

---

---

## **Relación entre el nivel socioeconómico y hábitos de vida, con el fibrinógeno y el factor von Willebrand en venezolanos sanos y con cardiopatía isquémica.**

*Álvaro Rodríguez-Larralde<sup>1</sup>, Mercedes E. Mijares<sup>2</sup>, Elena Nagy<sup>2</sup>, Raul Espinosa<sup>3</sup>, Elena Ryder<sup>4</sup>, María P. Diez-Ezward<sup>4</sup>, Enrique Torres<sup>4</sup>, Enriqueta Coll-Sangrona<sup>5</sup>, Elsy Rodríguez-Roa<sup>6</sup>, Zoila Carvajal<sup>1</sup>, Ulf Lundberg<sup>1</sup>, Gilberto Campos<sup>4</sup>, Amparo Gil<sup>1</sup> y Carmen L. Arocha-Piñango<sup>1</sup>, en nombre del Grupo FRICVE.*

<sup>1</sup>Centro de Medicina Experimental, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas. <sup>2</sup>Hospital Miguel Pérez Carreño, Banco de Sangre, Caracas.

<sup>3</sup>Hospital Miguel Pérez Carreño, Servicio de Cardiología, Caracas.

<sup>4</sup>Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo. <sup>5</sup>Hospital Luis Razetti, Barcelona y <sup>6</sup>Hospital J.I. Baldo, Caracas, Venezuela. Correo electrónico: arodrigu@ivie.ve

**Palabras clave:** Fibrinógeno, factor von Willebrand, nivel socioeconómico, Enfermedad Cardiovascular Isquémica.

**Resumen.** Estudios epidemiológicos en Europa, EEUU y Japón, han revelado una relación inversa entre la concentración de fibrinógeno y del factor von Willebrand con el nivel socioeconómico. En este trabajo se presentan los resultados de la relación entre el fibrinógeno y el factor von Willebrand con el nivel socioeconómico, los hábitos tabáquicos, alcohólicos, actividad física y la edad, en una población venezolana aparentemente sana de 978 hombres y 968 mujeres (grupo control), y en 172 hombres y 78 mujeres con Enfermedad Cardiovascular Isquémica. Se consideró factor de riesgo comportamiento para niveles altos de fibrinógeno y factor von Willebrand, la presencia de uno o más de los siguientes hábitos: ser fumador o ex-fumador de menos de 5 años, no ingerir alcohol o ingerirlo en exceso, y el tener una actividad física muy limitada. En los controles, la edad tuvo un efecto significativo y positivo sobre las dos variables hemostáticas, en ambos sexos. En relación al efecto del nivel socioeconómico, se observó una tendencia en ambas variables de mostrar las concentraciones más altas en los niveles más bajos, sólo significativa en las mujeres. En cambio, el factor de riesgo comportamiento no tuvo un efecto significativo sobre ninguna de las dos variables. En los pacientes, la edad no tuvo efecto sobre ninguna de las variables, el factor de riesgo comportamiento

tuvo un efecto significativo positivo sólo sobre el fibrinógeno de los hombres, y el nivel socioeconómico sólo tuvo efectos significativos en la concentración de fibrinógeno de las mujeres: valores altos en niveles socioeconómicos bajos. Se recomienda continuar con estos estudios para entender mejor la relación entre el nivel socioeconómico, las variables hemostáticas y la incidencia de Enfermedad Cardiovascular Isquémica.

### **Relation between socioeconomic levels and life style with fibrinogen and von Willebrand factor in Venezuela.**

*Invest Clin 2004; 45(4): 157 - 168*

**Key words:** Fibrinogen, von Willebrand factor, socioeconomic level, Coronary Heart Disease.

**Abstract.** Previous studies in Europe, USA and Japan have revealed an inverse relationship between socioeconomic levels and fibrinogen concentration. Similar results have been reported in a smaller number of studies for concentrations of von Willebrand factor. In this opportunity we present results on the relationship between smoking, drinking, physical activity, age and socioeconomic level on fibrinogen and von Willebrand factor concentrations in a Venezuelan sample. The Control population consisted of 978 men and 968 women. Patients with Coronary Heart Disease were 172 males and 78 females. The presence of one or more of the following conditions: smoking or less than 5 years of having quit, non drinkers or drinking in excess, and a reduced physical activity, was considered a health related risk factor for high levels of these two haemostatic variables. Our results indicate that in Controls, the socioeconomic level had a significant effect on fibrinogen and von Willebrand factor levels, only in women: those of lower socioeconomic levels had the highest concentrations. This difference was maintained when age was taken into account. Health related behaviors had no significant effect on either variable. In Patients, age had no effect on either variable. The health behavior risk factor had a significant effect only on fibrinogen of male patients, and socioeconomic level had a significant effect only on the fibrinogen of female patients. More studies in Venezuela are recommended, in order to increase our knowledge on the relationship between socioeconomic levels, haemostatic markers and the occurrence of Coronary Heart Disease.

*Recibido: 29-03-2004 Aceptado: 09-09-2004.*

### **INTRODUCCIÓN**

Los factores de riesgo tradicionales como hipertensión arterial, hiperglicemia e hiperlipidemia sólo explican aproximadamente la mitad de los problemas cardiovas-

culares isquémicos. Se ha invocado que ciertos factores hemostáticos como el fibrinógeno (Fg), el factor VII, el factor VIII, el factor von Willebrand (FvW), el activador tisular del plasminógeno, el inhibidor del activador del plasminógeno, etc., están invo-

lucrados en el desarrollo de esta patología, de los cuales uno de los más estudiados es el Fg (1-10).

Estudios epidemiológicos han demostrado que existe una relación entre el nivel socioeconómico (NSE) y la incidencia de Enfermedad Cardiovascular Isquémica (ECI) (11-17). Algunos de estos estudios han mostrado una estrecha relación entre la concentración del Fg y del FvW con el NSE, la presión en el trabajo, el grado ocupacional y el número de personas que habitan en la vivienda (17-35).

La mayoría de estos trabajos han sido realizados en países de Europa (17-22, 24-26, 30-35), existiendo sólo uno en la población de Japón (28), uno en la surafricana (23) y uno en E.E.U.U. (27). Dado lo anteriormente expuesto y el hecho de haber un solo estudio conocido en la población de Latinoamérica (36-39), donde las condiciones culturales, económicas y sociales son muy diferentes a las de los países mencionados, decidimos estudiar estos dos parámetros (Fg y FvW) en relación con el NSE, como parte de un estudio multicéntrico sobre parámetros hemostáticos y ECI que se está realizando en Venezuela (35-38).

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

La población estudiada estuvo constituida por:

- 978 hombres y 968 mujeres aparentemente sanos, de diferentes estratos socioeconómicos (grupo control), a los cuales se les realizó una historia que, además de los parámetros clínicos, incluyó una encuesta sobre características de la vivienda, zona en que se encontraba ésta, profesión, salario familiar y número de personas que dependían del sujeto en estudio. Con estos datos se le asignó a cada individuo un NSE, siguiendo la metodología de Méndez

Castellanos y Méndez (39) basado en el método de Graffar (40, 41). Se consideraron 5 niveles socioeconómicos: el 1, el de condiciones más favorables, y el 5, el de condiciones menos favorables. La encuesta también consideró los hábitos tabáquicos, alcohólicos y la actividad física de cada participante.

- 172 hombres y 78 mujeres con ECI que asistían a la Consulta de Cardiología del Hospital Miguel Pérez Carreño de Caracas a los cuales se les hizo la misma Historia Clínica y encuesta que se realizó con los individuos sanos, más una Historia Cardiovascular y una exploración funcional que incluyó electrocardiograma de reposo y de esfuerzo, y cateterismo cardíaco.

El Fg se cuantificó por el método gravimétrico (42) y el FvW por el método de Laurell (43) utilizando un anti-suero anti-von Willebrand preparado en el Centro de Medicina Experimental del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Venezuela.

La presencia de uno o más de los siguientes hábitos: el ser fumador o ex fumador con menos de cinco años de haber dejado el hábito, no ingerir alcohol, o ingerirlo en exceso (más de 30 unidades por semana; 1 unidad equivale a 60 mL de una bebida de 40° de alcohol), o tener una actividad física muy limitada, se cuantificó como un factor de riesgo de comportamiento para altos niveles de Fg y FvW. Mediante un análisis de regresión por pasos ("forward", con un nivel de significación de 0,05) (44) se determinó si la edad y este factor de riesgo influían sobre los niveles de Fg y de FvW. Con una prueba t de Student, y también con una regresión por pasos, se estudió la influencia del NSE sobre las variables consideradas. El análisis se realizó con el paquete estadístico Statgraphics.

## RESULTADOS

En el grupo control se estudiaron un total de 1946 individuos, sin embargo la información no estuvo completa en todos, y por ello se observa una diferencia en número para cada variable. Se excluyeron 7 hombres y 5 mujeres por presentar simultáneamente valores de Fg mayores de 5 g/L y edades menores a los 50 años, y 11 hombres y 4 mujeres por presentar valores de FvW menores de 45%.

Las características del grupo control se presentan en la Tabla I. La edad promedio de las mujeres (43,22 años) resultó ser ligeramente mayor a la de los hombres (42,24 años,  $p < 0,02$ ), y los niveles de Fg de aquéllas, significativamente más altos que los de éstos ( $p < 0,001$ ). No hubo diferencias significativas entre ambos sexos con respecto al FvW. Se observó que de la población masculina, 305 (32%) tenían niveles de Fg mayores a 3,2 g/L y 84 (9,8%) tenían el FvW mayor de 180%; de las mujeres, 549 (58,3%) tenían el Fg mayor de 3,2 g/L y 72 (9,1%), el FvW mayor de 180%; además 89 hombres (10,4%) y 61 mujeres (7,7%) tenían valores de FvW menores de 60%, y en 121 hombres (12,7%) y 45 mujeres (4,8%), el Fg fue menor de 2,2 g/L (Tabla II).

Cuando en este grupo de individuos aparentemente sanos se estudió el efecto conjunto del factor de comportamiento y de la edad sobre los niveles de Fg y de FvW, mediante la regresión por pasos, sólo resultó significativo el efecto de la edad; por ello no se tomó en consideración el factor de riesgo comportamiento en el análisis del efecto del NSE sobre las dos variables consideradas. Las Tablas III y IV muestran los niveles de Fg y FvW respectivamente, de acuerdo al sexo y al NSE, donde los niveles 1 y 2 (NSE alto), por un lado, y 4 y 5 (NSE bajo), por otro, se unieron por el escaso número de participantes en ellos. Se encontró que en los hombres no había diferencias

significativas para el Fg, entre los distintos niveles, en cambio en las mujeres hubo diferencias significativas entre todas las comparaciones posibles, siendo el NSE 4-5 el que mostró los valores de Fg más elevados ( $p < 0,001$ ). Estas diferencias se mantuvieron al eliminar el efecto de la edad. Dentro de cada NSE, las mujeres mostraron valores de Fg significativamente mayores que los hombres.

Con respecto al FvW se observó que en los hombres, los valores más elevados estaban en el NSE 4-5, pero las diferencias no resultaron ser significativas. En las mujeres, en cambio, se observó la misma tendencia que con el Fg, siendo los valores del nivel 4-5 significativamente más elevados que los del 1-2 ( $p < 0,001$ ), y que los del 3 ( $p < 0,05$ ). Esta tendencia se mantuvo al tomar en cuenta la edad. Las diferencias según el sexo no fueron significativas en ninguno de los NSE.

Las características poblacionales, de acuerdo al sexo, en el grupo de cardiopatas, se observan en la Tabla I. Estos tenían edades significativamente mayores a las de la población sana: 53,49 años los varones y 53,76 las hembras. Los hombres cardiopatas mostraron valores de Fg y FvW significativamente más altos que los de los sanos, mientras que las mujeres cardiopatas mostraron el índice de masa corporal (IMC), la tensión sistólica y el Fg, más altos que las sanas. En la tabla II se observa que sólo 7 hombres cardiopatas (4,1%) tenían Fg menor a 2,2 g/L, y 104 (61,2%) tenían valores mayores a 3,2 g/L, mientras que en las mujeres cardiopatas, 5 (6,5%) y 50 (64,9%) tenían valores menores de 2,2 y mayores de 3,2 g/L respectivamente. Con respecto al FvW, 9 hombres (5,5%) y 10 mujeres (13,7%) presentaron valores menores a 60%, y 22 hombres (13,3%) y 5 mujeres (6,9%), valores mayores a 180%. Al comparar estas proporciones entre mujeres sanas y cardiopatas, no se observaron diferencias

**TABLA I**  
**CARACTERÍSTICAS FÍSICAS Y HEMOSTÁTICAS EN INDIVIDUOS SANOS Y EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA ISQUÉMICA (E.C.I.)**

	Hombres			Mujeres		
	Sanos		E.C.I.	Sanas		E.C.I.
	N	$\bar{X} \pm d.t.$ (min-max)	$\bar{X} \pm d.t.$ (min-max)	N	$\bar{X} \pm d.t.$ (min-max)	$\bar{X} \pm d.t.$ (min-max)
Edad (años)	978	42,2 ± 9,7 (18-79)	53,5 ± 8,64 (34-77)	968	43,2 ± 10,83 (18-81)	53,8 ± 7,95 (37-71)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	939	27,0 ± 3,9 (16,85-46,37)	26,5 ± 3,39 (19,16-36,65)	905	26,5 ± 4,64 (16,55-50,14)	28,2 ± 5,66 (18,97-45,88)
TAS (mm Hg)	898	125,5 ± 14,4 (90-200)	126,6 ± 19,7 (90-200)	828	122,1 ± 19,11 (80-210)	130,9 ± 23,3 (80-210)
TAD (mm Hg)	897	77,9 ± 9,82 (40-120)	77,7 ± 12,29 (50-110)	828	77,5 ± 12,58 (40-120)	79,7 ± 13,91 (60-110)
Fg (g/L)	953	2,9 ± 0,68 (1,02-5,40)	3,4 ± 0,77 (1,56-5,66)	941	3,4 ± 0,77 (1,00-6,40)	3,6 ± 0,89 (1,68-5,90)
FvW (%)	856	111,5 ± 50,44 (45-320)	127,2 ± 73,62 (40-560)	793	112,1 ± 51,83 (45-520)	109,0 ± 52,57 (30-310)

IMC = índice de masa corporal. TAS = tensión arterial sistólica. TAD = tensión arterial diastólica. N = número de individuos.  $\bar{X}$  = promedio. d.t. = desviación típica. max = valor máximo. min = valor mínimo. ns = no significativo. p<sub>1</sub> = significancia de la comparación entre hombres sanos y con E.C.I. p<sub>2</sub> = significancia de la comparación entre mujeres sanas y con E.C.I.

**TABLA II**  
**FRECUENCIA DE VALORES DE FIBRINÓGENO Y FACTOR VON WILLEBRAND EN INDIVIDUOS SANOS Y PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA ISQUÉMICA (E.C.I.)**

Variable	Hombres		Mujeres	
	Sanos		Sanas	
	N (%)	E.C.I. N (%)	N (%)	E.C.I. N (%)
Fg ≥ 3,2 g/L	305 (32)	104 (61,2)	549 (58,3)	50 (64,9)
Fg ≤ 2,2 g/L	121 (12,7)	7 (4,1)	45 (4,8)	5 (6,5)
FvW ≥ 180%	84 (9,8)	22 (13,3)	72 (9,1)	5 (6,9)
FvW ≤ 60%	89 (10,4)	9 (5,5)	61 (7,7)	10 (13,7)

ns = no significativo. p<sub>1</sub> = significancia de la comparación entre hombres sanos y con E.C.I. p<sub>2</sub> = significancia de la comparación entre mujeres sanas y con E.C.I.

**TABLA III**  
**VALORES DE FIBRINÓGENO (g/L) EN INDIVIDUOS SANOS Y PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA ISQUÉMICA (E.C.I.), SEGÚN SEXO Y NIVEL SOCIOECONÓMICO**

NSE	Hombres				Mujeres					
	Sanos		E.C.I.		Sanas		E.C.I.			
	N	$\bar{X} \pm d.t.$	N	$\bar{X} \pm d.t.$	N	$\bar{X} \pm d.t.$	N	$\bar{X} \pm d.t.$		
1-2	242	2,92 ± 0,67	12	3,39 ± 0,86	ns	116	3,11 ± 0,66	2	4,29 ± 1,60	-
3	381	2,91 ± 0,69	53	3,34 ± 0,72	< 0,001	261	3,28 ± 0,73	11	3,01 ± 0,76	ns
4-5	320	2,92 ± 0,69	102	3,48 ± 0,80	< 0,001	521	3,48 ± 0,79	62	3,68 ± 0,86	ns

N = número de individuos.  $\bar{X}$  = promedio. d.t. = desviación típica. ns = no significativo. “.” = no se realizó la prueba. p<sub>1</sub> = significancia de la comparación entre hombres sanos y con E.C.I. p<sub>2</sub> = significancia de la comparación entre mujeres sanas y con E.C.I.

**TABLA IV**  
**VALORES DE FvW (%) EN INDIVIDUOS SANOS Y PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA ISQUÉMICA (E.C.I.), SEGÚN SEXO Y NIVEL SOCIOECONÓMICO**

NSE	Hombres				Mujeres					
	Sanos		E.C.I.		Sanas		E.C.I.			
	N	$\bar{X} \pm d.t.$	N	$\bar{X} \pm d.t.$	N	$\bar{X} \pm d.t.$	N	$\bar{X} \pm d.t.$		
1-2	216	108,98 ± 47,91	11	108,7 ± 28,65	ns	82	100,73 ± 38,27	2	92,5 ± 24,75	-
3	337	113,94 ± 52,94	52	136,2 ± 78,11	ns	198	108,39 ± 49,9	10	100,5 ± 52,38	ns
4-5	258	114,49 ± 51,25	99	124,6 ± 75,24	ns	443	116,07 ± 55,65	59	111,9 ± 54,17	ns

N = número de individuos.  $\bar{X}$  = promedio. d.t. = desviación típica. ns = no significativo. “.” = no se realizó la prueba. p<sub>1</sub> = significancia de la comparación entre hombres sanos y con E.C.I. p<sub>2</sub> = significancia de la comparación entre mujeres sanas y con E.C.I.

significativas, en cambio entre los hombres, hubo diferencias en tres de las cuatro categorías: hubo una mayor proporción de hombres cardiopatas con Fg mayor de 3,2 g/L y una mayor proporción de hombres sanos con Fg menor de 2,2 g/L y con FvW menor de 60%.

En los pacientes con ECI, la edad no tuvo efecto significativo sobre ninguna de las dos variables consideradas, mientras que el factor de riesgo comportamiento resultó significativo sobre el Fg en el sexo masculino. El Fg de hombres sin ninguno de los hábitos de riesgo fue de 3,12 g/L, en cambio, en hombres con alguno de los hábitos descritos anteriormente, subió a 3,5 g/L ( $p < 0,01$ , Datos no mostrados). Las Tablas III y IV muestran la distribución del Fg y del FvW por sexo y NSE, respectivamente. Al estudiar el efecto del NSE sobre estas variables, sólo se encontró un efecto significativo ( $p < 0,01$ ) en el Fg de las mujeres con ECI: aquéllas pertenecientes a los niveles 4 y 5 tenían Fg (3,68 g/L) más elevado que el de las pertenecientes a NSE 3 (3,01 g/L). Es de hacer notar que las únicas 2 mujeres de los estratos 1 y 2 tenían valores de Fg más altos que las de los otros grupos (Tabla III), pero no se hizo la comparación por el número tan reducido de observaciones. No se observaron diferencias significativas entre sexo en ninguno de los NSE para estas dos variables. Al comparar los hombres sanos con los que tienen ECI, se observó que éstos tenían niveles de Fg significativamente superiores a los hombres sanos en el nivel 3 y el nivel 4-5. Las diferencias no fueron significativas al hacer las comparaciones entre mujeres. Las comparaciones correspondientes para el FvW tampoco resultaron ser significativas.

## DISCUSIÓN

Una asociación entre pobreza y alta incidencia de ECI y sus factores de riesgo ha

sido reportada en la literatura (11-17). Por otra parte se ha postulado que una concentración alta de Fg podría servir como marcador de varias alteraciones metabólicas relacionadas con ECI (5, 18, 26). Por ello es recomendable estudiar los factores que influyen sobre la concentración de Fg y otras variables hemostáticas, como el FvW. Entre estos factores, el NSE aparece como uno importante (17-34).

En el estudio Whitehall II realizado en el Reino Unido, se observó una relación inversa entre el NSE y el Fg, así como con las variables relación cintura-cadera, triglicéridos y glucosa postcarga. Los hábitos tabáquicos, el consumo de alcohol y la actividad física contribuyeron en aproximadamente 10% de esta relación (19). Esta observación junto con otras parecidas (20), sugieren que las diferencias en los niveles de Fg y de ECI entre los distintos NSE podrían deberse a diferencias en las conductas relacionadas con la salud, como el fumar, el beber y la actividad deportiva.

En otro estudio realizado en el Reino Unido (26), se observó una mayor concentración de Fg, pero no de otras variables hemostáticas, en empleados públicos de niveles socioeconómicos bajos, al compararlos con los de niveles altos, encontrándose una asociación independiente con hábitos tabáquicos y nivel del empleo. Por otra parte, la presión laboral contribuyó sustancialmente en la explicación de las diferencias en la concentración de Fg observadas en los distintos escalafones de empleo, sin encontrarse relación con la actividad física.

En el estudio MONICA realizado en la ciudad de Glasgow, se encontró asociación inversa entre los niveles de Fg y la clase social (21), y la misma asociación se encontró en Suecia, entre la concentración de Fg y el nivel ocupacional, y entre el Fg y el número de personas en la vivienda (22).

En Copenhague se encontró que había asociación positiva independiente de los ni-

veles de Fg con los hábitos tabáquicos, la clase social y el colesterol LDL y HDL (24). En Finlandia se estudió la asociación entre el NSE (medido por años de educación y el presupuesto familiar) y factores de riesgo para Enfermedad Cardiovascular Isquémica; se encontró una relación inversa entre el Fg y el NSE en ambos sexos, la cual se desvaneció en varones, pero no en las hembras, al corregir por hábitos tabáquicos (17).

En otro estudio realizado en Finlandia en 2011 hombres con edades de 42, 48, 54 y 62 años, sobre los que se tenía información de Fg, consumo de alcohol, índice de masa corporal, actividad física, tabaquismo, consumo de café, HDL, LDL, contaje leucocitario y signos de Enfermedad Cardiovascular Isquémica, hipertensión, diabetes o enfermedad cerebro vascular previa, se encontró que después de ajustar por la edad, existía una asociación inversa entre el Fg y cuatro índices socioeconómicos: ingresos, educación, nivel ocupacional y posesiones materiales. Cuando se estudió el efecto conjunto del NSE durante la infancia y el presente, se encontró que aquéllos que estaban en desventaja en ambos períodos tenían los niveles de Fg más altos, sin embargo en aquéllos que habían mejorado su situación económica en la edad adulta, no se observó la influencia del NSE que se tenía en la infancia sobre el Fg (29). En cambio, Brumer y col. (18) encontraron que factores que actúan a lo largo de la vida parecerían influir en los niveles de Fg, y de esta forma, en el riesgo de ECI.

En E.E.U.U. un estudio realizado en mujeres para ver la asociación entre diferentes aspectos sociales y el Fg, como factor de riesgo de la ECI, demostró que había asociación entre los niveles de Fg y los factores sociales, incluso después de controlar otros factores de riesgo, indicando nuevamente que la relación del riesgo a ECI y NSE puede estar mediada a través de los niveles del Fg (27).

En Japón se observó lo mismo, un aumento del Fg plasmático asociado a bajos niveles de empleo y de educación, que se mantuvo después de ajustar por edad, índice de masa corporal, relación cintura/cadera, talla, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física en descanso y presión sistólica (29).

En Dinamarca, Moller y col. (31) estudiaron 504 hombres, a los 40 y a los 51 años de edad. Encontraron una asociación negativa significativa entre la clase social y el Fg, talla reducida, tabaquismo, inactividad física durante el descanso, presión laboral, el vivir solo y una actividad social reducida. En este estudio no se observó la estrecha relación entre clase social y factores de riesgo para ECI que se ha reportado en diferentes países durante los últimos 10-15 años.

En el estudio SHEEP realizado en Estocolmo, en hombres y mujeres con edades entre 45 y 70 años, con el fin de detectar asociación entre las características laborales y la concentración de Fg, encontraron una relación inversa entre ésta y condiciones laborales adversas, especialmente en las mujeres (25). En otro estudio realizado en Estocolmo, en mujeres con edades entre 30 y 65 años, también encontraron una relación inversa entre los niveles de Fg y el NSE, medido éste a través del nivel educativo (33).

En Sur Africa (23) se efectuó un estudio entre varones con edades entre los 15 y 20 años, de los grupos étnicos blancos, de clase media, negros, de zona urbana y rural, hindúes y mestizos, de clases alta y baja. Tanto la prevalencia de ECI como los factores de riesgo correspondientes, entre ellos los niveles de Fg, fueron mayores en los hindúes, en los mestizos y en los blancos, al compararlos con los negros. En general, los factores de riesgo para ECI fueron peores en las clases socioeconómicas más elevadas, y en las zonas urbanas, resultados opuestos a lo reportado por otros autores (15,16).

En el Reino Unido, en cambio, Cook y col., estudiando niños con edades entre 10 y 11 años, no encuentran relación entre el Fg y el Factor VII, con factores sociales (34).

Con respecto al FvW, Kumari y col. (32) analizaron el papel de éste con la relación entre clase social y Enfermedad Cardiovascular Isquémica, basados en el estudio Whitehall II, en Inglaterra. Utilizaron el nivel del empleo como indicador socioeconómico, y encontraron una relación inversa entre el nivel del empleo y el FvW, persistiendo la relación cuando se eliminaron del análisis a los no fumadores y a los participantes con un pobre estado de salud. La diferencia en FvW entre el nivel de empleo mayor y el menor fue de 8,9 UI/dL para los hombres y 6,9 UI/dL para las mujeres. Se encontró además que el FvW estaba asociado al Fg y a la glicemia postprandial. También fue aparente la asociación con el tabaco y el alcohol. El tabaquismo mostró un umbral, de tal manera que solo los hombres que fumaban más de 21 cigarrillos al día, mostraban un aumento significativo de los niveles de FvW. Estos datos son consistentes con la hipótesis de que la función endotelial podría explicar parcialmente las diferencias socioeconómicas en la incidencia de Enfermedad Cardiovascular Isquémica (32).

Wamala y col. (33), en el estudio con mujeres de Estocolmo antes mencionado, también encontraron una relación inversa entre la concentración de FvW y los niveles educativos.

En el presente trabajo se confirma lo reportado por diferentes autores (35-37, 45), en el sentido de que las mujeres del grupo control tienen valores de Fg significativamente mayores que los de los hombres, tanto en la población general, como dentro de los diferentes NSE. Esta diferencia sexual no se observó con el FvW, y tampoco se observó en el grupo de pacientes, ni para el Fg, ni para el FvW. En éstos, el aumento del

Fg con respecto a los controles, es mayor en los hombres que en las mujeres, y por ello las diferencias sexuales disminuyen. Aparentemente, las mujeres están protegidas, parcialmente, a través de las hormonas sexuales (18), del riesgo a ECI debido a un Fg elevado. Es interesante destacar que los hábitos tabáquicos, alcohólicos y de actividad física, reportados en la literatura como factores de riesgo para altos niveles de Fg y de FvW, sólo mostraron su efecto en nuestro estudio, sobre el Fg en varones con ECI, estando ausente en los sanos y las pacientes femeninas. Es posible que la amplia gama etaria de los controles pueda explicar parcialmente estos resultados.

En los controles encontramos una tendencia significativa en las mujeres de los NSE más bajos, a mostrar valores más altos tanto de Fg como de FvW, que los de mujeres de niveles más elevados, como se ha reportado en la literatura. Sin embargo, en los hombres de las distintas clases sociales no se observaron diferencias significativas para ninguna de las dos variables. La misma tendencia de las mujeres sanas se observó en las cardiópatas, pero la diferencia fue significativa sólo para el Fg, posiblemente por el reducido tamaño de la muestra.

La relación entre la concentración de Fg y el NSE parece ser más fuerte en las mujeres, como lo muestran otros estudios. Así, Brunner y col. (18), encontraron una mayor diferencia en la concentración de Fg entre los dos extremos de la escala socioeconómica, en mujeres que en hombres, y Woodward y col. (21) observaron que la relación entre NSE y Fg desaparece en los hombres, pero no en las mujeres, al ajustar por hábitos tabáquicos.

En conclusión, el NSE está asociado a una serie de variables psicosociales, como las relaciones con otras personas dentro y fuera del hogar, la presión laboral, etc. Estos factores parecen estar influyendo sobre el sistema hemostático (22), explicando

parcialmente la relación inversa entre Fg y NSE. Es fácil inferir que en Venezuela, y en general en muchos países en vía de desarrollo, donde la desorganización social en los niveles socioeconómicos bajos es grande, los factores psicosociales son muy adversos para la mujer, frecuentemente responsable de la unidad familiar, explicando en parte nuestros resultados. Es necesario continuar estos estudios en Venezuela y otros países de Latinoamérica, con el fin de aumentar el conocimiento sobre la relación existente entre NSE, factores hemostáticos y Enfermedad Cardiovascular Isquémica, y eventualmente poder pronosticar un evento cardiovascular en personas con niveles de Fg y/o FvW en el cuartil más alto de la distribución correspondiente, e indicar medidas higiénicas de prevención tales como dietas y ejercicios.

#### AGRADECIMIENTOS

Este estudio se realizó con fondos del FONACIT, Venezuela, proyecto G-97000701.

#### INTEGRANTES DEL PROYECTO FRICVE

- Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, MCT, Caracas. Centro de Medicina Experimental: Carmen L. Arocha-Piñango, Coordinadora, Álvaro Rodríguez Larralde.
- Hospital Miguel Pérez Carreño, IVSS, Caracas. Banco de Sangre: Elena Nagy, Mercedes Mijares, Armando Cova. Cardiología: Raúl Espinosa. Nutrición: M. Yilales.
- Hospital José Ignacio Baldó, Caracas: Elsy Rodríguez-Roa.
- Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad del Zulia, Maracaibo: Elena Ryder, Coordinadora Adjunta, Maria Diez-Ewald, Enrique Torres, Melvis de Vizaíno, Gilberto Campos, Francisco Rivero, Virginia Fernández.

- Banco de Sangre del Estado Carabobo, Valencia: José Luis Pérez Requejo/Dulce Puerta.
- Laboratorio Coagulab, Puerto La Cruz: Enriqueta Coll-Sangrona.

#### REFERENCIAS

1. **Meade, T.W, North WRS, Chakrabarti R, Stirling Y, Haines AP, Thompson SG.** Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980; i: 1050-1054.
2. **Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, 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; ii: 533-537.
3. **Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsasn-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G.** Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311:501-505.
4. **Stone MC, Thorp JM.** Plasma fibrinogen – a major coronary risk factor. *J R Col Gen Pract* 1985; 35:565-569.
5. **Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB.** Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *JAMA* 1987; 258:1183-1186.
6. **Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brian JR, Whitehead PJ, Elwood PC.** 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: 836-844.
7. **Bara L, Nicaud V, Tiret L, Cambien F, Samama MM.** Expression of a paternal history of premature myocardial infarction on Fibrinogen, Factor VII:C and PAI-1 in European offspring. The EARS study. *Thromb Haemostas* 1994; 71:434-440.
8. **Koster, T., Rosendaal FR, Reitsma PH, van der Velden PA, Briët E, Vandenbroucke JP.** Factor VII and Fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma

- levels and DNA polymorphisms. The Leiden Thrombophilia Study (LEFES). *Thromb Haemostas* 1994; 71:719-722.
9. **Green D, Ruth KJ, Folsom AR, Liu K.** Hemostatic factors in the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:686-693.
  10. **Tobelem G, Pellerin A, Arcan JC, Caen J.** Does the predictive power of plasma fibrinogen depend on the extent of atherothrombotic disease? *Blood Coag Fibrin* 1994; 5(Supp. 2):13-14.
  11. **Marmot MG, Rose G, Shipley M, Hamilton PJ.** Employment grade and coronary heart disease in British civil servants. *J Epidemiol Community Health* 1978; 32: 244-249.
  12. **Rose G, Marmot MG.** Social class and coronary heart disease. *Brit Heart J*, 1981; 45: 13-19.
  13. **Marmot MG, Shipley MJ, Rose G.** Inequalities in death-specific explanations of a general pattern? *Lancet* 1984; i:1003-1005.
  14. **Rosengren A, Wedel H, Wilhelmsen L.** Coronary heart disease and mortality in middle aged men from different occupational classes in Sweden. *Br Med J* 1988; 297:1497-1500.
  15. **Anand SS, Yusuf S, Jacobs R, Davis AD, Yi Q, Gerstein H, Montague PP, Lonn E.** Risk factors, atherosclerosis, and cardiovascular disease among Aboriginal people in Canada: The Study of Health Assessment and Risk Evaluation in Aboriginal Peoples (SHARE\_AP). *Lancet* 2001; 358: 1147-1153.
  16. **Diez-Roux AV, Merkin SS, Arnett D, Chambless L, Massing M, Nieto FJ, Sorlie P, Szklo M, Tyroler HA, Watson RL.** Neighborhood of residence and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2001; 345:99-106.
  17. **Mylly-Kangas M, Pekkanen J, Rasi V, Vahtera E, Hawkkala A, Salomaa V.** Haemostatic and other cardiovascular risk factors, and socioeconomic status among middle aged Finnish men and women. *Int J Epidemiol* 1995; 24:1110-1116.
  18. **Brunner E, Davey-Smith G, Marmot M, Canner R, Beksinska M, O'Brien J.** Childhood social circumstances and psychosocial and behavioural factors as determinants of plasma fibrinogen. *Lancet* 1996; 347:1008-1013.
  19. **Brunner EJ, Marmot MG, Nanchahal K, Shipley MJ, Stanfeld SA, Juneja M, Alberti KG.** Social inequality in coronary risk: central obesity and the metabolic syndrome. Evidence from the Whitehall II study. *Diabetologia* 1997; 40:1341-1349.
  20. **Brunner EJ, Marmot MG, White IR, O'Brien JR, Etherington MD, Slavin BM, Kearney EM, Davey-Smith G.** Gender and employment grade differences in blood cholesterol, apolipoproteins and haemostatic factors in the Whitehall II study. *Atherosclerosis* 1993; 102:195-207.
  21. **Woodward M., Lowe G.D., Rumley A., Tunstall-Pedoe H., Philippou H., Lane D.A, Morrison C.E.** Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: The Third Glasgow MONICA Survey. II. Relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Br J Haematol* 1997; 97:785-797.
  22. **Rosengren A, Wilhelmsen L, Welin L, Tsipogianni A, Teger-Nilsson AC, Wedel H.** Social influences and cardiovascular risk factors as determinants of plasma fibrinogen concentration in a general population sample of middle aged men. *Br Med J* 1990; 300:634-638.
  23. **Seftel HC, Asvat MS, Joffe BI, Raal FJ, Panz VR, Vermaak WJH, Loock ME, Rajput MC, Omar MAK, Jeenah MS, Steyn K, Becker PJ.** Selected risk factors for coronary heart disease in male scholars from the major South African population groups. *S Afr Med J* 1993; 83: 891-897.
  24. **Moller L, Kristensen TS.** Plasma fibrinogen and ischemic heart disease risk factors. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 344-350.
  25. **Tsutsumi A, Theorell T, Hallqvist J, Reuterwall C, de Faire U.** Association between job characteristics and plasma fibrinogen in a normal working population: a cross sectional analysis in referents of the SHEEP Study. *Stockholm Heart Epidemiology Program. J Epidemiol Comm Health* 1999; 53:348-354.

26. **Markowe HL, Marmot MG, Shipley MJ, Bulpitt CJ, Meade TW, Stirling Y, Vickers MV, Semmence A.** Fibrinogen: a possible link between social class and coronary heart disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985; 291: 1312-1314.
27. **Davis MC, Swan PD.** Association of negative and positive social ties with fibrinogen levels in young women. *Health Psychol* 1999; 18:1131-1139.
28. **Ishizaki M, Martikainen P, Nakağawa H, Marmot M.** The relationship between employment grade and plasma fibrinogen level among Japanese male employees. *Atherosclerosis* 2000; 151: 415-421.
29. **Wilson TW, Kaplan GA, Kauhanen J, Cohen RD, Wu M, Salonen R, Salonen JT.** Association between plasma fibrinogen concentration and five socioeconomic indices in the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Epidemiol* 1993; 137:292-300.
30. **Woodward M, Shewry MC, Smith WC, Tunstall-Pedoe H.** Social status and coronary heart disease: results from the Scottish Heart Health Study. *Prev Med* 1992; 21:136-148.
31. **Moller L, Kristensen TS, Hollnagel H.** Social class and cardiovascular risk factors in Danish men. *Scand J Soc Med* 1991; 19:116-126.
32. **Kumari M, Marmot M, Brunner E.** Social determinants of von Willebrand factor: the Whitehall II study. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2000; 20:1842-1847.
33. **Wamala SP, Murray MA, Horsten M, Eriksson M, Schenck-Gustafsson K, Hamsten, A., Silveira A, Orth-Gomer K.** Socioeconomic status and determinants of hemostatic function in healthy women. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1999; 19:485-492.
34. **Cook DG, Whincup PH, Miller G, Carey IM, Adshhead FJ, Papacosta O, Walker M, Howarth D.** Fibrinogen and Factor VII levels are related to adiposity but not to fetal growth or social class in children aged 10-11 years. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 727-736.
35. **Arocha Piñango CL.** El Fibrinógeno: su relación con la Enfermedad Arterial Coronaria. Resultados preliminares de un estudio multicéntrico. *Rev Chilena Card* 1996; 15: 66-77.
36. **Mijares ML, Rodríguez-Larralde A, Espinosa R, Nağy E, Castillo L, Carvajal Z, Ojeda A, Gil A, Ulf L, Arocha-Piñango C.L.** Fibrinógeno y otros parámetros hemostáticos en la enfermedad coronaria isquémica. *Infor Med* 2000; 2: 613-628.
37. **Diez-Ewald M, Campos G, Rivero F, Alvarez L, Torres E, Arocha-Piñango CL, Ryder E., Arteaga-Vizcaíno M, Vizcaíno G, Fernández N. y el Grupo FRICVE.** Factores hemostáticos de riesgo coronario en una población sana de la ciudad de Maracaibo, Venezuela. *Invest Clin* 2003; 44:21-30.
38. **Campos G, Ryder E, Diez-Ewald M, Rivero F, Fernández N, Raleigh X, Arocha-Piñango CL.** Asociación del fibrinógeno con lípidos e insulina como factores de riesgo cardiovascular en hombres sanos. *Acta Cient Venez* 2003, 54(Sup. 1):129.
39. **Méndez-Castellanos H, de Méndez M.C.** Sociedad y Estratificación. Fundacredesa. Caracas, 1994.
40. **Graffar M.** Une methode de classification sociales d'échantillons de population. *Courrier* 1956; VI: 445-459.
41. **Graffar M.** Reflexiones sur l'évaluation des methodes de classification sociales. *Compte Rendu de la XII reunion des Equipes Chargées des Etudes sur la Croissance et le Development de L'Enfant Normal.* Paris, 1974.
42. **Ingram GIC.** The determination of plasma fibrinogen by the clot weight method. *Biochem J* 1952; 51:583-585.
43. **Laurell CB.** Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. *Anal Biochem* 1966; 15:45-52.
44. **Draper N, Smith H.** *Applied Regression Analysis.* New York: John Wiley and Sons. 1966.
45. **Yarnell JWG, McCrum EE, Evans AE.** Determinants of plasma fibrinogen and viscosity: gender differences in the Belfast MONICA Survey and in other MONICA populations. *Blood Coag Fibrin* 1994; 5 (Supp. 2): 6-7.