
Factores hemostáticos de riesgo coronario en una población sana de la ciudad de Maracaibo, Venezuela.

María Diez-Ewald¹, Gilberto Campos¹, Francisco Rivero², Luis Álvarez¹, Enrique Torres¹, Carmen L. Arocha- Piñango³, Elena Ryder¹, Melvis Arteaga-Vizcaíno¹, Gilberto Vizcaíno¹, Nelson Fernández¹ y el Grupo para el estudio del Fibrinógeno como Factor de Riesgo Coronario en Venezuela (FRICVE).

¹Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. ²Clínica Industrial de PDVSA. Maracaibo, Venezuela y

³Centro de Medicina Experimental, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Caracas, Venezuela.

Palabras clave: Fibrinógeno, Factor Von Willebrand, plaquetas, infarto del miocardio

Resumen. El propósito del presente trabajo fue determinar las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y Factor Von Willebrand (FVW), además de la agregación plaquetaria de 306 hombres y 41 mujeres, aparentemente sanos y de edades comprendidas entre 33 y 65 años, todos trabajadores de la industria petrolera nacional (PDVSA, Maracaibo), como primer corte transversal de un estudio prospectivo y cooperativo nacional (FRICVE) con una duración de 5 años. Todos los individuos fueron sometidos previamente a un examen clínico y de laboratorio que incluyó evaluación cardiovascular. Se determinaron el fibrinógeno coagulable y el FVW, este último mediante inmunoelectroforesis, en plasma pobre en plaquetas. En los sujetos con FVW elevado, se realizó el análisis de multímeros mediante electroforesis en SDS agarosa y transferencia a láminas de celulosa. La agregación plaquetaria se estudió en plasma rico en plaquetas sin adición de inductores y después de añadir colágeno y ristocetina. Cuarenta y cinco por ciento de los hombres y 65,8% de las mujeres tenían concentraciones de fibrinógeno superiores a 300 mg/dL ($p < 0,01$) y 12,2% de los hombres y 15,4% de las mujeres presentaron concentraciones de FVW mayores de 150 U/dL ($p = NS$), con distribución normal de multímeros. Catorce sujetos mostraron agregación plaquetaria espontánea con hiperagregación en 12 de ellos después de colágeno y en 13 después de ristocetina. Si se comparan estos hallazgos con los de estudios prospectivos realizados en otros países, los presentes resultados pudieran significar que una importante proporción de la población estudiada está en riesgo de desarrollar futuros eventos coronarios; sin embargo la importancia del incremento de estos factores hemostáticos en nuestra población, será evaluada más adecuadamente, en el transcurso de los próximos 5 años cuando termine el estudio.

Hemostatic coronary risk factors in a healthy population of Maracaibo, Venezuela.

Invest Clin 2003; 44(1): 21-30

Key words: Fibrinogen, Von Willebrand Factor, platelets, myocardial infarction.

Abstract. The purpose of the present work was to determine the plasma concentrations of fibrinogen and Von Willebrand Factor (VWF) as well as platelet aggregation, in an apparently healthy population of 306 men and 41 women, 33 to 65 years of age, workers of the national oil industry (PDVSA, Maracaibo), as a base investigation in a 5 - year prospective national collaborative study. The participants were previously subjected to a thorough clinical examination with cardiovascular evaluation and laboratory tests. Clottable fibrinogen and VWF concentrations were determined in platelet poor plasma, the last one by immunoelectrophoresis, and a multimeric analysis of VWF was performed on those plasmas with concentrations higher than 150 U/dL by SDS agarose electrophoresis, followed by cellulose membrane transference. Platelet aggregation was studied in platelet rich plasma with no addition of stimulants and after collagen and ristocetin were added. Forty per cent of men and 65.8% of women, showed fibrinogen concentrations above 300mg/dL ($p < 0.01$) and 12.2% of men and 15.4% of women had VWF values higher than 150 U/dL, with normal multimeric distribution. Fourteen individuals presented spontaneous platelet aggregation and increased aggregation in 12 and 13 of them, after induction with collagen and ristocetin respectively. Comparing these findings with those of previous collaborative studies from other countries, the present results could mean that an important proportion of the population here studied, could be at risk for a future coronary event; however, as these are the base findings in Maracaibo, the significance of our results will be better evaluated at the end of the five year study.

Recibido: 15-07-2002. Aceptado: 23-09-2002.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares se mantienen como la primera causa de muerte en Venezuela y en el mundo y de ellas, la oclusión coronaria es la primera responsable. Una de las estrategias para prevenir la aparición de alteraciones oclusivas coronarias (angina estable e inestable, infarto del miocardio y muerte súbita por estas causas), es la identificación a través de estudios prospectivos, en su mayoría multicéntricos, de aquellos factores que con más fre-

cuencia están presentes en el individuo que posteriormente desarrolla infarto del miocardio y una vez conocidos estos factores, establecer medidas preventivas para que se mantengan dentro de límites adecuados y en caso de que estén alterados, intervenir para modificarlos. Al efecto, se han realizado variados estudios cooperativos a nivel mundial, el Northwick Park, Framingham, PROCAM y ECAT, entre otros (1-4) y como resultado se han identificado definitivamente algunos de ellos, tales como el hábito tabáquico (5), la hipertensión arterial (6), au-

mento de los factores hemostáticos, defectos en el sistema fibrinolítico (7) y otros factores que como las alteraciones lipoproteicas (7-9), están en discusión como factores independientes de riesgo coronario.

En relación a los factores hemostáticos, todos los estudios coinciden en señalar que las concentraciones elevadas de fibrinógeno, están asociadas con un mayor riesgo de sufrir eventos coronarios. En el caso del estudio de Framingham (2), en un seguimiento de 12 años, encontraron una correlación positiva, entre valores de fibrinógeno plasmático superiores a 696 mg/dL y riesgo de enfermedad coronaria. Por su parte, el FVW también aparece como un factor de riesgo independiente, y al respecto Thompson y col. (7), en un estudio prospectivo, colaborativo de 3.043 personas (ECAT), concluyeron que el fibrinógeno, el Factor Von Willebrand (FVW) y el activador tisular de plasminógeno, eran predictores independientes de riesgo de sufrir eventos coronarios. Hallaron además, que aunque las concentraciones séricas de colesterol fueran altas, el riesgo disminuía considerablemente, si el fibrinógeno no estaba incrementado.

La hiperactividad plaquetaria, aunque reconocida como un posible factor de riesgo trombótico, no ha recibido la misma atención que el fibrinógeno y el FVW, sin embargo el estudio prospectivo de Breddin y col. (10), realizado en un periodo de 4 a 6 años en individuos sanos, mostró que la agregación plaquetaria espontánea, constituía un factor significativo de riesgo para las oclusiones vasculares en hombres. En otro reporte, Fusegawa y col. (11), hallaron que la formación espontánea de pequeños agregados plaquetarios en individuos fumadores, se correlacionaba positivamente con las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y de FVW.

La mayoría de los estudios, se ha realizado en países de Norteamérica y Europa, cuya composición racial, condiciones so-

cioeconómicas y hábitos de los pobladores, difieren sustancialmente de los de Venezuela y es por ello, por lo que está en curso un estudio colaborativo prospectivo, de individuos aparentemente sanos, de diferentes regiones de Venezuela, a fin de identificar los factores de riesgo coronario en nuestra población. El presente trabajo, muestra los resultados iniciales de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y FVW y de agregación plaquetaria, en una población adulta, sana, trabajadora de la industria petrolera estatal en Maracaibo (PDVSA).

MATERIAL Y MÉTODOS

La muestra estuvo constituida por 347 individuos (306 hombres y 41 mujeres) de edades comprendidas entre 33 y 65 años, que se desempeñaban como empleados u obreros de la industria petrolera, pertenecientes a los estratos económicos II y III según el método Graffar-Méndez-Castellano (12), que fueron clasificados como sanos después de la realización de una historia clínica, examen físico y rutina de laboratorio y estudio cardiovascular que incluyó electrocardiograma de reposo. Una vez determinado el buen estado de salud de cada individuo, se le informó sobre el objetivo del estudio y se obtuvo su consentimiento para participar en el mismo.

Se realizaron estudios hematológicos de rutina y determinación de factores hemostáticos, en muestras de sangre venosa extraídas en la mañana, en condiciones de ayunas de más de 8 horas, mediante doble jeringa plástica y aguja pericraneal calibre 19. Con la primera jeringa se extrajeron 1,5 mL que se colocaron en un tubo de vidrio con EDTA sódica y que se destinaron a los estudios hematológicos de rutina (hemoglobina, hematocrito, glóbulos blancos y plaquetas); con la segunda jeringa, se obtuvieron 9 mL de sangre, que se repartieron en dos tubos de polipropileno que contenían citrato de sodio al 3,8% para una relación volumen a volumen de 1:9. Uno de estos tu-

bos se centrifugó a 2.400 g en centrífuga refrigerada a 4°C durante 20 minutos, a fin de obtener plasma pobre en plaquetas (PPP), destinado a la determinación de fibrinógeno y de FVW. El segundo tubo se centrifugó a temperatura ambiente a 180 g durante 8 minutos, para obtener plasma rico en plaquetas (PRP), para estudio de la agregación plaquetaria. Los PPP se almacenaron en alícuotas en tubos plásticos a -70°C hasta su utilización. Los PRP se mantuvieron a temperatura ambiente y se utilizaron durante las tres primeras horas después de extraída la muestra de sangre.

Los exámenes hematológicos de rutina, se realizaron en un contador automatizado (Cell-Dyn 1400, Unipath, Mountain View, Ca, USA). El fibrinógeno se determinó siguiendo el método de Clauss (13) en un coagulómetro modelo S34 (Diagnostica Stago, Asnieres, Francia) y el FVW se cuantificó mediante inmunoelectroforesis, de acuerdo a Laurell (14). En aquellos plasmas con valores de FVW iguales o mayores a 150 U/dL, se realizó análisis de multímeros de FVW utilizando la técnica de Miller y col. (15), mediante electroforesis en gel de SDS-agarosa (Sigma Chemical Co., St Louis, MO, USA), transferencia a membranas de nitrocelulosa e incubación con anticuerpos de conejo anti FVW humano (Accurate Chemical and Scientific Corp., Westbury, NY, USA), seguida de incubación con anticuerpos de carnero, anti-IgG de conejo, marcados con peroxidasa de rábano (Sigma Chemical Co). Como referencia normal para los estudios de FVW, se utilizó una mezcla de plasmas de 16 personas normales, que se había distribuido en tubos plásticos y guardado a -70° C.

En 277 individuos se determinó el grupo sanguíneo utilizando reactivos comerciales (Dade Lab., Miami, FL USA), con la finalidad de relacionarlo con los valores de fibrinógeno y de FVW.

El estudio de función plaquetaria comprendió la determinación in vitro de agregación espontánea en un agregómetro Chrono-Log, Modelo 440 (Havertown, PA, USA), en el que se incubaron a 37°C y rotación constante, 0,45 mL de PRP ajustado a 250.000 plaquetas/ μ L con PPP perteneciente al mismo individuo, previa calibración del agregómetro a 10% de transmisión con PRP y a 100% con PPP. El PRP se incubó durante 15 minutos, sin adición de inductores.

Se consideró que los parámetros en estudio, estaban elevados cuando sus valores fueran:

- Hemoglobina > 18g/ dL en hombres y > 15 g /dL en mujeres.
- Hematocrito > 54% en hombres y > 49% en mujeres
- Glóbulos blancos > 10.000/ μ L
- Plaquetas: > 400x10³/ μ L
- Fibrinógeno: > 300 mg/dL
- FVW: > 150 U/dL
- Agregación plaquetaria espontánea > 20%

El análisis estadístico comprendió el cálculo de la Media \pm Desviación Estándar y de p utilizando la prueba estadística apropiada (t de Student, Chi² o ANOVA) para una significación de p < 0,05.

RESULTADOS

En la Tabla I se observan los promedios \pm DE de los parámetros estudiados en hombres y mujeres. Puede apreciarse que los valores hematológicos de rutina se encontraron dentro de los límites normales correspondientes a hombres y mujeres adultos; sin embargo, el número de plaquetas en sangre total fue significativamente más alto en las mujeres (p < 0,001). Las concentraciones de fibrinógeno plasmático fueron 296,3 \pm 73,1 mg/dL y un rango de 161 a 607 mg/dL en los hombres y 334,9 \pm 94,9 mg/dL y un rango de 178 a 625 mg/dL en

TABLA I
PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS EN UNA POBLACIÓN APARENTEMENTE SANA. ESTUDIO FRICVE

| Variables | Hombres (306) | Mujeres (41) | *p |
|---|------------------|-----------------|---------|
| | X ± D.E. | X ± D.E. | |
| Hemoglobina (g/dL) | 14,7 ± 1,1 | 12,5 ± 1,2 | < 0,001 |
| Hematocrito (%) | 45,9 ± 3,5 | 39,5 ± 3,5 | < 0,001 |
| Glóbulos Blancos (x10 ³ /μL) | 6,6 ± 1,6 | 6,3 ± 2,1 | NS |
| Plaquetas (x10 ³ /μL) | 285,4 ± 76,6 | 330,4 ± 81,9 | < 0,001 |
| Fibrinógeno (mg/dL) | 296,3 ± 73,1 | 334,9 ± 94,9 | < 0,001 |
| **FvW (U/dL) | 103,7 ± 42,3 | 116,0 ± 46,5 | NS |

*t Student para datos no pareados. **Factor von Willebrand de 181 hombres y 26 mujeres.

las mujeres ($p < 0,001$) y las del FvW fueron $103,7 \pm 42,3$ U/dL (35 a 280 mg/dL) y $116,0 \pm 46,5$ U/dL (54 a 230 U/dL) respectivamente, sin diferencia estadística significativa. En la Tabla II se muestra la frecuencia en que los parámetros en estudio, presentaron valores más altos a los establecidos como valores de corte en este trabajo. Ningún individuo presentó valores de hemoglobina y hematocrito superiores a los límites máximos establecidos, en cambio 3,3% de los hombres y 5% de las mujeres mostraron leucocitosis. La trombocitosis se observó en el 7,5% de los hombres y 20% de las mujeres ($p = NS$).

Ciento veintiocho hombres (42,0%) y 27 mujeres (65,8%) tuvieron concentraciones de fibrinógeno plasmático superiores a 300 mg/dL ($p < 0,01$) y 22 hombres (12,2%) y 4 mujeres (15,4%) tenían valores de FvW superiores a 150U/dL sin diferencia estadística significativa. En estos últimos, la distribución de multímeros del FvW era normal, con aumento proporcional de los multímeros de todos los tamaños (Fig. 1). Dieciseis de los individuos tenían elevado el fibrinógeno y el FvW (4,6%). Al relacionar los terciles de edad con las concentraciones de fibrinógeno y de FvW, se encontró que el fibrinógeno de las mujeres se incrementaba con la edad pero en los

hombres la tendencia a elevarse era menor, estas diferencias en relación al sexo y la edad, no se observaron en el FvW (Tabla III).

La Tabla IV muestra la relación entre los valores de fibrinógeno y de FvW plasmáticos y los grupos sanguíneos; aunque no se halló diferencia significativa entre los valores de fibrinógeno de los individuos con diferentes grupos sanguíneos, sí se encontró entre los valores de FvW, con un valor de $p < 0,01$, resultando los valores más altos en el grupo sanguíneo AB, con una diferencia significativa con los valores del grupo O de $p < 0,05$ (ANOVA, Bonferroni); sin embargo, de los 26 casos con más de 150 U/dL, 13 pertenecían al grupo O, 11 al grupo A, 1 al grupo B y 1 al grupo AB.

En 14 individuos se observó agregación plaquetaria espontánea superior a 20% (4 mujeres y 10 hombres) con un promedio de $30,1 \pm 8,3\%$. En la Tabla V se muestran los promedios de los parámetros hemostáticos de las personas con agregación plaquetaria espontánea y se comparan con el resto de la población del estudio. Al tratar de relacionar la agregación plaquetaria con otros parámetros y antecedentes, se encontró que 6 tenían concentraciones de fibrinógeno superiores a 300 mg/dL, 4 tenían FvW por encima de 150 U/dL, 10 tenían un índice de masa

corporal entre 25 y 30 Kg/m² y dos por encima de 30, una persona era fumadora de menos de 6 cigarrillos diarios, 3 habían dejado de fumar desde hacía más de 5 años, 3 tenían antecedentes familiares diabéticos y 9 antecedentes familiares de hipertensión arterial, infarto del miocardio o accidentes cerebrovasculares isquémicos.

DISCUSIÓN

Los hallazgos del presente estudio, mostraron en primer lugar, que ninguno de los individuos estudiados presentó valores de hemoglobina y hematocrito elevados. La leucocitosis también fue infrecuente, sin embargo entre las mujeres se halló un 20% de trombocitosis moderada, que no estaba relacionada con anemia. El resultado más resaltante fue que un porcentaje importante de hombres y sobre todo de mujeres, sin patología cardiovascular demostrable, tenía valores de fibrinógeno mayores de 300 mg/dL. Este valor límite se estableció siguiendo los resultados de Thompson y col. (7) quienes en un estudio prospectivo de dos años de pacientes con angina de pecho, hallaron que aquellos que no sufrieron infarto del miocardio, tenían un promedio de fibrinógeno basal de 300 ± 71 mg/dL de plasma, mientras que aquellos en quienes se produjo un evento oclusivo, habían teni-

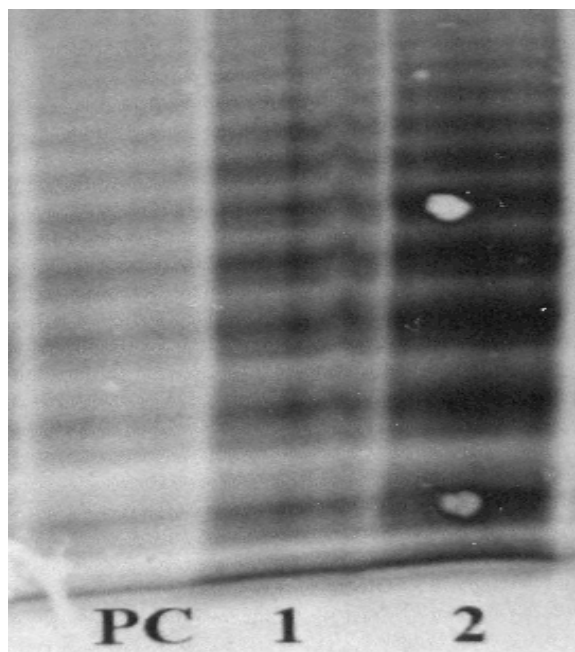


Fig. 1. Análisis de multímeros de Factor Von Willebrand plasmático. PC: Plasma control. Factor Von Willebrand 145 U/dL (1) y 150 U/dL (2).

do valores iniciales de 328 ± 74 mg/dL. Cuando se comparan estos resultados con los del décimo bienio del estudio de Framingham (2), se encuentra que los rangos son bastante semejantes. Estos trabajos al igual que otros estudios prospectivos, coinciden en afirmar, que las concentraciones elevadas de fibrinógeno, constituyen un im-

TABLA II
FRECUENCIA DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS AUMENTADOS EN UNA POBLACIÓN APARENTEMENTE SANA. ESTUDIO FRICVE

| Variabes | Hombres (306) % | Mujeres (41) % | *p |
|--|-----------------------|----------------------|--------|
| Leucocitosis >10.000/ μ L | 3,9 | 5,0 | NS |
| Plaquetas >400x10 ³ / μ L | 7,5 | 20,0 | NS |
| Fibrinógeno >300mg/dL | 42,0 | 65,8 | < 0,01 |
| **FvW >150 U/dL | 12,2 | 15,4 | NS |

*Chi cuadrado (X^2)

** En 181 hombres y 26 mujeres

TABLA III
CONCENTRACIONES DE FIBRINÓGENO Y FACTOR VON WILLEBRAND EN RELACIÓN CON LA EDAD, EN HOMBRES Y MUJERES APARENTEMENTE SANOS. ESTUDIO FRICVE

| Terciles de Edad (Años) | Hombres | | Mujeres | | |
|-------------------------|---------------------|--------------|-------------------------|---------------------|--------------|
| | Fibrinógeno (mg/dL) | FvW (U/dL) | Terciles de Edad (Años) | Fibrinógeno (mg/dL) | FvW (U/dL) |
| 34 – 44 | 286,0 ± 70,0 | 100,0 ± 39,0 | 37 – 45 | 299,0 ± 79,0 | 108,0 ± 35,0 |
| 45 – 55 | 290,0 ± 74,0 | 106,0 ± 46,0 | 46 – 54 | 330,0 ± 120,0 | 114,0 ± 39,0 |
| 56 – 65 | 312,0 ± 81,0 | 113,0 ± 46,0 | 55 – 65 | 371,0 ± 81,0 | 96,0 ± 33,0 |

TABLA IV
RELACIÓN ENTRE LOS GRUPOS SANGUÍNEOS DEL SISTEMA ABO Y LAS CONCENTRACIONES DE FIBRINÓGENO Y FACTOR VON WILLEBRAND EN UNA POBLACIÓN APARENTEMENTE SANA. ESTUDIO FRICVE

| | Grupo sanguíneo | | | | *p |
|---------------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|--------|
| | O | A | B | AB | |
| Frecuencia (%) | 57,4 | 31,4 | 9,0 | 2,2 | |
| Fibrinógeno (mg/dL) | 294,1 ± 79,3 | 294,0 ± 66,9 | 332,8 ± 98,6 | 292,0 ± 50,2 | NS |
| FvW (U/dL) | 97,5 ± 38,0 | 107,7 ± 44,1 | 111,5 ± 26,7 | 142,5 ± 31,8 | < 0,01 |

*ANOVA.

TABLA V
PARÁMETROS HEMOSTÁTICOS EN INDIVIDUOS APARENTEMENTE SANOS CON Y SIN AGREGACIÓN PLAQUETARIA ESPONTÁNEA. ESTUDIO FRICVE

| Grupo | Plaquetas en Sangre Total (x10 ³ /μL) | Agregación Espontánea (%) | Fibrinógeno (mg/dL) | FvW (U/dL) |
|------------------------------------|--|---------------------------|---------------------|--------------|
| Con Agregación Espontánea (n= 14) | 301,0 ± 52,0 | 30,1 ± 8,3 | 309,3 ± 75,3 | 130,9 ± 17,9 |
| Sin Agregación Espontánea (n= 283) | 289,7 ± 78,8 | 0 | 300,8 ± 76,3 | 104,8 ± 43,0 |
| *p | NS | | NS | < 0,0001 |

Los datos representan la Media ± Desviación Estándar.

*t Student para datos no pareados.

portante factor de riesgo coronario y si trasladamos sus conclusiones a la población de este estudio, se podría inferir que entre el 40 y 60% de los individuos, estarían en riesgo de sufrir un problema coronario vasoculoso en los próximos 5 años.

En el estudio PROCAM (3), donde al igual que este trabajo, midieron el fibrinógeno coagulable de acuerdo al método de

Clauss, las diferencias entre los promedios de fibrinógeno de las personas que en un periodo de 6 años sufrieron o no un evento coronario, fueron muy cercanos (288 ± 68 mg/dL y 263 ± 63 mg/dL respectivamente) y si se trasladaran a ese trabajo los presentes resultados, el 66% de las personas de nuestro estudio estaría en riesgo de sufrir un evento coronario.

En un estudio reciente Acevedo y col. (16), encontraron una fuerte asociación entre las concentraciones de fibrinógeno y el infarto del miocardio y no hallaron esta relación cuando el infarto no se incluyó en el análisis de la enfermedad coronaria.

El otro factor de riesgo coronario estudiado fue el FVW el cual se encontró por encima del valor de corte en el 12,2% de los hombres y 15,4% de las mujeres. Este factor también es considerado como un marcador independiente de riesgo coronario y al respecto el estudio ECAT (7) encontró que en aquellos pacientes con angina pectoris que posteriormente sufrieron infarto del miocardio, el FVW era 8,5% más alto que en los que no lo sufrieron ($137,5 \pm 48,8$ U/dL y $124,6 \pm 49,1$ U/dL) y que el riesgo aumentaba a medida que aumentaban las concentraciones del factor. De nuevo al comparar estos valores con nuestros resultados, vemos que el 31% de los hombres y el 8% de las mujeres, tienen el FVW más alto que los individuos del estudio ECAT que sufrieron infarto. El hecho que la distribución de los multímeros sea normal, sugiere una mayor liberación de FVW por el endotelio y una proteólisis plasmática normal de este factor. Es conocido que las personas del grupo sanguíneo O, tienen concentraciones de FVW inferiores a las de los otros grupos (17), incluso pueden tener valores tan bajos como algunos pacientes con Enfermedad de Von Willebrand Tipo 1; los resultados de este trabajo son acordes con ese hallazgo, sin embargo, al separar a los individuos con concentraciones mayores a 150 U/dL, se pierde la relación con los grupos sanguíneos, lo cual sugiere que en ellos la mayor liberación del factor del endotelio hacia el plasma es debida a otras causas no relacionadas con los grupos del sistema ABO.

Mientras el fibrinógeno tiene un papel fundamental en la formación del coágulo de fibrina, el FVW juega un papel crucial en la formación del trombo plaquetario en el si-

tio donde se produce la lesión de la capa íntima de la pared arterial y es por ello que una de las estrategias que se está considerando en la prevención de trombosis arteriales, está dirigida a producir agentes que inhiban la interacción del FVW y el colágeno subendotelial (18). Tanto este factor como el fibrinógeno, son proteínas de reacción aguda, que pudieran estar elevadas como respuesta a un proceso infeccioso o inflamatorio ya sea agudo o crónico. Aunque doce hombres y dos mujeres de este estudio, presentaron leucocitosis moderada, que pudiera obedecer a un proceso infeccioso y de ellos 8 tenían el fibrinógeno incrementado, la baja frecuencia de esta alteración hace que no constituya una influencia importante en los resultados de los factores hemostáticos, sin embargo ello no descarta la existencia de un proceso inflamatorio en la pared vascular, que como es sabido juega un importante papel en el desarrollo de la placa arterioesclerótica y por ende en los fenómenos trombóticos arteriales (19, 20).

El hallazgo de 14 individuos con hiperactividad plaquetaria (agregación espontánea), también merece ser comentado. Las plaquetas constituyen con el FVW y el colágeno subendotelial, los tres pilares más importantes en que descansa la hemostasis primaria. La solución de continuidad en la capa endotelial del vaso sanguíneo, da inicio a una serie de fenómenos plaquetarios entre los que se incluyen su adhesión al subendotelio, activación y finalmente la agregación, dando lugar a la formación del trombo primario o plaquetario, que sella localmente la herida. En condiciones normales las plaquetas fluyen libremente en la corriente sanguínea sin activarse y sólo cuando hay una patología presente se activan como en el caso de la arterioesclerosis, ciertos procesos infecciosos bacterianos o virales, toxinas, etc., dando lugar a la formación de pequeños trombos que pueden embolizar y dependiendo de su tamaño van o

no a ocluir los vasos sanguíneos, principalmente arteriales. Una de las maneras de determinar si existe hiperactividad plaquetaria, es la investigación de la existencia de agregación espontánea. En el estudio HAPARG (21), Beddin y col., concluyeron que la agregación plaquetaria espontánea también constituía un factor de riesgo coronario. A su vez Fusegawa y col. (11) hallaron correlación entre la agregación plaquetaria espontánea y las concentraciones de fibrinógeno y FVW. El pequeño número de casos aquí presentados, hace difícil establecer correlaciones, sin embargo si se halló una diferencia estadística significativa entre sus concentraciones de FVW y las del resto de la población estudiada.

Tomando como referencia los resultados de otros estudios prospectivos sobre factores de riesgo coronario, se podría asumir que una importante proporción de la población aparentemente sana, aquí estudiada, tiene concentraciones de fibrinógeno y FVW que la colocan en situación de riesgo coronario. Dada la disparidad del tamaño de las muestras, es difícil, aún cuando las diferencias estadísticas fueron significativas, hacer conclusiones acerca de los resultados según el sexo, aunque Kannel y col. (2) también hallaron mayores concentraciones de fibrinógeno en las mujeres. Sin embargo, la finalidad ulterior de este estudio es conocer si los factores de riesgo de los pobladores de países desarrollados, son los mismos de la población venezolana, si inciden en la misma forma o si existen otros factores que modifican su efecto, por ello es necesario conocer la evolución de estos individuos para una mejor interpretación de los hallazgos de este estudio basal.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo ha sido realizado con financiamiento de FONACIT a través del proyecto N° G-97000701

El grupo de trabajo del estudio FRICVE, está constituido además por los siguientes investigadores: Virginia Fernández del Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette", Facultad de Medicina, LUZ; Alvaro Rodríguez, Amparo Gil, Zoila Carvajal y Ulf Lundberg del Centro de Medicina Experimental del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas; Mercedes Mijares, Raul Espinosa y Elena Nagy del Hospital "Miguel Pérez Carreño" del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, Caracas; Elsy de Roa del Hospital "José Ignacio Baldó", Caracas; Enriqueta Coll-Sengrona del Laboratorio Clínico Biointegral-Coagulab, Puerto La Cruz, Venezuela.

REFERENCIAS

1. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller G J, Chakrabarti RR, North WRS, Haines AP, Stirling Y, Imeson JD, Thompson SG. Haemostatic function and ischaemic heart disease: Principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2:533-537.
2. Kannel WB, Wolf Pa, Castelli W P, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham Study. *JAMA* 1987; 258: 1183-1186.
3. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assman G, van de Loo J. Fibrinogen and Factor VII in the prediction of coronary risks: Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 54-59.
4. ECAT Angina Pectoris Study Group: ECAT Angina Pectoris Stud: Baseline associations of haemostatic factors in 3000 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography. *Eur Heart J* 1993; 14: 8-17.
5. Wolf P A, D'Agostino RB, Kannel W B, Bonila R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988; 259: 1025-1029.
6. Stokes J 3rd, Kannel WB, Wolf PA, D'Agostino RB, Cupples LA. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study-30 years follow-up. *Hypertension* 1989; 13: 113-118.

7. **Thompson SG, Kienast J, Pyke S, Haverkate F, van de Loo J.** For the European Concerted action of Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 635-641.
8. **Dominiczak MM.** Risk factors for coronary disease: The time for a paradigm shift? *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 907-919.
9. **Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Sharret R, Heiss G, Sorlie P, Szklo M, Howard G, Evans GW.** Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 38-47.
10. **Breddin HK, Lippold R, Bittner M, Kirchmaier CM, Krzywanek HJ, Michaelis J.** Spontaneous platelet aggregation as a predictive risk factor for vascular occlusions in healthy volunteers? Results of the HAPARG Study. Hemostatic parameters as risk factors in healthy volunteers. *Atherosclerosis* 1999; 144: 211-219.
11. **Fusegawa Y, Goto S, Handa S, Kawada T, Ando Y.** Platelet spontaneous aggregation in platelet rich plasma is increased in habitual smokers. *Thromb Res* 1999; 93: 271-278.
12. **Méndez H, Méndez MC.** Sociedad y estratificación. Método Graffar Méndez-Castellano. Caracas, Venezuela. 1994.
13. **Clauss A.** Gerinnungsphysiologische. Schnellmethode zur bestimmung des fibrinogens. *Acta Haemat* 1957; 17:237-246.
14. **Laurell CB.** Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. *Anal Biochem* 1966; 85: 31X-32X.
15. **Miller MA, Palasecak JE, Thompson MR, Martelo O.** A modified SDS agarose gel method for determining factor VIII von Willebrand Factor multimers using commercially available reagents. *Thromb Res* 1985; 39: 377-780.
16. **Acevedo M, Foody JM, Pearce GL, Sprecher DL.** Fibrinogen: Associations with cardiovascular events in an outpatient clinic. *Am Heart J* 2002; 143:277-282.
17. **Blomback M, Eneroth, Anderson O, Anvret M.** On laboratory problems in diagnosing mild von Willebrand 's disease. *Am J Hemat* 1992; 40: 117-120.
18. **Barnes CS, Krafft B, Frech M, Hofmann UR, Papendieck A, Dahlems U, Gellissen G, Hoylaerts MF.** Production and characterization of saratin, an inhibitor of von Willebrand Factor-dependent platelet adhesion to collagen. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 337-348.
19. **Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH.** Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.
20. **Moreno PR, Purushotham KR, Fuster V, O'Connor WN.** Intimomedial interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2002; 105: 2501-25011.