

## Actividad coagulante del factor VII (FVIIc) en ancianos con cardiopatía isquémica

R.A. Fernández de la Puebla Giménez, P. Ceballos<sup>a</sup>, P. Pérez Martínez, J.A. Carmona, J. López Miranda, J. Jiménez-Perepérez y F. Pérez Jiménez

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

<sup>a</sup>Unidad de Hematología. Hospital Valle de los Pedroches. Pozoblanco. Córdoba.

**FUNDAMENTO.** La actividad coagulante del factor VII (FVIIc) aumenta con la edad y es un factor de riesgo en el sujeto de mediana edad, pero no se sabe su protagonismo en el anciano. El objetivo de este trabajo es evaluar si la FVIIc es un factor de riesgo en dicha población.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Diseño: casos y controles. Formaron el grupo «casos» 79 pacientes que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: a) edad entre 65 y 85 años, y b) ingreso en el Hospital Valle de los Pedroches de Pozoblanco por infarto de miocardio y/o angina inestable en un período comprendido entre 2 años y 6 meses previos al inicio del estudio. El grupo «control» lo formaron 81 sujetos, de similar edad, extraídos al azar de las listas del Padrón Municipal, excluyendo aquéllos con cardiopatía coronaria. La FVIIc se midió por métodos convencionales. El plasma problema se diluyó con plasma deficiente en FVIIc y se midieron los tiempos de coagulación tras añadir tromboplastina y calcio. La medición se calibró frente a un plasma «control» y el resultado se presentó en forma de porcentaje sobre el control.

**RESULTADOS:** No hubo diferencias significativas entre la FVIIc entre casos (118,3 [22,2]) y controles (116,5 [24,4];  $p = 0,630$ ) en el grupo total. Al estratificar por edad se observó que, en el grupo de más de 75 años, los casos tenían una FVIIc superior a los controles (124,1 [18,2] frente a 113,3 [23,5];  $p < 0,05$ ). Al estratificar por sexos se observaron unos resultados en los varones similares al grupo global. En el análisis bivariante, en sujetos con enfermedad coronaria, la FVIIc se relacionó con el colesterol total, cLDL, apoproteína B, índice de masa corporal, HbA<sub>1c</sub> y edad. Los factores que se relacionaron con la FVIIc en el análisis multivariante fueron la glucosa basal, el índice de masa corporal y de forma negativa con el cHDL.

**CONCLUSIONES:** La FVIIc está elevada en la enfermedad coronaria del sujeto muy anciano, por lo que puede ser un factor de riesgo coronario significativo en este grupo de edad.

**Palabras clave:** Factores de riesgo coronario; factor VII; Ancianos; Cardiopatía isquémica.

Coagulant activity of factor VII (FVIIc) in old people with ischemic heart disease

**BACKGROUND:** The coagulant activity of factor VII increases with age and is a risk factor in middle aged subjects. Its role in elderly people is still unknown. The aim of this study was to evaluate whether or not FVIIc is a risk factor in such population.

**PATIENTS AND METHOD:** Study design: cases and controls study. The group of cases consisted of 79 subjects fulfilling the following criteria: a) age between 65 and 85 years, and b) admission in the Valle de los Pedroches Hospital of Pozoblanco (Córdoba, Spain) due to a myocardial infarction and/or unstable angina, 2 or 6 months before their enrollment. The control group consisted of 81 subjects of similar age, chosen at random from the municipal registry, and excluding those with coronary heart disease. Factor VIIc was measured by conventional methods. Plasma samples were diluted with deficient plasma in FVIIc, and coagulation times were measured after adding thromboplastin and calcium. The measures were compared with a «control» plasma and the results were presented as a percentage.

**RESULTS:** There were no significant differences in the FVIIc between cases (118.3 [SD 22.2]) and controls (116.5 [24.4];  $p = 0.630$ ) in the total group. When classified according to their age, it was observed that within the group of more than 75 years old, cases had a higher FVIIc than controls (124.1 [18.2] vs 113.3 [23.5];  $p < 0.05$ ). When the classification was carried out according to sex, male presented similar results than the total group. Bivariable analysis showed, in subjects with coronary diseases, that FVIIc was related to total cholesterol, cLDL, apoprotein B, body mass index, HbA<sub>1c</sub>, and age. Factors related to FVIIc in the multivariable analysis were basal glucose serum level, body mass index; cHDL was negatively related.

**CONCLUSIONS:** FVIIc is higher in very old subjects with coronary diseases so it may be a significant coronary risk factor in this age group.

Med Clin (Barc) 2000; 115: 654-657

Correspondencia: Dr. Pérez Jiménez.  
Unidad de Lípidos. Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Reina Sofía. 14004 Córdoba.  
Correo electrónico: fperez@sofia.hrs.sas.cica.es

Recibido el 15-5-2000; aceptado para su publicación el 3-10-2000

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad en la población con edad superior a 65 años, y la incidencia de cardiopatía isquémica crece progresivamente conforme avanza la edad en ambos sexos<sup>1</sup>. En numerosas investigaciones se ha demostrado el papel de la trombogénesis en la patogenia de la enfermedad coronaria (EC) y los valores elevados de la actividad coagulante del factor VII (FVIIc) condicionan una tendencia a la trombosis. Varios estudios en sujetos jóvenes y de mediana edad, casos-control<sup>2-4</sup> y prospectivos<sup>5-8</sup>, han encontrado que la FVIIc se relaciona con la enfermedad coronaria. Sin embargo, en sólo un estudio<sup>7</sup> la FVIIc era un factor de riesgo independiente. En ancianos está elevada la FVIIc en sujetos con cardiopatía isquémica<sup>9</sup>, pero en un estudio prospectivo en ancianos<sup>11</sup> la relación entre FVIIc y episodios isquémicos fue poco consistente. Por ello, aunque la FVIIc se incrementa con la edad<sup>13</sup>, está poco claro su comportamiento en la enfermedad coronaria del anciano. Por tanto, nos planteamos como objetivo evaluar la actividad del factor VII en la cardiopatía isquémica de personas mayores de ambos性.

### Sujetos y método

#### Cálculo del tamaño de la muestra

Se utilizó la FVIIc como criterio cuantitativo para el cálculo del tamaño muestral, basándonos en las siguientes asunciones: error alfa, 0,05; error beta, 0,01; diferencia calculada entre casos y controles, 10%. Con estas premisas se estimó necesario al menos un total de 67 pacientes.

#### Diseño del estudio y selección de la muestra

Se trata de un estudio casos-control. La población objeto del estudio estaba formada por adultos con edades comprendidas entre 65 y 85 años, de la comarca denominada Valle de los Pedroches, situada al norte de la provincia de Córdoba.

**Criterios de inclusión.** Se incluyeron en el grupo «casos» los sujetos que cumplieron los siguientes criterios: a) edad entre 65 y 85 años inclusive; b) ingreso en el Hospital Valle de Los Pedroches de Pozoblanco (Córdoba), perteneciente al Servicio Andaluz de Salud, por infarto de miocardio y/o angina inestable, en un período comprendido entre 2 años y 6 meses previos al inicio del estudio, y c) no presentar ningún criterio de exclusión. El diagnóstico de infarto de miocardio se basó en la presencia de dolor torácico de

características coronarias, cambios electrocardiográficos compatibles y alteraciones enzimáticas propuestas por la Organización Mundial de la Salud<sup>12</sup>. El grupo «control» lo formaban 81 participantes extraídos al azar de las listas del Padrón Municipal de 1993, sin cardiopatía coronaria. A cada persona incluida en el censo electoral con edad comprendida entre 65 y 85 años se le adjudicó un número correlativo y, posteriormente, fue aplicada una tabla de números aleatorios generada en la Universidad de Montreal<sup>14</sup>. Las personas seleccionadas fueron citadas por correo a la consulta externa de medicina interna, indicándoles que acudieran en ayunas. A aquellas que no acudieron a la cita, se las intentó localizar de forma individual en el domicilio que figuraba en la historia clínica (grupo casos), o en el censo electoral (grupo control).

**Criterios de exclusión.** Se excluyó en ambos grupos a los pacientes ilocalizables y a aquellos que se negaron a la realización del estudio.

#### Selección de la muestra

Se seleccionaron inicialmente 90 casos, que habían presentado cardiopatía coronaria, infarto de miocardio o angina inestable, en un período comprendido entre 6 meses y 2 años previos al inicio del estudio, e idéntico número de controles. En el grupo casos se excluyeron 3 sujetos ilocalizables, 3 que se negaron a participar y 5 que habían fallecido en el momento de comenzar el estudio. En el grupo control se excluyeron 3 sujetos ilocalizables, 4 que se negaron, y 2 habían fallecido. Tras excluir en el grupo casos a 11 sujetos y en el grupo control a 9 sujetos, quedaron 79 casos (87,85% de la muestra inicial) y 81 controles (90% de la muestra inicial) participantes en el estudio.

#### Período de estudio

La investigación se desarrolló a lo largo de un período de 7 meses, entre enero y julio inclusive de 1994, y en ella se siguieron las recomendaciones generales de la Organización Mundial de la Salud para la realización de este tipo de proyectos<sup>15</sup>.

#### Medición de la actividad coagulante del factor VII (FVIIc)

La FVIIc se cuantificó por métodos convencionales, en un ensayo coagulativo en un tiempo<sup>16</sup>. La extracción de sangre se realizó a las 8 de la mañana en ayunas. Después de su centrifugación se obtuvo plasma que se congeló inmediatamente a -40 °C. Tras su descongelación el plasma problema se diluyó con plasma deficiente en FVII y se midieron los tiempos de coagulación tras añadir tromboplastina y cloruro de calcio. La medición fue calibrada frente a un plasma «control», plasma comercial con trazabilidad para el estándar internacional de la FVIIc y el resultado se presentó en forma de porcentaje sobre el control.

#### Valoración clínica de los distintos factores de riesgo cardiovascular

Valoramos los siguientes parámetros clínicos y analíticos: tabaquismo, presencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial, índice de Quetelet y cintura-cadera, fibrinógeno, glucosa, colesterol total, triglicéridos totales, cHDL, apoproteína A y B y ácido úrico. La metodología fue similar a la realizada por García-Alegría en un estudio de nuestra población<sup>17</sup>. El colesterol total y los triglicéridos se determinaron por métodos enzimáticos y el cHDL por precipitación de las lipoproteínas no HDL con ácido fosfatúngstico y cloruro de magnesio. A los pacientes que estaban con fármacos hipolipemiantes se le realizó un período de lavado de 8 semanas, en el que se suspendió dicho tratamiento, antes de incluirlos en el estudio.

#### Análisis estadístico

El estudio estadístico se realizó utilizando el programa Dbase, como base de datos, y el SPSS para el análisis estadístico de los mismos. Para la comparación de las medias se utilizó el test de Student-Fisher y el análisis de variancia. La relación entre variables

TABLA 1  
Características generales de los pacientes

Variable	Casos (n = 79)	Controles (n= 81)	p
Edad: 65-75 años	56	53	NS
Varones (%)	73,1	55,6	< 0,05
Edad ( $\bar{x}$ [DE])	73 (5,3)	72,8 (5,2)	NS
AF de EC (%)	38,5	9,9	< 0,001
Diabetes mellitus (%)	44,3	27,2	< 0,05
AP hipercolesterolemia	23,1	9,9	< 0,05
Tabaquismo (paquetes fumados durante la vida $\times 10^3$ )	9,8 (9,9)	3,8 (6,59)	< 0,0001
HTA (%)	56,4	66,7	NS
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	27,4 (3,7)	28,2 (4,5)	NS
Índice cintura/cadera	0,97 (0,07)	0,95 (0,06)	NS
Colesterol total ( $\text{mg}/\text{dl}$ )	220,8 (40,5)	240,4 (43,2)	< 0,05
Triglicéridos ( $\text{mg}/\text{dl}$ )	120,2 (52,0)	106,7 (36,6)	NS
cHDL ( $\text{mg}/\text{dl}$ )	42,2 (11,7)	45,3 (10,1)	NS
cLDL ( $\text{mg}/\text{dl}$ )	154,5 (38,7)	173,3 (41,2)	< 0,05
Ácido úrico ( $\text{mg}/\text{dl}$ )	5,9 (1,9)	4,7 (1,6)	< 0,001
Fibrinógeno ( $\text{g}/\text{dl}$ )	3,25 (0,71)	2,98 (0,45)	NS

AF de EC: antecedentes familiares de enfermedad coronaria; AP hipercolesterolemia: antecedentes personales de hipercolesterolemia; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; NS: no significativo.

TABLA 2

#### Análisis de regresión múltiple para la actividad coagulante del factor VII (FVIIc)

Variable	$\beta$	EE ( $\beta$ )	p
cHDL	-0,316367	0,144032	0,0307
Índice de masa corporal	1,343585	0,574182	0,0216
Glucosa	0,117322	0,061612	0,0602
Constante	53,394007	18,199646	0,0043

B: coeficiente de regresión; EE ( $\beta$ ): error estándar del coeficiente de regresión. Significación global: 0,0044.

de carácter cualitativo fue obtenida por la prueba de la  $\chi^2$ . Para estudiar la dependencia entre variables de tipo cuantitativo se usaron los coeficientes de correlación. Se consideró como significativo a partir de un valor de p (probabilidad de error) inferior a 0,05. Los resultados se expresaron como  $\bar{x}$  (DE). Se usaron técnicas de análisis de regresión múltiple, utilizando distintos modelos, para establecer si el grado de asociación entre dos variables era independiente o estaba influido por la acción de otras variables dependientes.

#### Resultados

Se realizó un análisis comparativo entre los casos, con cardiopatía coronaria, y los controles, libres de enfermedad coronaria. Con el objeto de valorar la incidencia de los diferentes factores respecto a la

edad, se analizaron dos subgrupos: el primero formado por sujetos entre 65 y 75 años inclusive (n = 109) y el segundo por sujetos entre 75 y 85 años (n = 51). De igual forma se estratificaron los resultados en casos y controles en relación con el sexo.

Las características generales de los pacientes se exponen en la tabla 1. No hubo diferencias significativas en el grupo global entre la FVIIc de los casos (118,3 [22,2%]) y los controles (116,5 [24,4%]; p = 0,630). Al estratificar por edad se observó que en el grupo de más de 75 años los casos tenían una FVIIc de 124,1% (18,2) superior a los controles (111,3 [23,5]; p < 0,05) (fig. 1).

Al estratificar por sexo, se obtuvieron unos resultados en los varones similares al grupo global (casos: 117,8 [22,5]; controles: 111,3 [23,6]; p = 0,157).

#### Análisis bivariante

En los sujetos con enfermedad coronaria la FVIIc se correlacionó con el colesterol total ( $r: 0,386$ ;  $p < 0,05$ ), cLDL ( $r: 0,354$ ;  $p < 0,05$ ), apoproteína B ( $r: 0,263$ ;  $p < 0,005$ ), índice de masa corporal ( $r: 0,235$ ;  $p < 0,05$ ), hemoglobina glucosilada ( $r: 0,239$ ;  $p < 0,05$ ) y edad ( $r: 0,299$ ;  $p < 0,001$ ). En los controles la FVIIc se

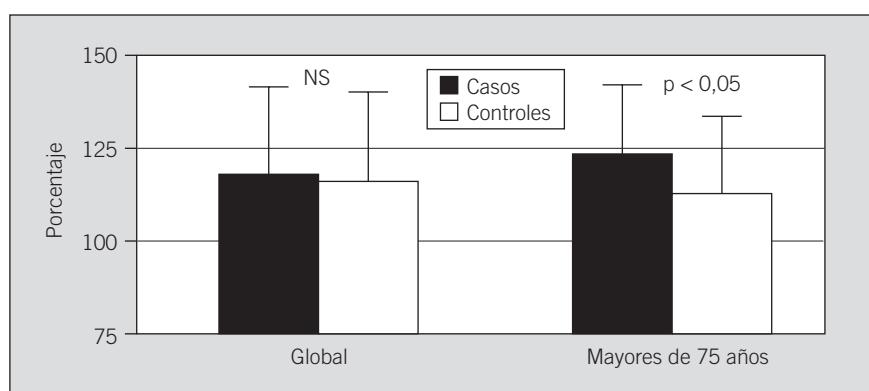


Fig. 1. Actividad coagulante del FVII (FVIIc) en casos y controles, en el grupo global y en mayores de 75 años.

correlacionó con la glucosa basal ( $r: 0,253$ ;  $p < 0,05$ ) y con el cHDL ( $r: 0,236$ ;  $p < 0,05$ ).

#### Análisis multivariable

Los factores que se relacionaron en el análisis de regresión lineal múltiple con la FVIIc fueron el índice de masa corporal, la glucosa basal y de forma negativa con el cHDL (tabla 2).

#### Discusión

Nuestros datos indican que las personas entre 65 y 85 años, con cardiopatía coronaria, no presentaban una FVIIc significativamente superior a sus controles. En cambio, en el grupo más anciano, de más de 75 años, los valores de FVIIc fueron superiores en los pacientes con enfermedad coronaria, respecto a los libres de dicha enfermedad.

Diferentes estudios demuestran una relación del aumento de la FVIIc con la cardiopatía isquémica. En un estudio casos-control, un grupo de pacientes jóvenes<sup>2</sup> presentó una elevación del FVII Ag. Además, los familiares de primer grado de dichos pacientes tenían altos valores tanto de FVIIc como de FVII Ag. Con un diseño similar, Susuki et al<sup>3</sup> encontraron que las personas con enfermedad coronaria tenían una elevación moderada de los valores de FVIIc y muy notable del FVII Ag. En ancianos, Kario, también con un diseño casos control, encontró que los pacientes con EC tenían unos valores de FVIIc, de FVII Ag<sup>9</sup> y de FVII activado<sup>10</sup> más elevados que los ancianos sanos controles. Nuestros resultados coinciden parcialmente con los resultados de este autor en que, aunque existía una tendencia a que los pacientes con EC tuvieran unos valores superiores de FVIIc a los controles, sólo pudimos encontrar diferencias estadísticamente significativas en el grupo de más de 75 años. Este mismo autor<sup>13</sup> encuentra que la FVIIc estaba significativamente más elevada en el grupo de sujetos ancianos cuando se comparaban con los más jóvenes. A favor de este hecho pudimos comprobar una correlación positiva entre la FVIIc y la edad. Dada la elevada variabilidad intraindividual<sup>18</sup> de la determinación de la FVIIc y el pequeño tamaño muestral de los sujetos de más de 75 años, no creemos que se pueda excluir un efecto de azar en la obtención de una diferencia significativa. En el Northwick Park Heart Study<sup>7</sup> los valores elevados de FVIIc se asociaron, de forma independiente, a un incremento del riesgo para los episodios registrados durante los 5 años siguientes a la inclusión en el estudio. En el estudio PROCAM<sup>6</sup>, otro gran estudio epidemiológico prospectivo, la media de la actividad

de la FVIIc en el grupo que presentó episodios coronarios (112,4 [20,1]) no difirió significativamente respecto a los que no los presentaron (108,7 [21,4]). También en el estudio ARIC<sup>5</sup>, en sujetos de mediana edad la FVIIc no era predictor de episodios coronarios. En un análisis prospectivo reciente en ancianos<sup>11</sup> el factor VIIc se asoció débilmente con la aparición de angina en varones y con la muerte en mujeres. Por tanto, en los estudios prospectivos en sujetos de mediana edad y ancianos, la relación entre la FVIIc y la EC es variable. Las diferencias en las técnicas de medición entre el Northwick Park Heart Study y el estudio PROCAM pueden explicar la diferente fuerza de asociación, ya que en el primer estudio las muestras de sangre no se realizaron en ayunas, circunstancia que tiende a incrementar el FVII activado. En un estudio de casos y controles reciente<sup>12</sup>, los sujetos de mediana edad con infarto de miocardio presentaron un incremento de la FVIIc, correlacionándose dicho hallazgo con el genotipo RR o H6 H6.

En el análisis bivariante encontramos correlación entre la FVIIc y el colesterol total, cLDL y la apoproteína B. Kario<sup>9</sup>, también en ancianos, objetivó una correlación positiva potente entre FVIIc y colesterol. La correlación entre estas dos variables probablemente refleja la influencia de la dieta sobre ambos parámetros, ya que existe una relación entre la ingesta grasa saturada y el factor VIIc<sup>19</sup>. Además, se ha comprobado que puede reducirse sustancialmente la FVIIc por métodos dietéticos<sup>20</sup>. En un estudio epidemiológico, realizado en una población industrial, los valores de FVIIc se correlacionaron positivamente con los de glucosa sérica y la presión arterial<sup>21</sup>. En un estudio transversal<sup>22</sup>, el factor VIIc se correlacionó con el índice de masa corporal y la glucosa sérica. En nuestros pacientes encontramos una relación significativa entre la FVIIc y la hemoglobina glucosilada y el índice de masa corporal. Todo ello parece apoyar una relación entre la FVIIc y el síndrome plurimetabólico, aunque serán necesarios estudios que confirmen dicho fenómeno.

En la interpretación de los resultados, deben tenerse en cuenta una serie de limitaciones del trabajo, que se derivan fundamentalmente de que las personas que se incluyeron en el trabajo habían sobrevivido a un episodio coronario, lo que supone un cierto sesgo en la representatividad de la población. Quedaron fuera, por tanto, los casos que tuvieron una evolución fatal durante su ingreso hospitalario, o los que fallecieron en su domicilio tras el diagnóstico. Tampoco se incluyeron aquellos sujetos que, por su evolución silente de la EC o por otros motivos, no acudieron al hospital. No podemos ase-

gurar que los pacientes no incluidos, ya sea por tener una evolución mortal o escasamente sintomática, tengan unos factores de riesgo idénticos a los sujetos analizados, supervivientes a un episodio coronario. Además, la mortalidad del infarto de miocardio es directamente proporcional a la edad del sujeto<sup>23</sup>, por lo que es posible que en nuestra muestra quedara infrarrepresentado el grupo más anciano. Al estratificar, ya sea por sexo o por grupos de edad, debe tenerse en cuenta que el tamaño muestral disminuye, y consecuentemente para una misma diferencia cuantitativa la probabilidad de que dicho resultado sea estadísticamente significativo es menor. En el estudio PROCAM<sup>6</sup> los individuos con valores altos de FVIIc se relacionaban con episodios isquémicos fatales. Nosotros realizamos el estudio en supervivientes, por lo que es posible que el protagonismo como factor de riesgo coronario sea incluso superior al encontrado por nosotros. El estudio del valor de FVIIc en enfermedades cardiovasculares puede presentar diferencias significativas entre grupos en estudios epidemiológicos, pero es difícilmente aplicable a la predicción del riesgo individual debido a su gran variabilidad intraindividual<sup>18</sup>.

Se ha demostrado que la activación del FVII está estrechamente relacionada con el incremento en la producción de trombina<sup>24</sup>. Cuando aparezca un factor desencadenante, como la rotura de la placa ateromatosa con liberación del factor tisular, pueden producirse de forma local grandes cantidades de trombina, favorecida por la presencia del factor VII, dando origen a formación de trombos intracoronarios.

Pensamos que la FVIIc es un factor de riesgo a considerar en el sujeto muy anciano, aunque dicho riesgo cardiovascular probablemente depende de factores adicionales que se relacionan con el síndrome de resistencia insulínica, por lo que sería interesante en el futuro abordar dicha relación.

#### Agradecimiento

A D. Alberto Jiménez Puente, de la Unidad de Epidemiología Clínica y Estadística del Hospital Costa del Sol, por su contribución al análisis estadístico.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barriales Álvarez V, Moris de la Tassa C. Factores de riesgo de cardiopatía isquémica en el anciano. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 101-104.
- Hoffman CF, Miller RH, Lawson WE, Hultin MB. Elevation of factor VII activity and mass in young adults at risk of ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 941-946.
- Susuki T, Yamauchi K, Matsushita T, Furumichi T, Furui H, Tsusuki J et al. Elevation of factor VII activity and mass in coronary artery disease of varying severity. *Clin Cardiol* 1991; 14: 731-736.

4. Redondo M, Watzke HH, Stucki B, Sulzer I, Biasutti et al. Coagulation factor II, V, VII, and X, prothrombin gene 20210G-A a transition, and factor V de Leiden in coronary artery disease. High factor V clotting activity is a independent risk factor for myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1020-1025.
5. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharret AR, Chambless LLE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997; 96: 1102-1108.
6. Junker R, Heinrich J, Schulte H, Van de Loo J, Assman G. Coagulation factor VII and the risk of coronary heart disease in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1539-1544.
7. Meade T, Brozovic M, Chakrabarti R, Haines A, Imeson J, Mellows S et al. Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2: 533-537.
8. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assman G, Van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 54-59.
9. Kario K, Matsuo T. Coronary artery disease and factor VII hyperactivity in elderly Japanese. *Am J Cardiol* 1992; 69: 807-809.
10. Kario K, Miyata T, Sakata T, Matsuo T, Kato H. Fluorogenic assay of activated factor VII. Plasma factor VIIa levels in relation to arterial cardiovascular diseases in Japanese. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 265-274.
11. Tracy RP, Arnol AM, Ettinger W, Fried L, Meilahn E, Savage P. The relationship of fibrinogen and factor VII and VIII to incident cardiovascular disease and death in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1776-1783.
12. Iacoviello L, Castelnovo A, Knijff P, D'Orazio A, Amore C, Arboretti R et al. Polymorphisms in the coagulatin factor VII gene and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 79-85.
13. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Factor VII hyperactivity in the elderly. *Thromb Haemost* 1991; 65: 25-27.
14. Jenicek M, Cléroux R. Epidemiología. Principios-técnicas-aplicaciones. Barcelona: Salvat Ed., 1987.
15. World Health Organization. Monica Manual. CVD/MND. Ginebra: World Health Organization, 1990.
16. Hayes TE, Pike J, Tracy RP. Factor VII assays. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 52-57.
17. García Alegria JJ, Gascón Luna F, Dueñas Herrero RM, Jiménez Perepérez J, Pérez Jiménez F. Colesterol lipoproteico y apoproteína AI y B en la población adulta del Valle de los Pedroches (Córdoba). *Clin Invest Arteriosclerosis* 1992; 4: 5-14.
18. Thompson AE. Thromb Haemost 1987; 58: 1073-1077.
19. Silveira A, Green F, Karpe F, Blomback M, Humphries S et al. Elevated levels of factor VII activity in the postprandial state: effect of the factor VII Arg-Gln polymorphism. *Tromb Haemost* 1994; 72: 734-739.
20. Miller GJ, Marlin JC, Webster J. Association between dietary fat intake and plasma factor VII coagulant activity –a predictor of cardiovascular mortality. *Atherosclerosis* 1986; 60: 269-277.
21. Balleisen L, Assman G, Bailey J, Epping PH, Schulte H, Van de Loo J. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population-II. Baseline data on the relation to blood pressure, blood glucose, uric acid, and lipid fractions. *Tromb Haemost* 1985; 54: 721-723.
22. Yang XC, Jing TY, Resnik LM, Phillips GB. Relation of hemostatic risk factors to other risk factors for coronary heart disease and to sex hormones in men. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 467-471.
23. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26 year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383.
24. Miller GJ, Seghatchian MJ, Walter SJ, Howarth DJ, Thompson SG, Esnouf MP et al. An association between the factor VII coagulant activity and thrombin activity induced by surface/cold exposure of normal human plasma. *Br J Haematol* 1986; 62: 379-384.