

Beatriz Meneses^a

Francesc Baró^a

Jasone Monasterio^b

Adoración Quiroga^b

Pilar Bermúdez^b

Jaume Figueras^c

^aUnidad de Menopausia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. España.

^bUnidad de Recerca de Biología Vascular y Hemostasia. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Universidad Autónoma de Barcelona. España.

^cServicio de Cardiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. España.

Correspondencia:

Dra. B.E. Meneses Londoño.
Unidad de Menopausia. Servicio de Ginecología Endocrina.
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: bemenese@vhebron.net

Fecha de recepción: 25/2/2005.

Aceptado para su publicación: 10/1/2006.

Disfunción endotelial y desequilibrio hemostásico en el síndrome X cardiológico

Endothelial dysfunction and hemostatic imbalance in cardiological syndrome X

RESUMEN

Introducción: La posible existencia de disfunción endotelial y desequilibrio hemostásico en síndrome X cardiológico, frecuente en la posmenopausia, es un tema controvertido.

Objetivo: Comparar los biomarcadores: factor de Von Willebrand (FvW), fibrinógeno (Fb), inhibidor del factor tisular total (TFPI-t) y del activador del plasminógeno (PAI-1) en pacientes sin enfermedad arterial coronaria (síndrome X cardiológico, angina mixta y angina vasoespástica) y pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Material y métodos: Se determinaron estos biomarcadores en 10 pacientes con síndrome X cardiológico, en 13 con angina mixta, en 15 con angina vasoespástica, en 10 con enfermedad arterial coronaria y en 20 controles sanos.

Resultados: Respecto del control sano, todas las pacientes presentaron valores elevados de Fb (3,1 g/l [2,7-3,6] frente a 2,8 g/l [2,2-3,2]; p = 0,03), FvW (211,9% [165-266] frente a 116,5% [91-155]; p < 0,001), TFPI-t (122,3 ng/ml [101-136] frente a 86 ng/ml [72-100]; p < 0,001) y PAI-1 (45,9 ng/ml [32-61] frente a 21 [11-26] ng/ml; p < 0,001). Sin embargo, los pacientes sin enfermedad arterial coronaria respecto de los pacientes con enfermedad arterial coronaria presentaron niveles menores de FvW (200,5% [151-249] frente a 255,2% [221-277]; p = 0,01) y TFPI-t (110,5 ng/ml [100-127] frente a 136,7 [121-148] ng/ml; p = 0,02).

Conclusión: Los pacientes con síndrome X cardiológico presentan una situación de disfunción endotelial y de desequilibrio hemostásico similar a aquellos con angina mixta o angina vasoespástica, aunque menos severo que en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

176 PALABRAS CLAVE

Síndrome X cardiológico. Disfunción endotelial. Desequilibrio hemostásico.

ABSTRACT

Introduction: The possible presence of endothelial dysfunction and hemostatic imbalance in cardiological syndrome X, frequent in the postmenopause, remains controversial.

Objective: To compare the biomarkers von Willebrand factor (vWF), fibrinogen (Fb), total tissue factor pathway inhibitor (TFPI-t) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) between patients without coronary artery disease (cardiological syndrome X, mixed angina and vasospastic angina) and patients with coronary artery disease.

Material and methods: These biomarkers were determined in 10 patients with cardiological syndrome X, 13 patients with mixed angina, 15 patients with vasospastic angina, 10 patients with coronary arterial disease and 20 healthy controls.

Results: Compared with healthy controls, all patients had elevated levels of Fb [3.1 (2.7-3.6) vs 2.8 (2.2-3.2) g/l; $P=.003$], vWF [211.9 (165-266) vs 116.5 (91-155)%, TFPI-t [122.3 (101-136) vs 86 (72-100) ng/ml; $P<.001$] and PAI-1 [45.9 (32-61) vs 21 (11-26) ng/ml; $P<.001$]. However, patients without coronary artery disease had lower levels of vWF [200.5 (151-249) vs 255.2 (221-277) %; $P=.01$] and TFPI-t [110.5 (100-127) vs 136.7 (121-148) ng/ml; $P=.02$] than those with coronary artery disease.

Conclusion: The presence of endothelial dysfunction and hemostatic imbalance is similar in patients with cardiological syndrome X and those with mixed or vasospastic angina, although these disorders are less severe than in patients with coronary artery disease.

KEY WORDS

Cardiological syndrome X. Endothelial dysfunction. Hemostatic imbalance.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 20% de los pacientes con dolor torácico y prueba de esfuerzo positiva no tienen enfermedad arterial coronaria significativa y se considera que presentan síndrome X cardiológico¹. A pesar de la intensa investigación sobre la patogenia en síndrome X cardiológico en los últimos 30 años, aún se desconoce si los mecanismos biológicos de disfunción endotelial y del desequilibrio hemostásico están implicados, como lo están en la enfermedad arterial coronaria². Los estudios en síndrome X cardiológico han ido perfilando la disfunción endotelial como uno de los mecanismos patogénicos de disfunción microvascular que podrían contribuir a la angina³.

En la enfermedad arterial coronaria, la disfunción endotelial con incremento del factor de Von Willebrand (FvW) activa el proceso de coagulación con incremento del factor tisular (TF), su inhibidor (TFPI-t)⁴, el fibrinógeno (Fb) y del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)⁵. Este desequilibrio, junto con los factores de riesgo clásicos, puede contribuir a la aterotrombosis y al desarrollo de enfermedad arterial coronaria⁶.

Recientemente se ha objetivado una asociación entre la disfunción endotelial y el desarrollo de enfermedad arterial coronaria en algunas mujeres con angina sin evidencia angiográfica de enfermedad arterial coronaria⁷. Sin embargo, los estudios en pacientes con síndrome X cardiológico muestran resultados conflictivos⁸. Por el contrario, en pacientes con angina vasoespástica, la disfunción endotelial se ha objetivado como la causante de la angina variente⁹ con riesgo de formación de trombo en presencia de valores elevados de Fb¹⁰ respecto de los controles sanos. En pacientes con síndrome X cardiológico, la presencia combinada de los biomarcadores de disfunción endotelial y del desequilibrio hemostásico a modo de «perfil biológico de riesgo»¹¹ podría tener implicación en su fisiopatología. El presente estudio analizó la presencia combinada de los biomarcadores de disfunción endotelial (FvW) y del desequilibrio hemostásico (Fb, TFPI-t y PAI-1) en pacientes con síndrome X cardiológico, y los resultados se compararon con sujetos control y con pacientes estables sin enfermedad arterial coronaria con angina mixta y angina vasoespástica, y pacientes con enfermedad arterial coronaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes

Estudio de controles sanos y de pacientes estable de 45 a 65 años reclutados consecutivamente durante 24 meses. Habían ingresado por angina y fueron dados de alta ≥ 6 meses previos a comenzar el estudio. Se seleccionaron cuatro grupos de pacientes, 3 grupos sin evidencia angiográfica significativa de enfermedad arterial coronaria (síndrome X cardiológico, angina mixta, angina vasoespástica) y un grupo con enfermedad arterial coronaria.

En los pacientes con síndrome X cardiológico y angina mixta la prueba de esfuerzo fue positiva y negativa, respectivamente. Ninguno presentó vasospasmo coronario durante la prueba de la ergobasina y la función ventricular izquierda fue normal. Se excluyó a aquellos con hipertrofia ventricular izquierda y con enfermedad cardíaca valvular.

Los pacientes con angina vasoespástica presentaron angina de reposo, alteraciones del segmento ST (prueba de esfuerzo positiva), vasospasmo coronario severo durante la prueba de la ergobasina y la función ventricular izquierda fue normal. Se excluyó a aquellos con infarto agudo de miocardio (IAM) previo o con contractilidad miocárdica anormal. Permanecieron estables, con ≤ 1 episodio de angina por semana en promedio. Los pacientes con enfermedad arterial coronaria habían presentado un IAM diagnosticado por dolor torácico, elevación del segmento ST y liberación de enzimas miocárdicas ($CK-MB > 10 \mu\text{g/l}$) y una fracción de eyección $> 50\%$. Se excluyó a aquellos pacientes con depresión mayor y a aquellos que recibían tratamiento con anticoagulantes o terapia hormonal.

El grupo control estuvo constituido por 20 participantes voluntarios sanos de la plantilla del hospital, de ambos sexos, apareados por edad. Se incluyó a 2 controles sanos por cada paciente con enfermedad arterial coronaria. No tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular ni factores de riesgo mayor (diabetes, tabaquismo, hipertensión sistémica o hipercolesterolemia). Se excluyó a las mujeres en período de menopausia que recibían algún tipo de medicación o terapia hormonal.

La historia clínica incluyó los factores de riesgo y las características del dolor torácico. A todos los pacientes con angina y a 6 pacientes con IAM se les realizó una angiografía coronaria durante la fase

aguda. El informe angiográfico fue valorado por dos observadores independientes, que no conocían a los pacientes. En los pacientes con angina, se evaluó el número de vasos coronarios epicárdicos con $\geq 50\%$ de estenosis y la respuesta a ergobasina. Se consideró el espasmo coronario cuando el diámetro de la luz de la arteria se redujo $> 80\%$ durante la prueba de ergobasina. La fracción de eyección fue valorada con un ventriculograma izquierdo con contraste.

Muestras de sangre y ensayos

Se realizó una extracción de sangre venosa 6 meses postevento en condiciones de ayuno después de 30 min de reposo, entre las 8:30 y 9:30 h, en tubos Vacutainer que contenían citrato sódico y CTAD. El plasma se separó por centrifugación a 3.000 r.p.m a 4°C y almacenado a -80°C hasta su análisis. Se tuvo en cuenta las recomendaciones de la European Concerted Action on Thrombosis (ECAT)¹².

El tratamiento con nitratos, antagonistas del calcio, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (ECA), hipolipemiantes o aspirina fue interrumpido al menos durante 4 días previos a la extracción. Sin embargo, la nitroglicerina sublingual fue permitida en episodios de dolor torácico eventual. Ningún paciente experimentó angina durante las 48 h que precedieron a la extracción de sangre. El protocolo fue aprobado por el comité ético del hospital y se obtuvo el consentimiento informado previo al estudio.

Determinaciones

Se determinaron: el FvW antigenético (ELISA, ASSERA CHROM FvW, Diagnostica Stago), el TFPI-t (ELISA, ASSERACHROM[®] TOTAL TFPI, Diagnostica Stago), el Fb (Von Clauss, Dade Behring, Alemania) y PAI-1 antigenético (ELISA, Tinteliz PAI-1, Biopool International). Los coeficientes de variación intra e interensayo de los métodos estuvieron entre el 5 y el 10%.

Análisis estadístico

Los resultados se presentan en medianas (amplitud intercuartílica) y porcentajes. Las diferencias en-

178 tre casos y controles se valoraron mediante la prueba exacta de Fisher para las variables sexo y factores de riesgo, y la prueba de la U de Mann-Whitney para las variables continuas edad y biomarcadores. Las diferencias entre los casos se valoraron con el estadístico exacto de Fisher para las variables sexo y factores de riesgo, y la prueba de Kruskal-Wallis para las variables continuas edad y biomarcadores. El coeficiente de correlación de Spearman se utilizó para determinar las relaciones entre los biomarcadores en los diferentes grupos de casos. Se usó el paquete estadístico SPSS para Windows (versión 10.0, Chicago, IL, EE.UU.). Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo para todos los análisis.

RESULTADOS

Características basales de la población (tabla 1)

En este estudio se reclutó a 48 pacientes estables, 3 grupos sin enfermedad arterial coronaria (10 con síndrome X cardiológico, 13 con angina mixta y 15 con angina vasoespástica) y un grupo de 10 pacientes con enfermedad arterial coronaria, y 20 controles sanos. La media de edad de los pacientes y contro-

les fue de $54,9 \pm 5$ y $55,8 \pm 6$ (el 43,8 frente al 50% mujeres), respectivamente. En los pacientes con síndrome X cardiológico el 70% fueron mujeres y en angina mixta, angina vasoespástica y enfermedad arterial coronaria el 53,8, el 73,3 y el 60% fueron varones, respectivamente. No hubo diferencias significativas en la distribución por edad y sexo en el total de pacientes y controles ni entre pacientes con y sin enfermedad arterial coronaria.

Del total de pacientes, el 52% tenía hipertensión, el 43,8% hipercolesterolemia y eran fumadores activos y un 4% eran diabéticos. Sólo hubo diferencia significativa en la diabetes entre pacientes con y sin enfermedad arterial coronaria. En los pacientes con síndrome X cardiológico, la hipertensión arterial fue más frecuente (60%) mientras que en los pacientes con enfermedad arterial coronaria fueron más frecuentes el tabaquismo (70%) y la hipercolesterolemia (70%).

Biomarcadores entre pacientes y controles, y entre pacientes con y sin enfermedad arterial coronaria (tabla 2)

Hubo diferencias significativas en los niveles medios de todos los biomarcadores: Fb (3,1 [2,7-3,6]

Tabla 1 Características basales de la población

Características	Total (n = 48)	Pacientes				Control sano (n = 20)	p^a		
		Sin enfermedad arterial coronaria		Con enfermedad arterial coronaria	Enfermedad arterial				
		Síndrome X cardiológico (n = 10)	Angina mixta (n = 13)						
Edad, media ± DE	$54,9 \pm 5$	$55,7 \pm 6$	$55,08 \pm 4$	$53,87 \pm 5$	$55,6 \pm 5$	0,523	$55,8 \pm 6$		
Sexo, n (%)							0,594		
Mujer	21 (43,8)	7 (70)	6 (46,2)	4 (26,7)	4 (40)	0,539	10 (50)		
Varón	27 (56,2)	3 (30)	7 (53,8)	11 (73,3)	6 (60)		10 (50)		
Hipertensión, n (%)	25 (52,1)	6 (60)	7 (53,8)	8 (53,3)	4 (40)	0,487			
Diabetes, n (%)	2 (4,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (20)	0,040			
Tabaquismo, n (%)	21 (43,8)	3 (30)	4 (30,8)	7 (46,7)	7 (70)	0,487			
Hipercolesterolemia ^c , n (%)	21 (43,8)	3 (30)	4 (30,8)	7 (46,7)	7 (70)	0,081			

Los resultados se presentan en porcentajes y medianas (amplitud intercuartílica).

^aPacientes frente a controles. ^bPacientes con enfermedad arterial coronaria frente a sin enfermedad arterial coronaria. ^cColesterol total ≥ 230 mg/dl.

Tabla 2 Comparación de los biomarcadores entre pacientes y controles y entre pacientes con y sin EAC

Biomarcador	Control	Total	<i>p</i> ^a	Sin enfermedad arterial coronaria			Con enfermedad	<i>p</i> ^b
	sano	pacientes		Síndrome X	Angina	Angina	arterial	
	(n = 20)	(n = 48)		cardiológico	mixta	vasoespástica	coronaria	
Fb, g/l	2,8 (2,2-3,2)	3,1 (2,7-3,6)	0,03	2,9 (2,5-3,5)	2,7 (2,52-3,3)	3,1 (2,7-3,6)	3,3 (3,2-3,7)	0,057
TFPI-t, ng/ml	86 (72,1-100,6)	122,3 (101-136)	< 0,001	107 (90,2-138,4)	105,8 (99,8-123,5)	122,8 (109,8-130)	136,7 (121,5-148,6)	0,026
PAI-1, ng/ml	21 (11,3-26,9)	45,9 (32,8-61,2)	< 0,001	48,0 (33,5-74,1)	38,5 (31,6-60,6)	44,6 (35,5-52,7)	52,8 (37-86,2)	0,214
FvW, %	116,5 (91,5-155)	211,9 (165,9-266,6)	< 0,001	190,4 (135,5-276,9)	196,1 (160,5-230,7)	210,8 (152,8-262)	255,3 (221,4-277)	0,012

EAC: enfermedad arterial coronaria; Fb: fibrinógeno; TFPI-t: inhibidor del factor tisular; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; FvW: factor de Von Willebrand.

Los resultados se expresan en medianas (amplitud intercuartílica). Prueba de la U de Mann-Whitney.

^aPacientes frente a controles. ^bPacientes con frente a sin EAC.

frente a 2,8 g/l [2,2-3,2]; *p* = 0,003), FvW (211,9 [165,9-266,6] frente a 116,5% [91,5-155]; *p* < 0,001), TFPI-t (122,3 [101-136] frente a 86 ng/ml [72,1-100,6]; *p* < 0,001) y PAI-1 (45,9 [32,8-61,2] frente a 21 ng/ml [11,3-26,9]; *p* < 0,001) en el total de pacientes respecto del grupo control. Sin embargo, cuando se comparó cada grupo de pacientes con el control también hubo diferencias significativas en todos los biomarcadores: Fb (angina vasoespástica 3,1 [2,7-3,6] [*p* = 0,04] y enfermedad arterial coronaria 3,3 g/l [3,2-3,7] [*p* = 0,001], FvW (síndrome X cardiológico 190,4 [135,5-276,9] [*p* = 0,004]; angina mixta 196,1 [160,5-230,7] [*p* < 0,001]; angina vasoespástica 210,8 [152,8-262] [*p* < 0,001] y enfermedad arterial coronaria 2,55% [221,4-277] [*p* < 0,001]), TFPI-t (síndrome X cardiológico 107 [90,2-138,4] [*p* = 0,03]; angina mixta 105,8 [99,8-123,5] [*p* = 0,002]; angina vasoespástica 122,8 [109,8-130] [*p* < 0,001] y enfermedad arterial coronaria 136,7 ng/ml [121,5-148,6] [*p* < 0,001]) y PAI-1 (síndrome X cardiológico 48 [33,5-74,1] [*p* < 0,001]; angina mixta 38,4 [31,6-60,6] [*p* < 0,001]; angina vasoespástica 44,6 [35,5-52,7] [*p* < 0,001] y enfermedad arterial coronaria 52,8 ng/ml [37-86,2] [*p* < 0,001]), excepto en el Fb en el síndrome X cardiológico y la angina mixta (2,9 [2,5-3,5] [*p* = 0,559] y 2,7 g/l [2,52-3,3] [*p* = 0,842]), respectivamente.

De la comparación entre el total de pacientes con y sin enfermedad arterial coronaria sólo hubo dife-

rencias significativas en el TFPI-t (136,7 [121,5-148,6] frente a 110,5 ng/ml [100,9-127,5]; *p* = 0,02) y en el FvW (255,3 [221,4-277] frente a 200,5% [151-249,7]; *p* = 0,01). No hubo diferencias significativas entre los 4 grupos de pacientes.

Correlación entre biomarcadores de disfunción endotelial y del desequilibrio hemostásico en pacientes (tabla 3)

En el total de pacientes hubo correlación positiva entre TFPI-t y Fb (*r* = +0,33; *p* = 0,02) y entre TFPI-t y FvW (*r* = +0,55; *p* < 0,01). Sin embargo, en los pacientes sin enfermedad arterial coronaria el FvW se correlacionó positivamente con el TFPI-t (*r* = +0,4;

Tabla 3 Correlación de Spearman entre los biomarcadores en pacientes con y sin enfermedad arterial coronaria

Biomarcador	FvW/Fb		FvW/TFPI-t	
	<i>r</i> -Spearman	<i>p</i>	<i>r</i> -Spearman	<i>p</i>
Con enfermedad arterial coronaria	+ 0,756	0,011	+ 0,382	0,276
Sin enfermedad arterial coronaria	+ 0,115	0,492	+ 0,488	0,002

180 $p = 0,002$) y en los pacientes con enfermedad arterial coronaria, el FvW se correlacionó positivamente con Fb ($r = +0,7$; $p = 0,01$).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio dan soporte a la hipótesis de que en pacientes estables con síndrome X cardiológico la disfunción endotelial (FvW) y el desequilibrio hemostásico (Fb, TFPI-t y PAI-1) están implicados. No obstante, el incremento combinado de estos biomarcadores refleja un estatus de actividad biológica aterotrombótica coronaria parecida a la de otros pacientes sin enfermedad arterial coronaria, angina mixta y angina vasoespástica, aunque es menos severa que en la enfermedad arterial coronaria^{3,7}.

En este estudio los diferentes tratamientos suspendidos días previos a la extracción de la muestra no desestabilizaron clínicamente a los pacientes y pensamos que no influyeron en los resultados. De la comparación de los biomarcadores entre el total de pacientes y los sujetos control hallamos un incremento significativo similar en el Fb, FvW, TFPI-t y PAI-1. Los estudios previos muestran resultados contradictorios^{8,10}. El aumento no significativo del Fb hallado en pacientes con síndrome X cardiológico y angina mixta podría reflejar menor severidad en la activación local de la coagulación en ausencia de enfermedad arterial coronaria^{1,13}. Por el contrario, el incremento significativo de Fb en pacientes con angina vasoespástica, similar a los pacientes con enfermedad arterial coronaria, refleja cierta actividad protrombótica¹⁰.

Las diferencias significativas halladas entre pacientes con y sin enfermedad arterial coronaria en el FvW y TFPI-t, y las asociaciones significativas halladas entre estos biomarcadores en los pacientes sin enfermedad arterial coronaria y entre FvW y Fb en pacientes con enfermedad arterial coronaria, sugerirían que la disfunción endotelial podría ser el mecanismo común iniciador del desequilibrio hemostásico^{1,14}. El predominio de inhibidores (TFPI-t) sobre activadores de la coagulación (Fb) en pacientes sin

enfermedad arterial coronaria reflejaría menor severidad de la activación de la coagulación. Además, la asociación entre FvW y TFPI-t reflejaría estabilidad clínica o incluso ausencia de progresión de la aterotrombosis y de desarrollo de enfermedad arterial coronaria. Lo contrario puede interpretarse de la asociación entre FvW y Fb en la enfermedad arterial coronaria, que en caso de que apareciera *de novo* en los pacientes sin enfermedad arterial coronaria, sería un signo precoz de progresión de la aterotrombosis y del desarrollo de enfermedad arterial coronaria. También podría interpretarse como un signo de inestabilidad clínica, o un mayor grado de severidad en la activación de la coagulación^{15,16}.

El hecho de que los pacientes con angina sin enfermedad arterial coronaria compartan mecanismos biológicos semejantes entre sí que los diferencian de los pacientes con enfermedad arterial coronaria y de los controles sanos podría significar que representan entidades biológicas semejantes, independientemente del resultado de la prueba de esfuerzo o de la presencia de vasospasmo.

En conclusión, la disfunción endotelial y el desequilibrio hemostásico parecen hallarse implicados en la fisiopatología del síndrome X cardiológico de forma parecida a los pacientes con angina mixta o angina vasoespástica, aunque de un modo menos severo que en enfermedad arterial coronaria.

Limitaciones

A pesar del escaso número de pacientes estudiados, las diferencias halladas permiten apuntar las conclusiones mencionadas, aunque ampliar el número de pacientes permitiría delimitar mejor el alcance de estos hallazgos.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración del personal administrativo, técnicos y de enfermería del hospital, a Eduardo Hermosilla por su supervisión en los análisis estadísticos y a la Fundaciò Institut de Recerca de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaski J. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Circulation.* 2004;109:586-72.
2. Bogaty P, Robitaille NM, Solymoss S, Boyer L, Auger D, Labbé L, et al. Atherogenic, hemostatic, and other potential risk markers in subjects with previous isolated myocardial infarction compared with long-standing uncomplicated stable angina. *Am Heart J.* 1998;136:884-93.
3. Kaski JC, Aldama G, Cosin-Sales J. Cardiac syndrome X: diagnosis, pathogenesis and management. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2004;4:179-94.
4. Maly M, Vojacek J, Hrabos V, Kvasnicka J, Salaj P, Durdil V. Tissue factor, tissue pathway inhibitor and cytoadhesive molecules in patients with an acute coronary syndrome. *Physiol Res.* 2003;52:719-28.
5. Lisowski P, Malyszko J, Lisowska A, Czech B, Mysliwiec M, Jackowski R, et al. Role of the haemostasis in atherosclerosis—main cause of ischemic heart disease. *Pol Merkuriusz Lek.* 2004;16:465-7.
6. Haverkate F. Levels of haemostatic factors, arteriosclerosis and cardiovascular disease. *Vascul Pharmacol.* 2002;39:109-12.
7. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial Function Predicts Future Development of Coronary Artery Disease: A Study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation.* 2004;109:2518-23.
8. Bøtker HE, Ingerslev J. Plasma concentrations of von Willebrand factor in patients with angina pectoris secondary to coronary atherosclerosis or cardiac syndrome X. *Thromb Res.* 2000;97:519-23.
9. Keller KB, Lemberg L. Prinzmetal's angina. *Am J Crit Care.* 2004;13:350-4.
10. Umemoto S, Suzuki N, Fujii K, Fujii A, Fujii T, Iwami T, et al. Eosinophil counts and plasma fibrinogen in patients with vasospastic angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2000;85:715-9.
11. Sposito AC, Lemos PA, Maranhao RC, Mansur AP, Cesar LA, Ramires JA. The pre-existence of an acute coronary event predicts differences in biological parameters and clinical evolution among patients with longstanding stable angina. *Int J Cardiol.* 2003;91:193-200.
12. Jespersen J; Bertina RM; Haverkate F. Laboratory Techniques in Thrombosis. A Manual. Second revised edition of the ECAT. Assay Procedures. The Netherlands, Edited by Kluwer Academic Publishers 1999.
13. Nielsen NE, Siegbahn A, Swahn E. Markers of hypercoagulation and von Willebrand factor in postmenopausal women with unstable coronary artery disease. Discriminatory ability regarding unstable coronary artery disease and coronary atherosclerosis using receiver operating characteristics. *J Intern Med.* 2000;248:151-8.
14. Bielak LF, Klee G, Sheedy PF, Turner ST, Schwartz RS, Peyser PA. Association of fibrinogen with quality of coronary artery calcification measured by electron beam computed tomography. *Arteriosclerosis Thromb and Vascular Biology.* 2000;20:2167.
15. Heinrich J, Assmann G. Fibrinogen and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Risk.* 1995;2:197-205.
16. Morange PE, Renucci JF, Charles MA, Aillaud MF, Giraud F, Grimaux M, et al. Plasma levels of free and total TFPI, relationship with cardiovascular risk factors and endothelial cell markers. *Thromb Haemost.* 2001;85:1000-3.