

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**FIBRINÓGENO SÉRICO ELEVADO COMO FACTOR DE RIESGO  
PARA MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN EL  
HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

**ALUMNO:**

**ROBERTO DAVID ROCCA CARRANZA**

**ASESOR:**

**DR. JOSÉ ALBERTO CHIROQUE RAMOS**

**Trujillo-Perú**

**2016**

## **DEDICATORIA**

A Dios por permitirme culminar esta carrera satisfactoriamente para el apoyo de los que mas necesitan de un Medico.

A mis padres por la semilla de superacion que han sembrado en mi, por su constante apoyo y estimulo.

A mi familia, amigos y en especial a ti que supiste apoyarme en todo momento durante esta dura travesia.

## **AGRADECIMIENTO**

A mis padres por ser el paradigma de mi realizacion profesional brindandome en todo momento su apoyo iliminato, cariño y compromiso.

A mis docentes, maestros y amigos por brindarme una solida formacion profesional y la oportunidad de dessarrollar capacidades y competencias.

## TABLA DE CONTENIDOS

PAGINAS PRELIMINARES

PORTADA

PAGINA DE DEDICATORIA .....	2
PAGINA DE AGRADECIMIENTOS.....	3
TABLA DE CONTENIDOS.....	4
RESUMEN .....	5
ABSTRACT.....	6
INTRODUCCION.....	7
MATERIAL Y METODOS.....	15
RESULTADOS.....	25
DISCUSION.....	33
CONCLUSIONES.....	37
RECOMENDACIONES.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	39
ANEXOS:.....	44

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si el fibrinógeno sérico elevado es factor de riesgo para mortalidad intrahospitalaria en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica en el Hospital Belén de Trujillo.

**Material y Métodos:** Se llevó a cabo un estudio de tipo analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles. La población de estudio estuvo constituida por 110 pacientes con EVC isquémico; quienes se dividieron en 2 grupos: fallecidos y sobrevivientes.

**Resultados:** En los pacientes con EVC isquémico fallecidos la frecuencia de fibrinógeno sérico elevado fue de 42% y en los sobrevivientes fue de 20%. La elevación del fibrinógeno sérico condiciona un odds ratio de 2.87 respecto a mortalidad; el cual fue significativo ( $p < 0.01$ ). El promedio de fibrinógeno sérico fue significativamente superior en los pacientes con EVC isquémico fallecidos respecto de los sobrevivientes ( $p < 0.01$ ).

**Conclusiones:** El fibrinógeno sérico elevado es factor de riesgo para mortalidad intrahospitalaria en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica en el Hospital Belén de Trujillo.

**Palabras Clave:** Fibrinógeno sérico elevado, factor de riesgo, mortalidad intrahospitalaria.

## **ABSTRACT**

**Objective:** Determine whether elevated serum fibrinogen is a risk factor for hospital mortality in patients with ischemic cerebrovascular disease in the Bethlehem Hospital of Trujillo.

**Material and Methods:** A study of analytical, observational, retrospective, case-control type took place. The study population consisted of 110 patients with ischemic stroke; who they were divided into 2 groups: survivors and deceased.

**Results:** In patients with ischemic stroke frequency deceased high serum fibrinogen was 42 % and survivors were 20%. The elevation of serum fibrinogen conditions an odds ratio of 2.87 with respect to mortality; which it was significant ( $p < 0.01$ ). The mean serum fibrinogen was significantly higher in stroke patients died respect of survivors ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions:** Elevated serum fibrinogen is a risk factor for hospital mortality in patients with ischemic cerebrovascular disease in the Bethlehem Hospital of Trujillo.

**Keywords:** Elevated serum fibrinogen, risk factor, hospital mortality

## I. INTRODUCCION

### 1.1. Marco teórico:

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es un motivo de consulta muy frecuente y sus diferentes manifestaciones constituyen una urgencia médica y un problema del sistema de salud. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) es la segunda causa de muerte y la primera causa de discapacidad. La ECV se debe a un trastorno circulatorio de tipo hemorrágico en 20% de los casos e isquémico en 80%<sup>1,2</sup>.

La ECV es un síndrome clínico caracterizado por síntomas y/o signos focales que se desarrollan rápidamente, llegando a veces al coma, que duran más de 24 horas o que conducen a la muerte, sin otra causa aparente que una de tipo vascular<sup>3,4</sup>.

Pueden ser de 2 tipos; isquémicos (con suspensión de la irrigación del tejido cerebral por obstrucción intravascular) y hemorrágicos (con extravasación de sangre directamente al tejido encefálico). La ECV isquémica puede dividirse en: 1) ataque isquémico transitorio (AIT): evento isquémico breve, cerebral o retiniano que ocasiona un déficit focal neurológico de menos de una hora de duración y que no se asocia con infarto cerebral en los estudios imagenológicos; 2) infarto cerebral (IC) en el que no hay retroceso de las manifestaciones clínicas y se caracteriza por la presencia de lesión encefálica definitiva; en este rubro se incluyen los infartos aterotrombóticos, lacunares y embólicos<sup>5,6,7</sup>.

De 15 a 30% de los IC están precedidos de un AIT. En la ECV hemorrágica la mayoría se debe a daño vascular producido por hipertensión arterial crónica. Otras causas incluyen angiopatía amiloidea, malformaciones vasculares,

enfermedades hematológicas, vasculitis, trombosis venosa cerebral y el uso de simpaticomiméticos<sup>8,9</sup>.

Mientras que el manejo a mediano y largo plazo, que se centra en el control de los factores de riesgo, manejo de patología concomitante y rehabilitación, el manejo agudo tiene objetivos diferentes: minimizar el daño cerebral y tratar las complicaciones médicas<sup>10,11</sup>.

El tratamiento agudo del ACV está dirigido fundamentalmente a salvar la penumbra isquémica, que inicialmente puede representar hasta el 90% del tejido comprometido y es responsable de gran parte de los síntomas que afectan al paciente. Este tejido no tiene actividad eléctrica y no es funcional, pero es posible rescatarlo si se restituye el flujo sanguíneo dentro de cierto lapso de tiempo. La penumbra se reduce minuto a minuto, dando paso a un infarto cerebral consolidado e irreversible: este proceso sólo se puede detener si la intervención temprana es oportuna y adecuada<sup>12,13,14</sup>.

La estimación precoz en una persona con ictus en cuanto a su pronóstico de supervivencia; se fundamenta en la evolución habitual del Ictus y en el uso de algunos indicadores que, lejos de ofrecer una utilidad demostrada, son más bien orientativos. Se han descrito más de 150 variables con presumible valor pronóstico, pero a fecha de hoy no existe un indicador que permita establecer la evolución de una manera certera, sino que solo podemos formular una estimación más o menos correcta<sup>15,16,17</sup>.

Para ello nos apoyamos en algunos estudios, aunque no todos inciden en los mismos aspectos y otros incluso son contradictorios. La observación global de los factores pronósticos individuales, frente a la valoración de uno solo, nos dará mayor seguridad a nuestra estimación pronóstica<sup>18,19,20</sup>.

La mortalidad hospitalaria por ictus oscila, como media, entre el 8 y el 14%. Conocemos algunos de los factores asociados con un mayor riesgo de

mortalidad después de un ictus, tales como la edad, la gravedad inicial del ictus, el sexo, la raza, la situación funcional previa, la hipertermia, la hiperglucemia, las cifras altas o bajas de presión arterial, la fibrilación auricular (FA), la insuficiencia cardíaca, la coronariopatía y la estenosis u oclusión arterial hallada en el estudio arterial precoz tras el ictus. Por el contrario, disponemos de muy poca información acerca de la influencia que tienen estos factores de mayor riesgo de mortalidad en relación con el subtipo etiopatogénico de ictus<sup>21,22,23</sup>.

El fibrinógeno es una glicoproteína circulante con alto peso molecular sintetizada principalmente en el hígado y que tiene como funciones biológicas fundamentales la hemostasia y la reacción inflamatoria. Es reconocido como componente fundamental en el estadio final de la cascada de la coagulación en respuesta a una injuria vascular o tisular, sirviendo como sustrato cuando por la acción de la trombina produce los fragmentos solubles de fibrina, principales componentes de trombo hemostático<sup>24,25,26</sup>.

Es considerado un marcador sistémico de la fase aguda, pudiendo aumentar su síntesis hepática en 4 veces en presencia de inflamación e infección, y además, también ha sido fuertemente correlacionado con la enfermedad aterosclerótica. El mecanismo por el cual el fibrinógeno ejerce sus efectos patológicos no está del todo dilucidado, pero está bien establecido su papel como un importante marcador de coagulación e inflamación que influencia negativamente en la fibrinólisis<sup>27,28</sup>.

En el proceso trombótico el fibrinógeno es clave, ya que es el precursor del trombo de fibrina y modula su tamaño, estructura y forma. Concentraciones elevadas de fibrinógeno inducen la formación de trombos murales rígidos, fuertemente adheridos y pocos susceptibles a la acción de la fibrinólisis, además, interfieren con los receptores de plasminógeno disminuyendo la capacidad del sistema fibrinolítico<sup>29,30</sup>.

La viscosidad sanguínea tiene en el fibrinógeno a uno de sus principales determinantes, y cuando está elevada puede inducir a la disminución del flujo sanguíneo en la microcirculación, al daño endotelial por el aumento de la tensión de la pared vascular y, potencialmente, predispone a fenómenos trombóticos<sup>31,32</sup>.

## **1.2. Antecedentes:**

**Turaj W, et al** (Norteamérica, 2010); llevo a cabo una investigación con el objeto de precisar el impacto de la hiperfibrinogenemia en relación con el riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica para lo cual se incluyeron a 900 pacientes; en quienes se definió la hiperfibrinogenemia como aquellos valores mayores de 350 mg/dl; la cual se observó en el 25% de pacientes; en relación a la mortalidad intrahospitalaria se observó que esta fue significativamente mayor en el grupo con hiperfibrinogenemia (42.6% vs. 27.3%,  $p < 0.001$ ); encontrando que esta condición es un factor asociado a mortalidad en este grupo de pacientes ( $p = 0.013$ ; OR: 1.69 (95% CI 1.12-2.55)<sup>33</sup>.

**Zoppo G, et al** (Norteamérica, 2011); llevó a cabo un estudio con la finalidad de determinar la correlación entre los niveles elevados de fibrinógeno sérico y la presencia de desenlaces adversos en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica; por medio de un estudio de casos y controles en el que se incluyeron a 346 pacientes y en quienes la hiperfibrinogenemia se definió con valores superiores a 450 mg/dl; se encontró que la proporción de pacientes que presentaron desenlace fatal en el grupo con hiperfibrinogenemia fue de 78% mientras que la proporción en el grupo de pacientes con niveles de fibrinógeno normal fue de 58% siendo esta diferencia significativa ( $p < 0.05$ );

para reconocer a la hiperfibrinogenemia como factor asociado a evolución desfavorable en este grupo de pacientes<sup>34</sup>.

**Kisialiou A, et al** (Italia, 2012); llevaron a cabo un estudio con la finalidad de determinar la influencia de los valores de fibrinógeno sérico en cuanto a la evolución de los pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica en cuanto al tamaño de la lesión isquémica valorada en el estudio tomográfico de imágenes en 105 pacientes con este diagnóstico; se dividió a los pacientes en tres grupos según los valores encontrados de fibrinógeno sérico; registrando asociación con mayor tamaño en la lesión isquémica en el grupo que presentó los valores más elevados de fibrinógeno sérico. (OR = 5.5; 95% CI, 1.027 a 29.451)<sup>35</sup>.

**Swarowska M, et al** (Polonia, 2014); llevo a cabo una investigación con la finalidad de precisar la asociación entre los niveles elevados de fibrinógeno sérico y el riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica por medio de un estudio de cohortes prospectivas en el que se incluyeron a 736 pacientes y se definió hiperfibrinogenemia como los valores de fibrinógeno por encima de 350 mr/dl; encontrando que la hiperfibrinogenemia se observó en el 25% de pacientes y que esta se relacionó de manera significativa con la mortalidad intrahospitalaria (RR 1.71, 95% CI 1.29-2.26, P < 0.01)<sup>36</sup>.

**Swarowska M, et al** (Polonia, 2014); desarrollaron una investigación con la finalidad de precisar la asociación entre los niveles elevados de fibrinógeno sérico y el riesgo de presentar evolución intrahospitalaria desfavorable en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica por medio de un diseño de cohortes prospectivas en 266 pacientes, encontrando que la hiperfibrinogenemia se documentó en el 20% de los pacientes, evidenciando asociación significativa entre la misma y evolución clínica desfavorable en los pacientes durante su estancia hospitalaria (OR: 5.67, p < 0.01)<sup>37</sup>.

### **1.3. Justificación:**

El Ictus isquémico se constituye en una patología de prevalencia e incidencia significativas cuyo impacto en términos de morbimortalidad aun con todos los avances tecnológicos obtenidos en la medicina, es muy alto; responsable de discapacidad permanente, compromiso funcional severo generando dependencia absoluta y en el peor de los escenarios determinando la mortalidad intrahospitalaria o a mediano plazo; resulta de mucho interés diseñar y aplicar elementos predictivos que utilizando recursos accesibles a nuestro medio sanitario como la valoración clínica así como valoraciones analíticas que permitan seleccionar en las primeras horas de estancia aquel grupo de pacientes con mayor riesgo de presentar una evolución desfavorable para fortalecer las conductas de monitoreo así como afinar las medidas terapéuticas correspondientes; en este sentido los niveles de fibrinógeno sérico se determinan de manera rutinaria en este grupo de pacientes; habiéndose documentado que su elevación influye en el pronóstico de la evolución en estos pacientes; considerando a la vez que existen pocos estudios en nuestro medio que persigan un objetivo similar al de nuestra investigación es que nos planteamos la siguiente interrogante:

### **1.4. Formulación del Problema Científico:**

¿Es el fibrinógeno sérico elevado factor de riesgo para mortalidad intrahospitalaria en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica en el Hospital Belén de Trujillo?

## **1.5. Hipótesis:**

### **Hipótesis nula (H0):**

El fibrinógeno sérico elevado no es factor de riesgo para mortalidad intrahospitalaria en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica en el Hospital Belén de Trujillo.

### **Hipótesis alternativa (H1):**

El fibrinógeno sérico elevado es factor de riesgo para mortalidad intrahospitalaria en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica en el Hospital Belén de Trujillo.

## **1.6. Objetivos:**

### **General:**

Determinar si el fibrinógeno sérico elevado es factor de riesgo para mortalidad intrahospitalaria en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica en el Hospital Belén de Trujillo.

**Específicos:**

Determinar la frecuencia de fibrinógeno sérico elevado en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica fallecidos.

Precisar la frecuencia de fibrinógeno sérico elevado en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica sobrevivientes.

Comparar la frecuencia de fibrinógeno sérico elevado entre pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica fallecidos y sobrevivientes.

Equiparar el promedio de fibrinógeno sérico entre pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica fallecidos y sobrevivientes.

## II. MATERIAL Y MÉTODO

### 2.1. Material y métodos:

#### **Población Universo:**

Pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el período 2010 – 2014.

#### **Poblaciones de Estudio:**

Pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el período 2010 – 2014 y que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

#### **Criterios de selección:**

##### **Criterios de inclusión ( Casos):**

Pacientes con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular isquémica fallecidos, de ambos sexos, menores de 75 años, cuyas historias clínicas tengan la información pertinente para determinar el índice predictor en estudio.

##### **Criterios de inclusión (Controles):**

Pacientes con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular isquémica sobrevivientes, de ambos sexos, menores de 75 años, cuyas historias clínicas tengan la información pertinente para determinar el índice predictor en estudio.

**Criterios de exclusión:**

Pacientes con desnutrición crónica, con enfermedad cerebrovascular isquémica previas, que presenten patología aguda intercurrente: síndrome coronario agudo, hemorragia digestiva alta, insuficiencia respiratoria aguda, edema agudo de pulmón, insuficiencia renal aguda, cetoacidosis diabética, hipoglucemia y que presenten infecciones nosocomiales durante su hospitalización.

**2.2. Muestra:****Unidad de Análisis**

Estuvo constituido por cada paciente con enfermedad cerebrovascular isquémica atendido en el Hospital Belén de Trujillo durante el período 2010 – 2014 y que cumplieron con los criterios de selección.

**Unidad de Muestreo**

Estuvo constituido por la historia clínica de cada paciente con enfermedad cerebrovascular isquémica atendido en el Hospital Belén de Trujillo durante el período 2010 – 2014 y que cumplieron con los criterios de selección.

### Tamaño muestral:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para 2 grupos de estudio<sup>38</sup>.

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P (1 - P) (r + 1)}{d^2 r}$$

Donde:

$$P = \frac{p_2 + r p_1}{1 + r} = \text{promedio ponderado de } p_1 \text{ y } p_2$$

$p_1$  = Proporción de casos que presentan el factor de riesgo.

$p_2$  = Proporción de controles que presentan el factor de riesgo.

$r$  = Razón de número de controles por caso

$n$  = Número de casos

$d$  = Valor nulo de las diferencias en proporciones =  $p_1 - p_2$

$Z_{\alpha/2} = 1,96$  para  $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$  para  $\beta = 0.20$

$$P_1 = 0.78^{34}$$

$$P_2 = 0.58^{34}$$

$$R = 1$$

**Zoppo G, et al** (Norteamérica, 2011); encontró que la proporción de pacientes que presentaron desenlace fatal en el grupo con hiperfibrinogenemia fue de 78% mientras en el grupo con niveles de fibrinógeno normal fue de 58%.

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 55$$

CASOS: (EVC isquémico fallecidos) = 55 pacientes

CONTROLES: (EVC isquémico sobrevivientes) = 55 pacientes

### 2.3.Diseño de Estudio

**Tipo de estudio:**

El estudio fue analítico, observacional, de casos y controles, retrospectivo.

**Diseño Específico:**

		G1	O <sub>1</sub>	O <sub>2</sub>
P	NR			
		G2	O <sub>1</sub>	O <sub>2</sub>

P: Población

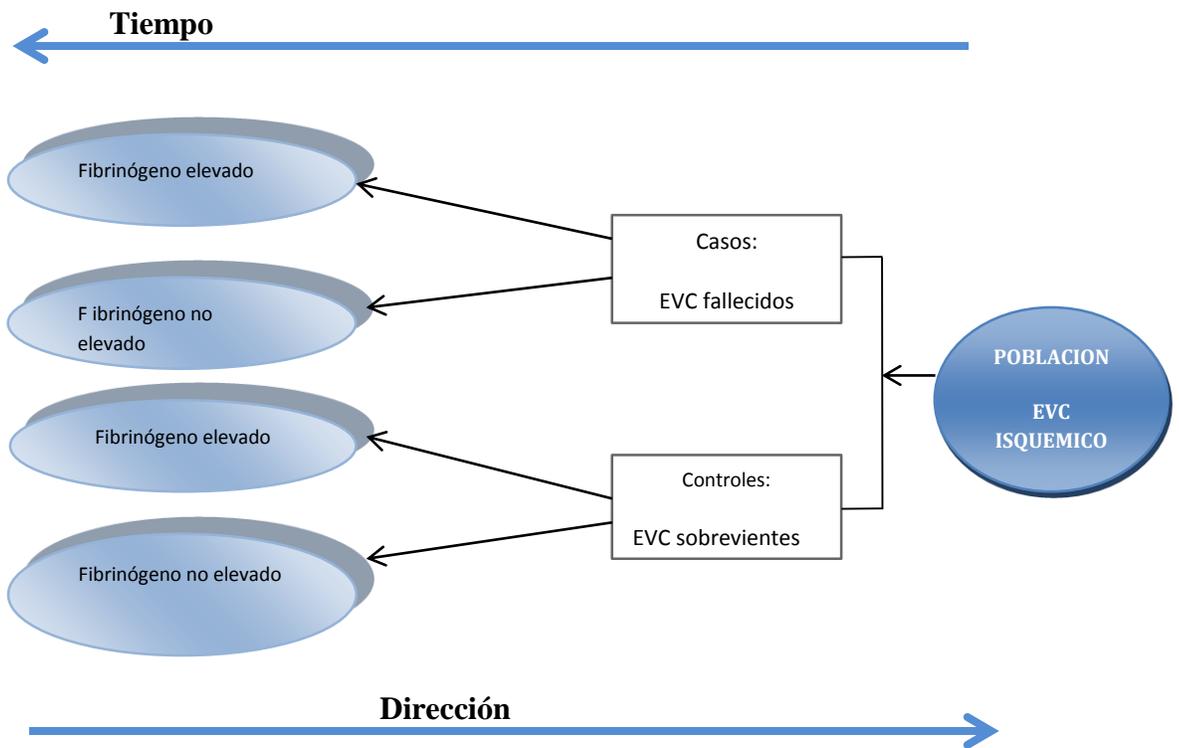
NR: No randomización

G1: Pacientes con EVC isquémico fallecidos

G2: Pacientes con EVC isquémico sobrevivientes

O<sub>1</sub>: Fibrinógeno sérico elevado

O<sub>2</sub>: Concentración de fibrinógeno sérico.



**EVC: Enfermedad cerebrovascular**

#### 2.4. Variables y escalas de medición:

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA</b>	<b>INDICA - DORES</b>	<b>INDICES</b>
<b>DEPENDIENTE</b> <b>Mortalidad</b> <b>intrahospitalaria</b>	Cualitativa	Nominal	H. clínica	Si – No
<b>VARIABLE</b> <b>INDEPENDIENTE:</b> <b>Fibrinógeno sérico</b> <b>elevado</b>	Cuantitativa	Nominal	H. clínica	mg/dl
<b>INTERVINIENTES</b> <b>Edad</b> <b>Sexo</b> <b>Procedencia</b>	Cuantitativa Cualitativa Cualitativa	Discreta Nominal Nominal	H. clínica H. clínica H. clínica	Años Masculino – Femenino Urbano - Rural

## **2.5. Definiciones operacionales:**

**Enfermedad cerebrovascular isquémica:** Variedad de enfermedad cerebrovascular definida por la presencia de una imagen a través de una Tomografía cerebral computarizada en donde se evidencien signos de isquemia reciente<sup>34</sup>.

**Fibrinogeno serico elevado:** La presencia niveles de fibrinógeno sérico superiores a 350 mg/dl determinados durante las primeras 48 horas de ingreso al Hospital<sup>36</sup>.

**Mortalidad intrahospitalaria:** Fallecimiento de pacientes atribuidos directamente al curso de la enfermedad cerebrovascular isquémica y sus complicaciones; ocurridos durante su estancia hospitalaria<sup>36</sup>.

## **2.6.Procedimientos:**

Ingresaron al estudio los pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el período 2010 – 2014 y que cumplieron con los siguientes criterios de selección; se solicitó la autorización en el departamento académico correspondiente desde donde se obtuvieron los números de historias clínicas para luego proceder a:

1. Realizar la captación de las historias clínicas de los pacientes según su pertenencia a uno u otro grupo de estudio por muestreo aleatorio simple.
2. Recoger los datos pertinentes correspondientes a las variables en estudio; las cuales se incorporaron en la hoja de recolección de datos (Anexo 1).
3. Continuar con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio.

4. Recoger la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

## **2.7. Procesamiento y análisis de la información:**

El registro de datos que fueron consignados en las correspondientes hojas de recolección fueron procesados utilizando el paquete estadístico IBM V SPSS 22 los que luego fueron presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como en gráficos de relevancia.

### **Estadística Descriptiva:**

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias de las variables cualitativas y medidas de centralización y de dispersión de las variables cuantitativas.

### **Estadística Analítica**

En el análisis estadístico se hizo uso de la prueba Chi Cuadrado ( $X^2$ ) para variables cualitativas; las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ( $p < 0.05$ ).

### **Estadígrafo de estudio:**

Dado que fue un estudio que evaluó la asociación entre 2 variables a través de un diseño de casos y controles; se obtuvo el odds ratio (OR) que ofreció la hiperfibrinogenemia en relación a mortalidad en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica.

Se realizó el cálculo del intervalo de confianza al 95% del estadígrafo correspondiente.

		MORTALIDAD EN EVC	
		SI	NO
HIPERFIBRINOGENEMIA	Si	a	b
	No	c	d

**Odds ratio:**  $a \times d / c \times b$

## 2.8. Aspectos éticos:

La presente investigación contó con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Belén de Trujillo y de la Universidad Particular Antenor Orrego. Debido a que fue un estudio de casos y controles en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15,22 y 23)<sup>39</sup> y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)<sup>40</sup>.

### III. RESULTADOS

**Tabla N° 01. Características de los pacientes incluidos estudio en el Hospital Belén de Trujillo:**

<b>Características</b>	<b>EVC fallecidos (n=55)</b>	<b>EVC sobrevivientes (n=55)</b>	<b>Significancia</b>
<b>Sociodemográficas</b>			
<b>Edad:</b> - <b>Promedio</b> - <b>Rango</b>	67.3 (37-74)	64.7 (43- 74)	T student: 1.28 p>0.05
<b>Sexo:</b> - <b>Masculino</b> - <b>Femenino</b>	32(58%) 23(42%)	30(54%) 25(46%)	Chi cuadrado: 2.26 p>0.05
<b>Procedencia:</b> - <b>Urbano</b> - <b>Rural</b>	50(91%) 5(9%)	47(85%) 8(15%)	Chi cuadrado: 1.92 p>0.05

FUENTE: HOSPITAL BELEN TRUJILLO –Archivo historias clínicas: 2010 -2014.

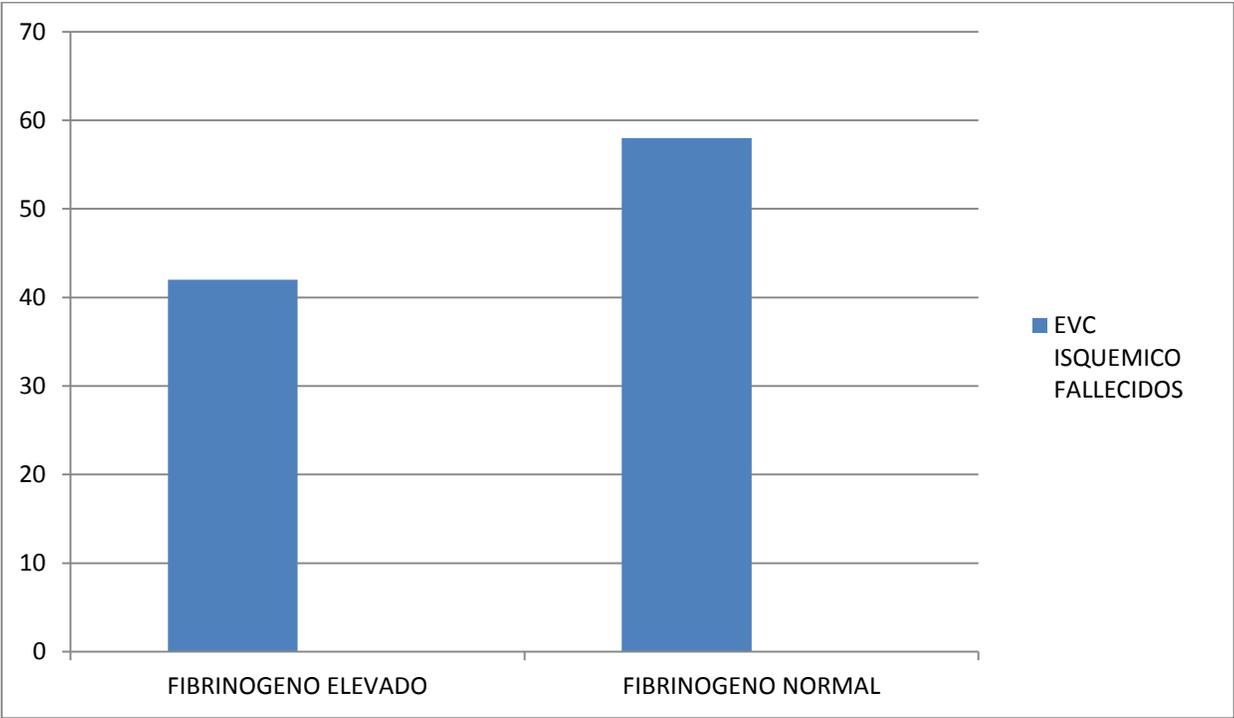
**Tabla N° 2: Frecuencia de fibrinógeno sérico elevado en pacientes con EVC isquémico fallecidos del Hospital Belén de Trujillo período 2010 – 2014:**

<b>EVC</b>	<b>Fibrinógeno elevado</b>		<b>Total</b>
	<b>Si</b>	<b>No</b>	
<b>Fallecidos</b>	23 (42%)	32(58%)	<b>55</b>

FUENTE: HOSPITAL BELEN TRUJILLO –Archivo historias clínicas: 2010 -2014.

En los pacientes con EVC isquémico fallecidos la frecuencia de fibrinógeno sérico elevado fue de  $23/55= 42\%$ .

**Gráfico N° 1: Frecuencia de fibrinógeno sérico elevado en pacientes con EVC isquémico fallecidos del Hospital Belén de Trujillo período 2010 – 2014:**



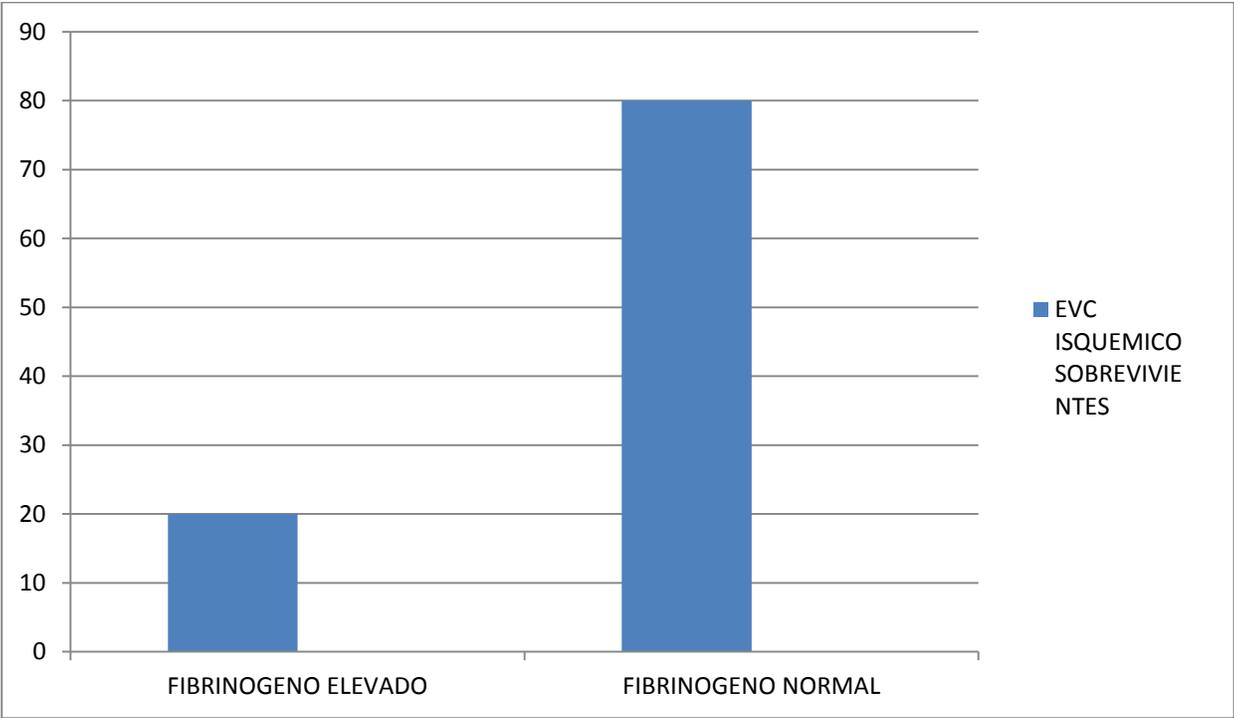
**Tabla N° 3: Frecuencia de fibrinógeno sérico elevado en pacientes con EVC isquémico sobrevivientes del Hospital Belén de Trujillo período 2010 – 2014:**

<b>EVC</b>	<b>Fibrinógeno elevado</b>		<b>Total</b>
	<b>Si</b>	<b>No</b>	
<b>Sobrevivientes</b>	11 (20%)	44(80%)	<b>55</b>

FUENTE: HOSPITAL BELEN TRUJILLO –Archivo historias clínicas: 2010 -2014.

En los pacientes con EVC isquémico sobrevivientes la frecuencia de fibrinógeno sérico elevado fue de  $11/55= 20\%$ .

**Gráfico N° 2: Frecuencia de fibrinógeno sérico elevado en pacientes con EVC isquémico sobrevivientes del Hospital Belén de Trujillo período 2010 – 2014:**



**Tabla N° 4: Fibrinógeno sérico elevado como factor asociado a mortalidad en pacientes con EVC isquémico del Hospital Belén de Trujillo período 2010 – 2014:**

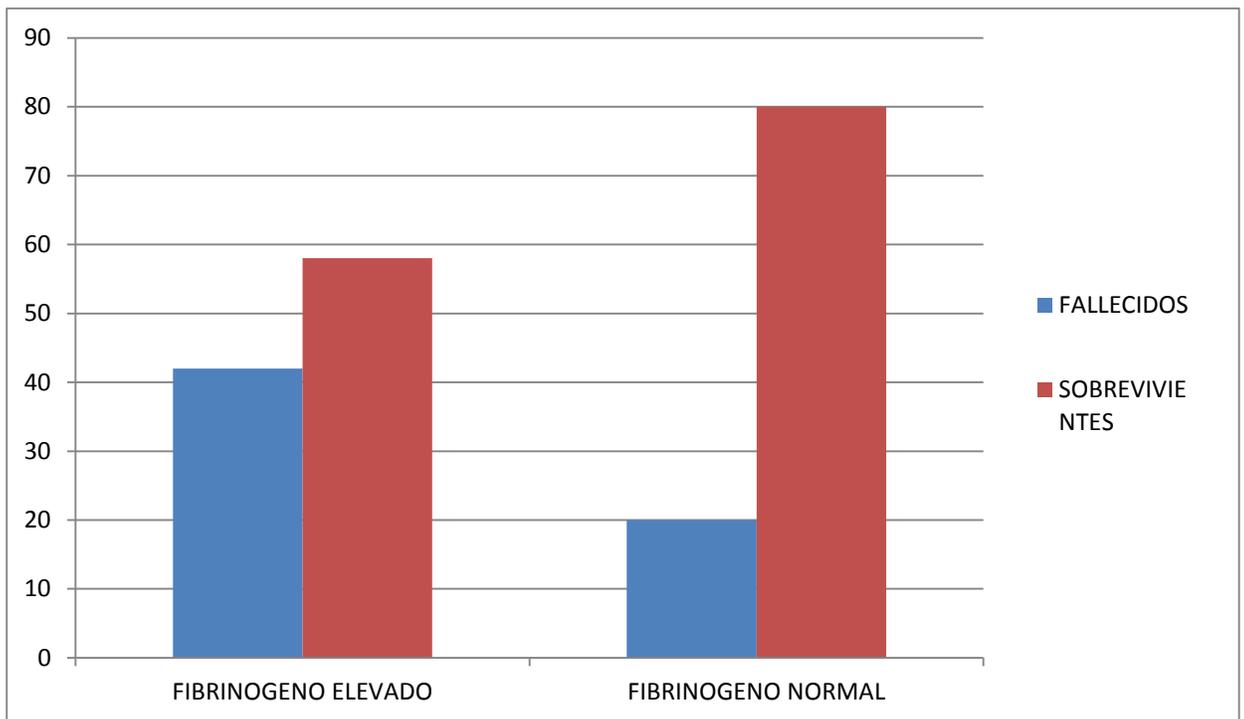
Fibrinógeno sérico elevado	Mortalidad		Total
	Si	No	
Si	23 (42%)	11 (20%)	<b>34</b>
No	32 (58%)	44 (80%)	<b>76</b>
<b>Total</b>	<b>55 (100%)</b>	<b>55 (100%)</b>	<b>110</b>

FUENTE: HOSPITAL BELEN TRUJILLO –Archivo historias clínicas: 2010 -2014.

- Odds ratio: 2.87
- Chi Cuadrado: 6.9
- $p < 0.01$
- Intervalo de confianza al 95%: (1.68; 11.78)

En el análisis se observa que el fibrinógeno sérico elevado se asocia con mortalidad a nivel muestral lo que se traduce en un odds ratio  $> 1$ ; expresa esta mismo riesgo a nivel poblacional lo que se traduce en un intervalo de confianza al 95%  $> 1$  y finalmente expresa significancia de estos riesgos al verificar que la influencia del azar es decir el valor de  $p$  es inferior al 1%; estas 3 condiciones permiten afirmar que esta variable es factor asociado a mortalidad en el contexto de este análisis.

**Tabla N° 3: Fibrinógeno sérico elevado como factor asociado a mortalidad en pacientes con EVC isquémico del Hospital Belén de Trujillo período 2010 – 2014:**



**La frecuencia de fibrinogeno serico elevado en el grupo de fallecidos fue de 42% mientras que en el grupo de sobrevivientes fue 20%.**

**Tabla N° 05: Comparación de promedios de fibrinógeno sérico entre pacientes con EVC isquémico fallecidos y sobrevivientes en el Hospital Belén de Trujillo periodo 2010- 2014:**

Fibrinógeno sérico	Mortalidad		T	P
	Si (n=55)	No (n=55)		
<b>Promedio</b>	368	321	<b>2.84</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>Desviación estandar</b>	56.8	52.9		

FUENTE: HOSPITAL BELEN TRUJILLO –Archivo historias clínicas: 2010 -2014.

En este análisis se comparan los promedios de fibrinógeno sérico; observando la tendencia muestral de que el grupo con mortalidad tiene un promedio significativamente mayor que el grupo sin mortalidad y a través de la prueba t de student se verifica que esta tendencia se proyectara a nivel poblacional.

#### IV. DISCUSION

La estimación precoz en una persona con Ictus en cuanto a su pronóstico de supervivencia; se fundamenta en la evolución habitual del Ictus y en el uso de algunos indicadores que lejos de ofrecer una utilidad demostrada, son más bien orientativos. En el proceso trombótico el fibrinógeno es clave, ya que es el precursor del trombo de fibrina y modula su tamaño, estructura y forma. Concentraciones elevadas de fibrinógeno inducen la formación de trombos murales rígidos, fuertemente adheridos y pocos susceptibles a la acción de la fibrinólisis<sup>29,30</sup>.

En la Tabla N° 1 podemos observar algunos datos representativos respecto a ciertas variables intervinientes como la edad y la condición de género sin verificar diferencias significativas respecto a ellas en ambos grupos de estudio; todo lo cual caracteriza uniformidad, lo que representa un contexto apropiado para efectuar comparaciones y minimizar la posibilidad de sesgos. Estos hallazgos son coincidentes con los descrito por **Zoppo G, et al** en Norteamérica en el 2011; **Swarowska M, et al** en Polonia en el 2014 y **Swarowska M, et al** en Polonia en el 2014; quienes tampoco registran diferencia respecto a género y procedencia entre fallecidos y sobrevivientes.

En la Tabla N° 2 realizamos la valoración de las frecuencias de hiperfibrinogenemia, en primer término en el grupo de fallecidos, encontrando que de los 55 pacientes el 42% presentaron esta alteración analítica.

En la Tabla N° 3 registramos la valoración de frecuencias de hiperfibrinogenemia en el grupo de sobrevivientes encontrando que de los 55 pacientes sobrevivientes, solo el 20% desarrolló hiperfibrinogenemia.

En la Tabla N° 4 precisamos el riesgo muestral que conlleva la elevación del fibrinógeno serico arterial en relación a mortalidad en EVC isquémico; el

cual se expresa como un odds ratio de 2.87; que al ser expuesto al análisis estadístico con la prueba chi cuadrado verifica su presencia en toda la población al tener gran significancia estadística ( $p < 0.01$ ); lo cual nos permite concluir que la elevación de fibrinógeno se asocia a mortalidad en este tipo de pacientes.

En relación a los referentes bibliográficos previos podemos mencionar a **Turaj W, et al** en Norteamérica en el 2010 quienes precisaron el impacto de la hiperfibrinogenemia en respecto a mortalidad en 900 pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica; corroborando asociación con desenlace fatal ( $p = 0.013$ ; OR: 1.69 IC 95% 1.12-2.55)<sup>33</sup>.

En este caso el estudio de referencia es reciente y se desarrolla en un entorno socioeconómico y sanitario distinto; con un tamaño muestral claramente superior al nuestro, en donde se documenta una tendencia similar que la de nuestra investigación respecto a la asociación significativa entre las variables estudiadas.

Por otro lado tenemos el estudio de **Zoppo G, et al** en Norteamérica en el 2011 quienes determinaron la correlación entre hiperfibrinogenemia y desenlaces adversos en 346 pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica en un estudio de casos y controles se reconoce a la hiperfibrinogenemia como factor asociado a evolución desfavorable <sup>34</sup>.

En este caso resulta un estudio más contemporáneo al nuestro aun cuando también se desarrolla en un contexto poblacional bastante diferenciado y con un tamaño muestral superior; sin embargo la tendencia observada expresada a través del riesgo muestral es coincidente con nuestros hallazgos.

Cabe mencionar las tendencias descritas por **Kisialiou A, et al** en Italia, en el 2012 quienes determinaron la influencia de fibrinógeno sérico en la evolución de 105 pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica

registrando mayor tamaño en la lesión isquémica en el grupo con hiperfibrinogenemia (OR = 5.5; 95% CI, 1.027 a 29.451)<sup>35</sup>.

En este caso destaca lo reciente de la investigación de referencia y el hecho de emplear el mismo diseño a través de una revisión retrospectiva de historias; se llega finalmente a asignar utilidad a la hiperfibrinogenemia como predictor de mortalidad así como en nuestros hallazgos.

Cabe hacer referencia las conclusiones a las que llegó **Swarowska M, et al** en Polonia en el 2014 quienes precisaron la asociación entre fibrinógeno sérico y riesgo de mortalidad en 736 pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica en un estudio de cohortes prospectivas; observando relación significativa entre hiperfibrinogenemia y mortalidad (RR 1.71, IC 95% 1.29-2.26,  $p < 0.01$ )<sup>36</sup>.

Respecto a esta investigación encontramos que es contemporánea, si bien emplea un tamaño muestral superior; considera las mismas variables que en nuestra serie y se verifica la misma tendencia respecto a la asociación; aun cuando esta no se presentó con la misma intensidad que en el estudio de referencia.

Finalmente es de resaltar lo encontrado por **Swarowska M, et al** en Polonia en el 2014 quienes precisaron la asociación entre fibrinógeno sérico y evolución intrahospitalaria desfavorable en un diseño de cohortes prospectivas en 266 pacientes, encontrando asociación significativa entre estas variables (OR: 5.67,  $p < 0.01$ )<sup>37</sup>.

En este referente es de particular interés por ser el más reciente y aun cuando corresponde a una población distinta a la nuestra y con un tamaño muestral mucho mayor; emplea un diseño similar y corrobora la asociación planteada en nuestra hipótesis entre las variables en cuanto a la significancia estadística.

En la Tabla N°5 se comparan los promedios de fibrinógeno sérico entre fallecidos y sobrevivientes; a través del test estadístico t de student, el cual verifica que los promedios de este marcador analítico en los pacientes según su condición de supervivencia son significativamente distintas ( $p < 0.01$ ); con tendencia a ser mayores en el grupo con desenlace fatal; con lo cual podemos afirmar que ya sea a través de un análisis cualitativo o cuantitativo se evidencia asociación entre hiperfibrinogenemia y mortalidad intrahospitalaria.

## V. CONCLUSIONES

1.-En los pacientes con EVC isquémico fallecidos la frecuencia de fibrinógeno sérico elevado fue de 42%.

2.-En los pacientes con EVC isquémico sobrevivientes la frecuencia de fibrinógeno sérico elevado fue de 20%.

3.-La elevación del fibrinogeno serico es un factor predictor de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con EVC isquemico , con un odss ratio de 2.87 el cual fue significativo ( $p < 0.01$ ).

4.-El promedio de fibrinogeno serico fue significativamente superior en los pacientes con EVC isquemico fallecidos respecto de los sobrevivientes ( $p < 0.01$ ).

## **VI. RECOMENDACIONES**

- 1.** La asociación predictiva identificada debiera ser tomadas en cuenta como base para desarrollar estrategias de seguimiento estrecho y conductas de vigilancia con la finalidad de intentar alterar la historia natural de los pacientes con EVC isquémico.
- 2.** Dada la importancia de precisar la asociación definida en la presente investigación; se recomienda la realización de estudios multicéntricos con mayor muestra poblacional prospectivos con la finalidad de obtener una mayor validez interna en su determinación y conocer el comportamiento de la tendencia del riesgo identificado con mayor precisión.
- 3.** De verificarse la significancia de esta asociación y tomando en cuenta que el nivel de fibrinógeno sérico es una condición que puede precisarse en los laboratorios de nuestros hospitales; este pudiera incorporarse en los protocolos y guías de práctica clínica correspondientes como elemento pronóstico y objetivo terapéutico durante la valoración clínica inicial en pacientes con este evento vascular.

## **VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:**

- 1.-**Waleed M, Ansam F, Sana M. Original Article Predictors of in-Hospital Mortality after Acute Stroke: Impact of Gender. *Int J Clin Exp Med.* 2010; 2 (3): 41-47.
- 2.-**Nedeltchev K, Renz N, Karameshev A. Predictors of early mortality after acute ischaemic stroke. *Swiss.Med. Wkly.* 2010; 14 0 (17 – 18) : 254 – 259.
- 3.-**Javed A, Zulfiqar A, Adnan Mehraj. Predictors of mortality after acute stroke a prospective hospital based study. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2011; 23(2). 144-146.
- 4.-**Di Carlo A, Launer LJ, Breteler MM, Fratiglioni L, Lobo A, MartínezLage J, et al. Frequency in stroke in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology.* 2010;54 (5):28-33.
- 5.-**Aymerich Soler N, Herrera Isasi M. Epidemiología del ictus en el anciano. En: Gállego J, Martínez-Vila E, editores. *El ictus en la persona mayor.* Madrid: Línea de Comunicación; 2011; 2 (1): 1-11.
- 6.-**Díaz-Guzmán J, Egido-Herrero JA, Gabriel-Sánchez r, Barberà G, Fuentes B, Fernández-Pérez C, et al; Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Incidencia de ictus en España. Bases metodológicas del estudio Iberictus. *rev Neurol.* 2011;4(7):617-23.
- 7.-**Mortalidad cardiovascular en España. Año 2000. *Boletín epidemiológico semanal.* 2011;11(21):241-52.
- 8.-**Bermejo F, Vega S, Morales JM, Díaz J, López L, Parra D, et al. Prevalence of stroke in two samples (rural and urban) of old people in Spain. A pilot door-to-door study carried out by health professionals. *Neurología.* 2012;12(4):157-61.

- 9.-Boix R, del Barrio J, Saz P, Reñé R, Manubens J, Lobo A, et al.** Stroke prevalence among the spanish elderly: an analysis based on screening surveys. *BMC Neurology*. 2012;6(36):1-15
- 10.-Waleed S, Ansam S, Sana A.** Predictors of in-Hospital Mortality after Acute Stroke: Impact of Gender. *Int J Clin Exp Med*. 2011; 2 (4): 41-47.
- 11.-Terruzzi A, Valente L, Mariani R, Moschini L, Camerlingo M.** C-reactive protein and aetiological subtypes of cerebral infarction. *Neurol Sci*. 2010; 29(3):245-49.
- 12.-Álvarez J.** Etiopatogenia de la isquemia cerebral focal. En: Castillo J, Martínez-Vila E, editores. *Trombosis, fármacos antitrombóticos y enfermedad cerebrovascular*. Barcelona: J.r. Prous; 2011; 3(6):381-409.
- 13.-Matías J, Martínez E, Martí JL.** Isquemia cerebral global. Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Barcelona: Prous Jr; 2012; 3 (7):1-93.
- 14.-Leira R, Castillo J.** Aproximación clínica al paciente con ictus. En: DíezTejedor E, editor. *Evaluación general y neurológica. Ictus. Una cadena asistencial*. Madrid. Mayo Ediciones; 2010; 3 (8): 53-69.
- 15.-Martínez E, Pomares E.** La exploración neurovascular. En: Castillo J, Álvarez-Sabín J, Martí-Vilalta J, Martínez-Vila E, Matías-Guiu J, editores. *Manual de enfermedades vasculares cerebrales*. Barcelona: Prous Science; 2010; 3 (9): 63-70.
- 16.-Martínez E, Gastón I.** Exploración neurovascular. En: Castillo J, Álvarez-Sabín J, Martí-Vilalta J, Martínez E, Matías J, editores. *Manual de enfermedades vasculares cerebrales*. Barcelona: Prous Editores; 2011; 4 (2) 41-6.
- 17.-Navarro R, Terrero JM.** Examen general. En: Martí-Vilalta JL, editor. *Enfermedades vasculares cerebrales*. 3ª ed. Barcelona: Prous Science; 2012; 4 (2):138-47

- 18.-**Welsh P, Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. Associations of inflammatory and haemostatic biomarkers with poor outcome in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2011; 27 (2):247-53.
- 19.-**Nakase T, Yamazaki T, Ogura N, Suzuki A, Nagata K. The impact of inflammation on the pathogenesis and prognosis of ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2010; 271(4):104-9.
- 20.-**Alcazar V, Quijano T, Barba R. Hypoalbuminemia and other prognostic factors of mortality at different time points after ischemic stroke. *Nutr Hosp.* 2013; 28(2):456-6
- 21.-**Heuschmann PU, Kolominsky P, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Janzen RW, et al. German Stroke Registers Study Group. Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: the German Stroke Registers Study Group. *Arch Intern Med.* 2011;164:1761-8.
- 22.-**Alvarez J, Molina C, Montaner J, Arenillas J, Huertas R, Ribo M, et al. Serum glucose as a predictor of poor outcome in reperfused t-PA treated patients. *Stroke.* 2011;34:1235-41.
- 23.-**Roquer J, Rodriguez A, Gomis M, Ois A, Martinez- Rodriguez J, Munteis E, et al. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of early death after stroke in women versus men. *J Neurol.* 2011;20:1-7.
- 24.-**Canseco L.M., Jerjes C., Ortiz R., Rojas A. y Guzmán D. Fibrinógeno ¿Factor o indicador de riesgo cardiovascular? *Arch. Cardiología.* 2011; 76, 158-172.
- 25.-**Rodríguez J. Randomised clinical trial of an intensive intervention in the primary care setting of patients with high plasma fibrinogen in the primary prevention of cardiovascular disease. *BMC Research Notes* 2012; 5:126.
- 26.-**García X. Inflamación, aterosclerosis, factores de riesgo clásicos, bioestadística, significación clínica. ¿Dónde estamos? *Rev Esp Cardiol* 2011; 60: 1220-1222.

- 27.-**Calandrelli M, Saavedra M, Trevisán M, y col. Relevamiento de factores de riesgo cardiovascular en Bariloche. *Rev Arg Cardiol* 2011; 79: 344-350.
- 28.-**Sanz G, Fuster V. Prevención de las enfermedades cardiovasculares: un reto sin resolver. *Rev Fed Arg Cardiol* 2011; 39 (3): 157-162.
- 29.-**Guo F, Liu J, Wang C, Liu N, Lu P. Fibrinogen, fibrin, and FDP induce C-reactive protein generation in rat vascular smooth muscle cells: pro-inflammatory effect on atherosclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 390(3): 942-6.
- 30.-**Fernández Travieso J.C. El fibrinógeno como factor de riesgo de enfermedad aterotrombótica. *Rev CENIC Ciencias Biológicas* 2012; 40 (1): 3-12.
- 31.-**Furie B, Furie B. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl JMed.* 2011; 28:938- 49.
- 32.-**Nikolaos P. Is fibrinogen a marker of inflammation in coronary artery disease? *Hellenic J Cardiol* 2011; 51:1-9.
- 33.-**Turaj W, Słowik A, Dziedzic T. Increased plasma fibrinogen predicts one-year mortality in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2010; 246(1-2):13-9.
- 34.-**Zoppo G, Levy D, Wasiewski W. Hyperfibrinogenemia and functional outcome from acute ischemic stroke. *Stroke.* 2011; 40 (5):1687-91.
- 35.-**Kisialiou A, Pelone G, Carrizzo A. Blood biomarkers role in acute ischemic stroke patients: higher is worse or better? *Immun Ageing.* 2012; 9(1):22.
- 36.-**Swarowska M, Polczak A, Pera J. Hyperfibrinogenemia predicts long-term risk of death after ischemic stroke. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;38(4):517-21.
- 37.-**Swarowska M, Janowska A, Polczak A. The sustained increase of plasma fibrinogen during ischemic stroke predicts worse outcome independently of baseline fibrinogen level. *Inflammation.* 2014;37(4):1142-7.
- 38.-**Kleinbaum D. *Statistics in the health sciences: Survival analysis.* New York: Springer-Verlag publishers; 2011.p78.

**39.-**Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2010.

**40.-**Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2011.

**ANEXOS:**

**ANEXO 1**

Fibrinógeno sérico elevado como factor de riesgo para mortalidad intrahospitalaria en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica en el Hospital Belén de Trujillo.

**PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS**

Fecha..... N°.....

**I. DATOS GENERALES:**

1.1. Número de historia clínica: \_\_\_\_\_

1.2. Edad: \_\_\_\_\_ años

1.3. Género: Masculino ( ) Femenino ( )

1.4. Procedencia: Urbano ( ) Rural ( )

**II. VARIABLE INDEPENDIENTE:**

Fibrinógeno sérico:.....

Hiperfibrinogenemia: Si ( ) No ( )

**III: VARIABLE DEPENDIENTE:**

Mortalidad: Si ( ) No ( )