

## EDITORIAL

*El fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular*

Raúl Izaguirre Ávila,\* Helena Zaldívar Alcántara\*

**Palabras clave:** Enfermedad arterial coronaria. Aterotrombosis. Fibrinógeno.**Key words:** Coronary artery disease. Atherothrombosis. Fibrinogen.

(Arch Cardiol Mex 2003; 73:7-10).

**E**l fibrinógeno (FG) es la proteína de la coagulación más abundante en la circulación. Es precursor de la fibrina, principal componente del trombo. La concentración plasmática de FG se incrementa durante la inflamación, por lo que es considerado uno de los indicadores del estado inflamatorio.

**El fibrinógeno en la coagulación y en la enfermedad arterial coronaria**

La molécula de FG está formada por tres pares de cadenas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), unidas por puentes de disulfuro. Los tres genes que codifican su síntesis se encuentran muy cercanos uno de otro en el cromosoma 4 y algunos estudios sugieren que la regulación en la síntesis de las tres cadenas depende del gene de la cadena beta. El FG tiene una variación condicionada genéticamente; de los cuatro haplotipos comunes de la cadena  $\beta$ ,<sup>1</sup> el polimorfismo genético del alelo 455G > A se ha asociado con mayores niveles plasmáticos de FG. Los individuos con este alelo podrían tener hasta un 40% más de riesgo para desarrollar un evento trombótico.<sup>2</sup> También se ha especulado que algunos individuos tendrían un genotipo que les haría responder con mayor facilidad a los estímulos inflamatorios externos que les colocaría en un mayor riesgo de enfermedad arterial coro-

naria.<sup>3</sup> La interleucina 6 regula varios de los componentes de la respuesta inflamatoria y el polimorfismo del alelo 174G > C del gene que codifica su síntesis se ha relacionado con un riesgo particular de trombosis<sup>4</sup> y enfermedad arterial coronaria.<sup>5</sup> Ambos alelos, del FG y de interleucina 6, estarían involucrados en los niveles elevados de FG en el plasma y por lo tanto, con el mayor riesgo de sufrir enfermedad arterial coronaria. En población europea se ha estimado que hasta el 2% de los individuos tendrían esta combinación patogénica. Estos alelos no necesariamente se encuentran en otras poblaciones genéticamente diferentes y no hay suficientes estudios que los hayan explorado.

Desde el punto de vista fisiopatológico, se pueden identificar dos etapas en la participación del FG en la enfermedad cardiovascular. Uno es durante la etapa aguda, en que contribuye a la aterotrombosis que sigue a la fractura de la placa aterosclerosa. El FG participa en la agregación plaquetaria al unirse a la glucoproteína IIb/IIIa para formar el puente de unión entre varias plaquetas. Se ha observado que los individuos con concentraciones elevadas de fibrinógeno tienen mayor agregabilidad plaquetaria inducida por ADP; ésta depende a su vez de variantes polimórficas de la glucoproteína IIIa.<sup>6</sup> En los siguientes

\* Departamento de Hematología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

## Correspondencia:

Raúl Izaguirre Ávila. Departamento de Hematología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D.F.). Correo electrónico: rizagui@yahoo.com

Recibido: 24 de septiembre de 2002

Aceptado: 14 de enero de 2003

tes días al infarto del miocardio, el FG se incrementa<sup>7</sup> como parte de la respuesta inflamatoria a la necrosis tisular y podría estar relacionado con los eventos de retrombosis y re-infarto.<sup>8</sup>

La otra etapa es durante el desarrollo de la aterosclerosis. El FG se deposita en la pared arterial, sobre todo en los sitios de formación de una placa aterosclerosa, donde es convertido a fibrina;<sup>9</sup> ésta se acumula, al igual que los productos de desintegración de la fibrina, donde son un estímulo para la migración y proliferación de células de músculo liso; con ello, el FG contribuye al crecimiento de la lesión. Existe una relación directa de la concentración de FG y de la viscosidad plasmática con la gravedad de enfermedad arterial coronaria,<sup>10,11</sup> y con la disminución del flujo sanguíneo, particularmente en los sitios de estenosis vascular como los que produce la placa aterosclerosa.<sup>12</sup> La viscosidad plasmática también se incrementa por la agregación eritrocítica dependiente del FG. Los niveles plasmáticos de FG se han relacionado con una mayor tendencia a formar fibrina en respuesta a la trombina y a generar trombos de mayor tamaño, con una estructura que los hace resistentes a la acción fibrinolítica.<sup>13</sup>

### **Fibrinógeno y riesgo cardiovascular**

En los últimos años, el FG ha sido considerado un factor de riesgo cardiovascular. Numerosos estudios lo han relacionado tanto con la enfermedad arterial coronaria (EAC) como con otras formas de enfermedad aterotrombótica (EAT), incluyendo enfermedad vascular cerebral,<sup>14,15</sup> y enfermedad arterial periférica.<sup>16</sup> El FG correlaciona con la progresión de las placas aterosclerosas carotídeas y es predictivo de la gravedad de la aterosclerosis de la aorta torácica y de las placas silenciosas.<sup>17</sup> Hace más de 20 años, Meade<sup>18</sup> informó que de 1,510 individuos mayores de 40 años de edad, el 2% que murieron por infarto agudo del miocardio (IAM) en un período de 6 años, tenían el FG incrementado en relación a los que no tenían enfermedad arterial coronaria. En otro informe,<sup>19</sup> los mismos autores comunicaron el seguimiento entre 7 y 13 años de 1,511 hombres de raza blanca donde confirmaron que el FG es un factor de riesgo para EAC, con mayor valor predictivo que el colesterol; un incremento de FG en una desviación estándar, se acompañó de un 84% de riesgo de sufrir IAM en los siguientes 5 años, independientemente de la edad. De esos hallazgos se derivaron más de 30 estudios prospectivos que han relacionado al

fibrinógeno con riesgo de sufrir enfermedad arterial coronaria. Un meta-análisis publicado en 1993 reveló un riesgo relativo de eventos cardiovasculares de 2.45 (IC 95%, 2.05 a 2.93)<sup>20</sup> en el tercil superior de la concentración de FG, comparado con el tercil inferior. Otro meta-análisis encontró un riesgo relativo de 1.8 (IC 95%, 1.6 a 2.0).<sup>21</sup> Estos datos han sido apoyados recientemente.<sup>22</sup> La concentración de FG se asocia directamente con la historia de infarto agudo del miocardio y es un factor predictivo de mortalidad a corto plazo en este grupo de enfermos.<sup>23</sup> En individuos con enfermedad arterial cerebral o coronaria, el tratamiento con clopidogrel no reduce la concentración plasmática de FG.<sup>24</sup>

El FG proporciona un riesgo adicional a los tres factores convencionales de riesgo cardiovascular más importantes (colesterol, hipertensión y tabaquismo) y es el factor predictivo de mayor peso tanto de mortalidad por causas cardiovasculares, como muerte por cualquier causa, aún más que la TA y el colesterol. El estudio sobre prevención de infarto agudo del miocardio con dosis bajas de aspirina, realizado entre médicos, mostró que valores de FG superiores a 3.43 g/L duplican el riesgo de IAM, comparado con valores por debajo de esa concentración.<sup>25</sup> Los factores de riesgo cardiovascular tienen diferente impacto sobre cada sexo y el FG en particular se incrementa más en la mujer en relación a la edad.<sup>26</sup> En individuos de edad avanzada, la concentración de FG tiene una relación indirecta con la actividad física.<sup>27</sup> Aunque el tabaquismo aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, el incremento del riesgo por el FG es independiente del que proporciona el tabaquismo, que eleva los valores de FG en proporción directa al número de cigarrillos por día.<sup>28</sup> También existe una relación directa entre los niveles de colesterol y el FG. La concentración elevada de Lp (a) asociada al aumento del FG plasmático incrementa el riesgo cardiovascular a 2.5 (IC 95%, 1.2 a 5).<sup>29</sup> Por el contrario, el consumo moderado de alcohol los reduce.

Varios estudios han encontrado una variación en la concentración plasmática de FG durante las estaciones del año.<sup>30</sup> Se incrementa durante el invierno y disminuye en el verano. En el estudio británico se encontró una relación directa del incremento del FG con la cuenta de leucocitos, la proteína C reactiva y las manifestaciones de infección respiratoria, que son más frecuentes durante el invierno.<sup>31</sup> El estudio Rotterdam<sup>32</sup> no encontró relación con la diferencia de tempera-

tura ambiental durante el cambio de estación y observó que el incremento de FG durante el invierno es mayor entre los sujetos mayores de 75 años de edad que entre los de 55 a 75 años. Esta variación puede ser una causa más del incremento de la mortalidad por causas cardiovasculares de los ancianos durante el invierno.

### Métodos de determinación del FG y riesgo cardiovascular

En la mayoría de los estudios sobre FG y riesgo cardiovascular se ha practicado la determinación de la proteína por el método de Clauss, que se basa en la coagulación del FG al añadir trombina a una muestra de plasma citratado. Existen otras técnicas que miden el FG, tanto por métodos inmunológicos como por precipitación. Las mediciones del FG tienen una elevada variabilidad individual, lo que representa un obstáculo para la estratificación del riesgo cardiovascular.<sup>33</sup> Debido a que no existe una estandarización universal para la determinación del FG, el valor predictivo que pueda tener la cuantificación aislada del FG es limitado y sugiere que la medición rutinaria de FG en individuos sanos no indica necesariamente un riesgo elevado,<sup>34</sup> por lo que no se ha recomendado la determinación rutinaria de fibrinógeno para evaluar el riesgo individual de trombosis.<sup>35</sup> Por otra parte, se ha observado que la determinación del FG por inmunoprecipitación

tiene mayor correlación con el riesgo cardiovascular que el método coagulométrico y que podría ser usado como una prueba para identificar a los individuos con mayor riesgo.<sup>36</sup> Ello indica que el potencial patogénico del FG no sólo depende de su capacidad para coagularse a fibrina, sino de su efecto sobre la viscosidad plasmática y a su depósito en la pared arterial.

Tanto la determinación de FG por el método de Clauss como por inmunoprecipitación son procedimientos relativamente fáciles en los actuales equipos coagulométricos y numerosos centros de atención médica tienen la capacidad de medir el fibrinógeno plasmático; sin embargo, queda por dilucidar el mejor método de laboratorio para su determinación y su utilidad en estudios que correlacionen el riesgo cardiovascular con la exactitud de la medición por métodos diferentes al de Clauss. También falta por precisar el papel sinérgico del FG con otros factores exógenos y la relación que guarda el incremento plasmático con los polimorfismos genéticos del mismo FG y de la interleucina 6, particularmente en poblaciones mestizas de Latinoamérica. Aún persiste la interrogante si el incremento del FG observado en enfermedad arterial coronaria es primario y una causa más de la aterosclerosis, o si representa un fenómeno secundario, como parte del estado inflamatorio que acompaña a esta entidad nosológica.

### Referencias

1. Green FR: *Fibrinogen polymorphisms and atherothrombotic disease*. Ann NY Acad Sci 2001; 936: 549-559.
2. THOMAS AE, GREEN FR, KELLEHER CH, WILKESB 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 no-smokers*. Thromb Haemost 1991; 65: 487-490.
3. IACOVIELLO L, VISCHETTI M, ZITO F, BENEDETTA M: *Genes encoding fibrinogen and cardiovascular risk*. Hypertension 2001; 38: 1199-1203.
4. HUMPHRIES SE, LOUNG LA, MONTGOMERY HE, DAY I, MOHAMED V, YUDKIN J: *Gene-environment interaction in the determinations of levels of plasma fibrinogen*. Thromb Haemost 1999; 82: 818-825.
5. BASSO F, LOWE GD, RUMLEY A, McMAHON AD, HUMPHRIES SE: *Interleukin-6-174G > C polymorphism and risk of coronary heart disease in West of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS)*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22: 599-604.
6. FENF D, LINDPAINTEKNER K, LARSON MG, O'DONNELL CJ, LIPINSKA I, SUTHERLAND PA, ET AL: *Platelet glycoprotein IIIa Pl(a) polymorphism, fibrinogen, and platelet aggregability: the Framingham Heart Study*. Circulation 2001; 104: 140-144.
7. IZAGUIRRE R, RUIZ DE CHÁVEZ A, VILLAVICENCIO R, GÓMEZ A, MAR R, SPÍNDOLA C, CASANOVA J: *Variaciones en la hemostasia y fibrinólisis durante el tratamiento del infarto agudo del miocardio con activador tisular del plasminógeno*. Arch Inst Cardiol Mex 1993; 63: 235-240.
8. GOLD HK, LEINBACH RC, GARABEDIAN HD, YASUDA T, JOHNS JA, GROSSBARD EB, ET AL: *Acute coronary reocclusion after thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator. Prevention by maintenance infusion*. Circulation 1986; 73: 347-352.
9. SMITH E, KEEN GA, GRANT A: *Fate of fibrinogen in human arterial intima*. Arteriosclerosis 1990; 10: 263-275.
10. OTTO C, RICHTER WO, SCHWANDT P: *Contribution of fibrinogen and lipoproteins to plasma viscosity in hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia: evaluation by selective depletion of low-*

- density lipoproteins or fibrinogen*. *Metabolism* 2000; 49: 810-813.
21. TATARU MC, SCHULTE H, VON ECKARDSTEIN A, HEINRICH J, ASSMANN G, KOEHLER E: *Plasma fibrinogen in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction*. *Coron Artery Dis* 2001; 12: 157-165.
  22. LOWE GD, FOWKES FG, DAWES J, DONNAN PT, LENNIE SE, HOUSLEY E: *Blood viscosity, fibrinogen and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study*. *Circulation* 1993; 87: 1915-1920.
  23. MONTALESCOT G, COLLET JP, CHOUSSAT R, THOMAS D: *Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease*. *Eur Heart J* 1998; 19: H11-H17.
  24. WILHEMSEN L, SVARDSUDD K, KORSAN 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.
  25. QIZILBASH N, JONES L, WARLOW C, MANN J: *Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes*. *Br J Med* 1991; 303: 605-609.
  26. BAINTON D, SWEETNAM P, BAKER I, ELWOOD P: *Peripheral vascular disease. Consequence for survival and association with risk factors in the Speedwell Prospective Heart Disease Study*. *Br Heart J* 1994; 72: 128-132.
  27. COLAS JL, MONTALESCOT G, TRIBOUILLOY C: *Fibrinogen: a cardiovascular risk factor*. *Presse Med* 2000; 29: 1862-1866.
  28. 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.
  29. MEADE TW, MELLOWS S, BROZOVIC M, MILLER GJ, CHAKRABARTI RR, NORTH WR, ET AL: *Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study*. *Lancet* 1986; 2: 533-537.
  30. ERNST E, RESCH K: *Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature*. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956-963.
  31. DANESH J, COLLINS R, APPLEBY P, PETO R: *Fibrinogen, C-reactive protein, albumin or white cell count: meta-analyses of prospective studies of coronary heart disease*. *JAMA* 1998; 279: 1477-1482.
  32. MARESCA G, DI BLASIO A, MARCHILI R, DI MINNO G: *Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1368-1377.
  33. ACEVEDO M, FOODY JM, PEARCE GL, SPRECHER DL: *Fibrinogen: associations with cardiovascular events in an outpatient clinic*. *Am Heart J* 2002; 143: 277-282.
  34. IZAGUIRRE R, DE LA PEÑA A, BARINAGARREMENTERÍA F, GONZÁLEZ H, RAMÍREZ AE, RUIZ JL, ET AL: *Effect of clopidogrel on platelet aggregation and plasma concentration of fibrinogen in subjects with cerebral or coronary atherosclerotic disease*. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002; 8: 1169-1177.
  35. MA J, HENNEKENS C, RIDKER P, STUMPFER M: *A Prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study*. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1347-1352.
  36. ROETERS JE, WESTERVELD HT, ERKELENS DW, VAN DER WALL E: *Risk factors for coronary heart disease: implications of gender*. *Cardiovascular Res* 2002; 53: 538-549.
  37. WANNAMETHEE SG, LOWE GD, WHINCUP PH, RUMLEY A, WALKER M, LENNON L: *Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men*. *Circulation* 2002; 105: 1785-1790.
  38. 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.
  39. CANTIN B, DESPRES JP, LAMARCHE B, MOORJANI S, LUPIEN PJ, BOGATY P, ET AL: *Association of fibrinogen and lipoprotein(a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study)*. *Am J Cardiol* 2002; 89: 662-666.
  40. STOUT RW, CRAWFORD V: *Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people*. *Lancet* 1991; 339: 9-13.
  41. WOODHOUSE PR, KHAW KT, PLUMMER M, FOLEY A, MEADE TW: *Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease*. *Lancet* 1994; 343: 345-349.
  42. VAN DEL BOM J, DE MAAT M, BOTS M, HOFMAN A, KLUYFT C, GROBEE D: *Seasonal variation in fibrinogen in the Rotterdam study*. *Throm Haemost* 1997; 78: 1059-1062.
  43. ROSENSON RS, MOSCA L, STAFFILENO BA, TANGNEY CC: *Variability in fibrinogen measurements: an obstacle to cardiovascular risk stratification*. *Atherosclerosis* 2001; 159: 225-230.
  44. FOLSOM A, WU K, ROSAMOND W, SHARRET A, CHAMBLESS L: *Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. *Circulation* 1997; 96: 1102-1108.
  45. CHANDLER W, RODGERS GM, SPROUSE JT, THOMPSON AR: *Elevated hemostatic factor levels as potential risk factors for thrombosis*. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1405-1414.
  46. STEC J, SILBERSHATZ H, TOFLER G, MATHENEY T, SUTHERLAND P, PIPINSKA I, ET AL: *Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham offspring population*. *Circulation* 2000; 102: 1634-1638.