

Niveles de antitrombina III y fibrinógeno en pacientes con fibrilación auricular.

Correlación ecocardiográfica

Palabras clave: Ecocardiograma, fibrilación auricular, antitrombina III, fibrinógeno.

Key words: Echocardiogram, atrial fibrillation, antithrombin III, fibrinogen.

Recibido: 10/II/2000
Aceptado: 25/II/2000

Luis A. Robles-Espinosa* Rosa Ma. García-Escamilla**
Salvador Valencia-Sánchez***

* Médico Residente en Patología Clínica.

** Departamento de Patología Clínica.

*** Servicio de Urgencias.

Adscritos al Hospital de Cardiología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:

Luis Alfonso Robles Espinosa.

Depto. de Patología Clínica, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06725, México D.F. E-mail: luialf0469yahoo@.com.mx

78

Resumen

Antecedentes: La fibrilación auricular es una arritmia sostenida común en la práctica médica; los pacientes que la padecen presentan alteraciones en el sistema de coagulación, particularmente en niveles de antitrombina III (AT-III) y fibrinógeno. **Objetivo:** Determinar en pacientes con fibrilación auricular la correlación entre imagen ecocardiográfica, niveles de AT-III y fibrinógeno. **Material y métodos:** Se registraron los niveles de antitrombina III, fibrinógeno y los resultados del ecocardiograma transesofágico de 47 pacientes con fibrilación auricular que ingresaron al Servicio de Urgencias del Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Se formaron dos grupos: I, 30 pacientes menores de 65 años (63.8 %); II, 17 de 65 años o mayores. **Resultados:** Presentaron AT-III baja y trombos cuatro pacientes del grupo I (8.5 %) y tres del grupo II (6.4 %); cuatro del grupo II (8.5 %), AT-III dentro de los límites de referencia y trombos. Por t de Student y χ^2 se obtuvo $p < 0.05$, y mediante p de Spearman y r de Pearson no se observó correlación estadística entre ecocardiograma y niveles de AT-III y

Summary

Introduction: The atrial fibrillation is a very common cardiac rhythm disorder in medical practice. The patients that suffer this disease show disturbance in coagulation system, specially antithrombin III and fibrinogen levels. **Objective:** To determine the correlation between echocardiographic image, antithrombin III and fibrinogen levels in patients with atrial fibrillation. **Methodology:** The transesophageal echocardiogram, antithrombin III and fibrinogen levels were determined in 47 patients with atrial fibrillation, that were admitted in Emergency Service of Cardiology Hospital of Medical Center XXI Century. **Results:** For statistics analysis for association; Student t and χ square were $p < 0.05$ in analysis of correlation Spearman and Pearson without correlation statistics between echocardiography and antithrombin III and fibrinogen levels. In the group of patients of less than 65 years old, 30 (63.8 %) were observed; these 4 (8.5 %) showed antithrombin III low and thrombi. In the group of more than 65 years old, there were 17 patients (36.2 %), these 3 (6.4 %) with antithrombin III low and thrombi, and 4 (8.5 %) with antithrombin III normal

fibrinógeno. El hematócrito en el grupo II se encontró elevado en cinco hombres y 12 mujeres. El aumento en los niveles de fibrinógeno y hematócrito predominó en el género femenino. Conclusiones: En los pacientes estudiados no se observó correlación estadística entre AT-III, fibrinógeno y ecocardiograma transesofágico. Los niveles bajos de la primera no estuvieron asociados con trombosis ni con el contraste espontáneo observado en el ecocardiograma.

Introducción

La fibrilación auricular es una de las arritmias cardíacas sostenidas comunes en la práctica médica diaria. Su incidencia se incrementa con la evidencia de daño cardíaco estructural y con la edad: 0.05 % en personas jóvenes de 25 a 35 años, 1 % en mayores de 69 años y 70 % en mayores de 80.¹⁻⁴ Dicha entidad ha sido relacionada con el incremento del riesgo de eventos tromboembólicos sistémicos, cuyos indicadores se basan en un estado pretrombótico determinado por ecocardiograma de contraste espontáneo obtenido en aurícula izquierda.⁵⁻⁹ Por otro lado, existen correlaciones hematólogicas entre los trombos auriculares y el papel que desempeñan el fibrinógeno y otras proteínas.⁷ La ecocardiografía bidimensional ha sido empleada como técnica de evaluación de la anatomía auricular y diagnóstico de masas auriculares.^{10,11}

Las complicaciones más graves de la fibrilación auricular en medicina crítica son insuficiencia cardíaca y alteraciones en el sistema de la coagulación, con incidencia relativamente elevada.^{12,13} Los tres principales mecanismos vasculares involucrados en su génesis son la reducción del flujo sanguíneo cerebral, la hemoconcentración y la actividad del sistema de coagulación, estudiados por medio de la disminución en los niveles de antitrombina III (AT-III), incremento del dímero-D y betatrombomodulina.¹⁴⁻¹⁷ La formación de trombos en la FA tiene su origen en la tríada descrita por Virchow: lesión endocárdica, estado hipercoagulable y estasis sanguínea.¹⁷ Por su parte, la hiperfibrinogenemia condiciona decremento del flujo sanguíneo, pre-

and thrombi. It was found that the hematocrit increased in this group formed by 5 males and 12 females. Conclusions: The antithrombin III (88-131 %) and fibrinogen (200-400 mg/dL) do not have a statistic correlation between echocardiographics and atrial fibrillation. The low levels of antithrombin III do not have correlation between spontaneous contrast and hematocrit increase thrombosis. The increase of fibrinogen and hematocrit predominated in women.

disposición a trombosis y aterogénesis.¹⁸ En el presente estudio se decidió investigar si existe asociación entre la disminución del flujo auricular por contraste de flujo importante, niveles plasmáticos de AT- III y fibrinógeno, y definir la correlación ecocardiográfica de éstos en pacientes con fibrilación auricular.

Material y métodos

Se estudiaron 47 pacientes que presentaban fibrilación auricular con tiempo de evolución variable, admitidos en el Servicio de Urgencias del Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, donde al ingreso se les realizó ecocardiograma transesofágico (equipo Aloka SSD-870 con sonda biplanar). Dicho estudio fue llevado a cabo con los pacientes en decúbito lateral izquierdo y previa anestesia local en faringe con lidocaína en aerosol.

En eje paraesternal y apical de cuatro cámaras se midió el diámetro transverso de la aurícula izquierda, y por vía transesofágica en planos longitudinal y transversal se valoró ecocontraste espontáneo en la aurícula izquierda, patrón de flujo en orejuela izquierda, así como presencia de trombos intracavitarios.

Las diversas muestras sanguíneas utilizadas se obtuvieron por punción venosa en un periodo de cuatro meses: abril a julio de 1999. Para la medición de AT-III cada muestra fue colectada en tubo de plástico con 105 a 109 mmol/L de citrato sódico (3.2 %) y mezclada completamente para después centrifugarla a 1500 gravedades durante 15 minu-

tos. Se diluyó con un plasma calibrador cuya concentración de AT-III era conocida, y se colocó en posición adecuada en el plato destinado para ello. Se seleccionó el programa de AT-III en un aparato automatizado ACL-200 por medio de método cromogénico. Las muestras prediluidas se corrieron simultáneamente con los reactivos controles anormal y normal incluidos en el equipo. La prueba se realizó en dos fases: incubación de la muestra con exceso de trombina ante heparina, y detección de la actividad residual de trombina en un sustrato cromogénico sintético.

Para medir el fibrinógeno y evaluar la vía extrínseca de la coagulación en los sistemas de automatización, se llevó a cabo el mismo procedimiento pero con tromboplastina cálcica de alta sensibilidad como reactivo. El instrumento fue un analizador centrífugo cuyo elemento de medida es un sistema óptico-nefelométrico, el cual dimensiona la intensidad de la luz dispersa de la muestra durante y después de la formación del coágulo. El incremento en la intensidad óptica al inicio de la formación del coágulo está relacionado con el tiempo de protrombina y la delta F de la intensidad óptica en equilibrio con la concentración de fibrina y de fibrinógeno. El procedimiento se llevó a cabo en equipo automatizado TP-fibrinógeno.

Para el análisis estadístico se emplearon las pruebas de asociación t de Student y χ^2 , así como las de correlación p de Spearman y r de Pearson. También se efectuó análisis descriptivo.

Resultados

Por su edad, los pacientes fueron agrupados en menores de 65 años (grupo I) y 65 años o mayores (grupo II). Al grupo I correspondieron 30 (63.8 %), de los cuales cuatro (8.5 %) presentaron trombos en aurícula izquierda y niveles bajos de AT-III; ésta última en otros tres pacientes (6.4 %) estuvo dentro de los límites de referencia (88 a 131 %) a pesar de la existencia de trombos. El grupo II incluyó a 17 pacientes (36.2 %), tres de ellos (6.4 %) con

trombos y niveles bajos de AT-III; cuatro (8.5 %), con trombos y valores de AT-III considerados normales (figuras 1 y 2).

En la determinación de los niveles de AT-III, del total de pacientes estudiados se encontraron 19 con baja actividad (40.4 %) y 28 (59.6 %) con actividad en valores de referencia. Sólo ocho mostraron fibrinógeno elevado con relación a los valores de referencia (200 a 400 mg/dL) (figura 3): cinco del grupo I (10.6) y tres del II (6.4 %), todos sin trombos.

En el grupo de 65 años o mayores se encontraron valores de hematócrito por arriba de 52 %, considerado como de referencia; cinco pacientes pertenecieron al género masculino y 12 al femenino.

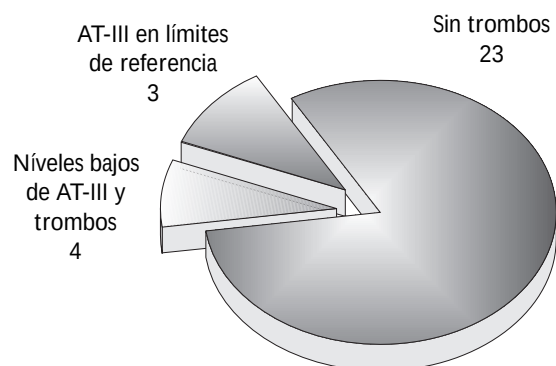


Figura 1. Distribución de 30 pacientes con fibrilación auricular, menores de 65 años, según presencia de trombos y niveles de antitrombina III (AT-III).

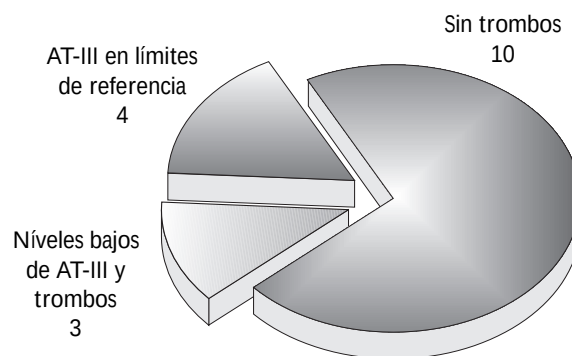


Figura 2. Distribución de 17 pacientes con fibrilación auricular, de 65 años y mayores, según presencia de trombos y niveles de antitrombina III (AT-III).

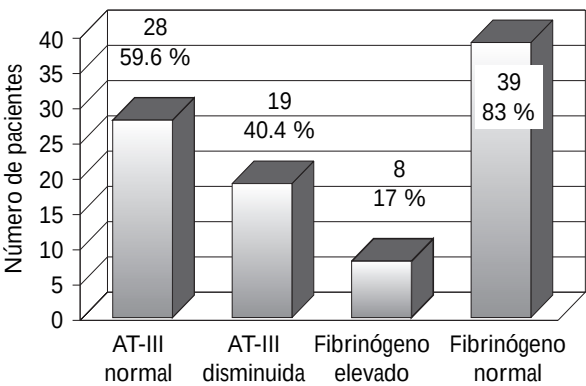


Figura 3. Distribución de 47 pacientes con fibrilación auricular, según niveles de antitrombina III y fibrinógeno.

La edad promedio de los individuos estudiados fue de 69.7: 65 años para el género masculino y 68.4 para el femenino.

El cuadro I muestra los resultados del análisis estadístico al aplicar las pruebas de asociación y correlación.

Discusión

Según lo referido en la literatura, la fibrilación auricular es más frecuente en individuos de 65 años o mayores;^{2,3} las causas se asocian a cardiopatía reumática inactiva, hipertensión arterial sistémica y cardiopatía isquémica por aterosclerosis. En me-

nores de 65 años la literatura señala que la frecuencia es más baja.^{2,3}

La fibrilación en el sistema cardiovascular se atribuye a problemas de naturaleza degenerativa que provocan isquemia miocárdica o lesiones valvulares y, por ende, trastornos del ritmo, todos ellos condicionados por diversos mecanismos de lesión endocárdica que activan los factores de la coagulación con la consecuente formación de trombos dentro de las cavidades cardiacas, generadores de eventos tromboembólicos sistémicos principalmente de tipo vasculocerebral.^{15,16,18}

De los 47 pacientes estudiados, el ecocardiograma evidenció trombos en 14; de ellos, siete tuvieron niveles disminuidos de AT-III atribuibles al consumo de la misma ya que la vida media de la enzima es de tres días y tiene relación con el tiempo de evolución de la FA.¹⁵ Al adquirir las muestras, los pacientes presentaban eventos plaquetarios por colisión y daño endocárdico (considerado en la tríada de Virchow¹⁶), derivando ambos eventos en activación del complejo enzimático de la coagulación. También en tres pacientes se encontró hiperfibrinogenemia, la cual condiciona disminución del flujo sanguíneo con la consecuente estasis en las cavidades cardiacas y formación de trombos.^{16,17} Este último fenómeno se explica por el papel que desempeña el fibrinógeno en la adhesividad plaquetaria, la cual lleva a cabo la activación enzimática (fosfolipasas) que hidroliza sustratos intraplaquetarios (fosfatidilinositol), cuya función consiste en el proceso cinético del calcio hacia dentro de la célula con la formación de precursores de las prostaglandinas (ácido araquidónico), de donde derivan compuestos como los tromboxanos (tromboxano A2) que conllevan a la activación del complejo enzimático de la coagulación. En el grupo de pacientes de 65 años o mayores se observó un número no significativo con fibrinógeno elevado debido posiblemente a degradación por parte de la plasmina, o bien, a la acción de algunos medicamentos como fibratos, ticlopidina y betabloqueadores, sustancias que dis-

Cuadro I. Análisis estadístico con el empleo de pruebas de asociación y correlación en 47 pacientes con fibrilación auricular.			
Variables	Método estadístico	Valor	Significancia
ECO – AT-III	χ^2	0.218	ns
ECO-fibrinógeno	χ^2	0.096	ns
ECO – AT-III	t de Student	0.796	ns
ECO-fibrinógeno	t de Student	0.269	ns
ECO – AT-III	r de Pearson	0.227	ns
ECO-fibrinógeno	r de Pearson	0.331	ns
ECO- AT-III	p de Spearman	0.227	ns
ECO-fibrinógeno	p de Spearman	0.302	ns

ns = no significativo

minuyen el fibrinógeno plasmático.¹⁹ La hipercoagulabilidad que deriva en estasis sanguínea en las cavidades cardíacas después de aproximadamente 20 horas de haberse iniciado la fibrilación también puede determinarse mediante la medición del hematócrito, dado que el alto nivel de éste constituye una condición para la viscosidad sanguínea, factor formador de trombos.²⁰ El hematócrito estuvo por arriba del valor de referencia en cinco individuos masculinos y 12 femeninos.

La literatura concerniente al tema señala que la imagen parecida a humo en el ecocardiograma de contraste espontáneo se encuentra determinada por la formación de rouleaux, dada la interacción de diversos factores como la secreción de péptidos natriuréticos encargados de aumentar la densidad sanguínea, promover la colisión de las plaquetas y la activación de la coagulación, que ocasionan precipitación de los eritrocitos.²¹

La valoración de AT-III se sustentó en las cifras de referencia contenidas en el inserto del reactivo comercial, las cuales corresponden a población extranjera. Por ello se sugiere la realización de otros estudios que recaben valores de referencia en población mexicana clínicamente sana, como el efectuado por Reyes y colaboradores, cuyos valores fueron de 80 a 120 % al estudiar la AT-III en pacientes con diabetes mellitus tipo II e infarto agudo del miocardio.

Conclusiones

- En los grupos examinados la imagen obtenida por ecocardiografía transesofágica de contraste espontáneo moderado y los niveles de AT-III y fibrinógeno no tuvieron correlación estadística significativa ($p > 0.001$).
- Los niveles bajos de AT-III tampoco tuvieron correlación con el contraste espontáneo y la trombosis.
- El ecocardiograma es un método diagnóstico que permite la cuantificación subjetiva de

las alteraciones del flujo sanguíneo en las cavidades izquierdas.

- Existe la posibilidad de que altos niveles de fibrinógeno sin presencia de trombos funcionen como reactantes de fase aguda.
- La estasis sanguínea, correlacionada con ecocardiograma de contraste espontáneo, posiblemente obedece a la secreción de factores hormonales más que a la disminución de AT-III.

Referencias

1. Prystowsky E, Benson D, Fuster V, Hart R. Management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 1996;93:1262-1277.
2. Fatkin D, Fenely M. Stratification of thromboembolic risk of atrial fibrillation by transthoracic echocardiography and transesophageal echocardiography, the relative role of left atrial appendage function mitral disease and spontaneous echocardiographic contrast. *Prog Cardiovasc Dis* 1996;39:57-58.
3. Stoodart M, Dawkins P. Left atrial appendage thrombosis is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and recent embolic event: a transesophageal echocardiography study. *JACC* 1995;25:422-459.
4. Macktaller L, Alpert J. Atrial fibrillation a review of mechanism, etiology and therapy. *Clin Cardiol* 1997;20:640-650.
5. Omram H, Jung W, Rabahem R. Left atrial chamber and appendage function after internal atrial desfibrillation, a prospective and serial transesophageal echocardiographic study. *JACC* 1997;29:131-138.
6. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study. *Circulation* 1991;84:527-539.
7. Carlson J, Tbbe U, Rox J. Cardioversion of atrial fibrillation in the elderly. *Am J Cardiol* 1996;78:1380-1384.
8. Laragh JH, Sonneblink EH, Alderman MH, Mura M. Atrial fibrillation and stroke prevention: a symposium cardiovascular review. *Eur Heart J* 1997;18:11-27.
9. Ponfratz G, Brandt M, Henneke KH, Zink D, Gehling G. Platelet activation in embolic and preembolic status of patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Chest* 1997;111:929-933.
10. García MA, Torrecilla SG, Sanroman D, Acevedo J, Bueno H, Moreno M. Left atrial appendage Doppler flow patterns: Implications on thrombus formation. *Am Heart J* 1992;124:955-960.
11. Leung DY, Grim RA, Lein AL. Transesophageal echocardiography-guided approach to cardioversion an fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 1996;39:21-32.
12. Seto TB, Taira DA, Tsevat J, Manning WJ. Cost-effectiveness of transesophageal echocardiography-guided cardioversion, a decision analytic model for patients admitted to the hospital with atrial fibrillation. *JACC* 1997;29:122-130.
13. Levy S, Breithard G, Campbell WF, Camm AJ. Atrial fibrillation

- current knowledge and recommendations for management. *Eur Heart J* 1998;19:1294-1320.
14. Sohara H, Kuruse S, Miyahara K. Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: A study in patients with paroxymal atrial fibrillation. *JACC* 1997;29:106-112.
15. Stoodard MF. Risk of thromboembolism in new onset or transient atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 1996;1:69-80.
16. Black IW, Chesterman CN, Hopkins AP, Lee LCL, Chong BH. Hematological correlates of atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *JACC* 1993;21:451-457.
17. Gregory YH, Zarafis J, Robert DS, Gordon DB, Beebers G. Fibrin, D-dimer and beta-thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. *Circulation* 1996;94:425-431.
18. Ernes E, Ludwin K. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature. *Ann Inter Med* 1993;118:956-963.
19. Qizilbash N. Fibrinogen and cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 1995;16:42-26.
20. Faltkin D, Herbert E, Feneley MP. Hematological correlates of spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation and implications for thromboembolic risk. *Am J Cardiol* 1994;73:672-676.
21. Wang XF, Tsung LL, Li Z, Deng YB, Wang JE. The relationship between intracardiovascular smoke-like echo and erythrocyte Rouleaux formation. *Am Heart J* 1992;4:961-965.