



## Determinación de fibrinógeno en pacientes diabéticos que asisten al HIGA Abraham Félix Piñeyro de Junín

 16 min.



En este trabajo un equipo multidisciplinario del Hospital Interzonal General de Agudos de Junín "Dr. Abraham F. Piñeyro" nos presentan un informe sobre las determinaciones de fibrinógeno en pacientes diabéticos que asistieron a ese centro de salud, su relación con los niveles

de hiperglucemia, colesterol y triglicéridos, también estudian su variación respecto a la edad, de el tabaquismo, la actividad física, entre otros. El objetivo es discutir la utilidad de incluir las determinaciones de fibrinógenos en el control del paciente diabético.



R. A. Floridaia<sup>1</sup>, S. V. Vigorelli<sup>2</sup>, C. M.

Vazquez<sup>2</sup>, J. A. Pugliese<sup>3</sup>, S. Ratto<sup>4</sup>  
Hospital Abraham Piñeyro-Junín-Pcia Bs As-  
Lavalle 1084.

1. Jefe de Residentes.
2. Residente de 1er año.
3. Bioquímico del Sector Hematología
4. Técnica del sector de Hematología



E-mail: ricardoarielfloridia@yahoo.com.ar

# ECLECTICA™

TSH  
T3  
T4  
FT4  
Anti hTG  
Anti TPO  
FSH  
LH  
Prolactina  
Progesterona  
Testosterona  
Estradiol  
DHEA-S  
SHBG

HCG  
Estríol libre  
Insulina  
Péptido C  
Cortisol  
Ferritina  
AFP  
CEA  
PSA  
PSA libre  
CA15-3  
CA 19-9  
CA 125.

VAMOS AL  
PROXIMO NIVEL





## Introducción

El fibrinógeno es una glucoproteína de elevado peso molecular, heterogénea, compuesta por tres pares de cadenas polipeptídicas de estructura simétrica y unidas por enlaces disulfuro, con un peso molecular de 340 KD. Se sintetiza en el hígado, tiene una vida media de unas 100 horas (3 a 5 días) y una velocidad catabólica diaria del 25%.

En la población, su nivel en plasma varía entre 150 y 400 mg/dl.(5)

En el plasma se presenta en forma soluble y mediante la acción proteolítica de la trombina, se degrada en dímeros, transformándose en fibrina soluble, que por acción del factor XIIIa plasmático se convierte en una hebra de fibrina insoluble, cumpliendo su rol principal en el proceso de coagulación sanguínea. Su catabolismo está mediado por la plasmina, la cual actúa sobre las moléculas de fibrinógeno y de fibrina, generando los productos de degradación D y E. Estos últimos estimulan, en los macrófagos, la producción de interleukina 6 y otros factores estimulantes de los hepatocitos, que traen como consecuencia un incremento en la síntesis de fibrinógeno.(5)

El fibrinógeno es una proteína de fase aguda cuya concentración aumenta de 2 a 20 veces como resultado de la respuesta inflamatoria causada por agresiones físicas, químicas, infecciones bacterianas, virales, parásitos y neoplasias, incluso por estímulos de naturaleza inespecífica: postoperatorio y embarazo; este nivel elevado de fibrinógeno retorna a su nivel basal una vez resuelta la inflamación.(10)

Esta importante proteína no solo actúa en procesos fisiológicos, sino que también es un importante factor de riesgo independiente o dependiente de otros factores de riesgo (dislipemia, hiperglucemia, tabaquismo, consumo de alcohol, etc), otorgándole un valor pronóstico de relevancia en patologías como la diabetes mellitus.(5)

La Diabetes Mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia como consecuencia de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina o de sus receptores celulares. La hiperglucemia y la hipercolesterolemia inducen la disfunción endotelial a través del

estrés oxidativo, alterando las propiedades anti-aterogénicas y anti-trombóticas del endotelio. La disfunción endotelial se ha definido como un desbalance entre factores vasorrelajantes (óxido nítrico (NO)) y vasoconstrictores (endotelina 1 (EN1)). De la literatura se desprende que el estado protrombótico, en estos pacientes, estaría determinado por la menor biodisponibilidad de óxido nítrico, los niveles aumentados de endotelina-1, el estado inflamatorio y el daño endotelial, reflejados en los altos niveles de fibrinógeno y de factor von Willebrand, ambos asociados a la dislipemia y al estado de insulino-resistencia.

En la hiperglucemia, los productos de glicosilación final avanzados se acumulan en los tejidos en función del tiempo y de la concentración de glucosa, estimulan la liberación de citoquinas pro-inflamatorias (IL 1, IL 6, FNT alfa) y de especies reactivas del oxígeno a través de receptores específicos, modifican las proteínas intracelulares y activan macrófagos.(14)

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio de la pared arterial y en la diabetes existe un estado inflamatorio que puede contribuir a la aterogénesis.(7) Valores superiores a 300 mg/dl de fibrinógeno incrementan el riesgo cardiovascular.(4) Además, este aumento de fibrinógeno en la diabetes tipo 2 guarda relación con los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Este parámetro es muy útil porque su determinación representa el grado de control de glucemia en los 120 días previos.(17)

Siendo la diabetes un estado pro-inflamatorio por excelencia y pro-coagulante, al igual que la hiperfibrinogenemia, la concentración de fibrinógeno es un factor a valorar en todo diabético.(15)

La dislipemia y la hipertensión arterial también están asociadas con la morbimortalidad en la diabetes.

Los pacientes diabéticos no insulino dependientes son más propensos a sufrir obesidad y trastornos del metabolismo lipídico. Se caracterizan por tener colesterol-HDL disminuido, aumento de colesterol-LDL y elevación de triglicéridos.

En la bibliografía se describe que la hipertrigliceridemia está más vinculada a la fibrinólisis deprimida que a un incremento en el nivel del fibrinógeno; ya que pareciera ser que las lipoproteínas ricas en triglicéridos son capaces, a través de un meca-

nismo bioquímico, de atenuar el potencial fibrinolítico al producir un incremento en la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), así como una elevación en su nivel plasmático.(3)

En la actualidad se le atribuye al fibrinógeno un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis y de la trombosis, ya que: 1) la promueve, al infiltrar la pared muscular de una arteria con disfunción endotelial, estimulando la proliferación de células musculares lisas y la captación de lípidos, en especial la fracción LDL (lipoproteínas de baja densidad) del colesterol, por los macrófagos; 2) produce un aumento de la viscosidad plasmática, a la que el fibrinógeno contribuye en un 30%, dado su alto peso molecular y 3) incrementa la agregabilidad plaquetaria, ya que sirve como un mecanismo hemostático primario una vez que ocurre el daño vascular. Las plaquetas circulan en un medio rico en fibrinógeno pero no se enlazan a él, a no ser que se produzca su activación, actuando la glicoproteína IIb/IIIa como receptor del fibrinógeno.(10)

En los pacientes diabéticos parece incrementarse la adhesión de monocitos al endotelio por la presencia de hiperglucemia. Esto sería por un mecanismo mediado por moléculas de adhesión en el endotelio y en los leucocitos. Las moléculas involucradas son ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular 1); VCAM-1 (molécula de adhesión celular vascular 1) y la E-selectina. Al unirse el fibrinógeno a su receptor integrina en la superficie de los leucocitos se facilita la respuesta quimiotáctica.

Las LDL constituyen un mecanismo clave en el proceso de aterosclerosis por su acumulación en la pared vascular, la activación de macrófagos y de células endoteliales y la alteración de la acción fisiológica del óxido nítrico; estos mecanismos conducen a disfunción endotelial, adhesión de monocitos a la pared vascular y migración trans-endotelial, con la formación de células espumosas y citotoxicidad de las células vasculares.(2)

El depósito de fibrinógeno puede iniciar la aterogénesis y puede contribuir a la activación de las plaquetas. El fibrinógeno y sus metabolitos parecen provocar daño y disfunción endotelial. No solamente los agentes infecciosos (bacterianos o virales) dan origen a la inflamación; otros factores como la hiperglucemia, el tabaquismo, la hiperlipemia, el estrés etc, pueden desen-



**CentraLab**  
División Interlaboratorios

**EL LISTADO DE PRÁCTICAS** CONSULTE  
en nuestro sitio web

Laboratorio  
para Laboratorios

- > Endocrinología
- > Biología Molecular
- > ADN - Filiación
- > Inmunología
- > Autoinmunidad
- > Toxicología
- > Pesquisa Neonatal
- > Cromatografía
- > Virología

Acumulamos una amplia  
*trayectoria*

Nos destaca nuestra  
*calidad analítica*

Contamos con  
*tecnología de punta*

Ponemos a su servicio un  
*equipo de destacados profesionales*  
para atender todas sus consultas



Comuníquese al:

**(011) 5199-4800**

Int. 4817

y empiece a confiar en nosotros



**CentraLab**

Callao 25 2º Piso D | Buenos Aires | República Argentina

[www.centralab.com.ar](http://www.centralab.com.ar)

cadenarla a nivel de los vasos sanguíneos. A través de numerosos mediadores (citoquinas, quimioquinas, moléculas de adhesión, radicales libres) estos factores de riesgo juegan un papel primordial en la integridad del árbol vascular.

Los estilos de vida poco saludables influyen de manera notable en la regulación de la homeostasis vascular. Los niveles de fibrinógeno parecen contribuir a esta desestabilización, alterándose en los siguientes casos:

-Bajo influencias genéticas, pueden incrementarse constituyendo un factor de riesgo primario e independiente.

-Edad: aumenta en alrededor de 10 mg/dl por cada década de vida.

-Género: las mujeres de cualquier edad respecto de los hombres, tienen mayores concentraciones de esta proteína.

-Índice de masa corporal: tiene correlación positiva, al igual que la circunferencia de la cintura, la circunferencia de la cadera, y la relación entre ambas. La disminución de peso disminuye sus niveles.

-Infección: la presencia de infecciones (sobre todo respiratorias) puede incrementar su concentración.

-Uso de anticonceptivos orales: provoca un aumento en su concentración, reversible al dejar de consumirlos.

-En el caso de la menopausia, aumentan los niveles de fibrinógeno.(6)

-Tabaquismo: el tabaco provoca reacción inflamatoria en los bronquios y alvéolos así como en los vasos del parénquima pulmonar. Esto aumentaría la producción de citoquinas (interleucinas 6 y 1), las que regulan la síntesis de proteínas de fase aguda, entre ellas el fibrinógeno, aumentando su concentración.(6) Se induce un incremento de los factores protrombóticos (PAI -1, factor von-Willebrand, enzima convertidora de angiotensina) por sobre los antitrombóticos (síntesis endotelial de óxido nítrico, activador de plasminógeno tisular), generando un estado procoagulante.(11) El tabaquismo es un factor determinante de los niveles plasmáticos de fibrinógeno en la población general, contribuyendo en forma sinérgica a la influencia de uno o más factores de riesgo tradicionales.(8)

-El consumo moderado de alcohol parece disminuir las concentraciones de fibrinógeno.(6)

-El ejercicio físico tiene un efecto altamente beneficioso cuando el mismo se incorpora al estilo de vida de las personas. Produce un aumento de la fibrinólisis (aumenta el

activador tisular del plasminógeno), cuando la actividad física es constante y moderada, disminuyendo la concentración de fibrinógeno.(1)

Existen estudios que han evaluado los efectos del ejercicio físico continuo sobre la concentración del fibrinógeno en pacientes diabéticos tipo 2, comprobándose cómo en aquellos sedentarios existía una hiperfibrinogenemia que descendía cuando realizaban ejercicio físico continuado, además de mejorar el control glucémico.(11) El ejercicio aeróbico mejora la función endotelial, reduce la rigidez eritrocitaria, la agregabilidad y al reducir la concentración de fibrinógeno en el plasma, causa una disminución de la viscosidad sanguínea. Así mismo la actividad física mejora la afinidad de los receptores de insulina a nivel del músculo, aumentando la sensibilidad a la misma lo que trae aparejado que el músculo consuma más glucosa que el tejido adiposo.(12)

#### Objetivos

- Comparar la concentración de fibrinógeno en pacientes diabéticos y no diabéticos,

- Investigar la relación entre el nivel de fibrinógeno y la historia de hiperglucemia del paciente, valorada a través de la HbA1c.

- Evaluar la variación en el valor de fibrinógeno en relación a los niveles de colesterol (total, HDL, LDL) y triglicéridos hallados en los pacientes diabéticos.

- Evaluar la variación en la concentración de fibrinógeno en base a factores o condiciones encuestadas (Sexo, edad, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física, presencia de infecciones y menopausia).

- Discutir la utilidad de incluir la determinación de fibrinógeno en el control del paciente diabético.

#### Materiales y métodos

Se recolectaron y procesaron 75 muestras de pacientes diabéticos y 60 muestras de pacientes que asistieron al laboratorio para realizarse análisis pre-laborales y/o pre nupciales, los cuales fueron utilizados como grupo control. Se excluyeron del grupo en estudio a las mujeres embarazadas.

A cada uno de los pacientes diabéticos, previo consentimiento, se le realizó una encuesta (anexo 1) en la que se indagó sobre factores de riesgo pro-trombóticos secundarios. Se consideró: 1) paciente fumador a quien refirió consumir 1 o más

cigarrillos por día en el mes previo a la extracción de sangre y, 2) consumidor de alcohol a los pacientes que ingieren más de 250 ml por semana. La actividad física se clasificó en tres categorías, escasa, moderada e intensa; según el tiempo de ejercitación diaria (aeróbica). Escasa: menos de 30 minutos, moderada entre 30 y 90 minutos, e intensa más de 90 minutos. La existencia de infección se valoró en base a su presencia en el momento de la extracción o en los 10 días previos a la misma.

Posteriormente se efectuó la extracción de sangre venosa sin éstasis prolongada.

Para la determinación de fibrinógeno, la sangre se colocó en un tubo plástico comercial con citrato de sodio, 3,8 g%, en la dilución 1/10, como anticoagulante. Se centrifugó a la brevedad a 3000 rpm durante 15 minutos. Inmediatamente se separó el plasma y se guardó en freezer a -32°C. El dosaje de fibrinógeno se realizó por el método de Clauss, en forma manual, con detección del punto final pescando la hebra de fibrina con un gancho. El reactivo empleado fue Multifibren U de Dade Behring. Todas las muestras se procesaron por duplicado. Para realizar la curva de calibración de fibrinógeno, se utilizó plasma de referencia Accuclot de Trinity Biotech. El valor de fibrinógeno se obtuvo de aplicar la función obtenida de la curva de calibración. Para las determinaciones de glucemia, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos, la sangre se colocó en un tubo seco con acelerador de coagulación, dejándolo en baño termostático a 37°C, durante 30 minutos y se centrifugó 10 minutos a 2500 rpm.

Para la determinación de glucemia se utilizó el reactivo Glucemia Enzimática AA Líquida de Wiener Lab; para colesterol total se usó el reactivo Colesterol Enzimático AA Líquida de Wiener Lab; para HDL colesterol se utilizó el reactivo HDL colesterol monofase AA Plus de Wiener Lab; para triglicéridos se utilizó el reactivo TP Color GPO/PAP (método enzimático) AA Líquida de Wiener Lab. Las determinaciones fueron realizadas en un autoanalizador Vitalab Selectra 2.

Los valores de LDL colesterol fueron obtenidos mediante la fórmula de Friedwald en aquellos pacientes cuyo nivel de triglicéridos medidos fue menor de 200 mg/dl.

Se utilizaron tubos con EDTA3K para realizar el hemograma y la determinación de hemoglobina glicosilada. El hemograma fue realizado en un contador hematológico Cell-Dyn 3200 de Abbott Laboratories.

Para la determinación de hemoglobina glicosilada HbA1c se utilizó el reactivo: Hemoglobina Glicosilada A1C turbidimetría, de ADVIA Chemistry.

Los valores obtenidos en todas las determinaciones y la información de las encuestas fueron volcados en una hoja del programa Excel 2000 y procesados con el mismo.

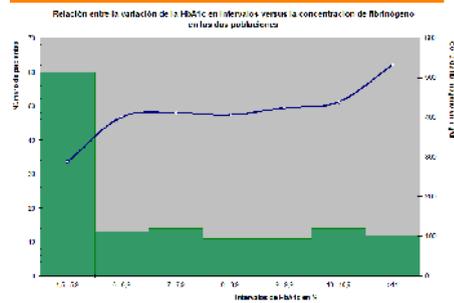
### Resultados

Constatamos que la población diabética estudiada, que concurre al HIGA A.F. Piñeyro de Junín, presenta valores de fibrinógeno plasmático significativamente mayores que la población no diabética. (calculado por t de Student)

Valor promedio en población diabética: 440 mg/dl

Valor promedio en población no diabética: 288 mg/dl

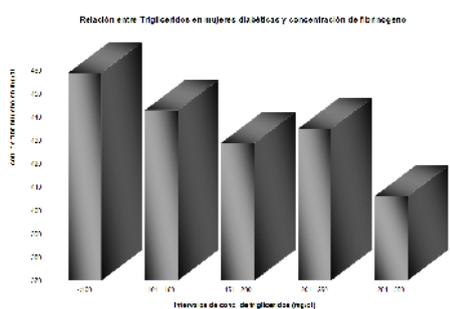
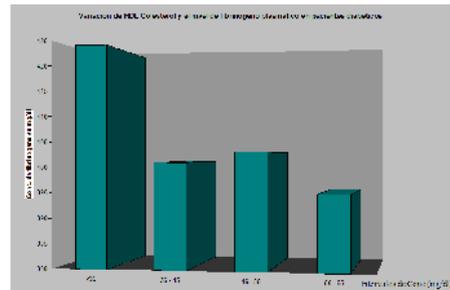
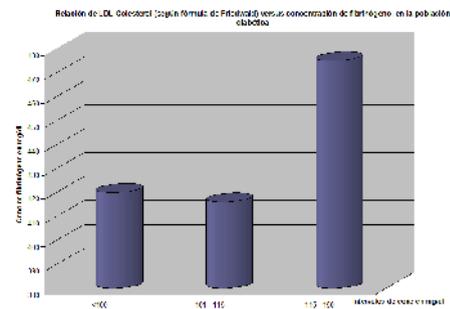
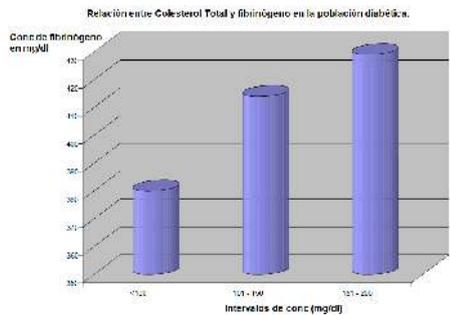
Observamos una relación directa entre el nivel de fibrinógeno plasmático y de HbA1c eritrocitaria.



En base a datos preliminares y en forma concordante con lo encontrado en la literatura pudimos observar, en los pacientes diabéticos:

- Relación directa entre los nivel de fibrinógeno plasmático y valores de colesterol total y colesterol LDL.
- Relación inversa entre el nivel de fibrinógeno plasmático respecto al valor de HDL colesterol.
- En mujeres diabéticas se encontró una rela-

ción inversa entre los valores de triglicéridos y fibrinógeno.



Tanto en la población diabética como en la no diabética, encontramos que el sexo femenino presenta valores de fibrinógeno significativamente más elevados.

También en base a datos preliminares concordantes con la literatura pudimos observar:

- Relación directa entre la presencia de infección y nivel aumentado de fibrinógeno



## Sección arbitrada para artículos de investigación

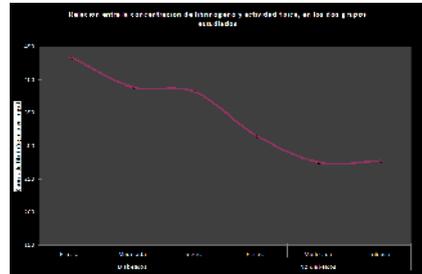
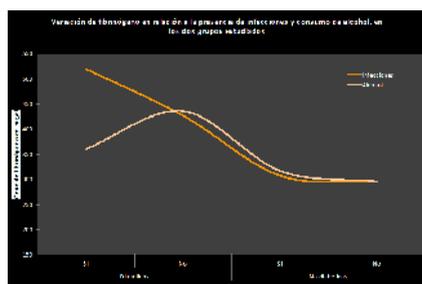
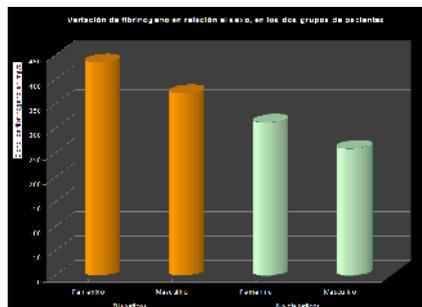
La escritura es un ejercicio esencial del quehacer científico profesional; los procesos de estudio e investigación, sus resultados, avances en diagnóstico clínico in vitro y avances tecnológicos, pasan necesariamente por una mediación fundamental: la comunicación escrita.

Revista Bioanálisis les ofrece InvBio, un escenario donde sus producciones intelectuales encontrarán un espacio de socialización.

en pacientes diabéticos, no así en pacientes no diabéticos.

b) Relación inversa entre el consumo moderado de alcohol y el nivel de fibrinógeno en pacientes diabéticos. No así en el grupo control en el cual no encontramos diferencias.

Respecto a la actividad física se observa una relación directa entre el sedentarismo y niveles elevados de fibrinógeno, en ambos grupos estudiados.



No hallamos diferencias significativas en los niveles de fibrinógeno en relación al consumo de tabaco, edad, menopausia en ambos grupos estudiados.

## Discusión y conclusiones

Partiendo de la consideración de la hiperfibrinogenemia como un factor pro-trombótico, es posible que la determinación de este analito sea de utilidad para una mejor valoración del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes,

permitiendo actuar profilácticamente en aquellos casos que lo justifiquen. No obstante, la investigación futura deberá establecer el papel pro-trombótico de la hiperfibrinogenemia en diabéticos en base a una valoración de eventos dependientes del mismo.

Habiendo demostrado la dependencia del nivel de fibrinógeno en relación a las presencia de infecciones en paciente con diabetes, y no en los que no la padecen; nos preguntamos:

¿Son los diabéticos más sensibles a manifestar la hiperfibrinogenemia, frente a este estado pro-inflamatorio?

En los pacientes diabéticos, la disfunción endotelial provocada por la glicosilación de las proteínas estructurales, ocasiona un estado pro-inflamatorio, reflejado en un incremento del nivel de fibrinógeno plasmático, con respecto al grupo de pacientes no diabéticos.

A su vez, los pacientes que controlan su nivel de glucosa en forma deficitaria (HbA1C mayor que 5,9%) son propensos a tener un nivel más elevado de fibrinógeno que aquellos que mantienen un control adecuado de la misma.

En base a las tendencias observadas en la valoración del fibrinógeno frente a distintas concentraciones de colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicéridos, y factores encuestados tales como tabaco, edad y menopausia, nos proponemos continuar recolectando datos hasta llegar a un número que nos permita obtener conclusiones significativas.



## Anexo 1: Encuesta realizada a pacientes diabéticos y grupo control

Edad:	Sexo:	M:	<input type="checkbox"/>	F:	<input type="checkbox"/>
Tabaco:	No:	<input type="checkbox"/>	Si:	<input type="checkbox"/>	Cantidad:
Alcohol:	No:	<input type="checkbox"/>	Si:	<input type="checkbox"/>	Cantidad:
Actividad física:	Escasa:	<input type="checkbox"/>	Moderada:	<input type="checkbox"/>	Intensa:
Motivo de consulta:					
Infección reciente:	No:	<input type="checkbox"/>	Si:	<input type="checkbox"/>	
Tiempo desde el diagnóstico:					
Menopausia:	No:	<input type="checkbox"/>	Si:	<input type="checkbox"/>	
Medicación:					

## Bibliografía

- Lic. Luisa Pérez Pérez, Lic. Elia de la Osa de la Paz, Dr. José I. Fernández Montequín y Téc. María Josefa Garrido Reyes. Efecto del ejercicio físico moderado sobre la fibrinólisis y el fibrinógeno en pacientes diabéticos. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascul. Rev. Cubana Angiol y Cir Vasc 2001; 2: 27-30.
- Costacou T, Lopes-Virella MF, Zgibor JC y colaboradores. Marcadores de Disfunción Endotelial en la Predicción de Enfermedad Arterial Coronaria en Diabetes Tipo 1. El Estudio Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications. Journal of Diabetes and its Complications 19(4):183-193, Jul 2005.
- Lic. Luisa Pérez Pérez, Lic. María Eugenia Triana Mantilla, Dra. Olga Pantaleón Bernal y Dr. José Ignacio Fernández Montequín. Fibrinógeno, dislipidemias, fibrinólisis y actividad lipolítica en pacientes diabéticos tipo 2. Relación con la obesidad Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascul.
- Canseco-Avila LM, Jerjes-Sánchez C, Ortiz-López R, Rojas-Martínez A, Guzmán-Ramírez D Fibrinógeno. ¿Factor o indicador de riesgo cardiovascular?. Arch Cardiol Mex 2006; 76 Supl(4): 158-172.
- Carlos A. Paterno. Los enigmas del fibrinogeno (y la enfermedad coronaria)
- Kamath S y Lip GY. Fibrinógeno: Bioquímica, Epidemiología y Determinantes. QJM 96:711-729, 2003.
- Fillán, Ms Alcaraz, M Pascual, I Orea, A Carrillo. Efecto de atorvastatina sobre los valores de fibrinógeno en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia. Acta Bioquim. Clin. Latinoam. vol.40 no.4. La Plata Oct./Dec. 2006
- Susana María Ouviaña, Beatriz Sasseti. Fibrinógeno plasmático, su relación con el peso, lípidos y el hábito de fumar en individuos sanos.
- Ramírez A; Pistilli N; Echagüe G; Zavala de Melgarejo MV. Comparación entre la determinación analítica del colesterol-LDL y su estimación por cálculo (Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud).
- Raúl A. Espinosa y el Grupo FRICVE El fibrinógeno: factor de riesgo cardiovascular. Correo electrónico: espvar@cantv.net
- C. Ortiz García, J. J. Sánchez Luque, S. Luque Martín, F. J. Mérida de la Torre, J. D. Ortiz García, M. Morell Ocaña. Síndrome Plurimetabólico: actividad física y fibrinógeno.
- José Fernando Aristizabal O. Beneficios de la actividad física en la enfermedad cardiovascular.
- Miguel A Arnau Vives, Joaquín Rueda Soriano, Luis V Martínez Dolza, Ana Osa Sáez, Luis Almenar Boneta, Pedro Morillas Blasco, Joaquín Osa Asensia, Anastasio Quesada Carmona, Rafael Sanjuán Máñezb y Miguel A Palencia Pérez. Valor pronóstico del fibrinógeno en pacientes ingresados con sospecha de angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q. Volumen 55, Número 06, Junio 2002. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Fe de Valencia.
- Susana María Ouviaña ; Luis Palmer ; Beatriz Sasseti. Endotelina-1, óxido nítrico y factor von Willebrand en pacientes hipertensos diabéticos tipo 2.
- F Contreras, N Barreto, S Jiménez, L Terán, A Castillo, M García, N Ospino, M Rivera, M de la Parte y M Velasco. Complicaciones Macrovasculares en Diabetes Tipo 2 Asociación con Factores de Riesgo. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. AVFT v.19 n.2 Caracas jul. 2000
- Dr. Raúl Castellanos y Dr. José E. Fernández-Britto. Fibrinógeno y riesgo trombótico cardiovascular: algunas reflexiones. Dr. Hermes Toros Xavier. Universidad UNILUX, Santos, Brasil. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.
- M Catalina Juárez Baizabal, D González Bárcena, M Antonio Ramos Corrales. Niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes con infarto agudo de miocardio con y sin diagnóstico de diabetes mellitus previo.
- Fundamentos para el manejo práctico del laboratorio de hemostasia. Grupo CAHT. Lucía Kordich.