

RESEÑA ANALÍTICA

El fibrinógeno como factor de riesgo de enfermedad aterotrombótica

Julio César Fernández Travieso.

Grupo de Clínica, Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 30 de junio de 2008. Aceptado: 7 de octubre de 2008.

Palabras clave: fibrinógeno, enfermedad cardiovascular, aterotrombosis, tratamiento farmacológico.
Key words: fibrinogen, cardiovascular disease, atherothrombosis, pharmacological treatment.

RESUMEN. La disfunción endotelial y la inflamación representan un decisivo papel desde las etapas tempranas de la aterosclerosis hasta la aparición de los síndromes coronarios agudos, en los cuales el fibrinógeno ha demostrado tener una activa participación. Además, en concentraciones elevadas se relaciona con la trombosis y ha sido demostrado que es un factor independiente de riesgo cardiovascular. Hoy día, concentraciones elevadas de fibrinógeno junto con la proteína C-reactiva, la lipoproteína (a) y la homocisteína, son considerados como factores emergentes de riesgo cardiovascular. En la presente revisión se muestra brevemente la asociación entre elevadas concentraciones de fibrinógeno y el riesgo trombótico cardiovascular; se aborda la estructura del fibrinógeno y sus funciones biológicas. También, se presentan los factores modificables y no modificables que influyen en las concentraciones elevadas de fibrinógeno plasmático y se discute la relevancia del control de algunos factores modificables para la prevención y manejo de la enfermedad aterotrombótica. Se muestran los datos de los estudios clínicos epidemiológicos observacionales y aleatorizados que soportan cómo la concentración plasmática elevada de fibrinógeno constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente, asociado a los factores de riesgo convencionales y polimorfismos genéticos. Se concluye que los cambios en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico pueden ayudar a controlar o reducir las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y que la determinación y evaluación de la concentración de fibrinógeno en individuos con gran riesgo estimularía la prevención de eventos cardiovasculares. Es necesario acometer un mayor número de estudios para comprender mejor el papel del fibrinógeno en el incremento del riesgo trombótico cardiovascular.

ABSTRACT. Both endothelial dysfunction and inflammation play a crucial role from early stages of atherosclerosis up to the triggering of acute coronary syndromes, in which fibrinogen has shown to participate actively. Besides, elevated fibrinogen is related with thrombosis and it has proven to be an independent cardiovascular risk factor. Nowadays elevated level fibrinogen together with C-reactive protein, lipoprotein (a) and homocysteine are considered as emerging cardiovascular risk factors. The present work reviews briefly the association between high fibrinogen levels and cardiovascular thrombosis risk, including a look on the structure and biological functions of fibrinogen. Also, modifiable and non-modifiable factors leading to elevated plasma fibrinogen are presented and the relevance of the control of those modifiable for the prevention and management of atherothrombotic diseases is discussed. Data from observational epidemiological and randomized clinical studies support that elevated plasma fibrinogen is an independent cardiovascular risk factor, associated with conventional risk factors and genetic polymorphisms. It is concluded that lifestyle changes and pharmacological treatment can help control or reduce high plasma fibrinogen and that determination and assessing of fibrinogen levels in high risk individuals is encouraged within the prevention of cardiovascular events. Likewise, a larger number of studies are necessary for a better understanding of the role of fibrinogen in the increase of cardiovascular thrombotic risk.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en los países desarrollados y su incidencia va en aumento en los países en desarrollo, por lo que se estima que estas superarán la mortalidad por causas infecciosas en los próximos años.^{1,2}

La enfermedad aterotrombótica es la responsable del desarrollo de la enfermedad coronaria, la cerebrovascular, la arterial periférica y los aneurismas aterotrombóticos.³

En las últimas décadas, se ha experimentado un notable avance en la comprensión fisiopatológica del proceso aterotrombótico, al establecerse conceptos como el de disfunción endotelial, estadio inicial de la aterogé-

nesis; las respuestas inflamatorias locales y sistémicas que llevan a la inestabilización de la placa aterotrombótica por apoptosis endotelial, erosión, fisura o ruptura; y por último, la formación del trombo y las subsecuentes manifestaciones clínicas con resultados deletéreos para la salud y la vida.⁴

Estos conceptos han contribuido al diagnóstico, prevención y manejo de la aterosclerosis y representan uno de los avances más importantes la identificación de los principales factores de riesgo (FR) aterogénicos.⁵

El reconocimiento de los principales FR modificables como las dislipidemias, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la obesidad y la diabetes, así como el

adecuado y efectivo control de estos, puede reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas a enfermedades cardiovasculares, por lo que la identificación de los FR, la debida estratificación del riesgo cardiovascular global y el tratamiento adecuado usando los criterios establecidos por los paneles de expertos, constituyen el pilar de la práctica clínica actual para la reducción de los eventos vasculares.⁶⁻⁸

Sin embargo, gran parte de los eventos cardiovasculares ocurre en individuos que no presentan los FR tradicionalmente reconocidos y que en la estratificación presentan un riesgo intermedio o bajo. Hay evidencias que individuos con modestas, pero simultáneas elevaciones de la presión sanguínea, del colesterol y de la glicemia, presentan un aumento sinérgico del riesgo de enfermedad cardiovascular, por lo que constituye una preocupación y una dificultad frecuente distinguir entre los individuos a los que se les atribuye un riesgo moderado y aquellos que se beneficiarán de una estrategia agresiva de reducción del riesgo cardiovascular. En los últimos años, la aparición de nuevos FR o marcadores de riesgo han sido propuestos como significativos predictores de aterosclerosis y sus complicaciones, agregando un valor adicional a la estratificación de riesgo en esta población.⁹

En esta reseña se analiza la relación del riesgo trombótico asociado al fibrinógeno, que constituye junto a la proteína C-reactiva, la lipoproteína (a) y la homocisteína, un grupo de FR emergentes predictores de riesgo de enfermedad cardiovascular.¹⁰

El fibrinógeno plasmático es un importante componente de la cascada de la coagulación, así como uno de los principales determinantes de viscosidad y flujo sanguíneo. Las concentraciones elevadas de fibrinógeno en plasma se asocian con un mayor riesgo de alteraciones cardiovasculares, al promover estados protrombóticos o de hipercoagulación.¹¹

Actualmente, se le atribuye al fibrinógeno un papel importante en el desarrollo de la enfermedad aterotrombótica, ya que:

- favorece el desarrollo de la aterosclerosis, 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 (lipoproteína de baja densidad) unida al colesterol, por los macrófagos.¹²

- dado su alto peso molecular y forma asimétrica produce un aumento de un 30 % de la viscosidad plasmática.¹³

- incrementa la agregabilidad plaquetaria, ya que actúa como un mecanismo hemostático primario una vez que ocurre el daño vascular.¹⁴

Por otra parte, el fibrinógeno también se relaciona con la respuesta inflamatoria que propicia y se asocia con el desarrollo de la aterosclerosis y con el riesgo de enfermedad cardiovascular. La placa del ateroma vascular tiene algunas características de una respuesta inflamatoria, por lo que hasta hace pocos años se sugería que las concentraciones elevadas de fibrinógeno en la enfermedad cardiovascular, sólo eran un índice de la extensión de la ateromatosis. Por otra parte, se sabe que las concentraciones elevadas de fibrinógeno, dentro de un intervalo fisiológico, aumentan la agregabilidad plaquetaria *in vitro*, además el fibrinógeno y la fibrina son constituyentes importantes de la placa de ateroma, en la que forman trombos intramurales de fibrina y trombos murales que se recubren de endotelio, hecho que explica el crecimiento brusco de la placa.¹⁵

Estudios realizados han revelado la importancia que tienen la trombosis, el estado inflamatorio local o sistémico

y la infección crónica en la iniciación y progresión de la enfermedad coronaria.¹⁶

La formación de un trombo arterial es un factor desencadenante de los síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto del miocardio) y en la oclusión trombótica que ocurre durante o en el seguimiento de una angioplastia transluminal coronaria; además, se ha evidenciado la agregación plaquetaria, la activación del sistema de coagulación y posteriormente, la formación del trombo en el desarrollo de los cuadros de angina inestable y muerte súbita de origen coronario. La aterosclerosis está presente en la mayoría de los cuadros en los que ocurre una trombosis coronaria, la cual generalmente se desarrolla en los sitios donde la estenosis de la arteria es leve o moderada.¹⁷

Los accidentes cerebrovasculares aterotrombóticos y el infarto del miocardio tienen patrones epidemiológicos diferentes, pero la aterosclerosis y la trombosis tienen un papel bien definido en ambas patologías. Se ha encontrado que el fibrinógeno y la fracción LDL-C se encuentran depositados en las bifurcaciones de las arterias cerebrales, donde la deposición de fibrinógeno es un proceso que, incluso podría preceder al depósito de LDL-C.¹⁸

ESTRUCTURA Y FISIOLÓGÍA

El fibrinógeno es una glicoproteína plasmática de un alto peso molecular que tiene una estructura asimétrica y contiene tres subunidades de cadenas polipeptídicas (gamma, alfa, beta) unidas por enlaces disulfúricos. El principal sitio de producción del fibrinógeno es el hígado y circula en la sangre a una concentración media plasmática que varía de 2,8 a 3 g/L, valores por encima de lo requerido para mantener una coagulación sanguínea normal (0,5 g/L). Se presenta en forma soluble y por acción de la trombina se convierte en fibrina, la cual es insoluble, siendo esta transformación el principal papel del fibrinógeno en el proceso de coagulación, en el que se le conoce como factor I.¹⁹

El fibrinógeno es una proteína cuya concentración aumenta de modo agudo como resultado de una respuesta inflamatoria causada por agresiones físicas, químicas, infecciones bacterianas o virales, parásitos y neoplasias; elevación que se mantiene durante 3 a 5 d y luego, retorna gradualmente a su nivel basal una vez resuelta la fase inflamatoria.²⁰

La vida media del fibrinógeno es aproximadamente 100 h y su catabolismo está mediado por la plasmina, la cual actúa sobre el fibrinógeno y la fibrina, generando los productos de degradación D y E, que estimulan en los macrófagos la producción de interleucina-6 y otros factores estimulantes de los hepatocitos que traen como consecuencia un aumento en la síntesis de fibrinógeno.²¹

FUNCIONES BIOLÓGICAS Y MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

El fibrinógeno tiene como funciones biológicas fundamentales la hemostasia y la reacción inflamatoria, al ser reconocido como componente fundamental en el estadio final de la cascada de la coagulación en respuesta a un daño vascular o tisular, sirviendo como sustrato para la acción de la trombina que produce los fragmentos solubles de fibrina, principales componentes del trombo hemostático.²²

El fibrinógeno tiene otras importantes funciones que establecen su posible participación en la génesis y progresión de la enfermedad vascular aterosclerótica, además de su papel en la trombosis,²³⁻²⁵ y numerosas

evidencias sustentan también su participación desde los estadios más precoces hasta los más tardíos en el proceso aterotrombótico (Fig.1).²⁶

El papel del fibrinógeno en la aterogénesis, incluye su unión a los receptores de las moléculas de adhesión de las células endoteliales, aumenta la producción de sustancias vasoactivas y ejerce acción moduladora sobre la permeabilidad del endotelio a través de sus productos de degradación, los cuales se acumulan en el espacio subendotelial y estimulan la migración de células endoteliales, proliferación y migración de células musculares lisas e inducen al reclutamiento de monocitos por quimiotaxis. Además, facilita la acumulación subendotelial de LDL, transfiere colesterol de las plaquetas a los monocitos/macrófagos, y puede contribuir a la formación de células espumosas.²⁷

A su vez, el fibrinógeno desempeña un papel primordial en la agregación plaquetaria, ya que se une a los receptores de glicoproteína IIb/IIIa de la membrana plaquetaria, promoviendo la agregación y la formación del tapón plaquetario o trombo blanco. Este efecto condiciona una de sus acciones protrombótica.²⁸

Además, en el proceso trombótico el fibrinógeno es clave, ya que es el precursor del trombo de fibrina y modula su tamaño, estructura y forma. Concentraciones

elevadas de fibrinógeno inducen la formación de trombos murales rígidos, fuertemente adheridos y pocos susceptibles a la acción de la fibrinólisis, además, interfieren con los receptores de plasminógeno disminuyendo la capacidad del sistema fibrinolítico.²⁹

La viscosidad sanguínea tiene en el fibrinógeno a uno de sus principales determinantes, y cuando está elevada puede inducir a la disminución del flujo sanguíneo en la microcirculación, al daño endotelial por el aumento de la tensión de la pared vascular y, potencialmente, predispone a fenómenos trombóticos.²⁹

Concentraciones elevadas de fibrinógeno sérico pueden indicar grados subliminares de inflamación que son característicos de la aterosclerosis; debido a estímulos diversos como LDL-oxidada, citocinas, radicales libres de oxígeno y otros factores.³⁰ El reconocimiento de la aterosclerosis como enfermedad inflamatoria está totalmente establecido y una gran variedad de marcadores inflamatorios sistémicos están también relacionados con la enfermedad cardiovascular.³¹⁻³³

El mecanismo por el cual el fibrinógeno ejerce sus efectos patológicos no está del todo dilucidado, pero está bien establecido su papel como un importante marcador de coagulación e inflamación que influencia negativamente en la fibrinólisis.³⁴

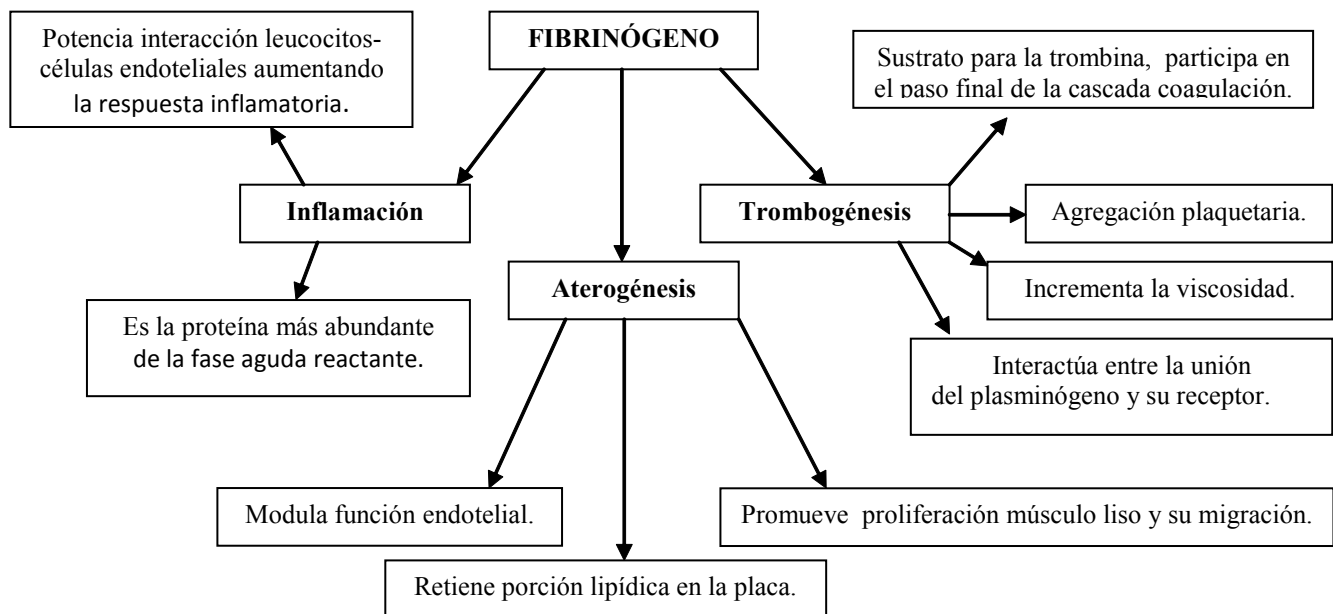


Fig. 1. Participación del fibrinógeno en los tres mecanismos más importantes de la patofisiología de la enfermedad cardiovascular: inflamación, aterogénesis y trombogénesis (Modificada de Kamath and Lip).¹⁹

FACTORES ENDÓGENOS Y EXÓGENOS QUE MODIFICAN O INFLUYEN EN LAS CONCENTRACIONES DE FIBRINÓGENO

Resultan bien conocidos los principales factores endógenos y exógenos que pueden modificar las concentraciones de fibrinógeno (Tabla 1).

Las concentraciones de fibrinógeno son determinados genéticamente, pero sus concentraciones plasmáticas son regulados por condiciones genéticas variables y pueden experimentar gran influencia de los factores ambientales.³⁵

El fibrinógeno está codificado por tres genes ubicados en los loci 4q23-q32. Las concentraciones de fibrinógeno podrían estar bajo control genético, ya que al polimorfismo genético le corresponde del 20 al 51 % de las variaciones en las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno, lo que indica que el fibrinógeno es un factor de riesgo primario de enfermedad aterotrombótica y no un mero reflejo de ella.³⁶⁻³⁹

Aunque varios polimorfismos en el promotor -455G/A, -148C/T, BelI, TaqI, -854G/A, R448K tienen relación estrecha con el incremento plasmático de fibrinógeno y la

Tabla 1. Principales factores endógenos y exógenos que modifican las concentraciones de fibrinógeno.

Aumentan	Disminuyen
Factores endógenos	
Genéticos: polimorfismos -455G/A, -148 C/T, BclI, 854G/A, Arg448Lis, R/K488	
Factores exógenos	
Sexo femenino	Sexo masculino
Edad avanzada	Nivel educacional
Índice masa corporal > 30	Bajar de peso
Tabaquismo	Hepatitis crónica
Raza negra	Raza blanca
Menopausia	Terapia de reemplazo hormonal
Diabetes mellitus	Ácidos grasos poliinsaturados
LDL y colesterol elevados	LDL y colesterol disminuidos
HDL disminuida	HDL elevada
Hipertensión arterial	Consumo moderado de alcohol
Ejercicio físico intenso	Ejercicio físico moderado
Infecciones: <i>Chlamydia</i> , <i>H. pylori</i>	
Estrés	
Anticonceptivos orales	
Temperaturas frías	

enfermedad cardiovascular, específicamente el polimorfismo -455G/A se asocia con mayores concentraciones de fibrinógeno y con un mayor riesgo de trombosis.⁴⁰

Las variaciones en el gen del fibrinógeno pueden tener consecuencias en el pronóstico del paciente con alteraciones vasculares. No obstante, quedan muchas preguntas por responder, esencialmente si es un polimorfismo en particular el que predispone a enfermedad aterosclerótica y, de ser así, si esto estaría mediado por el aumento del fibrinógeno o por un mecanismo asociado.⁴¹

Factores exógenos

El fibrinógeno está asociado con la mayoría de los FR convencionales para enfermedad cardiovascular y ha sido demostrado que las estrategias que disminuyen el riesgo cardiovascular también reducen los niveles de fibrinógeno. Además, los meta-análisis de los estudios realizados han evidenciado que variables como la edad, el índice de masa corporal, la obesidad abdominal, el tabaquismo, la hipertensión arterial, la diabetes y el LDL-C se correlacionan positivamente con las concentraciones de fibrinógeno, mientras que el HDL-C, apolipoproteína A1, el ejercicio y la ingesta moderada de bebidas alcohólicas se correlacionan de modo negativo.⁴²⁻⁴⁷

A continuación, se muestran brevemente cómo influyen algunos de los factores exógenos en las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno:

Sexo. Las concentraciones de fibrinógeno son superiores en las mujeres respecto al de los hombres.⁴⁸

Edad. Las concentraciones de fibrinógeno en general aumentan con la edad, lo cual pudiera atribuirse al hecho de que con la edad aumenta la prevalencia de enfermedades no diagnosticadas que llevarían asociadas elevaciones del fibrinógeno plasmático.⁴⁹

Índice de masa corporal. Tiene correlación positiva con el fibrinógeno, al igual que la circunferencia de la

cintura, de la cadera, y la relación entre ambas. La disminución del fibrinógeno mediante la reducción del peso corporal sugiere que la obesidad asociada a hiperfibrinogenemia podría tener un impacto similar al de los FR tradicionales y que el control del peso y por consiguiente, del fibrinógeno, podría reducir la mortalidad por enfermedades cardiovasculares y tromboembólicas.⁵⁰

Tabaquismo. Se asocia con mayores concentraciones de fibrinógeno en plasma, que podría mediar en parte los efectos cardiovasculares adversos de este hábito, aunque los fumadores pasivos no están exentos de riesgo. El mecanismo por el cual el tabaquismo incrementa las concentraciones de fibrinógeno se atribuye a una reacción inflamatoria en bronquios, alvéolos y vasos pulmonares con liberación de citoquinas que activan su producción hepática.^{51,52}

Síndrome metabólico. Se caracteriza por la presencia de más de uno de los marcadores metabólicos siguientes: HDL-C < 1,13 mmol/L; triglicéridos ≥ 1,80 mmol/L; glucosa ≥ 5,5 mmol/L; presión diastólica ≥ 90 mm Hg; índice de masa corporal > 30 kg/m². En los pacientes con síndrome metabólico se han encontrado mayores concentraciones de fibrinógeno en relación a controles, por lo que considerando la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular, la hiperfibrinogenemia u otro indicador de inflamación podrían ser un componente olvidado de este síndrome.^{53,54}

Ejercicio físico. La realización de ejercicios intensos puede inducir el aumento de la concentración de fibrinógeno en pacientes con fibrilación auricular o insuficiencia cardíaca crónica estable, mientras que la realización de ejercicios en forma regular y moderada provoca la disminución de estos valores en personas sanas o enfermas.^{55,56}

Estado hormonal. El uso de anticonceptivos orales provoca un aumento en las concentraciones plasmáticas

de fibrinógeno, reversible al dejar de consumirlos. En el caso de la menopausia, aumentan las concentraciones de factor VIII, fibrinógeno y colesterol, con mayor riesgo de enfermedad coronaria, lo que se atenuaría con el uso de terapia de reemplazo hormonal, si bien son puntos de controversia.^{57,58}

Alcohol. El consumo moderado parece disminuir las concentraciones de fibrinógeno, lo que se explica parcialmente por los efectos que tiene el alcohol en los factores de la coagulación.⁵⁹

También existen otros factores exógenos de menor importancia que influyen en las concentraciones de fibrinógeno como una dieta pobre en vitamina C o la presencia de infecciones respiratorias,^{60,61} las diferencias estacionarias,^{62,63} así como los factores psicosociales.⁶⁴

ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS Y EVIDENCIAS CLÍNICAS

Estudios prospectivos realizados han demostrado que las concentraciones elevadas de fibrinógeno representan un importante factor de riesgo de la enfermedad cardiovascular.⁶⁵⁻⁶⁵

En el estudio de Framingham, donde se incluyeron sujetos de ambos sexos (554 hombres y 761 mujeres de 49 a 79 años), tras un seguimiento de 14 años, demostró una estrecha relación entre el fibrinógeno y diversas formas de enfermedad cardiovascular; el desarrollo de la enfermedad coronaria fue mayor en aquellas personas con concentraciones de fibrinógeno $\geq 3,1$ g/L y estableció que en los hombres el fibrinógeno tiene un mayor poder predictivo para los accidentes cerebrovasculares, intermedio para el infarto del miocardio y menor para la enfermedad tromboembólica periférica; mientras que en la mujer la relación de riesgo es mayor para la enfermedad coronaria.⁶⁵

Los estudios Caerphilly y Speedwell incluyeron 4 860 hombres y confirmaron estos hallazgos, así como un análisis multivariado mostró que el fibrinógeno tiene un valor predictivo similar o mayor al de otros FR ya establecidos y que podría ser considerado como un FR independiente.⁶⁶

El Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM) examinó durante 2 años a 1674 hombres de 45 a 64 años sin historia de infartos ni ictus y mostró un sinergismo entre las LDL-C y el fibrinógeno, donde los sujetos con una elevación de ambos FR, tuvieron un incremento de eventos coronarios en más de dos veces que cuando solo tenían elevados los niveles de LDL-C.⁶⁷

El conjunto de los estudios descritos hasta el momento es muy sugestivo, pero en ellos se observaron algunas debilidades, ya que en los años que se desarrollaron, la mayoría de los estudios no consideraron el colesterol LDL en sus modelos de variables múltiples o cuantificaron su valor por métodos inadecuados. Como la LDL-C es uno de los más fuertes predictores de enfermedad coronaria reconocidos actualmente, los resultados anteriores podrían haber sobrestimado el poder predictivo del fibrinógeno.

Un estudio a largo plazo, el Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC), evidenció la relación entre las concentraciones de fibrinógeno y el desarrollo de estenosis en las arterias carótidas y las concentraciones de fibrinógeno, se asociaron con un significativo riesgo relativo de enfermedad coronaria de 1,48 en el hombre y de 1,21 en la mujer, luego de ajustarse a otros FR.⁶⁸

El Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME), incluyó 10 500 hombres sin antecedentes coronarios y edades entre 50 y 59 años. Este estudio correlacionó las concentraciones de fibrinógeno con el

riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular; de modo que el riesgo relativo indirecto fue de 1,26 para cada ascenso de una desviación estándar del fibrinógeno plasmático después de ajustarlo a otros FR cardiovascular.⁶⁹

El estudio ECAT (European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities), reclutó a 3 043 pacientes con angina a quienes se les realizó cateterismo cardíaco y fueron seguidos durante dos años, encontrándose que los pacientes con concentraciones de fibrinógeno de $(3,28 \pm 0,74)$ g/L tuvieron un aumento de la incidencia de cuadros coronarios agudos, infarto del miocardio o muerte súbita, al compararlos con los pacientes con concentraciones de fibrinógeno de $(3,0 \pm 0,71)$ g/L (21/305 contra 4/306 respectivamente, $p = 0,01$).⁷⁰

El Physicians' Health Study, comparó las concentraciones de fibrinógeno plasmático en 199 pacientes que tuvieron un infarto del miocardio, con los de 199 controles con edad y hábitos tabáquicos similares, ajustándose otros FR y los resultados indicaron que en aquellos pacientes con concentraciones de fibrinógeno $\geq 3,43$ g/L, el riesgo de tener un infarto del miocardio aumentó dos veces.⁷¹

Un meta-análisis de seis estudios epidemiológicos prospectivos con muestras representativas de la población general concluyó que el fibrinógeno plasmático era un FR cardiovascular independiente y que se asociaba al infarto de miocardio o al ictus, y en presencia se asocio también con otros FR como diabetes, hipertensión e hipercolesterolemia.⁷²

Otros dos meta-análisis, desarrollados con un tamaño de población cinco veces mayor mostraron un riesgo relativo similar al anterior. El primero de ellos examinó 18 estudios prospectivos, incluidos seis estudios en pacientes con enfermedad cardiovascular y abarco un total de 4 018 casos (edad media al inicio del estudio: 56 años), que fueron seguidos por tiempo promedio de ocho años. El riesgo relativo fue de 1,8 cuando los valores dosificados de fibrinógeno fueron comparados entre los individuos del tercil superior con los del tercil inferior, 3,5 y 2,5 g/L, respectivamente.⁷³

El segundo meta-análisis analizó 22 estudios que relacionan al fibrinógeno con la enfermedad cardiovascular (13 prospectivos, cinco estudios transversales y cuatro estudios casos controles), que incluyeron 63 736 individuos y se observaron 5 712 eventos cardiovasculares, incluyendo episodios de ictus, enfermedad arterial periférica y trombosis venosa, además de la enfermedad coronaria; el riesgo relativo indirecto de un evento cardiovascular para todos los estudios fue de 1,99.⁷⁴

Por otra parte, en un estudio que incluyó 6 075 hombres mayores de 45 años (seguimiento medio: 16,5 años), se investigaron las posibles modificaciones que otras proteínas inflamatorias podrían ejercer sobre la asociación entre fibrinógeno y enfermedad cardiovascular. Los resultados mostraron que elevaciones séricas de los otros marcadores inflamatorios estudiados presentaron una clara asociación y un aumento significativo de la incidencia de eventos y muerte coronaria cuando se compararon con la elevación aislada del fibrinógeno.⁷⁵

En estos pacientes se estudió la interacción del fibrinógeno y otros marcadores de inflamación con las concentraciones de colesterol total y la incidencia de infarto agudo de miocardio e ictus. En un análisis multivariado, se determinó que las concentraciones más elevadas de colesterol (≥ 251 mg/dL) unido a concentraciones elevadas de proteínas inflamatorias conferían el riesgo más elevado para cualquiera de los eventos cardiovasculares; en tanto que la elevación aislada de colesterol en au-

sencia de aumento de los marcadores inflamatorios, se asociaba solo a un riesgo moderado de padecer eventos cardíacos, no a episodios de ictus.⁷⁶

En el estudio cardiovascular de Québec, la interacción de Lp(a) y fibrinógeno fue investigada en 2 215 hombres con edades entre 46 y 76 años que fueron seguidos por 5 años y los individuos con concentraciones por encima de los valores medios de fibrinógeno ($\geq 4,05$ g/L) y con Lp(a) ≥ 300 mg/L presentaron el más alto nivel de riesgo de enfermedad coronaria con un riesgo relativo de 2,5. Estos datos corroboran los conceptos de que la inflamación tiene participación primordial en la aterotrombosis y en sus complicaciones, y que las determinaciones adicionales de fibrinógeno y de otros marcadores de la fase aguda pueden contribuir a predecir el riesgo cardiovascular, más allá de la capacidad ya reconocida de las concentraciones de colesterol y los restantes FR tradicionales.^{77,78}

La asociación entre fibrinógeno y enfermedad coronaria en mujeres no estaba bien establecida hasta la publicación del Scottish Heart Health Study, que para un efecto combinado de enfermedad coronaria fatal o no fatal, mostró un riesgo más elevado en las mujeres que en los hombres, presentando un riesgo relativo de 2,54 las mujeres y 1,73 los hombres. La forma de asociación fue similar en las mujeres con enfermedad coronaria y sin esta, previa al inicio del estudio y el fibrinógeno fue importante como FR para muerte coronaria y mortalidad total en ambos sexos.⁷⁹

En estudios poblacionales a largo plazo se compararon poblaciones de diferentes niveles de riesgo y se investigaron la asociación entre la viscosidad sanguínea determinada por el fibrinógeno y enfermedad coronaria, demostrando un riesgo relativo de 2,3 y 3,3; respectivamente, cuando se compararon los de mayores niveles con los de menores concentraciones de fibrinógeno.^{80,81}

Por otra parte, en 1 676 pacientes diabéticos, el fibrinógeno elevado ($\geq 3,64$ g/L) fue asociado con 75 % de incremento del riesgo de eventos coronarios,⁸² mientras que en pacientes portadores de claudicación intermitente, el fibrinógeno fue un significativo predictor de enfermedad coronaria,⁸³ así como en un grupo particularmente de gran riesgo de pacientes diabéticos con insuficiencia renal grave.⁸⁴

En el estudio Insulin resistance atherosclerosis, concentraciones elevadas de fibrinógeno fueron predictores de desarrollo de diabetes tipo 2, una condición asociada con gran riesgo para enfermedad cardiovascular.⁸⁵

Como cualquier otra proteína de fase aguda, el fibrinógeno está elevado en el infarto, pero su asociación con la extensión angiográfica de la enfermedad, con la gravedad y con la presentación clínica de la aterosclerosis coronaria no está totalmente establecida. Existen algunos estudios que han demostrado la correlación de concentraciones elevadas de fibrinógeno con el número de vasos enfermos y en particular, con los vasos ocluidos,^{86,87} sin embargo, otros estudios no confirman estas observaciones.⁸⁸

En el estudio TIMI IIIB, el fibrinógeno fue medido en 1 473 pacientes en los que fueron computados los eventos de infarto de miocardio, muerte e isquemia espontánea, separadamente, o para un evento combinado. No hubo asociación entre el fibrinógeno pretratamiento y el infarto y muerte hospitalaria, pero para los eventos combinados en 10 d de internación, los pacientes con mayores concentraciones de fibrinógeno eran los más afectados.⁸⁹

En el estudio FRISC, a 965 pacientes investigados en cuanto a los efectos de la heparina de bajo peso

molecular, se les dosificó el fibrinógeno y durante el seguimiento de cinco meses las probabilidades de muerte fueron 1,6; 4,6 y 6,9 % ($p = 0,005$) y las probabilidades de muerte o infarto, o ambas, fueron 9,3; 14,2 y 19,1 % ($p = 0,002$), respectivamente, de acuerdo con los terciles de fibrinógeno en el momento de la admisión al protocolo de estudio.⁹⁰

En otro estudio donde se incluyeron 211 pacientes con diagnóstico de angina inestable, el fibrinógeno y otros marcadores de inflamación dosificados a la admisión fueron relacionados con la ocurrencia de eventos intrahospitalarios. El fibrinógeno aumentado fue claramente relacionado con la ocurrencia de angina inestable refractaria, con un incremento del riesgo en tres veces para aquellos en el cuartil más elevado en comparación con el cuartil más bajo. Las asociaciones encontradas con la proteína C reactiva fueron discretamente menores que las relacionadas con el fibrinógeno en este estudio.⁹¹

En opinión del autor, este conjunto de resultados presentados refuerza la relación fisiopatológica entre el fibrinógeno y la aterosclerosis, la trombosis, la inflamación y los eventos coronarios, así como estos estudios epidemiológicos y clínicos ponen de manifiesto la existencia de un fuerte vínculo entre hiperfibrinogenemia y la enfermedad cardiovascular, quedando fuera de toda duda la asociación entre ambos. No obstante, se debe señalar que estos y otros estudios transversales y clínicos también confirman, además, una relación entre el fibrinógeno y otros FR.

MANEJO Y REDUCCIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE FIBRINÓGENO PLASMÁTICO

Cambios en el estilo de vida, abandono del hábito de fumar, reducción del peso corporal y práctica regular de ejercicios físicos, han demostrado considerable reducción de las concentraciones de fibrinógeno.⁹²

Una serie de medicamentos, independientemente de sus principales acciones, también han mostrado capacidad de reducir el fibrinógeno como algunas drogas hipolipemiantes (fibratos), antiplaquetarias (ticlopidina, warfarina), vasodilatadores (pentoxifilina) y terapia de reemplazo hormonal. No obstante, las evidencias para la mayoría no son conclusivas.⁹³

Es importante considerar el efecto de fármacos "hipolipemiantes" sobre los indicadores hemostáticos, principalmente el fibrinógeno. Los fibratos, con excepción del gemfibrozil, son los fármacos que muestran una mejor reducción de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno.⁹⁴ Los mecanismos moleculares que pueden explicar esa acción reductora permanecen no del todo esclarecidos y diversos estudios han demostrado que las concentraciones basales de fibrinógeno plasmático son regulados por los PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor α) y que la supresión de la expresión del fibrinógeno por los fibratos sería mediada a través de la activación de PPAR α .^{95,96}

De los antiagregantes plaquetarios, la ticlopidina con probada efectividad clínica, reduce en forma significativa las concentraciones de fibrinógeno y la warfarina puede impedir el efecto del fibrinógeno sobre la formación del trombo, por lo que el uso de ésta podría justificarse en sujetos de alto riesgo a desarrollar un accidente cardiovascular.⁹⁷

Por otra parte, la terapia sustitutiva hormonal en mujeres menopáusicas ha demostrado su capacidad para reducir las concentraciones de fibrinógeno y además de mejorar la calidad de vida, sirve como protector de enfermedad coronaria.^{61,62, 98}

CONSIDERACIONES GENERALES

Las evidencias clínicas indican que el fibrinógeno es un marcador de riesgo adicional cuya consideración puede mejorar la estratificación de riesgo, incluidos los pacientes con síndromes coronarios agudos.

Las variaciones plasmáticas de fibrinógeno están reguladas por polimorfismos genéticos y factores exógenos.

El fibrinógeno plasmático es modificable, por cambios en el estilo de vida o con el empleo de terapia farmacológica efectiva.

Es evidente que existe una asociación entre fibrinógeno y riesgo de enfermedad aterotrombótica. Sin embargo, cabe preguntarse si existe una relación causa-efecto entre el fibrinógeno y la enfermedad aterotrombótica, o es la elevación del fibrinógeno un epifenómeno del proceso aterosclerótico.

Hoy día se plantea que la aterosclerosis es un proceso inflamatorio que afecta las arterias de mediano y gran calibre, y que se localiza fundamentalmente donde el endotelio se encuentra sometido a un gran estrés hemodinámico, como en las bifurcaciones arteriales, al iniciarse el proceso tras una lesión vascular que provoca una disfunción endotelial, la cual pone en marcha una cadena de acontecimientos provocando una elevación de interleucina 1 y 6, las cuales tienen gran relevancia, no sólo en el desencadenamiento de la respuesta de la fase aguda (hay elevación del fibrinógeno), sino también, en el proceso aterosclerótico, provocando un aumento de la actividad procoagulante endotelial, además de favorecer la adhesión de leucocitos al endotelio, en particular de los monocitos. También incrementan la actividad mitótica de las células musculares lisas y favorecen la producción del factor activador de las plaquetas y endotelina, ambos potentes vasoconstrictores. Es por ello, que la elevación del fibrinógeno podría ser la consecuencia y no la causa del propio proceso aterosclerótico.

Los criterios clásicos de causalidad son temporalidad, consistencia, plausibilidad biológica y reversibilidad. Los hallazgos epidemiológicos y clínicos anteriormente expuestos proporcionan la temporalidad y la consistencia, mientras que la plausibilidad biológica se encuentra determinada por los mecanismos a través de los cuales el fibrinógeno podría favorecer la ateromatosis, ya que se sabe que el fibrinógeno influye en la hemostasia, la hemorreología, la agregación plaquetaria y la función endotelial, provocando un estado de hipercoagulabilidad que podría favorecer la aterotrombosis intravascular, además de la migración y proliferación de las células musculares lisas.

En cuanto a la reversibilidad, se requiere de fármacos que reduzcan la concentración plasmática de fibrinógeno de forma segura y selectiva, ya que los medicamentos que lo han conseguido presentan otros efectos farmacológicos con incidencia cardiovascular, por lo que hasta el momento se identifica el fibrinógeno como un FR condicional, que aumenta el riesgo cardiovascular, aunque su relación causal, independencia y contribución cuantitativa aún no están del todo dilucidadas.

Otro aspecto que se debe tener en cuenta actualmente es la concentración plasmática "normal" de fibrinógeno, la cual según los datos existentes necesita una redefinición, sin embargo, hasta el momento no es posible, si se toma en cuenta que no existe un método de determinación "universalmente" aceptado, ya que las determinaciones absolutas varían según la técnica de medida, lo cual provoca que aún existan elevados coeficientes de variación intra e interensayos cuando se comparan los resultados que se obtienen por distintos métodos.

El fibrinógeno podría ser el elemento olvidado en la definición del síndrome metabólico, por lo que este u otro marcador de inflamación deberán ser considerados.

La evidencia limitada en Cuba sugiere la necesidad de realizar estudios para identificar el papel del fibrinógeno como un factor o indicador de riesgo aterotrombótico, así como determinar en poblaciones bien definidas sus valores normales, el riesgo cardiovascular y la acción terapéutica más adecuada para modificar las concentraciones plasmáticas, aspectos que en el medio cubano se encuentra subevaluado.

CONCLUSIÓN

Teniendo en cuenta que el fibrinógeno representa un FR independiente para enfermedad cardiovascular, establecido sobre la base de numerosas evidencias, estudios prospectivos y epidemiológicos, y que sus concentraciones plasmáticas son modificables, por cambios en el estilo de vida o con el empleo de terapia farmacológica efectiva, se recomienda su medición en todos los sujetos con riesgo o presencia de cualquier forma de enfermedad vascular, y sobre todo, en aquellos pacientes que padecen hipercolesterolemia, hipertensión o diabetes, porque se podrían hallar así con mayor facilidad a los más susceptibles o con mayor riesgo de eventos futuros, que son a su vez, los que más se favorecerían con los tratamientos intensivos de sus FR modificables.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. The World Health Report 2002. Disponible en: www.who.int/whr/en. (Consultado: 7 de abril de 2008.)
2. American Heart Association. 2004. Disponible en: www.americanheart.org. (Consultado 22 de julio de 2008.)
3. Fernández J.E., Wong R., Contreras D., Nordet P. and Sternby N.H. Pathomorphometrical characteristics of atherosclerosis in youth. A multinational investigation of WHO/International Society Federation Cardiology, using atherometric system. **Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.**, **9**, 210-219, 1999.
4. Lerman A. and Zeiher A.M. Endothelial function and cardiac events. **Circulation**, **111**, 363-368, 2005.
5. Kullo I.J., Gau G.T. and Tajik A.J. Novel risk factors for atherosclerosis. **Mayo Clin. Proc.**, **75**, 69-80, 2000.
6. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K., 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). **J. Eur. Heart**, **24**, 1601, 2003.
7. Pearson T.A., Blair S.N. and Daniels S.R. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adults Patients without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. AHA Science Advisory and Coordinating Committee. **Circulation**, **106**, 388-391, 2002.
8. Stamler J., Stamler R. and Neaton J.D. Low risk factor profile and long-term cardiovascular and non-cardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. **JAMA**, **282**, 2012-2018, 1999.
9. Yusuf S., Reddy S., Ounpuu S. and Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors and impact of urbanization. **Circulation**, **104**, 2746-2753, 2001.
10. Harjai K.J. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (a), triglycerides, oxidative stress and fibrinogen. **Ann. Intern. Med.**, **131**, 376-386, 1999.
11. Canseco L.M., Jerjes C., Ortiz R., Rojas A. y Guzmán D. Fibrinógeno ¿Factor o indicador de riesgo cardiovascular? **Arch. Cardiología**, **76**, 158-172, 2006.

12. Koenig W. Fibrinogen in cardiovascular disease: an update. **Thromb. Haemost.**, **89**, 601-609, 2003.
13. Paterno C.A. Los enigmas del fibrinógeno y la enfermedad coronaria. **Rev. Fed. Arg. Cardiol.**, **19**, 515-517, 2000.
14. Folsom A.R. Fibrinogen and cardiovascular risk markers. **Blood Coagul. Fibrinolysis**, **10**, S13-S16, 1999.
15. Andreotti F, Burzotta F and Maseri A. Fibrinogen as a marker of inflammation: a clinical review. **Blood Coagul. Fibrinolysis**, **10**, S3-S4, 1999.
16. Wong N.D. and Ridker P.M. Thrombosis, inflammation and infection. In: Wong N.D., Black H.R., Gardin J.M., Eds. Preventive Cardiology. McGraw-Hill, Health Professions Division, 269-286, 2000.
17. Cairns J.A., Lewis H.D., Meade T.W., Sutton G.C. and Theroux P. Antithrombotic agents in coronary artery disease: Fourth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. **Chest**, **108**, 380S-400S, 1998.
18. Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. An update. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, **19**, 1368-1377, 1999.
19. Kamath S. and Lip G.Y. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and dterminations. **Q.J.M.**, **96**, 711-729, 2003.
20. Doolittle R.F., Spraggon G. and Everse S.J. Three dimensional structural studies on fragments of fibrinogen and fibrin. **Curr. Opin. Struct. Biol.**, **8**, 792-798, 1998.
21. Mosesson M.W. Fibrinogen and fibrin structure and functions. **Thromb. Haemost.**, **3**, 1894-1904, 2005.
22. Mijares M.E., Rodríguez A., Espinosa R., Nagy E., Castillo L., Carvajal Z., Ojeda A., Gil A., Lundberg U. and Arocha C.L. Fibrinógeno y otros parámetros hemostáticos en la enfermedad coronaria isquémica. **Infor. Med.**, **2**, 613-628, 2000.
23. Sahni A., Sahni S.K., Simpson-Haidaris P.J. and Francis C.W. Fibrinogen binding potentiates FGF-2 but not VEGF induced expression of u-PA, u-PAR, and PAI-1 in endothelial cells. **Thromb. Haemost.**, **2**, 1629-1636, 2004.
24. Guo M., Sahni S.K., Sahni A. and Francis C.W. Fibrinogen regulates the expression of inflammatory chemokines through NF-kappaB activation of endothelial cells. **Thromb. Haemost.**, **92**, 858-866, 2004.
25. Herrick S., Blanc-Brude O., Gray A. and Laurent G. Fibrinogen. **Int. J. Biochem. Cell. Biol.**, **31**, 741-746, 1999.
26. Danesh J. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. **JAMA**, **279**, 1477-1482, 1998.
27. Retzinger G.S., De Anglis A.P. and Patuto S.J. Adsorption of fibrinogen to droplets of liquid hydrophobic Phases. Functionality of the bound protein and biological implications. **Thromb. Vasc. Biol.**, **18**, 1948-1957, 1998.
28. Schneider D.J., Taatjes D.J., Howard D.B. and Sobel B.E. Increased reactivity of platelets induced by fibrinogen independent of ist bindings to the IIb/IIIa surface glycoprotein. A potential contributor to cardiovascular risk. **J. Am. Coll. Cardiol.**, **33**, 261-266, 1999.
29. Páramo J.A., Orbe J. and Rodríguez J.A. Fibrinógeno. Vieja proteína hemostática con nueva función: marcador no invasivo de aterosclerosis subclínica. **Medicina Clínica**, **124**, 790-794, 2005.
30. Willerson J.T. and Ridker P.M. Inflammation as a cardiovascular risk factor. **Current Opinion in Critical Care**, **11**, 493-524, 2005.
31. Ross R. Arteriosclerosis – an inflammatory disease. **New Engl. J. Med.**, **340**, 115-126, 1999.
32. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. **Circulation**, **104**, 365-372, 2001.
33. Espinosa R.A: Grupo FRICVE. Fibrinogen: cardiovascular risk factor. **Invest. Clin.**, **43**, 291-301, 2002.
34. Acevedo M., Pearce G.L., Kottke-Marchant K. and Sprecher D.L. Elevated fibrinogen and homocysteine levels enhance the risk of mortality in patients from a high-risk preventive cardiology clinic. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, **22**, 1042-1045, 2002.
35. Green F.R. Fibrinogen polymorphisms and atherothrombotic disease. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, **936**, 549-559, 2001.
36. Lacoviello L., Vischetti M., Zito F. and Donati M.B. Genes encoding fibrinogen and cardiovascular risk. **Hypertension**, **38**, 1199-1203, 2001.
37. Yongbin N., Dayi H., Hong Y., Cuilan L., Wenling L., Hongyu W., *et al.* Association of genetic polymorphisms in the fibrinogen and platelet glycoprotein genes with unstable angina in Chinese patients. **Clin. Cardiol.**, **27**, 455-458, 2004.
38. Soria J.M., Almasy L., Souto J.C., Buil A., Lathrop M., Blangero J., *et al.* A genome search for genetic determinants that influence plasma fibrinogen levels. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, **25**, 1287-1292, 2005.
39. Tybjaerg-Hansen A., Agerholm-Larsen B., Humphries S.E., Abildgaard S., Schnohr P. and Nordestgaard B.G. A common mutation (G-455-A) in the beta-fibrinogen promoter is an independent predictor of plasma fibrinogen, but not of ischemic heart disease. A study of 9127 individuals based on the Copenhagen City Heart Study. **J. Clin. Invest.**, **99**, 3034-3039, 1997.
40. DeMaat M.P., Kastelein J.J., Jukems J.W., Zwinderman A.H., Hansen H., Groenemeier B., *et al.* -455G/A polymorphisms of the beta-fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men: proposed role for an acute-phase reaction pattern of fibrinogen. REGRESS group. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, **18**, 265-271, 1998.
41. Fellowes A.P., Bresnann S.O. and George P.M. Identification and characterization of five new fibrinogen gene polymorphism. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, **936**, 536-541, 2001.
42. Scarabin P.Y., Aillaud M.F., Amouyel P., Evans A., Luc G., Ferrières J., Arveiler D. and Juhan-Vague I. Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10 500 male participants in a prospective study of myocardial infarction. The Prime Study. **Thromb. Haemost.**, **80**, 749-756, 1998.
43. Stec J.J., Silbershatz H., Tofler G.H., Matheney T.H., Sutherland P., Lipinska I., *et al.* Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham offspring population. **Circulation**, **102**, 1634-1638, 2000.
44. Schuitemaker G.E., Dinant G.J., Van der Pol G.A. and Van Wersch J.W. Fibrinogen levels in hypercholesterolemic smokers and non-smokers in relation to age and gender. **Clin. Exp. Med.**, **3**, 231-235, 2004.
45. Folsom A.R., Peacock J.M., Nieto F.J., Rosamond W.D., Eigenbrodt M.L., Davis C.E., *et al.* Plasma fibrinogen and incident hypertension in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. **J. Hypertens.**, **16**, 1579-1583, 1998.
46. Junker R., Heinrich J., Schulte H., Erren M. and Assmann G. Hemostasis in normotensive and hypertensive men: results of the PROCAM study. The prospective cardiovascular Munster study. **J. Hypertens.**, **16**, 917-923, 1998.
47. Welty F.K., Mittleman M.A., Wilson P.W., Sutherland P.A., Matheney T.H., Lipinska I., *et al.* Hypobetalipoproteinemia is associated with low levels of hemostatic risk factors in the Framingham Offspring Population. **Circulation**, **95**, 825-830, 1997.
48. Ridker P.M., Hennekens C.H., Biring J.E. and Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. **New Engl. J. Med.**, **342**, 836-843, 2000.
49. Fu A. and Sreekumaran Nair K. Age effect on fibrinogen and albumin synthesis in human. **Am. J. Physiol.**, **275**, E1023-E1030, 1998.
50. Ditschuneit H.H., Flechtner-Mors M. and Adler G. Fibrinogen in obesity before and after weight reduction. **Obes. Res.**, **3**, 43-48, 1998.
51. Hunter K.A. Garlick P.J., Broom I., Anderson S.E. and McNurlan M.A. Effects of smoking and abstention from smoking on fibrinogen synthesis in humans. **Clin. Sci.**, **100**, 459-465, 2001.
52. Tuut M. and Hense H.W. Smoking, other risk factors and fibrinogen levels. Evidence of effect. **Ann. Epidemiol.**, **11**, 232, 2001.
53. Stratmann B. and Tschoepe D. Hemostatic abnormalities associated and the metabolic syndrome. **J. Thromb. Haemost.**, **12**, 1078, 2005.

54. Sossa C.L. Estado protrombótico y síndrome metabólico. **Acta Med. Colomb.**, **30**, 3, 2005.
55. Imhof A. and Korning W. Exercise and thrombosis. **Cardiol. Clin.**, **19**, 389-400, 2001.
56. Wannamethee S.G., Lowe G.D.O., Whincup P.H., Rumley A., Walker M. and Lennon L. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. **Circulation**, **105**, 1785-1790, 2002.
57. Frohlich M., Schunkert H., Hense H.W., Trophzsch A., Hendricks P. and Doring A. Effects of hormone replacement therapies on fibrinogen and plasma viscosity in postmenopausal women. **Br. J. Haematol.**, **100**, 577-581, 1998.
58. Norris A., Joyce M., O'Keefe N., Sheppard B.L. and Bonnar J. Haemostatic risk factors in healthy postmenopausal women taking hormone replacement therapy. **Maturitas**, **43**, 125-133, 2002.
59. Mukamal K.J., Jadhav P.P., D'Agostino R.B., Massaro J.M., Mittleman M.A., Lipinska I., et al. Alcohol consumption and hemostatic factors. Analysis of the Framingham Offspring Cohort. **Circulation**, **104**, 1367-1373, 2001.
60. Zito F., Castelnovo A., D'Orazio A., Negrini R., De Lucia D. and Donati M.B. *Helicobacter pylori* infection and the risk of myocardial infarction: role of fibrinogen and its genetic control. **Thromb. Haemost.**, **82**, 14-18, 1999.
61. Wong Y.K., Dawkins K.D. and Ward M.E. Circulating Chlamydia pneumoniae DNA as a predictor of coronary artery disease. **J. Am. Coll. Cardiol.**, **34**, 1435-1439, 1999.
62. Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E., Lopez J.E., Fernandez J.R. and Mojós A. Seasonal variation of fibrinogen in dipper and nondipper hypertensive patients. **Circulation**, **108**, 1101-1106, 2003.
63. Mavri A., Guzie-Salobir B., Salobir-Painic B., Keber I., Stare J. and Stegnar M. Seasonal variation of some metabolic and haemostatic risk factors in subjects with and without coronary artery disease. **Blood Coagul. Fibrinolysis**, **12**, 359-365, 2001.
64. Stepioe A., Kunz-Ebrecht S., Owen N., Felman P.J., Rumley A. and Lowe G.D. Influence of socioeconomic status and job control on plasma fibrinogen responses to acute mental stress. **Psychosom. Med.**, **65**, 137-144, 2003.
65. Kannel W.B. The Framingham study: its 50-year legacy and future promise. **J. Atheroscler. Thromb.**, **6**, 60-66, 2000.
66. Sweetman P.M., Thomas H.F., Yarnell J.W.G., Beswick A.D., Baker I.A. and Elwood P.C. Fibrinogen viscosity and the ten year incidence of ischaemic heart disease: The Caerphilly and Speedwell Studies. **Eur. Heart J.**, **17**, 1814-1820, 1996.
67. Heinrich J., Balleisen L., Schulte H., Assmann G. and Van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: Results from the PROCAM study in healthy men. **Arterioscler. Thromb.**, **14**, 54-59, 1994.
68. Folsom A.R., Wu K.K., Rosamond W.D., Sharrett A.R. and Chambless L.E. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **Circulation**, **96**, 1102-1108, 1997.
69. Scarabin P.Y., Aillaud M.F., Amouyel P., Evans A., Luc G., Ferrières J., Arveiler D. and Juhan-Vague I. Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10 500 male participants in a prospective study of myocardial infarction. The Prime Study. **Thromb. Haemost.**, **80**, 749-756, 1998.
70. Thompson S.G., Kienast J., Pyke D.M., Havarkate F. and Van de Loo J.C.W. for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. **New Engl. J. Med.**, **332**, 635-641, 1995.
71. Ma J., Hennekens C.H., Ridker P.M. and Stampfer M.J. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study. **J. Am. Coll. Cardiol.**, **33**, 1347-1352, 1999.
72. Ernst E. and Resch K.L. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature. **Ann. Intern. Med.**, **118**, 956-963, 1995.
73. Danesh J., Collins R., Appleby P. and Peto R. Association of fibrinogen, c-reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease. Meta-analyses of prospective studies. **JAMA**, **279**, 1477-1482, 1998.
74. Montalescot G., Collet J.P., Choussat R. and Thomas D. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease. **Eur. Heart J.**, **19**, H11-H17, 1998.
75. Lind P., Hedblad B., Stavenov L., Janzon L., Eriksson K.F. and Lindgarde F. Influence of plasma fibrinogen levels on the incidence of myocardial infarction and death is modified by other inflammation-sensitive proteins. A long-term cohort study. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, **21**, 452-458, 2001.
76. Engstrom G., Lind P., Hedblad B., Stavenow L., Janzon L. and Lindgarde F. Effects of cholesterol and inflammation-sensitive plasma proteins on incidence of myocardial infarction and stroke in men. **Circulation**, **105**, 2632-2637, 2002.
77. Cantin B., Despres J.P., Lamarche B., Moorjani S., Lupien P.J., Bogaty P., et al. Association of fibrinogen and lipoprotein (a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study). **Am. J. Cardiol.**, **89**, 662-666, 2002.
78. Cooper J.A., Miller G.J., Bauer K.A., Morrissey J.H., Meade T.W., Howarth D.J., et al. Comparison of novel hemostatic factors and conventional risk factors to prediction of coronary heart disease. **Circulation**, **102**, 2816-2822, 2000.
79. Woodward M., Lowe G.D.O., Rumley A. and Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women. The Scottish Heart Health Study. **Eur. Heart J.**, **19**, 55-62, 1998.
80. Saito I., Folsom A.R., Brancati F.L., Duncan B.B., Chambless L.E. and McGovern P.G. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **Ann. Intern. Med.**, **133**, 81-91, 2000.
81. Smith F.B., Lee A.J., Fowkes S.G., Price J.F., Rumley A. and Lowe G.D. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, **17**, 3321-3325, 1997.
82. Smith F.B., Rumley A., Lee A.J., Leng G.C., Fowkes S.G. and Lowe G.D. Hemostatic factors and prediction of ischemic heart disease and stroke in claudicants. **Br. J. Haematol.**, **100**, 758-763, 1998.
83. Koch M., Kutkhun B., Grabensee B. and Ritz E. Apolipoprotein A, fibrinogen, age, and history of stroke are predictors of death in dialysed diabetic patients: a prospective study in 412 subjects. **Nephrol. Dial. Transplant.**, **12**, 2603-2611, 1997.
84. Koenig W., Sund M., Filipiak B., Doring A., Lowel H. and Ernst E. Plasma viscosity and the risk of coronary heart disease. Results from the MONICA - Augsburg Cohort Study 1984-1992. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, **18**, 768-772, 1998.
85. Festa A., Dagostino R., Tracy R.P. and Haffner S.M. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. The Insuline Resistance Atherosclerosis Study. **Diabetes**, **51**, 1131-1137, 2002.
86. Pulanic D. and Rudan I. The past decade: fibrinogen. **Coll. Antropol.**, **29**, 341-349, 2005.
87. Tribouilloy C., Peltier M., Colas L., Senni M., Ganry O., Rey J.L., et al. Fibrinogen is an independent marker for thoracic aortic atherosclerosis. **Am. J. Cardiol.**, **81**, 321-326, 1998.
88. Danielsen R., Onundarson P.T., Thors H., Vidarsson B. and Morrissey J.H. Activated and total coagulation factor VII, and fibrinogen in coronary artery disease. **Scand Cardiovasc J.**, **32**, 87-95, 1998.
89. Becker R.C., Cannon C.P., Bovill E.G., Tracy R.P., Thompson B., Knatterud G.L., et al. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI IIIB Trial). **Am. J. Cardiol.**, **78**, 142-147, 1996.
90. Lindahl B., Toss H., Siegbahn A., Venge P., Wallentin L., for The FRISC Study Group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. **New Engl. J. Med.**, **343**, 1139-1147, 2000.
91. Verheggen P.W., de Maat M.P., Cats V.M., Haverkate F., Zwinderman A.H., Kluft C., et al. Inflammatory status as a main determinant of outcome in patients with unstable angina, independent of coagulation activation and endothelial cell function. **Eur. Heart J.**, **20**, 567-574, 1999.

92. El-Sayed M.S., Jones P.G. and Sale C. Exercise induces a change in plasma fibrinogen concentration. **Thromb. Res.**, **96**, 467-472, 1999.
93. Koenig W., Hoffmeister A. and Hombach V. Hyperfibrinogenemia and cardiovascular risk: possible strategies for intervention. **Fibrinolysis & Proteolysis**, **11**, 41-46, 1997.
94. Rosenson R.S. and Lowe G.D. Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology. **Atherosclerosis**, **140**, 271-280, 1998.
95. Kockx M., Gervois PP, Poulain P, Derudas B., Peters J.M., Gonzalez FJ, *et al.* Fibrates suppress fibrinogen gene expression in rodents via activation of PPAR- α . **Blood**, **93**, 2991-2998, 1999.
96. Behar S. for the BIP Study Group. Lowering fibrinogen levels: clinical update. **Blood Coagul. Fibrinolysis**, **10**, S41-S43, 1999.
97. George A.T. and Sneed K.B. Atherosclerosis: Assessment of biochemical predictors and corresponding drug therapies. **U.S. Pharmacist**, **30**, 36-47, 2005.
98. Hulley S., Grady D., Bush T., Furberg C., Herrington D., Riggs B. and Vittinghoff E. for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in post-menopausal woman. **JAMA**, **280**, 605-613, 1998.