

El fibrinógeno: factor de riesgo cardiovascular.

*Raúl A. Espinosa¹ y el Grupo FRICVE**

¹Unidad de Cardiología, Hospital Miguel Pérez Carreño. Caracas, Venezuela.
Correo electrónico: espvar@cantv.net

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular, aterotrombosis, fibrinógeno.

Resumen. En la presente revisión se muestra la evidencia de que el fibrinógeno plasmático se constituye como un factor de riesgo en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, donde además de sus funciones en la hemostasia, el fibrinógeno cumple un papel importante dentro del proceso de aterotrombosis. Se muestran estudios prospectivos en grupos poblacionales y en sujetos con enfermedad vascular pre-existente, que evidencian al fibrinógeno como un predictor de riesgo para episodios cardiovasculares iniciales y recurrentes; además de un estudio epidemiológico que actualmente se realiza en Venezuela, que puede servir como estudio piloto en Latinoamérica, dado que las características de nuestra población son diferentes a los países de donde provienen los primeros estudios. Se destacan los factores que influyen en los niveles del fibrinógeno plasmático, donde muchos de ellos son modificables lo cual permitiría una prevención de la enfermedad aterotrombótica. A pesar de no existir medicamentos específicos para reducir sus niveles, se plantea la necesidad de incluirlo en futuros estudios de intervención, donde se evaluaría el beneficio de controlar sus niveles plasmáticos en los individuos con riesgo de presentar enfermedad cardiovascular.

Fibrinogen: a cardiovascular risk factor.

Invest Clín 2002; 43(4): 291-301.

Key words: Cardiovascular disease, atherothrombosis, fibrinogen.

Abstract. This paper demonstrate that plasmatic fibrinogen is a risk factor for ischaemic cardiovascular disease. Apart from its hemostatic functions, it has an important role in the atherothrombotic process. Prospective studies in a normal population and on patients with pre-existent cardiovascular disease demonstrate that fibrinogen is a predictor of cardiovascular events, either as first episode or recurrence. It is also reviewed a epidemiological study which is been carried out in Venezuela as a pilot study for Latinamerica because our population is different from those where the studies have been performed up to now. It is also mentioned the factors that influence the fibrino-

gen levels, some of them can be modified which could be useful for the prevention of the disease. It is considered the necessity of further studies to evaluate the benefit of the control of the fibrinogen level.

Recibido: 15-05-2002. Aceptado: 01-11-2002.

INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica se reconoce al fibrinógeno como una glicoproteína que juega un papel fundamental en la hemostasia, en la regulación de la viscosidad sanguínea y en la activación de la agregación plaquetaria. Los primeros datos de la relación del fibrinógeno con la enfermedad vascular oclusiva son de hace unos 50 años, en ese momento hubo dudas sobre el valor de éste como factor de riesgo cardiovascular ya que se asociaba frecuentemente con otros factores de riesgo (1). En las últimas dos décadas estudios epidemiológicos han mostrado que niveles elevados de fibrinógeno plasmático se relacionan con el riesgo de patología isquémica cerebral, coronaria y vascular periférica, constituyéndose como un predictor independiente de eventos cardiovasculares iniciales y recurrentes.

Esta revisión mostrará la evidencia del fibrinógeno como un factor de riesgo cardiovascular y como incorporar los niveles de fibrinógeno dentro de la práctica clínica.

ESTRUCTURA Y FISIOLOGÍA

El fibrinógeno, una glicoproteína plasmática con un alto peso molecular (340.000 daltons), tiene una estructura simétrica de forma alargada con tres sub-unidades de cadenas polipeptídicas, denominadas A, B y γ , unidas por enlaces disulfúricos; el principal sitio de producción es el hígado y circula en la sangre a una concentración media plasmática que varía de 2,8 a 3 g/L, la cual se encuentra por encima de lo requerido para mantener una coagulación sanguínea normal cuyo nivel estaría en

0,5 g/L (2). Se presenta en forma soluble y por acción de la trombina se transforma en fibrina la cual es insoluble, siendo esta transformación el principal papel del fibrinógeno en el proceso de coagulación, donde se le conoce como factor I. El fibrinógeno es una proteína de fase aguda cuya concentración aumenta de 2 a 20 veces como resultado de una respuesta inflamatoria, causada por agresiones físicas, químicas, infecciones bacterianas o virales, parásitos y neoplasias, incluso por estímulos de naturaleza inespecífica: post-operatorio y embarazo; éste nivel elevado del fibrinógeno durante la fase aguda se mantiene por 3 a 5 días y luego retorna gradualmente a su nivel basal una vez resuelta la inflamación (3).

La vida media del fibrinógeno es aproximadamente 100 horas (2 a 3 días) y su catabolismo esta mediado por la plasmina, la cual actúa sobre la molécula del fibrinógeno y de la fibrina, generando los productos de degradación D y E, estos últimos estimulan en los macrófagos la producción de interleukina-6 y otros factores estimulantes de los hepatocitos que traen como consecuencia un incremento en la síntesis de fibrinógeno (4). Este último mecanismo es importante para la regulación del nivel normal del fibrinógeno y para las modificaciones en la reacción de fase aguda.

ATEROTROMBOSIS

Estudios realizados en las dos últimas décadas han mostrado la importancia que tienen la trombosis, el estado inflamatorio local y/o sistémico y la infección crónica en la iniciación y progresión de la enfermedad arterial coronaria (5).

La formación de un trombo es un factor crítico en la precipitación 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, activación del sistema de coagulación y posteriormente la formación del trombo en el desarrollo de los cuadros de angina inestable, infarto agudo del miocardio y muerte súbita de origen coronario⁽⁶⁾. La aterosclerosis está presente en la mayoría de los cuadros donde ocurre una trombosis coronaria (7) y ésta generalmente se desarrolla en los sitios donde la estenosis de la arteria es leve o moderada (8).

En la actualidad se le atribuye al fibrinógeno un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis y la trombosis, ya que: 1) promueve 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 (low density lipoprotein) del colesterol, por los macrófagos (9); 2) produce un aumento de la viscosidad plasmática, donde el fibrinógeno contribuye en un 30%, dado su alto peso molecular y forma asimétrica (10) y 3) incrementa la agregabilidad plaquetaria, donde el fibrinógeno sirve como un mecanismo hemostático primario una vez que ocurre el daño vascular; las plaquetas circulan en un medio rico en fibrinógeno pero no se enlazan a él, a no ser que se produzca la activación plaquetaria, donde la glicoproteína IIb/IIIa actúa como receptor del fibrinógeno (11).

Recientes evidencias, sugieren que la asociación del fibrinógeno con la enfermedad cardiovascular, podría estar relacionada con su papel en la inflamación. La placa del ateroma vascular tiene algunas características de una respuesta inflamatoria, por lo que hasta hace pocos años se sugería que

los niveles elevados de fibrinógeno en la enfermedad cardiovascular, solo eran un índice de la extensión de la aterosclerosis. En contra de lo anterior, se sabe que los niveles elevados de fibrinógeno, dentro de un rango fisiológico, aumentan la agregabilidad plaquetaria medida *in vitro*, además el fibrinógeno y la fibrina son constituyentes importantes de la placa de ateroma, donde forman trombos intramurales de fibrina y trombos murales que se recubren de endotelio, explicando el crecimiento brusco de la placa (12).

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 del colesterol se encuentran depositados en las bifurcaciones de las arterias cerebrales, donde el depósito de fibrinógeno es un proceso precoz, incluso podría ser previo al del LDL colesterol (13).

ESTUDIOS Y EVIDENCIA EPIDEMIOLOGICA

Estudios prospectivos realizados en grupos poblacionales aparentemente sanos y en pacientes con enfermedad vascular, han encontrado que los niveles elevados de fibrinógeno se constituyen en un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

a) Grupo poblacional

El Northwick Park Heart Study (14), tuvo como objetivo principal determinar el compromiso trombótico en la cardiopatía isquémica, midiendo el papel de factores hemostáticos junto a otros factores de riesgo cardiovascular ya establecidos. Encontraron que los niveles elevados de fibrinógeno y factor VII estaban fuertemente asociados

a un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, principalmente coronario; el valor predictivo del fibrinógeno fue estadísticamente superior al compararlo con el del colesterol.

El Goteborg Study (15) iniciado en 1963 y con un seguimiento de 21 años, mostró que los niveles de fibrinógeno predicen la ocurrencia de accidentes cerebro-vasculares de la misma forma que en la enfermedad cardíaca isquémica, además encontró sinergismo con otro factor de riesgo cardiovascular, la hipertensión arterial sistémica.

En el décimo examen bianual del estudio de Framingham (16), donde se incluyeron sujetos de ambos sexos, se demostró una estrecha relación entre el fibrinógeno y diversas formas de enfermedad cardiovascular; el desarrollo de la enfermedad arterial coronaria fue mayor en aquellas personas con niveles de fibrinógeno igual o mayor a 3,1 g/L. Además estableció que en los hombres el fibrinógeno tiene un mayor poder predictivo para los accidentes cerebro-vasculares, intermedio para el infarto del miocardio y menor para la enfermedad tromboembólica periférica; en la mujer la relación de riesgo es mayor para la enfermedad arterial coronaria.

Más recientes que los anteriores, los estudios Caerphilly y Speedwell (17), confirmaron estos hallazgos. Un análisis multivariado mostró que el fibrinógeno tiene un valor predictivo similar o mayor al de otros factores de riesgo ya establecidos y que podría ser considerado como un factor de riesgo independiente.

El Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM) (18), mostró un sinergismo entre la lipoproteína de baja densidad unida al colesterol (LDLcolesterol) y el fibrinógeno, donde los sujetos con una elevación de ambos factores de riesgo en el tercil superior con respecto al tercil inferior, tuvieron un incremento de accidentes

coronarios en más de 2 veces que cuando solo tenían elevados los niveles de LDLcolesterol.

Un largo estudio que incluyó ambos sexos, el Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) (19), evidenció la relación entre los niveles de fibrinógeno y el desarrollo de estenosis en las arterias carótidas. Los niveles de fibrinógeno se asociaron con un significativo riesgo relativo de enfermedad arterial coronaria de 1,48 en el hombre y de 1,21 en la mujer, luego de ajustarse a otros factores de riesgo (20).

Un estudio prospectivo reciente, el Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) (21), estudió 10.500 varones libres de enfermedad arterial coronaria y asoció los niveles de fibrinógeno con riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular; el riesgo relativo indirecto (odds ratio) fue de 1,26 para cada ascenso de una desviación estándar del fibrinógeno plasmático después de ajustarlo a otros factores de riesgo cardiovascular.

b) Pacientes con enfermedad vascular

El estudio ECAT (European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities) (22), reclutó a 3.043 pacientes con angina a quienes se les realizó cateterismo cardíaco y fueron seguidos durante dos años. Se encontró que los pacientes con niveles 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 niveles de fibrinógeno de $3,0 \pm 0,71$ g/L (21/305 vs 4/306 respectivamente, $p = 0,01$). Cuando se relacionó el colesterol se observó que niveles elevados de éste llevaban a un riesgo de un síndrome coronario agudo igual al grupo con niveles elevados de fibrinógeno plasmático, riesgo que es bajo cuando los niveles de fibrinógeno son bajos aun cuando se mantengan los niveles de colesterol elevados.

Otro estudio que reúne sujetos de ambos sexos con y sin enfermedad cardiovascular, el SHHS (Scottish Heart Health Study) (23), muestra al fibrinógeno como un factor de riesgo independiente para eventos coronarios en ambos sexos, con o sin accidente coronario previo.

Un tercer estudio, el Physicians' Health Study (24), comparó los niveles de fibrinógeno plasmático en 199 pacientes que tuvieron un infarto del miocardio, contra 199 controles con edad y hábitos tabáquicos similares, con ajuste a otros factores de riesgo como los lípidos. En aquellos con niveles de fibrinógeno igual o mayor a 3,43 g/L, el riesgo de tener un infarto del miocardio se incrementó dos veces.

Estudios de Meta-análisis

El primero de éstos en 1993 (25), analizó 6 estudios epidemiológicos prospectivos publicados entre 1980 y 1992, donde el fibrinógeno estaba asociado con subsecuentes infartos del miocardio y accidentes cerebrovasculares. El riesgo relativo indirecto (odds ratio) para todos los estudios fue de 2,3 con intervalo de confianza del 95% de 1,9 a 2,8. Se conoce la asociación que existe entre el fibrinógeno y otros factores de riesgo cardiovascular, pero en éste meta-análisis después de un análisis multivariado solo se mantuvo la asociación entre el fibrinógeno y los eventos cardiovasculares.

Dos meta-análisis más recientes, muestran un riesgo relativo similar al anterior, pero con un tamaño de población estudiada 5 veces mayor. El primero de ellos examinó 12 estudios poblacionales y 6 con enfermedad vascular pre-existente, que comprendieron 4.018 pacientes con enfermedad cardíaca coronaria y el riesgo relativo fue de 1,8 (intervalo de confianza del 95% de 1,6 a 2) al comparar los tertiles superior e inferior de los niveles de fibrinógeno, con una media para estos dos grupo de 0,35 vs

0,25 g/dL (26). El segundo analizó 22 estudios que relacionan al fibrinógeno con enfermedad cardiovascular, 13 de ellos prospectivos, 5 estudios transversales y 4 estudios casos controles, que incluyeron 63.736 individuos y se observaron 5.712 eventos cardiovasculares, incluyendo accidentes cerebrovasculares, enfermedad arterial periférica, trombosis venosa, además de la enfermedad cardíaca coronaria; el riesgo relativo indirecto de un evento cardiovascular para todos los estudios fue de 1,99 (intervalo de confianza del 95% de 1,85 a 2,13) (27).

Estos tres meta-análisis recomiendan y justifican, la inclusión del fibrinógeno plasmático en futuros estudios de morbilidad y mortalidad cardiovascular, así como en aquellos donde se realiza una intervención preventiva.

Estudios Nacionales

Hasta 1994 no existían en los países Latinoamericanos estudios similares a los anteriores y teniendo nuestra población características étnicas, socioeconómicas y culturales diferentes a los países anglosajones, llevó a un grupo de investigadores a iniciar un estudio epidemiológico multicéntrico en nuestro país, "Fibrinógeno como Factor de Riesgo Cardiovascular en Venezuela" (FRICVE), con el propósito de conocer la relación que pueda existir entre la concentración de los factores de coagulación, los lípidos, características socioeconómicas, hábitos alimentarios, actividad física y el estrés con la incidencia de enfermedad cardiovascular, principalmente la enfermedad arterial coronaria, tanto en muestras de la población general como en sujetos con cardiopatía isquémica por enfermedad coronaria. Se planteó éste como un proyecto piloto, para luego proponer a los diferentes capítulos del Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasis y Trombosis (CLAHT) realizar una investigación similar en Lati-

noamérica, que servirá para conocer y comparar las características de nuestros países, tanto entre nosotros como con los de Europa y Norteamérica.

En el primer informe preliminar, presentado en el XV Congreso Interamericano de Cardiología, celebrado en Santiago de Chile en 1995 (28), se reportó que: 1) la concentración de fibrinógeno plasmático fue más elevada en el sexo femenino, a mayor edad, en personas con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y en los pacientes con enfermedad arterial coronaria comprobada y 2) existe una correlación positiva del fibrinógeno con el número de vasos coronarios obstruidos. Al eliminar el efecto del sexo y edad, se encontró: 1) niveles de fibrinógeno plasmático más bajos en los grupos socioeconómicos altos y en aquellas personas que tenían consumo elevado de proteínas, 2) la gran mayoría de grupo poblacional tuvo niveles de fibrinógeno por debajo de 3,2 g/L, en cambio en los pacientes con enfermedad arterial coronaria la tendencia se invirtió y 3) en los fumadores y en los que no ingerían alcohol los niveles de fibrinógeno fueron más elevados. En un estudio reciente realizado en el Hospital Miguel Pérez Carreño, uno de los Centros de este estudio epidemiológico multicéntrico nacional, se analizaron los resultados de base de 413 individuos aparentemente sanos y 157 pacientes con cardiopatía isquémica comprobada por coronariografía y se mostraron los valores promedio del fibrinógeno plasmático en ambos grupos y separados por sexo; en los dos grupos las mujeres tuvieron unos niveles de fibrinógeno (g/L) significativamente mayores que en los hombres, siendo en el grupo "aparentemente sano" $3,31 \pm 0,77$ vs $2,95 \pm 0,75$ ($p < 0,001$) y en aquellos con cardiopatía isquémica $3,9 \pm 0,9$ vs $3,55 \pm 0,75$ ($p < 0,01$) (29).

RELACIÓN CON OTROS FACTORES DE RIESGO Y DETERMINANTES QUE INFLUYEN EN LA CONCENTRACIÓN DEL FIBRINÓGENO PLASMÁTICO

Los estudios epidemiológicos anteriores han considerado variables que muestran interacción con el fibrinógeno. Un sinérgismo del fibrinógeno con la hipertensión arterial sistémica fue reportado en los estudios de Goteborg (15), Framingham (16) y Leigh (30); el último estudio reportó un incremento de infarto del miocardio de 12 veces, al comparar los tertiles superior e inferior en pacientes con elevación de niveles de fibrinógeno y cifras de tensión arterial. El fibrinógeno y la viscosidad sanguínea, esta última determinada en forma importante por el fibrinógeno, están relacionados positivamente con el colesterol total, su fracción LDL y el triglicérido, presentando una asociación negativa con la fracción HDL colesterol (18, 22). El tabaquismo, un reconocido factor de riesgo para la aterosclerosis, aumenta los niveles de fibrinógeno plasmático (14, 17); tanto el estudio Northwick Park Heart como el Framingham sugieren que el hábito de fumar, como factor de riesgo, estaría mediado por el fibrinógeno.

Ernst y Resch (25), en el primer meta-análisis del fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular, reportaron la relación de éste con otros factores de riesgo en los estudios epidemiológicos analizados, siendo el estudio GRIPS (Göttingen Risk, Incidence and Prevalence Study) (31) el que analizó mayor número de variables. Las variables, edad, índice de masa corporal, presión arterial sistólica y diastólica, glicemia, colesterol total y las fracciones LDL y VLDL, apolipoproteína B y hábito de fumar, se relacionaron (coeficiente de correlación) po-

sitivamente con el fibrinógeno, la relación fue negativa con el HDL colesterol, apolipoproteína A1, el ejercicio y la ingesta moderada de bebidas alcohólicas. En este meta-análisis se mostraron los factores determinantes que influyen en los niveles normales del fibrinógeno plasmático, en ausencia de otra enfermedad ya establecida (Tabla I).

MANEJO Y REDUCCIÓN DE LOS NIVELES DE FIBRINÓGENO PLASMÁTICO

Entre los factores que incrementan el fibrinógeno plasmático destacan, el hábito de fumar, el sobrepeso, niveles de colesterol elevados, inactividad física, hábitos alimenticios inadecuados derivados por las influencias culturales e ingresos económicos bajos y el estrés; la mayoría de ellos son determinantes modificables, donde podemos implementar medidas de prevención para evitar accidentes cardiovasculares en pacientes con y sin aterosclerosis (32). La terapia sustitutiva hormonal en mujeres menopáusicas ha demostrado su capacidad para reducir los niveles de fibrinógeno (33) y además de mejorar la calidad de vida, sirve como protector de enfermedad arterial coronaria (34). De especial interés es un estudio de Castillo y Richiusa (35), donde mostraron el beneficio del ejercicio físico programado, en dos grupos de pacientes con cardiopatía isquémica, uno incluido en un programa de rehabilitación cardíaca y el otro no; al final de un seguimiento de 8 semanas el grupo de pacientes que ingresó al programa redujo los niveles de fibrinógeno en forma significativa, con un riesgo relativo de 4,25 a desarrollar un evento cardiovascular o necesidad de revascularización mecánica en el grupo que no se benefició con el ejercicio físico.

En la actualidad no existen suficientes datos que permitan recomendar alguna terapia medicamentosa específica, para dismi-

nuir los niveles plasmáticos de fibrinógeno. Se han descrito algunos medicamentos que reducen la síntesis hepática del fibrinógeno, como lo son el tamoxifen, la pentoxifilina y los esteroides anabólicos. De los antiagregantes plaquetarios, la ticlopidina con probada efectividad clínica, reduce en forma significativa los niveles de fibrinógeno (36); 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 (37).

Es importante considerar el efecto de fármacos "hipolipemiantes" sobre los parámetros hemostáticos, principalmente el fibrinógeno. Los fibratos, con excepción del gemfibrozil, son los fármacos que muestran una mejor reducción de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno (38, 39). En nuestro país, además del anterior, se dispone del bezafibrato y el ciprofibrato. Hay dos estudios con bezafibrato; el primero, el estudio BECAIT (Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial) (40) reportó una reducción de un 13% de los niveles de fibrinógeno en el grupo tratado, que se correlacionó con una mejoría en la progresión de las obstrucciones arteriales coronarias a los 2 años de seguimiento; el otro estudio, el BIP (Bezafibrate Infarction Prevention) (41) mostró que descendía el fibrinógeno, pero el riesgo de un accidente coronario agudo no se redujo con la terapia.

El beneficio clínico que se encuentra con los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, llamados también "estatinas", en los estudios de prevención primaria y secundaria para las enfermedades cardiovasculares, no está completamente explicado por el descenso de los niveles de la fracción LDL del colesterol; el efecto de las estatinas además puede involucrar mecanismos no lipídicos, como lo serían: modificación de la función endotelial, respuesta inflamatoria, estabilidad de la

placa y formación del trombo (42). Estos medicamentos pueden reducir el riesgo de un cuadro coronario agudo, a partir de los siguientes mecanismos: inhibición de la agregación plaquetaria y el mantenimiento de un balance adecuado entre los factores protrombóticos y los fibrinolíticos. Estudios donde se utilizaron las estatinas, mostraron que reduce la agregación plaquetaria, la viscosidad sanguínea y los niveles de fibrinógeno, aunque estos hallazgos no fueron constantes (43).

En un editorial, Graham (44) señaló que el punto final de cualquier intervención medicamentosa en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular, es el beneficio clínico y no el bioquímico, sin dejarnos seducir por “mejores” resultados bioquímicos si no tienen significado clínico. Además comentó, que le gustaría ver como se desarrollaría “la guerra de las estatinas”, ya que la principal batalla sería aquella contra la complacencia en el tratamiento reductor de los lípidos; lo anterior favorecería una visión constructiva del tratamiento combinado, en particular la de estatinas y fibratos, donde estos últimos complementarían a los primeros al elevar la fracción HDL del colesterol, disminuir los triglicéridos y el fibrinógeno plasmático.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los hallazgos presentados en los estudios epidemiológicos, que mostraron los niveles elevados de fibrinógeno se relacionan con la ocurrencia de eventos cardiovasculares iniciales y recurrentes, es razonable su inclusión como un factor de riesgo mayor para las enfermedades cardiovasculares. Además se hace necesario su inclusión dentro de los futuros estudios de intervención con medicamentos, con el propósito de evaluar el beneficio de disminuir los niveles de fibrinógeno en individuos con

alto riesgo a desarrollar enfermedad cardiovascular.

La opinión de la mayoría de los autores y grupos de investigación, al igual que la nuestra es que se considere pertinente medir la concentración del fibrinógeno plasmático en todos los sujetos con riesgo o presencia de cualquier forma de enfermedad vascular.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue financiado mediante los proyectos G-97000701 y S1-96001627, del Fondo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (FONACIT), Caracas-Venezuela.

En el grupo FRICVE participan los siguientes autores:

Por el Ministerio de Ciencia y Tecnología, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Centro de Medicina Experimental, Caracas: Carmen L. Arocha-Piñango, Alvaro Rodríguez-Larralde, Zoila Carvajal, Ulf Lundberg, Amparo Gil.

Por el Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, Hospital Miguel Pérez Carreño, Caracas. Unidad de Cardiología: Raúl A. Espinosa, Susana Blanco, Fernando Baduy, Nelson Carrillo, Niurka Pereira, Manuel Velez. *Banco de Sangre:* Elena Nagy, Mercedes E. Mijares, Luis Castillo, Armando Cova. *Servicio de Nutrición:* Margarita de Yilales. *Servicio de Laboratorio General:* Ludmila Gamboa, Faniolga Rodríguez, Miriam Vera, Carmen Velásquez, Migdalia Villahermosa.

Por la Universidad del Zulia, Instituto de Investigaciones Clínicas, Maracaibo: Elena Ryder, María Diez-Ewald, Francisco Rivero, Gilberto Campos, Virginia Fernández, Enrique Torres.

Por la Gobernación del Distrito Federal, Hospital José Ignacio Baldó, Caracas: *Servicio de Cardiología:* Elsy de Roa, María L Berrizbeitia, Emilio Valecillos.

Por el Laboratorio Coagulab, Barcelona: Enriqueta Coll.

REFERENCIAS

1. **Losner S, Volk BW, Wilensky ND.** Fibrinogen concentration in acute myocardial infarction. *Arch Inter Med* 1954; 93:231-238.
2. **Cook NS, Ubben D.** Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 444-451.
3. **Rosenson RS.** Myocardial injury, the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 93-98.
4. **Baumann H, Richards C, Gauldie J.** Interaction among hepatocyte-stimulating factors, interleukin-1 and glucocorticoids for regulation of acute phase plasma protein in human hepatoma cells. *J Immunol* 1987; 139: 4122-4128.
5. **Wong ND, Ridker PM.** Thrombosis, inflammation and infection. En: Wong ND, Black HR, Gardin JM, Eds: *Preventive Cardiology*. McGraw-Hill, Health Professions Division 2000: 269-286.
6. **Cairns JA, Lewis HD, Meade TW, Sutton GC, Theroux P.** Antithrombotic agents in coronary artery disease: Fourth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 1995; 108 (suppl): 380S-400S.
7. **Sanz G, Castañer A, Betruí A, Magriña J, Roig E, Coll S, Paré JC, Navarro-López F.** Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction: a prospective clinical angiographic study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1065-1070.
8. **Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP.** Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease?. *Circulation* 1988; 78: 1151-1166.
9. **Heinrich J, Assmann G.** Fibrinogen and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Risk* 1995; 2:197-205.
10. **Naito M, Hayashi T, Kuzuya M, Funaki C, Asai K, Kusuya F.** Effects of fibrinogen and fibrin on the migration of vascular smooth muscle cells in vitro. *Atherosclerosis* 1990; 83: 9-14.
11. **Smith EB.** Transport, interactions and retention of plasma proteins in the intima. *Eur Heart J* 1990; 11 (suppl E): 72-81.
12. **Andreotti F, Burzotta F, Maseri A.** Fibrinogen as a marker of inflammation: a clinical view. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; (suppl 1): S3-S4.
13. **Sadoshima S, Tavaka K.** Fibrinogen and low-density lipoprotein in the development of cerebral atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1979; 34:93-103.
14. **Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, Haines AP, Stirling Y, Imeson JD, Thompson SG.** Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart study. *Lancet* 1986; 2(8506): 533-537.
15. **Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G.** Fibrinogen as risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 501-505.
16. **Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB.** Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham study. *JAMA* 1987; 258: 1183-1186.
17. **Sweetman PM, Thomas HF, Yarnell JW, Beswick AD, Baker IA, Elwood PC.** Fibrinogen viscosity and the ten year incidence of ischaemic heart disease: The Caerphilly and Speedwell Studies. *Eur Heart J* 1996; 17:1814-1820.
18. **Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, Van de Loo J.** Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:54-59.
19. **Wu KK, Folsom AR, Heiss G, Davis CE, Conlan MG, Barnes R. for the ARIC study Investigators.** Association of coagulation factors and inhibitors with carotid artery atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 471-480.
20. **Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE.** Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997; 96: 1102-1108.
21. **Scarabin PY, Aillaud MF, Amouyel P, Evans A, Luc G, Ferrières J, Arveiler D,**

- 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* 1998; 80: 749-756.
22. **Thompson SG, Kienast J, Pyke DM, Havarkate F, Van de Loo JCW 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. *N Engl J Med* 1995; 332: 635-641.
 23. **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 woman: Scottish Heart Health Study. *Eur Heart J* 1998; 19: 55-62.
 24. **Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, Stampfer MJ.** A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1347-1352.
 25. **Ernst E, Resch KL.** Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956-963.
 26. **Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R.** Association of fibrinogen, c-reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease. Meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-1482.
 27. **Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G.** Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. An update. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1999; 19: 1368-1377.
 28. **Arocha-Piñango CL.** El fibrinógeno: su relación con la enfermedad arterial coronaria. Resultados preliminares de un estudio multicéntrico. *Rev Chilena Cardiol* 1996; 15: 66-77.
 29. **Mijares ME, Rodríguez-Larralde A, Espinosa R, Nagy E, Castillo L, Carvajal Z, Ojeda A, Gil A, Lundberg U, Arocha-Piñango CL.** Fibrinógeno y otros parámetros hemostáticos en la enfermedad coronaria isquémica. *Infor Med* 2000; 2: 613-628.
 30. **Stone MC, Thorp KM.** Plasma fibrinogen: a major coronary risk factor. *J R Coll Gen Pract* 1985; 35: 565-569.
 31. **Cremer P, Nagel D, Labrot B, Mann H, Mucche R, Elster H, Seidel D.** Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Göttinger Risk Incidence and Prevalence Study (GRPIS). *Eur J Clin Invest* 1994; 24:444-453.
 32. **AHA/ACC.** Guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. *Circulation* 2001; 104:1577-1579.
 33. **Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, 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* 1998; 280: 605-613.
 34. **The writing group of the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) study.** Effects of estrogen or estrogen/progestin on heart disease risk factors in postmenopausal woman. *JAMA* 1995; 273:199-208.
 35. **Castillo L, Richiusa R.** Fibrinógeno y ejercicio físico programado. *Avances Cardiol* 2001; 21(supl 1):59.
 36. **Conard J, Lecurbier C, Scarabin PY, Horellou MH, Samama M, Bousser MG.** Effects of long term administration of ticlopidine on platelet function and hemostatic variables. *Thromb Res* 1980; 20: 143-148.
 37. **Lip GYH, Lowe GD, Metcalf MJ, Rumley A, Dunn FG.** Effects of warfarin therapy on plasma fibrinogen, von Willebrand factor and fibrin D-dimer in left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease with and without aneurysms. *Am J Cardiol* 1995; 76: 453-458.
 38. **Rosenson RS, Lowe GD.** Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology. *Atherosclerosis* 1998; 140: 271-280.

39. **Branchi A, Rovellini A, Sommariva D, Gugliandolo AG, Fasoli A.** Effects of three fibrate derivatives and two HMG-CoA reductase inhibitors on plasma fibrinogen in patients with primary hypercholesterolemia. *Thromb Haemost* 1993; 70: 241-243.
40. **Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, De Faire U.** Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996; 347: 849-853.
41. **Barasch F, Benderly M, Graff F. for the principal investigators of the BIP Study Group:** Plasma fibronogen levels and their correlates in 6457 coronary heart disease patients: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 767-765.
42. **Farnier M, Davignon J.** Current and future treatment of hyperlipidemia: the role of statins. *Am J Cardiol* 1998; 82:3J-10J.
43. **Rosenson RS, Tangney CC.** Antithrombotic properties of statins. Implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-1650.
44. **Graham J.** Statins and coronary artery disease. It's the clinical endpoints that count. *Brit J Clin Pract* 1997; 51: 2-3.