
Relación del fibrinógeno con factores de riesgo cardiovascular en hombres aparentemente sanos de Maracaibo, Venezuela.

Gilberto Campos¹, María Díez-Ewald¹, Elena Ryder¹, Enrique Torres-Guerra¹, Virginia Fernández¹, Francisco Rívero², Carmen Luisa Arocha-Piñango³ y el Grupo FRICVE⁴.

¹Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, ²Clínica Industrial de PDVSA. Maracaibo, Venezuela,

³Centro de Medicina Experimental, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas,

⁴Grupo para el Estudio del Fibrinógeno como Factor de Riesgo Coronario en Venezuela. Caracas, Venezuela.

Palabras clave: Fibrinógeno. Enfermedad cardiovascular, lípidos, insulina, HOMA-IR.

Resumen. El objetivo del presente trabajo fue determinar la relación de las concentraciones de fibrinógeno con factores de riesgo cardiovascular isquémicos en hombres aparentemente sanos de Maracaibo, Venezuela. Se estudiaron 246 hombres aparentemente sanos, con edades entre 31 a 65 años, mediante evaluación médica y de laboratorio. Se determinaron las concentraciones de fibrinógeno por coagulometría, lípidos y glicemia por métodos enzimáticos e insulina por radioinmunoanálisis. El 31,7% se ubicó en el tercil más alto de fibrinógeno (>311 mg/dL) y a su vez presentó valores significativamente superiores de colesterol total ($p < 0,03$) y de LDL-C ($p < 0,01$). Además, los individuos ubicados en este tercil mostraron una correlación significativa y positiva entre las concentraciones de triglicéridos y los niveles de insulina ($p < 0,02$) y HOMA-IR ($p < 0,01$). Por otra parte, el análisis de correlación demostró también una asociación positiva y significativa entre las concentraciones de fibrinógeno y los niveles de colesterol total ($p < 0,02$) en el grupo total, a expensas de los sujetos con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular isquémica (colesterol total: $p < 0,02$ y LDL-C: $p < 0,003$). En conclusión, las altas concentraciones de fibrinógeno encontradas en el 31,7% de los hombres aparentemente sanos y la positiva y significativa asociación de esta variable con el colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad, en los sujetos con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular isquémica, hacen aconsejable incluir el estudio del fibrinógeno en la evaluación cardiovascular de estos últimos individuos en particular.

Relationship of fibrinogen with cardiovascular risk factors in healthy men from Maracaibo, Venezuela.

Invest Clín 2008; 49(3): 341 - 351

Key words: Fibrinogen, cardiovascular disease, lipids, insulin, HOMA-IR.

Abstract. The purpose of this paper was to determine the relationship between fibrinogen concentration and cardiovascular ischaemic risk factors in a group of apparently healthy men from Maracaibo, Venezuela. Two hundred and forty six individuals, ages 31 to 65 years were evaluated by means of clinical and laboratory examination. In each person plasma fibrinogen concentration was measured by coagulometry, serum glucose and lipids by enzymatic methods and insulin by radioimmunoanalysis. 31.7% of subjects had fibrinogen values in the highest tertile of the whole group (≥ 311 mg/dL), they also showed significantly higher values of total cholesterol ($p < 0.03$) and LDL-C ($p < 0.01$). In addition, the individuals in this tertile showed a significant and positive correlation between the values of triglycerides with insulin ($p < 0.02$) and with HOMA-IR ($p < 0.01$). On the other hand, correlation analysis also showed a positive significant association between the fibrinogen levels and total cholesterol ($p < 0.02$), dependent of individuals with family history of ischaemic cardiovascular disease (total cholesterol: $p < 0.02$ and LDL-C: $p < 0.003$). In consideration of the high concentrations of fibrinogen found in 31.7% of apparently healthy men and their significant positive correlation with total cholesterol and LDL-C, on the group of men with a family history of ischaemic cardiovascular disease, it would be advisable to include the determination of fibrinogen in the cardiovascular evaluation of these particular subjects.

Recibido: 01-11-2007. Aceptado: 21-02-2008.

INTRODUCCIÓN

La importancia del fibrinógeno como marcador de enfermedad cardiovascular isquémica (ECI), está extensamente sustentada por amplios estudios internacionales colaborativos prospectivos (1-7). Todos los resultados coinciden en señalar que las concentraciones elevadas de fibrinógeno plasmático constituyen un factor de riesgo para la aparición de eventos coronarios isquémicos (angina de pecho e infarto del miocardio). El colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), también son considerados factores de riesgo coronario (8, 9)

y su reducción mediante dieta y drogas según algunos estudios (8-10), es capaz a su vez de disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares. Sin embargo, Thompson y col. (11), en el estudio ECAT, observaron que cuando los niveles de fibrinógeno y proteína C reactiva eran normales, el colesterol elevado no se comportaba como factor independiente de riesgo cardiovascular, pero si se asociaba a altas concentraciones de estos dos factores, el riesgo se incrementaba significativamente. Igualmente, en el estudio de Goteborg (12) se encontró una significativa relación del fibrinógeno y las LDL, con los accidentes cerebrovasculares

isquémicos; cuando el fibrinógeno disminuía, la relación se atenuaba. La asociación del fibrinógeno con las lipoproteínas ha sido encontrada en muchos otros estudios (13-16), incluso existen publicaciones que lo relacionan con hiperinsulinemia y "síndrome metabólico", es decir que el fibrinógeno pudiera añadirse al grupo de anormalidades metabólicas que conforman este síndrome (17-19).

Los estudios arriba mencionados se han realizado en poblaciones principalmente de Europa y América del Norte, que difieren de la venezolana en cuanto a características étnicas, hábitos de vida y condiciones ambientales, entre otros. En Latinoamérica aunque se ha estudiado el tema, la mayoría de los trabajos se ha realizado en poblaciones con enfermedad cardiovascular establecida (20-22). En Venezuela el estudio FRICVE (23-24), que incluyó individuos sanos, encontró que 42% de los hombres aparentemente sanos estudiados, tenía concentraciones de fibrinógeno plasmático superiores a 300 mg/dL y una proporción mayor, presentaba variables metabólicas alteradas. Por esta razón, el objetivo del presente trabajo, fue conocer la relación que pudiera existir entre las concentraciones de fibrinógeno plasmático con otros factores de riesgo cardiovascular isquémico en hombres aparentemente sanos, de Maracaibo, Venezuela.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo transversal donde se evaluaron 246 hombres de la ciudad de Maracaibo, Venezuela, trabajadores de una industria estatal y seleccionados por no mostrar en su evaluación médica evidencias de enfermedades cardiovasculares, metabólicas, neoplásicas o infecciosas. El rango de edad fue de 31 a 65 años y todos dieron su consentimiento para participar en el estudio. A cada sujeto se le realizó una historia clínica donde se

hizo énfasis en el hábito de fumar (fumador, exfumador por cinco o más años y no fumador), antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular isquémica (AFECI), examen físico, cálculo del índice de masa corporal (IMC) según la fórmula: Kg/m^2 , exámenes rutinarios de laboratorio y electrocardiograma en reposo. Una vez culminada la evaluación, a cada individuo se le tomó una muestra de sangre venosa, después de un ayuno de 10 horas. La sangre se extrajo con técnica de doble jeringa plástica y aguja pericraneal número 19. El contenido de la primera jeringa se destinó a la obtención de suero para las determinaciones de lípidos, glicemia e insulina, y el contenido de la segunda se colocó en un tubo de polipropileno que contenía citrato de sodio al 3,8% para una relación de 1:9 destinado a la determinación de fibrinógeno. La sangre citratada se mantuvo en hielo hasta su centrifugación a 2.500g durante 20 minutos y a 5°C y el plasma sobrenadante se repartió en tubos plásticos que se mantuvieron a 5°C si se utilizaba inmediatamente o a -70°C cuando se almacenaba.

Para las mediciones de colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), triglicéridos y glicemia, se usaron métodos enzimáticos (Human GMBH, Alemania). El colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y muy baja densidad (VLDL-C) se estimó usando la ecuación de Friedewald (25). La insulina se midió en el suero mediante radioinmunoanálisis (Diagnostic Products, USA). La resistencia a la insulina (HOMA-IR) se calculó según la fórmula propuesta por Mathews y col. (26). Para la determinación de fibrinógeno se utilizó el método de coagulometría de Clauss (27).

Se tomaron como puntos de corte para valores normales de las variables IMC: $\leq 25 \text{ Kg/m}^2$, presión arterial: 130/85 mmHg, (sistólica/diastólica respectivamente), triglicéridos: $\leq 150 \text{ mg/dL}$, colesterol total:

≤ 200 mg/dL, VLDL-C: ≤ 30 mg/dL, LDL-C: ≤ 120 mg/dL y HDL-C: > 40 mg/dL, considerando las recomendaciones del III Panel de Expertos en la Detección, Evaluación y Tratamiento del Colesterol Alto en Adultos (28) y las propuestas del International Lipid Bureau (ILIB) para Latinoamérica (29). Los valores normales de insulina se establecieron de acuerdo a los resultados de nuestro laboratorio en hombres sanos: $11 \mu\text{U/mL}$ (30).

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como el promedio \pm desviación estándar para las variables cuantitativas y como porcentajes para las variables cualitativas. Se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de distribución de las variables, transformando aquellas que no mostraban una distribución normal en logaritmo natural (ln), para su análisis estadístico. Las concentraciones de fibrinógeno se distribuyeron en terciles y se relacionaron con las características clínicas y las variables bioquímicas estudiadas. Para determinar la dispersión de los valores de fibrinógeno en cada tercil, de acuerdo a la edad, se realizó una exploración mediante un diagrama de cajas. La comparación entre las medias de las variables en los terciles de fibrinógeno se realizó mediante ANOVA y post test de Bonferroni, luego de transformadas a ln. La determinación de la asociación entre el fibrinógeno y las otras variables bioquímicas, transformadas en ln, se hizo a través del análisis de correlación de Pearson y análisis de Correlaciones Parciales. Se empleó el programa estadístico SPSS 13.0 para Windows, considerándose $p < 0,05$ como significativa.

RESULTADOS

Las características clínicas y bioquímicas de la población estudiada se presentan

en la Tabla I. Se puede apreciar que los sujetos no fumadores representaron el 51,6% y sólo el 22% era fumador. El 58,7% tenía antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular isquémica (AFECI). De las otras variables, estaban moderadamente elevados el IMC, los triglicéridos y la insulina; las HDL-C resultaron bajas. Las concentraciones de glucosa fueron normales, mientras que la resistencia insulínica (HOMA-IR) estuvo ligeramente elevada ($3,3 \pm 1,7$), de acuerdo a lo reportado por Yeni-Komshian H y col. (31) en individuos sanos ($2,7 \pm 0,36$).

En la Tabla II, se muestra el resultado de la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov (K-S) de las variables. Se observa que la mayoría de éstas presentan un Sig. $< 0,05$, lo que indica que no siguen una distribución normal, con excepción del índice de masa corporal y la glicemia (Sig. = 0,200). Dada esta situación, se procedió a transformar sus valores en logaritmo natural (ln) para luego realizar su análisis estadístico por métodos paramétricos.

En la Fig. 1, se presenta la distribución de la edad de los individuos estudiados por tercil de fibrinógeno. Según la mediana, el nivel medio de edad tiene mayor asimetría en el primer tercil; sin embargo, los tres terciles poseen un alto grado de dispersión del 50% de los casos muestrales, como lo indican las cajas. Además, todos los terciles muestran en sus gráficos amplia desviación y el tercil 1 y 2 presentan además casos atípicos, lo que es señal de asimetría. Estos resultados, indican que la edad de los individuos tiene una alta dispersión en el tercil más bajo de fibrinógeno y tiende a ser más homogénea en la medida en que se incrementa el nivel de fibrinógeno.

El análisis de variancia (ANOVA), no mostró diferencias significativas entre las concentraciones promedio de fibrinógeno de los fumadores ($292,4 \pm 69,4$ mg/dL), exfumadores ($291,6 \pm 63,2$ mg/dL) y no fu-

TABLA I
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS
DE LOS 246 INDIVIDUOS ESTUDIADOS

Características	
Edad (años)	43,7 ± 6,5
Índice de Masa Corporal (Kg/m ²)	27,3 ± 3,4
Hábitos Tabáquicos (%)	
No Fumador	51,6
Fumador	22
Exfumador	26,4
AFECI (%)	58,7
Fibrinógeno (mg/dL)	289,7 ± 61,9
Triglicéridos (mg/dL)	157,2 ± 73,2
Colesterol Total (mg/dL)	192,3 ± 40,5
VLDL-C (mg/dL)	29,8 ± 14,6
LDL-C (mg/dL)	125,9 ± 37,5
HDL-C (mg/dL)	36,6 ± 9,1
Glicemia (mg/dL)	88,8 ± 10,2
Insulina (μU/mL)	14,8 ± 7,1
*HOMA-IR (μU. mol ⁻¹ .L ⁻³)	3,3 ± 1,7

Los valores representan el promedio ± desviación estándar ó %. AFECI: Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular isquémica. *Homeostasis model assessment for insulin resistance (Modelo homeostático para el cálculo de resistencia insulínica).

madores (288,4 ± 58,0 mg/dL). Un resultado similar se evidenció con el resto de las variables bioquímicas, con excepción de los triglicéridos (178,5 ± 77,2 mg/dL; 139,6 ± 57,3 mg/dL; 155,6 ± 74,7 mg/dL, respectivamente) y las VLDL-C (33,9 ± 16,4 mg/dL; 27,3 ± 11,5 mg/dL; 29,1 ± 14,8 mg/dL, respectivamente) que estuvieron significativamente elevados en los sujetos fumadores (triglicéridos: p < 0,01 y VLDL-C: p < 0,05).

La distribución de los individuos por tercil de fibrinógeno, así como los rangos correspondientes a esta variable y los promedios y frecuencias de las otras variables estudiadas, dentro de cada tercil, se muestran en la Tabla III. El porcentaje de individuos fumadores y exfumadores fue menor que los no fumadores en los diferentes terciles, mientras que el porcentaje de los sujetos con AFECI fue superior a los que no tenían antecedentes (sin AFECI) en cada tercil, haciéndose más evidente en el tercil más elevado de fibrinógeno. Se halló, además, que las personas que estaban en el tercil más alto (≥ 311 mg/dL de fibrinógeno) tenían valores significativamente más eleva-

TABLA II
PRUEBA DE NORMALIDAD DE KOLMOGOROV-SMIRNOV EN LAS VARIABLES SUJETAS A ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Variable	Estadístico	gl	Sig.
Edad	0,099	246	0,000
Índice de Masa Corporal	0,039	246	0,200
Fibrinógeno	0,102	246	0,000
VLDL-C	0,100	246	0,000
LDL-C	0,079	246	0,001
HDL-C	0,093	246	0,000
Colesterol Total	0,056	246	0,070
Triglicéridos	0,104	246	0,000
Glicemia	0,050	246	0,200
Insulina	0,126	246	0,000
Homa-IR	0,129	246	0,000

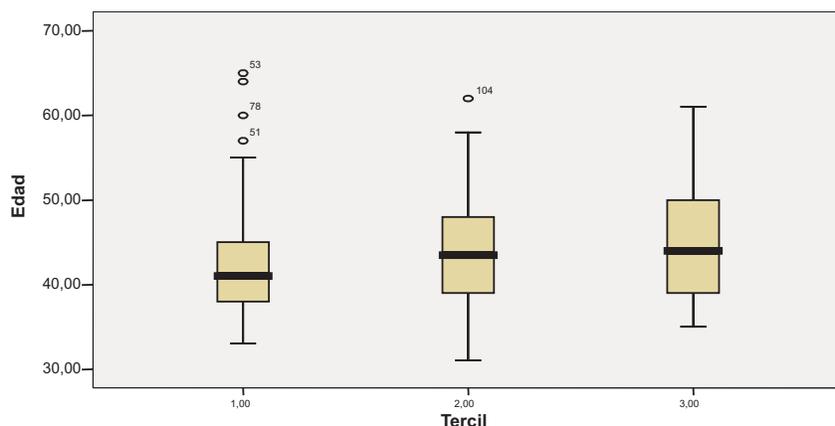


Fig. 1. Distribución de la edad según tercil de fibrinógeno.

TABLA III
CONCENTRACIONES DE FIBRINÓGENO EN RELACIÓN CON ÍNDICE DE MASA CORPORAL, HÁBITO TABÁQUICO, ANTECEDENTES FAMILIARES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ISQUÉMICA Y VARIABLES BIOQUÍMICAS

	Terciles de Fibrinógeno (mg/dL)		
	1 ^{er} (152-256) n= 84	2 ^{do} (258-310) n= 84	3 ^{er} (311-531) n= 78
Edad (años)	42,5 ± 6,3	44,4 ± 6,2	44,2 ± 6,5
IMC (Kg/m ²)	26,6 ± 3,5	27,5 ± 3,4	27,4 ± 3,3
Hábitos tabáquicos (%)			
No fumador	44	61,9	48,7
Fumador	27,4	23,8	28,2
Exfumador	28,6	14,3	23,1
AFECI (%)	59,5	51,2	62,8
Triglicéridos (mg/dL)	153,2 ± 70,3	161,3 ± 70,8	157,0 ± 79,3
Colesterol Total (mg/dL)	184,1 ± 38,0	191,2 ± 37,1	202,3 ± 44,9 ^a
VLDL-C (mg/dL)	29,2 ± 13,5	30,9 ± 13,9	29,3 ± 16,4
LDL-C (mg/dL)	117,9 ± 33,9	123,5 ± 33,8	137,1 ± 42,4 ^b
HDL-C (mg/dL)	37,1 ± 10,1	36,5 ± 8,3	36,3 ± 8,8
Glicemia (mg/dL)	88,2 ± 9,5	88,6 ± 9,9	89,5 ± 11,2
Insulina (μU/mL)	14,1 ± 6,7	15,6 ± 7,2	14,7 ± 7,4
*HOMA-IR (μU. mol ⁻¹ . L ⁻³)	3,1 ± 1,5	3,4 ± 1,7	3,3 ± 1,9

En el paréntesis se indica los valores mínimo y máximo de fibrinógeno en cada tercil. Los datos representan % o Media ± Desviación Estándar. AFECI: Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular isquémica. *Homeostasis model assessment for insulin resistance. Los datos de las variables fueron transformados a logaritmo natural (ln) para su análisis. ANOVA: LDL-C p<0,01; Colesterol total: p< 0,03. Post test de Bonferroni: ^a3^{er} Tercil vs 1^{er} Tercil p< 0,03. ^b3^{er} Tercil vs 1^{er} Tercil p< 0,01.

dos de colesterol total que aquellas ubicadas en el primer tercil ($p < 0,03$). El LDL-C fue otra variable que resultó significativamente más alta en los sujetos del tercer tercil con respecto al primero ($p < 0,01$). Es de hacer notar, que aún cuando los valores de insulina y de HOMA-IR resultaron ligeramente elevados, estos valores fueron muy similares para cada tercil de fibrinógeno.

El coeficiente de correlación de Pearson entre la concentración de fibrinógeno y los valores de las otras variables bioquímicas mostró, en la población total, una asociación positiva y significativa con el colesterol total ($p < 0,02$); esto se reflejó también en los individuos con antecedentes familiares de enfermedad coronaria isquémica donde se encontró asociación significativa con el colesterol total ($p < 0,02$) y con las LDL-C ($p < 0,003$) (Tabla IV).

Para tratar de determinar la influencia que pudiera tener la edad en las relaciones encontradas entre el fibrinógeno y el coles-

terol total y las LDL-C, se realizó un análisis de correlaciones parciales entre estas variables (Tabla V). Se observó que el fibrinógeno mantiene su asociación con el colesterol total y las LDL-C, tanto en el grupo total como en los sujetos con AFECI. Esto pudiera indicar que la edad no juega un papel determinante en estas asociaciones.

Al estudiar posibles correlaciones entre las variables dentro de cada tercil de fibrinógeno (Tabla VI), se encontró que los triglicéridos en el tercil más elevado se correlacionaron de forma significativa y positiva, tanto con las concentraciones de insulina ($p < 0,02$) como con el grado de resistencia insulínica ($p < 0,01$). Para tratar de determinar si la edad juega un papel determinante en estas asociaciones, se realizó un análisis de correlaciones parciales de los triglicéridos con estas variables, ajustándolas para la edad (Tabla VII). Se encontró, igualmente, una asociación significativa y positiva entre los triglicéridos y la

TABLA IV
CORRELACIÓN DE PEARSON ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE FIBRINÓGENO Y LOS NIVELES DE COLESTEROL TOTAL Y LDL-C EN EL GRUPO TOTAL DE INDIVIDUOS Y CLASIFICADOS SEGÚN ANTECEDENTES FAMILIARES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ISQUÉMICA

	Grupo Total n= 246		Con AFECI n= 144		Sin AFECI n= 102	
Colesterol Total (mg/dL)	r= 0,15	p< 0,02	r= 0,20	p< 0,02	r= 0,12	ns
LDL-C (mg/dL)	r= 0,11	ns	r= 0,24	p< 0,003	r= 0,10	ns

AFECI: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular isquémica. Los datos de las variables fueron transformados a logaritmo natural (ln) para su análisis.

TABLA V
CORRELACIÓN PARCIAL, AJUSTADA PARA EDAD, ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE FIBRINÓGENO Y LOS NIVELES DE COLESTEROL TOTAL Y LDL-C EN EL GRUPO TOTAL DE INDIVIDUOS Y CLASIFICADOS SEGÚN ANTECEDENTES FAMILIARES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ISQUÉMICA

	Grupo Total n= 246		Con AFECI n= 144		Sin AFECI n= 102	
Colesterol Total (mg/dL)	r= 0,13	p< 0,05	r= 0,16	p< 0,05	r= 0,11	ns
LDL-C (mg/dL)	r= 0,18	p< 0,004	r= 0,23	p< 0,01	r= 0,15	ns

AFECI: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular isquémica. Los datos de las variables fueron transformados a logaritmo natural (ln) para su análisis.

TABLA VI
CORRELACIÓN DE PEARSON ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE TRIGLICÉRIDOS Y LOS NIVELES DE INSULINA Y HOMA-IR SEGÚN TERCIL DE FIBRINÓGENO

	Tercil de fibrinógeno					
	1 ^{ro} N= 84		2 ^{do} n= 84		3 ^{ro} n= 78	
Insulina ($\mu\text{U}/\text{mL}$)	r= 0,19	ns	r= 0,09	ns	r= 0,27	p< 0,02
HOMA-IR ($\mu\text{U} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{L}^{-3}$)	r= 0,16	ns	r= 0,07	ns	r= 0,28	p< 0,01

HOMA-IR: Homeostasis model assessment for insulin resistance. Los datos de las variables fueron transformados a logaritmo natural (ln) para su análisis.

TABLA VII
CORRELACIÓN PARCIAL, AJUSTADA PARA LA EDAD, ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE TRIGLICÉRIDOS Y LOS NIVELES DE INSULINA Y HOMA-IR SEGÚN TERCIL DE FIBRINÓGENO

	Tercil de fibrinógeno					
	1 ^{ro} N= 84		2 ^{do} n= 84		3 ^{ro} n= 78	
Insulina ($\mu\text{U}/\text{mL}$)	r= 0,19	ns	r= 0,09	ns	r= 0,31	p< 0,01
HOMA-IR ($\mu\text{U} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{L}^{-3}$)	r= 0,16	ns	r= 0,07	ns	r= 0,36	p< 0,002

HOMA-IR: Homeostasis model assessment for insulin resistance. Los datos de las variables fueron transformados a logaritmo natural (ln) para su análisis.

insulina y el HOMA-IR en el tercil más alto de fibrinógeno, y esta asociación fue significativamente más acentuada, lo que indica que la edad es un factor que influye en estas correlaciones.

DISCUSIÓN

Este estudio en hombres aparentemente sanos, mostró que un tercio de la población tenía concentraciones de fibrinógeno iguales o mayores a 311 mg/dL; estos sujetos presentaron a su vez valores significativamente superiores de colesterol total y LDL-C. Además, los triglicéridos de este grupo de individuos, se correlacionaron positiva y significativamente con los niveles de insulina y el grado de resistencia insulínica. Por otra parte, se observó una asociación positiva y significativa entre las concentraciones de fibrinógeno y las cifras de colesterol total y LDL-C, a expensas de los indivi-

duos que tenían antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular isquémica, los cuales representaban un elevado porcentaje de la población. Cabe destacar, que aún cuando el hábito de fumar no se relacionó con el fibrinógeno, los fumadores presentaban mayores concentraciones de triglicéridos y VLDL-C.

La importancia de altas concentraciones de fibrinógeno como factor independiente de riesgo cardiovascular ha sido puesta en evidencia a través de extensos estudios prospectivos (1-5); sin embargo, su papel en el desarrollo de la enfermedad coronaria no está aún claro y se especula que, como proteína de reacción aguda, si su aumento es solo el resultado de la inflamación presente en la placa arteriosclerótica o si además tiene algún papel en la patogénesis de la enfermedad (32).

En estudios controlados con proteína C reactiva (PCR), se halló que la asociación

entre fibrinógeno y ECI permanecía inalterada al excluir los casos de pacientes con PCR alta (33). Martínez-Vila y col. (15), cuando estudiaron el grosor de las capas íntima y media carotídeas de individuos asintomáticos, hallaron una asociación significativa con las concentraciones de fibrinógeno, la cual era independiente de otros factores de riesgo como hiperlipidemia, tabaquismo, PCR y Factor von Willebrand elevados. Por otra parte, en experimentos con una cepa de ratones susceptibles a arteriosclerosis, cruzados con ratones sin fibrinógeno, no se halló disminución de la arteriosclerosis (34), como tampoco esta última aumentó en ratones con una expresión excesiva del factor, lo cual sugiere que el fibrinógeno pudiera no ser un mediador de la ECI, sino solo un marcador (35). De cualquier modo su incremento, en personas aparentemente sanas, es un signo de alerta que hace recomendable la búsqueda de otros factores de riesgo coronario.

La asociación del fibrinógeno con el colesterol y el LDL-C, encontrada en este estudio, apoya lo señalado anteriormente y concuerda con los hallazgos de Heinrich y col. (4) en el estudio PROCAM y de Thompson y col. (11) en el estudio ECAT. Es importante notar que esta asociación solo se observó en los individuos con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular isquémica, que representaron el 58,7% de la población estudiada, lo que hace que este grupo pudiera estar en mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular isquémica y por lo tanto necesitaría un control más minucioso en lo que a factores de riesgo se refiere.

Saely y col. (36), en un estudio reciente en 750 individuos demostraron que tanto la resistencia insulínica como el síndrome metabólico participan como predictores de enfermedad cardiovascular. Así mismo, Winkelmann y col. (37) han encontrado que la hiperinsulinemia y el consumo de ci-

garrillos contribuyen de manera determinante en el daño endotelial. En nuestro estudio, la falta de asociación del fibrinógeno con otros factores de riesgo coronario como el índice de masa corporal y el tabaquismo, así como con la insulina y el HOMA-IR o con otras variables que componen el “síndrome metabólico”, pudiera tener una explicación en el hecho de que la población estudiada era de pequeño tamaño y clínicamente sana, por lo que esta asociación es más difícil de detectar. En conclusión, las altas concentraciones de fibrinógeno encontradas en el 31,7% de los hombres aparentemente sanos y la positiva y significativa asociación de esta variable con el colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad, en los sujetos con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular isquémica, hacen aconsejable incluir el estudio del fibrinógeno en la evaluación cardiovascular de estos últimos individuos en particular.

AGRADECIMIENTO

Al Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología (FONACIT) por el financiamiento a través del Proyecto No. G-97000701. Nuestro agradecimiento, también, al Sr. Nelson Fernández y a la TSU Xiomara Raleigh por su valiosa participación técnica en el desarrollo de este trabajo.

REFERENCIAS

1. **Wilhelmsen L, Suardudd K, Korsan-Bengtssenk K, Larson B, Welin L, Tibbling G.** Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 501-505.
2. **Mende TW, Brozovic M, Chacrabarti RR, Haines AP, Imeson JD, Mellows S, North WRS, Stirling Y, Thompson SG.** Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2:533-537.

3. **Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB.** Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *JAMA* 1987; 258: 1183-1186.
4. **Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assman G, van de Loo J.** Fibrinogen and Factor VII in the prediction of coronary risks: results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:54-59.
5. **Folsom AR, Wu KK, Wayne DR, Sharrett AR, Chambles LE.** Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. The atherosclerosis risk in communities (ARIC). *Circulation* 1997; 96:1102-1108.
6. **The Fibrinogen Studies Collaboration.** Regression dilution methods for meta-analysis: assessing long-term variability in plasma fibrinogen among 27,247 adults in 15 prospective studies. *Int J Epidemiol* 2006; 35(6):1570-1578.
7. **The Emerging Risk Factors Collaboration:** Analysis of individual data on lipid, inflammatory and other markers in over 1.1 million participants in 104 prospective studies of cardiovascular disease. *Eur J Epidemiol* 2007; 22(12):839-869.
8. **Kannel WB, Castelli WP, Gordon T.** Cholesterol in the prediction of cardiovascular disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Int Med* 1979; 90: 85-91.
9. **Kannel WB.** Nutritional contributors to cardiovascular disease in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34:27-36.
10. **The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. I.** Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251(3):351-364.
11. **Thompson SG, Kienast J, Pycke S, Hanerkste F, van de Loo J.** Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995; 332: 635-641.
12. **Doteval A, Johansson S, Wilhelmsen L.** Association between fibrinogen and other risk factors for cardiovascular disease in men and women. Results from the Goteburg MONICA survey 1985. *Ann Epidemiol* 1994; 4:369-374.
13. **Ericksson H, Korsan-Bengtzen K, Welin L, Svärdsadd K, Larsson B, Tibblin G, Wilhelmsen K.** 21-year follow up of CHD and total mortality among men born in 1913. In: Emst E, Koenig W, Lowe GDO, Meade TW eds. *Fibrinogen: a new cardiovascular risk factor.* Vienna, Austria; Blackwell 1992; 115-119.
14. **Fowkes FG, Lee AJ, Lowe GD, Riemerka RD, Housley E.** Interrelationship of plasma fibrinogen, low density lipoprotein cholesterol, cigarette smoking and the prevalence of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3:307-311.
15. **Marinez-Vila E, Paramo JA, Belouqui O, Orbe J, Irimia P, Colina I, Monreal I, Benito A, Barba J, Zubieta JL, Diez J.** Independent association of fibrinogen with carotid intima-media thickness in asymptomatic subjects. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16:356-362.
16. **Sakakiban H, Fujii C, Naito M.** Plasma fibrinogen and its association with cardiovascular risk factors in apparently healthy Japanese subjects. *Heart Vessels* 2004; 19:144-148.
17. **Valek J, Valkova L, Vlasakova Z, Topinka V.** Increased fibrinogen levels in the offspring of hypertensive men. Relation with hyperinsulinemia and the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:2229-2233.
18. **Imperatore G, Riccardi G, Iovine C, Rivellese AA, Vaccaro O.** Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. A population based study. *Diabetes Care* 1998; 21:649-654.
19. **Ford ES.** The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen and leucocyte count: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2003; 168:351-358.
20. **Domínguez CX, Pinargote ML, Desiderio I, Tagle M.** Niveles de fibrinógeno, lípidos y lipoproteínas en relación con la enfermedad arterial coronaria en sujetos con diabetes mellitus no insulino dependiente. *Medicina (Guayaquil)* 1998; 4(2):148-155.
21. **Abregu AV, Díaz EI, Valarde MS, Carrizo TR, Prado MM, Pérez R, Fonio MC, Luciarci HL, Klyver ME.** Fibrinógeno plasmá-

- tico en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente en Tucuman. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2000; 34(2):239-246.
22. **Malpica I, Alvarez N, Alcántara E.** Fibrinógeno plasmático y otros factores de riesgo en individuos hipertensos. *Rev Fac Farm (Mérida)* 2000; 40:68-79.
 23. **Diez-Ewald M, Campos G, Rivero F, Alvarez L, Torres E, Arocha-Piñango CL, Ryder E, Arteaga-Vizcaíno M, Vizcaíno G y el Grupo para el estudio del Fibrinógeno como Factor de riesgo coronario en Venezuela (FRICVE).** Factores hemostáticos de riesgo coronario en una población sana de la ciudad de Maracaibo, Venezuela. *Invest Clin* 2003; 44:21-30.
 24. **Campos G, Ryder E, Diez-Ewald M, Rivero F, Fernández V, Raleigh X, Arocha-Piñango CL y el Grupo para el estudio del Fibrinógeno como Factor de riesgo coronario en Venezuela (FRICVE).** Prevalencia de obesidad e hiperinsulinemia en una población aparentemente sana de Maracaibo, Venezuela y su relación con los lípidos y lipoproteínas del suero. *Invest Clín* 2003; 44:5-19.
 25. **Friedewald WT, Levy TI, Fredrickson DD.** Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.
 26. **Matthews DR, Hosker JP, Rudenshi AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.
 27. **Clauss A.** Gerinnungsphysiologische. Schnell methode zur bestimmung des fibrinogens. *Acta Haemat* 1957; 17:237-246.
 28. **Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.** Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2496.
 29. **ILIB Latinoamérica.** Recomendaciones de ILIB para el diagnóstico de las dislipidemias en Latinoamérica. *Avances Cardiológicos.* 1994; 14(Sup.1):6-22.
 30. **Fernández V, Clavell E, Villasmil JJ, Calmón G, Raleigh X, Morales LM, Campos G, Ryder E, Silva E.** Niveles basales de insulina en una población del Estado Zulia, Venezuela. *Invest Clín* 2006; 47(2):167-177.
 31. **Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM.** Relationship between several surrogate estimation of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care* 2000; 23:171-175.
 32. **Reinhart WH.** Fibrinogen marker or mediator of vascular disease? *Vasc Med* 2003; 8: 211-216.
 33. **Erkisson M, Egberg N, Wamala S, Orth-Gonier K, Mittleman M, Schenck-Gustafson K.** Relationship between plasma fibrinogen and coronary heart disease in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:67-72.
 34. **Lou XJ, Bonmark NW, Horrigan FT, Degen JL, Lawn RM.** Fibrinogen deficiency reduces vascular accumulation of apolipoprotein (a) and development of atherosclerosis in apo (a) transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:12591-12595.
 35. **Zegace F, Gijbels MJ, Offerman E H, van der Linden M, De Maat M P, Verheijen JH.** Overexpression of fibrinogen in Apo E*3-Leiden transgenic mice does not influence the progression of diet-induced atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2002; 88: 329-324.
 36. **Saely CH, Aczel S, Marte T, Langer P, Hoefle G, Drexel H.** The metabolic syndrome, insulin resistance, and cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(10): 5698-5703.
 37. **Winkelmann BR, Boehm B, Nauck M, Kleist P, Marz W, Verho NK, Ranjith N, Kneissl G.** Cigarette smoking is independently associated with markers of endothelial and hyperinsulinaemia in non-diabetic individuals with coronary artery disease. *Curr Med Res Opin* 2001; 17(2): 132-141.