

Universidad UNILUX, Santos, Brasil
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba

Fibrinógeno y riesgo trombótico cardiovascular: algunas reflexiones

Dr. Hermes Toros Xavier, Dr. Raúl Castellanos y Dr. José E. Fernández-Britto

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en los países desarrollados y su incidencia va en aumento en los países en desarrollo. Se estima que en el 2020, en todo el mundo, las ECV pasarán a liderar la mortalidad superando las causas infecciosas ^{1,2}.

La gran responsable del desarrollo y expresión clínica de las ECV es la enfermedad aterosclerótica con sus 4 principales consecuencias orgánicas, la enfermedad arterial coronaria (EAC) también conocida como cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular (ECeV), la enfermedad arterial periférica (EAP) y los aneurismas ateroscleróticos.³ También se debe mencionar que desde edades tempranas se han demostrado importantes lesiones ateroscleróticas ⁴

En los últimos 30 años, se ha experimentado un notable avance en la comprensión fisiopatológica del proceso aterosclerótico. Se han establecido conceptos fundamentales: la disfunción endotelial como estadio inicial de la aterogénesis; las respuestas inflamatorias locales y sistémicas que llevan a la inestabilización de la placa aterosclerótica por apoptosis endotelial, erosión, fisura o ruptura; y por último, la formación del trombo y las subsecuentes manifestaciones clínicas con resultados reconocidamente deletéreos para la salud y la vida, desarrollando la más grave consecuencia de la aterosclerosis que es la aterotrombosis.^{5,6} Estos conceptos trajeron contribuciones importantes para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis. Posiblemente uno de los avances más importantes fue la identificación de los principales factores de riesgo aterogénicos (FRA) para ECV obtenidos a partir de grandes estudios prospectivos como el de Framingham y el de los Siete Países.^{7,8}

Un numeroso conjunto de evidencias científicas disponibles hoy día soportan que el reconocimiento de los principales FRA modificables como la hipertensión arterial, las dislipidemias, el tabaquismo, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, así como el adecuado y efectivo control de estos, puede reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas a ECV. La identificación de los FR, la debida estratificación del riesgo cardiovascular global y el tratamiento adecuado usando las metas preconizadas por las directrices publicadas hasta el momento, son las bases de una buena práctica clínica que posibilita a los pacientes una prolongación de la vida y la reducción de los eventos cardiovasculares.⁹⁻¹¹

No obstante, gran parte de los eventos cardiovasculares ocurre en los individuos que no presentan los FRA tradicionalmente reconocidos y que en la estratificación presentan un riesgo intermedio o inclusive

un bajo riesgo. Hay evidencias que individuos con modestas elevaciones de la presión sanguínea, del colesterol y de la glucemia, cuando se combinan llevan a un incremento del riesgo de ECV.^{12,13} Así mismo, constituye una preocupación y una dificultad frecuente distinguir entre los individuos a los que se les atribuye un riesgo moderado, aquellos que se beneficiarán de una estrategia agresiva de reducción del riesgo cardiovascular. En los últimos años, la aparición de un número de nuevos FRA o marcadores de riesgo han sido propuestos como significativos predictores de aterosclerosis y sus complicaciones, los cuales podrían agregar un valor adicional a la estratificación de riesgo en esta población.

En este trabajo se analiza la relación del riesgo trombótico cardiovascular asociado al fibrinógeno, que hoy constituye junto a la proteína C-reactiva, la lipoproteína (a) y la homocisteína, un grupo de FRA emergentes predictores de riesgo para ECV.

Funciones biológicas

El fibrinógeno es una glicoproteína circulante con alto peso molecular sintetizada principalmente en el hígado y que tiene como funciones biológicas fundamentales la hemostasia y la reacción inflamatoria. Es reconocido como componente fundamental en el estadio final de la cascada de la coagulación en respuesta a una injuria vascular o tisular, sirviendo como sustrato cuando por la acción de la trombina produce los fragmentos solubles de fibrina, principales componentes de trombo hemostático. Es considerado un marcador sistémico de la fase aguda, pudiendo aumentar su síntesis hepática en 4 veces en presencia de inflamación e infección,¹⁴ y además, también ha sido fuertemente correlacionado con la enfermedad aterosclerótica.¹⁴

Además de su papel en la trombosis, el fibrinógeno tiene un número importante de otras funciones que establecen su posible participación en la génesis y progresión de la enfermedad vascular aterosclerótica, incluidos:

- a) Regulación de la proliferación, quimiotaxis y adhesión celular.¹⁵⁻¹⁷
- b) Incremento de la vasoconstricción en los sitios de injuria de la pared vascular.¹⁸
- c) Estimulación de la agregación plaquetaria.¹⁹
- d) Por ejercer una acción determinante en la viscosidad sanguínea.²⁰

Mecanismos fisiopatológicos

Existen numerosas evidencias que sustentan la participación del fibrinógeno desde los estadios más precoces hasta los más tardíos del proceso aterotrombótico (fig. 1).

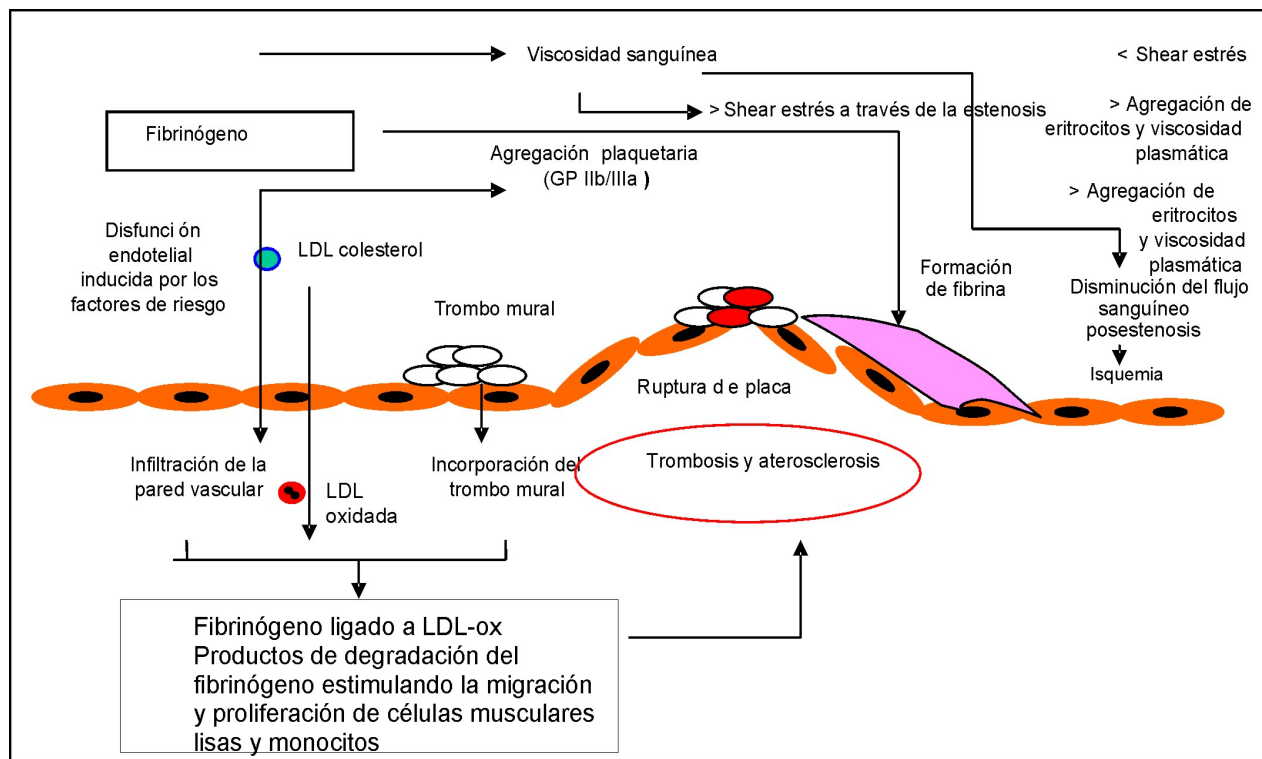


Fig. 1. Mecanismos potenciales por los cuales la hiperfibrinogenemia puede promover aterosclerosis, inflamación, trombosis e isquemia (adaptado de Lowe GDO).

En la aterogénesis, el fibrinógeno, cuando se liga a los receptores de moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1) de la célula endotelial, aumenta la producción de sustancias vasoactivas.²¹ Ejerce además, acción moduladora sobre la permeabilidad del endotelio a través de los productos de su degradación, los cuales, cuando se acumulan en el espacio subendotelial, estimulan la migración de células endoteliales, proliferación y migración de células musculares lisas e inducen al reclutamiento de monocitos por quimiotaxis.²² El fibrinógeno facilita la acumulación extracelular subendotelial de lipoproteína de baja densidad (LDL), transfiere colesterol de las plaquetas a los monocitos/macrófagos, pudiendo además participar en la formación de células espumosas.²³

En la agregación plaquetaria el fibrinógeno tiene participación primordial, porque es capaz de ligarse a los receptores de glicoproteína IIb/IIIa de la membrana plaquetaria, promoviendo la agregación y la formación del tapón plaquetario o trombo blanco. Elevados niveles de fibrinógeno aumentan la velocidad de agregación y también de reactividad plaquetaria.²⁴ En el proceso trombótico el fibrinógeno es el precursor del trombo de fibrina, modulando su tamaño, su estructura y su forma.²⁵ Niveles elevados de fibrinógeno inducen la formación de trombos murales rígidos, fuertemente adheridos y pocos susceptibles a la acción de la fibrinólisis endógena,²⁶ además, interfieren con los receptores de plasminógeno disminuyendo la capacidad del sistema fibrinolítico.²⁷

La viscosidad sanguínea tiene en el fibrinógeno a su principal determinante, y cuando está elevada puede inducir a la disminución del flujo sanguíneo en la microcirculación, a la injuria endotelial por el aumento del estrés de pared y, potencialmente, predispone a fenómenos trombóticos.²⁸

Como proteína de fase aguda, niveles elevados de fibrinógeno sérico pueden indicar grados subliminares de inflamación que son característicos de la aterosclerosis; los motivos no están del todo esclarecidos, pero posiblemente ocurre debido a estímulos diversos como LDL-oxidada, citocinas, radicales libres de oxígeno y otros factores que no son comunes en procesos infecciosos crónicos.^{29,30} El reconocimiento de la aterosclerosis como enfermedad inflamatoria está totalmente establecido y una gran variedad de marcadores inflamatorios sistémicos están también relacionados con la ECV.³¹⁻³³

La comprensión de los complejos mecanismos por los cuales el fibrinógeno ejerce sus efectos patológicos sigue sin estar del todo esclarecida, pero está bien establecido su papel como un importante marcador de coagulación e inflamación que influencia negativamente en la fibrinólisis.³⁴

Factores genéticos

Los niveles de fibrinógeno son determinados genéticamente pero sus niveles plasmáticos son regulados por condiciones genéticas variables y pueden sufrir gran influencia de los factores ambientales.³⁵ Los polimorfismos genéticos de fibrinógeno pueden explicar su incremento proporcional. En la síntesis del fibrinógeno el gen de cadena beta ejerce función reguladora, de modo que varios polimorfismos de ese gen han sido identificados y están asociados con elevados niveles plasmáticos de fibrinógeno, pero no ha sido demostrada una fuerte asociación con ECV.³⁶⁻³⁸

Evidencias crecientes han demostrado la importancia de la interacción entre los genes y las condiciones ambientales, genotipos de tipo “fibrinógeno elevado” como el genotipo beta-fibrinógeno parecen influenciar en respuestas individuales a determinados factores ambientales como por ejemplo el hábito de fumar.³⁹ Otra interacción importante descrita recién es la respuesta individual a ejercicios vigorosos o extenuantes, relacionados con la presencia del alelo A del gen de beta-fibrinógeno.⁴⁰

Estudios que puedan avalar las asociaciones y las interacciones entre los genes de fibrinógeno y los varios factores de riesgo deben ser desarrollados para poder ofrecer una mayor posibilidad de identificar los individuos de alto riesgo para eventos trombóticos, en respuesta a un determinado y específico estímulo ambiental.

Evidencias epidemiológicas

Evidencias inequívocas, originadas en estudios prospectivos, demuestran una asociación entre los niveles plasmáticos de fibrinógeno al inicio de las investigaciones con futuras manifestaciones clínicas de ECV. Los datos publicados son fuertes y consistentes a despecho de la diversidad de las poblaciones estudiadas, los tiempos de seguimiento, las diferentes definiciones de eventos y la variedad de métodos analíticos utilizados para dosificar el fibrinógeno por la ausencia de un estándar internacional en el período en que la mayoría de los estudios fueron realizados.

Un meta análisis de 1998,⁴¹ evaluando 18 estudios prospectivos, incluidos 6 estudios con pacientes con ECV previa, envuelve un total de 4 018 casos de ECV con media de edad de 56 años al inicio del estudio, seguidos por una media de 8 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, respectivamente (fig. 2).

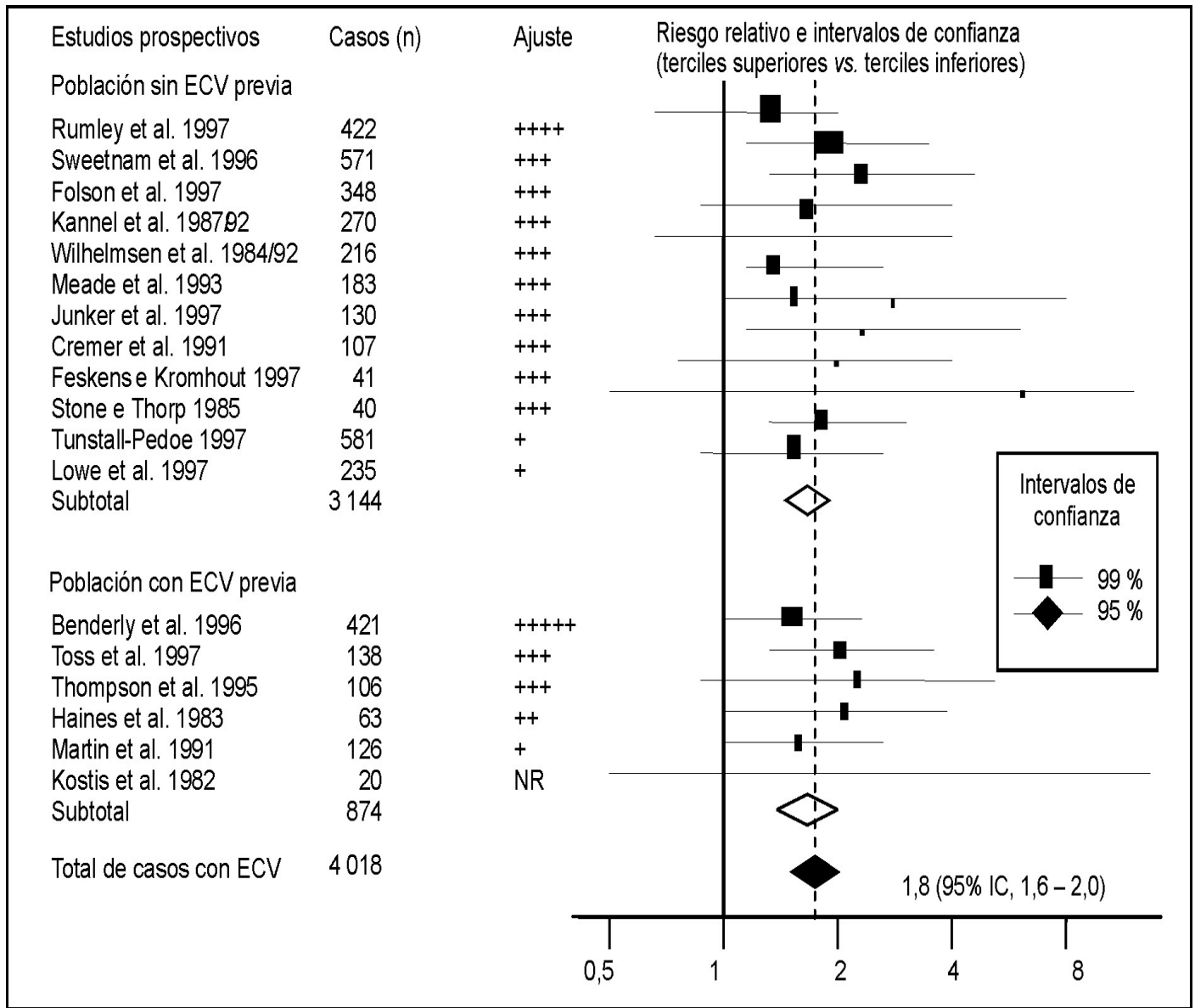


Fig. 2. Metaanálisis de estudios prospectivos hasta 1998 que correlacionaron fibrinógeno y enfermedad arterial coronaria. Riesgo relativo comparando los terciles más elevados con los más bajos dosificados al inicio del estudio. Para todas las figuras: los cuadrados negros indican la relación de riesgo en cada estudio, teniendo tamaños proporcionales al número de casos, las líneas horizontales representan el intervalo de confianza de 99 %; la relación de riesgo combinada y su intervalo de confianza está representada por los rombos blancos para los subtotales y por los rombos negros para el total general de casos. NR indica no relatado; +, ajuste solo para sexo y edad; ++, para estrés mas hábito de fumar; +++, para estrés y para los otros factores de riesgo tradicionales; +++++, para los anteriores más condición social; y ++++++, para todos los anteriores más antecedente de enfermedad crónica al inicio del estudio

(adaptado de Danesh J y otros).

Recién en un estudio que incluyó 6 075 hombres con edades superiores a los 45 años, se investigaron las posibles modificaciones que otras proteínas inflamatorias podrían ejercer sobre la asociación entre fibrinógeno y ECV durante un seguimiento medio de 16,5 años. Elevaciones séricas de cualquiera de los otros marcadores inflamatorios estudiados en adición al cuartil superior del fibrinógeno, presentan una clara asociación y un aumento significativo de la incidencia de eventos y muerte coronaria cuando se compara con la elevación aislada del fibrinógeno. Entretanto esa incidencia fue similar en el cuartil superior del fibrinógeno aislado cuando fue comparado con el cuartil inferior combinado con elevaciones de otras proteínas inflamatorias dosificadas.⁴²

En esta misma cohorte de pacientes fue estudiada la interacción del fibrinógeno y otros marcadores de inflamación con los niveles de colesterol total y la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV). En análisis multivariado, los niveles más elevados de colesterol (≥ 251 mg/dL) combinados con las concentraciones elevadas de proteínas inflamatorias, conferían el riesgo más alto para cualquiera de los eventos cardiovasculares principales; en tanto que el colesterol elevado en ausencia de aumento de los marcadores inflamatorios estaba solo asociado de forma moderada con el riesgo de eventos cardíacos, y no estaba asociado con ACV.⁴³

En el estudio cardiovascular de Québec,⁴⁴ 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. Los individuos con valores por encima de los niveles medios de fibrinógeno ($\geq 4,05$ g/L) y con Lp(a) ≥ 300 mg/L presentaron el más alto nivel de riesgo de EAC con un riesgo relativo de 2,5 (intervalo de confianza de 95 %, 1,2-5,2). Estos datos corroboran los conceptos de que la inflamación tiene participación capital 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 la tentativa de predecir el riesgo cardiovascular, más allá de la capacidad ya reconocida de los niveles de colesterol y los restantes factores de riesgo tradicionales. Así mismo, un único estudio que incluyó factores hemostáticos y el propio fibrinógeno, no agregó valor para la predicción de riesgo al de los factores de riesgo convencionales, pero demostró capacidad para sustituirlos en la estratificación.⁴⁵

La asociación entre fibrinógeno y EAC en mujeres no estaba bien establecida hasta la publicación en 1998 del *Scottish Heart Health Study*,⁴⁶ que para un efecto combinado de EAC fatal o no fatal, mostró un riesgo más elevado en las mujeres que en los hombres, para las que su dosificación de fibrinógeno plasmático se encontraba en el quintil más elevado en comparación con el quintil más bajo, presentando un riesgo relativo de 2,54 las mujeres vs. 1,73 los hombres. La forma de asociación fue similar en las mujeres con EAC y sin esta, previa al inicio del estudio. Así dicho, el fibrinógeno fue importante como factor de riesgo para muerte coronaria y mortalidad total en los 2 sexos

En 1 676 pacientes diabéticos, el fibrinógeno elevado ($\geq 3,64$ g/L) fue asociado con 75 % de incremento del riesgo de eventos coronarios.⁴⁷ En portadores de claudicación intermitente, el fibrinógeno fue un significativo predictor de EAC,^{48,49} lo mismo se observó en un grupo particularmente de alto riesgo,

pacientes diabéticos con insuficiencia renal grave.⁵⁰

En 2 estudios poblacionales de largo período se compararon poblaciones de diferentes niveles de riesgo e investigaron la asociación entre la viscosidad sanguínea determinada por el fibrinógeno y EAC, demostrando un riesgo relativo de 2,3 (intervalo de confianza de 95 %, 1,7-3,2)⁵¹ y 3,3 (intervalo de confianza de 95 %, 1,2-9,3),⁵² respectivamente, cuando los quintiles de distribución superiores eran comparados con los de baja distribución. En el estudio *Insulin resistance atherosclerosis*, niveles elevados de fibrinógeno fueron predictores de desarrollo de diabetes tipo 2, una condición asociada con alto riesgo para ECV.⁵³

Evidencias clínicas

Como cualquier otra proteína de fase aguda, el fibrinógeno está elevado en el IAM,⁵⁴ 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 niveles elevados de fibrinógeno con el número de vasos enfermos y en particular con los vasos ocluidos,⁵⁵⁻⁵⁷ otros estudios no confirman estas observaciones.⁵⁸

Dentro de los síndromes coronarios agudos, la angina inestable representa la forma de presentación clínica de mayor riesgo para eventos adversos, una vez que está asociada a un desequilibrio hemostático que incrementa la coagulabilidad y reduce la fibrinólisis. La adecuada estratificación de riesgo es fundamental para la evaluación clínica y la dosificación de fibrinógeno al inicio del cuadro clínico puede ser de considerable interés. Recientemente, resultados de grandes estudios clínicos establecieron el valor pronóstico del fibrinógeno en estos pacientes.

En el estudio TIMI IIIB, el fibrinógeno fue medido en 1 473 pacientes en los que fueron computados los eventos de infarto de miocardio (IM), muerte e isquemia espontánea, separadamente, o para un evento combinado. No hubo asociación entre el fibrinógeno pretratamiento y el IM y muerte hospitalaria, pero para los eventos combinados en 10 d de internación, los pacientes con mayores concentraciones de fibrinógeno eran los más afectados.⁵⁹

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. Durante el seguimiento de 5 meses las probabilidades de muerte fueron 1,6, 4,6 y 6,9 % ($p=0,005$) y las probabilidades de muerte o IM, o ambas, fueron 9,3%, 14,2% e 19,1% ($p=0,002$), respectivamente, de acuerdo con los terciles de fibrinógeno en el momento de la admisión al protocolo de estudio.⁶⁰

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 3 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.⁶¹

Este conjunto de datos presentados refuerza la relación fisiopatológica entre el fibrinógeno y la aterosclerosis, trombosis, inflamación y eventos coronarios.

Asociación con otros factores de riesgo

El fibrinógeno está asociado con la mayoría de los factores de riesgo convencionales para ECV (tabla 1).

Tabla 1. Posibles influencias de los niveles normales de fibrinógeno (adaptado de Koenig W³⁵)

Fibrinógeno elevado	Fibrinógeno reducido
Edad	HDL colesterol
Sexo femenino	Tratamiento hormonal de reposición
Tabaquismo	Alcohol
Diabetes mellitus	Ejercicios moderados
Peso corporal	Condición física
LDL	Clase social
Triglicéridos	Nivel educacional
Lp(a)	Peso al nacer
Insulina sérica	Hepatitis crónica
Hiperglicemia	Ácidos grasos poliinsaturados
Microalbuminuria	
Hipertensión arterial	
Homocisteína	

Contraceptivos orales
Gravidez
Menopausia
Inflamación
Infección
Enfermedades inmunes
Malignidad
Estrés
Temperaturas frías

En el estudio PRIME,⁶² que incluyó 10 500 hombres saludables con edades entre 50 y 59 años, fueron demostradas las asociaciones positivas de fibrinógeno con la edad, el índice de masa corporal, la obesidad abdominal, el tabaquismo, la diabetes y el LDL-colesterol y las asociaciones negativas con consumo moderado de alcohol y el nivel educacional. Datos muy semejantes a estos fueron publicados en el estudio Framingham Offspring.⁶³ Otros estudios también correlacionan los niveles de fibrinógeno con el hábito de fumar.⁶⁴

En el estudio ARIC,⁶⁵ fue descrita una asociación entre fibrinógeno e hipertensión arterial en hombres y mujeres. En el estudio PROCAM,⁶⁶ la asociación entre fibrinógeno y la prevalencia de hipertensión no fue independiente en hombres de mediana edad.

Son muy relevantes las observaciones que en pacientes con hipobetalipoproteinemia (LDL < 70 mg/dL) también se han encontrado niveles bajos de fibrinógeno y de otros factores hemostáticos. En el estudio de Framingham Offspring, 1 878 individuos presentaron este perfil, sugiriendo que la terapia hipolipemiente puede disminuir la incidencia de eventos por lo menos en parte, a través de la reducción del riesgo trombótico cardiovascular.⁶⁷ Entretanto, esta aseveración debe ser estudiada prospectivamente con estudios clínicos apropiadamente diseñados.

Los efectos de la actividad física regular en hombres con ECV previa y sin esta, fueron observados y demostraron una relación inversa y dosis dependiente con los niveles de fibrinógeno.⁶⁸ El consumo de

alcohol de leve a moderado fue asociado con menores niveles de fibrinógeno.⁶⁹

Intervenciones reductoras del fibrinógeno

Los niveles elevados de fibrinógeno pueden ser considerados causa de ECV o que ejercen, por lo menos en parte, efectos mediadores de riesgo de ECV asociados con otros factores de riesgo. Intervenciones que puedan reducir sus niveles plasmáticos o interferir con algunas de sus funciones biológicas son aparentemente deseables.

Cambios en el estilo de vida, abandono del tabaquismo, reducción del peso corporal, y práctica regular de ejercicios moderados han demostrado considerable reducción de los niveles de fibrinógeno.⁷⁰

Una serie de medicamentos, independientemente de sus principales acciones, también han demostrado capacidad de reducir el fibrinógeno (tabla 2), no obstante las evidencias para la mayoría no son conclusivas.⁷¹

Tabla 2. Drogas reductoras de los niveles de fibrinógeno (adaptado de Koenig W ³⁵)

Fibratos
Otras drogas hipolipemiantes
Niacina
Bloqueadores beta-adrenérgicos
Propranolol
Atenolol
Ticlopidina
Pentoxifilina
Vasodilatadores
Inibidores de la ECA (lisinopril)
Bloqueadores dos canales de calcio (nisoldipina)

Hormonas
Estrógenos
Fibrinolíticos

Los derivados del ácido fíbrico, los fibratos, son los compuestos que han demostrado clínicamente un efecto más importante para reducir el fibrinógeno, exceptuándose de esta clase solo el gemfibrozil. Los mecanismos moleculares que pueden explicar esa acción reductora permanecen no del todo esclarecidos. Diversos estudios han demostrado que los niveles 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 .⁷²

El fenofibrato inhibe la interleucina-1, induce la producción de interleucina-6, de prostaglandina y la expresión de ciclooxigenase-2 (COX-2) en células musculares lisas de aorta a través de la activación de los PPAR α . En pacientes hiperlipidémicos, el fenofibrato reduce las concentraciones de interleucina-6, proteína C-reactiva y fibrinógeno.⁷³ En el estudio BIP,⁷⁴ el benzofibrato, en un análisis posterior, demostró una reducción de los eventos primarios del estudio en los pacientes que presentaban niveles elevados de fibrinógeno al inicio y que cuando fueron tratados presentaron reducción.

Las estatinas, en un único estudio randomizado, al comparar 5 compuestos diferentes, no demostraron cambios significativos en el fibrinógeno en un período de 3 meses de tratamiento.⁷⁵

Fibrinógeno ¿cuándo dosificar?

Existe hoy día una controversia sobre el papeal exacto de la dosificación del fibrinógeno en la evaluación del riesgo trombótico en un paciente.^{76,77}

Por su alta variabilidad biológica y las innumerables limitaciones metodológicas, la dosificación rutinaria de fibrinógeno para la población general no puede ser recomendada. Así mismo, la indicación de dosificar el fibrinógeno debe ser implementada en individuos de mayor riesgo para eventos coronarios, agregando un valor adicional a la estratificación hecha por los factores de riesgo convencionales y, si los valores encontrados fueran $\geq 3,0$ g/L, deben ser adoptadas medidas terapéuticas.

Basada en la evaluación de datos prospectivos, la recomendación para dosificar el fibrinógeno debe ser reservada para los pacientes que presentan un riesgo atribuido de intermedio a alto, como una herramienta capaz de seleccionar los pacientes que se puedan beneficiar de tratamiento agresivo de reducción de riesgo para eventos cardiovasculares.

Conclusiones

El fibrinógeno representa un factor de riesgo independiente para ECV, establecido sobre la base de numerosos estudios prospectivos y epidemiológicos, no obstante, la acción causal del fibrinógeno aún no está probada. Está fuertemente asociado a los factores de riesgo convencionales con los cuales parece ejercer un efecto sinérgico. Diversos polimorfismos genéticos predisponen a niveles plasmáticos elevados en respuesta a distintos estímulos ambientales. Evidencias clínicas indican que la adición del fibrinógeno como marcador de riesgo puede mejorar la estratificación de riesgo, incluidos los pacientes con un síndrome coronario agudo, y que existe una gama de mecanismos capaces de establecer una relación directa entre el fibrinógeno y los eventos clínicos.

Se sabe que los cambios en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico son efectivos en reducir los niveles de fibrinógeno, de igual modo, un mayor número de estudios son necesarios para que se pueda comprender mejor el papel del fibrinógeno en el incremento del riesgo trombótico cardiovascular.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. The World Health Report 2002. Available at: www.who.int/whr/en.
2. Murray CJ, López AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-76.
3. Fernández-Britto JE. La lesión aterosclerótica: estado del arte a las puertas del siglo xxi. *Rev Cubana Invest Biomed* 1998;17(2):112-27.
4. Fernández-Britto JE, Wong R, Contreras D, Nordet P, Sternby NH Pathomorphometrical characteristics of atherosclerosis in youth. A multinational investigation of WHO/International Society Federation Cardiology (1986-1996), using atherometric system. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999;9(5):210-9.
5. Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P. Atherosclerosis: risk factors and the vascular endothelium. *Am Heart J* 1996;131:379-84.
6. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1992;326:246-52, 310-18.
7. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factors categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
8. Keys A. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary artery disease. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1980.
9. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-46.
10. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR. 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* 2002;106:388-91.
11. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. 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* 1999;282:2012-8.
12. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors and impact of urbanization. *Circulation* 2001;104:2746-53.
 13. Fey GH, Fuller GM. Regulation of acute phase gene expression by inflammatory mediators. *Mol Biol Med* 1987;4:323-38.
 14. Becker RC. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:142-7.
 15. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-50.
 16. Sahni A, Sahni SK, Simpson-Haidaris PJ, Francis CW. Fibrinogen binding potentiates FGF-2 but not VEGF induced expression of u-PA, u-PAR, and PAI-1 in endothelial cells. *J Thromb Haemost* 2004;2(9):1629-36.
 17. Guo M, Sahni SK, Sahni A, Francis CW. Fibrinogen regulates the expression of inflammatory chemokines through NF-kappaB activation of endothelial cells. *Thromb Haemost* 2004;92(4):858-66.
 18. Herrick S, Blanc-Brude O, Gray A, Laurent G. Fibrinogen. *Int J Biochem Cell Biol* 1999;31:741-6.
 19. Danesh J. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1477-82.
 20. Di Minno G, Mancini M. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. *Arteriosclerosis* 1990;10:1-7.
 21. Hicks RC, Golledge J, Mir-Hasseine R, Powell JT. Vasoactive effects of fibrinogen on saphenous vein. *Nature* 1996;379:818-20.
 22. Retzinger GS, De Anglis AP, Patuto SJ. Adsorption of fibrinogen to droplets of liquid hydrophobic Phases. Functionality of the bound protein and biological implications. *Thromb Vasc Biol* 1998;18:1948-57.
 23. Rabbani LE, Loscalzo J. Recent observations on the role of hemostatic determinants in the development of the atherothrombotic plaque. *Atherosclerosis* 1994;105:1-7.
 24. Schneider DJ, Taatjes DJ, Howard DB, Sobel BE. Increased reactivity of platelets induced by fibrinogen independent of its bindings to the IIb/IIIa surface glycoprotein. A potential contributor to cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:261-6.
 25. Fatah K, Hamsten A, Blomback B, Blomback M. Fibrin gel network characteristics and coronary artery disease: Relations to plasma fibrinogen concentration, acute phase protein, serum lipoproteins and coronary atherosclerosis. *Thromb Haemost* 1992;68:130-5.
 26. Scrutton MC, Ross-Murphy SB, Bennett GM, Stirling Y, Meade TW. Changes in clot deformability – a possible explanation for the epidemiological association between plasma fibrinogen concentration and myocardial infarction. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994;5:719-23.
 27. McDonagh J, Lee MH. How does hyperfibrinogenemia lead to thrombosis? *Fibrinolysis & Proteolysis* 1997;11(suppl 1):13-7.
 28. Koenig W, Ernst E. The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis. *Atherosclerosis* 1992;94:93-107.
 29. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, et al. Elevated levels of

- interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94:874-7.
30. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease. Is there a link? *Lancet* 1997;350:430-6.
 31. Ross R. Arteriosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26.
 32. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001 104:365-72.
 33. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost.* 2005;3(8):1894-904.
 34. Koenig W. Fibrinogen in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost* 2003;89:601-9.
 35. Green FR. Fibrinogen polymorphisms and atherothrombotic disease. *Ann New York Acad Sci* 2001;936:549-59.
 36. Iacoviello L, Vischetti M, Zito F, Donato MB. Genes encoding fibrinogen and cardiovascular risk. *Hypertension* 2001;38:1199-203.
 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* 2004;27(8):455-8.
 38. Soria JM, Almasy L, Souto JC, Buil A, Lathrop M, Blangero J, et al. A genome search for genetic determinants that influence plasma fibrinogen levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(6):1287-92.
 39. Tybjaerg-Hansen A, Agerholm-Larsen B, Humphries SE, Abildgaard S, Schnohr P, Nordestgaard BG. 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* 1997;99:3034-9.
 40. Montgomery HE, Clarkson P, Nwose OM, Mikailidis DP, Jagroop IA, Dollery C, et al. The acute rise in plasma fibrinogen concentration with exercise is influenced by the G-453-A polymorphism of the beta-fibrinogen gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:386-91.
 41. Danesh J. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279(18):1477-82.
 42. Lind P, Hedblad B, Stavenov L, Janzon L, Eriksson KF, 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* 2001;21:452-8.
 43. Engstrom G, Lind P, Hedblad B, Stavenow L, Janzon L, Lindgarde F. Effects of cholesterol and inflammation-sensitive plasma proteins on incidence of myocardial infarction and stroke in men. *Circulation* 2002; 105:2632-7.
 44. Cantin B, Despres JP, Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, 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* 2002; 89:662-6.
 45. Cooper JA, Miller GJ, Bauer KA, Morrissey JH, Meade TW, Howarth DJ, et al. Comparison of novel hemostatic factors and conventional risk factors to prediction of coronary heart disease. *Circulation* 2000;102:2816-22.
 46. Woodward M, Lowe GDO, Rumley A, 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 1998;19:55-62.
47. Saito I, Folsom AR, Brancati FL, Duncan BB, Chambless LE, McGovern PG. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Intern Med* 2000;133:81-91.
 48. Smith FB, Lee AJ, Fowkes SG, Price JF, Rumley A, Lowe GD. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3321-5.
 49. Smith FB, Rumley A, Lee AJ, Leng GC, Fowkes SG, Lowe GD. Haemostatic factors and prediction of ischemic heart disease and stroke in claudicants. *Br J Haematol* 1998;100:758-63.
 50. Koch M, Kutkhun B, Grabensee B, 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* 1997; 12:2603-11.
 51. Sweetnam PM, Thomas HF, Yarnell JWG, Beswick AD, Baker IA, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity and the 10-year incidence of ischaemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell Studies. *Eur Heart J* 1996;17:1814-20.
 52. Koenig W, Sund M, Filipiak B, Doring A, Lowel H, Ernst E. Plasma viscosity and the risk of coronary heart disease. Results from the MONICA – Augsburg Cohort Study 1984-1992. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:768-72.
 53. Festa A, Dagostino R, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. The Insuline Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002;51:1131-7.
 54. Rosenson RS. Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:933-40.
 55. Pulanic D, Rudan I. The past decade: fibrinogen. *Coll Antropol* 2005;29(1):341-9.
 56. Eichner JE, Moore WE, McKee PA, Schechter E, Reynolds DW, Qi H, et al. Fibrinogen levels in women having coronary angiograph. *Am J Cardiol* 1996;78:15-8.
 57. Tribouilloy C, Peltier M, Colas L, Senni M, Ganry O, Rey JL, et al. Fibrinogen is an independent marker for thoracic aortic atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1998;81:321-6.
 58. Danielsen R, Onundarson PT, Thors H, Vidarsson B, Morrissey JH. Activated and total coagulation factor VII, and fibrinogen in coronary artery disease. *Scand Cardiovasc J* 1998;32:87-95.
 59. Becker RC, Cannon CP, Bovill EG, Tracy RP, Thompson B, Knatterud GL, 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* 1996;78:142-7.
 60. 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. *N Engl J Med* 2000; 343:1139-47.
 61. Verheggen PW, de Maat MP, Cats VM, Haverkate F, Zwinderman AH, 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* 1999;20:567-74.
 62. Scarabin PY, Aillaud MF, Amouyel P, Evans A, Luc G, Ferrieres J, et al. Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10500 male participants in a prospective study of myocardial infarction. The PRIME Study. *Thromb Haemost* 1998;80:749-56.

63. Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, Matheney TH, Sutherland P, Lipinska I, et al. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham offspring population. *Circulation* 2000;102:1634-8.
64. Schuitemaker GE, Dinant GJ, van der Pol GA, van Wersch JW. Fibrinogen levels in hypercholesterolemic smokers and non-smokers in relation to age and gender. *Clin Exp Med* 2004;3(4):231-5.
65. Folsom AR, Peacock JM, Nieto FJ, Rosamond WD, Eigenbrodt ML, Davis CE, et al. Plasma fibrinogen and incident hypertension in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Hypertens* 1998;16:1579-83.
66. Junker R, Heinrich J, Schulte H, Erren M, Assmann G. Hemostasis in normotensive and hypertensive men: results of the PROCAM study. The prospective cardiovascular Munster study. *J Hypertens* 1998;16:917-23.
67. Welty FK, Mittleman MA, Wilson PW, Sutherland PA, Matheney TH, Lipinska I, et al. Hypobetalipoproteinemia is associated with low levels of hemostatic risk factors in the Framingham Offspring Population. *Circulation* 1997;95:825-30.
68. Wannamethee SG, Lowe GDO, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 2002;105:1785-90.
69. Mukamal KJ, Jadhav PP, D'Agostino RB, Massaro JM, Mittleman MA, Lipinska I, et al. Alcohol consumption and hemostatic factors. Analysis of the Framingham Offspring Cohort. *Circulation* 2001;104:1367-73.
70. Imhof A, Koenig W. Exercise and thrombosis. In: *Cardiology Clinics*. G. Balady eds. Philadelphia :WB Saunders; 2001.p. 389-400.
71. Koenig W, Hoffmeister A, Hombach V. Hyperfibrinogenemia and cardiovascular risk: possible strategies for intervention. *Fibrinolysis & Proteolysis* 1997;(suppl 1):41-6.
72. Kockx M, Gervois PP, Poulain P, Derudas B, Peters JM, Gonzalez FJ, et al. Fibrates suppress fibrinogen gene expression in rodents via activation of PPAR-alfa. *Blood* 1999;93:2991-8.
73. Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Torra IP, et al. Activation of human aortic smooth muscle cells is inhibited by PPAR-alfa but not by PPAR-gama activators. *Nature* 1998;393:790-3.
74. Behar S for the BIP Study Group. Lowering fibrinogen levels: clinical update. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10(1):S41-3.
75. Rosenson RS, Tangney CC, Schaefer EJ. Comparative study of HMG-CoA reductase inhibitors on fibrinogen. *Atherosclerosis* 2001;155:463-6.
76. Lowe GD. Fibrinogen measurement to assess the risk of arterial thrombosis in individual patients: not yet. *Thromb Haemost* 2005;3(4):635-7.
77. Meade TW. Fibrinogen measurement to assess the risk of arterial thrombosis in individual patients: yes. *Thromb Haemost* 2005;3(4):632-4.

Recibido: 27 de junio de 2005. Aprobado: 8 de agosto de 2005.

Prof. Hermes Toros Xavier. Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de La Habana. Tulipán esquina a Panorama, Policlínico "19 de Abril", municipio Plaza, CP10600, Ciudad de La Habana, Cuba. Fax 537-8814888. Correo electrónico: cirah@cirah.sld.cu

