

Valor del Fibrinógeno en los Desórdenes Cerebro Vasculares Isquémicos⁽¹⁾



Drs. Lucrecia Compén K. *, Esmidio Rojas R. **

RESUMEN

Los últimos estudios epidemiológicos demostraron que las enfermedades ateroscleróticas (accidentes o desórdenes cerebro-vasculares e infarto de miocardio) están asociadas a niveles altos de fibrinógeno. El presente estudio se propone determinar los niveles de fibrinógeno en los pacientes con accidente cerebrovascular de tipo isquémico, y si constituyen un factor de riesgo en la incidencia de esta enfermedad. En nuestro trabajo se encontró que los niveles plasmáticos de fibrinógeno en los pacientes con DCV isquémicos fueron elevados, con un valor medio de 618.30 mg/dl, y el riesgo relativo fue de 7.34; este riesgo se incrementa cuando está asociado a otros factores como la hipertensión arterial, diabetes mellitus e hipercolesterolemia. Se concluye que la hiperfibrinogenemia, es un factor de riesgo importante para los Desórdenes Cerebrovasculares isquémicos. Estas evidencias hacen considerar la posibilidad de nuevas terapias focalizando la atención hacia el fibrinógeno.

Palabras claves: Desórdenes cerebrovasculares isquémicos, hiperfibrinogenemia.

THE FIBRINOGEN VALUE IN THE ISCHEMIC CEREBROVASCULAR DISORDERS.

SUMMARY

The recent epidemiological studies showed that atherosclerotic diseases (stroke and myocardial infarction) are related with elevated level of serum fibrinogen. The aims of our studies were to determine the level of fibrinogen of the patients with ischaemic stroke and whether fibrinogen is a risk factor for this disease. In this study, the mean level of serum fibrinogen was elevated (618.30 mg/dl). The odd ratio was 7.34 this odd ratio was increased when it was associated with other risk factors such as: arterial hypertension, diabetes mellitus and hypercholesterolemia. The conclusion was that the fibrinogen is an important risk factor for ischaemic stroke. This evidence considers the possibilities for novel therapies targeted at fibrinogen.

Key words: Stroke, hiperfibrinogenemia

(1) Trabajo presentado al Premio Kaelin 1994 - IPSS.

(*) Coordinadora del Servicio de Neurología.

(**) Asistente del Servicio de Neurología

Hospital III Víctor Lazarte Echegaray, Trujillo - IPSS.

INTRODUCCION

Las enfermedades cerebrovasculares (DCV) representan un problema en Salud Pública, puesto que ocasiona uno de los más altos índices de morbimortalidad en la población adulta sobre todo en edad productiva ^(21,22).

El término de accidente cerebrovascular (DCV) se utiliza para indicar un cuadro neurológico de comienzo brusco, no inmediatamente reversible, debido a una enfermedad vascular cerebral. Cuando la causa es una reducción localizada o generalizada de la perfusión sanguínea al cerebro se le denomina accidente cerebrovascular isquémico; si esta disminución de la circulación cerebral es mayor de 15 minutos puede producir lesión neural con disfunción neurológica, invalidez y/o muerte ^(18,19).

El DCV isquémico no ocurre en forma casual o fortuito, es el final de una cadena de eventos que ha ido evolucionando a través de muchos años, estos hechos están determinados por factores del huésped y del ambiente conocidos como **factores de riesgo (FR)**.

Se han realizado numerosos estudios epidemiológicos con el fin de disminuir la incidencia de estas enfermedades, así los estudios de Framingham (Massachussets) ^(21,22) delimitaron estos factores de riesgo (FR), que pueden ser **no modificables (a)**, tales como: herencia, edad, raza, historia previa de enfermedad cardiovascular, renal; y **modificables (b)** como: hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemia, consumo de cigarrillos, alcohol, café, uso de anticonceptivos, obesidad, stress. ^(7,10,17,21,22).

En los últimos años se ha tratado de determinar otros FR, además de los mencionados y así también la correlación entre ellos. RAMOS ⁽¹⁴⁾ señala la importancia de los factores de hemostasia (fibrina y fibrinógeno), plaquetas y elementos celulares de la pared del vaso sanguíneo en la patogénesis de la aterosclerosis y la interacción entre el metabolismo de los lípidos con los mecanismos tromboticos asociados con el proceso aterosclerótico.

LECHNER ⁽¹⁰⁾ menciona que el fibrinógeno ha sido identificado como el mejor índice predictivo de la arteriosclerosis extracraneal en personas normales, además de la edad; y, que el incremento del fibrinógeno se correlaciona con la mayor probabilidad de daño de la pared vascular, existiendo un mayor riesgo de DCV e infarto de miocardio en personas con fibrinógeno elevado en comparación con aquellos que no lo tienen.

WILHEIMSEN y col. ⁽²⁰⁾ demostraron en un análisis univariante que el nivel de fibrinógeno estuvo relacionado directamente con la incidencia de los ACV y en un análisis multivariante concluyeron que el nivel de fibrinógeno en asociación con otros tres factores de riesgo importantes como la hipertensión arterial, consumo de cigarrillo y la hipercolesterolemia presentaron resultados muy significativos. Introduciéndose de esta manera a los factores de

coagulación considerándose entre ellos el fibrinógeno, como un factor de riesgo. ^(1,3,5,12).

La gran vulnerabilidad del cerebro a la isquemia y a la hipoxia, hacen que la prevención sea la clave para la disminución de la morbi-mortalidad por DCV; esta prevención implica el reconocimiento temprano y la corrección de estos FR en personas susceptibles, y para tal fin requieren conocer previamente el patrón de los FR en cada región geográfica. La mayoría de estudios realizados siempre han focalizado la atención en las enfermedades coronarias, existiendo poca información en relación a los DCV ^(3,4). Motivados por esta realidad, el presente estudio se propone a estudiar los niveles de fibrinógeno como factor de riesgo en nuestros pacientes con DCV isquémico.

Los objetivos del presente trabajo son determinar: 1) cuáles son los niveles de fibrinógeno en los paciente con DCV isquémicos en nuestro medio, 2) si los niveles altos de fibrinógeno constituyen un factor de riesgo en los ACV isquémicos, y 3) evaluar el comportamiento del fibrinógeno en asociación a otros factores de riesgo como la hipertensión arterial, diabetes mellitus y la hipercolesterolemia en la incidencia de los ACV isquémicos.

MATERIAL Y METODOS

La población de estudio estuvo constituida por cien pacientes con diagnóstico de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico que acudieron a las Unidades de Consultorio Externo y Servicio de Hospitalización de Neurología del Hospital III "Victor Lazarte Echegaray" del Instituto Peruano de Seguridad Social de Trujillo - Perú en el lapso comprendido entre el 1º de Enero de 1992 y el 31 de Diciembre de 1993. La edad promedio de los pacientes fue de 65.7 años DS 12.05, siendo el de menor edad 37 años y el mayor de 87 años.

En cuanto a sexo, 66 pacientes fueron varones y 34 mujeres. Para el análisis de diseño casos-controles, el grupo control estuvo conformado por 44 pacientes seleccionados después de ser sometidos a los siguientes criterios de inclusión: 1) ambos sexos, 2) con el mismo rango de edades que los casos de estudio, 3) no padecer de ninguna patología que puede interferir en el comportamiento de los niveles de fibrinógeno. En cada caso se realizó lo siguiente:

- 1) Evaluación Clínica completa.
- 2) Exámenes Auxiliares: glucosa basal y post prandial en casos de hiperglicemia, colesterol total y niveles de fibrinógeno.

Se incluyó como caso de estudio a aquellos pacientes cuyo cuadro clínico cumplía con los criterios de diagnóstico de DCV isquémicos señalados por la OMS ⁽⁹⁾; se excluyeron los de origen hemorrágicos, traumáticos, neoplásico y aquellos con patología hematológica. El dosaje de fibrinó-

geno se realizó en el laboratorio del Hospital III "Victor Lazarte Echegaray" IPSS-Trujillo, utilizando el método de Stirlands, siendo los niveles normales: 195-535 mg/dl.

Los factores de riesgo considerados en el estudio fueron:

- **Hipertensión arterial**, en base a los criterios de la OMS (9) (22). Considerando hipertensos a los pacientes con antecedentes de esta enfermedad y/o a los que durante su ingreso presentaron cifras persistentes de presión arterial > 160 / >95 mm de Hg.
- **Diabetes Mellitus**, se diagnosticó a aquellos pacientes con antecedentes de esta enfermedad y/o en quienes se presentó hiperglicemia persistente >150 mg/dl. (22).
- **Hipercolesterolemia**, a aquellos pacientes cuyas cifras de colesterol total fue mayor de 240 mg/dl, utilizando el método enzimático. (15)

Para el manejo de la información se estructuró un cuestionario en el software EPIINFO versión 5. Para el efecto se han considerado las siguientes variables: código, nombre, edad, sexo, diagnóstico, presión arterial, glicemia, colesterolesmia, fibrinógeno. La información fue sometida a análisis estadístico utilizando el software antes mencionado.

RESULTADOS Y DISCUSION

El concepto actual sobre la fisiopatología de las enfermedades cerebrovasculares isquémicos incluye el rol primordial de las trombosis arteriales como un factor clave y precipitante del cuadro clínico, además de la presencia de la placa ateromatosa que se desarrolla durante los años de la adultez.

Las observaciones epidemiológicas revelan que el fibrinógeno juega el rol importante en la atero/trombogénesis (5,22) y que el incremento del fibrinógeno en el plasma se relaciona directamente con las dos complicaciones más frecuentes de la aterosclerosis que son los DCV y el infarto del miocardio (4,5,11,14,22).

En nuestro estudio, se observó que los niveles promedio plasmáticos de fibrinógeno en los pacientes con DCV isquémico fueron elevados (628.30 mg/dl), siendo mayor en el sexo masculino comparado con el sexo femenino (Tabla 1).

TABLA 1.- VALORES DE FIBRINOGENO EN PACIENTES CON DCV ISQUEMICO HVLE - 1992-1993

SEXO	VALORES DE FIBRINOGENO
- Ambos	618.30 mg/dl
- Masculino	628.22 mg/dl
- Femenino	608.00 mg/dl

Los pacientes con mayor edad fueron quienes tuvieron cifras más elevadas de fibrinógeno (Fig. 1), coincidiendo con los hallazgos de Armani (1), quien encontró un incremento significativo de fibrinógeno plasmático en personas de edad y con mayor tendencia a la viscosidad sanguínea en comparación con personas jóvenes. Sus hallazgos confirman que la edad está estrechamente relacionados con los FR trombóticos, entre ellos el mas importante parece ser el fibrinógeno.

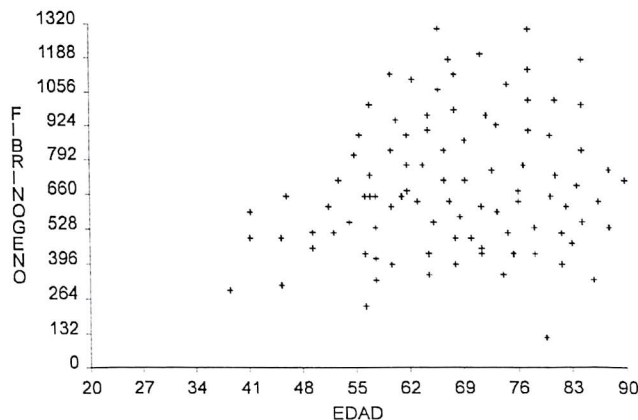


Fig. 1.- DISTRIBUCION DE PACIENTES CON DCV ISQUEMICO SEGUN EDAD Y NIVELES DE FIBRINOGENO - HVLE - 1992 - 1993.

El riesgo relativo (RR) de los pacientes con hiperfibrinogenemia fue de 7.34 con valor estadísticamente significativo, es decir que existe un riesgo elevado de padecer un episodio de DCV isquémico en aquellas personas con fibrinogenemia elevada en comparación con aquellos que no tienen este factor. (Tabla 2)

TABLA 2.- FIBRINOGENEMIA COMO FACTOR DE RIESGO EN PACIENTES CON DCV ISQUEMICO HVLE - 1992-1993

Casos : 100	Riesgo relativo : 7.34
	Límite de confianza Cornsfields 95%
Controles : 44	3.83 < 7.34 < 14.23
	Chi cuadrado resumen Mantel
	Haenszel 44.92 p<0.0005

Si se relaciona la fibrinogenemia con otros FR de los DCV como la hipertensión arterial, diabetes mellitus y la hipercolesterolemia, el riesgo relativo se incrementa (tabla 3), siendo mayor en asociación con hipercolesterolemia e hipertensión arterial, con valores significativos. En la tabla 4 se aprecia que el fibrinógeno por sí solo contribuye con significancia estadística en la incidencia de los DCV isquémicos y la presencia de los otros factores de riesgo influye poco en la ocurrencia de estas enfermedades cerebrovasculares.

TABLA 3.- FIBRINOGENEMIA EN ASOCIACION CON OTROS FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON DCV ISQUEMICOS HVLE - 1992-1993

Factores de Riesgo	RR	Intervalo Conf.
F.+		
Hipercolesterolemia	14.00	3.12<RR<69.50
F.+ Hipert. arterial	10.91	3.10<RR<17.47
F.+ Diabetes Mellitus	7.00	1.70<RR<30.74

F: Fibrinógeno
RR: riesgo relativo Significancia Estadística P < 0.05

TABLA 4.- EFECTOS DE LA HIPERFIBRINOGENEMIA EN RELACION A OTROS FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON DCV ISQUEMICO HVLE - 1992-1993

Hiperfibrinogenemia. + otros FR.	RR	Intervalo confianza
Presen.Hipert.art.	5.45	1.40 <RR<25.45
Ausenc.Hipert.art.	8.25	2.50 <RR<25.45
Presen.D.Mellitus	0.88	0.14<RR< 5.68
Ausenc.D.Mellitus	17.45	5.02<RR<66.75
Presen.Hipercolest.	4.00	0.75<RR<23.24
Ausenc.Hipercolest.	10.73	3.22<RR<45.30

RR: riesgo relativo Significancia Estadística P < 0.05

Fértilo (6), Ganda (7), Kannel (11), Qizilbash (13), Ramos (14), Wilheimsen (20) y Wolf (22), en sus respectivos estudios han encontrado que los niveles de fibrinógeno están más elevados en los diabéticos, hipertensos, hipercolesterolémicos e incluso en los obesos, y constituye un factor de riesgo más poderoso.

Con estos hallazgos al igual que otros estudios, se abre un gran camino para realizar mayor investigación en el campo del fibrinógeno y de otros factores de coagulación que aportarán gran información en el mecanismo fisiopatológico de las enfermedades vasculares ateroscleróticas y en sus medidas preventivas.

Cook (3), Di Minno (4) y Wolf (22) recomiendan que se debe considerar la posibilidad de incidir el tratamiento hacia el fibrinógeno a el fin de prevenir los DCV isquémicos.

CONCLUSIONES

- 1) Los niveles de fibrinógeno en los pacientes con DCV isquémicos fueron elevados.
- 2) El riesgo relativo de la hiperfibrinogenemia fue de 7.34, con significancia estadística.
- 3) La hiperfibrinogenemia en asociación a otros FR de los DCV isquémicos se incrementa el riesgo, aunque por

si sola, constituye un factor de riesgo importante en la incidencia de los DCV isquémicos.

Correspondencia:

Dra. Lucrecia Compén Kong.
Dirección: Av. Teodoro Valcarcel 621.
Urb. Primavera - Trujillo - Perú

BIBLIOGRAFIA

- 1) Armani V, Prasia A, Cella A, Gastaldi S, Del Nero E, Evaluation of various hemorheological parameters in nonagenarians evidence of an increase of fibrinogen. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1990; 66 (10): 961-967.
- 2) Campbell JW, Frisse M. *Manual of Medical Therapeutics*. 24 o.ed. Boston: Little Brown & Co,1983.
- 3) Cook NS, Ubben D. Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11 (11): 444 - 451.
- 4) Di Minno G, Mancini M. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. *Arteriosclerosis* 1990; 10 (1): 1 - 7.
- 5) Ernst E. Plasma fibrinogen-an independent cardiovascular risk factor. *J Int Med* 1990; 227: 365 - 372.
- 6) Ferlito S, Di Mauro V, Palermo A, Mazzone D, Conderello M y Papalia D. Prothrombotic and prethrombotic markers in obese diabetic and on diabetic subjects. *Minerva Cardioangiol* 1991; 39 (1-2): 21 - 28.
- 7) Ganda OP, Arkin CF. Hyperfibrinogenemia, An important risk factor for vascular complications in diabetics. *Diabetes Care* 1992; 15 (10): 1245 - 1250.
- 8) Gilman S. Avances en Neurología. *New Eng J Med* 1992;326:24-25.
- 9) Informe de un Comité de Expertos de la O.M.S. Ginebra 1978. Serie de Informes Técnicos 628, 9p.
- 10) Lechner H, Schmidt R. Possibilities of evaluating vascular risk. *Rev Neurol Argent* 1991; 16(1 suppl): 41 - 48.
- 11) Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, Gagnon DR. Diabetes, Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J* 1990; 120 (3): 672 - 676.
- 12) Kowal P. Hemo-nheologic disorders as risk factors of ischaemic cerebral infarction. *Neurol Neurochir Pol* 1991; 25(6): 737-743.
- 13) Qizilbash N, Jones L, Warlow C, Mann J. Fibrinogen and lipids concentrations as risk factors for transient ischaemic attack and minor ischaemic strokes *BMJ* 1991; 303 (6803): 605 - 609.
- 14) Ramos ME. Participación de los factores trombogénico en la patogénesis de la aterosclerosis: actualización. *Rev Cuba Med* 1987; 26(9): 1039 - 1045.
- 15) Report of the National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 1998; 148: 36 - 69.
- 16) Shihabi Zk, Korun JC, Mc.Cornick CP, Plasma fibrinogen levels in type II diabetics, *Clin Physiol Biochem* 1990; 8(6): 297 - 300.
- 17) Sila C, Profilaxis y tratamiento de Accidentes Cerebrovasculares. *Drugs* 1993; 45(3): 329 - 337.
- 18) Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. The National survey of Stroke: clinical findings. *Stroke* 1981; 12 (suppl 1): 113 - 144.
- 19) Weisberg IA, Struber PA, Garcia CA. *Manual de Neurología Clínica*. Madrid:Interamericana, 1986: 149.
- 20) Wilhelmsem Y. Fibrinogen as risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 501 - 505.
- 21) Wolf PA, Kannel WB, Verter J. Current Status of risk factors for stroke. *Neurologic Clinics* 1983; 1: 317 - 343.
- 22) Wolf PA, Belanger AJ, D'Agostino RB. Management of risk factors. *Neurologic Clinics* 1992; 10 (1): 177 - 191.