

Fibrinógeno.

¿Factor o indicador de riesgo cardiovascular?

Luis M Canseco-Ávila,* Carlos Jerjes-Sánchez,** Rocío Ortiz-López,* Augusto Rojas-Martínez,* Denisse Guzmán-Ramírez**

Resumen

La disfunción endotelial y un proceso de inflamación local y sistémica forman parte del proceso de la aterosclerosis coronaria, desde el inicio, progresión, hasta su máxima expresión clínica conocida como síndromes coronarios agudos. Dentro de este proceso, el fibrinógeno (Fg) reactante de fase aguda con activa participación en la función endotelial, trombosis e inflamación ha demostrado ser una variable independiente de riesgo cardiovascular con fenómenos de resistencia a diferentes tratamientos antitrombóticos. Conocemos en forma parcial los mecanismos a través de los cuales el fibrinógeno se encuentra elevado en la enfermedad cardiovascular y en la aterosclerosis, sin embargo, parece que las células involucradas en la aterogénesis producen citocinas que inducen una reacción de fase aguda. Los principales mecanismos a través de los cuales el Fg eleva el riesgo cardiovascular son: formación de trombina, agregación plaquetaria, modula función endotelial, promueve proliferación y migración de las células del músculo liso, interactúa con las uniones de plasmina y es una proteína mayor de fase aguda. Evidencia que emerge de estudios epidemiológicos permite considerar al fibrinógeno como un fuerte, consistente e independiente indicador o factor de riesgo cardiovascular. Por todas estas implicaciones, esta revisión analiza evidencia fisiopatogénica y epidemiológica para identificar direcciones que permitan establecer si el Fg como factor o indicador de riesgo es el vínculo perdido entre la enfermedad cardiovascular y los factores clásicos de riesgo. **Conclusión:** El análisis de los estudios revisados sugiere fuertemente que el Fg es un importante e independiente indicador de riesgo cardiovascular asociado a

Summary

FIBRINOGEN. CARDIOVASCULAR RISK FACTOR OR MARKER?

Endothelial dysfunction and inflammation play a crucial role in all stages of atherosclerosis, from the beginning, during progression, and, finally, in its highest clinical expression: acute coronary syndromes. In this process, fibrinogen, an acute phase reactant with active participation in endothelial function, thrombosis and inflammation has proved to be an independent variable to cardiovascular risk together with its participation in resistance phenomena to different antithrombotic approaches. The reasons by which fibrinogen is elevated in cardiovascular disease and atherosclerosis are, in general, only incompletely understood; but all cells involved in the atherogenic process are able to produce cytokines, which induce an acute phase reaction that increases fibrinogen levels in plasma. The potential pathophysiological mechanisms by which elevated fibrinogen levels mediate cardiovascular risk are multiple. Fibrinogen forms the substrate for thrombin and represents the final step in the coagulation cascade, it is essential for platelet aggregation, it modulates endothelial function, it promotes smooth muscle cell proliferation and migration, it interacts with the binding of plasmin with its receptor and, finally, it represents a major acute phase protein. Epidemiological studies have established sufficient evidence to consider fibrinogen as a strong, consistent, and independent cardiovascular risk marker or factor. Based on all these implications, the target of this review is an analysis of physiopathogenic and epidemiologic evidence searching for guidelines to establish whether fibrinogen as a risk factor or marker is the lost link between cardiovascular disease and

* Dpto. Bioquímica, Facultad de Medicina del Hospital Universitario, UANL.

** Servicio de Urgencias del Hospital de Enfermedades Cardiovasculares y del Tórax, IMSS, Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondencia: Dr. Carlos Jerjes-Sánchez Díaz. Director Unidad de Investigación Clínica en Medicina S.C. Santander 316, Bosques de San Angel, sector Palmillas, San Pedro Garza García, NL, México. 66290. Tel: (5281) 83100753. Fax: (5281) 83100753. E-mail: jerjes@prodigy.net.mx; jerjes@infosel.net.mx

factores de riesgo convencionales y polimorfismos genéticos. No obstante, es necesario determinar si el Fg se encuentra involucrado o no en la causalidad de la aterotrombosis y en la génesis de eventos cardiovasculares. Mientras esta interrogante y otras esperan una respuesta el Fg emerge como un promisorio indicador adicional de riesgo cardiovascular.

classic risk factors. **Conclusion:** Analyses of the respective studies suggest that fibrinogen is an important and independent cardiovascular risk factor, clearly associated with conventional risk factors and genetic polymorphisms. Whether or not fibrinogen is causally involved in atherothrombogenesis still remains to be determined and despite of unsolved issues that are waiting conclusive answers, fibrinogen has emerged as an important additional marker of cardiovascular risk. (Arch Cardiol Mex 2006; 76: S4, 158-172)

Palabras clave: Factores de riesgo cardiovascular. Indicadores de riesgo cardiovascular. Fibrinógeno. Inflamación. Trombosis. Aterogénesis.

Key words: Cardiovascular risk factors. Cardiovascular risk markers. Fibrinogen. Inflammation. Thrombosis. Atherogenesis.

Introducción

La disfunción endotelial y la inflamación participan en forma determinante en todo el proceso de aterogénesis, inicio, progresión y su mayor expresión clínica: síndromes coronarios agudos (SCA).¹⁻⁴ Dentro de este escenario, el fibrinógeno (Fg) reactante de fase aguda, con activa participación en la función endotelial, trombosis e inflamación ha demostrado ser una variable independiente de riesgo cardiovascular,^{3,4} con participación en fenómenos de resistencia a heparina⁵ y terapia fibrinolítica.⁶ Esta revisión tiene como objetivo analizar evidencia fisiopatogénica y epidemiológica, para identificar si el Fg como factor o indicador de riesgo es el vínculo perdido entre la enfermedad cardiovascular y los factores clásicos de riesgo.⁷

Estructura y fisiología

El Fg es una glucoproteína con peso molecular de 340 kDa,⁸ con una estructura de tres cadenas polipeptídicas (alfa, beta y gamma)⁹ que se sintetiza principalmente en el hígado¹⁰ y cuya principal función en la coagulación es transformarse por acción de la trombina en fibrina insoluble. Tiene una vida media de 100 horas (3 a 6 días) y los niveles plasmáticos de 150 a 450 mg/dL superan las concentraciones mínimas (50 a 100 mg/dL) requeridas para la hemostasis.⁴ Es una proteína de fase aguda conocida como factor I que como expresión de una respuesta inflamatoria puede incrementar 2 a 20 veces su valor normal. Durante esta respuesta se observan cifras anormales de Fg de 3 a 5 días, hasta que la inflamación remite y gradualmente retor-

na a su nivel basal.^{3,4,11} Tiene un catabolismo mediado por plasmina que al actuar sobre el Fg y la fibrina genera productos de degradación D y E que estimulan producción de macrófagos, interleucina - 6 y otros factores que activan hepatocitos e incrementan su síntesis.¹² Estos mecanismos son importantes para la regulación y modificaciones que se observan en la reacción de fase aguda.¹³

Patofisiología en la enfermedad cardiovascular

El Fg tiene una actividad importante en el proceso de inflamación, aterosclerosis y trombogénesis y aunque el conocimiento es incompleto, mecanismos como el aumento de la viscosidad sanguínea, agregación plaquetaria y trombosis pueden incrementar el riesgo cardiovascular. El Fg también modula la disfunción endotelial y promueve migración y proliferación de las células del músculo liso (*Fig. 1*).³

Inflamación

Experimentalmente se ha demostrado acúmulo de fibrina en tejidos con inflamación y existe una relación directa entre inflamación y reducción del Fg.^{3,4,14} Inicialmente este proceso es mediado por una interacción con leucocitos a través de sus receptores de superficie (moléculas de adhesión celular (MAC) -1 y alfa X beta 2). Estos monocitos y neutrófilos en su unión con el Fg pueden inducir específicamente a los receptores de las MAC -1.^{3,4,15,16} Esta habilidad de acoplamiento resulta de la maduración que ocurre en el receptor durante el proceso de diferenciación celular que

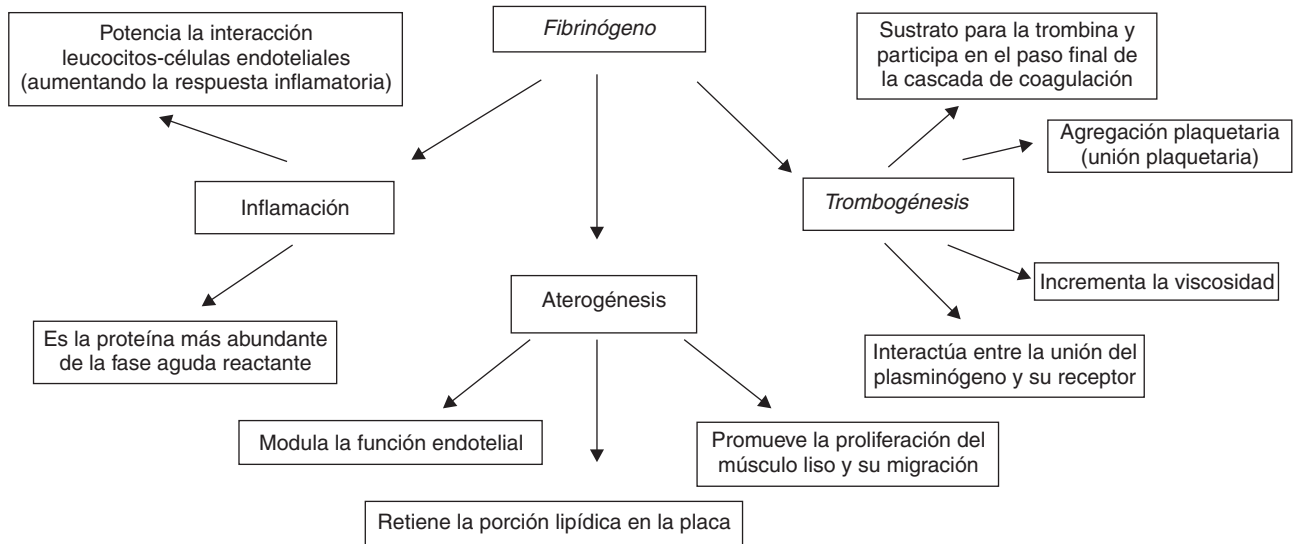


Fig. 1. Participación del fibrinógeno en los tres mecanismos más importantes de la patofisiología de la enfermedad cardiovascular: inflamación, aterogénesis y trombogénesis. Modificada de Kamath & Lip.⁴

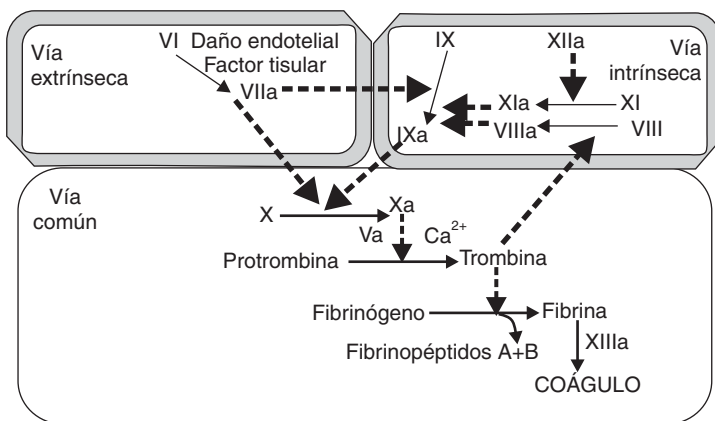


Fig. 2. Se observan las tres vías de la cascada de coagulación. Las flechas continuas representan el paso de un factor inactivo a uno activo y las punteadas la activación de un factor por otro.

facilita la respuesta quimiotáctica, con la particularidad de que el sitio de interacción del receptor con el Fg no es compartido por ninguna otra integrina.^{17,18} Los mecanismos que inducen los cambios proinflamatorios en los leucocitos son el aumento de calcio intracelular y un incremento en la expresión de marcadores de activación de neutrófilos. Este proceso incrementa la fagocitosis, toxicidad mediada por anticuerpos y retraso en la apoptosis.¹⁹

El Fg se une a la molécula de adhesión intercelular - 1 (ICAM-1) y potencia la interacción entre monocitos y células endoteliales,^{3,4,20,21} regu-

la e incrementa las concentraciones de ICAM - 1 sobre la superficie de las células endoteliales, fortalece la adhesión de leucocitos,²² contribuye a la agregación plaquetaria y su interacción con ICAM - 1 se asocia con proliferación celular.²³ Toda esta evidencia establece su importancia como mediador célula - célula y su participación en el proceso de adhesión e inflamación.⁴

Aterogénesis

En este proceso la fibrina participa y contribuye al crecimiento de la placa y ^{3,4,24,25} el Fg y sus metabolitos inducen disfunción endotelial por mecanismos como: 1) liberación de mediadores vasoactivos por su unión a las células endoteliales,²⁶ 2) modulación de la permeabilidad y migración de estas células reforzando su depósito en el espacio subendotelial, 3) promoción para la proliferación y quimiotaxis del músculo liso y 4) proporción de superficie de absorción para acumulación extracelular de lipoproteínas de baja densidad, que facilita su transferencia a los macrófagos, mecanismo fundamental en la formación de células espumosas.^{3,4,27}

Trombosis

El daño endotelial mediado por ruptura o erosión, expone al factor tisular, el cual activa la vía extrínseca de la cascada de coagulación a través del factor VII. El contacto de la sangre con la lesión endotelial inicia la vía intrínseca por activación del factor XII y la agregación plaqueta-

ria. Considerando en el inicio la inestabilidad de un trombo predominantemente plaquetario, la activación de la cascada es un proceso imprescindible (Fig. 2).⁴

La contribución del Fg en la enfermedad arterial coronaria (EAC) se explica por su actividad en la parte final de la cascada de coagulación y su participación en la agregación plaquetaria y en la formación de un trombo rico en plaquetas y/o fibrina. **Agregación plaquetaria y trombosis:** el Fg se une al receptor de superficie plaquetaria IIb/IIIa y origina la formación de un trombo mediante la activación y agregación plaquetaria.²⁸

Formación del trombo de fibrina: Es el precursor de trombosis mural y a través de una red de fibrina firme y rígida participa directamente en el tamaño, estructura y remodelación del trombo.²⁹ También interfiere en la unión del plasminógeno con su receptor, lo que modifica desfavorablemente la fibrinólisis endógena e induce una menor remodelación del trombo.^{3,30}

Viscosidad de la sangre: el Fg es el mayor determinante de la agregación eritrocitaria y de la viscosidad de la sangre, su incremento interfiere con la microcirculación y por la velocidad de fricción produce daño endotelial y trombosis.^{31,32}

Factores que modifican el fibrinógeno

Además de la relación que se ha demostrado entre los niveles de Fg y riesgo cardiovascular,^{33,34} algunos factores endógenos o exógenos pueden modificar su nivel (Tabla I).⁴

Factores endógenos

Genéticos

Las variaciones plasmáticas del Fg parecen estar reguladas por polimorfismos (20% a 51%)^{35,36} y se encuentra formado por tres cadenas estructurales: gamma, alfa y beta codificadas por tres genes en el cromosoma 4 en el locus 4q23-q32³⁷ y (Fig. 3) su síntesis se regula por el polimorfismo de cadena β .³⁸

Aunque varios polimorfismos en el promotor -455 G/A, -148 C/T, BclI, TaqI, -854 G/A, R448K tienen relación estrecha con el incremento plasmático del Fg y la EAC,^{35,39-41} específicamente el polimorfismo -455 G/A se asocia con mayores niveles de FG y con un mayor riesgo de trombosis (40%).³⁹ Los valores más elevados de Fg se observan en pacientes con el gen homocigoto -455AA (390 mg/dL) en relación con el heterocigoto -455GA (320 mg/dL) y homocigoto -455GG. (310 mg/dL) (p < 0.05) En individuos con el alelo -455A podría existir un estado de hipercoagulabilidad y una fuerte respuesta de fase aguda como expresión fisiopatológica para progresión de la aterosclerosis coronaria.⁴²⁻⁴⁴

El polimorfismo BclI incrementa dos veces el riesgo de infarto (OR 2.4; 95% CI 1.3-4.6) y de eventos adversos cardiovasculares.^{3,43,44} En presencia del genotipo B1B1 se han observado niveles de Fg de 274 mg/dL, en heterocigotos de 298 mg/dL y con el genotipo B2B2 de 369 mg/dL.^{35,45} Sin embargo, ningún estudio ha demostrado una relación entre polimorfismos, (TaqI, Bcl I, -455G/A y SacI) niveles de Fg y EAC.⁴⁶ Por otra parte, considerando la interacción entre gen-medio ambiente, los polimorfismos codificados por la cadena $\beta\beta$ del Fg parecen influir en la respuesta individual al tabaquismo.⁴⁷

Factores exógenos

En la Tabla I se resumen todos los factores que pueden modificar los niveles de Fg.⁴⁸ El estudio PRIME realizado en 10,500 individuos sanos (50-59 años) demostró una relación estrecha entre niveles elevados de Fg con edad, índice de masa corporal, cintura, tabaquismo, diabetes, LDL, HDL, menor consumo de alcohol, nivel de educación y ejercicio.⁴⁹

Tabla I. Factores endógenos y exógenos que modifican los niveles de fibrinógeno.

Aumentan	Disminuyen
Factores endógenos	
GENÉTICOS	
Polimorfismos -455G/A -148C/T, Bcl1, 854G/A Arg448Lis, R/K488	?
Factores exógenos	
Sexo femenino Raza negra Edad avanzada LDL. colesterol elevados HDL disminuida Embarazo Menopausia Diabetes mellitus Hipertensión arterial Índice masa corporal > 30 Infecciones: <i>Clamydia</i> , <i>H. pylori</i> Tabaquismo Anticonceptivos orales Invierno Ejercicio intenso Consumo de alcohol > 60 g al día	Sexo masculino Raza blanca LDL y colesterol disminuidos HdL elevada Terapia de reemplazo hormonal Hepatitis crónica Bajar de peso

Sexo y edad

Aunque algunos datos sugieren que independientemente de la edad, embarazo y uso de anticonceptivos orales, el Fg se encuentra más elevado en el sexo femenino que en el masculino,⁵⁰⁻⁵⁴ sin embargo, estos resultados son controversiales.⁵² El incremento del Fg en relación con la edad pudiera atribuirse más a una deficiencia orgánica para disponer del Fg circulante que a un aumento en su síntesis.^{50,52,55-57}

Índice de masa corporal

En ambos sexos existe una correlación directamente proporcional con los niveles de Fg y el índice de masa corporal,^{50,56,58} observándose los niveles más elevados con índices $> 30 \text{ kg/m}^2$.⁵⁹ La disminución del Fg mediante reducción del peso corporal sugiere que la obesidad asociada a hiperfibrinogenemia podría tener un impacto similar al de los factores de riesgo tradicionales y que el control del peso y por consiguiente del Fg, podría reducir mortalidad por enfermedades cardiovasculares y tromboembólicas.^{58,60}

Síndrome metabólico

Su definición clásica incluye por lo menos tres de los siguientes indicadores: índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$, lipoproteínas de alta densidad $< 1.13 \text{ mmol/L}$, triglicéridos $\geq 1.80 \text{ mmol/L}$, glucosa $\geq 5.5 \text{ mmol/L}$ y tensión arterial diastólica $\geq 90 \text{ mm Hg}$.⁶¹ En este síndrome se han demostrado mayores niveles de Fg ($300.2 \pm 3.0 \text{ mg/dL}$) en relación con controles, (285.1 ± 1.9 $p = 0.01$) por lo que considerando la fisiopatología de la EAC, la hiperfibrinogenemia u otro indicador de inflamación podrían ser el componente olvidado de este síndrome.⁶²

Ejercicio físico

Ocasional

En hombres jóvenes (26.6 ± 3.6 años) sometidos a esfuerzo máximo y submáximo se han demostrado cambios en el volumen plasmático del Fg de 266.3 ± 14.5 a $222.2 \pm 23.9 \text{ mg/dL}$ y de 239.5 ± 45.4 a $209.7 \pm 42.4 \text{ mg/dL}$ respectivamente.⁶³ Aunque otros estudios no han podido reproducir estos resultados, existe evidencia que el ejercicio mejora la fibrinólisis al incrementar el activador tisular del plasminógeno y disminuir su inhibidor.⁶⁴ Sin embargo, esta diferencia podría atribuirse a la heterogeneidad observada en las poblaciones, protocolos de ejercicio, procesamiento de pruebas y métodos para determinar el Fg.^{65,66}

Regular

Este tipo de ejercicio en comparación con el de fin de semana reduce significativamente morbilidad y mortalidad cardiovascular, riesgo de cardiopatía isquémica (15%) y niveles de Fg.⁶⁷⁻⁶⁹ Un programa constante podría disminuir el riesgo de EAC a través de una disminución del Fg.⁴

Períodos estacionales

En la época invernal la mayor incidencia de infarto con elevación del ST se ha atribuido a vasoconstricción coronaria y posibles infecciones,⁷⁰⁻⁷² sin embargo deben ser considerados otros mecanismos de trombosis como factores hemostáticos, disfunción endotelial e inflamación. En esta época se ha demostrado en pacientes > 75 años⁷³ niveles de Fg $> 350 \text{ mg/dL}$ en comparación con el verano ($< 295 \text{ mg/dL}$, $p < 0.00001$).⁷²

Factores socioeconómicos

Aunque no existe un claro mecanismo, evidencias recientes sugieren que la relación inversa entre el estado socioeconómico y la EAC podría explicarse en parte por diferentes niveles de Fg.⁷⁴ Al analizar en adultos de ambos sexos el medio socioeconómico en la infancia (altura de adulto, clase social del padre y educación) se demostró una relación inversa con los niveles de Fg. En el grupo con el estado socioeconómico bajo (calidad del empleo) se observaron los niveles más elevados de Fg con una diferencia de 220 mg/dL (95% CI 0.13-0.31) para el género masculino y 370 mg/dL (CI 0.18-0.56) para el femenino ($p < 0.0001$).⁷⁵

Estado hormonal

Los anticonceptivos orales a través del aumento de estrógenos incrementa significativamente los niveles de Fg^{56,76} y cuando éstos se suspenden las cifras de Fg se normalizan en los siguientes tres meses.⁷⁷ La menopausia tiene un efecto independiente sobre los niveles de esta proteína⁷⁸ y durante el climaterio la hiperfibrinogenemia aumenta el riesgo de EAC (40%) en comparación con premenopáusicas de la misma edad.⁷⁹ Aunque el tratamiento sustitutivo parece conferir un efecto protector al disminuir viscosidad plasmática y Fg,^{80,81} otros datos sugieren que el Fg se incrementa o no se modifica.^{82,83} La inconsistencia demostrada entre Fg, EAC y terapia hormonal sustitutiva

podría atribuirse a la heterogeneidad de la población y tratamiento utilizado, por lo que muchas interrogantes se encuentran en espera de evidencias que emanen de estudios bien diseñados.⁴

Tabaquismo

La forma activa o pasiva se asocia estrechamente con hiperfibrinogenemia, por lo que éste podría ser otro mecanismo importante en la génesis multifactorial de eventos cardiovasculares adversos asociados a este hábito.^{84,85} Por cada cigarrillo diario el Fg incrementa 35 mg/dL⁵² y en 10 años, independientemente del sexo, el riesgo cardiovascular crece exponencialmente con los niveles de Fg. (180 a 450 mg/dL).⁸⁶ En fumadores pasivos del sexo femenino se han demostrado rangos de Fg más altos (86 a 120 mg/dL) en relación a controles. Estos valores corresponden aproximadamente a un 40% o 60% de lo observado en fumadores activos.⁸⁷

Los niveles de Fg más elevados se observan en pacientes con infarto y tabaquismo activo (24 horas previas) en relación con grupos que no fumaron.⁸⁸ Un efecto similar se ha observado en fumadores crónicos (22.7 ± 1.3 mg/kg), en comparación con no fumadores. (16.0 ± 1.3 mg/kg, $p < 0.01$). Posterior a la suspensión del hábito (dos semanas) se ha observado una disminución importante del Fg en relación con los valores iniciales.⁸⁹ El mecanismo por el cual el tabaquismo incrementa los niveles de Fg se atribuye a una reacción inflamatoria en bronquios, alvéolos y vasos pulmonares⁹⁰ con liberación de citocinas (interleucinas – 6) que activan su producción hepática.⁹¹⁻⁹³

Infecciones

Se ha observado una relación directa con infecciones, (*Helicobacter pylori* y *Chlamidia pneumoniae*)^{94,95} niveles elevados de Fg y mayor riesgo de EAC. También se han demostrado en pacientes con infarto cerebral, hipertensión y EAC anticuerpos contra *C. pneumoniae*.⁹⁵⁻⁹⁷ Aunque no es claro el mecanismo por el cual estos microorganismos modifican el riesgo cardiovascular, infecciones agudas o crónicas podrían aumentar las proteínas de fase aguda, incluyendo al Fg.^{98,99} Han fallado estudios que intentan establecer una relación entre infección, EAC y Fg, por lo que esta hipótesis se encuentra en espera de mayor evidencia.^{97,100-103}

Evidencia epidemiológica entre enfermedad arterial coronaria y fibrinógeno

Estudios longitudinales

Northwick Park Heart

Datos obtenidos en los últimos años establecen al Fg como variable independiente de riesgo para EAC.⁴ La primera evidencia emana de este estudio¹⁰⁴ que incluyó 1,511 masculinos de raza blanca con un seguimiento de 7 a 13 años. El Fg fue factor de riesgo mayor para EAC y tuvo, independientemente de la edad, mayor valor predictivo para infarto que el colesterol.¹⁰⁵

Gothenburg

Este estudio se realizó a mediados de los años ochenta y analizó variables como Fg, tensión arterial, colesterol y tabaquismo en un seguimiento de 13.5 años. El Fg fue la variable independiente de riesgo más importante para infarto a corto¹⁰⁶ y mediano plazo (7.3 años).¹⁰⁷

PROCAM

Durante dos años examinó individuos del sexo masculino sin historia de EAC. Los pacientes con enfermedad cardiovascular tuvieron niveles de Fg en el tercil superior.¹⁰⁸ Dos importantes estudios subsecuentes, Caerphilly y Speedwell, confirmaron estos resultados y establecieron al Fg como factor de riesgo independiente.¹⁰⁹

Framingham

En individuos de ambos sexos estableció en un seguimiento de 14 años que el riesgo de EAC incrementa directamente con las concentraciones de Fg.¹¹⁰ Sin embargo, por la época en la que el estudio se realizó no se obtuvieron en forma sistemática determinaciones de LDL o si esto se hizo no se utilizaron métodos apropiados.

GRIPS

Este estudio cuantificó variables como LDL, HDL, Fg, edad, tabaquismo, diabetes, tensión arterial y lipoproteínas. Modelos de regresión univariado y múltiple establecieron al Fg como fuerte predictor de EAC.¹¹¹ Estudios prospectivos sugieren que un Fg en el cuartil superior (> 560 mg/dL) incrementa el riesgo de infarto o enfermedad vascular cerebral aguda de 1.8 a 4.1 veces en relación al cuartil inferior³⁴ (< 350 mg/dL).

Tabla II. Estudios epidemiológicos sobre Fg y efectos adversos.

Estudio	No.	Sexo	Edad	Nivel Fg sin CI	Nivel Fg con CI	P	Número eventos	Objetivos finales	Nivel Fg
NPHS ¹⁰⁵	1,511	M	40 - 64	290	315	< 0.001	12	Ninguno	290
								Muerte CV	310
								CI no fatal	320
								CI objetivo final	320
								Otras muertes	290
Framingham ¹³⁸	1,315	M, F	47 - 79	291		40	16 eventos/1000/ año	< 270	
							18 eventos/1,000/año	270-310	
							26 eventos/1,000/año	> 310	
Gotenburg ¹⁰⁶	792	M	54	330	360	< 0.001	13	Ninguno	330
								AMI	360
								EVC	370
								Otras muertes	330
Leigh ¹³⁹	297	M	40 - 69	313	392	< 0.001	40	Ninguno	300
								AMI	400
PROCAM ¹⁴⁰	2,187	M	40 - 65	262	286	< 0.01	15	Ninguno	
Copenhagen ¹⁴¹	438	-	-	273				Cualquier evento	
Caerphilly ¹⁴²	134	M	45 - 63	360			25	Ninguno	370
Speedwell ¹⁴³	226	M	45 - 63	297	287	NS	25	Ninguno	370
								CI	410
MHS ¹⁴⁴	—	—	—	—	—	—	15	Ninguno	260
								Cualquier evento	330
GRIPS ¹⁴⁵	—	M	40 - 60	—	—	—	10	Ninguno	370
								IAM	400

Grav: gravimetría; Espect: espectrofotometría; Nefe: nefebimetría

Estudios transversales MONICA y Scottish Heart Health

El primero demostró en fumadores de ambos sexos un incremento significativo del Fg¹¹² y en el segundo se observaron las cifras más altas de Fg en fumadores, sexo femenino, > 65 años, obesos e hipercolesterolémicos. El consumo de alcohol tuvo una relación inversa con los niveles de esta proteína.¹¹³

ARIC

Hasta nuestro conocimiento es el estudio transversal más importante que ha tratado de correlacionar factores hemostáticos con EAC. Resultados controlados sugieren que las cifras más elevadas de Fg se observan en individuos de raza negra y sexo femenino.¹¹⁴

A través de estudios epidemiológicos en masculinos de 40 a 65 años se ha demostrado el impacto del valor predictivo del Fg para eventos coronarios.¹¹⁵ En Escoceses, cifras elevadas fueron un factor de riesgo para EAC¹¹⁶ y en población japonesa-americana se asoció con mayor mortalidad.¹¹⁷ Estos resultados se han reproducido en población norteamericana¹¹⁸ y en españoles con SCA sin necrosis miocárdica.¹¹⁹

En la *Tabla II* se resumen los resultados de los estudios más importantes que han tratado de identificar el significado del Fg en el escenario de la EAC. No obstante la heterogeneidad en los grupos de estudio, variabilidad en el seguimiento, diferentes objetivos y métodos de análisis,³ la evidencia actual sugiere al Fg como un importante factor de riesgo independiente. Sin embargo, al derivar todo este conocimiento de estudios europeos y norteamericanos, surge la necesidad en nuestro medio de identificar su asociación con EAC e intentar establecer si es un factor o indicador de riesgo cardiovascular.

Eventos adversos

En SCA sin elevación del ST y sin necrosis miocárdica cifras elevadas de Fg se relacionan con mayor incidencia de isquemia refractaria, mortalidad y arritmias ventriculares. Para mortalidad cardiovascular el tercil superior (375 mg/dL) ha demostrado una sensibilidad y especificidad del 70%.¹²⁰ Al analizar el valor predictivo del Fg y de la proteína C reactiva en este grupo no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa. Este estudio demostró en los grupos que se distribuyeron en el tercil inferior, medio o superior (338 mg/dL a 400 mg/dL) ma-

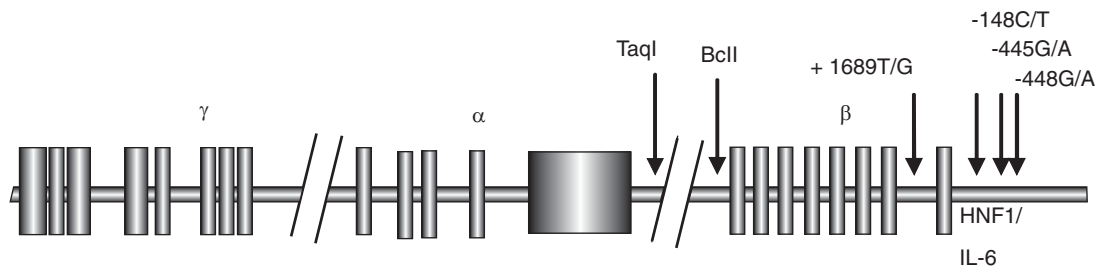


Fig. 3. Se observan los tres genes que dan lugar a las cadenas de la glucoproteína alfa (α), beta (β) y gamma (γ) así como los polimorfismos más frecuentes e importantes relacionados con los niveles del Fg y enfermedad cardiovascular.⁸

por incidencia de eventos cardiovasculares adversos e infarto con una tasa de mortalidad progresiva¹²¹ (5.4%, 12% y 19%).

Un Fg > 383 mg/dL en poblaciones sin EAC ha demostrado mayor incidencia de eventos cardiovasculares, hipertrofia ventricular, enfermedad arterial y disfunción ventricular, lo que confirma al Fg como un factor independiente para eventos cardiovasculares por daño a órgano blanco.¹²² El estudio ECAT incluyó individuos con EAC y demostró que un Fg anormal, aun en el límite superior, fue un importante indicador de riesgo cardiovascular.¹²³ Evidencias recientes sugieren que el Fg es un factor predictivo importante para mortalidad cardiovascular o de cualquier otro origen, superando a la hipertensión arterial e hipercolesterolemia.¹²⁴

En población japonesa-americana con bajo riesgo para EAC los niveles elevados de Fg demostraron ser indicadores de riesgo y predictores de mortalidad global. Esto se atribuyó en parte a su participación en el proceso sostenido de inflamación y disfunción endotelial.¹¹⁷ Aunque la asociación de cifras elevadas de Fg y homocisteína triplica el riesgo de mortalidad, no se ha demostrado una interacción significativa.¹²⁵

Terapéuticas que podrían modificar las cifras de fibrinógeno

Fibratos

Derivados del ácido fibríco en roedores reduce los niveles de Fg, lo que sugiere que podría estar regulado por el receptor alfa activado por un proliferador de peroxisomas.¹²⁶ El fenofibrato en pacientes con hiperlipidemia disminuye las concentraciones de IL-6, PCR y Fg posiblemente a través de la activación de este receptor.¹²⁷ Sin embargo, en otros estudios a pesar de que el colesterol y los triglicéridos disminuyeron con clofibrato y dieta, el nivel del Fg no se modificó.¹²⁸

Estatinas

Su efecto sobre el Fg no se conoce y la evidencia es escasa. Un estudio aleatorizado que estudió cinco estatinas no demostró cambios significativos a tres meses de seguimiento.¹²⁹

Hipoglucemiantes

En pacientes con EAC sin diabetes mellitus la rosiglitazona reduce significativamente la activación endotelial celular y los reactantes de fase aguda, incluyendo Fg.¹³⁰ Aunque este medicamento podría estabilizar la placa, atenuar la disfunción endotelial y reducir el Fg, se requiere mayor evidencia.

Terapia hormonal

Como se discutió previamente, los anticonceptivos orales con concentraciones altas de estrógenos incrementan los niveles de Fg^{56,76} y al suspenderlos sus valores se normalizan.⁷⁷ La terapia hormonal de reemplazo (estrógenos con progestágenos o estrógenos solos) reduce las cifras de Fg y la viscosidad plasmática, lo que podría ofrecer un efecto protector para EAC.^{78,80}

Ácido acetilsalicílico

Los reportes clínicos que estudian el impacto a corto y largo plazo no han demostrado cambios significativos en la concentración plasmática, pero estos estudios carecen de poder estadístico para establecer si existe o no algún efecto benéfico.¹¹⁵

Óxido nítrico

Sobre el Fg parece inhibir la adhesión y agregación plaquetaria estableciendo un efecto anti-trombótico al impedir la unión del Fg con la membrana plaquetaria. Aunque algunos vasodilatadores coronarios estimulan en forma indirecta la producción de óxido nítrico no hay evidencia que demuestre su utilidad.¹³¹⁻¹³³

Heparinas

En SCA con y sin elevación del ST dosis bajas de heparina durante seis meses disminuyeron significativamente los valores del Fg en relación al control.¹³⁴ En presencia de niveles elevados de Fg y de otros reactantes de fase aguda se ha demostrado mayor resistencia a heparinas no-fraccionadas y de bajo peso molecular. Esto se ha atribuido a una mayor adhesión no específica de las heparinas a glucoproteínas ricas en histidina, vitronectina, fibronectina, lipoproteínas, factor plaquetario 4 y proteínas plasmáticas. Estas interacciones no específicas limitan la cantidad de heparina disponible en su unión con la antitrombina, lo que disminuye considerablemente su efecto anticoagulante.^{135,136} Toda esta evidencia sugiere que en presencia de niveles elevados de Fg, la dosis estándar de heparina no-fraccionada o de bajo peso molecular posiblemente requieren un nuevo análisis.

Terapia fibrinolítica

En SCA con elevación del ST la ausencia de un estado lítico (Fg < 100 mg/dL) 90 minutos después de administrar anistreplasa tuvo un alto valor predictivo para fracaso terapéutico.¹³⁷ Por la participación del Fg en la función endotelial, trombosis e inflamación, un estado de hiperfibrinogenemia podría ser un mecanismo más y/o un indicador de riesgo para un fenómeno de trombo-resistencia, sin embargo en este ámbito la evidencia es reducida. En pacientes con infarto agudo y comportamiento clínico similar, la presencia de leucocitos > 10,000 (indicador de inflamación) tuvo relación directa con fracaso de la terapia fibrinolítica por perfusión epicárdica y miocárdica subóptima y mala evolución.¹⁴⁶

Consideraciones

1. Las variaciones plasmáticas del Fg están reguladas por polimorfismos genéticos y factores exógenos.
2. Los niveles elevados de FG se asocian con eventos cardiovasculares adversos y tienen

un valor predictivo para mortalidad igual o mayor a la hipertensión arterial e hipercolesterolemia.

3. Evidencia obtenida de meta-análisis sugieren que la proteína C – reactiva, leucocitos (> 10,000) y Fg (> 350 mg/dL) son factores de riesgo cardiovascular establecidos.¹⁴⁷
4. Aunque no existe un nivel de corte estándar internacional, la determinación de Fg podría recomendarse en individuos con riesgo alto para EAC, considerando que cifras > 300 mg/dL tienen un alto valor predictivo de riesgo.³ Este grupo podría beneficiarse con una prevención primaria o secundaria más intensa.
5. Por su relación con inflamación, trombosis, trombo-resistencia, retrombosis y eventos cardiovasculares adversos el Fg podría ser importante para estratificar riesgo en SCA.
6. El Fg podría ser el elemento olvidado en la definición del síndrome metabólico, por lo que éste u otro marcador de inflamación deberán ser considerados.
7. La evidencia limitada en Latinoamérica sugiere la necesidad de realizar estudios para identificar el papel del Fg como un factor o indicador de riesgo cardiovascular, así como determinar en poblaciones bien definidas el valor normal, riesgo cardiovascular y si alguna acción terapéutica modifica los valores plasmáticos. En nuestro medio se encuentra subevaluado.

Conclusión

El análisis de los estudios revisados sugiere fuertemente que el Fg es un importante e independiente indicador de riesgo cardiovascular asociado a factores de riesgo convencionales y polimorfismos genéticos. No obstante, es necesario determinar si el Fg se encuentra involucrado o no en la causalidad de la aterotrombosis y en la génesis de eventos cardiovasculares. Mientras esta interrogante y otras esperan una respuesta el Fg emerge como un promisorio indicador adicional de riesgo cardiovascular.

Referencias

1. LIBBY P: *Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes*. Circulation 2001; 104: 365-372.
2. ROSS R: *Atherosclerosis-an inflammatory disease*. N Engl J Med 1999; 340: 115-126.
3. KOENIG W: *Fibrin (ogen) in cardiovascular disease: an update*. Thromb Haemost 2003; 89: 601-609.
4. KAMATH S, LIP GY: *Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants*. QJM 2003; 96: 711-729.

5. YOUNG E, PRINS M, LEVINE MN, HIRSH J: *Heparin binding to plasma proteins, an important mechanism for heparin resistance*. *Thromb Haemost* 1992; 67: 639-643.
6. COHEN M, ARJOMAND H, POLLACK CV JR: *The evolution of thrombolytic therapy and adjunctive antithrombotic regimens in acute ST-segment elevation myocardial infarction*. *Am J Emerg Med* 2004; 22: 14-23.
7. 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: 1634-1638.
8. DOOLITTLE RF, SPRAGGON G, EVERSE SJ: *Three-dimensional structural studies on fragments of fibrinogen and fibrin*. *Curr Opin Struct Biol* 1998; 8: 792-798.
9. HERRICK S, BLANC-BRUDE O, GRAY A, LAURENT G: *Fibrinogen*. *Int J Biochem Cell Biol* 1999; 31: 741-46.
10. HAIDARIS PJ, FRANCIS CW, SPORN LA, ARVAN DS, COLLICHO FA, MARDER VJ: *Megakaryocyte and hepatocyte origins of human fibrinogen biosynthesis exhibit hepatocyte-specific expression of gamma chain-variant polypeptides*. *Blood* 1989; 74: 743-750.
11. ROSENSON RS: *Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism*. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 933-940.
12. BAUMANN H, RICHARDS C, GAULDIE J: *Interaction among hepatocyte-stimulating factors, interleukin 1, and glucocorticoids for regulation of acute phase plasma proteins in human hepatoma (HepG2) cells*. *J Immunol* 1987; 139: 4122-4128.
13. ESPINOSA RA: *Grupo FRICVE. [Fibrinogen: cardiovascular risk factor]*. *Invest Clin* 2002; 43: 291-301.
14. McRITCHIE DI, GIROTTI MJ, GLYNN MF, GOLDBERG JM, ROTSTEIN OD: *Effect of systemic fibrinogen depletion on intraabdominal abscess formation*. *J Lab Clin Med* 1991; 118: 48-55.
15. ALTIERI DC, BADER R, MANNUCCI PM, EDGINGTON TS: *Oligospecificity of the cellular adhesion receptor Mac-1 encompasses inducible recognition specificity for fibrinogen*. *J Cell Biol* 1988; 107: 1893-1900.
16. COLMAN RW: *Interactions between the contact system, neutrophils and fibrinogen*. *Adv Exp Med Biol* 1990; 281: 105-120.
17. ALTIERI DC, AGBANYO FR, PLESCIA J, GINSBERG MH, EDGINGTON TS, PLOW EF: *A unique recognition site mediates the interaction of fibrinogen with the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18)*. *J Biol Chem* 1990; 265: 12119-12122.
18. FORSYTH CB, SOLOVJOV DA, UGAROVA TP, PLOW EF: *Integrin alpha (M) beta (2)-mediated cell migration to fibrinogen and its recognition peptides*. *J Exp Med* 2001; 193: 1123-1133.
19. RUBEL C, FERNANDEZ GC, DRAN G, BOMPADRE MB, ISTURIZ MA, PALERMO MS: *Fibrinogen promotes neutrophil activation and delays apoptosis*. *J Immunol* 2001; 166: 2002-2010.
20. VAN DE STOLPE A, JACOBS N, HAGE WJ, TERTOOLEN L, VAN KOOYK Y, NOVAKOVA IR, ET AL: *Fibrinogen binding to ICAM-1 on EA.hy 926 endothelial cells is dependent on an intact cytoskeleton*. *Thromb Haemost* 1996; 75: 182-189.
21. DUPERRAY A, LANGUINO LR, PLESCIA J, McDOWALL A, HOGG N, CRAIG AG, ET AL: *Molecular identification of a novel fibrinogen binding site on the first domain of ICAM-1 regulating leukocyte-endothelium bridging*. *J Biol Chem* 1997; 272: 435-441.
22. HARLEY SL, STURGE J, POWELL JT: *Regulation by fibrinogen and its products of intercellular adhesion molecule-1 expression in human saphenous vein endothelial cells*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 652-658.
23. Gardiner EE, D'Souza SE: *A mitogenic action for fibrinogen mediated through intercellular adhesion molecule-1*. *J Biol Chem* 1997; 272: 15474-15480.
24. SMITH EB: *Fibrinogen, fibrin and fibrin degradation products in relation to atherosclerosis*. *Clin Haematol* 1986; 15: 355-370.
25. LEVENSON J, GIRAL P, RAZAVIAN M, GARIEPY J, SIMON A: *Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1263-1268.
26. HICKS RC, GOLLEDGE J, MIR-HASSEINE R, POWELL JT: *Vasoactive effects of fibrinogen on saphenous vein*. *Nature* 1996; 379: 818-820.
27. RETZINGER GS, DEANGLIS AP, PATUTO SJ: *Adsorption of fibrinogen to droplets of liquid hydrophobic phases. Functionality of the bound protein and biological implications*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1948-1957.
28. SCHNEIDER DJ, TAATJES DJ, HOWARD DB, SOBEL BE: *Increased reactivity of platelets induced by fibrinogen independent of its binding to the IIb-IIIa surface glycoprotein: a potential contributor to cardiovascular risk*. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 261-266.
29. FATAH K, HAMSTEN A, BLOMBACK B, BLOMBACK M: *Fibrin gel network characteristics and coronary heart disease: relations to plasma fibrinogen concentration, acute phase protein, serum lipoproteins and coronary atherosclerosis*. *Thromb Haemost* 1992; 68: 130-135.
30. MONTALESCOT G, COLLET JP, CHOUSSAT R, THOMAS D: *Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease*. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl H): H11-17.
31. KOENIG W, HOMBACH V, ERNST E, SUND M, MRAZ W, KEIL U: *Plasma viscosity as a cardiovascular risk factor*. *Circulation* 1992; 86: 1045.
32. KOENIG W, ERNST E: *The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis*. *Atherosclerosis* 1992; 94: 93-107.

33. ERNST E: *Fibrinogen as a cardiovascular risk factor—interrelationship with infections and inflammation*. Eur Heart J 1993; 14(Suppl K): 82-87.
34. ERNST E, RESCH KL: *Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature*. Ann Intern Med 1993; 118: 956-63.
35. HUMPHRIES SE, COOK M, DUBOWITZ M, STIRLING Y, MEADE TW: *Role of genetic variation at the fibrinogen locus in determination of plasma fibrinogen concentrations*. Lancet 1987; 1: 1452-1455.
36. HAMSTEN A, ISELIUS L, DE FAIRE U, BLOMBACK M: *Genetic and cultural inheritance of plasma fibrinogen concentration*. Lancet 1987; 2: 988-991.
37. KANT JA, FORNACE AJ, JR, SAXE D, SIMON MI, MCBRIDE OW, CRABTREE GR: *Evolution and organization of the fibrinogen locus on chromosome 4: gene duplication accompanied by transposition and inversion*. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 2344-2348.
38. YU S, SHER B, KUDRYK B, REDMAN CM: *Fibrinogen precursors. Order of assembly of fibrinogen chains*. J Biol Chem 1984; 259: 10574-10581.
39. THOMAS AE, GREEN FR, KELLEHER CH, WILKES HC, BRENNAN PJ, MEADE TW, ET AL: *Variation in the promoter region of the beta fibrinogen gene is associated with plasma fibrinogen levels in smokers and non-smokers*. Thromb Haemost 1991; 65: 487-490.
40. LACOVIELLO L, VISCHETTI M, ZITO F, BENEDETTA DONATI M: *Genes encoding fibrinogen and cardiovascular risk*. Hypertension 2001; 38: 1199-1203.
41. FELLOWES AP, BRENNAN SO, GEORGE PM: *Identification and characterization of five new fibrinogen gene polymorphisms*. Ann NY Acad Sci 2001; 936: 536-541.
42. DE MAAT MP, KASTELEIN JJ, JUKEMA JW, ZWINDERMAN AH, JANSEN H, GROENEMEIER B, ET AL: *-455G/A polymorphism of the beta-fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men: proposed role for an acute-phase reaction pattern of fibrinogen*. REGRESS group. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 265-271.
43. BEHAGUE I, POIRIER O, NICAUD V, EVANS A, ARVEILER D, LUC G, ET AL: *Beta fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction*. The ECTIM Study. Etude Cas-Témoins sur l'Infarctus du Myocarde. Circulation 1996; 93: 440-449.
44. SCARABIN PY, BARA L, RICARD S, POIRIER O, CAMBOU JP, ARVEILER D, ET AL: *Genetic variation at the beta-fibrinogen locus in relation to plasma fibrinogen concentrations and risk of myocardial infarction*. The ECTIM Study. Arterioscler Thromb 1993; 13: 886-891.
45. BERG K, KIERULF P: *DNA polymorphisms at fibrinogen loci and plasma fibrinogen concentration*. Clin Genet 1989; 36: 229-35.
46. CONNOR JM, FOWKES FG, WOOD J, SMITH FB, DONNAN PT, LOWE GD: *Genetic variation at fibrinogen loci and plasma fibrinogen levels*. J Med Genet 1992; 29: 480-482.
47. 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 9,127 individuals based on the Copenhagen City Heart Study*. J Clin Invest 1997; 99: 3034-3039.
48. FOLSOM AR: *Fibrinogen and cardiovascular risk markers*. Blood Coagul Fibrinolysis 1999; 10(Suppl 1): S13-16.
49. 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 10,500 male participants in a prospective study of myocardial infarction—the PRIME Study*. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Thromb Haemost 1998; 80: 749-756.
50. KROBOT K, HENSE HW, CREMER P, EBERLE E, KEIL U: *Determinants of plasma fibrinogen: relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age, and sex. Results from the second MONICA Augsburg survey 1989-1990*. Arterioscler Thromb 1992; 12: 780-788.
51. PRISCO D, FEDI S, BRUNELLI T, CELLAI AP, HAGI MI, GIANNI R, ET AL: *Fibrinogen and factor VIIag in healthy adolescents: the Floren-teen (Florence teenager) Study*. Thromb Haemost 1996; 75: 778-781.
52. TARALLO P, HENNY J, GUEGUEN R, SIEST G: *Reference limits of plasma fibrinogen*. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1992; 30: 745-751.
53. LAHARRAGUE PF, CAMBUS JP, FILLOLA G, CORBERAND JX: *Plasma fibrinogen and physiological aging*. Aging 1993; 5: 445-449.
54. GIANSANTE C, FIOTTI N, CATTIN L, DA COL PG, CALABRESE S: *Fibrinogen, D-dimer and thrombin-antithrombin complexes in a random population sample: relationships with other cardiovascular risk factors*. Thromb Haemost 1994; 71: 581-586.
55. ISHIKAWA S, KARIO K, NAGO N, KAYABA K, HIRAOKA J, MATSUO H, ET AL: *Factor VII and fibrinogen levels examined by age, sex, and other atherosclerotic risk factors in a Japanese population*. The Jichi Medical School Cohort Study. Thromb Haemost 1997; 77: 890-893.
56. BALLEISEN L, BAILEY J, EPPING PH, SCHULTE H, VAN DE LOO J: *Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population: I. Baseline data on the relation to*

- age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pill-using, and menopause. *Thromb Haemost* 1985; 54: 475-479.
57. FU A, SREEKUMARAN NAIR K: *Age effect on fibrinogen and albumin synthesis in humans*. *Am J Physiol* 1998; 275: E1023-1030.
 58. DITSCHUNEIT HH, FLECHTNER-MORS M, ADLER G: *Fibrinogen in obesity before and after weight reduction*. *Obes Res* 1995; 3: 43-48.
 59. CRAVERI A, TORNAGHI G, PAGANARDI L, RANIERI R, LEONARDI G, DI BELLA M: *[Hemorrhologic disorders in obese patients. Study of the viscosity of the blood, erythrocytes, plasma, fibrinogen and the erythrocyte filtration index]*. *Minerva Med* 1987; 78: 899-906.
 60. PRIMROSE JN, DAVIES JA, PRENTICE CR, HUGHES R, JOHNSTON D: *Reduction in factor VII, fibrinogen and plasminogen activator inhibitor-1 activity after surgical treatment of morbid obesity*. *Thromb Haemost* 1992; 68: 396-399.
 61. CARROLL S, COOKE CB, BUTTERLY RJ: *Plasma viscosity, fibrinogen and the metabolic syndrome: effect of obesity and cardiorespiratory fitness*. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11: 71-78.
 62. 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.
 63. EL-SAYED MS, JONES PG, SALE C: *Exercise induces a change in plasma fibrinogen concentration: fact or fiction?* *Thromb Res* 1999; 96: 467-472.
 64. RANKINEN T, VAISANEN S, PENTTILA I, RAURAMAA R: *Acute dynamic exercise increases fibrinolytic activity*. *Thromb Haemost* 1995; 73: 281-286.
 65. ZANETTINI R, BETTEGA D, AGOSTONI O, BALLESTRA B, DEL ROSSO G, DI MICHELE R, ET AL: *Exercise training in mild hypertension: effects on blood pressure, left ventricular mass and coagulation factor VII and fibrinogen*. *Cardiology* 1997; 88: 468-473.
 66. SCHUIT AJ, SCHOUTEN EG, KLUFT C, DE MAAT M, MENHEERE PP, KOK FJ: *Effect of strenuous exercise on fibrinogen and fibrinolysis in healthy elderly men and women*. *Thromb Haemost* 1997; 78: 845-851.
 67. IMHOF A, KOENIG W: *Exercise and thrombosis*. *Cardiol Clin* 2001; 19: 389-400.
 68. VERISSIMO MT, ARAGAO A, SOUSA A, BARBOSA B, PALMEIRO A, ANTUNES F, ET AL: *Physical exercise and thrombotic risk in the elderly*. *Rev Port Cardiol* 2001; 20: 625-639.
 69. CONNELLY JB, COOPER JA, MEADE TW: *Strenuous exercise, plasma fibrinogen, and factor VII activity*. *Br Heart J* 1992; 67: 351-354.
 70. CRAWFORD VL, MCNERLAN SE, STOUT RW: *Seasonal changes in platelets, fibrinogen and factor VII in elderly people*. *Age Aging* 2003; 32: 661-665.
 71. HERMIDA RC, CALVO C, AYALA DE, LOPEZ JE, FERNANDEZ JR, MOJON A, ET AL: *Seasonal variation of fibrinogen in dipper and nondipper hypertensive patients*. *Circulation* 2003; 108: 1101-1106.
 72. MAVRI A, GUZIC-SALOBIR B, SALOBIR-PAJNIC B, KEBER I, STARE J, STEGNAR M: *Seasonal variation of some metabolic and haemostatic risk factors in subjects with and without coronary artery disease*. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12: 359-365.
 73. VAN DER BOM JG, DE MAAT MP, BOTS ML, HAVERKATE F, DE JONG PT, HOFMAN A, ET AL: *Elevated plasma fibrinogen: cause or consequence of cardiovascular disease?* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(4): 621-625.
 74. STEPTOE A, KUNZ-EBRECHT S, OWEN N, FELDMAN PJ, RUMLEY A, LOWE GD, ET AL: *Influence of socioeconomic status and job control on plasma fibrinogen responses to acute mental stress*. *Psychosom Med* 2003; 65: 137-144.
 75. BRUNNER E, DAVEY SMITH G, MARMOT M, CANNER R, BEKSINSKA M, O'BRIEN J: *Childhood social circumstances and psychosocial and behavioural factors as determinants of plasma fibrinogen*. *Lancet* 1996; 347: 1008-1013.
 76. *A multicentre study of coagulation and haemostatic variables during oral contraception: variations with four formulations. Task Force on Oral Contraceptives—WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, World Health Organization, Geneva, Switzerland*. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 1117-1128.
 77. ERNST E: *Oral contraceptives, fibrinogen and cardiovascular risk*. *Atherosclerosis* 1992; 93: 1-5.
 78. LEE AJ, LOWE GD, SMITH WC, TUNSTALL-PEDOE H: *Plasma fibrinogen in women: relationships with oral contraception, the menopause and hormone replacement therapy*. *Br J Haematol* 1993; 83: 616-621.
 79. MEADE TW, HAINES AP, IMESON JD, STIRLING Y, THOMPSON SG: *Menopausal status and haemostatic variables*. *Lancet* 1983; 1: 22-24.
 80. FROHLICH M, SCHUNKERT H, HENSE HW, TROPITZSCH A, HENDRICKS P, DORING A, ET AL: *Effects of hormone replacement therapies on fibrinogen and plasma viscosity in postmenopausal women*. *Br J Haematol* 1998; 100: 577-581.
 81. NORRIS LA, JOYCE M, O'KEEFE N, SHEPPARD BL, BONNAR J: *Haemostatic risk factors in healthy postmenopausal women taking hormone replacement therapy*. *Maturitas* 2002; 43: 125-133.
 82. CONARD J, GOMPEL A, PELISSIER C, MIRABEL C, BASDEVANT A: *Fibrinogen and plasminogen modifications during oral estradiol replacement therapy*. *Fertil Steril* 1997; 68: 449-453.
 83. LIP GY, BLANN AD, JONES AF, BEEVERS DG: *Effects of hormone-replacement therapy on hemostatic factors, lipid factors, and endothelial function in women undergoing surgical menopause: implications for prevention of atherosclerosis*. *Am Heart J* 1997; 134: 764-771.

84. ELIASSON M, ASPLUND K, EVRIN PE, LUNDBLAD D: *Relationship of cigarette smoking and snuff dipping to plasma fibrinogen, fibrinolytic variables and serum insulin. The Northern Sweden MONICA Study.* *Atherosclerosis* 1995; 113: 41-53.
85. CIGOLINI M, TARGHER G, DE SANDRE G, MUGGEO M, SEIDELL JC: *Plasma fibrinogen in relation to serum insulin, smoking habits and adipose tissue fatty acids in healthy men.* *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 126-130.
86. KANNEL WB, D'AGOSTINO RB, BELANGER AJ: *Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study.* *Am Heart J* 1987; 113: 1006-1010.
87. ISO H, SHIMAMOTO T, SATO S, KOIKE K, IIDA M, KOMACHI Y: *Passive smoking and plasma fibrinogen concentrations.* *Am J Epidemiol* 1996; 144: 1151-1154.
88. FISHER SD, ZAREBA W, MOSS AJ, MARDER VJ, SPARKS CE, HOCHMAN J, ET AL: *Effect of smoking on lipid and thrombogenic factors two months after acute myocardial infarction.* *Am J Cardiol* 2000; 86: 813-818.
89. HUNTER KA, GARLICK PJ, BROOM I, ANDERSON SE, McNURLAN MA: *Effects of smoking and abstinence from smoking on fibrinogen synthesis in humans.* *Clin Sci* 2001; 100: 459-465.
90. DAS I: *Raised C-reactive protein levels in serum from smokers.* *Clin Chim Acta* 1985; 153: 9-13.
91. McCARTY MF: *Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline.* *Med Hypotheses* 1999; 52: 465-477.
92. CASTELL JV, GOMEZ-LECHON MJ, DAVID M, ANDUS T, GEIGER T, TRULLENQUE R, ET AL: *Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes.* *FEBS Lett* 1989; 242: 237-239.
93. MARINKOVIC S, JAHREIS GP, WONG GG, BAUMANN H: *IL-6 modulates the synthesis of a specific set of acute phase plasma proteins in vivo.* *J Immunol* 1989; 142: 808-812.
94. ZITO F, DI CASTELNUOVO A, D'ORAZIO A, NEGRINI R, DE LUCIA D, DONATI MB, ET AL: *Helicobacter pylori infection and the risk of myocardial infarction: role of fibrinogen and its genetic control.* *Thromb Haemost* 1999; 82: 14-18.
95. WONG YK, DAWKINS KD, WARD ME: *Circulating Chlamydia pneumoniae DNA as a predictor of coronary artery disease.* *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1435-1439.
96. COOK PJ, HONEYBOURNE D, LIP GY, BEEVERS DG, WISE R, DAVIES P: *Chlamydia pneumoniae antibody titers are significantly associated with acute stroke and transient cerebral ischemia: The West Birmingham Stroke Project.* *Stroke* 1998; 29: 404-410.
97. COOK PJ, LIP GY, DAVIES P, BEEVERS DG, WISE R, HONEYBOURNE D: *Chlamydia pneumoniae antibodies in severe essential hypertension.* *Hypertension* 1998; 31: 589-594.
98. YARNELL JW, BAKER IA, SWEETNAM PM, BAINTON D, O'BRIEN JR, WHITEHEAD PJ, ET AL: *Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies.* *Circulation* 1991; 83: 836-844.
99. PATEL P, MENDALL MA, CARRINGTON D, STRACHAN DP, LEATHAM E, MOLINEAUX N, ET AL: *Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors.* *BMJ* 1995; 311: 711-714.
100. REGNSTROM J, JOVINGE S, BAVENHOLM P, ERICSSON CG, DE FAIRE U, HAMSTEN A, ET AL: *Helicobacter pylori seropositivity is not associated with inflammatory parameters, lipid concentrations and degree of coronary artery disease.* *J Intern Med* 1998; 243: 109-113.
101. KOENIG W, ROTHENBACHER D, HOFFMEISTER A, MILLER M, BODE G, ADLER G, ET AL: *Infection with Helicobacter pylori is not a major independent risk factor for stable coronary heart disease: lack of a role of cytotoxin-associated protein A-positive strains and absence of a systemic inflammatory response.* *Circulation* 1999; 100: 2326-2331.
102. TOSS H, GNARPE J, GNARPE H, SIEGBAHN A, LINDAHL B, WALLENTIN L: *Increased fibrinogen levels are associated with persistent Chlamydia pneumoniae infection in unstable coronary artery disease.* *Eur Heart J* 1998; 19: 570-577.
103. HOFFMEISTER A, ROTHENBACHER D, WANNER P, BODE G, PERSSON K, BRENNER H, ET AL: *Seropositivity to chlamydial lipopolysaccharide and Chlamydia pneumoniae, systemic inflammation and stable coronary artery disease: negative results of a case-control study.* *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 112-118.
104. MEADE TW, NORTH WR, CHAKRABARTI R, STIRLING Y, HAINES AP, THOMPSON SG, ET AL: *Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study.* *Lancet* 1980; 1: 1050-1054.
105. MEADE TW, MELLOWS S, BROZOVIC M, MILLER GJ, CHAKRABARTI RR, NORTH WR, ET AL: *Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study.* *Lancet* 1986; 2: 533-537.
106. WILHELMSSEN L, SVARDSUDD K, KORSAN-BENGTSEN K, LARSSON B, WELIN L, TIBBLIN G: *Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction.* *N Engl J Med* 1984; 311: 501-505.
107. STONE MC, THORP JM: *Plasma fibrinogen-a major coronary risk factor.* *J R Coll Gen Pract* 1985; 35: 565-569.
108. BALLEISEN L, SCHULTE H, ASSMANN G, EPPING PH, VAN DE LOO J: *Coagulation factors and the pro-*

- gress of coronary heart disease. *Lancet* 1987; 2: 461-463.
109. BAKER IA, SWEETNAM PM, YARNELL JW, BAINTON D, ELWOOD PC: *Haemostatic and other risk factors for ischaemic heart disease and social class: evidence from the Caerphilly and Speedwell studies*. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 759-765.
 110. KANNEL WB, WOLF PA, CASTELLI WP, D'AGOSTINO RB: *Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study*. *JAMA* 1987; 258: 1183-1186.
 111. BALLEISEN L, BAILEY J, EPPING PH, SCHULTE H, VAN DE LOO J: *Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population: I. Baseline data on the relation to age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pill-using, and menopause*. *Thromb Haemost* 1985; 54: 475-479.
 112. *The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators*. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 105-114.
 113. LEE AJ, LOWE GD, WOODWARD M, TUNSTALL-PEDOE H: *Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease, and family history: the Scottish Heart Health Study*. *Br Heart J* 1993; 69: 338-342.
 114. FOLSOM AR, WU KK, SHAHAR E, DAVIS CE: *Association of hemostatic variables with prevalent cardiovascular disease and asymptomatic carotid artery atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators*. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1829-1836.
 115. SHARP DS, ABBOTT RD, BURCHFIEL CM, RODRIGUEZ BL, TRACY RP, YANO K, ET AL: *Plasma fibrinogen and coronary heart disease in elderly Japanese-American men*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 262-268.
 116. SMITH FB, LEE AJ, FOWKES FG, 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: 3321-3325.
 117. YANO K, GROVE JS, CHEN R, RODRIGUEZ BL, CURB JD, TRACY RP: *Plasma fibrinogen as a predictor of total and cause-specific mortality in elderly Japanese-American men*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1065-1070.
 118. STEC JJ, SILBERSHATZ H, TOFLER GH, MATHENEY TH, STEC JJ, SILBERSHATZ H, ET AL: *Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the framingham offspring population*. *Circulation* 2000; 102: 1634.
 119. SANCHIS J, BODI V, NAVARRO A, LLACER A, BLASCO M, MAINAR L, ET AL: *[Prognostic factors in unstable angina with dynamic electrocardiographic changes. Value of fibrinogen]*. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 921-927.
 120. ARNAU VIVES MA, RUEDA SORIANO J, MARTINEZ DOLZ LV, OSA SAEZ A, ALMENAR BONET L, MORILLAS BLASCO P, ET AL: *[Prognostic value of fibrinogen in patients admitted with suspected unstable angina and non-q-wave myocardial infarction]*. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 622-630.
 121. TOSS H, LINDAHL B, SIEGBAHN A, WALLENTIN L: *Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *Circulation* 1997; 96: 4204-4210.
 122. PALMIERI V, CELENTANO A, ROMAN MJ, DE SIMONE G, LEWIS MR, BEST L, ET AL: *Fibrinogen and pre-clinical echocardiographic target organ damage: the strong heart study*. *Hypertension* 2001; 38: 068-1074.
 123. THOMPSON SG, KIENAST J, PYKE SD, HAVERKATE F, VAN DE LOO JC: *Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group*. *N Engl J Med* 1995; 332: 35-641.
 124. IZAGUIRRE AVILA R, ZALDIVAR ALCANTARA H: *Fibrinógeno como factor de riesgo*. *Arch Cardiol Mex* 2003; 73: 7-10.
 125. ACEVEDO M, PEARCE GL, KOTTKE-MARCHANT K, SPRECHER DL: *Elevated fibrinogen and homocysteine levels enhance the risk of mortality in patients from a high-risk preventive cardiology clinic*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1042-1045.
 126. KOCKX M, GERVOIS PP, POULAIN P, DERUDAS B, PETERS JM, GONZALEZ FJ, ET AL: *Fibrates suppress fibrinogen gene expression in rodents via activation of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha*. *Blood* 1999; 93:2991-2998.
 127. STAELS B, KOENIG W, HABIB A, MERVAL R, LEBRET M, TORRA IP, ET AL: *Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPARgamma activators*. *Nature* 1998; 393: 790-793.
 128. FLETCHER A, ALKJAERSIG N, SCHONFELD G, WITZTUM J: *Fibrinogen catabolism in patients with type II and type IV hyperlipidemia. Effect of dietary and clofibrate treatment on laboratory findings*. *Arteriosclerosis* 1981; 1: 202-209.
 129. ROSENSON RS, TANGNEY CC, SCHAEFER EJ: *Comparative study of HMG-CoA reductase inhibitors on fibrinogen*. *Atherosclerosis* 2001; 155: 463-466.
 130. SIDHU JS, COWAN D, KASKI JC: *The effects of rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, on markers of endothelial cell activation, C-reactive protein, and fibrinogen levels in non-diabetic coronary artery disease patients*. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1757-1763.

131. IVANOVA K, SCHAEFER M, DRUMMER C, GERZER R: *Effects of nitric oxide-containing compounds on increases in cytosolic ionized Ca²⁺ and on aggregation of human platelets.* Eur J Pharmacol 1993; 244: 37-47.
132. LOSCALZO J: *Antiplatelet and antithrombotic effects of organic nitrates.* Am J Cardiol 1992; 70: 18B-22B.
133. BASSENGE E: *Antiplatelet effects of endothelium-derived relaxing factor and nitric oxide donors.* Eur Heart J 1991; 12(Suppl E): 12-15.
134. PRISCO D, PANICCIA R, BANDINELLI B, GORI AM, ATTANASIO M, GIUSTI B, ET AL: *Effect of low-dose heparin on fibrinogen levels in patients with chronic ischemic heart disease.* Int J Clin Lab Res 1998; 28: 170-173.
135. YOUNG E, PODOR TJ, VENNER T, HIRSH J: *Induction of the acute-phase reaction increases heparin-binding proteins in plasma.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 1568-1574.
136. COSMI B, FREDENBURGH JC, RISCHKE J, HIRSH J, YOUNG E, WEITZ JI: *Effect of nonspecific binding to plasma proteins on the antithrombin activities of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, and dermatan sulfate.* Circulation 1997; 95: 118-124.
137. BRUGEMANN J, VAN DER MEER J, TAKENS BH, HILLEGHE H, LIE KI: *A systemic non-lytic state and local thrombolytic failure of anistreplase (anisoylated plasminogen streptokinase activator complex, APSAC) in acute myocardial infarction.* Br Heart J 1990; 64: 355-358.
138. KANNEL WB, D'AGOSTINO RB, WILSON PW, BELANGER AJ, GAGNON DR: *Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience.* Am Heart J 1990; 120: 672-676.
139. STONE MC, THORP JM: *Plasma fibrinogen-a major coronary risk factor.* JR Coll Gen Pract 1985; 35: 565-569.
140. 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; 1: 54-59.
141. MOLLER L, KRISTENSEN TS: *Plasma fibrinogen and ischemic heart disease risk factors.* Arterioscler Thromb 1991; 11: 344-350.
142. YARNELL JW, SWEETNAM PM, ELWOOD PC, EASTHAM R, GILMOUR RA, O'BRIEN JR, ET AL: *Haemostatic factors and ischaemic heart disease. The Caerphilly study.* Br Heart J 1985; 53: 483-487.
143. BAKER IA, EASTHAM R, ELWOOD PC, ETHERINGTON M, O'BRIEN JR, SWEETNAM PM: *Haemostatic factors associated with ischaemic heart disease in men aged 45 to 64 years. The Speedwell study.* Br Heart J 1982; 47: 490-494.
144. ASSMANN G, CULLEN P, HEINRICH J, SCHULTE H: *Hemostatic variables in the prediction of coronary risk: results of the 8 year follow-up of healthy men in the Munster Heart Study (PROCAM). Prospective Cardiovascular Munster Study.* Isr J Med Sci 1996; 32: 364-370.
145. CREMER P, NAGEL D, LABROT B, MANN H, MUCHE R, ELSTER H, ET AL: *Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS).* Eur J Clin Invest 1994; 24: 444-453.
146. BARRON HV, CANNON CP, MURPHY SA, BRAUNWALD E, GIBSON CM: *Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction.* Circulation 2000; 102: 2329-2334.
147. YARNELL JW, PATTERSON CC, SWEETNAM PM, LOWE GDO: *Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies.* Eur Heart J 2004; 25: 1049-1056.

