

## Fibrinógeno sérico en angina inestable como predictor de progresión a infarto agudo del miocardio.

Drs. Ana Boscan\*, María N Nuñez-González\*, José Nuñez-González\*\*, Marco Nuñez-Molero\*

### RESUMEN

Con el presente trabajo se pretendió demostrar que los niveles séricos de fibrinógeno ayudan a predecir la ocurrencia de infarto del miocardio en pacientes con angina inestable. La población estuvo conformada por los pacientes con diagnóstico de angina inestable que acudieron al Hospital Central Dr. Urquinaona de Maracaibo. A una muestra de sesenta pacientes escogidos al azar, de ambos sexos y con una edad mayor o igual a cuarenta años, se les descartó al ser ingresados infarto del miocardio según los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Se formaron dos grupos según la evolución clínica: grupo A, pacientes con angina inestable y grupo B, pacientes que desarrollaron infarto del miocardio. Se determinaron los niveles séricos de fibrinógeno y CPK-MB al ingreso, a las 24, 48 y 72 horas de evolución (tomas N° 1, 2, 3 y 4 respectivamente). El análisis estadístico se realizó mediante la *t* de Student, la prueba de Chi cuadrado y el test de correlación de Pearson según correspondiera. El grupo B presentó niveles séricos de fibrinógeno, colesterol y recuento plaquetario significativamente elevados ( $P < 0,0001$ ). En dicho grupo, la elevación de la CPK-MB en las tomas N° 2, 3 y 4 fue significativa ( $P < 0,0001$ ). De igual forma presentaron niveles elevados de fibrinógeno en todas las tomas ( $P < 0,05$ ). Hubo correlación positiva significativa entre el fibrinógeno y la CPK-MB ( $r = 0,663$ ,  $P < 0,0001$ ). Queda claro que la elevación del fibrinógeno al inicio del dolor precordial es un factor de riesgo independiente que indica la evolución de la angina inestable hacia el infarto del miocardio, por lo cual se puede considerar como predictor de evento coronario adverso. El fibrinógeno se elevó primero que la CPK-MB circunstancia que determina su posible uso como marcador pronóstico de infarto del miocardio en pacientes con angina inestable. Esta posible función como herramienta pronóstica debería confirmarse con estudios que incluyan mayor número de pacientes.

**Palabras clave:** Angina inestable. Infarto agudo del miocardio. Fibrinógeno.

### SUMMARY

In order to demonstrate that the serum measurements of fibrinogen help to predict the occurrence of myocardial infarction in patients with unstable angina, sixty patients with diagnosis of unstable angina that went to Hospital Central Dr. Urquinaona in Maracaibo were studied. Myocardial infarction was discarded according to the approaches of the OMS. Two groups were formed according to the clinical evolution: group A, patients with unstable angina and Group B, patients who developed myocardial infarction. The serum measurements of fibrinogen and CPK-MB were determined at 6, 24, 48 and 72 hours of evolution (samples 1, 2, 3 and 4 respectively). The statistical analysis was carried out by means of the Student "t", Chi square and the test of correlation of Pearson as it corresponded. The group B represented fibrinogen, cholesterol and platelet counts significantly higher ( $P < 0.0001$ ). In this group, the elevation of the CPK-MB in the samples 2,3 and 4 were significant higher ( $P < 0.0001$ ). Equally they presented high levels of fibrinogen in all the samples ( $P < 0.05$ ). There was positive correlation between the fibrinogen and the CPK-MB ( $r = 0.663$ ,  $P < 0.0001$ ). It is clear that the elevation of the fibrinogen to the beginning of the chest pain is a factor of independent risk that indicates the evolution of the unstable angina toward myocardial infarction, you can consider as predictor of adverse coronary event. The fibrinogen rose first that the CPK-MB circumstance that determines its possible use as prognostic marker of myocardial infarction in patient with unstable angina. This possible function as prognostic tool should be confirmed with studies that include more number of patients.

**Key words:** Fibrinogen. Unstable angina. Myocardial infarction.

\*Programa de Posgrado en Medicina Interna, Nivel Especialidad-Hospital Central Dr. Urquinaona, Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia.

\*\*Cátedra de Inmunología, Escuela de Medicina de la Universidad del Zulia.

## INTRODUCCIÓN

La angina inestable (AI) es un síndrome isquémico agudo ubicado entre la angina estable y el infarto agudo del miocardio (IAM), siendo una de las formas más peligrosas de la enfermedad coronaria. Esta forma de cardiopatía isquémica representa un alto riesgo para el IAM y/o muerte súbita (1,2). Los conceptos actuales sobre la génesis de la aterosclerosis y la iniciación de los eventos clínicos que llevan a isquemia del miocardio involucran entre otros a la hipertensión arterial, la dislipidemia y los factores de coagulación (3).

Según el Ministerio de Salud y Desarrollo Social (MSDS), en nuestro país la tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares se ha mantenido en franco ascenso desde 1959, sumando en conjunto con los accidentes cerebrovasculares el 29,6 % de la mortalidad por todas las causas para 1993 (4). En un intento para mejorar la predicción del futuro IAM, diversos estudios epidemiológicos han explorado una serie de nuevos factores de riesgo para enfermedad coronaria. De esos factores, los que más atención han recibido son: niveles de lipoproteínas, niveles de homocisteína, función fibrinolítica (niveles de activador tisular del plasminógeno y antígenos inhibidores del activador del plasminógeno) y los marcadores inflamatorios, tales como; fibrinógeno y proteína C- reactiva (2).

El fibrinógeno es una proteína plasmática la cual es clivada para generar fibrina y participa en la agregación plaquetaria, es también un reactante de fase aguda que se eleva después del IAM y en otros estados inflamatorios agudos y crónicos (1).

Extensos datos epidemiológicos, clínicos y fisiológicos incriminan al fibrinógeno en la evolución de la enfermedad cardiovascular (5-11). Niveles elevados del mismo se han asociado con mal pronóstico en pacientes con AI y tienen una gran influencia sobre la enfermedad aterosclerótica que involucra la vasculatura coronaria, cerebral y periférica. Asimismo, Arocha-Piñango y col. (3) informan que el fibrinógeno y otros factores de la coagulación están relacionados con el fenómeno trombótico, en asociación con un aumento del riesgo de padecer IAM.

Debido a que la determinación de los niveles séricos de fibrinógeno es un procedimiento sencillo y económico, aunado al elevado costo de la

determinación bioquímica de los nuevos marcadores de riesgo cardiovascular, con el presente trabajo se pretendió demostrar que los niveles elevados de fibrinógeno pueden ayudar a predecir la ocurrencia de IAM en pacientes con AI.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación prospectiva, no experimental, correlacional, en la cual la población estuvo conformada por los pacientes con diagnóstico de AI que acudieron al área de emergencia de adultos del Hospital Central Dr. Urquinaona de Maracaibo y que fueron ingresados en las salas de Medicina Interna o a la Unidad de Cuidados Intensivos, cuando presentaron dolor precordial con más de 6 horas de evolución.

La muestra estuvo conformada por sesenta pacientes escogidos al azar, de ambos sexos y con una edad mayor o igual a cuarenta años, a quienes se les descartó IAM al ser ingresados, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud: clínica sugestiva, determinación enzimática de creatinina fosfoquinasa fracción MB (CPK-MB), deshidrogenasa láctica (DHL) y de transaminasa glutámico oxalacética (TGO); y monitoreo electrocardiográfico (1).

Los pacientes fueron divididos en dos grupos dependiendo de la evolución clínica de los mismos tras su ingreso; grupo A, pacientes con AI que se mantuvieron con ese diagnóstico y grupo B, pacientes que desarrollaron IAM. Se determinaron los niveles séricos de fibrinógeno y de CPK-MB al momento del ingreso, a las 24, 48 y 72 horas de evolución (tomas N° 1, 2, 3 y 4 respectivamente).

A estos pacientes se les extrajo 2,5 cm<sup>3</sup> de sangre y se depositaron en un tubo con citrato el cual se transportó al laboratorio donde se dosificó el fibrinógeno con la técnica de Parfenteajv modificada la cual se describe a continuación: a un *pool* de plasma normal, se le practicaron diluciones en suero salino, en 100-75-50 y 25 %. Las diferentes concentraciones se hicieron en duplicados; a la primera se le determinó la cantidad de fibrinógeno, según procedimiento de Van Slike. Al segundo duplicado, se le verificó la lectura, mediante método de Parfenteajv en un fotolorímetro Kett usando filtro verde (540 milimicras). Se confeccionó una curva en papel milimetrado, oponiendo los valores de fibrinógeno consignados según Van Slike, contra las lecturas proporcionadas de las respectivas

## FIBRINÓGENO SÉRICO

concentraciones del plasma agregado al líquido Parfenteajv.

Luego se tomaron 2 tubos de Klett, el N° 1: 5 mL de solución de Parfenteajv y el N° 2: 2,5 mL de Parfenteajv + 0,5 ml de plasma a investigar. Se mezcló por inversión y se esperó por 3 minutos. En un fotolorímetro de Klett, utilizando filtro verde, se usó el tubo N° 1 como blanco y se leyó el tubo N° 2. Se trasladó la lectura a la curva obtenida en las concentraciones diferentes efectuadas con Parfenteajv y verificar la concentración de fibrinógeno por 100 ml de sangre. Los valores normales son equiparables a los obtenidos con el método clásico (VN= 200-400 mg/mL).

Los resultados se presentan como frecuencias absolutas, frecuencias relativas, promedio y desviación estándar ( $\bar{X} \pm DE$ ). El análisis estadístico se realizó mediante el programa Graph Pad PRISM 3,0, utilizando la t de Student, la prueba de Chi cuadrado y el test de correlación de Pearson según corresponda (12). El nivel de significancia fue del 0,05.

### RESULTADOS

El Cuadro 1 muestra la características generales de la muestra. No hubo diferencias significantes entre ambos grupos con respecto a la edad; en relación al sexo, hubo una diferencia significativa entre ambos grupos ( $P < 0,05$ ), con predominio del sexo femenino en el grupo A y del masculino para el B. La menopausia fue el factor de riesgo estadísticamente significativo en el grupo A ( $P < 0,05$ ), mientras que la dislipidemia lo que fue en el grupo B.

En el Cuadro 2 se muestran los valores de algunas variables bioquímicas al ingreso. El grupo B presentó niveles séricos de fibrinógeno, colesterol y recuento plaquetario significativamente elevados ( $P < 0,0001$ ).

En la Figura 1 se muestra la evolución por horas de los niveles de fibrinógeno en ambos grupos. Se observa que los pacientes con AI, el nivel de fibrinógeno permanece constante desde el ingreso en adelante. Mientras que los pacientes con AI que evolucionan hacia IAM, presentan niveles elevados de fibrinógeno desde el ingreso que van en ascenso a medida que transcurren las horas, con significancia estadística ( $P < 0,05$ ) en todas las tomas.

En la Figura 2 se muestra la evolución en horas

Cuadro 1

Características generales de la muestra

	Grupo A (n = 43)	Grupo B (n = 17)
Edad (años) ( $\bar{X} \pm DE$ )	54,81 $\pm$ 1,64	52,18 $\pm$ 2,08
Sexo (%)		
Femenino	69,77 *	23,53
Masculino	30,23	76,47
Antecedentes (%)		
HTA	72,23	64,68
Diabetes	11,65	11,76
Tabaquismo	62,91	52,92
Alcoholismo	37,28	58,80
Sedentarismo	39,61	64,68
Menopausia	62,91*	11,76
TRH	13,98	
Dislipidemia	27,96	64,68 *
Infarto antiguo	13,98	35,28
Obesidad	20,97	29,40
ECV	2,33	17,64

\*  $P < 0,05$

HTA: Hipertensión arterial esencial.

THR: Terapia de reemplazo hormonal.

ECV: Enfermedad cerebrovascular.

Cuadro 2

Variables bioquímicas de los pacientes al ingreso

	Grupo A	Grupo B
Fibrinógeno	315 $\pm$ 20,85	679,8 $\pm$ 46,06 *
Cuenta blanca	8 679 $\pm$ 495	10 520 $\pm$ 1,177
Plaquetas	236 300 $\pm$ 9,281	375 900 $\pm$ 43,510 *
Triglicéridos	216,4 $\pm$ 22,12	234,1 $\pm$ 20,81
Colesterol	216,8 $\pm$ 11,4	350,5 $\pm$ 36,27 *

\* $P < 0,0001$ .

de los niveles de la CPK-MB. En el grupo A, estos niveles se mantuvieron estables dentro del rango de la normalidad tomado en este estudio (0-16 U/L) desde el momento del ingreso hasta las 72 horas de evolución inclusive. Por el contrario, en el grupo B los niveles de CPK-MB comienzan a elevarse luego de 6 horas del comienzo del dolor precordial, hacen una elevación pico a las 12 horas, se mantienen en ascenso hasta las 48 horas de evolución, cuando

comienzan a declinar. En el grupo B, la elevación de la CPK-MB en las tomas N° 2, 3 y 4 fue significativa ( $P < 0,0001$ ). Se encontró un coeficiente de correlación de 0,663 ( $P < 0,0001$ ) entre los valores de fibrinógeno y de CPK-MB.

La elevación del fibrinógeno, desde el momento del ingreso, en pacientes con AI como indicador de progresión a IAM tuvo una sensibilidad de 94 % y una especificidad de 68 %. El valor predictivo positivo fue de 0,59 y el valor predictivo negativo de

0,97.

**DISCUSIÓN**

El IAM ocurre entre personas que no tienen los factores de riesgo tradicionales y es por ello, que a nivel mundial se realizan estudios epidemiológicos que tratan de proporcionar perfiles de laboratorio de utilidad clínica que ayuden a identificar a las personas que tienen riesgo de padecer tales fenómenos cardiovasculares adversos, como IAM (13).

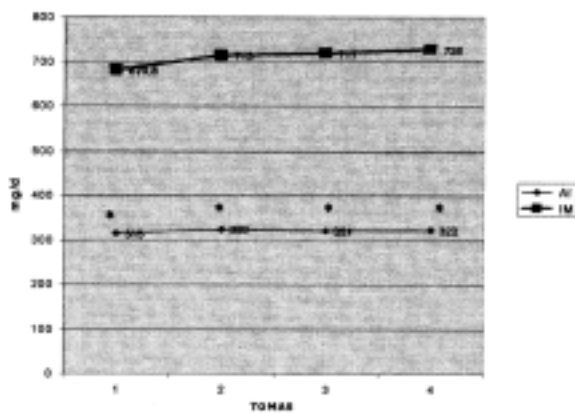
En este estudio la edad promedio de la muestra estuvo entre los 50 y 55 años de edad y esto concuerda con las estadísticas reportadas por el MSDS (4) en las cuales las enfermedades cardiovasculares afectan a los mayores de 40 años de edad. Se verificó predominio significativo del sexo femenino ( $P < 0,05$ ) en el grupo con AI y del sexo masculino en el grupo con IAM ( $P < 0,05$ ), lo cual se corresponde con lo reportado por Kannel y col. (6).

De las 34 mujeres que integraron este estudio, sólo 6 recibían terapia de reemplazo hormonal y ninguna evolucionó hacia IAM, hecho que concuerda con Kuller (14), quien reporta que este tipo de tratamiento disminuye el riesgo de trombosis y al mismo tiempo revierte la elevación de fibrinógeno que condiciona la menopausia.

Se observó que los pacientes con AI y niveles elevados de fibrinógeno, recuento plaquetario y colesterol al ingreso, evolucionaron hacia IAM. Esta situación confirma numerosos trabajos en pacientes cardiopatas que concluyen que niveles elevados de fibrinógeno son predictores de eventos adversos tales como AI, IAM y enfermedad cerebrovascular (5,7,8-11), lo cual es explicado por Kannel (6) por la contribución independiente que para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica tienen fibrinógeno. Es de vital importancia la determinación de sus niveles séricos, ya que estos pueden reflejar la cuantía del daño aterosclerótico vascular.

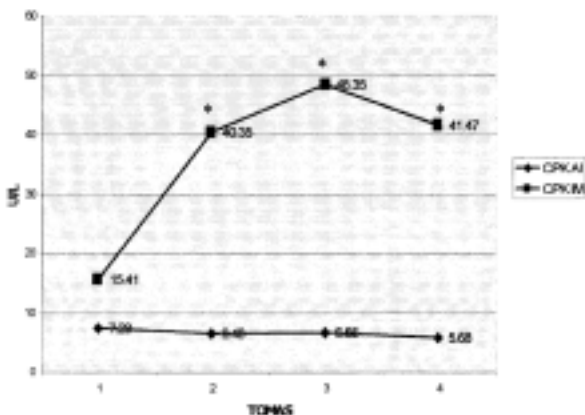
Con este trabajo se establece que el nivel sérico elevado de fibrinógeno al inicio del dolor precordial en pacientes portadores de cardiopatía isquémica, es un factor de riesgo independiente que indica la evolución de AI hacia IAM, por lo cual se puede considerar como predictor de evento coronario adverso.

El fibrinógeno se eleva antes que la CPK-MB o aumenta aún más si previamente está elevado en pacientes con AI que luego progresan a IAM, circunstancia que determina su posible uso como



\*  $P < 0,05$

Figura 1. Evolución de los niveles de fibrinógeno.



\*  $P < 0,001$

Figura 2. Evolución de los niveles de CPK.

marcador pronóstico de IAM en pacientes con AI. Esta posible función como herramienta pronóstica debería confirmarse con estudios que incluyan mayor número de pacientes.

Con esto, debe crecer el interés en el concepto de que los niveles de fibrinógeno pueden y deben ser usados para identificar a pacientes en alto riesgo para padecer eventos cardiovasculares adversos como IAM y que las intervenciones para disminuir los niveles de fibrinógeno pueden disminuir el riesgo de complicaciones.

#### REFERENCIAS

- Almeida D, Brandi S. Manual de Cardiología Clínica. Tomo 1. 2ª edición. Caracas: Universidad Central de Venezuela. Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico. Fondo Andrés Bello; 1995.
- Fuster V, Fayad Z, Badimon J. Acute coronary syndrome: Biology. *Lancet* 1999;353 (Suppl II):5-9.
- Arocha-Piñango C, Nagy E, Mijares M, Velásquez L, Espinoza R, Cova A. Relación del fibrinógeno y otros parámetros hemostáticos con eventos cardiovasculares isquémicos: revisión de la literatura. *Rev Ibero Tromb Hem* 1995;8:183-191.
- División de enfermedades cardiovasculares. Normatización para el manejo y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares priorizadas; cardiopatía isquémica, hipertensión arterial sistémica, fiebre reumática y enfermedad de Chagas. Caracas: Ministerio de Salud y Desarrollo Social; 2000.
- Meade T, Brozovic M, Chakrabarti R, Haines A, Imerson J, Mellows S, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: Principal results of the Northwick Park heart study. *Lancet* 1986;6:533-537.
- Kannel W, Wolf P, Castelli W, D'Agostino R. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987;258(9):1183-1186.
- Resch K, Ernst E, Matral A, Paulsen H. Fibrinogen and viscosity as risk of factors for subsequent cardiovascular events in stroke survivors. *Ann Intern Med* 1992;117(5):371-375.
- Ernst E, Ludwig K. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118(12):956-963.
- Becker R, Cannon C, Bovill E, Tracy R, Thompson B, Knatterud G, et al. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI III B Trial). *Am J Cardiol* 1996;78(2):142-147.
- Reganon E, Ferrando F, Martínez V, Fayas L, Ruano M, Aznar J. Elevated high molecular weight fibrinogen in plasma is predictive of coronary ischemic events after acute myocardial infarction. *Tromb Haemost* 1999;82(5):1403-1405.
- Held C, Hjerdal P, Hakan W, Bjor Kander I, Forslund O, Wimar B, et al. Inflammatory and hemostatic markers in relation a cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris. Results from the APSIS study. The angina prognosis study in Stockholm. *Atherosclerosis* 2000;148(1):179-188.
- Sanabria C, Núñez J. Pautas metodológicas en investigación biomédica. 1ª edición. Maracaibo: Servicio Autónomo Imprenta el Estado Zulia; 2001.
- Ridker P. Evaluating novel cardiovascular risk factors: Can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med* 1999;118(13):933-937.
- Kuller L. Hormone replacement therapy and coronary heart disease. *Med Clin North Am* 2000;84(1):1-19.