

Revista Médica del IMSS

Volumen **43**
Volume **43**

Número **4**
Number **4**

Julio-Agosto **2005**
July-August **2005**

Artículo:

Causalidad en cardiología: conceptos en evolución

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Instituto Mexicano del Seguro Social

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Causalidad en cardiología: conceptos en evolución

RESUMEN

Se intenta describir la evolución de los conceptos relacionados con la causalidad de las enfermedades, desde Empédocles, Aristóteles y Galeno hasta Koch y Hill, y su repercusión en el análisis de las enfermedades cardiovasculares. Se definen conceptos como causa y riesgo, y se analizan las corrientes verificacionista y refutacionista del desarrollo de la ciencia. Si bien el análisis moderno de la causalidad de las enfermedades cardiovasculares permite la identificación de diversos factores de riesgo implicados, con las actuales escalas de riesgo coronario (Framingham o europeas) sólo es posible establecer 40 % de probabilidad máxima para desarrollar un evento isquémico cardiaco, y el grado de incertidumbre todavía es importante. Secundariamente al desarrollo de la biología molecular se ha intentado analizar las implicaciones que los polimorfismos genéticos tienen como agentes causales de la enfermedad arterial coronaria. Sin embargo, menos de 10 % de estos marcadores han demostrado evidencia positiva, siendo menor el riesgo que en los portadores de hipercolesterolemia o diabetes mellitus tipo 2. Esto establece la necesidad de realizar nuevos estudios poblacionales en donde se consideren los aspectos clínicos y los genéticos para el adecuado entendimiento del proceso causal de la enfermedad cardiovascular.

SUMMARY

This paper describes several concepts about causality from Empedocles, Aristotle and Galeno, to Koch and Hill and the evolution of these concepts related to cardiovascular diseases. Also defines cause and risk, and the philosophical theories about scientific knowledge: inductive *versus* refutation analysis. On these basis, the study of cardiovascular disease's causality, especially coronary heart disease, allows us the identification of several risk factors involved in its development. However, even with the presently coronary heart disease risk charts (from Framingham and European studies) the higher probability for the development of a cardiovascular ischemic event is around 40 %, establishing an important degree of uncertainty. With the improvement in molecular biology techniques, genetics have attempted to analyse several genetic polymorphisms in search of the origin of coronary heart disease. Unfortunately, less than 10 % of these polymorphisms have had a positive correlation with coronary heart disease being of minor risk that those obtained for having the diagnosis of type 2 diabetes mellitus or hypercholesterolemia. On these basis, the requirement of new population research projects in which clinical and genetic risk factors are to be studied for the appropriate understanding of the causality process of cardiovascular diseases must be a worldwide priority.

Introducción

Uno de los principales objetivos de la medicina moderna y de todos los tiempos ha sido determinar la causalidad de las enfermedades, es decir, el establecimiento de una relación causa-efecto de los fenómenos biológicos. Desde una perspectiva histórica, el presente documento pretende brindar la información básica necesaria para ingresar en la discusión y análisis de la causalidad de las enfermedades, principalmente las cardíacas.

Conceptos

- *Causa*: acto, evento o estado que inicia o permite, solo o en conjunción con otros elementos, una secuencia de eventos resultado de un efecto.¹ En tanto una causa es activa, su efecto es pasivo; una causa es algo que hace la diferencia.²
- *Causa suficiente*: inevitablemente produce un efecto.
- *Causa necesaria*: es insuficiente, pues su ausencia ocasiona que el resto sea insuficiente.³

Jefe del Departamento
de Investigación
en Salud,
Unidad Médica de Alta
Especialidad,
Hospital
de Especialidades 14,
Veracruz, Veracruz,
Instituto Mexicano
del Seguro Social

Comunicación con:
Gustavo F. Méndez.
Tel.: (01 299) 934 3500,
extensión 119.
Fax: (01 229) 934 2031.
Dirección electrónica:
g.mendez@imperial.ac.uk

Palabras clave

- ✓ enfermedades cardiovasculares
- ✓ factores de riesgo cardiovascular
- ✓ predisposición genética a la enfermedad

Key words

- ✓ cardiovascular disease
- ✓ cardiovascular risk factors
- ✓ genetic predisposition to disease

- *Sinergismo*: también llamado interacción estadística, es la relación entre los factores, exhibiendo un efecto de unión que excede la suma de los efectos aislados.⁴
- *Riesgo*: indicador de la probabilidad de que una causa suficiente pueda ocasionar la enfermedad; existe en un momento o situación determinada. Puede ser de dos tipos, ambos medidos por el riesgo relativo:
 - a) *Débil*, aumenta ligeramente el riesgo de padecer una enfermedad.
 - b) *Fuerte*, incrementa en forma sustancial el riesgo de padecer una enfermedad.

Perspectiva histórica

El análisis de la causalidad ha sido motivo de discusión epistemológica desde los antiguos griegos hasta nuestros días.

Empédocles, Aristóteles y Galeno atribuían la enfermedad a un desequilibrio en los cuatro humores: flema, sangre, bilis amarilla y negra. Por su parte, Paracelso, Harvey y Linnaeus, establecieron los conceptos de dosis, experimentación y la clasificación dentro de las enfermedades de causa y tratamiento.³ En ese mismo siglo, al analizar el conocimiento científico y la causalidad, David Hume estableció que todo conocimiento estaba basado en el sentido subjetivo de los datos generados por la experiencia. Por su parte, Berkeley dudaba que se pudiera mostrar que la realidad material existía fuera de la percepción subjetiva de un individuo. Estos conceptos fueron refutados por Bertrand Russell, quien indicó que el conocimiento *a priori* existe independientemente de la experiencia.³

No es sino hasta la segunda mitad del siglo pasado cuando el filósofo inglés Karl Popper planteó una visión distinta al analizar la epistemología partiendo del siguiente precepto: “una hipótesis no puede ser probada, sólo refutada”.^{3,5} Popper argumenta la imposibilidad para probar las teorías y que el abordaje lógico del conocimiento científico es la refutación. Establece que la epidemiología no puede probar o refutar absolutamente un hecho. La lógica de la refutación se basa en el rechazo total de una teoría, dando una observación inconsciente. La metodología de la refutación es relativista.⁵ De tal forma, una asociación cruda puede ser encontrada para probar una teoría, lo cual no

es científico. La buena epidemiología avanza mediante la refutación sistemática de las hipótesis.⁶

La secuencia de la refutación de las hipótesis se determina mediante el establecimiento de:⁶

- a) La hipótesis nula.
- b) La hipótesis de confusión o sesgo, que explica la asociación.
- c) La hipótesis de que la exposición es un factor de riesgo modificado, con un riesgo relativo constante a través de todos los grupos.
- d) La hipótesis de que ciertos modificadores repercuten en las variaciones del riesgo relativo.
- e) La hipótesis acerca de la magnitud del efecto (estimación específica).

Otros aspectos mencionados por Popper son la naturaleza puramente lógica de la deducción, cómo la inducción envuelve un salto de fe y cómo la estadística formal es deductiva en forma. La verdadera prueba científica se enfoca en las explicaciones. Es la magnitud de las asociaciones y no sus valores de *p* lo que explica un fenómeno.⁵

Dos filosofías han intentado analizar el conocimiento científico: la *verificacionista* y la *refutacionista*, antagónicas por definición (cuadro I).

Otros autores coincidentes con Popper mencionan que una hipótesis no puede ser comprobada, sólo refutada por estudios observacionales aislados, sin una intervención controlada.³ Los estudios puramente observacionales no pueden comprobar o refutar causalidad, se requieren estudios experimentales para distinguir asociaciones de causalidad.⁵

La causalidad de la enfermedad ha sido analizada desde una perspectiva descriptiva en contraste con un análisis explicativo. La primera considera como sustento básico el qué y el cómo, siendo la investigación empírica la base de las conclusiones. La segunda considera el por qué y a la investigación teórica como el mecanismo lógico del análisis.⁷

En la actualidad existe predominio de la investigación empírica que condiciona el desdén por la investigación teórica, es decir, una tendencia a la reducción de los fenómenos biológicos para explicar la causalidad de las enfermedades, sin considerar el entorno ambiental, social y psicológico del individuo, que repercute en el desarrollo de las enfermedades.⁷

Características de la causalidad de las enfermedades

El proceso histórico del análisis del conocimiento científico sirvió de base para la investigación médica sobre la causalidad de las enfermedades. El punto de partida en la visión moderna de la causalidad del fenómenos salud-enfermedad es el trabajo de Henle y posteriormente el de Koch, presentado en la Sociedad de Fisiología de Berlín en 1882, en donde establecieron los criterios de causalidad que por más de 75 años constituyeron la base del análisis de las enfermedades.^{2,8} El trabajo que Koch realizó sobre el bacilo de la tuberculosis le permitió concluir lo siguiente:

1. Una estructura extraña (microorganismo) se debe encontrar siempre con la enfermedad.
2. La estructura extraña mostrada por aislamiento y cultivo debe ser un microorganismo vi-

viente y distinto de cualquier otra forma que pueda ser encontrada con la enfermedad.

3. El organismo debe estar distribuido de acuerdo con las lesiones y fenómenos clínicos de la enfermedad, y de esta forma ser capaz de explicar sus manifestaciones.
4. El organismo cultivado a través de varias generaciones debe producir la enfermedad en un animal experimental (susceptible).

Estos conceptos actualmente tienen ciertas limitaciones cuando se trata de agentes etiológicos como los virus. Por ejemplo, se sabe que más de un agente puede ser necesario para producir una enfermedad, que los virus no se reproducen en un medio sin vida, de hecho, requieren células vivientes en contraste con las bacterias, además, existen portadores asintomáticos. De tal forma se considera que nuestros conceptos de causalidad están limitados por.⁸

Gustavo F. Méndez.
Causalidad en
cardiología

Cuadro I
Principios de dos filosofías del conocimiento científico

Verificacionista	Refutacionista
La certeza es posible	La certeza es imposible
La ciencia está basada en la aprobación	La ciencia está basada en la refutación
Las observaciones revelan la verdad	Las observaciones involucran la interpretación
El reconocimiento de factores precede la formulación de teorías	La formulación de teorías precede el reconocimiento de los factores
Una buena teoría predice muchas cosas	Una buena teoría excluye muchas cosas
Una buena teoría es probable si ha sido repetidamente confirmada	Una buena teoría es improbable si ha fallado repetidamente en ser refutada
Una predicción es más informativa entre más se conforme de la experiencia	Una predicción es más informativa entre más riesgo o desviación tenga de lo esperado
La inducción es la fundamentación lógica de la ciencia	La deducción es la fundamentación lógica de la ciencia
La inferencia inductiva es lógica. Una teoría puede ser validada independientemente y absolutamente	La inducción es ilógica. Una teoría puede ser corroborada sólo en relación con otras teorías
Entre teorías que compiten, la preferible es la que ha sido más frecuentemente verificada	Entre teorías con refutabilidad similar, la preferible es la que ha resistido mayores pruebas
Las teorías se vuelven más científicas si han probado la verdad con observaciones objetivas	Las teorías se vuelven más científicas si han sido más refutadas mediante reformulaciones y métodos tecnológicos

- a) La tecnología disponible para comprobarlos.
- b) Nuestro entendimiento de la patogénesis.
- c) La epidemiología de la enfermedad en el momento de la investigación.

Por lo que es necesario adicionar nuevos elementos a los criterios establecidos por Koch:⁸

- 5. La reproducibilidad de la enfermedad experimentalmente debe excluir la posibilidad de que el animal de laboratorio esté infectado por un virus con su control apropiado.
- 6. El anticuerpo contra la enfermedad debe aparecer durante el curso de la misma.

Es posible determinar el papel causal mediante la demostración de la consistencia en la transmisión animal del agente y ser transmisibles en serie en animales experimentales con material filtrado, considerando que los resultados no son similares en tejidos normales.

En el estudio de causalidad de virus lentos se observa que requieren largos períodos de incubación y están relacionados principalmente con el desarrollo de enfermedades neurológicas crónicas, con la ausencia de aislamiento de cultivos tisulares,⁸ por lo que no cubren los criterios de causalidad señalados por Koch.

Con base en lo anterior se considera que los criterios de causalidad de las enfermedades infecciosas han evolucionado en el pasado siglo.

Para las enfermedades crónicas, como las enfermedades cardiovasculares, se han logrado enumerar criterios de causalidad:⁸

- a) La característica sospechada debe ser encontrada más frecuentemente en personas con la enfermedad que en las personas sin la misma.
- b) Las personas con la característica desarrollarán la enfermedad más frecuentemente comparadas con quienes no la poseen.
- c) Esta asociación debe ser probada para su validación mediante la investigación de la relación entre sus características y otras enfermedades.

Desde el punto de vista epidemiológico existen otros criterios:⁹

1. La prevalencia de la enfermedad debe ser mayor en los expuestos que en los no expuestos.

- 2. La exposición al agente causal se presentará más comúnmente en los individuos con la enfermedad que sin ella.
- 3. En estudios prospectivos la incidencia será mayor en personas expuestas que en las no expuestas.
- 4. La exposición del factor causal precede a la enfermedad.
- 5. La reproducción experimental de la enfermedad deberá ser demostrada.
- 6. Existirá un espectro biológico cuantificable en la respuesta del huésped.
- 7. La eliminación del agente causal deberá disminuir la incidencia de la enfermedad.
- 8. La prevención o modificación de la respuesta del agente causal deberá disminuir o eliminar la expresión de la enfermedad.

En 1965, Hill publicó los criterios que hasta la fecha son los aceptados para evidenciar que una asociación es causal (cuadro II).¹⁰

En este nuevo siglo, Viniegra propone un análisis más incluyente de la causalidad considerando un contexto histórico, social, político, económico y cultural del desarrollo de las enfermedades. Lo denomina la causalidad contextual, la cual es difusa, heterogénea, jerárquica, no lineal, multidireccional, cambiante y transdisciplinaria.⁷ Establece que en el análisis de la causalidad de la enfermedad aún hay mucho que discutir y aportar.

Causalidad en cardiología

En el desarrollo de la cardiología moderna esta forma de pensamiento ha sido aplicada continuamente. Es decir, el análisis de la causalidad para enfermedades como la hipertensión arterial sistémica y la enfermedad arterial coronaria ha llevado a considerarlas multifactoriales en muchos sentidos, implicando conceptos como factores de riesgo que conllevan al desarrollo de una u otra.

En la hipertensión arterial sistémica actualmente se considera que 90 % de los casos es de origen idiopático, es decir, no es posible establecer un elemento causal. Sin embargo, se han establecido factores genéticos, raciales y socioculturales que pueden predisponer a la misma.¹¹ Se recomienda prevenir la obesidad, reducir moderadamente la ingesta de sal, aumentar la actividad

física y eliminar el alto consumo de alcohol, si no para prevenir por lo menos para reducir el desarrollo de la hipertensión arterial.¹¹

La enfermedad arterial coronaria, principal causa de muerte en el mundo,¹² tiene como agente causal más importante el desarrollo de la placa aterosclerosa en el lecho arterial coronario, la cual puede desencadenar infarto agudo del miocardio, angina de pecho o muerte súbita, sin embargo, no todos los casos tienen la misma evolución. Es decir, de nuevo existen factores implicados en el desarrollo de un evento u otro, que han sido analizados con base en el estudio más importante de factores de riesgo cardiovascular en el mundo: el Estudio Framingham.¹³

En 1947, el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos emprendió un amplio estudio epidemiológico en la ciudad de Framingham, Massachusetts. El objetivo fue investigar durante 20 años a 28 mil habitantes de la ciudad, población considerada representativa del tipo de vida urbana de Norteamérica, para determinar el inicio de eventos relacionados con afecciones cardíacas isquémicas. Esta investigación abrió un campo totalmente nuevo en la búsqueda y estudio de la causalidad de las enfermedades cardiovasculares. Han pasado 57 años desde entonces y los principales factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria identificados son la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes, la obe-

sidad, la edad y el sexo masculino. Es decir, de nuevo cuenta tenemos un análisis multifactorial para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

Sin embargo, se dista mucho del establecimiento de la causalidad de las enfermedades cardiovasculares, del establecimiento con un mayor grado de certeza del desarrollo de las mismas, ya que con las escalas actuales de riesgo diseñadas con base en el Estudio Framingham¹⁴ y en los estudios poblacionales de riesgo cardiovascular en Europa, la probabilidad máxima estimada es de 40 % para desarrollar un evento isquémico en los próximos 10 años.¹⁵ Aun cuando esto orienta de forma esencial al médico, tiene un amplio margen de incertidumbre.

Con base en lo anterior y con el advenimiento de las modernas técnicas de biología molecular, la identificación de posibles marcadores genéticos que pudieran establecer con mayor grado de certeza quién desarrollará cardiopatía isquémica ha tenido un importante avance.

En la actualidad se han identificado más de 100 genes candidatos relacionados con la aparición de la enfermedad arterial coronaria. Estudios poblacionales identifican a 2q21.1-22 y Xq23-26 como los principales cromosomas candidatos para cardiopatía isquémica; 14q11.2-12, para infarto agudo del miocardio; 2q36-37.3, para el síndrome coronario agudo.¹⁶ Es decir, varían en el contexto clínico y población estudiada.

Gustavo F. Méndez.
Causalidad en
cardiología

Cuadro II
Criterios para el análisis de la causalidad de las enfermedades

Criterio	Comentario
Temporalidad	La causa precede al efecto
Fuerza de asociación	Entre mayor sea, mayor riesgo relativo
Dosis-respuesta	Gran exposición al agente causal se asocia con mayores índices de la enfermedad.
Reversibilidad	La reducción en la exposición se asocia con menores índices de la enfermedad
Consistencia	Observaciones repetidas por diferentes personas, en diferentes lugares, circunstancias y tiempos
Plausibilidad biológica	Tiene sentido con base en el conocimiento actual
Especificidad	Una causa genera un efecto
Analogía	El establecimiento de una relación causa-efecto para una exposición similar o enfermedad

Los investigadores del grupo GeneQuest recientemente publicaron un análisis de 210 polimorfismos en 111 genes candidatos en 352 individuos con enfermedad arterial coronaria prematura (antes de los 45 años). Identificaron como principales polimorfismos para el desarrollo de infarto agudo del miocardio a la trombospondina-4 (OR 2.22 [IC 95% = 0.93 a 5.28], $p = 0.002$), trombospondina-2 (OR 1.40 [IC 95% = 0.92 a 2.15], $p = 0.02$) y al inhibidor del activador del plasminógeno-2 (OR 2.35 [IC 95% = 0.990 a 6.12], $p = 0.03$).¹⁶ Las trombospondinas son glicoproteínas que desempeñan un papel preponderante en la adaptación y modulación de las interacciones de la matriz extracelular con los receptores de superficie, las citoquinas, los factores de crecimiento, las proteasas y las proteínas estructurales.¹⁷ Todos estos mecanismos han sido implicados en la fisiopatología de la aterogénesis. El inhibidor del activador de plasminógeno se ha considerado como el mayor inhibidor de la trombólisis endógena, por lo que es un factor protrombótico relacionado con eventos isquémicos agudos.¹⁸ Los investigadores del estudio GeneQuest consideran relevante al cromosoma 1q22-q25 para el desarrollo de la enfermedad arterial coronaria debido a que contiene varios genes candidatos.

Nuevamente al analizar la razón de momios para la trombospondina-4 observamos que es de 2.22, menor a la considerada para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria siendo portador de diabetes mellitus tipo 2.¹⁹ Lo anterior demuestra que el uso de marcadores genéticos para el establecimiento del riesgo de desarrollar enfermedades del corazón requiere mayor estudio, así como la incorporación de nuevos criterios de causalidad con base en aspectos clínicos y genéticos para determinar la fuerza de asociación entre cada uno.

El análisis molecular de los diferentes genotipos poblacionales ha permitido la identificación de individuos con mayor capacidad de respuesta terapéutica a fármacos específicos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), las estatinas, los β -bloqueadores y antiagregantes plaquetarios,²⁰ lo cual ha generado nuevas ramas de la farmacología como la farmacogenética y la fármacogenómica.

Sin lugar a dudas el advenimiento de la biología molecular ha permitido un avance sustancial en el entendimiento de la causalidad de las enfermedades cardiovasculares, no obstante, nuevos

estudios desde el punto de vista poblacional, que incluyan factores de riesgo convencionales con nuevos marcadores genéticos, permitirán un análisis integral de la causalidad en cardiología.

Conclusiones

1. Es necesario el desarrollo de estudios poblacionales sobre enfermedades cardiovasculares donde se incorporen criterios clínicos (tabaquismo, diabetes mellitus tipo 2, etc.) y genéticos (polimorfismo de trombospondina-4, por ejemplo) para el análisis de la causalidad de estas enfermedades en el siglo XXI.
2. El análisis epistemológico de la causalidad ha llevado al hombre a evolucionar hacia el conocimiento de la verdad de los fenómenos biológicos, específicamente en el proceso salud-enfermedad y la identificación de la causalidad de las enfermedades. Este enfoque dependerá de la corriente de pensamiento del investigador, ya sea verificacionista o refutacionista.
3. Se considera necesaria la adición de nuevos criterios para el análisis de la causalidad basados en el análisis genético y la biología molecular, con el propósito de mejorar los criterios establecidos por Hill.
4. Las enfermedades multifactoriales generan un nuevo reto al entendimiento de la causalidad, ya que es necesario establecer el papel que cada una de los agentes desempeña en el desarrollo de la misma. Tal sucede en la cardiología, donde cada día se confrontan conceptos moleculares con los clínicos.
5. En el nuevo milenio, con una tecnología molecular cada vez más avanzada, la búsqueda de agentes causales para las enfermedades cardiovasculares más complejas, como la hipertensión arterial sistémica y la enfermedad arterial coronaria, serán el reto para los investigadores de esta área.

Referencias

1. Rothman KJ. Causes. Am J Epidemiol 1976;104:587-592.
2. Susser M. What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology. Am J Epidemiol 1991;133:635-648.

3. Sutter MC. Assigning causation in disease: beyond Koch's postulates. *Perspect Biol Med* 1996;39:581-592.

4. Kupper LL, Hogan MD. Interaction in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1978;108:447-453.

5. MacIure M. Popperian refutation in epidemiology. *Am J Epidemiol* 1985;121:343-350.

6. Wall S. Epidemiology for prevention. *Int J Epidemiol* 1995;24:655-664.

7. Viniugra L. Explicación y causalidad en el campo de la salud. *Higiene* 2003;5:19-33.

8. Evans AS. Causation and disease: a chronological journey. The Thomas Parran Lecture. *Am J Epidemiol* 1978;108:249-258.

9. Weiss NS. Inferring causal relationships: elaboration of the criterion of "dose-response". *Am J Epidemiol* 1981;113:487-490.

10. Hill AB. The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.

11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL jr, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.

12. Sturm AC. Cardiovascular genetics: Are we there yet? *J Med Genet* 2004;41:321-323.

13. Kannel WB. Bishop lecture. Contribution of the Framingham Study to preventive cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:206-211.

14. Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, Beiser A, Leip EP, D'Agostino RB, et al. Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2004;94:20-24.

15. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Atherosclerosis* 2004;173:381-391.

16. McCarthy JJ, Parker A, Salem R, Moliterno DJ, Wang Q, Plow EF, et al. Large scale association analysis for identification of genes underlying premature coronary heart disease: cumulative perspective from analysis of 111 candidate genes. *J Med Genet* 2004; 41:321-323.

17. Hamsten A, Eriksson P. Thrombospondins and premature coronary artery disease. Time beyond genotype-phenotype association studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:6-7.

18. Tsikouris JP, Suarez JA, Meyerrose GE. Plasminogen activator inhibitor-1: physiologic role, regulation, and the influence of common pharmacologic agents. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:1187-1199.

19. Hanefeld M, Schmeichel H, Schwanebeck U, Lindner J, The DIS Group. Predictors of coronary heart disease and death in NIDDM: The diabetes intervention study experience. *Diabetologia* 1997;40:S123-S124.

20. Osegura-Moguel J. Enfermedades cardiovasculares: presente y futuro basados en la biología molecular. *Rev Invest Clin* 2003;55:155-160.

Gustavo F. Méndez.
Causalidad en
cardiología

