

Medicentro 2001;5(1)

HOSPITAL UNIVERSITARIO  
"ARNALDO MILIÁN CASTRO"  
SANTA CLARA, VILLA CLARA.

ARTÍCULO ORIGINAL

## Fibrinógeno y antitrombina III en el síndrome coronario agudo

Por:

Dra. Ana María Correa Morales<sup>1</sup>, Dra. María Consuelo San Juan Suárez<sup>2</sup>, Dra. Candelaria Amada Ramos Collado<sup>2</sup>, Dr. Rafael Machado García-Siñeriz<sup>3</sup>, Dr. Luis Manuel Reyes Hernández<sup>4</sup> y Dr. Arnaldo Rodríguez León<sup>4</sup>

1. Especialista de I Grado en Laboratorio Clínico.
2. Especialista de I Grado en Laboratorio Clínico. Asistente. ISCM-VC.
3. Especialista de II Grado en Laboratorio Clínico. Profesor Titular. ISCM-VC.
4. Especialista de I Grado en Cardiología.

### RESUMEN

**Introducción:** Últimamente se han acumulado evidencias de la importancia del proceso trombotico-fibrinolítico en la patogenia de la enfermedad coronaria, por lo que se ha determinado la inclusión de pruebas para investigar la presencia de hipercoagulabilidad y fibrinólisis deficiente con fines predictivos.

**Objetivo:** Describir y valorar los niveles de fibrinógeno y antitrombina III encontrados en el plasma de pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo en nuestro medio.

**Métodos:** Fueron estudiados 102 pacientes que sufrieron un síndrome coronario agudo (infarto agudo del miocardio) no mortal o episodio agudo de una angina inestable) no tratados con fibrinolíticos, a los cuales se les aplicó, en las primeras 24 horas, una encuesta y un grupo de análisis, entre ellos, la determinación de fibrinógeno y de antitrombina III en plasma.

**Resultados:** En la casuística predominó el sexo masculino, especialmente en menores de 50 años, y esto fue más significativo en los pacientes con infarto que en los anginosos. Se observó hiperfibrinogenemia, actividad disminuida de antitrombina III o ambas, en mayor proporción en los pacientes infartados que en los que presentaban angina. En los primeros predominó la hiperfibrinogenemia, mientras que en los segundos fue la baja actividad de antitrombina III. Casi la totalidad de los pacientes con infarto presentaron una o ambas alteraciones.

**Conclusiones:** Nuestros hallazgos confirman la presencia de hiperfibrinogenemia y de una actividad baja de antitrombina III en el síndrome coronario agudo, con predominio de la primera en el infarto y de la segunda en la angina, así como la necesidad de estudiar los procesos trombotico-fibrinolítico y fibrinolítico-antifibrinolítico en pacientes con un trastorno de este tipo.

**Descriptores DeCS:** fibrinógeno, antitrombina III, infarto del miocardio, factores de riesgo, isquemia miocárdica

## SUMMARY

**Introduction:** Lately, evidence has gathered on the significance of the thrombotic-fibrinolytic process in the pathogenesis of coronary disease; thus, it was decided to introduce tests to investigate the presence of hypercoagulability and deficient fibrinolysis with predictive aims.

**Objective:** To describe and assess fibrinogen and antithrombin III levels found in the plasma of patients who have suffered acute coronary syndrome in our environment.

**Methods:** A study was made on one hundred and two patients suffering from acute coronary syndrome (non-lethal acute myocardial infarction or acute episode of unstable angina) who were not treated with fibrinolytic drugs; in the first 24 hours a questionnaire was completed and several tests including plasma fibrinogen and antithrombin III determination were carried out.

**Results:** In our cases male sex, mainly in those under 50 years of age, predominated and this feature was more significative in patients suffering from infarction than in those suffering from angina. Hyperfibrinogenemia and/or decreased antithrombin III activity was noted in a higher number in patients suffering from infarct than those with angina. In the former ones, hyperfibrinogenemia predominated, while in the later ones, low antithrombin III activity was the main feature. Nearly all patients suffering from infarction had one or both disorders.

**Conclusions:** Our findings corroborate the presence of hyperfibrinogenemia and a low antithrombin III activity in the acute coronary syndrome, the former predominating in infarction and the later in angina, as well as the need for studying thrombotic-antithrombotic and fibrinolytic-antifibrinolytic processes in disorders of this kind.

**Subject headings:** fibrinogen, antithrombin III, myocardial infarction, risk factors, myocardial ischemia

## INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica continúa siendo el problema de salud más serio de la sociedad contemporánea, pues constituye la principal causa de muerte e incapacidad en los países desarrollados, -de lo cual nuestro país no está exento-, a pesar de que durante la segunda mitad del siglo XX se diseñaron y aplicaron numerosos programas para su prevención, basados en el conocimiento de sus factores de riesgo<sup>1,2</sup>.

Las dislipidemias, la hipertensión arterial y el hábito de fumar han sido considerados como los principales factores de riesgo cardiovascular, junto a otros, como la diabetes mellitus y la obesidad; se ha establecido que cuando dos o más factores coinciden en un paciente, el riesgo es mayor que la suma de los correspondientes a cada uno<sup>3,4</sup>. Entre las dislipidemias se destacan el aumento de la concentración sérica del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), la disminución de la concentración sérica del colesterol de la lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y la hipertrigliceridemia; la primera de ellas puede estimarse por una fórmula o por la simple valoración de la concentración sérica del colesterol total (COL). Por sus efectos contrarios, tiene gran valor predictivo la relación C-LDL/C-HDL, en la práctica sustituida por COL/C-HDL (conocido como índice de riesgo aterogénico o IRA). El control de las dislipidemias, así como de la hipertensión arterial y el hábito de fumar, han sido hasta ahora los pilares fundamentales de la prevención de la cardiopatía isquémica<sup>3-5</sup>.

Durante los últimos 20 años se han ido acumulando evidencias sobre la importancia de otros factores en la patogenia y prevención de esta entidad<sup>6,7</sup>, entre las que se destaca el papel de los procesos trombotico y fibrinolítico en relación con el metabolismo lipídico, la respuesta inflamatoria y la disfunción endotelial, lo que ha determinado la inclusión de pruebas para el diagnóstico de la

hipercoagulabilidad y de la fibrinólisis deficiente con fines predictivos, sobre todo en personas que ya padecen de enfermedad coronaria o presentan otros factores de riesgo<sup>8-10</sup>.

La hiperfibrinogenemia es ya mundialmente considerada como un factor de riesgo tan importante como las dislipidemias<sup>11,12</sup>; el fibrinógeno participa en diversos procesos fisiológicos y patofisiológicos, y no sólo en la capacidad de coagulación de la sangre<sup>8,9</sup>. Otros factores de la coagulación asociados a la cardiopatía isquémica son el VII-c y el XII-a. También parecen tener un papel causal en la génesis y evolución del proceso trombótico la activación plaquetaria, la deficiente actividad de inhibidores de la coagulación, así como una hipofibrinólisis. Entre los inhibidores de la coagulación, marcadores de trombofilia, que permiten detectar estados pretrombóticos y posttrombóticos con gran utilidad, se encuentra la antitrombina III: una baja actividad plasmática de la misma favorece la actividad coaguladora<sup>10</sup>.

Como parte de un estudio sobre el comportamiento de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome coronario agudo realizado en nuestro medio, en el presente trabajo nos proponemos informar y valorar los niveles de fibrinógeno y de antitrombina III encontrados en ellos.

## MÉTODOS

Nuestra investigación se realizó a partir de un estudio descriptivo a 102 pacientes que fueron hospitalizados con el diagnóstico de síndrome coronario agudo, -según criterios actuales-<sup>1</sup> y no habían requerido tratamiento fibrinolítico, a los cuales se les realizó un grupo de análisis de laboratorio durante las primeras 24 horas de su evolución. (Correa Morales A. Comportamiento del lipidograma y de algunos factores de la coagulación en el síndrome coronario agudo /Tesis/ Santa Clara, 1999).

En el presente estudio realizamos una valoración particular y más exhaustiva sobre las siguientes pruebas:

- Fibrinógeno plasmático, método de Parfentjev (valores normales: 200-400 mg/dl<sup>13</sup>).
- Antitrombina III, método de Howie, Abilgaard y col, modificado (valores normales: 0,69-1,25 u/ml<sup>14</sup>).

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizaron los métodos establecidos para la comparación de proporciones y prueba de Chi cuadrado.

## RESULTADOS

Al analizar el comportamiento por edad y sexo en los pacientes con síndrome coronario agudo (tabla 1) se pudo observar que el 64,7 % pertenecía al sexo masculino y el 35,3 % al femenino ( $p < 0,001$ ); el predominio masculino se observó en todos los grupos etáreos y fue mayor (con significación estadística) en los pacientes de 30-39 y 40-49 años. El 80,6 % de las mujeres tenía 50 o más años de edad, mientras el sexo masculino mostró una mayor homogeneidad por edades, con mayoría de los de 40-49 años. El predominio masculino se mantiene cuando se comparan, mediante la prueba de Chi cuadrado, las distribuciones etáreas de ambos sexos con las observadas en la población general ( $p < 0,05$ )<sup>2</sup>.

**Tabla 1** Distribución de los pacientes según edad y sexo.

Edad (años)	Infartados						Angina inestable						Total					
	M		F		Total		M		F		Total		M		F		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
30-39	2	100	0	0	2	5,9	10	100	0	0	10	14,7	12	100	0	0	12	1,8
40-49	6	85,7	1	14,3	7	20,6	11	64,7	6	35,3	17	25,0	17	70,8	7	29,2	24	23,5
50-59	5	83,3	1	16,7	6	17,6	9	50,0	9	50,0	18	26,5	14	58,3	10	41,7	24	23,5
60-69	7	63,6	4	36,4	11	32,4	4	40,0	6	60,0	10	14,7	11	52,4	10	47,6	21	20,6
≥ 70	5	62,5	3	37,5	8	23,5	7	53,8	6	46,2	13	19,1	12	57,1	9	42,9	21	20,6
TOTAL	25	73,5	9	26,5	34	100 (33,3)	41	60,3	27	39,7	68	100 (66,7)	66	64,7	36	35,3	102	100

M: Masculino  
F: Femenino

Si analizamos la casuística clasificada por enfermedades, en ambas se mantuvo el predominio masculino, aunque éste fue mucho más ostensible en el grupo de infartados ( $p < 0,001$ ) que en el de anginosos ( $p < 0,05$ ). En los primeros, su significación fue decreciendo con la edad: (30-39:  $p < 0,001$ ; 40-49:  $p < 0,01$ ; 50-59:  $p < 0,05$  y 60 en adelante: ( $p > 0,05$ ), mientras que en los segundos sólo fue significativo en los de 30-39 años ( $p < 0,001$ ).

En la tabla 2 se muestran los resultados de las pruebas estudiadas, en la totalidad de los pacientes y en los grupos clasificados como infartados y con angina. En la totalidad de los pacientes, las proporciones de resultados altos de fibrinógeno y bajos de antitrombina III (teniendo en cuenta los casos que presentan ambas anomalías) fueron similares (43,1 % y 45,1 %,  $p > 0,05$ ), pero al separarlos por enfermedades, observamos que ambas alteraciones fueron más frecuentes en los pacientes con infarto (79,4 y 58,8 %) que en los que sufrieron un episodio anginoso (25,0 y 38,2 %) ( $p < 0,001$  y  $p < 0,05$ ); asimismo, en los pacientes con infarto predominó la hiperfibrinogenemia ( $p < 0,05$ ), mientras que en los anginosos, al contrario, la baja actividad de antitrombina III ( $p < 0,05$ ). En nuestra casuística se observó un franco predominio de pacientes con una o ambas alteraciones (62,7 %) sobre los que tuvieron resultados normales en ambas determinaciones ( $p < 0,01$ ), lo cual fue a expensas del predominio existente (97,0 %) en los pacientes con infarto ( $p < 0,001$ ), ya que las diferencias en los anginosos no fueron significativas.

**Tabla 2** Resultados de las pruebas de coagulación estudiadas.

Fibrógeno	Antitrombina III	Infartados		Angina		Total	
		n	%	n	%	n	%
> 400 mg/dl		27	79,4	17	25,0	44	43,1
	< 0,66 U/ml	20	58,8	26	38,2	46	45,1
> 400 mg/dl	y ≥ 0,66 U/ml	13	38,2	5	7,4	18	17,6
≤ 400 mg/dl	y < 0,66 U/ml	6	17,6	14	20,6	20	19,6
< 400 mg/dl	y < 0,66 U/ml	14	41,2	12	17,6	26	25,5
> 400 mg/dl	y/o < 0,66 U/ml	33	97,0	31	45,6	64	62,7
≤ 400mg/dl	y ≥ 0,66 U/ml	1	3,0	37	54,4	38	37,3
TOTAL		34	100	68	100	102	100

## DISCUSIÓN

Nuestros resultados coinciden con lo planteado en la bibliografía consultada: en el sexo masculino existe una mayor morbilidad y mortalidad de las enfermedades cardiovasculares, fundamentalmente de la cardiopatía isquémica, y precisamente las edades medias de la vida son las más afectadas; sin embargo, en la mujer se puede ver un retraso aproximado entre 8 y 15 años en el inicio del aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad, que llega a ser algo inferior a la mitad del varón. Este retraso o aparente inmunidad relativa de la mujer ha dado lugar a múltiples hipótesis, entre las que se destaca la del potencial efecto protector de los estrógenos<sup>15-17</sup>.

Estudios realizados en las últimas dos décadas han demostrado la importancia de la investigación del estado trombogénico-fibrinolítico en pacientes que son propensos o que ya sufren una cardiopatía isquémica, y ha llegado a dársele más importancia que a los llamados factores de riesgo tradicionales, incluyendo el perfil lipídico. Las primeras comunicaciones demostraron asociaciones fuertes e independientes de las concentraciones plasmáticas basales de fibrinógeno y de la actividad coagulante del factor VII con episodios coronarios posteriores en varones de mediana edad. Poco después se confirmó definitivamente al fibrinógeno plasmático como factor de riesgo independiente para cardiopatía coronaria, por lo que se aconseja tomar medidas cuando su concentración es superior a los 300 mg/dl. En ese sentido se han estudiado también otros factores trombogénicos (factor VII-c, plaquetas) y antitrombogénicos (como la antitrombina III), así como del sistema fibrinolítico-antifibrinolítico (especialmente los indicadores de una baja actividad fibrinolítica), y se han relacionado los hallazgos con otros factores de riesgo, fundamentalmente lipídicos, lo que ha permitido realizar importantes aclaraciones sobre la génesis de la cardiopatía isquémica. Es interesante, a los efectos de la atención a los pacientes, que los signos de trombogénesis detectados en el período inmediato a un trastorno coronario, se mantienen aún hasta seis meses después del mismo<sup>7-10,18</sup>.

Nuestros hallazgos confirman lo revisado en la bibliografía en cuanto a la presencia de hiperfibrinogenemia y de una baja actividad de antitrombina III en pacientes con síndrome coronario agudo, así como la importancia de la inclusión del estudio de los procesos trombogénico-antitrombogénico y fibrinolítico-antifibrinolítico en la evaluación de los pacientes que han sufrido un trastorno de este tipo. Nos llama la atención que en las alteraciones encontradas, predomina la hiperfibrinogenemia en los infartados y la baja actividad de antitrombina III en los anginosos, por lo que debemos profundizar en la patogenia de las mismas, así como en su relación con otros factores presentes en los pacientes, lo cual será objeto de un análisis posterior.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores desean manifestar su profundo agradecimiento por la colaboración ofrecida en la realización del presente trabajo a: Ing. Irma Linares Vizcaíno, Lic. María Caridad Ruiz Gutiérrez, Ing. Laureano Prado Romero.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torno V. Síndrome coronario agudo. *Clin Cardiovasc* 1997;15(5):180.
2. República de Cuba. Comité Estatal de Estadísticas. Anuario estadístico 1998. Clasificación internacional de enfermedades (CIE). Villa Clara: [s.n.]; 1998.
3. Kannel WB, D'Agostino RB. Actualización de los antiguos factores de riesgo coronario. *Cardiovasc Risk Factors (Ed esp)* 1997;6(2):86-96.
4. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13(1 Pt 2):3S-10S.
5. Shah PK. New insights into the pathogenesis and prevention of Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 1997;79(12B):17-22.
6. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks?. *Ann Intern Med* 1999;130(11):933-937.

7. Kullo IJ, Gan GT, Tajik AJ. Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 2000;75(4):369-680.
8. Lindon RM, Anglés A., Moure C, Carballo J. Factores endoteliales, procoagulantes y aterogénicos en el Síndrome Coronario Agudo. Manifestaciones de un proceso evolutivo. *Rev Esp Cardiol* 1997;50(Suppl 6):17.
9. Becker BF, Heindl B, Kupatt C, Zahler S. Endothelial function and hemostasis. *Z Kardiol* 2000;89(3):166-167
10. Crespo A, Hernández A. Hemostasia, trombosis y enfermedades cardiovasculares. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc* 1996;10(2):75-82.
11. Sato S, Nakamura M, Iida M, Naito Y, Kitamura A, Okamura T, et al. Plasma fibrinogen and coronary heart disease in urban Japanese. *Am J Epidemiol* 2000;152(5):420-423.
12. Lam TH, Liu LJ, Janus DE, Lau CP, Hedley AJ. Fibrinogen, angina and coronary heart disease in a Chinese population. *Atherosclerosis* 2000;149(2):443-449.
13. Colina J. Laboratorio Clínico. La Habana: Pueblo y Educación; 1989.
14. Sonnenwith A, Jarett L. Gradwohl métodos y diagnósticos del Laboratorio Clínico. La Habana: Científico-Técnica; 1986.
15. Sanger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med* 1993;329:247-256.
16. Eriksson M, Egderg N, Wamala S, Orth-Gomer K, Mittleman MA, Shenk-Gustafsson K. Relationship between plasma fibrinogen and coronary heart disease in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(1):67-72.
17. Price JF, Lee AJ, Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Lowe GD. Influence of high-density lipoprotein cholesterol and rheological factors on the sex difference in cardiovascular disease. *J Cardiovasc Risk* 2000;7(1):49-56.
18. Jastrzebska M, Torbus-Lisiecka B, Pieczul-mroz J, Chelstowski K, Naruszewicz M. Fibrinogen, factor VII, antithrombin III, cholesterol and triglycerides in young men with myocardial infarction and in their sons. *Mater Med Pol* 1997;29(1-4):3-7.