

EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN DE FIBRINÓGENO Y EL PERFIL DE LÍPIDOS PARA INCIDENCIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Duarte Martínez María del Rocío (1), Camargo Segovia Ana Laura (2), Ruíz Padilla Alan Joel (3), Solorio Alvarado César Rogelio (3), Deveze Álvarez Martha Alicia (3), Alba Betancourt Clara (3).

1 [Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo] | [rocioduarte80@gmail.com]

2 [Hospital Regional del ISSSTE, Guanajuato, Gto.] | [ana.camargo@issste.gob.mx]

3 [Depto. De Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [c.albabetancourt@ugto.mx]

Resumen

La arteroesclerosis es un proceso inflamatorio crónico en la cual las arterias son afectadas y da lugar a las enfermedades cardiovasculares, las cuales son la primera causa de muerte en nuestro país. Se han determinado factores de riesgo independientes entre los cuales se encuentran niveles séricos elevados de colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos y lipoproteínas. El fibrinógeno es una glicoproteína cuya principal función en el proceso de coagulación es transformarse por acción de la trombina en fibrina insoluble. Diversos estudios han sugerido una posible relación entre los niveles de fibrinógeno y enfermedad cardiovascular. En este trabajo se realizó un estudio transversal en 100 pacientes masculinos ambulatorios en la clínica Hospital ISSSTE Guanajuato a quienes se les midieron perfil de lípidos y fibrinógeno. Los pacientes que presentaron valores normales de fibrinógeno mostraron una correlación negativa con los valores de HDL; con respecto a los valores aumentados de fibrinógeno se observó una correlación negativa tanto con los valores de triglicéridos como de HDL, pero sin diferencias significativas. A diferencia de los pacientes con valores normales de fibrinógeno, se observa un aumento por arriba de los valores de referencia en el perfil lipídico de los pacientes con los valores de fibrinógeno aumentado.

Abstract

Arteriosclerosis is a chronic inflammatory process in which the arteries are affected and leads to cardiovascular diseases, which are the leading cause of death in our country. Independent risk factors have been determined like high serum levels of total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides and lipoproteins. Fibrinogen is a glycoprotein whose main function in the coagulation process is to be transformed by the action of thrombin in insoluble fibrin. Several studies have suggested a possible relationship between fibrinogen levels and cardiovascular disease. We carry out a cross-sectional study in 100 male outpatients in the Guanajuato ISSSTE Hospital measuring the lipid profile and fibrinogen levels. The patients who presented normal fibrinogen values showed a negative correlation with HDL values. With respect to the increased values of fibrinogen, a negative correlation was observed both with the values of triglycerides and HDL, but without significant differences. Unlike patients with normal fibrinogen values, an increase is observed above the reference values in the lipid profile of patients with high fibrinogen values.

Palabras Clave

Fibrinógeno aumentado; Plaquetas; Factores de Riesgo; Enfermedades crónico-degenerativas

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad en nuestro país. [1] La arteroesclerosis es un proceso inflamatorio crónico que afecta a las arterias de diferentes lechos vasculares, que es causado por factores de riesgo que dañan al endotelio de manera continua, y corresponde al principal proceso que da lugar a las enfermedades cardiovasculares. Los factores de riesgo independientes para enfermedad vascular periférica incluyen niveles séricos elevados de colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos y lipoproteínas [2]. Los niveles elevados de fibrinógeno pueden provocar un aumento en los depósitos intravasculares de fibrina y trombosis, y hacer a los coágulos más resistentes a su lisis. Diversos estudios han mostrado la evidencia de arteroesclerosis en exámenes post-mortem de individuos en sus 20's o 30's, pero no existe una manera efectiva de detectar su presencia en los pacientes hasta que ya ha alcanzado un estado avanzado.

El fibrinógeno como biomarcador de enfermedad cardiovascular

El fibrinógeno es una glucoproteína con peso molecular de 340 kDa [3] con una estructura de tres cadenas polipeptídicas (alfa, beta y gamma) [4] la cual es sintetizada principalmente en el hígado [5] y cuya principal función en el proceso de coagulación es transformarse por acción de la trombina en fibrina insoluble.

Las complicaciones tromboticas dependen de la interacción entre los componentes sanguíneos y la placa arterial, lo que promueve la liberación de diversas citocinas que estimulan la síntesis hepática de proteínas reactivas de fase aguda, como puede ser el fibrinógeno. La concentración plasmática de fibrinógeno se incrementa durante la inflamación, por lo que es considerado uno de los indicadores del estado inflamatorio.

Fisiopatológicamente 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 fractura de la placa aterosclerosa. El Fibrinógeno 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 elevadas de fibrinógeno tienen mayor agregabilidad plaquetaria inducida por ADP. La otra etapa es durante el desarrollo de la aterosclerosis. El fibrinógeno se deposita en la pared arterial, sobre todo en los sitios de formación de una placa aterosclerosa, donde es convertido a fibrina; por lo tanto ésta se acumula, al igual que los productos de desintegración de la fibrina, donde son un estímulo para la migración y proliferación de células de músculo liso, y por ende el fibrinógeno contribuye al crecimiento de la lesión.[5] Los niveles plasmáticos de fibrinógeno se han relacionado con una mayor tendencia a formar fibrina en respuesta a la trombina y a generar trombos de mayor tamaño, con una estructura que los hace resistentes a la acción fibrinolítica.[6]

Un estudio anterior demostró una relación estrecha entre niveles elevados de fibrinógeno con edad, índice de masa corporal, cintura, tabaquismo, diabetes, LDL, HDL, menor consumo de alcohol y cantidad de ejercicio. El fibrinógeno tiene una variación condicionada genéticamente; de los cuatro haplotipos comunes de la cadena β , 1 el polimorfismo genético del alelo 455G > A se ha asociado con mayores niveles plasmáticos de fibrinógeno. Los individuos con este alelo podrían tener hasta un 40% más de riesgo para desarrollar un evento trombotico [7]

Debido al aumento en las enfermedades cardiovasculares, en especial en pacientes jóvenes, en este trabajo se analizó la posible relación entre los valores de fibrinógeno y el perfil de lípidos en pacientes masculinos para evaluar la incidencia de enfermedad cardiovascular.

MATERIALES Y MÉTODOS

El trabajo consistió en un estudio transversal que incluyó a 100 pacientes del sexo masculino en un rango de edad de 18 a 55 años, derechohabientes de la Clínica Hospital ISSSTE Guanajuato. Las muestras para determinar el fibrinógeno fueron tomadas por punción venosa y se utilizaron tubos para toma de muestra BD

Vacutainer de 2.7 ml de volumen con citrato de sodio 0.109M, 3.2 % como anticoagulante. Para las pruebas de perfil de lípidos se utilizaron tubos para toma de muestra BD Vacutainer de 5.0 ml de volumen con gel separador y activador de la coagulación.

En la determinación de fibrinógeno en plasma se utilizó el equipo automatizado ALC 7000, el procedimiento se describe en el instructivo de uso [8]. Por otro lado, las pruebas de perfil de lípidos se realizaron en el equipo automatizado VITROS 4600 [9] llevando a cabo el método de química seca; ambos equipos se encuentran ubicados en la Clínica Hospital ISSSTE Guanajuato.

Los resultados se expresan con los valores de las medias \pm la desviación estándar y fueron analizados con la prueba estadística de correlación de Spearman, con el programa estadístico Statsdirect versión 3.1.20. Para diferencias significativas se tomó el valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para poder establecer los valores obtenidos con la correlación de Spearman, se utilizaron los siguientes valores de referencia para indicar el nivel de correlación:

0-0.25: Escasa o nula

0.26-0.50: Débil

0.51-0.75: Entre moderada y fuerte

0.76-1.00: Entre fuerte y perfecta

El coeficiente de correlación de Spearman obtenido mostró la posible relación entre dichos parámetros. Un valor positivo indica una relación positiva, es decir, mientras uno de los parámetros aumenta, también lo hace el otro. Un valor negativo, indica una relación negativa, cuando uno de los parámetros aumenta, el otro disminuye. En la Tabla 1 pueden observarse los resultados obtenidos al comparar los valores normales de fibrinógeno vs los valores del perfil de lípidos y en la Tabla 2 la correlación de los valores aumentados.

Los pacientes que presentaron valores normales de fibrinógeno (364.77 ± 121.32 ; $n=45$) mostraron una correlación negativa con los valores de HDL (41.1 ± 10.9), es decir, a medida que los valores de HDL disminuyen, los de fibrinógeno aumentan. Los demás parámetros mostraron una correlación positiva, y sólo con los valores de triglicéridos (114.82 ± 37.33) hubo diferencias significativas.

Con respecto a los valores aumentados de fibrinógeno (403.93 ± 100.9 ; $n=55$) se observó una correlación negativa tanto con los valores de triglicéridos (238.73 ± 83.67) como de HDL (39.52 ± 11.08), pero sin diferencias significativas. A diferencia de los pacientes con valores normales de fibrinógeno, se observa un aumento por arriba de los valores de referencia en el perfil lipídico de los pacientes con los valores de fibrinógeno aumentado.

Como podemos observar en los pacientes sanos existe una clara relación entre el fibrinógeno y uno de los parámetros del perfil de lípidos que es el colesterol HDL esto es de relevancia ya que a menor cantidad de colesterol HDL, el riesgo a padecer una enfermedad cardiovascular es mayor, puesto que un valor bajo de colesterol HDL hace que el índice aterogénico aumente y con ello la probabilidad de aterosclerosis. En cuanto a los pacientes con valores elevados de fibrinógeno también se observa una disminución del colesterol HDL además de otros aumentos en los parámetros restantes del perfil lipídico indicando así una relación entre ambos biomarcadores para determinación de una posible aterosclerosis. Sin embargo basta mencionar que más del 50% de los pacientes es hipertenso y diabético por lo cual se encuentran en tratamiento farmacológico con estatinas e hipoglucemiantes, la interacción de estos fármacos y el posible efecto con el fibrinógeno aún sigue en investigación, por último la herencia juega un papel importante en el aumento del nivel de fibrinógeno ya que la presencia del alelo 455G > A aumenta en gran medida el nivel de fibrinógeno con ello la probabilidad de un evento trombótico.

CONCLUSIONES

Basándonos en los resultados de los pacientes con valores normales de fibrinógeno y el análisis de los mismos existe una correlación negativa entre los valores de fibrinógeno y el colesterol HDL, esto nos dice que a medida que aumenta el fibrinógeno el colesterol HDL disminuye y por ende la probabilidad de presentar una enfermedad cardiovascular aumenta. Para los resultados de los pacientes diabéticos e hipertensos se observa la misma correlación sin embargo hay factores externos que pueden modificar los valores del fibrinógeno como es el caso de tratamiento farmacológico. Así mismo podemos considerar al fibrinógeno como un biomarcador en la enfermedad cardiovascular.

AGRADECIMIENTOS

Especial agradecimiento a: TPAC Sonia del Carmen Lozano Rodríguez y a: QFB. Graciela González Gómez por sus finas atenciones y por permitirnos el acceso a los datos y muestras de los pacientes de la Clínica Hospital ISSSTE Guanajuato.

REFERENCIAS

- [1] Rosas-Peralta, M., & Attie, F. (2007). Enfermedad cardiovascular. Primera causa de muerte en adultos de México y el mundo. Archivos de cardiología de México, 77(2), 91-93.
- [2] Suárez, N. P., Prin, M. C., Luciani, S. L., Pilóttó, M. T., Dri, M. A., & Politti, I. R. (2008, March). Prevalencia de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular: obesidad y perfil lipídico. In Anales de Pediatría (Vol. 68, No. 3, pp. 257-263). Elsevier Doyma.
- [3] Doolittle Rf, Spraggon G, Everse S: Threedimensional structural studies on fragments of fibrinogen and fibrin. Curr Opin Struct Biol 1998; 8: 792-798
- [4] Herrick S, Blanc-Brude O, Gray A, Laurent G: Fibrinogen. Int J Biochem Cell Biol 1999; 31: 741-46.
- [5] Haidaris Pj, Francis Cw, Sporn La, Arvan Ds, Collichio Fa, Marder VJ: Megakaryocyte and hepatocyte origins of human fibrinogen biosynthesis exhibit hepatocyte-specific expression of gamma chain-variant polypeptides. Blood 1989; 74: 743-750
- [6] Ávila, R. I., & Alcántara, H. Z. (2003). El fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular. Archivos de cardiología de México, 73(1), 7-10.
- [7] Thomas AE, Green FR, Kelleher CH, Wilkesb HC, Brennan PJ, Meade TW, Et Al: Variation in the promoter region of the beta fibrinogen gene is associated with plasma fibrinogen levels in smokers and no-smokers. Thromb Haemost 1991; 65: 487-490.
- [8] ALC 700, Instrucciones de Uso. REF 192 7055; 809 7990
- [9] Vitros 4600 Chemistry Instrucciones de Uso. REF 192 6740; 809 7990

Tabla 1: Correlación de Spearman entre valores normales de Fibrinógeno y Perfil Lipídico

Población Ambulatoria (n=45)	Valores obtenidos de la correlación de Spearman	
	Fibrinógeno	Nivel de Correlación
Colesterol total	r=0.245; p=0.0521	Escasa
Triglicéridos	r=0.389; p=0.004	Débil

HDL	$r=-0.158$; $p=0.149$	Escasa y negativa
LDL	$r=0.036$; $p=0.405$	Escasa
VLDL	$r=0.109$; $p=0.236$	Escasa

Tabla 2: Correlación de Spearman entre valores aumentados de Fibrinógeno y Perfil Lipídico

Población Ambulatoria (n=55)	Valores obtenidos de la correlación de Spearman	
	Fibrinógeno	Nivel de Correlación
Colesterol total	$r=0.282$; $p=0.0159$	Débil
Triglicéridos	$r=-0.088$; $p=0.253$	Escasa
HDL	$r=-0.112$; $p=0.199$	Escasa
LDL	$r=0.108$; $p=0.207$	Escasa
VLDL	$r=-0.139$; $p=0.148$	Escasa