

## CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

# Valor pronóstico del fibrinógeno en pacientes ingresados con sospecha de angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q

Miguel A. Arnau Vives, Joaquín Rueda Soriano, Luis V. Martínez Dolz, Ana Osa Sáez, Luis Almenar Bonet, Pedro Morillas Blasco, Joaquín Osca Asensi, Anastasio Quesada Carmona, Rafael Sanjuán Máñez<sup>a</sup> y Miguel A. Palencia Pérez

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Fe de Valencia.  
<sup>a</sup>Unidad Coronaria. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

**Introducción y objetivo.** Durante los últimos años se ha investigado la relación entre los marcadores biológicos de inflamación y el pronóstico en pacientes con síndromes coronarios agudos. Nuestro objetivo ha sido analizar la asociación entre las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y la aparición de episodios clínicos en pacientes ingresados con sospecha de angina inestable o IAM no Q.

**Material y método.** Analizamos el fibrinógeno al ingreso en 325 pacientes consecutivos ingresados con sospecha de síndrome coronario agudo. Los valores de fibrinógeno se dividieron en terciles y se evaluó la incidencia de episodios en cada estrato. Se realizó un seguimiento medio de 15 meses considerando como episodio principal el combinado de muerte y/o IAM.

**Resultados.** Los valores de fibrinógeno fueron significativamente mayores en los pacientes que presentaron IAM, muerte de causa cardíaca o el episodio combinado durante el seguimiento. El porcentaje de episodio combinado fue del 6, el 13 y el 29% ( $p < 0,0001$ ) en pacientes estratificados por terciles de fibrinógeno (304, 305-374 y 375 mg/dl). Los predictores multivariados de episodio combinado fueron la edad, la angina previa, el descenso del segmento ST y el fibrinógeno en terciles. Un valor de fibrinógeno en el tercil superior se asoció al episodio con una *hazard ratio* de 4,8 (IC del 95%, 1,6-14;  $p = 0,004$ ).

**Conclusiones.** Los valores elevados de fibrinógeno se asocian con un peor pronóstico a corto y largo plazo en pacientes ingresados con sospecha de angina inestable o IAM no Q. La asociación se mantiene tras ajustar por factores de riesgo clásicos como la edad, la angina previa y el descenso del segmento ST al ingreso.

**Palabras clave:** Fibrinógeno. Angina inestable. Infarto de miocardio. Enfermedad coronaria.

## Prognostic Value of Fibrinogen in Patients Admitted with Suspected Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction

**Introduction and objective.** In recent years, the relation between biological markers of inflammation and prognosis in patients suffering from acute coronary syndromes has been investigated. The aim of this study was to evaluate the association between baseline fibrinogen concentrations and the development of clinical events in patients admitted with suspicion of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction.

**Material and method.** Levels of fibrinogen at enrollment were analyzed in 325 consecutive patients with acute coronary syndromes. Fibrinogen values were divided into tertiles and the incidence of clinical events was evaluated at each level. The combination of death and/or myocardial infarction was the main endpoint.

**Results.** Fibrinogen levels were significantly higher in patients who subsequently had myocardial infarction, cardiac death, or both during follow up. The probabilities of death and/or myocardial infarction were 6%, 13%, and 29% ( $p < 0.0001$ ), respectively, in patients grouped by fibrinogen tertiles (304, 305-374 and 375 mg/dl). Multivariate predictors of combined events were age, previous angina, ST-segment depression in the admission ECG, and fibrinogen into tertiles. The adjusted *hazard ratio* (95% CI) for patients in the upper tertile was 4.8 (1.6-14;  $p = 0.004$ ).

**Conclusions.** High fibrinogen levels were related to a less favorable long-term or short-term outcome in patients admitted for suspicion of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. This association persists after adjustment for other classical risk factors such as age, prior angina, and ST-segment depression in the ECG.

**Key words:** Fibrinogen. Unstable angina. Myocardial infarction. Coronary artery disease.

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

Correspondencia: Dr. M.A. Arnau Vives.  
Padre Tomás de Montañana, 22, 25. 46023 Valencia.  
Correo electrónico: [shatto@servitel.es](mailto:shatto@servitel.es)

Recibido el 18 de junio de 2001.  
Aceptado para su publicación el 19 de febrero de 2002.

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA, angina inestable e infarto de miocardio [IAM] sin elevación persistente del segmento ST), que son una de

**ABREVIATURAS**

SCA: síndrome coronario agudo.  
 IAM: infarto agudo de miocardio.  
 PCR: proteína C reactiva.  
 CPK: creatinfosfocinasa.  
 ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.  
 ECG: electrocardiograma.  
 BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda del haz de His.  
 ACTP: angioplastia coronaria.  
 HR: *hazard ratio*.  
 RR: riesgo relativo.

las causas más frecuentes de ingreso en los Servicios de Cardiología<sup>1,2</sup>, representan un grupo muy heterogéneo y de alta prevalencia.

Diversas variables clínicas, electrocardiográficas y de laboratorio, han demostrado ser predictores de riesgo de episodios cardiovasculares en pacientes ingresados por SCA<sup>3</sup>. Por otra parte, el tratamiento precoz en las primeras horas con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios (convencionales y, más recientemente, suplementados con antagonistas de los receptores IIb-IIIa) han logrado reducir el número de episodios adversos, cuya efectividad máxima se logra en grupos de pacientes seleccionados de alto riesgo<sup>4</sup>. Por tanto, es necesario realizar una estratificación de riesgo con los datos disponibles en el momento del ingreso con el fin de orientar un pronóstico y guiar el tratamiento más oportuno.

Durante los últimos años se ha hecho especial hincapié en la relación que existe entre el componente inflamatorio en la placa vulnerable y la aterosclerosis<sup>5-9</sup>, demostrándose en diversos estudios que marcadores clásicos de inflamación, como el fibrinógeno o la proteína C reactiva (PCR), típicas moléculas reactantes de fase aguda, pueden ser predictores de riesgo de episodios coronarios<sup>10-13</sup>.

Nuestro objetivo ha sido analizar la asociación entre las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y la aparición de episodios clínicos (IAM o muerte cardíaca) a medio plazo en pacientes ingresados con sospecha de SCA.

**MATERIAL Y MÉTODO**

Realizamos un estudio prospectivo observacional revisando a 415 pacientes consecutivos ingresados en el Servicio de Cardiología entre noviembre de 1997 y julio de 1998 con sospecha de angina inestable (clase IIb de Braunwald) o IAM no Q. Se excluyeron de entrada las anginas secundarias y las anginas postinfarto para seleccionar un grupo de pacientes más homogéneo. La angina fue en todos los pacientes de reciente

comienzo (< 2 meses) o progresiva, con crisis de dolor en reposo en las últimas 24 h y el diagnóstico fue primordialmente clínico. Con el fin de incluir todo el espectro de presentación clínica de la angina inestable primaria, no se precisaron cambios electrocardiográficos ni la existencia de enfermedad coronaria previa documentada para su inclusión. El diagnóstico de IAM no Q al ingreso se realizó al detectar en determinaciones seriadas hasta un máximo de 12 h después valores de creatinfosfocinasa (CPK) y CPK-MB (actividad catalítica) por encima del doble de los valores normales junto con cuadro clínico compatible y/o cambios isquémicos del segmento ST, sin desarrollo de nuevas ondas Q patológicas.

El fibrinógeno se determinó en el momento del ingreso en urgencias antes de la aplicación de cualquier tipo de tratamiento, y su medida se llevó a cabo mediante turbidimetría.

Se excluyó a los pacientes en los que no se pudo disponer de fibrinógeno basal, así como los que presentaban enfermedad inflamatoria intercurrente o síndrome febril (> 39 °C), los que tenían neoplasia conocida, insuficiencia renal crónica (creatinina > 2 mg/dl) o insuficiencia hepática (tiempo de protrombina < 50%) y los que estaban en tratamiento anticoagulante, ya que se sabe que todas estas condiciones alteran los valores normales de fibrinógeno. Finalmente, 325 pacientes quedaron incluidos en el estudio.

Se llevó a cabo un seguimiento medio de 15 meses (1-758 días) mediante contacto telefónico y revisión de historias clínicas. Se consideró como episodio principal el combinado de muerte cardíaca o IAM, analizándose también cada uno de ellos por separado. Se logró el seguimiento en el 100% de los casos.

**Análisis estadístico**

Las variables continuas se expresan con la media y su desviación estándar (DE) para aquellas que siguen una distribución normal y con la mediana y los percentiles 25 y 75 para aquellas con distribución no gaussiana. Para las variables cualitativas se muestran sus porcentajes. Las comparaciones entre las variables cualitativas se realizaron mediante el test de  $\chi^2$  y entre las variables continuas mediante la t de Student (U de Mann-Whitney para aquellas no acomodadas a una ley normal). Para evaluar la contribución individual de diversos factores de riesgo ya conocidos en la aparición de los episodios considerados, realizamos una regresión de Cox inicialmente bivariada y posteriormente multivariada, incluyendo aquellas variables con una  $p < 0,10$  en el análisis bivariado previo junto con aquellas otras consideradas relevantes desde el punto de vista clínico. Las variables consideradas fueron: la edad, el sexo, la presencia de diabetes mellitus, dislipemia, hipertensión arterial, tabaquismo y arteriopatía periférica; la existencia de angina previa, IAM previo, insuficiencia cardíaca previa (ICC)

Arnau Vives MA, et al. Fibrinógeno y pronóstico en angina inestable e IAM no Q

**TABLA 1. Características basales de la población**

VARIABLES CLÍNICAS	[N = 325] n(%)
Edad	65 ± 11
Sexo (♂)	235 (72)
Diabetes	98 (30)
Dislipemia	172 (53)
HTA	158 (49)
Tabaquismo	85 (26)
A. periférica	59 (18)
Angina previa	199 (61)
IAM previo	119 (37)
ICC previa	80 (25)
Revascularización	56 (17)
ACTP	32 (10)
Cirugía	28 (9)
Presentación clínica	
Angina inestable	283 (87)
IAM no Q	42 (13)
ECG al ingreso	
Normal	89 (27)
Alteración onda T	82 (25)
Descenso ST	102 (31)
Ascenso ST	25 (8)
BCRIHH	12 (4)
Otras (marcapasos, etc.)	15 (5)

HTA: hipertensión arterial; A. periférica: arteriopatía periférica; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca; ACTP: angioplastia coronaria; BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda del haz de His. Revascularización: ACTP o cirugía coronaria previa.

o revascularización (*bypass* y/o ACTP/*stent* frente a su ausencia); la forma de presentación clínica (angina de esfuerzo inicial o progresiva, angina de reposo o IAM no Q); el ECG al ingreso (normal, inversión ondas T, descenso del segmento ST, ascenso del segmento ST, bloqueo completo de rama izquierda del haz de His [BCRIHH]) y diversos parámetros bioquímicos (CPK, colesterol, triglicéridos y creatinina además del fibrinógeno). Se calcularon los terciles de fibrinógeno y se estudió la asociación de cada uno de ellos con los episodios considerados, comparando la supervivencia libre de episodio combinado mediante análisis de Kaplan-Meier (test de *log-rank*). Se realizó, asimismo, una curva ROC para determinar qué punto de corte de fibrinógeno tendría la mayor sensibilidad y especificidad para predecir el episodio.

## RESULTADOS

Las características basales de la población se muestran en la tabla 1.

Se realizó coronariografía, según criterio del cardiólogo encargado del paciente, en 157 (48%) de los pacientes. De ellos, 40 pacientes (25%) presentaron enfermedad de 1 vaso; 30 (19%), enfermedad de 2 vasos; 45 (29%), de 3 vasos, y 11 pacientes (7%), enfermedad de tronco común izquierdo. En los 31 pacientes restantes (20%), el árbol coronario no mostró lesiones

significativas. Este último subgrupo se continuó considerando como SCA por las características particulares de los pacientes (IAM previo, ACTP previa, alteraciones evolutivas en ECG y/o prueba de esfuerzo positiva eléctrica o por doble criterio).

Durante el ingreso hospitalario se realizó intervencionismo coronario (ACTP y/o *stent*) en 47 pacientes y cirugía de revascularización coronaria en 24. En la evolución, se realizó intervencionismo percutáneo en 7 pacientes más y cirugía programada en 15, por lo que al final del seguimiento el porcentaje de ACTP y/o *stent* fue del 17% y el de *bypass* aortocoronario del 12%. Ochenta y ocho pacientes (27%) reingresaron por angina en la evolución.

Durante un seguimiento medio de 15 meses se registraron 23 infartos (7%). Siete de ellos murieron en la evolución, cinco en las primeras 72 h tras el IAM y los dos restantes fallecieron a los 3 y 5 meses tras haber superado un IAM no fatal. Hubo 36 muertes de causa cardíaca (11%) y 52 pacientes (16%) presentaron el episodio combinado (muerte cardíaca y/o IAM). De las 36 muertes, nueve de ellas (3%) se produjeron durante el ingreso hospitalario –todas ellas en las primeras 72 h– y el resto, 27 pacientes (8%), tras el alta hospitalaria.

Los valores de fibrinógeno al ingreso fueron significativamente mayores en los pacientes que presentaron IAM, muerte cardíaca o el episodio combinado durante el seguimiento, siendo las diferencias más acusadas en lo referente a la muerte cardíaca (mediana: 415 frente a 338 mg/dl,  $p < 0,0001$ ). Dichas discrepancias ya fueron significativas, excepto para el IAM, en las primeras 48 h de evolución (tabla 2). La distribución de los valores de fibrinógeno presentó una asimetría positiva por lo que se muestra la mediana y los percentiles 25 y 75.

Al separar a los pacientes según el diagnóstico al ingreso (angina inestable o IAM no Q) las diferencias se mantuvieron significativas para la muerte cardíaca y el episodio combinado en ambos grupos. La distancia entre las medianas para estos episodios fue de  $\approx 65$  mg/dl en la angina inestable y más evidente  $\approx 90$  mg/dl en el IAM no Q (tabla 3).

Dada la distribución sesgada hacia la derecha en los valores de fibrinógeno, consideramos apropiado dividir la muestra en terciles y valorar los episodios en cada uno de los estratos así definidos. Los puntos de corte fueron  $< 305$  mg/dl (tercil inferior), entre 305 y 374 mg/dl (tercil medio) y  $\geq 375$  mg/dl (tercil superior). Como se observa en la figura 1, existe una progresión creciente en la aparición de episodios al pasar del tercil inferior al superior y, como ya se ha expuesto en las tablas anteriores, dichas diferencias fueron más marcadas para la muerte cardíaca y el episodio combinado. Se muestra, asimismo, la supervivencia libre de muerte y/o IAM (Kaplan-Meier, *log-rank* por estratos), con un pronóstico mucho más

TABLA 2. Valores plasmáticos de fibrinógeno al ingreso según episodios clínicos y momento evolutivo

	Evolución en las primeras 48 h			Evolución en seguimiento (15 meses)		
	n	Mediana (percentil 25-75)	p	n	Mediana (percentil 2-75)	p
IAM						
Sí	7	356 (333-419)	0,3	23	377 (333-417)	0,03
No	318	342 (286-394)		302	340 (284-394)	
M. cardíaca						
Sí	9	398 (382-514)	0,002	36	415 (334-481)	< 0,0001
No	316	340 (285-393)		289	338 (283-382)	
Combinado						
Sí	16	391 (356-443)	0,003	52	393 (339-447)	< 0,0001
No	309	340 (284-393)		273	332 (280-381)	

M. cardíaca: muerte cardíaca; Combinado: muerte cardíaca o infarto. p (U de Mann-Whitney).

adverso de los pacientes con fibrinógeno en el tercil superior. El punto de corte determinado por la curva ROC fue precisamente de 375 mg/dl, que coincidió con el inicio del tercil superior (área: 0,73,  $p < 0,0001$ ). Dicho punto de corte tuvo una sensibilidad y una especificidad del 70% para predecir la muerte cardíaca.

Con objeto de estudiar el efecto de otras variables clínicas analizadas realizamos una regresión de Cox bivariada para cada uno de los episodios considerados (tabla 4). La mayor edad, la presencia de diabetes mellitus, el descenso del segmento ST en el ECG al ingreso y los valores de fibrinógeno en los terciles medio y superior fueron predictores bivariados de IAM durante el seguimiento. Las variables asociadas con la muerte cardíaca y el episodio combinado fueron la edad, la presencia de diabetes mellitus y de arteriopatía periférica, el antecedente de angina, IAM o ICC, el descenso del ST en el ECG al ingreso y los valores de fibrinógeno por encima de 375 mg/dl. La introducción de dichas variables en un análisis de regresión de Cox multivariante (recodificando el ECG a presencia frente a ausencia de descenso del segmento ST), y tomando como variable a predecir el episodio combina-

do, deparó el modelo mostrado en la tabla 5. El fibrinógeno mantuvo su significación de cara a predecir la muerte cardíaca y/o el IAM. Valores en el tercil superior ( $\geq 375$  mg/dl) representan una *hazard ratio* (HR) de 4,8 (IC de 95%, 1,6-13,9;  $p = 0,004$ ) –respecto a valores de fibrinógeno por debajo de 305 mg/dl–. Valores entre 305 y 374 mg/dl no implican, en nuestro estudio, un riesgo significativamente mayor.

## DISCUSIÓN

En nuestros pacientes, los valores de fibrinógeno al ingreso fueron significativamente mayores en aquellos que presentaron IAM, muerte o el episodio combinado durante un seguimiento medio de 15 meses, diferencias que ya fueron evidentes en las primeras 48 h para la muerte y el episodio combinado, y que se constataron tanto en el subgrupo de angina inestable como en el IAM no Q. Hemos objetivado una gradación creciente en la frecuencia de eventos conforme se pasa del tercil inferior al superior en la distribución del fibrinógeno, cuyas diferencias más acusadas estuvieron en el tercil superior, con un porcentaje de muerte o IAM del 29%.

TABLA 3. Valores plasmáticos de fibrinógeno al ingreso según episodios y presentación clínica (seguimiento a 15 meses)

	Angina inestable (n = 283)			IAM no Q (n = 42)		
	n	Mediana (percentil: 25-75)	p	n	Mediana (percentil: 25-75)	p
IAM						
Sí	19	363 (327-398)	0,1	4	412 (378-535)	0,1
No	264	333 (280-390)		38	358 (314-425)	
M. cardíaca						
Sí	30	398 (312-476)	0,001	6	444 (430-571)	0,003
No	253	332 (280-381)		36	355 (311-401)	
Combinado						
Sí	44	391 (334-447)	< 0,0001	8	443 (385-536)	0,006
No	239	328 (278-380)		34	351 (305-403)	

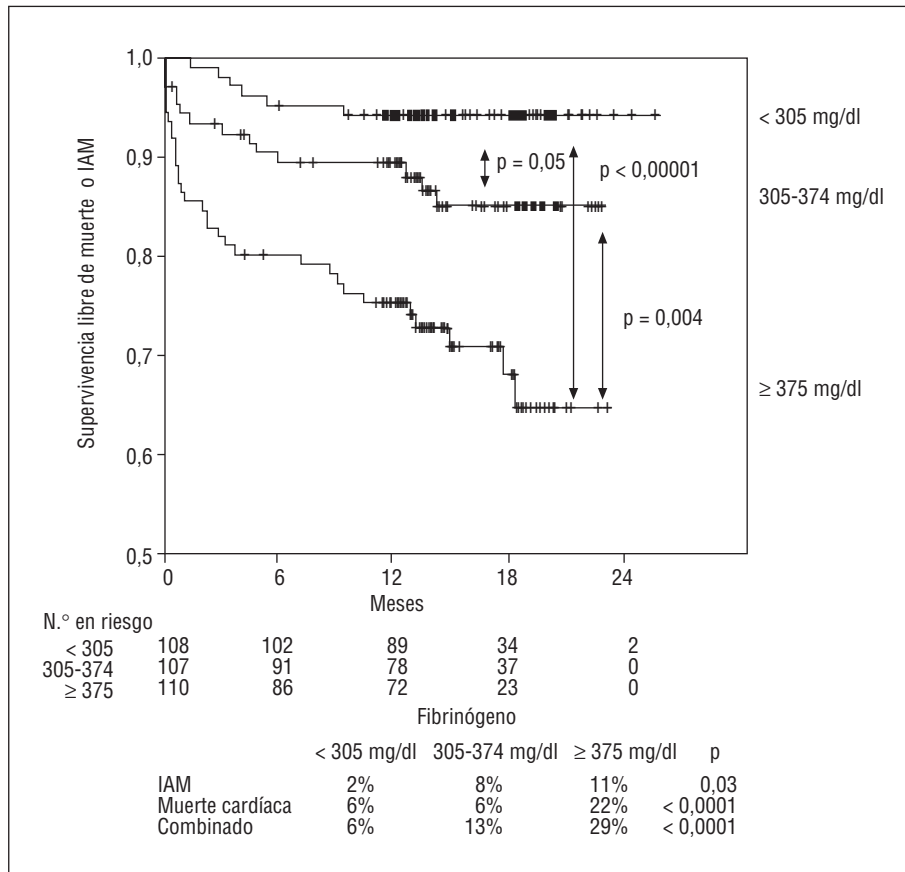
M. cardíaca: muerte cardíaca; Combinado: muerte cardíaca o infarto. p (U de Mann-Whitney).

Arnau Vives MA, et al. Fibrinógeno y pronóstico en angina inestable e IAM no Q

**TABLA 4. Asociación entre las variables y el desarrollo de episodios durante el seguimiento**

	IAM		p	HR (IC del 95%)	IAM	
	Sí (n = 23)	No (n = 302)			Sí (n = 36)	No (n = 289)
Edad	69 ± 9	65 ± 11	0,04	1,05 (1,00-1,09)	73 ± 7	64 ± 11
Sexo (varón)	10 (43)	80 (26)	0,09	2,1 (0,9-4,6)	11 (31)	79 (27)
Diabetes	14 (61)	84 (28)	0,002	3,8 (1,6-8,9)	21 (58)	77 (27)
Dislipemia	11 (48)	162 (54)	0,6	0,8 (0,4-1,9)	16 (46)	157 (55)
HTA	12 (52)	146 (48)	0,7	1,2 (0,5-2,7)	24 (67)	134 (46)
Tabaquismo	5 (22)	80 (26)	0,7	0,8 (0,3-2,2)	3 (9)	82 (29)
A. periférica	5 (22)	54 (18)	0,6	1,4 (0,5-3,7)	17 (55)	42 (17)
Angina previa	18 (78)	181 (60)	0,09	2,3 (0,8-6,2)	32 (89)	167 (58)
IAM previo	9 (39)	110 (36)	0,7	1,2 (0,5-2,7)	21 (58)	98 (34)
ICC previa	8 (35)	72 (24)	0,1	1,9 (0,8-4,5)	23 (64)	57 (20)
Revascularización						
ACTP	2 (9)	30 (10)	0,8	0,9 (0,2-3,7)	3 (8)	29 (10)
Cirugía	0	28 (9)	0,3	—	3 (8)	25 (9)
ECG al ingreso			0,03			
Normal	6 (26)	83 (27)	—	—	6 (17)	83 (30)
Alteración onda T	1 (4)	81 (27)	0,1	0,2 (0,02-1,5)	6 (17)	76 (28)
Descenso ST	15 (65)	87 (29)	0,05	2,5 (1,0-6,4)	19 (54)	83 (30)
Ascenso ST	1 (4)	24 (8)	0,6	0,5 (0,06-4,4)	1 (3)	24 (9)
BCRIHH	0	12 (4)	0,9	—	3 (9)	9 (3)
Fibrinógeno			0,04			
< 305 mg/dl	2 (9)	106 (35)	—	—	6 (17)	102 (35)
305-374 mg/dl	9 (39)	98 (32)	0,05	4,7 (1,01-22)	6 (17)	101 (35)
≥ 375 mg/dl	12 (52)	98 (32)	0,01	6,8 (1,5-31)	24 (67)	86 (30)

HTA: hipertensión arterial; A. periférica: arteriopatía periférica; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca; ACTP: angioplastia coronaria; BCRIHH: Quince pacientes fueron excluidos del análisis ECG al ser éste no interpretable (ritmo de marcapasos, etc.). Análisis estadístico por regresión de Cox univariada;



**Fig. 1.** Episodios en el seguimiento en relación con el valor de fibrinógeno. Combinado: muerte cardíaca y/o infarto.  $p (\chi^2)$ .



## Análisis univariado

Muerte cardíaca			Episodio combinado		
p	HR (IC del 95%)	Sí (n = 52)	No (n = 272)	p	HR (IC del 95%)
< 0,00001	1,09 (1,05-1,13)	71 ± 9	64 ± 11	< 0,00001	1,07 (1,04-1,13)
0,7	1,1 (0,6-2,3)	17 (33)	73 (27)	0,4	1,3 (0,7-2,3)
0,0003	3,4 (1,8-6,6)	28 (54)	70 (26)	0,0001	2,9 (1,7-5,1)
0,4	0,7 (0,4-1,4)	24 (47)	149 (55)	0,4	0,8 (0,4-1,4)
0,03	2,2 (1,1-4,3)	31 (60)	127 (46)	0,09	1,6 (0,9-2,8)
0,02	0,3 (0,08-0,8)	8 (16)	77 (28)	0,07	0,5 (0,2-1,1)
< 0,00001	5,1 (2,5-10,2)	20 (45)	39 (16)	< 0,00001	3,4 (1,9-6,2)
0,001	5,4 (1,9-15,3)	44 (85)	155 (57)	0,0007	3,7 (1,7-7,8)
0,004	2,6 (1,4-5,1)	26 (50)	93 (34)	0,02	1,9 (1,1-3,2)
< 0,00001	6,3 (3,2-12,5)	29 (56)	51 (19)	< 0,00001	4,5 (2,6-7,8)
0,8	0,9 (0,3-2,8)	5 (10)	27 (10)	0,9	0,9 (0,4-2,5)
0,9	1,0 (0,3-3,2)	3 (6)	25 (9)	0,5	0,7 (0,2-2,1)
0,03	–	–	–	0,0009	–
–	–	8 (16)	81 (31)	–	–
0,8	1,1 (0,4-3,5)	7 (14)	75 (29)	0,9	0,9 (0,3-2,7)
0,02	2,9 (1,2-7,4)	29 (59)	73 (28)	0,001	3,6 (1,6-7,8)
0,6	0,5 (0,1-4,6)	2 (4)	23 (9)	0,8	0,8 (0,2-3,9)
0,05	3,9 (0,99-16)	3 (6)	9 (3)	0,1	2,9 (0,8-11)
0,0002	–	–	–	< 0,00001	–
–	–	6 (11)	102 (37)	–	–
0,9	1,0 (0,3-3,2)	14 (27)	93 (34)	0,06	2,5 (0,96-6,5)
0,001	4,4 (1,8-11)	32 (61)	78 (29)	< 0,00001	6,1 (2,6-14)

bloqueo completo de rama izquierda del haz de His. Revascularización: ACTP o cirugía coronaria previa.  
HR: *hazard ratio*; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%.

En los últimos años se ha hecho cada vez más evidente el nexo de unión entre la inflamación y la fisiopatología de la aterosclerosis y de los síndromes coronarios agudos<sup>6,14-16</sup>. La lesión de la pared vascular motiva, por una parte, la adhesión de monocitos y linfocitos T a la superficie endotelial, y por otra, la liberación de diversas citocinas por parte tanto de las células endoteliales como de los leucocitos. Dichas citocinas, fundamentalmente la interleucina (IL) 6<sup>9</sup>, estimularán la síntesis hepática de las llamadas proteínas reactivas de fase aguda (como la PCR, el amiloide A sérico o el fibrinógeno), siendo todas ellas marcadores sensibles

pero inespecíficos de sustrato inflamatorio. El fibrinógeno es una proteína directamente imbricada en la cascada de la coagulación, determinante en la formación de fibrina<sup>17</sup>; es una molécula clave en la agregación plaquetaria<sup>18</sup> ya que actúa como nexo de unión entre las glucoproteínas (GP) IIb-IIIa plaquetarias y el mayor condicionante de la viscosidad plasmática, la cual se ha relacionado con una mayor tasa de episodios en pacientes con SCA<sup>19</sup>.

El fibrinógeno ha demostrado ser un factor de riesgo cardiovascular en diversos estudios epidemiológicos<sup>20-24</sup>. Asimismo, los valores de fibrinógeno están elevados en pacientes con cardiopatía isquémica respecto a controles sanos, con una gradación decreciente según se trate de IAM Q, IAM no Q, angina inestable o angina estable<sup>25-27</sup>. En nuestros pacientes, el fibrinógeno fue significativamente mayor en el grupo de IAM no Q ( $377 \pm 88$  mg/dl; mediana: 366) respecto a aquellos con angina inestable ( $345 \pm 91$  mg/dl; mediana: 338;  $p = 0,02$ ). Estas diferencias no pueden atribuirse a respuesta de fase aguda inducida por la necrosis, ya que la detección de CPK al ingreso, en la primera determinación, fue similar en ambos.

El valor predictivo de episodios clínicos, de los valores de fibrinógeno y PCR, en pacientes ingresados con SCA, ha sido valorado en diferentes estudios tanto a corto como a largo plazo. Los resultados han sido dispares, lo que ha llevado a diferentes recomendacio-

TABLA 5. Asociación entre variables clínicas y la aparición de episodio combinado. Modelo multivariante

	HR	IC del 95%	p
Edad	1,05	1,01-1,08	0,002
Angina previa	3,5	1,7-7,6	0,004
Descenso ST	2,6	1,5-4,5	0,0009
Fibrinógeno			0,004
Tercil medio*	1,9	0,7-5,1	0,2
Tercil superior*	3,8	1,6-9,2	0,003

Análisis estadístico por regresión de Cox multivariante. HR: *hazard ratio*; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%. La variable ECG se ha recodificado a presencia frente a ausencia de descenso del segmento ST. \*Respecto a tercil inferior.

nes por parte de los distintos grupos de trabajo. Por una parte, en las guías de la Sociedad Española de Cardiología<sup>28</sup> no se consideran estos marcadores de la inflamación en la estratificación del riesgo del paciente. En las Task Force europeas<sup>4</sup> se hace especial mención al valor tanto del fibrinógeno como de la PCR como marcadores de riesgo de episodios, muerte o IAM, durante el seguimiento. En sus recomendaciones finales, sólo incluye dentro de los marcadores biológicos y en cuanto a la valoración de riesgo a largo plazo, a la PCR, no al fibrinógeno, atribuyéndole un nivel de evidencia tipo A. Por último, en las guías de la ACC/AHA<sup>3</sup> «la proteína C reactiva y otros marcadores de inflamación» constituyen una evidencia tipo B (Clase IIb) para la valoración del riesgo precoz, sin hacer mención respecto a su posible valor a largo plazo.

Varios estudios han analizado el valor del fibrinógeno respecto a la aparición de episodios a corto plazo. Valores elevados de esta sustancia en pacientes ingresados por angina inestable se asociaron a una mayor incidencia de angina refractaria<sup>29</sup>, así como de muerte y/o arritmias severas<sup>26</sup> durante la estancia hospitalaria. Becker et al<sup>27</sup>, en un subestudio del TIMI IIIB (Thrombolysis In Myocardial Ischemia) que incluyó a 1.473 pacientes con angina inestable o IAM no Q, documentó que valores elevados de fibrinógeno se relacionaron con una mayor tasa de isquemia recurrente y del combinado IAM-muerte-isquemia recurrente a los 10 y 42 días de seguimiento, siendo dichas diferencias sólo significativas en el subgrupo de angina inestable y no en aquellos con IAM no Q. Sin embargo, no hubo diferencias cuando se consideró de forma aislada el IAM, la muerte o el combinado de muerte o infarto.

La asociación de los marcadores de inflamación con la aparición de episodios cardíacos a largo plazo ha sido también evaluada. El estudio ECAT (European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study)<sup>30</sup> incluyó a 2.806 pacientes con cardiopatía isquémica a los que se les iba a realizar coronariografía (48% con angina inestable), y consideró como episodios el IAM (fatal o no) y la muerte súbita cardíaca. Los valores de fibrinógeno fueron mayores en los pacientes con episodio durante un seguimiento medio de 2 años (328 frente a 300 mg/dl,  $p = 0,01$ ), siendo los puntos de corte en la distribución del fibrinógeno,  $< 271$  mg/dl para el tercil inferior y  $> 331$  para el tercil superior. Los autores concluyen que valores elevados de fibrinógeno, incluso dentro del rango considerado normal, pueden ser predictores de riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria manifiesta.

Biasucci et al<sup>10</sup> realizaron un seguimiento de un año en 53 pacientes ingresados con diagnóstico de angina grado IIIB de Braunwald, evaluando durante dicho tiempo el reingreso por angina o IAM. Analizaron la tasa de episodios según los valores de fibrinógeno y PCR, dividiendo en ambos casos sus valores en terci-

les. Para la PCR los puntos de corte fueron  $\leq 2,5$  mg/dl (tercil inferior, 13% de episodios), entre 2,5 y 8,6 mg/dl (tercil medio, 42% de episodios) y  $\geq 8,7$  mg/dl (tercil superior, 67% de episodios). De forma similar para el fibrinógeno,  $\leq 300$  mg/dl (22% de episodios), entre 301-384 mg/dl (44% de episodios) y  $\geq 385$  mg/dl (59% de episodios). Los puntos de corte en terciles de este estudio son prácticamente superponibles a los nuestros. Las diferencias fueron únicamente significativas para la PCR, pero en ambos casos se observa una progresión creciente en la tasa de episodios, similar desde el punto de vista clínico para ambos marcadores y semejante a la encontrada por nosotros. La inclusión en este estudio del reingreso por angina justifica la mayor frecuencia de episodios evolutivos.

Toss et al<sup>11</sup>, en un subestudio del FRISC (Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease) analizaron el valor predictivo de los valores de fibrinógeno y PCR a 5 meses de seguimiento en 965 pacientes ingresados por angina inestable o IAM no Q. Se objetivó una progresión significativa creciente en la tasa de episodios, tanto de muerte cardíaca (1,6, 4,6 y 6,9%) como en el combinado de muerte o IAM (9,3, 14,2 y 19,1%), semejante a lo observado por nosotros, según se pasara del tercil inferior al superior en la distribución de fibrinógeno, con puntos de corte para el tercil inferior de 338 mg/dl y para el superior de 400 mg/dl, algo más elevados que los nuestros. La PCR fue predictora de muerte, con una tasa de episodios por tercil similar al fibrinógeno ( $< 2$  mg/dl, 2,2%; 2-10 mg/dl, 3,6%;  $> 10$  mg/dl, 7,5%). Sin embargo, no fue predictora del episodio combinado. Como se demostró en estudios previos, hubo una clara correlación entre los valores de fibrinógeno y PCR ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,001$ ).

Los mismos autores publicaron posteriormente una extensión de dicho estudio con un seguimiento medio de 37 meses<sup>13</sup>. La tasa de muerte cardíaca fue del 5,7, 7,8 y 16,5% en los respectivos terciles de PCR, centrándose las diferencias significativas entre el tercil superior y el resto. Respecto a los terciles de fibrinógeno, la tasa de episodios fue del 5,4, 12 y 12,9%, con diferencias significativas entre el tercil inferior y el resto. Así pues, mientras que para el fibrinógeno los valores en el tercil medio ya representan un riesgo incrementado, dicho punto de corte en la PCR se daría con valores más elevados.

De forma similar a nuestros resultados, los hallazgos en el ECG al ingreso —especialmente las alteraciones del segmento ST o la presencia de BCRIHH—, han demostrado ser marcador de episodios (muerte o IAM no fatal) durante el seguimiento<sup>31,32</sup> e, igualmente, la edad avanzada, la existencia de angina previa, la diabetes mellitus y la insuficiencia cardíaca al ingreso fueron factores asociados a una mayor incidencia de muerte en la evolución<sup>33,34</sup>.

La mortalidad hospitalaria fue del 3%, semejante a la descrita por otros autores<sup>2,35</sup>. Durante la evolución,

persistió un pronóstico adverso, con una mortalidad adicional en torno al 8%, por lo que cualquier intento de estratificar mejor a estos pacientes podría resultar en una menor incidencia de episodios evolutivos.

### Limitaciones

En este estudio no se precisó como criterio de inclusión la existencia de isquemia objetivada al ingreso, ni el antecedente de enfermedad coronaria previa documentada. Se puede plantear la duda de que los pacientes incluidos tuvieran realmente síndromes isquémicos agudos. La mayoría de los estudios incluye a pacientes con cambios electrocardiográficos, troponinas positivas, con IAM previo o enfermedad coronaria previa (estenosis > 70% por angiografía). Sin duda, dicha actitud ofrece mayor grado de garantía de que los pacientes incluidos han sufrido en realidad un SCA. No obstante, se está seleccionando de entrada (sesgo de selección) a subgrupos de pacientes con una ya conocida peor evolución determinada por estudios previos. Nuestros pacientes quedaron incluidos si el diagnóstico clínico inicial de angina inestable se mantuvo durante su estancia y al alta hospitalaria. Pensamos que de esta forma queda incluido un espectro de la angina inestable más amplio y más cercano a la práctica clínica diaria. En cualquier caso, en nuestra serie se documentó evidencia de cardiopatía isquémica, por antecedentes o por las pruebas realizadas durante el ingreso (no invasivas o coronariografía) en el 92% de los casos. De los 26 pacientes restantes, nueve reingresaron por angina, constatando entonces signos objetivos de isquemia. Así pues, sólo en un 5% de los pacientes no pudo objetivarse ningún dato certero de cardiopatía isquémica, bien porque la edad de los mismos y/o la patología asociada motivara un tratamiento más conservador, o bien porque el resultado de las pruebas no invasivas catalogara al paciente de bajo riesgo y no se prosiguiera en la realización de otras pruebas. Creemos, por tanto, que nuestros pacientes son representativos del amplio espectro poblacional que supone la angina inestable.

Cada uno de los trabajos presenta una distribución ligeramente diferente en los valores de fibrinógeno, lo que se comprueba con los distintos puntos de corte en la separación por terciles. Esto dificulta las comparaciones entre los mismos y la extrapolación de resultados. No obstante, todos apuntan en la misma dirección, a mayores valores de fibrinógeno mayor porcentaje de episodios evolutivos.

### CONCLUSIONES

El problema surge cuando se plantea el significado y el valor de los niveles de fibrinógeno en el paciente individual. Hoy día, nuestra opinión es que debe servir como un dato más en la valoración del riesgo del paciente.

En nuestra serie, la edad avanzada, valores elevados de fibrinógeno, la historia previa de angina y el descenso del segmento ST en el ECG al ingreso se asociaron con un peor pronóstico evolutivo con una mayor tasa de episodios cardiovasculares. El porcentaje de episodio combinado fue progresivamente creciente (6, 13 y 29%) conforme se pasó del tercil inferior al superior en la distribución del fibrinógeno.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Braunwald E, Mark D, Jones R, et al. Unstable angina: Diagnosis and management: Clinical practice guideline. En: Rockville MD, editor. Agency for Healthcare Policy and Research and the National Heart, Lung and Blood Institute, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. AHCPR Publication N° 94-0602:154, 1994; p. 28-92.
2. Gersh B, Braunwald E, Rutherford J. Arteriopatía coronaria crónica. Angina inestable. En: Braunwald E, editor. Tratado de Cardiología. 5.ª ed. Vol II. México: Editorial McGraw-Hill Interamericana, 1999; p. 1455-67.
3. Antman E, Beasley J, Califf R, Cheitlin M, Hochman J, Jones R, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non ST segment elevation myocardial infarction. JACC 2000;36:970-1062.
4. Bertrand M, Simoons M, Fox K, Wallentin L, Hamm C, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2000;21:1406-32.
5. Mehta J, Saldeen T, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1998;31:1217-25.
6. García-Moll X, Kaski JC. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol 1999;52: 990-1003.
7. Miranda-Guardiola F, Bosch X. Papel de la inflamación en la patogenia y el pronóstico de la angina inestable. Rev Esp Cardiol 1999;52(Supl 1):13-22.
8. Kaski J. Inflamación, infección y enfermedad coronaria: mitos y realidades. Conferencia especial del XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Rev Esp Cardiol 2000;53:1311-7.
9. Le J, Vilcek J. Interleukin-6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. Lab Invest 1989;61:588-602.
10. Biasucci L, Liuzzo G, Grillo R, Caligiuri G, Rebuzzi A, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. Circulation 1999;99:855-60.
11. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. Circulation 1997;96:4204-10.
12. Liuzzo G, Biasucci L, Gallimore J, Grillo R, Rebuzzi A, Pepys M, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. N Engl J Med 1994;331:417-24.
13. Lindahl B, Toss P, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. N Engl J Med 2000;343:1139-47.
14. Libby P, Ridker P. Novel inflammatory markers of coronary risk. Theory versus practice. Circulation 1999;100:1148-50.



Arnau Vives MA, et al. Fibrinógeno y pronóstico en angina inestable e IAM no Q

15. Mehta J, Saldeen T, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *JACC* 1998;31:1217-25.
16. Moreno P, Falk E, Palacios I, Newell J, Fuster V, Fallon J. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994;90:775-8.
17. Kruskal J, Commerford P, Franks J, Kirsch R. Fibrin and fibrinogen-related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1987;317:1361-5.
18. Meade T, Vickers M, Thompson S, Seghatchian M. The effect of physiological levels of fibrinogen on platelet aggregation. *Thromb Res* 1985;38:527-34.
19. Neumann F, Katus H, Hoberg E, Roebruck P, Braun M, Haupt HM, et al. Increased plasma viscosity and erythrocyte aggregation: indicators of an unfavourable clinical outcome in patients with unstable angina pectoris. *Br Heart J* 1991;66:425-30.
20. Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311:501-5.
21. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, et al. Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Parck Study. *Lancet* 1986;2:533-7.
22. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987;258:1183-6.
23. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, et al. Fibrinogen, viscosity and whiteblood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation* 1991;83:836-44.
24. Ernst E, Ludwig K. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118:956-63.
25. Abdelmoutaleb I, Danchin N, Ilardo C, Aimone-Gastin I, Angioi M, Lozniewski A, et al. C-reactive protein and coronary artery disease: additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999;137:346-51.
26. Abrignani M, Novo G, Di Girolamo A, Caruso R, Tantillo R, Braschi A, et al. Increased plasma levels of fibrinogen in acute and chronic ischemic coronary syndromes. *Cardiologia* 1999;44:1047-52.
27. Becker R, Cannon Ch, Bovill E, Tracy R, Thompson B, Knatterud G, et al. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI IIIB trial). *Am J Cardiol* 1996;78: 142-7.
28. López Bescos L, Fernández-Ortiz A, Bueno Zamora H, Coma Canela I, Lidón Corbi R, Cequier Fillat A, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable/infarto sin elevación ST. *Rev Esp Cardiol* 2000;53: 838-50.
29. Verheggen P, de Maat M, Cats V, Haverkate F, Zwinderman A, Klufft C, et al. Inflammatory status as a main determinant of outcome in patients with unstable angina, independent of coagulation activation and endothelial cell function. *Eur Heart J* 1999;20:567-74.
30. Thompson S, Kienast J, Pyke S, Haverkate F, Van de Loo J. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995;332: 635-41.
31. Collinson J, Flather M, Fox K, Findlay I, Rodrigues E, Dooley P, et al. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective registry of acute ischaemic syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J* 2000;21:1450-7.
32. Cannon CH, McCabe C, Stone P, Rogers W, Schatman M, Thompson B, et al. El electrocardiograma predice el pronóstico a un año de los pacientes con angina inestable e infarto sin onda Q: resultados del subestudio ECG del registro TIMI III. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:133-40.
33. Bazzino O, Díaz R, Tajer C, Paviotti C, Mele E, Trivi M, et al. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina: ECLA 3. *Am Heart J* 1999;137:322-31.
34. Bermejo García J, López de Sa E, López Sendón J, Pabón Osuna P, García Moran E, Bethencourt A, et al. Angina inestable en el anciano: perfil clínico, manejo y mortalidad a los tres meses. Datos del registro PEPA. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1564-72.
35. Sionis A, Bosch X, Miranda-Guardiola F, Anguera I, Sitges M, Díez-Aja S, et al. Evolución hospitalaria y pronóstico actual de la angina inestable. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1573-82.