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989 (Suppl I); I19-I32.
7. FUSTER V, BADIMON L, COHEEN M, AMBROSE JA, BADIMON J, CHESEBRO J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988; 77:1213-20.
8. POMERANTZ KB, HAJJAR DP. Eicosanoids in regulation of arterial smooth muscle cell phenotype, proliferative capacity, and cholesterol metabolism. *Arteriosclerosis* 1989; 413-429.
9. FURCHGOTT RF, ZAWADZKI JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373.
10. PALMER RMJ, FERRIGE AG, MONCADA S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:524-6.
11. HOAK JC. The endothelium, platelets, and coronary vasospasm. *Adv Intern Med* 1989; 34:353-376.
12. WARE JA, HEISTAD DD. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston: platelet-endothelium interactions. *N Eng J Med* 1993; 328:628.
13. YANAGISAWA M, KURIHARA H, KIMURA S, ET AL. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332:411-5.

14. MELIAN E, LAMAS S. Regulación del tono vascular por factores endoteliales vasoactivos: endotelina y óxido nítrico. *Medicine* 6, 1994; 2657-63.
15. LERMAN A, EDWARDS BS, HALLETE JW, HEUBLEIN DM, SANDBERG SM, BURNETT JC. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med* 1991; 325:997-1001.
16. SAITO Y, NAKAO K, MUKOYAMA M, IMURA H. Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension. *N Eng J Med* 1990; 322:205.
17. KOYAMA H, NISHZAWA Y, MORII H, TABATA T, INQUE T, YAMAJI T. Plasma endothelin levels in patients with uraemia. *Lancet* 1989; i:991-2.
18. STEINBERG D, PARTHASARATY S, CAREW TE, KHOO JC, WITZTUM JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Eng J Med* 1989; 320:915-24.
19. ROSS R. Platelet-derived growth factor. *Ann Rev Med* 1987; 38:71-9.
20. LIBBY P, WARNER SJC., FRIEDMAN GB. Interleukin 1: a mitogen for human vascular smooth muscle cells that induces the release of growth-inhibitory prostanoids. *J Clin Invest* 1988; 81:487-98.
21. ESCOLAR G, AZNAR J. Arteriosclerosis: relaciones entre pared vascular y flujo sanguíneo e interacciones con las plaquetas. En: Boehringer Ingelheim. Temas clínicos seleccionados. Fascículo 2. Editcomplet. Madrid 1991.
22. ORDINAS A, BOSCH X. Plaquetas: mecanismos responsables de su activación. Repercusiones clínicas de la hiperactividad plaquetaria y papel de los antiagregantes plaquetarios en patología cardiovascular. En: Boehringer Ingelheim. Temas clínicos seleccionados. Fascículo 4. Editcomplet 1991.
23. MOORE S, FRIEDMAN RJ, SINGAL DP et al. Inhibition of injured induced thromboatherosclerosis lesions on antiplatelet serum in rabbit. *Throm Haemost* 1976; 35:70.
24. BADIMON L. Patogenia de la enfermedad coronaria. Formación de la placa de ateroma. CSIS Barcelona 1992, 1-28.
25. FUSTER V, BADIMON L, BADIMON JJ, CHESEBRO JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 1992; 326:242-50.
26. IP JH, FUSTER V, BADIMON L, BADIMON J, TAUBMAN MB, CHESEBRO JH. Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:1667-87.
27. JURADO J. Arteriopatías orgánicas. En: Farreras Rozman (eds). *Medicina Interna* (12ª ed). Barcelona. Doyma. 1992; 608-28.

28. DELAS J, IZQUIERDO J. Estudios epidemiológicos: su aportación al estudio de los factores de riesgo cardiovascular. *Jano* 1992; 1001:45-9.
29. COSIN J, HERNANDIZ A, ANDRES F, DIAGO JL. Factores de riesgo cardiovascular. *Medicine* 1993; 6:1825-53.
30. THELLE DS. The relative importance of blood lipids and other atherosclerosis risk factors. *Eur Heart J* 1992; 13 (suppl. B):29-33.
31. VERSTRAETE M. Risk factors, interventions and therapeutic agents in the prevention of atherosclerosis-related ischaemic diseases. *Drugs* 1992; 42(Suppl. 5):22-38.
32. BROWN M, GOLDSTEIN JL. The hiperlipoproteinemias and other diseases of lipid metabolism. En: Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fanci, Kasper (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (13ª ed). New York. McGraw Hill 1994; 2058-2069.
33. The WHO MONICA project. A worldwide monitoring system for cardiovascular diseases. *Wld Hlth Statis Annu*. Ginebra, 1989; 43-4.
34. KANNEL WB, WILSON PWF. Efficacy of lipid profiles in prediction of coronary disease. *American Heart Journal* 1992; 124:768-74.
35. GORDON DJ, RIFKIND BM. High-density lipoprotein. The clinical implications of recent studies. *N Eng J Med* 1989; 321:1311-16.
36. RHOADS GG, DAHLEN G, BERG K, MORTON NE, DANENBERG AL. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 1986; 256:2540-44.
37. SCANU AM, LAWN RM, BERG K. Lipoprotein(a) and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1991; 115:209-18.
38. STEINBERG D, WITZTUM JL. Lipoproteins and atherogenesis. Current concepts. *JAMA* 1990; 264:3047-52.
39. GOLDSMITH MF. Endothelial dysfunction plays dynamic role in coronary artery disease. *JAMA* 1990; 263:789-90.
40. TALL AR. Plasma high density lipoproteins. Metabolism and relationship to atherogenesis. *J Clin Invest* 1990; 80:379-84.
41. YUI Y, AOYANA T, MORISHITA H, TAKAHASHI M, KAWAI Ch. Serum prostacyclin stabilizin factor is identical to Apolipoprotein AI (Apo A-I). A novel function of Apo A-I. *J Clin Invest* 1988; 82:803-7.
42. MILES LA, FLESS GM, LEVIN EG, SCANU AM, PLOW EF. A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein(a). *Nature* 1989; 339:301-2.
43. HAJJAR KA, GAVISH D, BRESLOW JL, NACHMAN RL. Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in

- atherosclerosis. *Nature* 1989; 339:303-5.
44. LUQUE M. En: *Protocolos (Eds). Hipertensión arterial*. Idepsa. Madrid 1988.
45. MARRUGAT J, GIL M. Epidemiología de la hipertensión arterial. *Medicine* 6, 1993; 2129-36.
46. BAIRD NR. Hipertensión. En: *Washington University (Eds). Manual de terapéutica medica (8ª ed)*. Barcelona. Salvat 1993; 4:73-96.
47. National high blood pressure education program working group report on primary prevention of hypertension. *Arch Intern Med* 1993; 153:186-208.
48. KANNEL WB. Hypertension and other risk factors in coronary heart disease. *Am Heart J* 1987; 114:918-25.
49. MAGRINI F, REGGIANI P. Epidemiology of hypertension in Europe. *Eur Heart J* 1992; 13(Suppl.H):27-34.
50. PARDELL H, TRESSERRAS R. La hipertensión arterial como factor de riesgo vascular. *JANO* 1992; 1001:35-40.
51. STOKES III J, KANNEL WB, WOLF PA, D'AGOSTINO RB, CUPPLES LA. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. *Hypertension* 1989; 13(suppl I):13-18.
52. STAMLER J, NEATON JD, WENTWORTH DN. Blood pressure (systolic and diastolic) an risk of fatal coronary heart disease. *Hypertension* 1989; 13(suppl I):2-12.
53. MACMAHON, PETO R, CUTLER J, et al. Blood Pressure, stroke, and coronary heart disease. *Lancet* 1990; 335:765-74.
54. KANNEL WB. Potency of vascular risk factors as the basis for antihypertensive therapy. *Eur Heart J* 1992; 13(suppl. G):34-42.
55. LEVY D, ANDERSON KM, SAVAGE DD, KANNEL WB, CHRISTIANSEN JC, CASTELLI WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham heart Study. *Ann Intern Med* 1988; 108: 7-13.
56. LEVY D, GARRISON RJ, SAVAGE DD, KANNEL WB, CASTELLI WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561-6.
57. LAVIADES C, MAYOR G, DIEZ J. Asociación de factores de riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda. *Rev Clín Esp* 1991; 189:403-7.
58. PETO R, LOPEZ AD, BOREHAM J, THUN M, HEATH C. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital

- statistics. *Lancet* 1992; 339: 1268-78.
59. SALTO E, PARDELL H, TABERNER JL, SALLERAS. El tabaco como factor de riesgo vascular. *JANO* 1992; 1001: 25-29
60. GOTTO AM, FARMER JA. Factores de riesgo de cardiopatía isquémica. En: Braunwald (eds). *Tratado de cardiología* (3ª ed). Interamericana McGraw-Hill. Mexico 1990; 36:1253-93.
61. HOLBROOK JH. Nicotine addiction. En: Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fanci, Kasper (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (13ª ed). New York McGraw Hill 1994; 2433-38.
62. NEATON JD, WENTWORTH D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Reseach Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1992; 152:56-64.
63. KANNEL WS, HIGGINS M. Smoking and hypertension as predictor of cardiovascular risk in population studies *J Hypertens* 1990; (suppl 1) 8:S3-S8.
64. BONITA R, SCRAGG R, STEWART A, JACKSON R. Cigarette smoking and risk of premature stroke in men and women. *Br Med J* 1986; 293:6-8.
65. ABBOT RD, YIN Y, REED DM, YANO K. Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Eng J Med* 1986; 315:717-20.
66. COLDITZ GA, BONITA R, STAMPFER MJ, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Eng J Med* 1988; 318: 937-41.
67. WOLF PA., D'AGOSTINO RB, KANNEL WB, BONITA R, BELANGER AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. *JAMA* 1988; 259:1025-29.
68. BILD DE, SELBY JV, SINNOCK P, BROWNWER WS, BRAVEMAN P, SHOWSTACK JA. Lower-extremity amputation in people with diabetes. *Epidemiology and prevention*. *Diabetes Care* 1989; 12:24-31.
69. CRIQUI. Frequency and clustering of nonlipid coronary risk factors in dislipoproteimemia. The lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1988; 73:1040-80.
70. NOWAK J, MURRAY JJ, OATES JA, FITZGERALD GA. Biochemical evidence of a chronic abnormality in platelet and vascular function in healthy individuals who smoke cigarettes. *Circulation* 1987; 76:6-14.
71. MJOS OD. Lipid effects of smoking. *Am Heart J* 1988; 115:272-5.
72. ERNST E, MATRAI A, SCHMOLZL Ch, MAGYAROSY I, et al. Dose-effect relationship between smoking and blood rheology. *Br J Haemat* 1987; 64:485-7.
73. WINNIFORD MD, WHEELAN KR, KREMERS MS, et al. Smoking induced

coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic coronary artery disease: evidence for adrenargically mediated alterations in coronary artery tone. *Circulation* 1986; 73:662.

74. ORLAND RJ. Diabetes Mellitus. En: Washington University (eds). *Manual de terapéutica médica* (8ª ed). Salvat. Barcelona 1993;475-506.

75. CASTELL C, LLOVERAS G. La diabetes como factor de riesgo vascular. *JANO* 1992; 1001:43-6.

76. PYORALA K. Diabetes and coronary artery disease: what a coincidence?. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16(suppl 9): S8-S14.

77. BARRET-CONNOR EL, COHN BA, WINGARD DL, EDELSTEIN SL. Why is Diabetes Mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men?. The Rancho Bernardo study. *JAMA* 1991; 265:627-31.

78. GARBER AJ. Infarto de miocardio. En: American Diabetes Association (eds). *Tratamiento de la Diabetes Mellitus y sus complicaciones. Marketing-Trends*. Barcelona 1991; 325-8.

79. BARRET-CONNOR E, KHAW K. Diabetes Mellitus: an independent risk factor for stroke?. *Am J Epidem* 1988; 128: 116-23.

80. COLWELL JA, LOPES-VIRELLA M. A review of the development of large-vessel disease in Diabetes Mellitus. *Am J Med* 1988; 85(suppl 5A):113-8.

81. STOUT RW. Insulin and atheroma. *Diabetes Care* 1990; 13:631-53.

82. JARRET RJ. Is insulin atherogenic?. *Diabetología* 1988; 31:71.

83. LAAKSO M, SARLUND H, SALONEN R, et al. Asymptomatic atherosclerosis and insulin resistance. *Arteriosclerosis Thromb* 1991; 11: 1068-76.

84. STOUT RW. Insulin and atheroma-An update. *Lancet* 1987; ii: 1077-1078.

85. STOUT RW. Insulin as a mitogenic factor: role in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 1991; 90 (suppl 2A):62S-65S.

86. BAR RS, BOES M, DAKE BL, BOOTH BA, HENLEY SA, SANDRA A. Insulin, insulin-like growth factors, and vascular endothelium. *Am J Med* 1988; 85(suppl 5A):59-70.

87. FERRANINI E, BUZZIGOLI G, BONADONNA R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Eng J Med* 1987; 317:350-57.

88. LAAKSO M. Dyslipidaemias, insulin resistance and atherosclerosis. *Ann Med* 1992; 24:505-9.

89. SMITH U. Insulin resistance-a major hazard for cardiovascular disease?. *J Int Med* 1990; 227:219-20.

90. PEIRIS AN, Sothmann MS, HOFFMANN RG, et al. Adiposity, fat distribution, and cardiovascular risk. *Am Intern Med* 1989; 110:867.
91. HAINES AP, IMESON JD, MEADE TW. Skinfold thickness and cardiovascular risk factors. *Am J Epidem* 1987; 126: 86-94.
92. MANICARDI V, CAMELLINI L, BELLODI G, et al. Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:1302.
93. SALTO E, SERRA-MAJEM LI, TABERNER JLI. El sedentarismo como factor de riesgo vascular. *JANO* 1992; 1001:57-60.
94. LERNER DJ, KANNEL WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-years follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111:386.
95. MATTHEWS KA, MEILAHN E, KULLER LH, KELSEY SF, CAGGIULA AW, WING RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Eng J Med* 1989; 321:641-6.
96. MEILAHN EN. Hemostatic Factors and Risk of Cardiovascular Disease in Women. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116:1313-7.
97. VESSEY MP, VILLARD-MACKINTOSH L, McPHERSON K, YEATES D. Mortality among oral contraceptive users: 20 year follow up of women in a cohort study. *Br Med J* 1989; 299:1487-91.
98. STAMPFER MJ, WILLET WC, COLDITZ GA, SPEIZER FE, HENNEKENS C.H. A prospective study of past use of oral contraceptive agents and risk of cardiovascular diseases. *N Eng J Med* 1988; 319:1313-7.
99. BAIRD DT, GLASIER AF. Drug therapy: Hormonal contraception. *N Eng J Med* 1993; 328:1543-9.
100. DAVIS BR, CURB JD, BORHANI NO, PRINEAS RJ, MOLTENI A. Coffee consumption and serum cholesterol in the hypertension detection and follow-up program. *Am J Epidemiol* 1988; 128:124-36.
101. ZOCK PL, KATAN MB, MERKUS MP, VAN DUSSELDORP M, HARRYVAN J.L. Effect of a lipid-rich fraction from boiled coffee on serum cholesterol. *Lancet* 1990; 335:1235-7.
102. TRESSERRAS R, PARDELL H. Otros factores de riesgo vascular. *JANO* 1992; 1001:65-6.
103. TRACY RP, BOVILL EG. Thrombosis and cardiovascular risk in the elderly. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 1307-1312.
104. CASTILLO R, BASTIDA E. Fisiología y exploración de la hemostasia. En: Farreras Rozman (Eds). *Medicina Interna* (12ª ed). Barcelona. Doyma 1992; 1610-7.

105. LENTZ SR. Alteraciones de la hemostasia. En: Washington University (Eds). Manual de Terapéutica Medica (8ª ed). Barcelona. Salvat 1993; 409-30.
106. MEADE TW, NORTH WRS, CHAKRABARTI R, et al. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980; i:1050-4.
107. MEADE TW, MELLOWS S, BROZOVIC M, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park heart Study. *Lancet* 1986; ii:533-7.
108. WILHELMSEM L, SVARDSUD K, KORSAN-BENSTEN K, LARSSON B, WELIN T, TIBBLING G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Eng J Med* 1984; 311:501-5.
109. MEADE TW. The epidemiologic of haemostatis and other variables in coronary artery disease. In: *Thrombosis and Haemostasis*. Leuven University Press, 1987.
110. COOK NS, UBBEN D. Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease. *TIPS* 1990; 11:444-51.
111. YARNELL JWG, BAKER IA, SWEETNAM PM, et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991; 83:836-44.
112. KANNEL WB, WOLF PA, CASTELLI WP, D'AGOSTINO RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987; 258:1183-6.
113. KANNEL WB, D'AGOSTINO RB, BELANGER AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: Insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113:1006-10.
114. BALLEISEN L, SCHULTE H, ASSMANN G, EPPING PH, VAN DE LOO J. Coagulation factors and the progress of coronary heart disease. *Lancet* 1987; ii:461.
115. QUIZILBASH N, JONES L, WARLOW C, MANN J. Fibrinogen and lipid concentration as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Br Med J* 1991; 303:605-9.
116. WU KK, FOLSOM AR, HEISS G, DAVIS CE, CONLAN MG, BARNE R. Asociation of coagulation factors and inhibitors with carotid artery atherosclerosis: early results of the Atherosclerosis Risk in Comunnities (ARIC) study. *Ann Epidemiol* 1990; 2:471-80.
117. NASKI MC, SHAFER JA. A kinetic model for the α -thrombin-catalyzed conversion of plasma levels of fibrinogen to fibrin in the presence of antithrombin III. *J Biol Chem* 1991; 266:13003-10.

118. THOMPSON WD, SMITH EB. *J Pathol* 1989; 159:97-106.
119. BAUMANN H, ISSEROFF H, LATIMER J, JABREIS G, et al. Phorbol ester modulate interleukin-6 and interleukin-1 regulated expression of acute phase plasma proteins in hepatoma cells. *J Biol Chem* 1988; 263:1530-4.
120. KROBOT K, HENSE HW, CREMER P, EBERLE E, KEIL U. Lifestyle determinants of plasma fibrinogen. *Perfusion* 1991; 12:431.
121. AVELLONE G, DI GARBO V, PANNO AV, et al. Haemorheological components in the pre-geriatric and geriatric age range in a randomly selected western Sicily population sample (Casteldaccia study). *Perfusion* 1991; 12:413.
122. FOLSOM AR, CONLAN MG, DAVIS CE, WU KK. Relations between hemostasis variables and cardiovascular risk factors in middle-aged adults. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Ann Epidemiol* 1992; 2:481-94. (Abs).
123. TRACY RP, BOVILL EG, FRIED LP, et al. The distribution of coagulation factors VII and VIII and fibrinogen in adults over 65 years. Results from the Cardiovascular health Study. *Ann Epidemiol* 1992; 2:509-19. (Abs).
124. MEADE. Characteristics affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations. *Br Med J* 1979; 1:153-6.
125. RICHINI I, MAGNANI B, CORRADO F, CABRAS F, ARCIDIACONO S, CARISTO D. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease (CHD). *Perfusion* 1991; 12:441.
126. ROSENSON R, LIEBSON P, TANGNEY C. Fibrinogen Concentration is Inversely related to Endogenous Serum testosterone Levels in Healthy Young Males. *Perfusion* 1991; 12:442.
127. WALMO L, GYZANDER E, KARLSON K, LINDSTEDT G, TADBERG T, TEGER-NILSSON AC. Alpha-2-antiplasmin and alpha-2-macroglobulin, the main inhibitors of fibrinolysis, during cycle, pregnancy, delivery and treatment with oral contraceptives. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61:417-22.
128. BLOMBACK M, ENEROLH P, LANDGREN BM, LAGERSTROM, ANDERSON O. On the intraindividual and gender variability of haemostatic components. *Thromb Haemost* 1992; 67:70-5.
129. MEADE TW, DYER S, HOWARTH DJ, IMESON JD, STIRLING Y. Anti-thrombin III and procoagulant activity: sex differences and effects of the menopause. *Br J Haemat* 1990; 74:77-81.
130. MEADE TW, IMESON JD, HAINES AP, STIRLING Y, THOMPSON SG. Menopausal states and haemostatic variables. *Lancet* 1983; i:22-4.

131. BONNARD J. Coagulation effects of oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:1042-8.
132. MEADE TW. Update: cardiovascular effect of oral contraception and hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:1646-52.
133. NABULSI AA, FOLSOM AR, WHITE A, et al. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in post-menopausal women. *N Eng J Med* 1993; 328:1069-75.
134. WILKES HC, KELLEHER C, MEADE TW. Smoking and plasma fibrinogen. *Lancet* 1988; ii:307-8.
135. MEADE TW, IMESON J, STIRLING Y. Effects of changes in smoking and other characteristic on clotting factors and the risk of ischaemic heart disease. *Lancet* 1987; ii:986-8.
136. BALLEISEN L, BAOLEY J, EPPING PH, SCHULTE H, VAN DE LOO J. Epidemiological study on factor VIIc, factor VIII and fibrinogen in an industrial population, I: baseline data on the relation to age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pill-using and menopause. *Thromb Haemost* 1985; 54:475-9.
137. ISO H, FOLSOM A, WU KK, et al. Hemostatic variables in Japanese and Caucasian Men. *Am J Epidemiol* 1989; 130:925-34.
138. HENSE HW, KROBOT K, CREMER P, EBERLE E, KEIL U. Lipoproteins and fibrinogen in the general population. *Perfusion* 1991; 12:427.
139. DOTEVALL A, JOHANSSON L, WILHELMSEN. Association of fibrinogen with other CVD risk factors in the MONICA Göteborg survey. *Perfusion* 1991; 12:420.
140. FOLSOM AR, WU KK, DAVIS CE, CONLAN MG, SORLIE PD, SZKLO M. Population correlates of plasma fibrinogen and factor VII, putative cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 1991; 91:191-205. (Abs).
141. SCHWANDT P, RICHTER WO. Fibrinogen and serum lipoproteins. *Perfusion* 1991; 12:445.
142. ERNST E. Plasma fibrinogen, a independent cardiovascular risk factor. *J Intern Med* 1990; 227:365-72.
143. KANNEL WB, D'AGOSTINO RB, WILSON PWF, BELANGER AJ, GAGNON DR. Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J* 1990; 120:672-6.
144. GANDA OP, ARKIN F. Hyperfibrinogenemia: a major determinant of vascular complications in Diabetes. *Perfusion* 1991; 12:423-4.
145. SCHMECHEL H, KRAUSE V. Plasmafibrinogen and related factors in subjects with diabetic angiopathy. *Perfusion* 1991; 12:444.

146. IKEMOTO S, TANAKA H, YAMAMOTO S, MEADA T, YOKOSE T, ISOGAI Y. Fibrinogen might be a risk factor for diabetes microangiopathy. *Perfusion* 1991; 12:451.
147. JONES SL, CLOSE CF, MATLOCK MB, JARRET RJ, KEEN H, VIBERTI GC. Plasma lipid and coagulation factor concentrations in insulin dependent diabetics with microalbuminuria. *Br Med J* 1989; 298:487-90.
148. DONDERS SHJ, LOSTERMANS FAT, VAN WERSCH WJ. Coagulation factors and lipid composition of the blood in treated and untreated hypertensive patients. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53:179-86.
149. FOGARI R, ZOPPI A, TETTAMONTI F, et al. Plasma fibrinogen in normotensive and hypertensive subjects. *Perfusion* 1991; 12:422-3.
150. SONKODI S, MOHACSI G, ABRAHAM G, BODA K. Blood fibrinogen in human essential hypertension. *Perfusion* 1991; 12:446.
151. ZANNAD F, VOISIN P, BRUNOTTE F, BRNTZ JF, STOLTZ JF, GILCENKRANTZ JM. Haemorheological abnormalities in arterial hypertension and their relation to cardiac hypertrophy. *J Hypertens* 1988; 6:293-7.
152. FOWKES FGR, LOWE GDO, RUMLEY A, LENNIE SE, SMITH FB, DONNAN PT. The relationship between blood viscosity and blood pressure in a random sample of the population aged 55 to 74 years. *Eur Heart J* 1993; 14:587-601.
153. LEE AJ, SMITH WCS, LOWE GDO, TURNSTALL-PERDOE H. Plasma fibrinogen and coronary risk factors: the Scottish Heart Study. *J Clin Epidemiol* 1990; 43:913-9.
154. CONELLY JB, COOPE JA, MEADE TW. Strenuous exercise, plasma fibrinogen and factor VIII activity. *Br Heart J* 1992; 67:351-4.
155. MEADE TW, CHAKRABARTI R, HAINES AP, et al. Characteristics affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations. *Br Med J* 1979; 1:153-6.
156. DI MINNO G, MANCINI M. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. *Arteriosclerosis* 1990; 10:1-7.
157. MANN K. Factor VII assays, plasma triglycerides levels on cardiovascular disease risk. *Arteriosclerosis* 1989; 9:783-4.
158. DALAKER K, PRYDZ H. The coagulation factor VII in pregnancy. *Br J Haemat* 1984; 56,233-41.
159. DALAKER K, HJERMANN I, PRYDZ H. A novel form of factor VII in plasma from men at risk for cardiovascular disease. *Br J Haemat* 1985; 61:315-22.
160. DALAKER K, SMITH P, ARNESEN H, et al. Factor VII-phospholipid

complex in male survivors of acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1987; 222:111-6.

161. SKARTLIEN AH, LYBERG-BERKMAN S, HOLME I, HJERMANN I, PRYDZ H. Effect of Alteration in Trygliceride levels on Factor VII-Phospholipid Complexes in plasma. *Arteriosclerosis* 1989; 9:798-801.

162. MILLER GJ. Hemostasis and cardiovascular risk. The British and European experience. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116:1318-21.

163. HOFFMANN CJ, SHAH A, SODUMS M, HULTIN MB. Factor VII activity state in coronary artery disease. *J Lab Clin Med* 1988; 111:475-81.

164. HOFFMANN CJ, MILLER RH, LAWSON WE, HULTIN MB. Elevation of factor VII activity and mass in young adults at risk of ischaemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:941-6.

165. ORLANDO M, LERI O, MACIOLE G, et al. Factor VII in subjects at risk for thromboembolism: activation or increased synthesis?. *Haemostasis* 1987; 17:340-3.

166. CARVALHO DE SOUSA J, BRUCKERT E, GIRAL P, et al. Plasma factor VII, trygliceride concentration and fibrin degradation products in primary hyperlipidemia: a clinical and laboratory study. *Haemostasis* 1989; 19:83-90.

167. BRUCKERT E, CARVALHO DE SOUSA J, GIRAL P, et al. Interrelation ship of plasma trigliceride and coagulant factor VII levels in normo-triglyceridemia hipercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1989; 75:129-34.

168. SCARABIN PY, VAN DREDEN P, BONITHON-KOP G, et al. Age-related changes in factor VII activation in healthy women. *Clin Sci* 1988; 75:341-3.

169. MILLER GJ, WALTER SJ, STIRLING Y, THOMPSON SG, ESNOUF MP, MEADE TW. Assay of factor VII activity by two techniques. Evidence for increased conversion of VII to VIIa in hyperlipidemia, with possible implications for ischaemic heart disease. *Br J Haemat* 1985; 59:249-58.

170. SIMPSON HCR, MEADE TW, STIRLING Y, MANN JI, CHAKRABARTII R, WOOLF L. Hypertriglyceridemia and hypercoagulability. *Lancet* 1983; i:786-9.

171. WILKES HC, MEADE TW, ZARZAGER S, et al. Gemfibrozil reduces plasma prothrombin fragment F₁₋₃ concentration, a marker of coagulability in patients with coronary heart disease. *Thromb Haemost* 1992; 67:503-6.

172. CARVALHO DE SOUSA J, BRUCKERT E, GIRAL P, et al. Coagulation factor VII and plasma triglycerides. Decreased catabolism as a possible mechanism of factor VII hyperactivity. *Haemostasis* 1989; 19:125-30. (Abs).

173. CRAVERI A, TORRAGHI G, RAVIERI R, et al. Factor VII and cardio-

- vascular risk in obese subjects. *Ann Ital Med Int* 1990; 5:118-20. (Abs).
174. MARCKMANN P, SANDSTROM B, JESPERSEN J. Fasting blood coagulation and fibrinolysis of young adults unchanged by reduction in dietary fat content. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992; 12:201-5.
175. GARCIA FADE LJ, GARCIA AVELLO A. Fisiología de la hemostasia. *Medicine* 1993; 6:387-98.
176. HAMSTEN A, WIMAN B, DE FAIRE U, BLOMBACK M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Eng J Med* 1985; 313:1557-63.
177. HAMSTEN A, DE FAIRE U, WALLDIUS G, et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2:3-9.
178. KLUFT C, VERHEIJEN J, JIE A, et al. The post-operative fibrinolytic shut-down: a rapidly reverting acute phase pattern for the fast acting inhibitor of tissue-type plasminogen activator after trauma. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45:605-10.
179. AILLAUD MF, PIGNOL P, ALESSI MC, et al. Increase in plasma concentration of plasminogen activator inhibitor, fibrinogen, von Willebrand factor, factor VII:c and in erythrocyte sedimentation rate with age. *Thromb Haemost* 1986; 5:330-2.
180. SUNDELL IB, NILSSON TK, RAWBY M, et al. Fibrinolytic variables correlated to age, sex, blood pressure, and body build measurement: a cross sectional study in Norsjo, Sweden. *J Clin Epidemiol* 1989; 42:719-23.
181. KOISTRA T, BOSNA PJ, JESPERSEN J, KLUFT C. Studies on the mechanism of action of oral contraceptives with regard to fibrinolytic variables. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:404-12.
182. AUWERX J, BOUILLON R, COLLEN O, GEBOERS J. Tissue-type plasminogen activator antigen plasminogen activator inhibitor in diabetes mellitus. *Arteriosclerosis* 1988; 8:68-72.
183. JUHAN-VAGUE I, ALESSI M, VAGUE P. Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels: a possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia* 1991; 34:457-62.
184. CATALA J. Dinámica de flujos. En: Física. Fundación García Muñoz (eds). Física. Madrid 1979; 170-85.
185. ZANNAD F, STOLZ JF. Blood rheology in arterial hypertension. *J Hypertens* 1992; 10(suppl 5): S69-S78.
186. STAEDT U, TOKUS M, HOLM E, HEENE DL. Fibrinogen and hematocrit: relations to other hemorheological parameters. *Perfusion* 1991; 12:447.

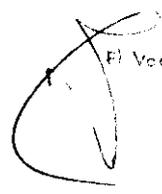
187. DE SIMONE G, DEVEREUX RB, CHIEN S, ALDERMAN MH, ATLAS SA, LARAGH JH. Relation of blood viscosity to demographic and physiologic variables and to cardiovascular risk factors in apparently normal adults. *Circulation* 1990; 81:107-17.
188. ERNST EEW, MATRAI A. Intermittent claudications exercise, and blood rheology. *Circulation* 1987; 76:1110-14.
189. HUDAK ML, KOEHLER RC, ROSENBERG AA, et al. Effect of hematocrit on cerebral blood flow. *Am J Physiol* 1986; 251:H63-H70.
190. TOGHI H, YAMANOUCHI H, MURAKAMI M, KAMEYANA M. Importance of the hematocrit as a risk factor in cerebral infarction. *Stroke* 1978; 9:369-74.
191. LOWE GDO. Blood rheology in arterial disease. *Clin Sci* 1986; 71:137-46.
192. LOWE GDO. Increased blood viscosity in young women using oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:840-2.
193. LOWE GDO, WOOD DA, DOUGLAS JT, et al. Relationships of plasma viscosity, coagulation and fibrinolysis to coronary risk factors and angina. *Thromb Haemost* 1991; 65:339-43.
194. LOWE GDO, SMITH WCS, TUNSTALL-PEDOE H, et al. Cardiovascular risk and haemorheology. Results from the Scottish Heart Health Study and the Monica-Project Glasgow. *Clin Hemorrhheol* 1984; 8:517-24.
195. KOENIG W, SUND M, ERNST E, MRAZ W, HOMBACH V, KEIL U. Association between rheology and components of lipoproteins in human blood. Result from the MONICA project. *Circulation* 1992; 85:2197-204.
196. LOWE GDO. Blood viscosity, lipoproteins and cardiovascular risk. *Circulation* 1992; 85:2329-31.
197. MCRURY SM, LOWE GDO. Blood rheology in diabetes mellitus. *Diabet Med* 1990; 7:285-91.
198. SCHUT NH, VAN ARKEL EC, HARDEMAN MR, BICO HJ, MICHELS RP, VREEKEN J. Blood and plasma viscosity in diabetes: possible contribution to late organ complications. *Diabetes Res* 1992; 19:31-5. (Abs).
199. MCRURY SM et al. Increased red cell agregation in diabetes mellitus: association with cardiovascular risk factors. *Diabet Med* 1993; 10:21-6.
200. PUNIJANI RR, AJMANI R, KALE PA. Risk factors evaluation in some cardiovascular diseases. *J Biomed Eng* 1991; 13:441-3. (Abs).
201. BAXTER K, WISWMAN S, POWELL J, GRENHALGH R. Pilot study of a screening test for peripheral arterial disease in middle aged men: fibrinogen as a possible risk factor. *Cardiovascular Res* 1988;300-3.

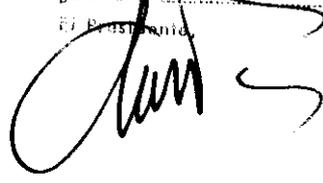
TITULO I
Filiopflue, Fato VI y
Hemobonts y Respo Cardiovascular...

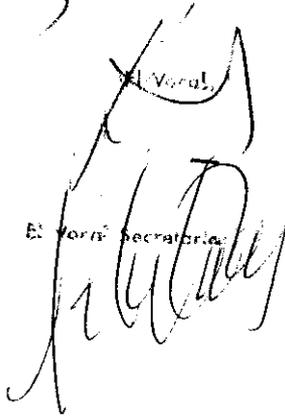
DE LA U...
Fundador, Pansa

OSTIVO POR...
Arto... k. g.

Madrid, 17 Mayo de 1907

El Vocal,


El Presidente,


El Vocal,
El Secretario,


El Vocal,
H. Rivo
