

ORIGINAL

Relación entre el proceso inflamatorio y la mortalidad de origen cardiovascular y por todas las causas en un estudio de cohortes prospectivo de base poblacional[☆]

Julio A. Carbajo Herencia ^{a,b,*}, Marta Simarro Rueda ^c, Luis Miguel Artigao Ródenas ^{d,b}, Juan A. División Garrote ^{e,f}, David Caldevilla Bernardo ^g, Isabel Ponce García ^e y Carlos Sanchis Domènech ^h, Todos intervienen en nombre del Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete (GEVA)

^a Unidad de Lípidos, Capio Clínica Albacete, Albacete, España

^b Facultad de Medicina, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante, Alicante, España

^c Centro de Salud Zona IV, Albacete, España

^d Centro de Salud Zona III, Albacete, España

^e Centro de Salud de Casas Ibáñez, Fuentealbilla, Albacete, España

^f Universidad Católica de San Antonio, UCAM, Murcia, España

^g Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^h Centro de Salud de Algemesí, Algemesí, Valencia, España

Recibido el 31 de diciembre de 2012; aceptado el 10 de enero de 2013

Disponible en Internet el 19 de febrero de 2013

PALABRAS CLAVE

Mortalidad;
Inflamación;
Fibrinógeno;
Factores de riesgo;
Epidemiología;
Pronóstico

Resumen

Introducción: La inflamación está presente en todas las fases del proceso aterosclerótico. Por tanto, marcadores de inflamación como el fibrinógeno pueden estar relacionados con las complicaciones en las que interviene aquella, entre ellas la mortalidad. El objetivo de este estudio ha sido valorar la asociación del fibrinógeno con la mortalidad de causa cardiovascular y la mortalidad por todas las causas en varones procedentes de una muestra de población general obtenida por muestreo aleatorio de la provincia de Albacete.

Métodos: Estudio de cohortes prospectivo en el que han participado 506 varones libres de episodios cardiovasculares con un seguimiento medio de 10,6 años (DE = 2,3). La valoración del fibrinógeno como variable predictora se ha calculado tras ajustar por edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, colesterol total, cociente colesterol HDL/triglicéridos y tabaquismo, aplicando un modelo de regresión de Cox. El ajuste se ha realizado incorporando el fibrinógeno al modelo como variable cualitativa (< 400 y ≥ 400 mg/dl).

[☆] Una comunicación referente a esta línea de trabajo, titulada «El fibrinógeno predice la mortalidad por todas las causas en una cohorte prospectiva de origen poblacional en la provincia de Albacete», fue presentada en el XXIV Congreso Nacional de la SEA (Sevilla, 2011) y galardonada con el Primer Premio Mención Especial 2011.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jacarbayoh@telefonica.net (J.A. Carbajo Herencia).

◇ Los componentes del grupo se citan en el anexo 1.

Resultados: La edad media de los participantes fue de 46,6 años (DE = 16,8). Tras el ajuste, la hiperfibrinogenemia (≥ 400 mg/dl) presentó una hazard ratio (HR) para la mortalidad por todas las causas de 1,85 (IC 95%: 1,05-3,26) y de 2,69 (IC 95%: 1,09-6,63) para la mortalidad de causa cardiovascular.

Conclusiones: En varones de nuestro estudio, libre de episodios cardiovasculares, el fibrinógeno se ha mostrado como un factor predictor independiente tanto de la mortalidad de causa cardiovascular como de la mortalidad por todas las causas.

© 2012 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Mortality;
Inflammation;
Fibrinogen;
Risk factors;
Epidemiology;
Prognosis

Relationship between inflammation marker and all-cause and cardiovascular mortality in a prospective cohort study

Abstract

Introduction: Inflammation is present in every stage of the atherosclerosis process, therefore, inflammation hallmarks such as the fibrinogen can be related to the complications in which it intervenes, mortality is one of them. The objective of this study is to assess the association of the fibrinogen with all-cause mortality in men from general population sample obtained by random sampling in the Spanish region of Albacete.

Methods: A total of 506 men without cardiovascular events with 10.6 years (SD = 2.3) of follow-up, volunteered to participate in a prospective cohort study. The assessment of the fibrinogen as a predictor variable has been calculated after adjusting it by age, hypertension, diabetes mellitus, obesity, total cholesterol, HDL-cholesterol/triglycerides ratio, and smoking habit applying a Cox regression model. The adjustment has been made by adding the fibrinogen to the model, as a qualitative variable (< 400 and ≥ 400 mg/dl).

Results: The average age of the participants was 46.6 years old (DE = 16.8). After the adjustment, the hyperfibrinogenemia (≥ 400 mg/dl) showed a hazard ratio (HR) for all-cause mortality of 1.85 (95%CI: 1.05-3.26) and for cardiovascular mortality HR = 2.69 (95%CI: 1.09-6.63).

Conclusions: In men without cardiovascular events of our study, fibrinogen was showed as an independent predictor of all-cause mortality and cardiovascular mortality.

© 2012 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

Introducción

La inflamación puede considerarse como una respuesta al daño endotelial y se encuentra presente en todo el proceso aterosclerótico, por lo que participa como uno de los primeros factores que influyen en el inicio y desarrollo de las enfermedades cardiovasculares (ECV) que tienen como base la aterosclerosis¹. Por ello, niveles elevados de marcadores inflamatorios se han asociado con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV)². Se ha demostrado su asociación a largo plazo con episodios fatales en varones³. Uno de los elementos que intervienen en este proceso inflamatorio es el fibrinógeno, que participa mediante su interacción con los leucocitos⁴. También interviene en la coagulación y puede contribuir a la formación de la placa endotelial⁵.

Al ser una proteína que se puede determinar fácilmente, se ha estudiado ampliamente su relación con distintas ECV, así como con la mortalidad^{6,7}.

Estudios longitudinales han valorado la influencia del fibrinógeno en la aparición de las ECV, tanto en varones como en mujeres por separado y conjuntamente, aunque la mayoría de los estudios realizados se han centrado en varones de edades medias, siendo escasos los estudios realizados en España para valorar esta asociación. Por otro lado, los niveles de fibrinógeno están influenciados por el sexo —en el caso de la mujer por el consumo de anticonceptivos hormonales y la menopausia⁸— y por el consumo de

cigarrillos, mucho más frecuente en varones. Por ello, dada la importancia que tienen las ECV en la morbilidad de muchos países, entre ellos el nuestro⁹, nos propusimos como objetivo del presente estudio valorar el papel predictivo del fibrinógeno como componente de la inflamación en la mortalidad de origen cardiovascular y en la mortalidad por todas las causas en una muestra de varones de origen poblacional.

Material y métodos

Se han seleccionado los varones participantes en un estudio de cohortes cuyas características se han descrito previamente^{10,11}. Brevemente, la muestra origen de la citada cohorte procede de una población aleatoria de la provincia de Albacete, mayor de 17 años. El primer examen se realizó durante los años 1992-1994 y el segundo examen durante los años 2004-2006. El estudio se realizó en los centros de salud de la provincia de Albacete. El muestreo fue aleatorio, estratificado y bietápico. Se realizó encuesta estructurada, exploración física, medición de la presión arterial (PA), analítica básica y ECG. La muestra incluida en el presente estudio no debía tener antecedentes de episodios cardiovasculares previos al primer examen y tener registradas al menos todas las variables tanto determinadas directamente como por método indirecto (como el índice de masa corporal o la obesidad) y que se incluirían en

el análisis multivariante. Estas fueron: edad, PA sistólica y diastólica, glucemia basal, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), triglicéridos, talla, peso y consumo de tabaco. La obtención y definición de estas variables ya ha sido descrita en otro lugar, al igual que las patologías derivadas: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), hipercolesterolemia y obesidad¹¹. La extracción de sangre se realizó en condiciones estandarizadas tras 12-14 h de ayuno y valorando la glucemia basal, el colesterol total, el cHDL, los triglicéridos y el fibrinógeno. Este último se determinó por el método de Clauss Ortho QFA (Boehringer Mannheim, Mannheim, Alemania). El punto de corte para los niveles de fibrinógeno se ha establecido en 400 mg/dl, al igual que en otros estudios^{12,13}.

Las variables cualitativas se expresan como porcentaje y las cuantitativas, como media y desviación estándar. Se ha utilizado la prueba de χ^2 en la comparación de variables cualitativas y la t de Student para grupos independientes en la comparación de 2 medias. La influencia de la hiperfibrinogenemia sobre la supervivencia se ha resumido con el estimador de Kaplan-Meier y los grupos se han comparado con el test de rangos logarítmicos. En la identificación de las variables de significado pronóstico se ha utilizado el modelo de regresión de Cox, tras comprobar el cumplimiento de la proporcionalidad de los riesgos instantáneos. En dicho modelo, la relación de los niveles de fibrinógeno con la mortalidad se ha ajustado por la edad, el consumo de tabaco, la PA, la DM, el colesterol total, el cociente cHDL/TG y la obesidad. Se ha considerado significativo un valor $p \leq 0,05$.

El análisis estadístico se ha realizado con el software SPSS 15.0 (SPSS para Windows, 15.0, SPSS Inc, Chicago, IL, EE. UU.).

Resultados

Un total de 607 varones participaron en el primer examen. De estos, fueron excluidos 54 sujetos por haber presentado ECV antes del primer examen y 47 sujetos por carecer de alguna de las variables incluidas en el análisis multivariante, por lo que la muestra final estuvo constituida por 506 individuos.

La edad media fue de 46,6 años (DE = 16,8), con un intervalo de edad de 18-91 años. En la tabla 1 se muestran los FRCV según la presencia o no de hiperfibrinogenemia. Se puede observar que la HTA es más frecuente en los varones con hiperfibrinogenemia; también en este grupo se fuma con más intensidad, aunque presente similar porcentaje de fumadores que los que no presentan hiperfibrinogenemia. En este grupo son más elevados los niveles medios de triglicéridos. La media de seguimiento fue de 10,6 años (DE = 2,3; rango, 0-14 años). Durante este periodo se produjeron 56 fallecimientos, de los que 20 lo fueron por causa cardiovascular.

Las figuras 1 y 2 muestran la relación de la hiperfibrinogenemia con la mortalidad global y cardiovascular, respectivamente. Puede observarse que a partir del primer año la supervivencia es menor en los pacientes con

Tabla 1 Factores de riesgo cardiovascular en la muestra de estudio según hiperfibrinogenemia

	Fibrinógeno < 400	Fibrinógeno ≥ 400	p
n (%)	440 (87,0)	66 (13,0)	
Edad; años (DE)	44,4 (16,0)	60,9 (15,1)	< 0,001
<i>Grupos de edad; n (%)</i>			
18-44 años	236 (53,6)	9 (13,6)	
45-64 años	146 (33,2)	29 (43,9)	
≥ 65 años	58 (13,2)	28 (42,4)	< 0,001
<i>Hipertensión; n (%)</i>	176 (40,0)	37 (56,1)	0,014
<i>Diabetes; n (%)</i>	35 (8,0)	9 (13,6)	0,127
<i>Fumador; n (%)</i>	203 (46,1)	30 (45,5)	0,917
<i>Paquetes-año; (DE)</i>	20,3 (18,3)	37,6 (24,8)	< 0,001
<i>IMC kg/m²; (DE)</i>	27,2 (4,0)	27,3 (3,8)	0,815
<i>Obesidad; n (%)</i>			
Normopeso	138 (31,4)	21 (31,8)	
Sobrepeso	205 (46,6)	30 (45,5)	
Obesidad	97 (22,0)	15 (22,7)	0,984
<i>Glucemia; mg/dl (DE)</i>	100,6 (25,6)	103,24 (21,4)	0,428
<i>Colesterol total; mg/dl (DE)</i>	202,4 (40,7)	202,0 (34,3)	0,944
<i>Hipercolesterolemia; n (%)</i>	227 (51,6)	36 (54,5)	0,201
<i>Triglicéridos; mg/dl (DE)</i>	121,9 (84,7)	100,3 (48,1)	0,003
<i>cHDL; mg/dl (DE)</i>	43,2 (10,8)	42,8 (10,3)	0,796
<i>Cociente cHDL/TG</i>	0,5 (0,3)	0,5 (0,3)	0,805

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; n: número de sujetos; TG: triglicéridos.

Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar (DE); las cualitativas, en número exacto y porcentaje. La asociación entre las variables cualitativas se ha realizado con la prueba de χ^2 y la comparación entre medias con la t de Student para grupos independientes.

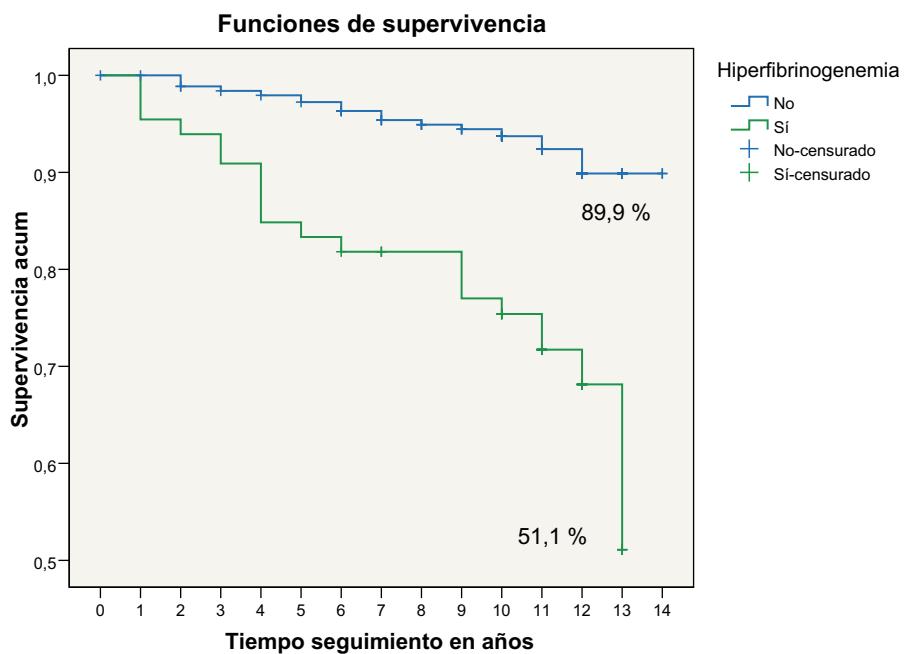


Figura 1 Probabilidades de supervivencia acumulada (método de Kaplan-Meier) al valorar la mortalidad por todas las causas según la clasificación de los valores del fibrinógeno en 2 categorías: ≥ 400 mg/dl (hiperfibrinogenemia) o menor. El valor de p entre ambos grupos se ha calculado con el test de rangos logarítmicos ($p < 0,001$).

hiperfibrinogenemia. En la [tabla 2](#) se exponen las hazard ratio (HR) de las variables que han resultado predictoras de modo independiente (edad, estado de fumador e hiperfibrinogenemia, así como la HTA, próxima a la significación estadística) al considerar la mortalidad global. Puede

apreciarse que la presencia de hiperfibrinogenemia multiplica la ocurrencia de la mortalidad por 1,9; ser fumador, por 2,3, y ser mayor de 65 años, por 68. La [tabla 3](#) muestra estos mismos resultados valorando como resultado de desenlace la mortalidad de origen cardiovascular. En este

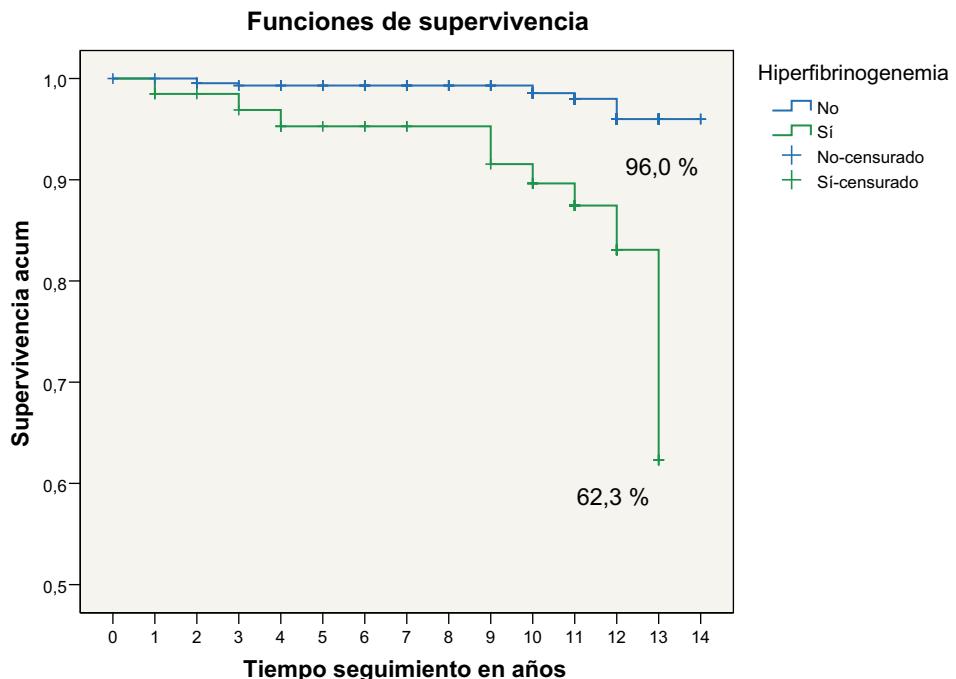


Figura 2 Probabilidades de supervivencia acumulada (método de Kaplan-Meier) al valorar la mortalidad cardiovascular según la clasificación de los valores del fibrinógeno en 2 categorías: ≥ 400 mg/dl (hiperfibrinogenemia) o menor. El valor de p entre ambos grupos se ha calculado con el test de rangos logarítmicos ($p < 0,001$).

Tabla 2 Incidencia de los factores de riesgo predictores de mortalidad por todas las causas en varones libres de episodios procedentes de la provincia de Albacete

	HR (IC 95%)	p
<i>Edad</i>		
18 a 44 años	1 (referencia)	
45 a 64 años	9,58 (2,16-42,37)	0,003
≥ 65 años	68,27 (15,95-292,27)	< 0,001
<i>Estado de fumador</i>		
No	1 (referencia)	
Sí	2,29 (1,29-4,08)	0,005
<i>Hiperfibrinogenemia</i>		
No	1 (referencia)	
Sí	1,85 (1,05-3,26)	0,032
<i>Hipertensión arterial</i>		
No	1 (referencia)	
Sí	1,77 (0,99-3,17)	0,054

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

Las variables predictoras que se han incluido en el modelo han sido: edad agrupada en 3 categorías, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, hiperfibrinogenemia, estado de fumador, hipercolesterolemia y cociente colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad/triglicéridos.

Tabla 3 Incidencia de los factores de riesgo predictores de mortalidad de causa cardiovascular en varones libres de episodios procedentes de la provincia de Albacete

	HR (IC 95%)	p
<i>Edad</i>		
18 a 44 años	1 (referencia)	
45 a 64 años	5,21 (0,57-47,38)	0,143
≥ 65 años	47,73 (6,07-375,17)	< 0,001
<i>Hiperfibrinogenemia</i>		
No	1 (referencia)	
Sí	2,69 (1,09-6,63)	0,032

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

Las variables predictoras que se han incluido en el modelo han sido: edad agrupada en 3 categorías, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, hiperfibrinogenemia, estado de fumador, hipercolesterolemia y cociente colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad/triglicéridos.

caso, solo la hiperfibrinogenemia (HR = 2,7, IC 95%: 1,1-6,6) y la edad han resultado estadísticamente significativas.

Discusión

La inflamación se encuentra presente en todo el proceso aterosclerótico. Nuestro estudio ha demostrado en una cohorte de la provincia de Albacete, seleccionada mediante muestreo aleatorizado y de origen poblacional, la importancia del fibrinógeno, considerado marcador de inflamación, como factor de riesgo independiente en la mortalidad de causa cardiovascular y en la mortalidad por todas las causas en varones sin ECV previa. La asociación entre el tabaquismo y los niveles de fibrinógeno es fuerte, y se ha evidenciado en

numerosos estudios⁴. También en el nuestro, pues aunque la prevalencia de fumadores es similar, no lo es la intensidad en el consumo de tabaco, como queda reflejado al consumir más paquetes-año los varones con hiperfibrinogenemia. También se han asociado los niveles altos de fibrinógeno con la incidencia de HTA en varones¹⁴, datos que concuerdan con nuestros resultados. En cuanto a los triglicéridos, su gran variabilidad y el hecho de disponer de una sola determinación no permite obtener conclusiones sólidas al respecto. Una limitación de nuestro estudio es la no disponibilidad de otros marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, la cual puede actuar como posible factor de confusión. Sus niveles están relacionados con los del fibrinógeno, pudiendo explicarlos hasta en un 10%¹⁵. Sin embargo, este hecho no estaba tan claro cuando se realizó el primer corte del estudio, mientras sí se consideraba ya al fibrinógeno como posible factor predictor de riesgo cardiovascular¹⁶.

La relación de los niveles de fibrinógeno con la mortalidad global en nuestra muestra es clara, como ya se ha comentado, manteniéndose al ajustar por otros factores de riesgo. Los otros 2 factores que han resultado significativos en este modelo han sido la edad y el tabaquismo, ambos relacionados con la mortalidad, como ya es conocido¹⁷. Estos resultados concuerdan con los obtenidos previamente en otros estudios⁷.

La relación entre los marcadores de inflamación y las ECV es un tema que está en continua valoración desde hace tiempo. El proceso inflamatorio y el daño vascular se han asociado con la aterosclerosis subclínica en sujetos asintomáticos¹⁸, no solo ancianos, sino también jóvenes¹⁹. Ya en el estudio de Framingham se observó que la influencia del fibrinógeno sobre el riesgo cardiovascular era mucho mayor en varones jóvenes¹⁶. También se ha observado que la presencia de marcadores inflamatorios en personas ancianas se ha relacionado en parte con la morbilidad asociada con la edad y con la presencia de FRCV²⁰.

Un bajo grado de inflamación mantenido durante años se asocia a mayor mortalidad en varones que padecen episodios³ y la mortalidad cardiovascular se asocia con niveles más altos de marcadores inflamatorios tras ajustar por otros factores de riesgo²¹. Con los datos disponibles hasta el momento puede afirmarse que el estudio de la inflamación es útil para la detección de la aterosclerosis subclínica y, por tanto, para la prevención de las ECV²². Su uso como FRCV con peso propio es más discutido y se empiezan a abrir puertas para un seguimiento de la eficacia terapéutica a través de los mismos²³. Estos datos concuerdan con nuestros resultados, en los que se mantiene la asociación de la hiperfibrinogenemia con la mortalidad cardiovascular tras ajustar por los principales FRCV.

En conclusión, nuestro estudio confirma la importancia del fibrinógeno, uno de los marcadores del proceso inflamatorio, como predictor independiente de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas en varones sin episodios cardiovasculares previos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Este estudio ha sido financiado por la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha, Consejería de Sanidad (Orden 3 de Julio de 1992 del DOCM y Orden 14 de Septiembre de 1993 del DOCM), y con una Beca de la Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla-La Mancha (FISCAM), expediente número 03069-00.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimiento

A la Sociedad Española de Arteriosclerosis.

Anexo 1. Componentes del Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete (GEVA)

Además de los autores del artículo, forman parte del grupo y han colaborado en el mismo:

Lucilio Carrión Valero. Doctor en Medicina.
 Javier Massó Orozco. Licenciado en Medicina.
 Enrique López de Coca y Fernández-Valencia. Licenciado en Medicina.
 Juan López-Abril. Licenciado en Medicina.
 Francisco García Gosálvez. Licenciado en Medicina.
 Beatriz Rodríguez-Paños. Licenciada en Medicina.
 Esperanza Martínez Navarro. Doctora en Medicina.
 Rosalina Martínez López. Licenciada en Medicina.
 Francisca Molina Escrivano. Licenciada en Medicina.
 Pilar Torres Moreno. Licenciada en Medicina.
 Josefina Monedero Laorden. Licenciada en Medicina.
 Beatriz González Lozano. Licenciada en Medicina.
 Lourdes Navarro Sánchez. Licenciada en Medicina.
 Miriam Martínez Ramírez. Licenciada en Medicina.
 Eva Argandoña Palacios. Diplomada en Enfermería.
 Alfonso Campayo Serrano. Informático.

Bibliografía

- Carbayo JA. Nuevos marcadores de riesgo cardiovascular. ¿Pueden influir en la clasificación del riesgo cardiovascular? *Clin Invest Arterioscl.* 2012;24:57-70.
- Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, Ballam L, Morris J, Sweetnam PM, et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J.* 2000;21:1584-90.
- Engström G, Hedblad B, Stavenow L, Tydén P, Lind P, Janzon L, et al. Fatality of future coronary events is related to inflammation-sensitive plasma proteins. A population-based prospective cohort study. *Circulation.* 2004;110:27-31.
- Kamath S, Lyp GYH. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *Q J Med.* 2003;96:711-29.
- Páramo JA, Rodríguez JA, Orbe J. Fibrinógeno. Vieja proteína hemostática con nueva función: marcador no invasivo de aterosclerosis subclínica. *Med Clin (Barc).* 2005;124:790-4.
- Rudnicka AR, MT-Isa S, Meade TW. Associations of plasma fibrinogen and factor VII clotting activity with coronary heart disease and stroke: prospective cohort study from the screening phase of the Thrombosis Prevention Trial. *J Thromb Haemost.* 2006;4:2405-10.
- Fibrinogen Studies Collaboration. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality. An individual participant meta-analysis. *JAMA.* 2005;294:1799-809.
- Roeters van Lennep JE, Westerveld HT, Erkelens DW, van der Wall EE. Risk factors for coronary heart disease: implications of gender. *Cardiovasc Res.* 2002;53:538-49.
- Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Villar F, Herruzo R. Mortality attributable to cardiovascular risk factors in Spain. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:S18-21.
- Carbayo JA, Artigao LM, División JA, Caldevilla D, Sanchis C, Torres P. Índice tobillo-brazo e incidencia de la mortalidad por todas las causas y morbilidad cardiovascular en una cohorte prospectiva de origen poblacional. *Clin Invest Arterioscl.* 2011;23:21-8.
- Carbayo JA, División JA, Escribano J, López-Abril J, López de Coca E, Artigao LM, et al. Using ankle-brachial index to detect peripheral arterial disease: Prevalence and associated risk factors in a random population sample. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17:41-9.
- Dhingana R, Murphy TP, Pencina MJ, Zafar AM. Prevalence of low ankle-brachial index, elevated plasma fibrinogen and CRP across Framingham risk categories: data from the National Health and Nutrition Examinations Survey (NHANES) 1999-2004. *Atherosclerosis.* 2011;216:174-9.
- Fernández-Miranda C, Paz M, Aranda JL, Fuertes A, Gómez de la Cámara A. Infección crónica por *Chlamydia pneumoniae* en pacientes con enfermedad coronaria. Relación con el incremento de los valores de fibrinógeno. *Med Clin (Barc).* 2002;119:561-4.
- Shankar A, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Positive association between plasma fibrinogen level and incident hypertension among men. *Hypertension.* 2006;48:1043-9.
- Green D, Chan C, Kang J, Liu K, Schreiner P, Jenny NS, et al. Longitudinal assessment of fibrinogen in relation to subclinical cardiovascular disease: the CARDIA study. *J Thromb Haemost.* 2010;8:489-95.
- Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA.* 1987;258:1183-6.
- White WB. Smoking-related morbidity and mortality in the cardiovascular setting. *Prev Cardiol.* 2007;10:1-4.
- Páramo JA, Orbe J, Beloqui O, Colina I, Benito A, Rodríguez JA, et al. Asociación de marcadores inflamatorios y aterosclerosis subclínica en relación con la edad en sujetos sin enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc).* 2008;131:361-5.
- Grebe MT, Luu B, Sedding D, Heidt MC, Kembes-Matthes B, Schaefer CA, et al. Fibrinogen promotes early atherosclerotic changes of the carotid artery in young, healthy adults. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17:1003-8.
- Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Taub DD, et al. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood.* 2005;105:2294-9.
- Clarke R, Emberson JR, Breeze E, Casas JP, Parish S, Hingorani AD, et al. Biomarkers of inflammation predict both

- vascular and non-vascular mortality in older men. *Eur Heart J.* 2008;29:800–9.
22. Corrado E, Rizzo M, Coppola G, Fattouch K, Novo G, Martutana I, et al. An update on the role of inflammation in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17:1–11.
23. Kaptoge S, di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al. Emerging risk factors collaboration. C-reactive protein fibrinogen and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med.* 2012;367:1310–20.