

## Lipoproteína(a) y fibrinógeno como predictores de complicaciones en pacientes con síndrome coronario agudo

Dr. Pedro A. Carvajal Sánchez<sup>a</sup>✉, Dra. Ana M. Correa Morales<sup>b</sup>, Dr. Luis M. Reyes Hernández<sup>b</sup>, MSc. Rosa E. Díaz Benítez<sup>c</sup>, MSc. Enma M. González Rivera<sup>c</sup> y Dra. Misleidis García Márquez<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Hospital General Municipal Docente de Placetas. Villa Clara, Cuba.

<sup>b</sup> Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Villa Clara, Cuba.

<sup>c</sup> Hospital Universitario Celestino Hernández Robau. Villa Clara, Cuba.

<sup>d</sup> Servicio de Neumología. Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro. Villa Clara, Cuba.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 07 de abril de 2015  
Aceptado: 10 de junio de 2015

#### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

#### Abreviaturas

**FRC:** factores de riesgo cardiovascular  
**HTA:** hipertensión arterial  
**IFL:** índice fibrinógeno-Lp(a)  
**Lp(a):** lipoproteína(a)  
**SCA:** síndrome coronario agudo  
**UTI:** Unidad de Terapia Intensiva

Versiones On-Line:  
Español - Inglés

✉ PA Carvajal Sánchez  
Calle Chichí Padrón N°23  
Falcón CP 54390. Placetas  
Villa Clara, Cuba.  
Correo electrónico:  
corsalud@infomed.sld.cu

### RESUMEN

**Introducción:** Las enfermedades cardiovasculares aportan el mayor número de defunciones anuales en el mundo desarrollado, por lo que se les considera un azote para la humanidad; entre ellas, la cardiopatía isquémica.

**Objetivos:** Determinar el valor de la lipoproteína(a), el fibrinógeno y el índice fibrinógeno-lipoproteína(a) en la predicción de complicaciones a corto plazo en los pacientes con síndrome coronario agudo.

**Método:** Se realizó un estudio descriptivo transversal en 115 pacientes ingresados con síndrome coronario agudo en el Hospital Dr. Celestino Hernández Robau de Santa Clara, desde noviembre de 2012 a octubre de 2013.

**Resultados:** Los pacientes fueron 43 del sexo femenino y 72 del masculino. Los factores de riesgo más frecuentes fueron la hipertensión arterial (70,43 %), la dislipidemia (50,43 %) y los antecedentes familiares de coronariopatía (47,83 %). Se presentaron complicaciones en 39 pacientes (33,9 %). Se establecieron puntos de corte en 4,50 g/L para el fibrinógeno, 341 mg/L para la lipoproteína(a) y 1,50 para el índice fibrinógeno-lipoproteína(a). Este último mostró una sensibilidad de 89 %, especificidad de 94 % y una capacidad predictiva dada por una razón de posibilidades de 122, por lo que clasifica como de muy buen valor predictivo.

**Conclusiones:** El índice fibrinógeno-lipoproteína(a) mostró un excelente poder predictivo para las complicaciones a corto plazo en pacientes con síndrome coronario agudo.

**Palabras clave:** Lipoproteína(a), Fibrinógeno, Aterosclerosis, Síndrome coronario agudo, Factores de riesgo

### *Lipoprotein(a) and fibrinogen as predictors of complications in patients with acute coronary syndrome*

#### ABSTRACT

**Introduction:** Cardiovascular diseases are the cause of the largest number of annual

deaths in the developed world, so they are considered a scourge on mankind; these include ischemic heart disease.

**Objectives:** To determine the value of lipoprotein(a), fibrinogen and fibrinogen-lipoprotein(a) index in predicting short-term complications in patients with acute coronary syndrome.

**Method:** A cross-sectional descriptive study was conducted in 115 patients admitted with acute coronary syndrome to the Dr. Celestino Hernández Robau Hospital in Santa Clara, from November 2012 to October 2013.

**Results:** The study included 43 female and 72 male patients. The most frequent risk factors included hypertension (70.43%), dyslipidemia (50.43%) and a family history of coronary artery disease (47.83%). Complications occurred in 39 patients (33.9%). Cut-off points were established at 4.50 g/L for fibrinogen, 341 mg/L for lipoprotein(a) and 1.50 for fibrinogen-lipoprotein(a) index, which showed a sensitivity of 89%, specificity of 94% and a predictive ability given by an odds ratio of 122. Therefore it was classified as having a very good predictive value.

**Conclusions:** The fibrinogen-lipoprotein(a) index showed an excellent predictive value for short-term complications in patients with acute coronary syndrome.

**Key words:** Lipoprotein(a), Fibrinogen, Atherosclerosis, Acute coronary syndrome, Risk Factors

---

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares aportan el mayor número de defunciones anuales en el mundo desarrollado, por lo que se les considera un verdadero azote de la humanidad; dentro de estas, cobra relevancia especial la cardiopatía isquémica por exhibir las mayores tasas de mortalidad universal<sup>1-3</sup>.

Esta situación conforma un escenario epidemiológico de particular relevancia. En México, la cardiopatía isquémica alcanza el 41,9 % del total de defunciones anuales por enfermedades del corazón, las que a su vez son responsables del 69,4 % del total de fallecidos en ese país<sup>4</sup>. En Estados Unidos, continúa siendo la primera causa de muerte<sup>5</sup>, al igual que en el continente europeo, donde países como España, tienen 40 % de mortalidad dentro del 60 % de fallecimientos de causa cardíaca en general<sup>6,7</sup>. El Registro de Coronariopatías REGICOR muestra tasas de mortalidad de hasta 183 por cada 100.000 habitantes<sup>8</sup>.

En Cuba, la incidencia de cardiopatía isquémica, además de incrementarse, se manifiesta más tempranamente. En la década del '80 llegó a presentar tasas de hasta 144,2 por 100.000 habitantes, en los '90 ascendió a 173,4 para perpetuarse como la primera causa de muerte; en el año 2000, aun con los incuestionables avances alcanzados en materia de cardiología, se encontró una tasa de 152,2; y en el 2003, 153,1 por 100.000 habitantes; lo cual es alarmante y debe ser disminuido<sup>9</sup>. En el año 2010 se repite una situación

similar pues se produjeron 23.904 defunciones por enfermedades del corazón y en el 2011 la cifra descendió a 22.178.

Las enfermedades del corazón figuran actualmente entre las primeras causas de muerte en Cuba con una tasa bruta de 197,5 por 100.000 habitantes en el año 2011, mayor en algunas provincias como Mayabeque (210,3), Villa Clara (216,1) y La Habana (261,1).

Además de los clásicos factores de riesgo cardiovascular (FRC), hoy en día se han señalado otros como: la hiperhomocisteinemia, el aumento de la lipoproteína(a) [Lp(a)] y del fibrinógeno, así como las alteraciones del balance entre radicales libres y antioxidantes (estrés oxidativo)<sup>10</sup>.

Estudios realizados en pacientes con daño coronario han confirmado la asociación de valores elevados de Lp(a) con la cardiopatía isquémica<sup>11,12</sup>, y con la gravedad de las lesiones angiográficas<sup>13,14</sup>. Además, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, tras ajustar otros FRC, los valores medios de Lp(a) son los mejores predictores de la aparición de esta enfermedad<sup>15</sup>. Está universalmente admitido que la Lp(a) y el fibrinógeno constituyen FRC independientes para su desarrollo, especialmente en edades tempranas<sup>16-21</sup>.

Ambos parámetros son determinaciones que pueden realizarse al ingreso del paciente y hasta el momento, en la provincia de Villa Clara, no siempre se indican y no se emplean en la estratificación inicial. Su

uso combinado y la propuesta de un índice de fácil y sencilla determinación, sin costo adicional, puede brindar información muy útil para mejorar la atención médica que requieren estos pacientes. Por tal motivo, el presente trabajo tiene como objetivo determinar el valor de la Lp(a) y el fibrinógeno, de forma independiente o combinados, en la predicción de complicaciones a corto plazo en los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA).

## MÉTODO

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal en un grupo de 115 pacientes de un total de 294, mayores de 35 años, con diagnóstico de SCA (con o sin elevación del segmento ST), ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) del Hospital Universitario Dr. Celestino Hernández Robau de Santa Clara, entre noviembre de 2012 y octubre de 2013.

El estudio se efectuó en dos etapas, en la primera se obtuvieron las primeras variables y se determinaron los valores de Lp(a) y fibrinógeno, y en la segunda se completó el seguimiento de los pacientes para identificar la ocurrencia de episodios adversos durante el primer mes de ocurrido el SCA.

Se excluyeron los que se encontraban bajo tratamiento hipolipemiante (dietético o farmacológico), con tiazidas, betabloqueadores adrenérgicos, glucocorticoides o anticoagulantes, y aquellos con antecedentes de infarto de miocardio o cerebral, de menos de tres meses de evolución, con lo que se obtuvo una muestra no probabilística de 115 pacientes, a los se les extrajo una muestra de sangre dentro de las primeras 24 horas posteriores al SCA.

## Procedimiento de laboratorio

Las muestras, de sangre venosa periférica, se obtuvieron en la UTI y se procesaron en el laboratorio clínico del propio centro. Se determinaron las concentraciones séricas y plasmáticas de Lp(a) y fibrinógeno, respectivamente, en todos los pacientes.

Los niveles de Lp(a) se determinaron mediante un método turbidimétrico, con valores de referencia de hasta 300 mg/L, y los de fibrinógeno, de sangre venosa con citrato de sodio al 3,8 %, por un método coagulométrico, con valores de referencia entre 2-4 g/L. Ambas técnicas se realizaron según su descripción en el Manual de Organización y Procedimientos del Laboratorio Clínico de la institución.

Se calculó el índice fibrinógeno-Lp(a) (IFL) con la

siguiente fórmula:  $IFL = \text{fibrinógeno} * Lp(a) / 1000$ , para analizar su posible asociación con las complicaciones del SCA y establecer un pronóstico.

## Procesamiento estadístico

La información obtenida fue incluida en una base de datos de Microsoft Excel que luego se exportó al paquete estadístico SPSS versión 15.0 para Windows para su procesamiento. La prueba de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y su significación se utilizó para estudiar la asociación entre variables cualitativas. Para comparar las medias de variables cuantitativas se empleó el estadígrafo *t de Student*. Para determinar la precisión de la Lp(a), el fibrinógeno y el IFL, como marcadores pronóstico, se determinó el estadístico C, que es el valor obtenido del área bajo la curva ROC (siglas en inglés de característica operativa del receptor), lo cual permitió establecer un valor de corte.

Además, se calcularon la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y negativo, y finalmente la razón de probabilidades (RP) (*Odds Ratio*), con el fin de estimar la fuerza de la asociación entre un FRC y su desenlace, información que es muy importante cuando se evalúa la existencia de asociaciones causales.

En todos los casos se consideró para la significación estadística un valor de  $p < 0.05$ .

## Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité Científico Institucional y el Comité de Ética para la Investigación. Los registros excluyeron los datos de identidad personal.

## RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 72 hombres (62,6 %) y 43 mujeres (37,4 %), con un predominio general de edad entre 55 y 64 años (31,3 %). Llama la atención que los 4 pacientes con edad menor de 45 años eran hombres (**Tabla 1**). La edad media de los hombres fue levemente inferior ( $65,2 \pm 13,4$  años) a la del total de pacientes incluidos en el estudio ( $65,4 \pm 12,2$  años).

La **tabla 2** resume la frecuencia de los FRC en relación con el sexo. La hipertensión arterial (HTA) se presentó en el 70,43 % de los pacientes (29 mujeres y 52 hombres), seguida de la dislipidemia, con 58 pacientes (50,4 %), de ellos 16 del sexo femenino (27,59 %) y 42 del masculino (72,41 %). Los antecedentes familiares de enfermedad coronaria se encontraron en 55 pacientes (47,83 %), el hábito de fumar en 44 (38,26 %), la diabetes mellitus en 30 (26,09 %) y la obesidad en

**Tabla 1.** Pacientes distribuidos por grupos de edad y sexo. Hospital Universitario Dr. Celestino Hernández Robau. Noviembre 2012 - octubre 2013.

Grupos de edad	Sexo				Total***	
	Femenino*		Masculino**		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
35 - 44	0	0,00	4	100	4	3,48
45 - 54	7	50,00	7	50,00	14	12,17
55 - 64	13	36,11	23	63,89	36	31,30
65 - 74	13	40,63	19	59,38	32	27,83
75 y más	10	34,48	19	65,52	29	25,22
Total	43	37,4	72	62,6	115	100

**Fuente:** Modelo de recogida de datos  
Media  $\pm$  DE: \*65,9  $\pm$  9,9; \*\*65,2  $\pm$  13,4; \*\*\*65,4  $\pm$  12,3  
 $\chi^2=9,68$ ;  $p=0,002$

**Tabla 2.** FRC según sexo.

Factor de riesgo	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
HTA	29	35,80	52	64,20	81	70,43
Dislipidemia	16	27,59	42	72,41	58	50,43
APF de coronariopatía	16	29,09	39	70,91	55	47,83
Hábito de fumar	12	27,27	32	72,73	44	38,26
Diabetes mellitus	13	43,33	17	56,67	30	26,09
Obesidad	6	40,00	9	60,00	15	13,04

$\chi^2 = 2,26$ ;  $p = 0,034$   
APF, antecedentes patológicos familiares

**Tabla 3.** Complicaciones según grupos de edad y sexo.

Grupos de edad	Complicaciones (n=39)				Total	
	Femenino		Masculino		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
35 - 44	0	0,00	2	5,12	2	5,12
45 - 54	1	2,56	2	5,12	3	7,69
55 - 64	3	7,69	7	17,94	10	25,64
65 - 74	5	12,82	10	25,64	15	38,46
75 y más	2	5,12	7	17,94	9	23,07
Total	11	28,19	28	71,76	39	100

$\chi^2=3,68$ ;  $p=0,055$

15 (13,04 %); todos con una mayor prevalencia en el sexo masculino.

Se presentaron complicaciones en 39 pacientes (33,9 %) (**Tabla 3**), las cuales fueron más evidentes en el sexo masculino (71,76 %) y en edades comprendidas entre 65 y 74 años (38,46 %). En datos no tabulados se encontró que el 94,87 % de los pacientes con complicaciones eran hipertensos y el 89,74 % presentaba algún trastorno del metabolismo lipídico.

La **tabla 4** muestra los valores medios y la desviación estándar de Lp(a), fibrinógeno e IFL, que fueron siempre superiores en los pacientes con complicaciones y mostró una diferencia estadística significativa en el IFL ( $p=0,016$ ). Este índice se asoció a la presencia de complicaciones a corto plazo (30 días) en los pacientes con SCA a partir del rango de 1,49 - 1,85 (**Tabla 5**), donde también se encontraron diferencias muy significativas ( $p=0,002$ ).

Para establecer un valor de corte que permitiera identificar a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones a corto plazo (incluida la muerte), se emplearon las curvas ROC con la determinación del estadístico C (**Gráfico**), que fue de 0,96 para el IFL, 0,87 para el fibrinógeno y 0,90 para la Lp(a). Todos por encima de 0,80, por lo que se consideran con buen valor pronóstico. Cuando se comparan las áreas bajo la curva, la del IFL es superior a las de la Lp(a) y el fibrinógeno por separado.

Para las tres determinaciones se establecieron los puntos de corte en 4,50 g/L para el fibrinógeno, 341 mg/L en el caso de la Lp(a) y 1,50 para el IFL; estos fueron seleccionados por la conjugación de los mejores valores de sensibilidad y especificidad encontrados (**Tabla 6**) que, al utilizar el IFL para predecir complicaciones en los primeros 30 días posteriores al SCA, fueron de 0,89 y 0,94, respectivamente. Además, este índice mostró un valor predictivo positivo de 0,87 y negativo de 0,95, con una RP de 122,40.

## DISCUSIÓN

En la atención secundaria de salud la evaluación del

riesgo después de un SCA es primordial para establecer un pronóstico e instaurar el tratamiento adecuado.

Los hallazgos de la asociación entre la edad y el SCA en el presente trabajo coinciden con lo informado en la literatura<sup>22-24</sup>; pues a medida que avanza la edad aumenta la incidencia y el tiempo de exposición a los FRC, lo cual incrementa la prevalencia de enfermedades cardiovasculares y de la mortalidad asociada. En un ensayo clínico internacional con 41.021 pacientes con SCA, la edad fue el factor que más influyó en la mortalidad a los 30 días<sup>22</sup>. En los resultados obtenidos por Benito Ramos *et al.*<sup>23</sup> y Álvarez González *et al.*<sup>24</sup>, se constata que la incidencia del SCA es mayor en pacientes con edades superiores a 60 años.

Algunos autores informan predominio del sexo femenino<sup>25</sup>; sin embargo, se debe señalar que este comportamiento es válido para edades superiores a 50 años, al perder la mujer su protección estrogénica. Existen informaciones contradictorias acerca de si hay diferencias en la mortalidad a corto plazo según el sexo tras un SCA, pero algunos estudios encuentran mayores tasas de mortalidad y mayor incidencia de complicaciones entre las mujeres<sup>25-27</sup>.

El conocimiento de los FRC permite actuar sobre su control y modificación, lo que incide de forma positiva en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares. De los FRC estudiados, fueron la HTA, la dislipidemia y los antecedentes familiares de coronariopatía los de mayor frecuencia. A nivel internacional son muchos los estudios que muestran resultados similares<sup>28-34</sup>, como lo es el realizado en España por Vázquez *et al.*<sup>28</sup>, donde se evidencian como FRC frecuentes la HTA (53,3 %), el tabaquismo (44,7 %), la hiperlipidemia (38,2 %) y la diabetes mellitus

**Tabla 4.** Valores medios de Lp(a), fibrinógeno e IFL según complicaciones.

Parámetro	Complicaciones				Total	
	Sí		No		$\chi^2$	DE
	$\chi^2$	DE	$\chi^2$	DE		
Lp(a)	446,67	159,30	214,17	109,87	293,02	169,18
Fibrinógeno	5,00	1,55	2,94	1,14	3,64	1,62
IFL*	2,11	0,75	0,63	0,44	1,13	0,90

\* $t=2,44$ ;  $p=0.016$

DE, desviación estándar

**Tabla 5.** Complicaciones según el valor del IFL.

IFL	Complicaciones				Total	
	Sí		No		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
0,01 - 0,37	0	0,00	29	38,16	29	25,22
0,38 - 0,74	1	2,56	20	26,32	21	18,26
0,75 - 1,11	1	2,56	16	21,05	17	14,78
1,12 - 1,48	3	7,69	5	6,58	8	6,96
1,49 - 1,85	9	23,08	6	7,89	15	13,04
1,86 - 2,22	10	25,64	0	0,00	10	8,70
2,23 - 2,59	8	20,52	0	0,00	8	6,96
2,60 - 2,96	3	7,69	0	0,00	3	2,61
2,97 - 4,44	3	7,69	0	0,00	3	2,61
4,45 - 4,81	1	2,56	0	0,00	1	0,87
Total	39	100	76	100	115	100

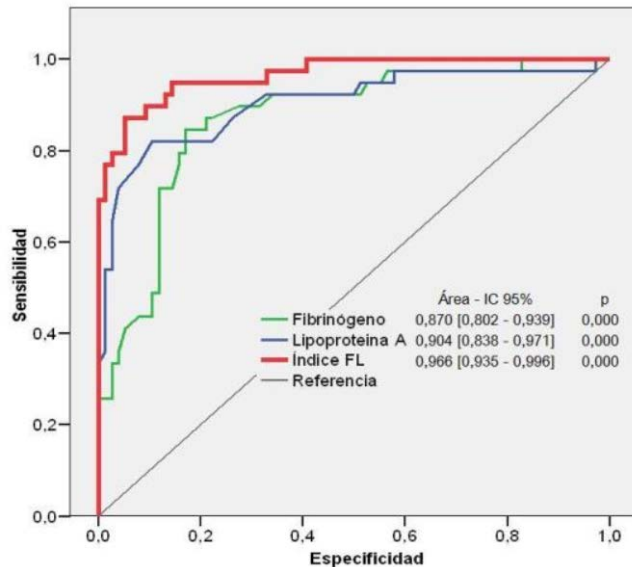
$t=-3,14$ ;  $p=0.002$

**Tabla 6.** Determinaciones para la predicción del riesgo de complicaciones del fibrinógeno, la Lp(a) y el IFL.

Parámetro	Complicaciones			S	E	VPP	VPN	RP
	Sí	No	Total					
Fibrinógeno								
≥ 4,50	26	9	35	0,74	0,84	0,67	0,88	14,89
< 4,50	13	67	80					
Lipoproteína(a)								
≥ 341	32	9	41	0,78	0,91	0,82	0,88	34,03
< 341	7	67	74					
IFL								
≥ 1,50	34	4	38	0,89	0,94	0,87	0,95	122,40
< 1,50	5	72	77					
Total	39	76						

Leyenda: E, especificidad; RP, razón de probabilidad (*odd ratio*); S, sensibilidad; VPN, valor predictivo negativo; VPP, valor predictivo positivo





**Gráfico.** Curva ROC del IFL y sus componentes para el pronóstico de complicaciones.

(32,9 %).

Un estudio chileno en el que se evaluaron 1.168 pacientes con SCA sin elevación del segmento ST comprobó que el FRC más frecuente fue la HTA (49 %), seguido de la dislipidemia, el tabaquismo y la diabetes mellitus<sup>29</sup>. Por su parte, Barrabés *et al.*<sup>30</sup>, encontraron que la HTA fue el principal FRC.

En varios trabajos se ha encontrado también un predominio de dislipidemia y antecedentes familiares de coronariopatía<sup>29,33,34</sup>. El análisis realizado por Ros y Laguna<sup>31</sup> confirma que los triglicéridos son un factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria.

En el presente estudio se encontraron complicaciones en 39 pacientes, 11 de ellos, mujeres (25,6 %); frecuencia levemente superior a la obtenida por Bodí *et al.*<sup>35</sup>, quienes informan un 21,5 % de complicaciones en este sexo. Por su parte, Álvarez González *et al.*<sup>24</sup>, encontraron complicaciones en 47,25 % de sus casos, porcentaje superior al obtenido en este trabajo.

Llama la atención que en el estudio de Santana Cabrera *et al.*<sup>36</sup>, a pesar de predominar el sexo masculino en ambos grupos (complicados o no), existió una mayor prevalencia de mujeres que fallecieron (37,7 %) con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), lo cual difiere de nuestros resultados.

Los valores medios de las determinaciones de Lp(a), según las complicaciones, mostraron una diferencia significativa ( $p=0.000$ ); al igual que para el fibrinógeno

y el IFL, lo que demuestra que los pacientes que presentaron complicaciones fueron aquellos con los valores más altos de estos parámetros, las cuales podrían usarse como pruebas predictivas de complicaciones a corto plazo (30 días posteriores al SCA).

El fibrinógeno y la Lp(a), componentes del IFL, son predictores independientes de enfermedad coronaria y muerte<sup>37-39</sup>. Se ha planteado que valores reducidos de fibrinógeno en pacientes con enfermedades coronarias, pueden ser beneficiosos<sup>40,41</sup>. En nuestra investigación se constató que a medida que aumentaba el valor del IFL (a partir de 1,49), aumentaba también el número de complicaciones.

Los niveles elevados de fibrinógeno se asocian con los FRC clásicos. En el estudio de Framingham<sup>42</sup>, cerca del 50 % del riesgo cardiovascular atribuible al tabaquismo estuvo mediado por un aumento de los niveles de fibrinógeno.

En el estudio prospectivo de Quebec<sup>43</sup> se investigó la interacción de la Lp(a) y el fibrinógeno en 2.215 hombres con edades entre 46 y 76 años, que fueron seguidos durante 5 años. Se crearon varios grupos y solo en el grupo 4, que combinó los niveles elevados de ambos parámetros (fibrinógeno  $\geq 4.05$  g/L y Lp(a)  $\geq 300$  mg/L), se detectó un aumento significativo del riesgo de enfermedad coronaria.

Estos datos corroboran los conceptos de que la inflamación tiene participación capital en la aterosclerosis y en sus complicaciones<sup>44</sup>, y que las determinaciones adicionales del fibrinógeno y de otros marcadores de la fase aguda pueden contribuir a la predicción del riesgo cardiovascular, más allá de la capacidad ya reconocida de los niveles de colesterol y los restantes FRC tradicionales<sup>45</sup>.

La Lp(a) es una partícula lipoproteica que presenta gran similitud con las lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés), su diferencia fundamental es la presencia de una molécula adicional, la apolipoproteína(a) —apo(a)— que se encuentra unida covalentemente por medio de enlaces disulfuro a la apo B de las LDL. La función de la Lp(a) es desconocida, pero parece intervenir en la formación de placas de aterosclerosis y en el proceso de formación del trombo, ya que está presente en todas las fases de la placa de aterosclerosis. El mecanismo de su aterogenicidad sigue sin estar demostrado y pudiera estar relacionado con su semejanza con las partículas de LDL, su capacidad de promover la inflamación por su alto contenido en fosfolípidos oxidados, o su potencial capacidad antifibri-

nolítica, debido a la homología de la apo(a) con el plasminógeno<sup>46</sup>.

El riesgo en la enfermedad coronaria con niveles elevados de Lp(a) es comparable al de los pacientes con HTA y al de aquellos con aumento de la proteína C reactiva e hipertrigliceridemia<sup>47,48</sup>.

En los sujetos dislipidémicos se encuentran concentraciones más elevadas de Lp(a) que en los normolipidémicos. Se desconoce la causa de que esto ocurra, pero Bartens *et al.*<sup>49</sup> señalan como posible explicación que el hígado incrementa la producción de la apo(a) contenida en las LDL, en estados de hipercolesterolemia, o en las lipoproteínas ricas en triglicéridos, en estados de hipertrigliceridemia.

Aunque la determinación de Lp(a) puede aportar beneficio en cualquier circunstancia, hay que señalar que es de especial interés en tres situaciones concretas: a) hipercolesterolemia primaria, sobre todo si se trata de una hipercolesterolemia familiar; b) en pacientes con cardiopatía isquémica de presentación temprana (antes de los 45 años en el hombre y de los 55 en la mujer); y c) en quienes coexistan otros FRC (tabaquismo, HTA, obesidad, diabetes mellitus)<sup>17</sup>.

Aunque se ha observado que los niveles basales de la Lp(a) guardan poca relación con los FRC conocidos, es de destacar que sus concentraciones elevadas (> 300 mg/L), están asociadas con un incremento de la prevalencia y gravedad del SCA, así como de las enfermedades de arterias coronarias, cerebrovasculares y vasculares periféricas<sup>50-52</sup>.

También se ha planteado que la razón apolipoproteína B/apolipoproteína A<sub>1</sub> (ApoB/ApoA<sub>1</sub>) puede predecir mejor el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular, que cualquier otro indicador<sup>53</sup>. Los resultados del estudio INTERHEART (52 países, 9.345 casos con SCA y 12.120 controles), mostraron que el riesgo atribuible poblacional fue de 54 % cuando se empleaba la razón ApoB/ApoA<sub>1</sub>, comparado con un 37 % para la mejor medida lipídica convencional (LDL-colesterol/HDL-colesterol). Estas conclusiones evidenciaron la superioridad de la relación ApoB/ApoA<sub>1</sub> en todos los grupos étnicos, sexos y edades para predecir el riesgo cardiovascular a través de las lipoproteínas<sup>54</sup>. Por otra parte, Walldius y Jungner<sup>55</sup> plantean que la razón ApoB/ApoA<sub>1</sub> debe ser incluida en la evaluación del riesgo cardiovascular.

Sierra-Johnson *et al.*<sup>56</sup> demuestran que las apolipoproteínas fueron significativamente superiores para predecir mortalidad por enfermedad cardiovascular,

en relación con los lípidos convencionales y otros FRC (tabaquismo, dislipidemia, HTA, obesidad, diabetes mellitus y proteína C-reactiva). Resultados similares a los del estudio INTERHEART<sup>57</sup>, ya comentados, y a los de Chew y Lee<sup>58</sup>, en Londres.

No hay dudas de que en la era actual, la evaluación de riesgo después de un SCA es crucial en la toma de decisiones, ya que los beneficios de tratamientos más agresivos y costosos son mayores en pacientes con más alto riesgo de complicaciones<sup>59,60</sup>.

Todos los valores de corte (estadístico C) establecidos en el presente trabajo estuvieron por encima de 0,80, por lo que se consideran con buen valor pronóstico; pero el área bajo la curva del IFL fue el mayor de los tres, lo que permite clasificarlo como un excelente poder de discriminación. Esta diferencia puede representar el efecto sinérgico de la Lp(a) con el fibrinógeno, novedad que justificaría la utilización de este índice. Al compararlo con otras puntuaciones de pronóstico internacionales<sup>59</sup>, se constata que su valor (estadístico C de 0,96) es superior al de las escalas TIMI para predecir mortalidad, reinfarto o necesidad de revascularización urgente (0,74) y GRACE para predecir la muerte a los 6 meses (0,75) o el pronóstico intrahospitalario (0,85)<sup>60</sup>.

Con estos valores predictivos, se puede proponer un valor de corte con un excelente respaldo estadístico para identificar, al momento del ingreso, aquellos pacientes con un peor pronóstico; lo que, sin dudas, permitirá optimizar su tratamiento hospitalario.

Según la literatura revisada esta es la primera vez que se conjugan el fibrinógeno y la Lp(a) para construir un índice predictivo, el IFL. Por ello se necesitan realizar otros estudios para garantizar la utilidad de este índice predictivo en otras poblaciones de pacientes y poderlo generalizar.

## CONCLUSIONES

La Lp(a), el fibrinógeno y el IFL elevados se asociaron a la presencia de complicaciones a corto plazo en pacientes con SCA. La mejor capacidad predictiva se obtuvo con valores de IFL superiores a 1,49. Este índice puede convertirse en una herramienta útil para la estratificación precoz de riesgo en pacientes con SCA. Las complicaciones se presentaron mayoritariamente en pacientes del sexo masculino, después de los 55 años de edad, con HTA, dislipidemia y antecedentes familiares de coronariopatía.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valdés Pacheco E, Morrees Abella A, Alonso Díaz NL. Prevalencia y factores de riesgo de cardiopatía isquémica. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. 1998[citado 9 Mar 2015]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&id=S0864-21251998000600014&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&id=S0864-21251998000600014&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
2. Leon DA, Morton S, Cannegieter S, McKee M. Understanding the health of Scotland's population in an international context: A review of current approaches, knowledge and recommendations for new research directions. Glasgow: Public Health Institute of Scotland; 2003.
3. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K, *et al.* Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J*. 1998;19:1434-503.
4. Dirección General de Estadística e Informática, Subsecretaría de Planeación. Mortalidad 1995. México, DF: Secretaría de Salud; 1995.
5. Gillum RF. Trends in acute myocardial infarction and coronary heart disease death in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1273-7.
6. Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, del Rey Calero J. Mortalidad cardiovascular en España y sus comunidades autónomas (1975-1992). *Med Clin (Barc)*. 1998;110:321-7.
7. Novella B, Alonso M, Rodríguez-Salvanés F, Susi R, Reviriego B, Escalante L, *et al.* Incidencia a diez años de infarto de miocardio fatal y no fatal en la población anciana de Madrid. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1140-9.
8. Agüero F, Dégano IR, Subirana I, Grau M, Zamora A, Sala J, *et al.* Impact of a partial smoke-free legislation on myocardial infarction incidence, mortality and case-fatality in a population-based registry: The REGICOR Study. *PLoS One* [Internet]. 2013 [citado 9 Mar 2015];8:e53722. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3553094/pdf/pone.0053722.pdf>
9. MINSAP. Mortalidad por enfermedades del Corazón. 1970, 1980, 2001-2003. En: Anuario 2003. La Habana: MINSAP; 2003. p. 1-23.
10. Madrazo Ríos JM, Madrazo Machado AM. Actuales factores de riesgo aterogénico en la génesis de la cardiopatía isquémica: problemática epidemiológica mundial. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2005 [citado 11 Mar 2015];24. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&id=S0864-03002005000200010&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&id=S0864-03002005000200010&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
11. Wang JJ, Zhang CN, Meng Y, Han AZ, Gong JB, Li K. Elevated concentrations of oxidized lipoprotein(a) are associated with the presence and severity of acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta*. 2009; 408:79-82.
12. Jacobson TA. Lipoprotein (a), cardiovascular disease, and contemporary management. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:1294-311.
13. Batalla Celorio A, Rodríguez Reguero JJ, Iglesias Cubero G, Hevia Nava S, Braga Fernández S, Fernández Bustillo E, *et al.* La lipoproteína (a) es predictora de severidad angiográfica en varones menores de 50 años con inicio clínico de enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:1047-51.
14. Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke E, Schulze F, Wieland H, *et al.* The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis*. 1986; 62:249-57.
15. Faiz F, Hooper AJ, van Bockxmeer FM. Molecular pathology of familial hypercholesterolemia, related dyslipidemias and therapies beyond the statins. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2012;49:1-17.
16. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, *et al.* European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: Current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844-53.
17. Cai A, Li L, Zhang Y, Mo Y, Mai W, Zhou Y. Lipoprotein(a): a promising marker for residual cardiovascular risk assessment. *Dis Markers*. 2013;35:551-9.
18. Santos RD. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia should we also blame the LDL receptor? *J Am Coll Cardiol*. 2014;6:1990-1.
19. Berg K. A new serum type system in man: the Lp (a) system. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1963;59:369-82.
20. Gómez-Talavera S, Núñez-Gil JJ. Respuesta: «Predicción del riesgo en el paciente anciano con síndrome coronario agudo» *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014;49:151.
21. Nestel PJ, Barnes EH, Tonkin AM, Simes J, Fournier



- M, White HD, *et al.* Plasma lipoprotein(a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:2902-8.
22. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver D, Betriu A, Col J, *et al.* Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation.* 1995;91:1659-68.
23. Benito Ramos L, Sainz González de la Peña BA, González Artilles I, Zorito Valdés BY, Llerena Rojas LD, Martínez Angulada PF, *et al.* Infarto miocárdico agudo, comportamiento de la terapia de reperusión en el servicio de emergencias. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc [Internet].* 2012[citado 3 Mar 2015];18. Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/viewFile/119/273>
24. Álvarez González L, Saqntilel Cartaza Y, Álvarez Toledo O. Manejo del infarto agudo de miocardio en la Unidad de Cuidados Coronarios del Hospital Hermanos Ameijeiras 2006-2007. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc [Internet].* 2011[citado 3 Ago 2015];17. Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/52>
25. Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, *et al.* Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA.* 2009; 302:874-82.
26. Davidson PM, Daly J, Hancock K, Jackson D. Australian women and heart disease: Trends, epidemiological perspectives and the need for a culturally competent research agenda. *Contemp Nurse.* 2003;16:62-73.
27. Santana Cabrera L, Sánchez Palacios M, Hernández Medina E, Lorenzo Torrent R, Martínez Cuéllar S, Villanueva Ortiz A. Pronóstico del paciente crítico según la edad y el sexo. *Med Intensiva.* 2009;33: 161-5.
28. Vázquez E, Quesada E, Fajardo A, Torres J, Padilla M, Alania EM. Diferencia en la incidencia de hospitalizaciones por infarto agudo de miocardio con elevación de ST en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:957-8.
29. Gabrielli LA, Castro PF, Verdejo HE, McNab PA, Llevaneras SA, Mardonez JM, *et al.* Predictores de síndrome coronario agudo sin supradesnivel del ST y estratificación de riesgo en la unidad de dolor torácico. Experiencia en 1.168 pacientes. *Rev Méd Chile.* 2008;136:442-50.
30. Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, del Nogal Sáez F, Bodí V, Basterra N. Pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo en España en 2012: estudio DIOCLES. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:98-106.
31. Ros E, Laguna JC. Tratamiento de las hipertriglicidemias: fibratos frente a ácidos grasos omega-3. *Rev Esp Cardiol.* 2009;6(Supl D):52-61.
32. Montiel Dacosta JA, Santaló Bel M, Balaguer Martínez JV, Tembours Ruiz F, Povar Marco J, Gich Saladich I. Factores pronóstico a corto plazo en los ancianos atendidos en urgencias por síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. *Emergencias.* 2011;23:455-60.
33. Cabalé Vilarino MB, Meneau X, Núñez M, Miguélez R, Ferrer M, Rodríguez NL. Incidencia de las dislipidemias y su relación con la cardiopatía isquémica en la población del Policlínico "Héroes del Moncada". *Rev Cubana Med Gen Integr [Internet].* 2005 [citado 5 Abr 2015];11. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252005000500002&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252005000500002&script=sci_arttext)
34. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. WHO; 2007:156-78.
35. Bodí V, Sanchis J, Llácer A, Núñez J, Fácila L, Pellicer M, *et al.* Diferencias entre sexos en la mortalidad a un mes y a un año tras un síndrome coronario agudo. *Med Clin (Barc).* 2004;122:566-9.
36. Santana Cabrera L, Sánchez Palacios M, Lorenzo Torrent R, Martínez Cuéllar S. Factores pronósticos en los pacientes con síndrome coronario agudo que ingresaron en una unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva.* 2011;35:193-4.
37. Coppola G, Rizzo M, Abrignani MG, Corrado E, Di Girolamo A, Braschi A, *et al.* Fibrinogen as a predictor of mortality after acute myocardial infarction: a forty-two-month follow-up study. *Ital Heart J.* 2005; 6:315-22.
38. Becker RC, Cannon CP, Bovill E, Tracy RP, Thompson B, Knatterud GL, *et al.* Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave infarction (TIMI III trial). *Am J Cardiol.* 1996;78:142-7.
39. Kamath S, Lip GY. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *Q J Med.* 2003;96:711-

- 29.
40. Saadeddin SM, Habbab MA, Ferns GA. Markers of inflammation and coronary artery disease. *Med Sci Monit.* 2002;8:RA5-12.
41. Toros Xavier H, Castellanos R, Fernández-Britto JE. Fibrinógeno y riesgo trombótico cardiovascular: algunas reflexiones. *Rev Cubana Invest Biomed [Internet].* 2005[citado 10 Mar 2015];24. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&id=S0864-03002005000300004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&id=S0864-03002005000300004&lng=es)
42. Seman LJ, DeLuca C, Jenner JL, Cupples LA, McNamara JR, Wilson PW, *et al.* Lipoprotein (a), cholesterol and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Clin Chem* 1999;45:1039-46.
43. Cantin B, Després JP, Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Bogaty P, *et al.* Association of fibrinogen and lipoprotein (a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol.* 2002;89:662-6.
44. León-Aliz E, Moreno-Martínez FL, Pérez-Fernández GA, Vega-Fleites LF, Rabassa-López-Calleja MA. Índice leuco-glucémico como marcador pronóstico de la evolución intrahospitalaria en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST. *Clin Investig Arterioscler.* 2014;26:168-75.
45. Cooper JA, Miller GJ, Bauer KA, Morrissey JH, Meade TW, Howarth DJ, *et al.* Comparison of novel hemostatic factors and conventional risk factors to prediction of coronary heart disease. *Circulation.* 2000;102:2816-22.
46. Bea AM, Mateo-Gallego R, Jarauta E, Villa-Pobo R, Calmarza P, Lamiquiz-Moneo I, *et al.* La lipoproteína(a) se asocia a la presencia de arteriosclerosis en pacientes con hipercolesterolemia primaria. *Clin Investig Arterioscler.* 2014;26:176-83.
47. Rosengren A, Wallentin L, Gitt A, Behar S, Battler A, Hasdai D. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2004;25:663-70.
48. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, *et al.* Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10158 incident cases among 262525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation.* 2007;115:450-8.
49. Bartens W, Rader DJ, Talley G, Brewer HB. Lipoprotein(a) in patients with hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest.* 1995;25:647-53.
50. Bahl VK, Vashish S, Chandra S, Sharma M, Wasir HS. Association of plasma lipoproteins with angiographically defined coronary artery disease. *Indian Heart J.* 1995;47:244-7.
51. Edelberg J, Pizzo SV. Why is lipoprotein(a) relevant to thrombosis? *Am J Clin Nutr.* 1992;56(4 Supl):S791-2.
52. Frohlich J, Al-Sarraf A. Cardiovascular risk and atherosclerosis prevention. *Cardiovasc Pathol.* 2013;22:16-8.
53. Rasouli M, Kiasari AM, Mokhberi V. The ratio of apoB/apoA1, apoB and lipoprotein(a) are the best predictors of stable coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44:1015-21.
54. Moller CS, Zethelius B, Sundstrom J, Lind L. Impact of follow-up time and re-measurement of the electrocardiogram and conventional cardiovascular risk factors on their predictive value for myocardial infarction. *J Intern Med.* 2006;260:22-30.
55. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy - a review of the evidence. *J Intern Med.* 2006;259:493-519.
56. Sierra-Johnson J, Fisher RM, Romero-Corral A, Somers VK, Lopez-Jiménez F, Ohrvik J, *et al.* Concentration of apolipoprotein B is comparable with the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart disease mortality: findings from a multi-ethnic US population. *Eur Heart J.* 2009;30:710-7.
57. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, *et al.* Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet.* 2008; 372:224-33.
58. Chew D, Lee L. Clinical risk scores in acute coronary syndromes management: current and future directions. In: White HD, editor. *Advances in acute coronary syndrome management.* London: Future Medicine Ltd; 2012. p. 31-41.
59. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, *et al.* The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000;284:835-42.
60. Yan AT, Yan RT, Tan M, Casanova A, Labinaz M, Sridhar K, *et al.* Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. *Eur Heart J.* 2007;28:1072-9.