



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SAULUD
ESCUELA DE BIOANALISIS
SEDE ARAGUA



Dímero D en Individuos con Factores de Riesgo Cardiovascular de Tipo Convencional que acudieron al laboratorio de Investigaciones Hematológicas de la Facultad de Ciencias de la Salud Sede Aragua Enero-Marzo 2009.

Trabajo de Ascenso Presentado por la Profesora Eva. Velásquez B ante el Honorable Consejo de Escuela, para ascender a la Categoría de Profesor Asistente de conformidad con lo estipulado en el Estatuto del Personal Docente, y de Investigación de la Universidad de Carabobo en el Escalafón Universitario.

Maracay, Agosto de 2009

RESUMEN

La presente investigación tuvo como objetivo caracterizar los niveles de Dímero D en docentes con factores de riesgo cardiovascular de tipo convencional que acudieron al Laboratorio de Investigaciones Hematológicas de la Facultad de Ciencias de la Salud Sede Aragua. Enero-marzo 2009, a fin de ser considerado un indicador hemostático de estados de hipercoagulabilidad que promueve eventos trombooclusivos. Se diseñó un instrumento de recolección de datos clínico-epidemiológico y se cuantificaron los niveles plasmáticos de Dímero D por el método del inmunoensayo enzimático de micropartículas (MEIA). El estudio versó en una investigación de tipo descriptiva, inferencial y de corte transversal. Se usó un muestreo aleatorio simple para estimar promedios y proporciones en una población finita de 115 docentes. La muestra estuvo constituida por 70 docentes, que reunieron los criterios de inclusión delimitados en la investigación. Se aplicaron pruebas estadísticas descriptivas, Test de Pearson, estadístico T de Student, Test Exacto de Fisher y Chi Cuadrado (χ^2), las cuales evidenciaron una correlación positiva y altamente significativa entre el Dímero D y las variables edad, ($p= 0,0024$), sexo ($p=0.0453$), LDLc, ($p= 0,0592$), antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares, ($p=0.0274$), antecedentes maternos de enfermedades cardiovasculares ($p=0.03844817$), antecedentes paternos de enfermedades

cardiovasculares ($p=0.04284453$) la diabetes mellitus Tipo II ($p=0.03695652$), y hábitos tabáquicos ($p=0.03411621$). Estos hallazgos sugieren que los niveles plasmáticos elevados de Dímero D predisponen a los docentes adultos jóvenes a estar propensos a padecer eventos cardiovasculares de tipo trombooclusivos. Se recomienda considerar esta prueba diagnóstica, como un indicador hemostático de estados de hipercoagulabilidad en individuos con factores de riesgo cardiovascular de tipo convencional.

Palabras Clave: Dímero D, Factores de Riesgo Cardiovasculares Convencionales., LDL c, Hipercoagulabilidad.

SUMMARY

The present investigation had as its goal to characterize the levels of Dimer D in teachers with conventional cardiovascular risks in the Bioanalysis School, Faculty of Health Sciences, Aragua in order to be considered as a hemostatic indicator of hypercoagulability states that promotes thrombotic events. An instrument for collecting clinical epidemiological data was designed and the plasmatc level of Dimer D was quantified by means of the method of immunoassay binded to the MEIA of microparticle. The study treats upon a descriptive type investigation, inferential and of transversal cut. A simple contingent sample to estimate averages and proportions in a finite population of 115 teachers. The sample was constituted by 70 teachers that gathered the inclusion criteria required by the investigation. Statistical descriptive evidences were applied Person Test, Statistical T of student, Fisher exact Test, and Chi (X²) which demonstrated a positive correlation and highly significant between Dimer D and the variables Age (0,0024), sex (p=0.0453) LDLc (p=0,0592), familiar backgrounds of cardiovascular diseases (p=0.0274), maternal backgrounds of cardiovascular diseases, (0.03844817), paternal backgrounds (0.04284453), Mellitus diabetes Type II (0.03695652), stress (P=0.08695652) and tobaccos habits (0.03411621). These findings suggest that high plasmatc levels of Dimer D they predispose to the educational young adults to be prone to suffer

tromboocclusivos cardiovascular events of type. It is recommended to consider this test diagnostic, like a hemostatic indicator of states of hypercoagulability in individuals with factors of cardiovascular risk of conventional type.

Keywords: Dímer D, Conventional Cardiovascular Factors of Risk, LDLc, hipercoability.

INTRODUCCION

Las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en todo el mundo. Cada año mueren más personas por Enfermedades Cardiovasculares (ECV) que por cualquier otra causa. Se calcula que en el 2007 murieron por estas 17,5 millones de personas, lo cual representa un 30% de todas las muertes registradas en el mundo; 7,6 millones de esas muertes se debieron a la cardiopatía coronaria, y 5,7 millones a los Accidentes Cerebrovasculares (ACV) (1). Las muertes por Enfermedades Cardiovasculares (ECV) afectan por igual a ambos sexos, y más del 80% se producen en países de ingresos bajos y medios. Se calcula que en 2015 morirán cerca de 20 millones de personas por Enfermedades Cardiovasculares (ECV), sobre todo por cardiopatías y Accidentes Cerebrovasculares (ACV), y se prevé que sigan siendo la principal causa de muerte. Del mismo modo en Venezuela, las enfermedades Cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte, ocupando 20,63% de las muertes en el año 2006; 12,7% de esas muertes se debieron a Infarto agudo al miocardio, 2,46% a la Enfermedad Cardíaca Hipertensiva y el 2,19% a la Enfermedad Isquémica crónica del Corazón según el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), (2). De igual manera en el Estado Aragua las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte

entre los habitantes ocupando el 20,23% de las muertes registradas en este Estado, y los Infartos Agudos al Miocardio (IAM) representan un 12,36% (3).

Entre las ECV se encuentran: La cardiopatía coronaria, la cual es una enfermedad de los vasos sanguíneos que irrigan el músculo cardiaco (miocardio); las enfermedades cerebrovasculares, son enfermedades de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro; las artropatías periféricas, son enfermedades de los vasos sanguíneos que irrigan los miembros superiores e inferiores; la cardiopatía reumática, se manifiesta por lesiones del miocardio y de las válvulas cardíacas debidas a la fiebre reumática, una enfermedad causada por bacterias (estreptococos); las cardiopatías congénitas, son malformaciones del corazón presentes desde el nacimiento; y las trombosis venosas profundas y embolias pulmonares, las cuales son coágulos de sangre (trombos) en las venas de las piernas, que pueden desprenderse (émbolos) y alojarse en los vasos del corazón y los pulmones (3).

Los ataques al corazón y los accidentes vasculares cerebrales (ACV) suelen ser fenómenos agudos que se deben sobre todo a obstrucciones que impiden que la sangre fluya hacia el corazón o el cerebro. La causa más frecuente es la formación de depósitos de grasa en las paredes de los vasos sanguíneos que irrigan el corazón o el cerebro. Los Accidentes

Cerebrovasculares (ACV) también pueden deberse a hemorragias de los vasos cerebrales o coágulos de sangre (2).

Un factor de riesgo es cualquier característica o circunstancia identificable, que se asocia con un aumento de la probabilidad de padecer o estar expuesto a un proceso mórbido. Las personas que presentan un solo factor de riesgo tienen un riesgo relativamente bajo de padecer la enfermedad, mientras los que presentan múltiples factores de riesgo, este es más elevado (4). Estudios epidemiológicos grandes como el estudio Framingham han contribuido a identificar los factores de riesgo cardiovascular, tales como la hipertensión, la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la obesidad, la diabetes y el sedentarismo, así como más recientemente los niveles sanguíneos de triglicéridos, de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), de la lipoproteína (A), de los remanentes de lipoproteínas de alta y baja densidad y la hiperhomocisteinemia. Los factores de riesgo que afectan el desarrollo de enfermedades cardiovasculares se pueden clasificar así: **No modificables:** género, edad, antecedentes familiares, raza, menopausia, **Modificables directos:** tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tipo de alimentación, colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés, low density lipoprotein) elevadas y lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés, high density lipoprotein) bajas, alcoholismo, ingesta de sodio, ingesta de potasio, cafeína, exposición al

ruido **Modificables indirectos:** Sedentarismo, obesidad, estrés, anticonceptivos orales (ACOS). A nivel mundial, estudios epidemiológicos han descrito que las consecuencias de las enfermedades cardiovasculares son uno de los mayores problemas de salud pública de las sociedades occidentales, pues tienen una tasa de incidencia creciente, relacionada con el envejecimiento de la población, lo que ha hecho que se las califique de epidémicas (5,6).

Las trombosis venosas son una causa importante de morbimortalidad. Junto con el riesgo del tromboembolismo pulmonar y los síntomas invalidantes de la trombosis en la fase aguda, en el 60% de los casos provoca en el futuro el síndrome postflebítico (algia crónica de la extremidad, edema, induración, venoectasia y ulceración), motivando al paciente a un continuo y largo proceso de cuidado y atención. Por otra parte, es una patología altamente prevalente. Ya han pasado casi 150 años desde que el patólogo alemán Virchow planteó la Tríada de la Trombosis: estasia venosa, cambios de la pared vascular y cambios en la composición de la sangre. Esto último es lo que conocemos como Trombofilia o Hipercoagulabilidad, un trastorno de la hemostasia en el cual existe una tendencia a desarrollar trombosis patológicas (7).

Datos epidemiológicos respaldan la relación existente entre la trombosis venosa profunda y el sistema de coagulación, intentando de esta manera

definir la patogénesis de la trombosis y el riesgo tromboembólico en diversas entidades cardiovasculares. Las trombosis dentro de las arterias coronarias ocasionan la activación de las plaquetas y el sistema de coagulación. La tromboembolia en personas con enfermedades de las cámara cardiacas (como seria fibrilación auricular o difusión ventricular) o de las válvulas (como serian prótesis valvulares) depende más bien de anomalías hemodinámicas en las que predomina la activación del sistema de coagulación con deposito de fibrina en relación con la activación plaquetaria. Por último, la trombosis dentro del sistema venoso depende de la estasis sanguínea y el daño al endotelio con lo cual se activa el sistema de coagulación (8). Así mismo la fibrinólisis se activa en respuesta fisiológica para degradación del coagulo formado, convirtiendo el fibrinógeno soluble a una red de fibrina insoluble, la cual es degradada posteriormente y como producto de esta degradación se forma el Dímero D entre otros (9).

El dímero D es un fragmento de fibrina que contiene un enlace intermolecular entre las cadenas gamma de dos monómeros de fibrina con un PM de 180000 daltons. Este enlace ocurre en la fibrina más no en el fibrinógeno. Niveles elevados de Dímero D se encuentran en pacientes con trombosis venosa, infarto agudo de miocardio, embolismo agudo pulmonar, angina inestable, y coagulación intravascular diseminada. La presencia o ausencia del Dímero D en la sangre de un paciente con sospecha de enfermedad

tromboembolítico venoso (VTE) puede ayudar a confirmar o negar el diagnóstico. La simplicidad de la medición de los niveles de Dímero D la vuelve una opción de prueba muy atractiva (10).

En numerosos estudios se observó que los niveles de Dímero D estaban elevados en el plasma de pacientes con alteraciones arteriales (11,12) así como en los que sufrían fibrilación arterial (13). En el estudio de Edinburg artery se observó que los valores de Dímero D eran predictivos de padecer procesos tromboticos en la población en general así como en pacientes con alteraciones vasculares periféricas (14,15). El Dímero D en la actualidad es un marcador trombotico en pacientes con infarto al miocardio, tromboembolismo venoso, trombosis venosa profunda y en accidente cerebrovasculares (9).

Por lo antes expuesto la presente investigación tuvo como objetivo Caracterizar los niveles de Dímero D en Docentes con Factores de Riesgo Cardiovascular de Tipo Convencional a través de un método altamente sensible. Siendo de gran relevancia, para poder implementar esta determinación para el diagnóstico temprano de Eventos Tromboembólicos y de esta forma contribuir al descenso de la morbi-mortalidad debidas a Enfermedades Cardiovasculares que constituyen la primera causa de muerte a nivel Mundial.

MATERIALES Y METODOS

La investigación fue de tipo descriptiva e inferencial, ya que relaciono los valores de Dímero D con la predisposición a eventos cardiovasculares de Tipo Trombotico, y de corte transversal ya que se realizo una sola determinación centrada en medir los niveles de Dímero D en Docentes que presentaban Factores de Riesgo Cardiovasculare de Tipo Convencionales (16).

En este caso de estudio, la población estuvo conformada 115 docentes en unas edades comprendidas entre 25 a 65 años de la Facultad de Ciencias de la Salud Escuela de Bioanálisis Sede Aragua que acudieron a la Unidad de Investigaciones Hematológicas del CIADANA, en el periodo comprendido de Enero a marzo del año 2009. Dichas muestras se procesaron posteriormente en el Laboratorio de Investigaciones Hematológicas del CIADANA, ubicado en la Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Sede Aragua. En el Laboratorio Regional de Referencia de Francisco de Miranda y en el APUC.

Se determino un tamaño de muestra utilizando el muestreo aleatorio simple para estimar promedios y proporciones en una población finita, como se desconoce la variabilidad (varianza) de la población se realizara un muestreo piloto para estimarla. La expresión de cálculo

$$n = \frac{\frac{K^2 \sigma^2}{\varepsilon^2}}{1 + \frac{K^2 \sigma^2}{N \varepsilon^2}} \quad n = \frac{\frac{K^2 PQ}{\varepsilon^2}}{1 + \frac{K^2 PQ}{N \varepsilon^2}}$$

Donde:

n: tamaño de muestra.

K^2 : valor cuantil de la distribución T Student al 5% de significación.

σ^2 : varianza poblacional.

ε^2 : error máximo admisible (17).

Debido a que el muestreo piloto mostro una alta variabilidad en la variable dependiente Dímero D. El cálculo de la muestra por la formula fue de un 60.9%, de la población estudiada lo que represento 70 Docentes con Factores de Riesgo Cardiovasculares Convencionales.

Se incluyeron en el estudio a todos los docentes que cumplían con los criterios de inclusión que asistieron a la Unidad de Investigaciones Hematológicas, durante el periodo comprendido entre Enero y marzo de 2009, según el tamaño de la muestra seleccionada.

Criterios de Inclusión:

Docentes que presentaron factores de riesgos cardiovasculares convencionales con edades comprendidas entre 25 a 65 años de edad, y de ambos sexos.

Criterios de Exclusión:

- Lupus Eritematoso Sistémico (LES)
- Embarazo
- Enfermedades infecciosas al momento de la toma de muestra.
- Hemofilia

Se procedió a solicitarles a los docentes, que participaron en esta investigación, un consentimiento informado, en el cual aprobaron la realización de las diferentes pruebas que se efectuaron en este estudio. Por otro lado se les realizó una encuesta clínico-epidemiológica, donde se reflejaron los datos personales y clínicos de cada sujeto en estudio. Además se tensionaron, tallaron y pesaron.

Una vez seleccionada la muestra, se les dio una cita y las indicaciones pertinentes a seguir para la toma de muestra, (en caso de la extracción sanguínea) para lo cual se tomaron de 10 cc de sangre venosa. La muestra fue extraída por punción venosa 6cc se dispensaron en tubo seco, luego de producirse la retracción del coagulo, se centrifugaron las muestras por 10 minuto a 4000 rpm para la obtención del suero. En el tubo con

anticoagulante citrato de sodio pentahidratado (3.8%) se dispensaron 4cc, se mezclaron muy bien por inversión suave y se centrifugaron por 10 minutos a 4000 rpm, para la obtención del plasma citratado. Se congelaron a -20 °C. Hasta su posterior determinación.

En las muestras de plasma se les pactico La prueba Ensayo Inmuno enzimático ligado a micropartículas (MEIA) Kit de Dímero Abbotts Laboratorios, para la determinación de los niveles plasmáticos de Dímero D (Vr:<500 ng/dl) en la muestra en estudio, su lectura se realizo en el equipó automatizado System AxSYM. En el suero se determinaron las Pruebas bioquímicas: Perfil Lipidico (colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL); glicemia. Con Kits enzimáticos de Concepta Abbotts Laboratorios su lectura se realizo en un Stat Fax Plus 1900. (18)

Análisis de Datos

Se calcularon los estadísticos descriptivos, frecuencia, media desviación típica y coeficiente de variación (%) para el total de los individuos y también clasificados, edad, sexo, hipertensos, diabéticos tipo II, dislipidemicos, fumadores, obesos, sedentarios y la presencia de antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares (17).

Se aplico el estadístico de Pearson, para comparar variables cuantitativas, Dímero D, Con las variables edad, Índice de Masa Corporal (IMC), glicemia colesterol total, triglicéridos, LDLc y HDLc (17).

Otra prueba que se aplico fue la T de Student para comparar los valores promedios del Dímero D (Alto y Normal) en función de las diferentes variables evaluadas en la investigación: colesterol total, LDLc, HDLc, triglicéridos, glucosa, IMC, HTA, Diabetes, sexo y antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares (17).

Así mismo se utilizo la Prueba del Test exacto de Fischer, para poder establecer el grado de asociación entre la variable cuantitativa representada por los niveles plasmáticos de Dímero D y las variables de tipo cualitativa como son: Hipertensión Arterial (HTA), Diabetes Mellitus Tipo II, Strees, Hiperlipidemias, Habito de Fumar (17).

El Test De Chi Cuadrado (χ^2), se aplico para determinar la Correlación de los valores de Dímero D con las variables que presentaron más de dos niveles como lo son: Grados de Obesidad, Práctica de Ejercicios, Antecedentes Maternos de Enfermedades Cardiovasculares y Antecedentes Paternos De Enfermedades cardiovasculares. (17)

RESULTADOS

Al caracterizar el Dímero D con las variables del estudio (Tabla 1) se observa que la edad promedio (\bar{x}) en la muestra fue de 42 años lo que evidencia una muestra representada por adultos jóvenes, con un error estándar ($\hat{\sigma}_{\bar{x}}$) de 1.10, con un mínimo de 25 años y un máximo de 65 años y Coeficiente de Variación (%CV) 21.69 %, para la variable Presión Diastólica se evidencio una (\bar{x}) de 7.44 un ($\hat{\sigma}_{\bar{x}}$) de 0.11, con un mínimo de 6 mm Hg y un máximo de 10 mm Hg y Coeficiente de Variación (%CV) 12.24 %, la Presión sistólica una (\bar{x}) de 11.47, un ($\hat{\sigma}_{\bar{x}}$) de 0.14, con un mínimo de 9 mm Hg y un máximo de 14 mm Hg y Coeficiente de Variación (%CV) 9,93 %, El IMC presenta una media (\bar{x}) de 26.37 años, con un error estándar ($\hat{\sigma}_{\bar{x}}$) de 0.51, con un mínimo de 19.40 y un máximo de 46.94 y Coeficiente de Variación (%CV) 16.14 %, en la variable Dímero D se observo una(\bar{x}) de 395.75 un ($\hat{\sigma}_{\bar{x}}$) de 68.60 con un mínimo de 0 ng/ml y un máximo de 3518.5 ng/ml y Coeficiente de Variación (%CV) 145.02 %, la Glicemia reporto los siguientes resultados una(\bar{x}) 90.14 de un ($\hat{\sigma}_{\bar{x}}$)3.77 con un mínimo de 64 mg/dl y un máximo de 262 mg/dl y Coeficiente de Variación (%CV) 35.02%, el Colesterol Total reporto una(\bar{x}) 222.04 de un ($\hat{\sigma}_{\bar{x}}$)6.81 de con un mínimo de 146 mg/dl y un máximo de 544 mg/dl y Coeficiente de Variación (%CV) 25.67 %, los triglicéridos mostraron los siguientes valores una(\bar{x}) 103.61 un

$(\hat{\sigma}_{\bar{x}})$ 19.23 Con un mínimo de 45 mg/dl y un máximo de 1378.0 mg/dl y Coeficiente de Variación ($\%CV$) 155.24, el LDLc arrojó una (\bar{x}) 130.51 un $(\hat{\sigma}_{\bar{x}})$ 5.51 con un mínimo de 0 mg/dl y un máximo de 240.80 mg/dl y Coeficiente de Variación ($\%CV$) 35.31% y el HDLc reportó una (\bar{x}) 66.29 un $(\hat{\sigma}_{\bar{x}})$ 1.84 Con un mínimo de 0 mg/dl y un máximo de 100 mg/dl y Coeficiente de Variación ($\%CV$) 23.28, lo que indica unos resultados con una alta variabilidad.

Tabla 1: Descripción de las variables Cuantitativas asociadas a Factores de Riesgo Cardiovasculares Convencionales en la muestra en estudio.

Factores de Riesgo Cardiovasculares Convencionales	Valores de los Factores de Riesgo cardiovascular de Tipo Convencional			
	\bar{x}	$\hat{\sigma}_{\bar{x}}$	Valor Minimo-Valor Maximo	%CV
Edad (años)	42.24	1.10	25-65	21.69
Presión Diastólica(mm Hg)	7.44	0.11	6-10	12.24
Presión Sistólica (mmHg)	11.47	0.14	9-14	9.93
IMC(Indice de Masa Corporal)	26.37	0.51	19.40-46.94	16.14
Dímero D (ng/ml)	395.75	68.60	0-3.518,5	145.02
Glicemia(mg/dl)	90.14	3.77	64-262	35.02
Colesterol Total (mg/dl)	222.04	6.81	146-544	25.67
Triglicéridos (mg/dl)	103.61	19.23	45-1378.0	155.24
LDLc(mg/dl)	130.51	5.51	0-240.8	35.31
HDLc(mg/dl)	66.29	1.84	0-100	23.28

\bar{x} : **Media aritmética**

$\hat{\sigma}_{\bar{x}}$: **Error estándar de la media**

%CV : Coeficiente de variación

Pacientes evaluados:

Como el objetivo es caracterizar al Dímero D con sus relaciones con las variables cuantitativas como son: Edad, Índice de Masa Corporal, Glucosa, Colesterol Total, Triglicéridos, HDLc y LDLc (Tabla 2), se aplicaron correlaciones de Pearson, que evidenciaron que los niveles más altos de Dímero D están relacionado con la edad, se presenta una correlación

positiva y altamente significativa con un (pValor= 0,0024), sugiriendo que los niveles de Dímero D elevados se relacionan directamente con la edad. También se observa que el aumento LDLc (Lipoproteína de baja densidad mejor conocida como colesterol malo, que predispone a un alto riesgo de eventos cardiovascular), se relaciona con niveles altos de Dímero D, se observa una significancia (pValor= 0,0592). Dicho hallazgo evidencia que una correlación positiva altamente significativa entre los niveles de Dímero D y la variables Edad y LDLc, lo que sugiere predisposición en la muestra en estudio a Eventos Cardiovasculares de tipo Tromboocclusivos. El HDLC (Colesterol de alta Densidad, mejor conocido como colesterol bueno) se relaciono de manera inversa con los niveles de Dímero D con un (pValor= 0.4162), a mayores niveles de HDLC menores niveles de Dímero D. Hecho que señala que niveles elevados de HDLC, protege a la muestra en estudio de Eventos Cardiovasculares de Tipo Tromboocclusivo.

Tabla 2: Correlaciones de Pearson para variables cuantitativas: Dímero D y su relación con Edad, Glucosa, HDLc, Índice de Masa Corporal (IMC), LDLc, Colesterol Total y Triglicéridos.

<i>DIMERO D</i>	<i>pValor</i>
-----------------	---------------

EDAD	0.0024
GLUCOSA	0.3837
HDLc	0.4162
IMC	0.4709
LDLc	0.0592
COLESTEROL-T	0.2456
TRIGLICERIDOS	-0.6596

Se aplico el estadístico T de Student para comparar los valores promedios del Dímero D (Alto y Normal) en función diferentes variables evaluadas:

LDLc, Sexo, Antecedentes Familiares de Enfermedades Cardiovasculares, Colesterol Total, Glucosa, HDLc, IMC y Triglicéridos.

Tabla 3: Valores promedios de Dímero D (Alto y Normal). En función de la variable LDLc.

PRUEBA DE T DE STUDENT				
NIVEL	Media	N	SD	SE
ALTO (>500 ng/dl)	150.44	21	43.729	9.5424
NORMAL(<500ng/dl)	121.97	49	44.805	6.4008
Diferencia de medias	28.478			
Assumption	T	DF	P	
Varianzas Iguales	2.45	68	0.0167	
Varianzas diferentes	2.48	38.8	0.0177	
Test Igualdad de Varianzas	1.05	48.20	0.4697	

n = 70

En lo que respecta a los valores promedios del Dímero D (Altos y Normales) en función de la variable LDLc (Lipoproteína de Baja Densidad, mejor conocido como colesterol malo), como se presenta en la Tabla 3. Los valores Altos de Dímero D demuestran una media igual a 150.44 y los valores Normales indican una media de 127.97, con una diferencia de medias igual a

28.48. La prueba o test de igualdad de varianzas arrojó un (p Valor= 0.4697) por lo que se toman las varianzas iguales con un (p Valor= 0.0167) lo que indica que existe significancia y como resultado se puede señalar que los niveles elevados de Dímero D se relacionan positivamente con valores elevados de LDLc, hecho que predispone al individuo a eventos cardiovasculares de tipo trombotico en la muestra en estudio. Se puede observar que las variables cuantitativas Colesterol Total, Triglicéridos, Glicemia, IMC, no arrojaron diferencias significativas en la muestra en estudio.

Tabla 4: Valores promedios de Dímero D (Alto y Normal). En función de la variable Sexo.

PRUEBA DE T DE STUDENT				
NIVEL	Media	N	SD	SE
F(Alto(>500 ng/dl)	448.51	53	637.35	87.547
Normal(<500ng/dl))	231.25	17	249.46	60.503
Diferencia de medias	217.26			
Assumption	T	DF	P	
Varianzas Iguales	1.37	68	0.1762	
Varianzas diferentes	2.04	65.2	0.0453	
Test Igualdad de Varianzas	6.53	52,16	0.0001	

De igual manera los valores promedios de Dímero D (Altos y normales), en función de la variable Sexo (Tabla 4). Los niveles de Dímero D Normales en la muestra de Sexo masculino aportaron una media de 231.25 y los valores de Dímero D elevados en la muestra de sexo femenino reportan una media de 448.51, con una diferencia de medias de 217.26 y un resultado de (pvalor= 0.0001) en la prueba de igualdad de varianzas, altamente significativo con un (pvalor= 0.0453) para varianzas diferentes, lo que

establece que existen diferencias altamente significativas entre los niveles elevados del Dímero D y el sexo femenino, lo que predispone a este sexo a una elevada aparición de Eventos Cardiovasculares de Tipo Trombotico.

Tabla 5: Valores promedios de Dímero D (Alto y Normal). En función de la variable Antecedentes Familiares de Enfermedades Cardiovasculares.

PRUEBA DE T DE STUDENT				
NIVEL	Media	N	SD	SE
No(Normal<50n g/dl)	193.89	10	209.96	66.394
Si(Alto(>500ng/dl)	429.39	60	608.62	78.572
Diferencia de medias	-235.50			
Assumption	T	DF	P	
Varianzas Iguales	-1.21	68	0.2323	
Varianzas diferentes	-2.29	39.9	0.0274	
Test de Igualdad de varianzas	F	DF	P	
	8.40	59,9	0.0009	

n=70

Como se observa en la (Tabla 5) los valores promedios de Dímero D (Altos y normales), en función de la variable Antecedentes Familiares de Enfermedades Cardiovasculares reportaron una media con niveles de Dímero D Normales en la muestra sin Antecedentes de Enfermedad cardiovascular de 193.89 y los valores de Dímero D elevado en la muestra que reporta Antecedentes de Enfermedad cardiovascular de 429.39, con una diferencia de medias de -235.50 y un resultado de (pvalor= 0.0009) en la prueba de igualdad de varianzas, altamente significativo con un (pvalor= 0.0274) para variancia diferentes, cuyo resultado sugiere que existen diferencias altamente significativas entre los valores elevados de Dímero D y los Antecedentes de Enfermedades cardiovasculares(HTA, IAM, Diabetes Tipo II, Angina de Pecho, Síndrome metabólico, Hiperlipidemias, ACV, TVP), lo que predispone a Eventos cardiovasculares de Tipo Trombotico, a los individuos participantes en este estudio.

Tabla 6: Valores promedios de Dímero D (Alto y Normal). En función de la variable Colesterol Total.

PRUEBA DE T DE STUDENT				
NIVEL	Media	N	SD	SE
ALTO(>500ng/dl)	230.38	21	46.147	10.070
NORMAL (<50ng/dl)	218.47	49	61.138	8.7340
Diferencia de medias	11.91			
Assumption	T	DF	P	
Varianzas Iguales	0.80	68	0.4270	
Varianzas diferentes	0.89	49.7	0.3759	
Test de Igualdad de varianzas	F	DF	P	
	1.76	8,20	0.0855	

n = 70

Al comparar los valores promedios de Dímero D (Alto y Normal), en función de las variable Colesterol (Tabla 6). Los valores de Dímero D alto arrojan un valor de la media de 230.38 y los que presentan un valor normal una media de 218.47, con una diferencia de medias de 11.91 con (pvalor=0.0855) con significancia, por lo que se toma el (pvalor=0.3759) para varianzas diferentes, lo que indica que no hay diferencias significativas entre el nivel elevado de Dímero D y los valores de colesterol total en la muestra estudiada.

Tabla 7: Valores promedios de Dímero D (Alto y Normal). En función de la variable Glucosa.

PRUEBA DE T DE STUDENT				
NIVEL	Media	N	SD	SE
ALTO	98.619	21	54.889	11.978
NORMAL	86.510	49	11.502	1.6431
Diferencia de medias	12.109			
Assumption	T	DF	P	
Varianzas Iguales	-1.29	68	0.2012	
Varianzas diferentes	1.47	52.2	0.1473	
Test de Igualdad de varianzas	F	DF	P	
	1.95	48,20	0.0531	

n = 70

En relación a los valores promedios de Dímero D (Alto y Normal), en función de la variable glucosa se representan en la tabla 7. Los que tienen “Dímero D Alto” presenta una media igual a 98.62 y los que presenta “Dímero D Normal” presenta una media igual a 86.51, con una diferencia de medias de 12.10, la prueba de igualdad de varianzas arrojo un (pvalor=0.0001), tomándose a las

varianzas diferentes con un (pvalor=0.03281), cuyo valor indica que no hay diferencias significativas entre los valores altos de Dímero D con los de glucosa en la muestra estudiada.

Tabla 8: Valores promedios de Dímero D (Alto y Normal). En función de la variable HDLc.

PRUEBA DE T DE STUDENT				
NIVEL	Media	N	SD	SE
ALTO(>500ng/dl)	62.667	21	11.893	2.5952
NORMAL(<50ng/dl)	67.837	49	16.590	2.3700
Diferencia de medias	-5.1701			
Assumption	T	DF	P	
Varianzas Iguales	-1.29	68	0.2012	
Varianzas diferentes	-1.47	52.2	0.1473	
Test de Igualdad de varianzas	F	DF	P	
	1.95	48,20	0.0531	

n = 70

En la tabla 8 se puede observar los valores promedios de Dímero D (Alto y Normal), en función de la variable HDLc. Los valores altos de Dímero D presenta una media de 62.68 y los valores normales presentan una media de 67.84. la diferencia de media igual 5.170, la prueba de igualdad de varianzas arroja un (pvalor=0.0531), lo que indica la utilización (pvalor=0.2012) de las varianzas iguales. Lo que sugiere que no existen diferencias significativas entre los niveles altos de Dímero D y los valores de HDLc. Este hallazgo es de esperar ya que el HDLc (es la Lipoproteína de Alta densidad mejor conocido como colesterol bueno) y a valores elevados de HDLc podrían esperarse niveles más bajos de Dímero D, lo que protege al individuo de eventos cardiovasculares.

Tabla 9: Valores promedios de Dímero D (Alto y Normal). En función de la variable Índice de Masa Corporal (IMC).

PRUEBA DE T DE STUDENT				
NIVEL	Media	N	SD	SE
ALTO(>500ng/dl)	26.160	21	2.4004	0.5238
Normal(<50ng/dl)	26.459	49	4.8579	0.6940
Diferencia de medias	-0.2987			
Assumption	T	DF	P	
Varianzas Iguales	-0.27	68	0.7900	
Varianzas diferentes	-0.34	66.5	0.7323	
Test de Igualdad de varianzas	F	DF	P	
	4.10	48,20	0.0006	

n = 70

Del mismo modo, los valores promedios del Dímero D (Altos y Normales) en función de la variable Índice de Masa Corporal (Tabla 9). Los valores Altos de Dímero D, demuestran una media de 26.16 y los valores normales de 26.46 y diferencia de medias con -0.2987, con la prueba de igualdad de varianzas con (pvalor=0.0006), lo que indica que se utilizan las varianzas

iguales con (pvalor=0.7900), demostrando esto que no existen diferencias significativas entre los valores altos de Dímero D y el IMC arrojado por la muestra estudiada, Lo que indica que no existen niveles mórbidos de obesidad.

Tabla 10: Valores promedios de Dímero D (Alto y Normal). En función de la variable Triglicéridos.

PRUEBA DE T DE STUDENT				
NIVEL	Media	N	SD	SE
ALTO(>500ng /dl)	80.048	21	24.138	5.2674
NORMAL(<50 0ng/dl)	113.71	49	191.32	27.331
Diferencia de medias	-33.667			
Assumption	T	DF	P	
Varianzas Iguales	-0.80	68	0.4263	
Varianzas diferentes	-1.21	51.5	0.2320	
Test de Igualdad de varianzas	F	DF	P	
	62.82	48,20	0.0000	

n=70

En relación a los valores promedios del Dímero D (Alto y Normal) en función de la variable Triglicéridos(Tabla 10), demuestran que los niveles altos de Dímero D evidencia una media de 80.048 y los niveles normales de 113.71 con una diferencia de medias de -33.667, el test de la igualdad de varianzas con un (pvalor= 0.0001), con un (pvalor= 0.232) para varianzas iguales, estableciendo que no existen diferencias significativas entre los niveles altos de Dímero D y los valores de Triglicéridos en la muestra en estudio.

Ante lo expuesto el estadístico T de Student permitió establecer que el Dímero D es una medida extremadamente variable y se evidencia claramente su significancia con el Sexo, LDLc, Antecedentes Familiares de Enfermedades Cardiovasculares. Los valores elevados de Dímero D se relacionan positivamente con el aumento de las variables antes mencionadas, lo que predispone a la muestra en estudio a Enfermedades cardiovasculares de Tipo Trombotico.

De igual manera se aplico la Prueba del Test exacto de Fischer, este permitió establecer el grado de asociación entre la variable cuantitativa representada por los niveles plasmáticos de Dímero D y las variables de tipo cualitativa como son: Diabetes Mellitus Tipo II, Hipertensión Arterial (HTA), Strees, Hiperlipidemias, Hábito de Fumar.

Tabla 11: Test Exacto de Fisher Correlación Del Dímero D y la Variable Diabetes Mellitus Tipo II.

Diabetes Mellitus Tipo II	NO	SI	TOTAL	pvalor
Alto(>500ng/dl)	19	2	21	0.04705824
(%)	(20.40)	(0.60)		
Normal(<500ng/dl)	49	0	49	0.03695652
(%)	(47.60)	(1.40)		
Total	68	2	70	

De acuerdo a tabla de contingencia 11 se observa que La relación del Dímero D con la Diabetes Mellitus Tipo II presenta un (pvalor=0.03695652), que establece que existen diferencias significativas entre los valores elevados de Dímero D y la condición de padecer Diabetes Mellitus Tipo II en la muestra en estudio lo que la predispone a Enfermedades cardiovasculares de Tipo Trombotico.

Tabla 12: Test Exacto de Fisher Correlación Del Dímero D y la Variable Hipertensión Arterial (HTA).

HTA	NO	SI	Total	Pvalor
Alto(>500ng/dl)	19	2	21	0.50751955
(%)	(18.00)	(3.00)		
Normal(<500ng/dl)	41	8	49	0.71200788
(%)	(42.00)	(7.00)		
Total	60	10	70	

De acuerdo a tabla 12 se observa que La relación del Dímero D con la HTA presenta un (pvalor=0.71200788), lo que evidencia que no existen diferencias significativas entre los valores elevados de Dímero D y la condición de HTA en la muestra en estudio.

Tabla de 13: Test Exacto de Fisher Correlación Del Dímero D y la Variable Hábito de Fumar.

Fuma	NO	SI	TOTAL	Pvalor
Alto(>500ng/dl)	14	7	21	0.02301309
(%)	(17.40)	(3.60)		
Normal(<500ng/dl)	44	5	49	0.03411620
(%)	(40.60)	(8.40)		
Total	58	12	70	

De acuerdo a tabla 13 Se observa que La relación del Dímero D con la Variable Hábito de Fumar arrojo un (pvalor=0.03411620), lo que establece en la muestra en estudio que existen diferencias significativas entre los valores elevados de Dímero D y la condición Hábito de Fumar, lo que predispone a Eventos Cardiovasculares de Tipo Trombotico. La Prueba Odds Ratio de Proporción Binomial (Tabla 14) señala que los Docentes pertenecientes a la

muestra en estudio que tienen el Habito de Fumar presentan 4.4 veces más probabilidad de niveles de Dímero D alto que los que no tienen dicho habito. Y los predispone a un elevado riesgo de Eventos Tromboticos.

Tabla 14: Prueba Odds Ratio de Proporción Binomial. Para la variable Dímero D Y Hábito de Fumar.

Proporción Binomial Nro 1	0.24137931
Proporción Binomial Nro 2	0.5833333
Odds Ratio:	4.400000

Tabla 15: Test Exacto de Fisher Correlación Del Dímero D y la Variable Fumaba Anteriormente.

Fuma	NO	SI	Total	pvalor
Alto(>500ng/dl)	18	3	21	0.02024717
(%)	(13.80)	(7.20)		
Normal(<500ng/dl)	28	21	49	
(%)	(32.20)	(16.80)		
Total	46	24	70	

En relación a la Tabla 15 se puede apreciar que La relación entre la variable cuantitativa Dímero D y la Variable cualitativa Habito de Fumar presento un (pvalor=0.02787079), lo que sugiere en la muestra en estudio que existen diferencias significativas entre los valores elevados de Dímero D y la condición de Fumaba anteriormente, lo que predispone a los Docentes que

constituyen la muestra en la presente investigación a Eventos Cardiovasculares de Tipo Trombotico.

La Prueba del Test exacto de Fisher reporto una asociación positiva significativa entre el Dímero D y la Diabetes Mellitus Tipo II (pvalor=0.03695652), El Habito de Fumar (pvalor=0.03411621) con un Odds Ratio de 4.4 veces mayor la probabilidad de cursar con valores elevados de Dímero D a los Docentes con habito de fumar. Ante lo antes expuesto los valores elevados de Dímero D se relacionan positivamente con el aumento de las variables antes mencionadas, lo que predispone a la muestra en estudio a Enfermedades cardiovasculares de Tipo Trombotico.

Así mismo, fue necesaria la aplicación del **Test De Chi Cuadrado (χ^2)**, la Prueba más idónea para aplicar una tabla de Contingencia con celdas de más de dos variables como fue el caso de la Correlación de los valores elevados de Dímero D con las variables: Grados de Obesidad, Practica de Ejercicios, Antecedentes Maternos de Enfermedades Cardiovasculares y Antecedentes Paterno De Enfermedades Cardiovasculares.

Tabla 16: Test De Chi Cuadrado (X^2) para la correlación entre la variable Dímero D y Antecedentes Maternos de Enfermedades Cardiovasculares.

Antecedentes Maternos	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total
Alto(>500ng/dl)	7	7	3	2	2	0	0	0	0	0	0	21
(%)	8.10	5.10	1.80	0.60	0.60	2.10	0.30	0.60	0.30	0.60	0.60	
Normal(<500ng/dl)	20	10	3	0	0	7	1	2	1	2	3	49
(%)	18.90	11.90	4.20	1.40	1.40	4.90	0.70	1.40	0.70	1.40	1.40	
Total	27	17	6	2	2	7	1	2	1	2	3	70
												pvalor
												0.06950501
												0.03844817

Según lo aportado por la Tabla 18 se evidencia la relación existente entre la variable cuantitativa Dímero D y la variable Cualitativa Antecedentes Maternos de Enfermedades Cardiovasculares, aporta un (pvalor=0.03844817), lo que arroja diferencias significativas entre los valores elevados de Dímero D y el tener Antecedentes Maternos de este tipo, que

predispone a la muestra en estudio a Eventos Cardiovasculares de Tipo Trombotico.

Tabla 17: Test De Chi Cuadrado (X^2) para la correlación entre la variable Dímero D y Antecedentes Paternos de Enfermedades Cardiovasculares.

Antecedentes Paternos	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total
Alto(>500ng/dl)	11	0	0	1	3	4	1	1	0	0	0	21
(%)	9.30	0.60	2.10	0.30	2.70	1.50	0.30	0.60	0.30	0.30	0.60	
Normal(<500ng/dl)	24	2	8	0	8	1	1	2	1	1	1	49
(%)	21.70	1.40	4.90	0.70	6.30	3.50	0.70	1.40	0.70	0.70	1.40	
Total												70
												pvalor
												0.08588461
												0.04284453

Cabe destacar que la Tabla 17, demuestra la relación existente entre la variable Dímero D y la variable Cualitativa Antecedentes Paternos de Enfermedades Cardiovasculares, señalan un (pvalor=0.04284453), lo que establece la existencia de diferencias significativas entre los valores elevados

de Dímero D y el tener Antecedentes Paternos de Enfermedades Cardiovasculares, lo que predispone a la muestra en estudio a Eventos Cardiovasculares de Tipo Trombotico.

Cabe destacar que el **Test De Chi Cuadrado (χ^2)** arrojó la relación existente entre la variable cuantitativa Dímero D y la Cualitativa Antecedentes Maternos de Enfermedades Cardiovasculares, con un (pvalor=0.03844817) y su relación con los Antecedentes Paternos de Enfermedades Cardiovasculares con (pvalor=0.04284453). Lo que evidencia que existen correlaciones positivas significativas entre los niveles elevados de Dímero D y el presentar Antecedentes Materno y Paterno de Enfermedades cardiovasculares, hecho que predispone a la muestra en estudio a Enfermedades Cardiovasculares de Tipo Trombotico.

DISCUSION

El rendimiento diagnostico de la determinación de los niveles plasmáticos de Dímero D, se puede ver afectado por la población a la que se aplique, como ocurre en cualquier prueba diagnóstica, en el presente estudio la muestra estuvo conformada por 70 Docentes que presentaban Factores de Riesgo Cardiovascular de Tipo Convencional, con una media de 42 años de edad, lo que señala que la muestra en estudio estuvo constituida por adultos jóvenes. La variable Dímero D, reporto una media de (\bar{x}) 395.75 un $(\hat{\sigma}_{\bar{x}})$ de 68.60 con un mínimo de 0 ng/ml y un máximo de 3518.5 ng/ml y Coeficiente de Variación (%CV) 145.02 %. Datos que indican variabilidad.

Se estableció una correlación positiva altamente significativa entre los niveles de Dímero D y la variables Edad (pValor= 0,0024) y la variable LDLc (pValor= 0,0592), Normalmente podría deberse a que el aumento progresivo de la edad predispone a hiperlipidemias, hipertensión arterial, arteriosclerosis, insuficiencia venosa y a una serie de eventos cardiovasculares, También se observa que el aumento LDLc (Lipoproteína de baja densidad mejor conocida como colesterol malo), esta lipoproteína se encarga de transportar el colesterol por todo el organismo, y cuando sus valores son elevados su exceso se acumula en las arterias y venas estrechándolas predisponiendo a un alto riesgo de eventos cardiovascular), permitiendo establecer que niveles elevados de Dímero D se relacionan con

aumento de la edad y valores elevados de LDLc, lo que sugiere predisposición en la muestra en estudio a Eventos Cardiovasculares de tipo Trombooclusivos (6,19).

El HDLC (Colesterol de alta Densidad, mejor conocido como colesterol bueno) se relaciono de manera inversa con los niveles de Dímero D con un (pValor= 0.4162), a mayores niveles de HDLC menores niveles de Dímero D. Esto señala que niveles elevados de HDLc son cardioprotectores esta lipoproteína se encarga de arrastrar el colesterol desde las arterias al hígado, por lo que limpia las arterias y venas, protegiendo al organismo de la acumulación de colesterol en las mismas, lo que protege a la muestra en estudio de Eventos Cardiovasculares de Tipo Trombooclusivo, hallazgo que concuerdan por lo indicado por Sechi y cols. 2000 (19,20).

Los resultados evidencian claramente una correlación positiva significativa entre el Dímero D con el Sexo femenino (pValor=0.0453), y los Antecedentes Familiares de Enfermedades Cardiovasculares en la muestra general en estudio (pValor=0.0247). En el caso específico del sexo femenino se acerca la pre-menopausia y menopausia, y esto se refleja en una disminución de los estrógenos, cardioprotectores está claramente demostrado que estos pueden modificar el proceso arteriosclerótico. Lo primero que se les atribuyo fue la protección cardiovascular debido a que producen aumento de la HDLc y descenso de la LDLc, además de ser vasodilatadores. Es por ello, lo que

hace más sensible al sexo femenino a eventos cardiovasculares. Los valores elevados de Dímero D se relacionan positivamente con el aumento de las variables antes mencionadas, lo que predispone a la muestra en estudio a Enfermedades cardiovasculares de Tipo Trombotico. Hecho que similar a lo obtenido por Want y col 2006, donde se relacionaron varios biomarcadores, entre ellos el Dímero D, edad, sexo y factores de riesgo coronario convencionales (21,22).

Se comprobó una asociación positiva significativa entre el Dímero D y la Diabetes Mellitus Tipo II (p valor=0.03695652) la glucosa en exceso en el torrente sanguíneo, favorece más rápidamente la formación de placas de ateroma, resultado que concuerda con el estudio realizado por Nwose y col 2008, en donde se estudio a Diabéticos Tipo II y con enfermedad cardiovascular subclinica y se relaciono con varios biomarcadores entre ellos historia familiar de diabetes y de enfermedades cardiovasculares. Se les realizo determinaciones de glucosa, colesterol total y dímero D arrojando para este parámetro un (p Valor=0.02), lo que señala que este resultado predispone a los pacientes diabéticos a estados de hipercoagulabilidad y a estar propensos a Eventos Tromboocclusivos (23).

Cabe destacar que el Habito de Fumar (p valor=0.03411621) con un Odds Ratio de 4.4 veces mayor la probabilidad de cursar con valores elevados de Dímero D a los Docentes con esta condición. Está demostrado que la

incidencia de Enfermedades cardiovasculares es tres veces superior en fumadores. La nicotina induce la liberación de adrenalina y noradrenalina causando daño en las paredes de las arterias y venas, además promueve la formación de coágulos arteriales y venosos. Así como también se asocia a niveles aumentados de LDLc (malo) y disminución del HDLc (bueno cardioprotector), lo que hace propensos a estados de hipercoagulabilidad y por ende a eventos Tromboticos a los docentes con esta condición (6, 21 ,26).

Por otra parte la relación existente entre la variable cuantitativa Dímero D y la Cualitativa Antecedentes Maternos de Enfermedades Cardiovasculares, con un (valor=0.03844817) y su relación con los Antecedentes Paternos de Enfermedades Cardiovasculares con (pvalor=0.04284453) evidencia que existe una relación positiva significativa entre los niveles elevados de Dímero D y el presentar Antecedentes Materno y Paterno de Enfermedades cardiovasculares (HTA, IAM, Diabetes Tipo II, Angina de Pecho, Síndrome metabólico, Hiperlipidemias, ACV, TVP), hecho que predispone a la muestra en estudio a Enfermedades Cardiovasculares de Tipo Trombotico(5,6,26).

Estos hallazgos sugieren que los niveles plasmáticos elevados de Dímero D predisponen a los docentes adultos jóvenes a estar propensos a padecer eventos cardiovasculares de tipo tromboocclusivos. Se recomienda considerar esta prueba diagnóstica, como un indicador hemostático de

estados de hipercoagulabilidad en individuos con factores de riesgo cardiovascular de tipo convencional.

BIBLIOGRAFIA

1. Tornero, L Enfermedades Cardiovasculares. Revista Soldados Digitales N° 2008; 146: 2da Sección.
2. Informe de Principales Causas de Mortalidad por residencia; Mortalidad General Corposalud 2007.
3. Informe de Principales Causas de Mortalidad por residencia; Mortalidad General Corposalud 2008.
4. Grover A, Paquet S, Levinton C y col. Estimating the benefits of modifying risk factors of cardiovascular disease: A comparison of primary vs Secondary prevention. *ArchInternMed*.1998;158:655-662.
5. Van der Steeg W, Boekholdt S, Stein E y col. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in the EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med*. 2007; 146:640-8.
6. Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart*2006;92(12):1752-9.
7. Federman DG, Kirsner RS. An Update on Hypercoagulable Disorders. *Arch Intern Med* 2001; 161:1051-1056.
8. Stein, B., Fuster, V., Halperin, J., Chesebro, J. Antithrombotic therapy in cardiac disease: An emerging approach based on pathogenesis and risk. *Circulation* 1989; 80:1501.
9. Suárez Ana María; Barrera Daniel; Arbelaez Luis F. Estrategias en la determinación del Dímero D. *Revista el clon* 2003; 2:30-36.
10. Shaun, D., Brotman, D., Michota, F Mayo Clinic Proceeding 2003; 78.
11. Lee, A., Fowkes, F., Lowe, G., Rumley, A. Fibrin D-dimer, haemostatic factors and peripheral arterial disease. *The Journal of Thrombosis and Haemostasis* 1995; 74(3): 828-832.

12. Lee, A., Fowkes, F., Lowe, G., Rumley, A. Fibrin D-dimer, haemostatic factors and peripheral arterial disease. *The Journal of Thrombosis and Haemostasis* 1995; 74(3): 828-832.
13. Lip, G., Lowe, G. Fibrin D-dimer: a useful clinical marker of thrombogenesis?. *Clinical Science* 1995, 89(3): 205-214.
14. Lowe, G. Etiopathogenesis of cardiovascular disease: hemostasis, thrombosis, and vascular medicine. *Ann Periodontol* 1998;, 3(1):121-136.
15. Smith, E. (1994). Fibrin deposition and fibrin degradation products in atherosclerotic plaques. *Thrombosis research*, 75(3): 329-335.
16. ARIAS, El Proyecto de Investigación (4ta e.d.). , 2004. Episteme, caracas.
17. Pinto A Pernalete N. Apuntes de Estadística con Aplicaciones de Procesadores. Guía de Estudio. Material en Elaboración. *Uso Experimental* 2003; p 112-143.
18. Documentación de Abbotts Laboratorios (2009).
19. Santiagoitia J D, Vacas M, Saez Y y Col. Lipoproteinas y Apolipoproteinas como indicadores de la Presencia y Gravedad de la Enfermedad Coronaria. *Med Clin* 2009; 132:689-94.
20. Sechi L, Garo L, Catena C y Col Relationship of Fibrinogen Levels and Hemostatic Abnormalities With Organ damage In Hypertension. *Hypertension* 2000; 36:978-985.
21. Wang, TJ y col. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006, 355: 2631-2639.
22. Blumed J, Campodonico I. Are Transdermic estrogens Cardioprotective. *Revsita Medica Chilena* 2001, (4) 129: 133-145.
23. Nowose eu, Richards RS, Ker RG y col. Oxidative Damage indices for assessment of Subclinical Diabetic Macrovascular Complications. *School of Comunniti Health* 2008; (65): 41-136

24. Wirtz H, Ehlert U, Emmini L y col. Procoagulant stress reactivity y recovery apparently healthy men with systolic and diastolic hypertension. *Jornal of psychosomatic research* 2007; (63) 51-58.
25. Letter I, Evaluation of Risk cardiac. *Evidencia Actualización en Práctica Ambulatoria* 2007; (63) 38-60.
26. Folsom A R, Chambles L E, Ballantyne C M y col. An assessment of incremental coronary prediction using risk markers. *Arch Intern Med.* 2006; 166 (13): 1368-73.