



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

***“VALOR PRONOSTICO DEL FIBRINÓGENO SERICO EN PACIENTES
CON SINDROME CORONARIO AGUDO Y SU ASOCIACIÓN CON
ISQUEMIA RECURRENTE”***

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN LA

ESPECIALIDAD DE CARDIOLOGÍA

P R E S E N T A :

DR. JORGE ANTONIO BARRIGA LEON



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DIRECTOR DE TESIS:

DR LUIS ANTONIO ALCOCER DIAZ BARREIRO



DR LUIS ANTONIO ALCOCER DIAZ BARREIRO

2012

PROFESOR TITULAR DE CARDIOLOGIA

DIRECTOR DE TESIS

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

DRA LILIA AVILA RAMIREZ

PROFRA ADJUNTO DE CARDIOLOGIA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

DR JORGE ANTONIO BARRIGA LEON

RESIDENTE DE CARDIOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE
MEXICO

A

MI FAMILIA

Por su considerable apoyo, por su paciencia

Y comprensión, y por su cariño

A

CANDI

Por su apoyo y ánimo durante mi carrera

A

DRA LILIA AVILA Y DR LUIS ALCO CER

Por su investigación imaginativa e innovadora

Por su dedicación a la educación

Por mostrarnos la emoción y el disfrute de la cardiología

Y por ser un modelo inspirador a imitar.

INDICE

| | Páginas |
|---------------------------|---------|
| ANTECEDENTES | 1-5 |
| JUSTIFICACION | 6 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACION | 7 |
| OBJETIVOS | 8 |
| HIPOTESIS | 9 |
| METODOLOGIA | 10-12 |
| DEFINICION DE VARIABLES | 13 |
| RECOLECCION DE DATOS | 14 |
| IMPLICACIONES ETICAS | 15 |
| RESULTADOS | 16-22 |
| DISCUSION | 23 |
| CONCLUSION | 24 |
| BIBLIOGRAFIA | 25-27 |

ANTECEDENTES

El fibrinógeno (FG) es la proteína de la coagulación más abundante en la circulación (1). Su lisis por la trombina produce fragmentos de fibrina soluble que son estabilizados en la circulación por el factor XII. Es mediador de la agregación plaquetaria y un determinante de la viscosidad sanguínea. Se sintetiza en el hígado y sus niveles plasmáticos se incrementan durante el estado inflamatorio (2). Es una glucoproteína de 340 kd, cada dímero consiste de 3 cadenas diferentes de polipéptidos unidas por puentes disulfuro; estos polipéptidos son codificados por genes ubicados en el brazo largo del cromosoma 4, muy cercano uno de otro. Algunos estudios sugieren que el gene de la cadena α_2 tiene mayor relación con las concentraciones plasmáticas del fibrinógeno (3).

Tiene una variación condicionada genéticamente; éste polimorfismo fue analizado en varios estudios donde se relacionó la frecuencia de los alelos con la enfermedad arterial coronaria y los niveles plasmáticos de fibrinógeno (4,5,6). La interleucina 6 regula varios de los componentes de la respuesta inflamatoria incluyendo el polimorfismo del fibrinógeno relacionado con un riesgo particular de trombosis y enfermedad arterial coronaria. En la población europea se ha estimado que hasta el 2% de los individuos tendrían esta combinación genética (7).

Desde el punto de vista fisiopatológico se pueden identificar dos etapas en la participación del fibrinógeno en la enfermedad cardiovascular. Uno es durante la etapa aguda; en que contribuye a la aterotrombosis que sigue a la ruptura 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 plasmáticas elevadas de fibrinógeno tienen una mayor agregabilidad plaquetaria inducida por ADP.

En los siguientes días del infarto, el fibrinógeno se incrementa como parte de la respuesta inflamatoria a la necrosis tisular y podría estar relacionado con los eventos de retrombosis y reinfarto (8).

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 convertida a fibrina, ésta se acumula, al igual que los productos de desintegración de la fibrina, donde son estímulo para la migración y la proliferación de células de músculo liso; con ellos el FG contribuye al crecimiento de la lesión (9).

Existe una relación directa de la concentración de FG y de la viscosidad plasmática con la gravedad de la enfermedad arterial coronaria y con la disminución del flujo sanguíneo, particularmente en los sitios de estenosis vascular como los que produce la placa aterosclerosa.

La viscosidad plasmática también se incrementa por la agregación eritrocítica dependiente del fibrinógeno. Los niveles plasmáticos del FG se han relacionado con una mayor tendencia a formar fibrina en respuesta a la trombina y generar trombos de mayor tamaño, con una estructura que los hace resistentes a la acción fibrinolítica (10).

En los últimos años, el FG se ha considerado como un factor de riesgo cardiovascular. Numerosos estudios lo han relacionado tanto con la enfermedad coronaria como con otras formas de enfermedad aterotrombótica, incluyendo enfermedad vascular cerebral y enfermedad arterial periférica (11). Desde hace más de 20 años, Meade y cols., informaron que de 1510 individuos mayores de 40 años de edad; el 2% que murieron por infarto agudo del miocardio en un periodo de seguimiento de 6 años, tenían el fibrinógeno incrementado en relación a los que no tenían enfermedad arterial coronaria (12). En otro estudio, en un periodo de seguimiento de 10 años, de un total de 247 pacientes con infarto agudo del Miocardio, se confirmó que el fibrinógeno es un factor pronóstico de mortalidad con un riesgo relativo 2.2 (IC 95% 1.1-4.4) (13).

De estos hallazgos, se derivaron más de 30 estudios prospectivos que han relacionado el fibrinógeno con el riesgo de sufrir enfermedad arterial coronaria. Un metaanálisis publicado en 1993 por Edgard y col. reveló un riesgo relativo de 2.45 (IC95% 2.05-2.93) en el tercil superior de la concentración de fibrinógeno (14). En otro estudio con un seguimiento de 9 años en 664 hombres sin infarto previo, se encontró una incidencia de enfermedad arterial coronaria hasta del 10.3% en relación directa con los niveles de fibrinógeno, con un riesgo relativo 5.4 (IC95% 1.4 – 20.0) y para mortalidad 3.8 (IC95% 1.0-14.4) en los pacientes no fumadores (15). Estos datos han sido apoyados recientemente. La concentración plasmática de fibrinógeno medida durante la fase aguda del infarto de miocardio fue mayor en pacientes menores de 55 años y con deterioro de la fracción de expulsión ventricular izquierda <60% y con mayor riesgo de mortalidad y nuevos eventos cardiovasculares ($p < 0.05$) (16).

La concentración de FG se asocia directamente con la historia del infarto agudo del miocardio y es un factor predictivo de mortalidad a corto plazo (17). Toss y col., describieron el valor pronóstico del fibrinógeno en 965 pacientes con angina inestable e infarto sin elevación del segmento ST tratados con heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada o placebo, en un seguimiento a 5 meses, se encontró el fibrinógeno como predictor independiente de infarto o muerte ($p = 0.013$ y $p = 0.012$) respectivamente con niveles de fibrinógeno $> 4.0 \text{ d/l}$ ($p = 0.002$) (18). Así mismo, la elevación del fibrinógeno parece ser un mecanismo por el cual ciertos factores de riesgo convencional ejercen su efecto. Siendo más altos los niveles de fibrinógeno en los sujetos con enfermedad cardiovascular prevalente (19).

FIBRINOGENO Y FACTORES DE RIESGO:

El FG proporciona un riesgo adicional a los factores convencionales de riesgo cardiovascular más importantes (colesterol, tabaquismo, hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus) y es el factor predictivo de mayor peso tanto de mortalidad por causas cardiovasculares, como por muerte por cualquier causa. El estudio sobre prevención de infarto agudo del miocardio con dosis bajas de aspirina, realizado entre médicos, mostró que valores de fibrinógeno superiores a 3.42g/l, duplican el riesgo de infarto agudo del miocardio, comparado con los valores por debajo de esa concentración (20).

Los factores de riesgo cardiovascular tienen diferente impacto sobre cada sexo y el fibrinógeno en particular se incrementa más en la mujer en relación con la edad (21). Aunque el tabaquismo aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, el incremento del FG es independiente del que proporciona al tabaquismo que eleva los valores de FG en proporción directa con el número de cigarrillos por día (22). También existe una relación directa entre los niveles de colesterol y el fibrinógeno. La concentración elevada de los lípidos asociada al aumento del fibrinógeno plasmático incrementa el riesgo cardiovascular a 2.5 (IC95% 1.2-5) (23,24).

Varios estudios reportan la modificación de los niveles de fibrinógeno con varias estatinas (25,26). En un estudio aleatorizado, doble ciego, se incluyeron 113 pacientes con hipercolesterolemia, sin mostrar diferencia en los niveles de fibrinógeno, posterior a haber sido tratados con atorvastatina 80mg/d, fluvastatina 80mg/d, lovastatina 80mg/d, pravastatina 40mg/d y simvastatina 40mg/d (27). Mientras tanto se ha reportado reducción de los niveles de fibrinógeno en los pacientes tratados con fibratos (28).

El estudio Róterdam no encontró relación con la diferencia de la temperatura ambiental durante el cambio de estación durante el año y observó que el incremento del fibrinógeno durante el invierno, es mayor entre los individuos 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 durante el invierno (29).

Se ha observado un incremento en los niveles plasmáticos del fibrinógeno como respuesta tisular ante diversos estímulos como quemaduras, traumatismo, infecciones, cirugía reciente, así como diversos estados patológicos y sus complicaciones como discrasias sanguíneas, oncopatías, obesidad mórbida, edad avanzada, sin embargo esta relación no necesariamente implica un mecanismo causa efecto. El consumo de alcohol, grupo étnico negro y vegetarianismo se ha relacionado con niveles bajos de fibrinógeno (30, 31).

Estudios epidemiológicos han demostrado una relación directa entre los niveles plasmáticos elevados de fibrinógeno y el aumento del riesgo cardiovascular en pacientes

diabéticos. En este tipo de pacientes, los niveles están relacionados con el control de la glucemia y descienden con el tratamiento intensivo con insulina.

La intensidad de la fibrinólisis endógena dependerá del proceso de competición en el equilibrio dinámico, en el que participan activadores circulantes del plasminógeno, principalmente activador del plasminógeno de tipo tisular (t-PA) y su principal inhibidor fisiológico, el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1). Así, la actividad fibrinolítica plasmática reducida puede desviar el equilibrio entre trombosis y fibrinólisis hacia la trombosis. Este desequilibrio crea una mayor exposición de las superficies luminales de las paredes de los vasos a los mitógenos asociados al coágulo, que pueden potenciar la emigración y proliferación de células musculares lisas vasculares, la quimiotaxis y activación de macrófagos y, en consecuencia, la aceleración de la aterosclerosis. La disminución de la fibrinólisis a consecuencia del aumento de la actividad del PAI-1 es un factor de riesgo de enfermedad arterial coronaria prematura y de infarto agudo de miocardio.

El deterioro de la fibrinólisis puede ser un vínculo biológico importante entre hiperinsulinemia y aterosclerosis en la diabetes mellitus no insulino dependiente. La elevación de la concentración plasmática de PAI-1 es constante en pacientes con hiperinsulinemia. El PAI-1 es sintetizado por las células endoteliales y los hepatocitos y la insulina y los precursores de la misma como la proinsulina, estimulan su producción. La mejora del control de la glucemia normaliza los niveles de t-PA y de plasmina. (32)

El síndrome coronario agudo constituye una de las formas más severas de presentación de la enfermedad coronaria y representa la causa más frecuente de morbi-mortalidad en Occidente. Los pacientes con síndrome coronario agudo se encuentran en grave riesgo de desarrollar acontecimientos cardiovasculares dentro del primer año de su presentación. Por tal motivo, una estratificación temprana del riesgo llevada de manera adecuada permitirá un manejo terapéutico más preciso de estos pacientes.

Libby y cols., evaluaron la participación de la inflamación en los síndromes coronarios agudos. La evidencia indica que la inflamación toma un papel central en todas las fases del proceso de aterosclerosis. Existen datos que implican a las vías de inflamación en la aterogénesis temprana, en la progresión de las lesiones y finalmente en las complicaciones trombóticas de ésta enfermedad. Considerando que el proceso inflamatorio intralesional y extralesional favorecen la evolución del ateroma y precipita eventos agudos.

Los reactantes de fase aguda ligados a la inflamación (PCR y FG), no solo constituyen un factor de riesgo para eventos vasculares sino que pueden contribuir a su patogénesis. La elevación de los marcadores de la inflamación predice el pronóstico, la evolución de los pacientes con síndrome coronario agudo, independientemente del daño miocárdico. (33,34).

La conversión del FG a fibrina y la liberación del factor de Von Willebrand de las plaquetas favorecen la presencia de puentes moleculares de unión entre las plaquetas formando una estructura tridimensional de plaquetas con fibrina característica del trombo "blanco". En la fisiopatología de la aterosclerosis se reconocen diversos mecanismos que llevan a la trombosis coronaria aguda. Para ello se han determinado la presencia de dos fases: la primera de ellas "fase sólida" representada por la ruptura de la placa aterosclerosa que desencadena los fenómenos de trombosis y activación de la cascada de la coagulación; esas vías son reforzadas por la generación de trombina que amplifica la activación de las plaquetas y otras células en la lesión.

La fase "fluida" se encuentra constituida por elementos de la micro circulación que conllevan a la formación, extensión y duración del trombo coronario, destacándose en ella la participación del inhibidor del activador del plasminógeno, micro partículas de factor tisular y fibrinógeno. (35).

Aún persiste la interrogante si el incremento del FG en la enfermedad arterial es primario y una causa mas de la aterosclerosis o si representa un fenómeno secundario, como parte del estado inflamatorio que acompaña a esta entidad nosológica.

JUSTIFICACIÓN

La cardiopatía isquémica es un problema mundial de salud, en los países desarrollados se ha logrado abatir la mortalidad debida a síndrome coronario agudo, sin embargo, en países como el nuestro, sigue siendo la primer causa de muerte en adultos.

El riesgo en el síndrome coronario agudo varía de un rango de alto a muy alto y en especial en el síndrome coronario agudo sin desnivel del segmento ST. Las conductas inmediatas de tratamiento se basan en el nivel de riesgo. Por lo que resulta de gran importancia la estratificación de riesgo en estos pacientes.

El impacto clínico, social y laboral del síndrome coronario agudo es grande, y se refleja no solo en el individuo que lo padece, sino también en la familia y en la sociedad misma, ya que muchas de la veces condiciona inactividad laboral, disminución de la capacidad de producción del individuo y esto a su vez afecta la economía del país.

Por estas razones, es importante detectar oportunamente todos factores de mal pronóstico en las primeras horas del síndrome coronario agudo, y así, entre mas herramientas se tengan para estratificar el riesgo de complicaciones, la terapia mediata e inmediata puede verse modificada con la finalidad de prevenir las consecuencias crónicas; bajo éste contexto, sabemos que existen factores clínicos que se relacionan con un pronóstico desfavorable, sin embargo, también es indispensable tomar en cuentas las variables paraclínicas, tal como los factores que participan en la inflamación y en el proceso de aterotrombosis, donde el fibrinógeno sérico juega un papel preponderante.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una relación entre los niveles de fibrinógeno séricos y la isquemia recurrente en pacientes con síndrome coronario agudo?

¿Cuál será el punto de corte del fibrinógeno sérico que predice isquemia recurrente en pacientes con síndrome coronario agudo?

OBJETIVOS

1. GENERAL.

Determinar qué impacto tiene la medición del fibrinógeno sérico en el cálculo del riesgo para isquemia recurrente en los pacientes con síndrome coronario agudo.

2. ESPECÍFICOS.

- a) Establecer la proporción de pacientes con isquemia recurrente en los sujetos con síndrome coronario agudo.
- b) Comparar los niveles de fibrinógeno sérico de sujetos con síndrome coronario agudo que presentan isquemia recurrente y los que no la presentan.
- c) Analizar el efecto independiente de los niveles de fibrinógeno sobre la isquemia recurrente en sujetos con síndrome coronario agudo
- d) Determinar el punto de corte de los niveles de fibrinógeno sérico que predicen isquemia persistente en pacientes con síndrome coronario agudo.

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

1. Los pacientes con síndrome coronario agudo y niveles altos de fibrinógeno tendrán mayor posibilidad de presentar isquemia recurrente.
2. El fibrinógeno sérico >550 mg/dL tendrá un valor predictivo sobre la isquemia recurrente en pacientes con síndrome coronario agudo.

METODOLOGÍA

A. POBLACIÓN DIANA

Todos los pacientes mayores de 18 años de cualquier género con síndrome isquémico coronario agudo.

B. POBLACIÓN ACCESIBLE

Todos los pacientes mayores de 18 años de cualquier género con síndrome coronario agudo que sean ingresados, a la Unidad de cuidados coronarios del Hospital General de México, SS.

C. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes de cualquier género
- Edad \geq 18 años
- Que cumplan los criterios internacionales establecidos para síndrome coronario agudo, con o sin elevación del segmento ST.

1. INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST (2 de los siguientes):

- i. Dolor precordial opresivo \geq 20 minutos de duración.
- ii. Elevación del segmento ST \geq 1mm en dos o más derivaciones contiguas y en caso de extensión al ventrículo derecho que tengan elevación del segmento ST mayor de 2 mm en la derivación V4R o bien elevación del segmento ST mayor en V1 que en V2, dentro de las primeras 12 horas del establecido el cuadro clínico.
- iii. Elevación de troponina I o T del orden 0,04-0.08 ng/dl.
- iv. Elevación de creatinfosfocinasa al doble de su valor normal.
- v. Relevación del segmento ST y de las enzimas cardiacas después de un evento de IAM.

2. INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST:

- i. Dolor precordial opresivo \geq 20 minutos de duración.
- ii. Depresión persistente o transitoria del del segmento ST o una inversión de las ondas T, ondas T planas, seudonormalización o ausencia de cambios en el ECG cuando se presentan los síntomas.
- iii. Elevación transitoria de ST (menor 20 minutos)
- iv. Elevación de troponina I o T del orden 0,04-0,08 ng/dL

3. ANGINA INESTABLE

- i. Dolor precordial opresivo con características de angina con duración menor de 20 minutos
- ii. De reciente inicio: menos de 60 días

- iii. De patrón cambiante: con aumento en la duración del dolor, en su frecuencia, o en relación a menores esfuerzos en comparación con angor estable previo.
 - iv. Angina que se presenta en los 60 días posteriores a un infarto de cualquier localización.
 - v. Creatinfosfocinasa y su fracción MB dentro de valores normales.
 - vi. Cambios electrocardiográficos transitorios que sugieran isquemia o lesión subepicárdica o subendocárdica en dos o más derivaciones contiguas manifestándose con alteraciones de la repolarización (ondas T invertidas y simétricas).
- Sujetos que acepten mediante consentimiento informado su participación en el estudio.

D. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Sujetos con determinación de fibrinógeno no confiable.
- Sujetos que deseen salir del estudio.
- Enfermedad valvular significativa.
- Diagnóstico de Miocardiopatía en cualquiera de sus variedades.

E. DISEÑO DEL ESTUDIO

- Estudio de Casos
 - a) Por acción del investigador: Observacional
 - b) Por su relación en el tiempo: longitudinal
 - c) Por la dirección de la investigación: Prospectivo
 - d) Por la dirección en la recolección de los datos: Prolectivo

F. DISEÑO MUESTRAL

- Se calculó el tamaño de muestra en base a los antecedentes de la literatura, bajo un valor de alpha de 0.05 y un poder estadístico de 0.80, se determinó un total de 35 pacientes.

G. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El estudio se realizó con todos los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión y en el centro hospitalario ya descrito previamente, de septiembre del 2011 a octubre 2011; se incluyeron pacientes dentro de las primeras 24 horas de presentación del síndrome coronario agudo, y de las muestras sanguíneas que se toman de rutina a su ingreso, se obtuvieron 3 mililitros en

tubo con citrato de sodio y este se llevó a análisis para medir los niveles de fibrinógeno.

De forma rutinaria, todos los pacientes tuvieron una evaluación clínica, estudios de laboratorio (biometría hemática completa, química sanguínea, curva enzimática, tiempo de protrombina y tiempo de Tromboplastina parcial activado electrolitos y gasometría arterial) además toma de electrocardiogramas y radiografías.

Por la naturaleza del estudio, el investigador no influyó sobre las decisiones clínicas, y todo el tratamiento fue a consideración del médico tratante.

Se observó de manera prospectiva la evolución de todos los pacientes hasta su egreso hospitalario, para determinar la presencia de isquemia persistente (véase definición de variable dependiente).

H. DEFINICION DE VARIABLES

| | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | DEFINICIÓN OPERACIONAL | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICIÓN Y UNIDADES |
|---------------------------------|---|--|-----------------------|-------------------------------|
| VARIABLE INDEPENDIENTE | | | | |
| Fibrinógeno Sérico | La concentración de fibrinógeno en suero. | La concentración de fibrinógeno en suero. | Cuantitativa continua | Continúa; mg/dL |
| VARIABLE DEPENDIENTE | | | | |
| Isquemia Persistente | Es la presencia de alteraciones en la perfusión posterior a un síndrome coronario isquémico. | La presencia de alteraciones en la perfusión miocárdica posterior al síndrome coronario agudo, manifestada como angina postinfarto o reinfarcto. | Nominal | Dicotómica: Sí-No |
| VARIABLES DE CONFUSIÓN | | | | |
| Tabaquismo | Es el hábito de inhalar humo de la combustión de tabaco. | El hábito de inhalar humo de la combustión de tabaco, ya sea actualmente o como antecedente. | Nominal | Dicotómica: Sí-No |
| Diabetes mellitus | Alteración metabólica manifiesta por glucemia en ayuno de 8 horas ≥ 126 mg/dL, o bien ≥ 200 mg/dL a cualquier hora del día. | Diagnóstico de alteración metabólica que produce glucemia en ayuno de 8 horas ≥ 126 mg/dL, o bien ≥ 200 mg/dL a cualquier hora del día; o bien la glucemia dentro de límites normales a expensas de la toma de hipoglucemiantes. | Nominal | Dicotómica: Sí-No |
| Dislipidemia | Alteración metabólica manifiesta por colesterol total sérico ≥ 200 mg/dL, y/o Colesterol-HDL ≤ 45 mg/dL en hombres y 35 mg/dL en mujeres, y/o triglicéridos ≥ 200 mg/dL. | Alteración metabólica manifiesta por colesterol total sérico ≥ 200 mg/dL, y/o Colesterol-HDL ≤ 45 mg/dL en hombres y 35 mg/dL en mujeres, y/o triglicéridos ≥ 200 mg/dL. | Nominal | Dicotómica: Sí-No |
| Hipertensión Arterial Sistémica | Presencia de tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg, y/o diastólica ≥ 90 mmHg. | Presencia de tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg, y/o diastólica ≥ 90 mmHg. | Nominal | Dicotómica: Sí-No |
| Edad >65 años | Tiempo desde el nacimiento al momento del estudio > 65 años. | Tiempo desde el nacimiento al momento del estudio >65 años. | Nominal | Dicotómica: Sí-No |

I. RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos de los pacientes se registraron en una hoja de recolección de datos, la cual contiene el nombre del paciente, número de identificación, antecedentes cardiovasculares y factores de riesgo, tipo de síndrome isquémico, datos electrocardiográficos, registros de laboratorio y datos del seguimiento.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Se incluyó a todos los pacientes que aceptaron de conformidad su estudio y tratamiento en base al consentimiento informado, en caso de estado confusional o estado de coma se obtuvo el consentimiento informado de los familiares directamente relacionados en el orden de cónyuge, hijos, padres y hermanos.

Se realizó el protocolo en base a los derechos humanos y del paciente, establecidos en la Declaración de Helsinki.

Se trata de un estudio observacional donde no se influyó a causa de la presente investigación en el tratamiento de los pacientes por lo que los requerimientos éticos de este estudio correspondieron al resguardo de la confidencialidad y el rigor de la investigación.

La punción para la obtención de las muestras no es un procedimiento extra a los que se hacen de rutina, además es considerado por la Ley General de Salud de México como un procedimiento de riesgo mínimo.

RESULTADOS

Durante el periodo descrito, se incluyeron 35 pacientes en la cohorte de estudio. A todos ellos se dio seguimiento durante la fase hospitalaria para detectar la isquemia persistente (Angina y/o reinfarto) durante la hospitalización, ya sea en unidad de cuidados intensivos coronarios o en hospitalización (cardiología).

El 100% de los pacientes fueron seguidos en la fase hospitalaria, la media de estancia hospitalaria fue de 10.5 ± 1.3 días.

La isquemia persistente (reinfarto y/o angina recurrente) se presentó en 13 pacientes (37% de la cohorte), mientras que 22 pacientes no tuvieron esta complicación.

El grupo de sujetos con isquemia persistente tuvo una edad media de 62.61 ± 14 años comparado con 62.95 ± 13.85 del grupo de sujetos sin ella, $p=0.94$. No se encontró diferencia significativa en la distribución de sexo entre los pacientes complicados y los no complicados, fueron 8 varones (61%) en el grupo con reinfarto, comparado con 15 (68%) de pacientes sin isquemia persistente, $p=0.68$.

Tampoco se presentaron diferencias significativas en los factores de riesgo coronario entre el grupo de sujetos complicados y aquellos sin complicaciones: la diabetes se presentó en 8 (61.5%) de los pacientes con isquemia persistente, mientras que en el grupo de pacientes sin esta complicación fueron 10 (45.4%), $p=0.35$; el índice de masa corporal fue de 31.3 ± 3.81 en el grupo complicado versus 32.24 ± 19.37 en el grupo no complicado $p=0.86$; las proporciones de sujetos hipertensos en el grupo de isquemia recurrente fue 38.4% (5 sujetos) comparado con 40.9% (9 sujetos), $p=0.88$; el antecedente de tabaquismo estuvo presente en 9 (69.2%) de los pacientes con isquemia persistente comparado con 12 (54.5%) de los sujetos no complicados, $p=0.68$.

La historia cardiovascular fue similar en ambos grupos, no se determinaron diferencias en el antecedente de angina previa (18.1% vs 30.7%, $p=0.39$), infarto previo (22.7% vs 0%, $p=0.063$) o antecedente de insuficiencia cardiaca (9.09% vs 15.3%, $p=0.57$).

La frecuencia de síndrome isquémico clínico sin elevación del segmento ST fue igual en ambos grupos (3, 23.0%) vs (5, 22.7%), $p=0.98$.

La tensión arterial sistólica al ingreso fue igual en los grupos comparados (grupo con isquemia persistente vs grupo sin isquemia persistente); 103 ± 23 mmHg vs 110 ± 31 mmHg, $p=0.47$. La tensión arterial diastólica fue similar en ambos grupos de pacientes (64 ± 10 mmHg en los sujetos con recurrencia de isquemia comparado con 64 ± 16 mmHg en el grupo sin complicación), $p=0.9$.

La presencia con (Killip Kimball II) fue 6 pacientes (46.1%) en los pacientes del grupo con isquemia persistente versus 5 (22.7%) del grupo de sujetos sin esta complicación (p=0.29).

Los pacientes con síndrome isquémico coronario agudo con elevación del ST que fueron trombolizados fueron 2 (15.3%) con isquemia recurrente y en 5 (22%) de los sujetos sin isquemia recurrente (p=0.60). Así mismo la localización anterior del infarto se presentó en 5 (38.4%) de los pacientes con isquemia recurrente, y 8 (36.3%) en el otro grupo, p=0.90.

No existió diferencia entre los fármacos usados en los pacientes con o sin isquemia recurrente: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (p=0.25), beta bloqueadores (p=0.73), diuréticos (p=0.19), nitratos (p=0.69).

Se encontró asociación entre los niveles de fibrinógeno al ingreso y la presencia de isquemia recurrente: la media de fibrinógeno sérico en el grupo de pacientes con isquemia recurrente fue de 668 ± 205 mg/dl, mientras que en los pacientes sin esta complicación su valor medio fue de 493 ± 180 mg/dl, p=0.01.

Los valores medios de glucemia a su ingreso fueron semejantes en ambos grupos (258 ± 197 mg/dl versus 183 ± 58 mg/dl), p=0.19. Los valores de creatinina muestra fuerte tendencia para predecir eventos recurrentes, a su ingreso fueron (2.89 ± 2.9 mg/dl) para el grupo con isquemia recurrente vs (1.54 ± 1.2 mg/dl) para el grupo sin evento adverso, p=0.07. No se encontró asociación de los niveles de colesterol total (p=0.84), colesterol HDL (p=0.55), colesterol LDL (p=0.93), triglicéridos (p=0.80), Leucocitos (p=0.34). Tabla 1.

Se realizó análisis con curva operador receptor para determinar el punto de corte que predice la presencia de isquemia recurrente, y se determinó un valor de 532 mg/dl, con una sensibilidad de 76.72%, especificidad 68.18%, con un valor de área bajo la curva 0.74. Al analizar la asociación de este punto de corte con la isquemia recurrente, observamos un valor altamente significativo p=0.01. Gráfica 1.

En el análisis univariado, el OR de fibrinógeno para predecir isquemia recurrente es de 7.14 (IC 1.22-50.29) (p=.009). El OR de creatinina para predecir dicho desenlace fue de 4.8 (IC .85-33.46) (p=.03). Tabla 2.

En el análisis multivariado (regresión logística), los predictores de isquemia persistente (angina y/o reinfarto) fueron: el fibrinógeno sérico (OR 6.5, IC 95% 1.25 – 33.0) (p=.26) y la creatinina sérica (OR 3.14, IC 95% 1.7 – 3.69) (p=.09). Es decir, en el multivariado, la creatinina pierde su capacidad predictora de isquemia persistente. Tabla 3.

Tabla 1. Características clínicas, bioquímicas de los pacientes con síndrome coronario agudo con y sin isquemia recurrente.

| VARIABLE | ISQUEMIA | SIN ISQUEMIA | p |
|--|-----------------------|-----------------------|-------|
| | PERSISTENTE (n=13) | PERSISTENTE (n=22) | |
| Edad (años) | 62.61 ± 14.0 | 62.61 ± 13.85 | 0.94 |
| Sexo masculino | 8 (61%) | 15 (68%) | 0.68 |
| Índice de masa corporal | 31.3 ± 3.81 | 32.24 ± 19.37 | 0.86 |
| Diabetes Mellitus | 8 (61.5%) | 10 (45.4%) | 0.35 |
| Hipertensión Arterial Sistémica | 5 (38.4%) | 9 (40.9%) | 0.88 |
| Dislipidemia | 5 (38.4%) | 7 (31.8%) | 0.68 |
| Tabaquismo | 9 (69.2%) | 12 (54.5%) | 0.68 |
| Antecedente de Angina | 4 (30.7%) | 4 (18.1%) | 0.39 |
| Antecedente de Infarto | 0 (0%) | 5 (22.7%) | 0.063 |
| Antecedente de Insuficiencia Cardíaca | 2 (15.3%) | 2 (9.09%) | 0.57 |
| Tensión arterial sistólica (mmHg) | 103 ± 23 | 110 ± 31 | 0.47 |
| Tensión arterial diastólica (mmHg) | 64 ± 10 | 64 ± 16 | 0.9 |
| Síndrome isquémico coronario sin elevación del segmento ST | 3 (23.0%) | 5 (22.7%) | 0.98 |

| | | | |
|---|--------------|--------------|------|
| Killip Kimbal II | 6 (46.1%) | 5 (22.7%) | 0.29 |
| Trombolisis | 2 (15.3) | 5 (22%) | 0.60 |
| Localización Anterior | 5 (38.4) | 8 (36.3%) | 0.90 |
| Inhibidores de la Enzima convertidora de angiotensina | 10 (76.9%) | 20 (90.9%) | 0.25 |
| Beta-bloqueadores | 9 (69.2%) | 14 (63.6%) | 0.73 |
| Diuréticos | 7 (53.8%) | 7 (31.8%) | 0.19 |
| Nitratos | 1 (7.6%) | 1 (4.55%) | 0.69 |
| Estatinas | 13 (100%) | 22 (100%) | |
| Aspirina + Clopidogrel | 13 (100%) | 22 (100%) | |
| Glucosa (mg/dL) | 183 ± 58 | 258 ± 197 | 0.19 |
| Colesterol (mg/dL) | 165 ± 65 | 169 ± (43) | 0.84 |
| Colesterol HDL (mg/dL) | 34 ± 7.9 | 33 ± 7.6 | 0.55 |
| Colesterol LDL (mg/dL) | 99 ± 47 | 98 ± 31 | 0.93 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 158 ± 61 | 169 ± 125 | 0.80 |
| Fibrinógeno (mg/dL) | 668 ± 205 | 493 ± 180 | 0.01 |
| Creatinina (mg/dL) | 2.89 ± 2.9 | 1.54 ± 1.2 | 0.07 |
| Leucocitos (miles) | 12761 ± 4808 | 11190 ± 4554 | 0.34 |

Tabla 2. Análisis univariado. Razón de momios.

| Variable | Odds Ratio | Intervalo de Confianza 95% | Valor de p (Wald) |
|-------------|------------|----------------------------|-------------------|
| Fibrinógeno | 7.14 | 1.22 - 50.29 | 0.009 |
| Creatinina | 4.8 | .85 - 33.46 | 0.03 |

Tabla 3. Análisis multivariado. Regresión logística.

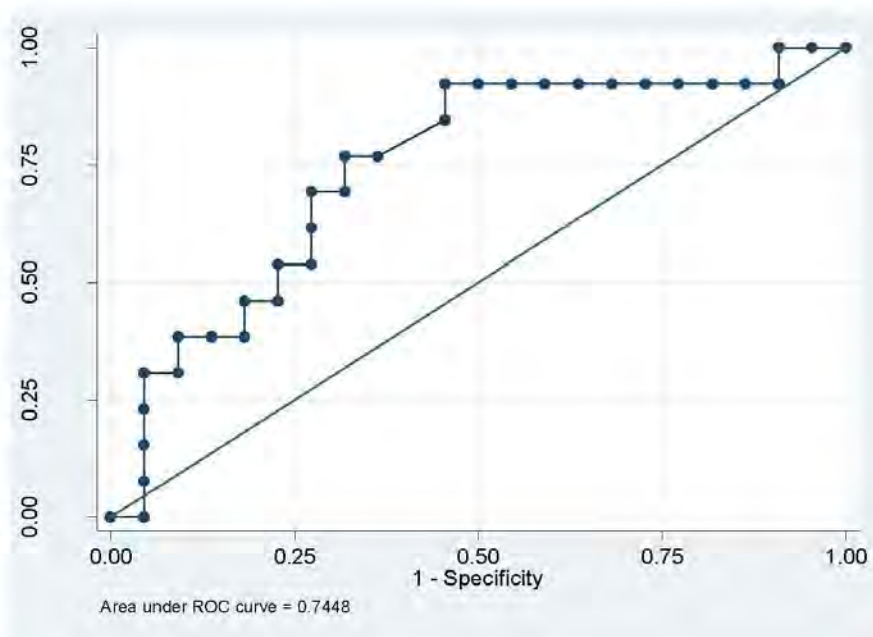
| Variable | Odds Ratio | Intervalo de Confianza 95% | Valor de p (Wald) |
|------------------|------------|----------------------------|-------------------|
| Fibrinógeno >530 | 6.5 | 1.25 - 33 | 0.026 |
| Creatinina >1.2 | 3.14 | 1.7 - 3.69 | 0.09 |

Tabla 4. Validez Fibrinógeno y creatinina

| Variable | Área bajo la curva | Valor de p |
|-----------------|---------------------------|-------------------|
| Fibrinógeno | 0.74 | 0.009 |
| Creatinina | 0.43 | 0.03 |

Gráfica 1. Curva operador receptor que muestra los puntos de corte de fibrinógeno sérico (mg/dL) para la presentación de isquemia recurrente (angina y/o reinfarto) en pacientes con síndrome coronario agudo.

Gráfica de Características Operador Receptor



DISCUSIÓN.

Cuando el cuadro clínico del SICA se presenta con elevación del segmento ST la traducción fisiopatológica es la oclusión total del diámetro luminal coronario por un componente de trombo y placa aterosclerosa, de ahí que la reperfusión es el tratamiento indicado, ya sea ésta mecánica (intervención coronaria percutánea primaria) o bien farmacológica (terapia fibrinolítica); si la presentación clínica es un síndrome coronario sin elevación del segmento ST, la traducción anatomopatológica es una oclusión no total del diámetro luminal y el tratamiento y el tiempo en el que se realiza depende de la estratificación del riesgo. En cualquiera de los dos casos, una de las complicaciones, con o sin terapia definitiva de reperfusión es la isquemia recurrente, generalmente causada por la reclusión de la arteria reperfundida o bien por la inestabilidad de otras placas aterosclerosas en la misma arteria o en un territorio arterial diferente y clínicamente se manifiesta como angina con cambios eléctricos, infarto o reinfarto. En cualquiera de estas presentaciones clínicas, la formación de un nuevo trombo está implícito en la fisiopatología, y se sabe que predomina el componente trombótico (aún más en los sujetos jóvenes).

Tal como lo demostraron varios autores en otras poblaciones (17-19), el fibrinógeno es una molécula que se asocia significativamente con eventos isquémicos recurrentes y muerte, y esto es consistente con nuestros resultados.

Es efecto deletéreo del fibrinógeno en este grupo de pacientes, probablemente no se encuentre vinculado solamente a su participación dentro de la cascada de la coagulación, sino a su activo papel inflamatorio, perpetuando la inestabilidad de la placa aterosclerosa y su potencial trombosis.

Con los datos encontrados en esta población, resulta sumamente importante determinar el fibrinógeno sérico dentro de las primeras 48 horas después de un síndrome coronario agudo, ya que es otro importante predictor de trombosis e isquemia recurrente.

En nuestro estudio únicamente el fibrinógeno y la creatinina resultaron asociados de manera independiente al riesgo de isquemia persistente, a diferencia de otros autores que han encontrado otras variables relacionadas con este desenlace (albuminuria, péptido natriurético, etc.).

CONCLUSIONES.

El fibrinógeno sérico puede ser usado como indicador predictivo, medido dentro de las primeras 48 horas posteriores a la presentación de un síndrome coronario agudo, con o sin elevación del segmento ST, está asociado con eventos isquémicos recurrentes (angina e infarto), al igual que la creatinina sérica y es un factor de riesgo independiente para este desenlace (OR 6.5).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Green F, Fibrinogen polymorphisms and atherothrombotic disease. *Am NY Acad Sci* 2001;936:549-559.
2. Folsom A, Wu S, Shahar E, et al. Association of hemostatic variables with prevalent cardiovascular disease and asymptomatic carotid artery atherosclerosis: The atherosclerosis Risk in communities (ARIC) Study Investigators. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1829-36.
3. Iacoviello L, Vischetti M, Zito F, et al. Genes encoding Fibrinogen and cardiovascular Risk. *Hypertension* 2001;38:1199-1203.
4. Behague I, Podrís O., Nicaud V, et al. Beta fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction: The ECTIM Study. *Circulation* 1996;93(3):440-449.
5. Doggen C, Bertina R, Cats V, et al. Fibrinogen polymorphisms are not associated with the risk of myocardial infarction. *Br J Haematol* 2000;110:935-938.
6. Zito F, Di Castelnuovo, Amore C, et al. BCL Polymorphisms in the Fibrinogen beta-chain Gene is Associated with the risk of Familiar myocardial infarction by increasing plasma fibrinogen levels: A case control study IN A simple GISSI-2 Patients. *Arterioscler Thromb Vasc* 1997;17:3489-3494.
7. Lowe G, Woodward M, Rumley A, et al. Associations of plasma fibrinogen assays, C reactive protein and interleukin-6 with previous myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2003;1:2312-6.
8. Thompson S, Kienast J, Pike S, et al. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Eng J Med* 1995;332:635-41.
9. Maresca G, Di Blassio A, Marchioli R, et al. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: An update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1368-1377.
10. Tataru M, Schulte H, Eckardstein A, et al. Plasma fibrinogen in relation to the severity of atherosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2001;12:157-505.
11. Wilhelmsen L, Suurkud K, Korsan K, et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Eng J Med* 1984; 311:501-505.
12. Meade T, North W, Chakrabarti, et al. Hemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980;1:1050-1054.

13. Retterson L, Kierulf P, Pedersen J, et al. Plasma fibrinogen level and long-term prognosis in Norwegian middle-aged patients with previous myocardial infarction. A 10 years follow-up study. *J Intern Med* 2001;249:511-518.
14. Edzard E, Resch K. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118:956-963.
15. Rosengren A, Wilhelmsen L. Fibrinogen, Coronary artery disease and Mortality from all causes in smokers and no smokers. The study of Men Born in 1933. *J Intern Med* 1996:499-507.
16. Bennermo M, Held C, Hamsten A, et al. Prognostic value of plasma C-reactive protein and fibrinogen determinations in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *J Intern Med* 2003;254:244-250.
17. Acevedo M, Micale J, Pearce G, et al. Fibrinogen: Associations with cardiovascular events in an outpatient clinic. *Am Heart J* 2002;143:277-82.
18. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in Unstable coronary artery Disease. *Circulation* 1997;96:4204-4210.
19. Stec J, Silbershatz H, Tofler G, et al. Associations of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation* 2000;102:1634-1638.
20. Jing M, Henneken C, Ridker P, et al. A prospective Study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the physicians Health study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1347-52.
21. Woodward M, Tunstall-Pedoe H, Lowe G. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease (CHD) in the eight-year follow up men and women in the Scottish Heart Health Study *Heart* 1996;75(5):36.
22. Kannel W, D'Agostino R, Belanger A, et al. Fibrinogen, Cigarette smoking and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham study. *Am Heart J* 1987;1006-1010.
23. Rosenson R, Koenig W. Utility of inflammatory markers in the management of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92:10-18.
24. Von Eyben F, Mouritsen E, Høla J, et al. Fibrinogen and other coronary risk factors. *Metabolism* 2005;54(2):165-170.
25. Meredith I, Plunkett J, Worthley S, et al. Systemic inflammatory markers in acute coronary syndrome: associations with cardiovascular risk factors and effect of early lipid lowering. *Coron Artery Dis* 2005;16:415-422.

26. Rosenson R, Tangrey C, Casey L. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet* 1999;353:983-84.
27. Lowe G, Rumley A, Norrie J, et al. Blood rheology, cardiovascular risk factors and cardiovascular disease: The West of Scotland coronary prevention study. *Thromb Haemost* 2000;84:553-558.
28. Stein J, Rosenson R. Treatment of severe hypertriglyceridemia coger plasma viscosity. *Atherosclerosis* 1998;137:401-405.
29. Cal Del Von J, De Maat M, Bots M, Seasonal variation in fibrinogen in the Róterdam Study. *Thromb Haemost* 1997;78:1059-1062.
30. Rosenson R, Mosca L, Staffileno B, et al. Variability in fibrinogen measurements: an obstacle to cardiovascular risk stratification. *Atherosclerosis* 2001;159:225-30.
31. Hampton JW, Mantooth J, Brandt E, et al. Plasma Fibrinogen patterns in patients with coronary atherosclerosis. *Circulation* 1976;1:1050-1054.
32. Ganda OP, Arkin CF. Hyperfibrinogenemia: An important risk factor for vascular complications in diabetes. *Diabetes Care* 1992;15: 1245-1250.
33. Libby P, Ridker P, Moseri A. et al. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-1143.
34. Libby P, Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-874.
35. Libby P, Theroux P, Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:3481-3488.
36. De la Llata M, Cancino C, Cuan V, et al. El fibrinogeno plasmático durante la etapa aguda de angina o infarto del miocardio. *Gac Med MeX* 1996;133(3):175-181.