

# Las variables clínicas predicen infarto y muerte en la angina inestable

C. PAVIOTTI, J. A. GAGLIARDI\*, A. HIRSCHSON PRADO<sup>Δ</sup>, F. KOCH<sup>Δ</sup>, A. CHARASK<sup>Δ</sup>, C. BARRERO<sup>Δ</sup>, J. ROZLOSNIK<sup>Δ</sup>, V. MAURO<sup>Δ</sup>, H. GRANCELLI<sup>Δ</sup>, C. TAJER<sup>Δ</sup>, por los Investigadores del Estudio ENAI (Enalapril en la Angina Inestable)

Comité de Investigación, Sociedad Argentina de Cardiología, Buenos Aires

\* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 10/96 Aceptado: 10/96

Dirección para separatas: Dra. Claudia Paviotti, Juncal 2649, Piso 5° "E", (1425) Buenos Aires, Argentina

<sup>Δ</sup> Miembro Titular SAC

## Antecedentes

Durante años se ha intentado identificar variables que permitan dictar una guía práctica para la toma de decisiones clínicas en la angina inestable.

## Objetivos

Estudiar el valor pronóstico de las variables clínicas que identifican pacientes de riesgo para eventos intrahospitalarios mayores: infarto y/o muerte, en la angina inestable.

## Material y método

Se analizaron 1.022 pacientes con angina inestable definida por cambios electrocardiográficos y/o antecedentes coronarios, incluidos en el estudio ENAI (enalapril en angina inestable). Se relacionaron las variables clínicas basales y después de la admisión con la aparición de eventos mayores. Se consideró angina recurrente a la aparición de síntomas con cambios electrocardiográficos o repercusión hemodinámica y angina refractaria cuando ocurría bajo tratamiento completo. La presencia de cualquiera de ellas fue definida como recurrencia isquémica. Se realizó un análisis diferenciado de la recurrencia isquémica dentro de las primeras 48 horas.

## Resultados

La edad promedio fue  $62 \pm 11,5$ , 31,4% era de sexo femenino, 75% tenía cambios electrocardiográficos. La prevalencia de recurrencia isquémica fue 22,1%, 14,8% dentro de las 48 horas. Evolucionaron a eventos mayores 42 pacientes (infarto 2,8% y muerte 1,6%). El análisis univariado mostró: angina previa (a las últimas 24 horas): *odds ratio* 0,36, 95% IC 0,18-0,70, p: 0,0008; más de 2 episodios de angina (últimas 24 horas): *odds ratio* 1,85, 95% IC 0,94-3,63, p: 0,052; mala respuesta a nitritos: *odds ratio* 2,78, 95% IC 1,26-5,99, p: 0,003; historia de insuficiencia cardíaca: *odds ratio* 2,67, 95% IC 0,87-7,59, p: 0,056; cambios electrocardiográficos (desnivel del ST): *odds ratio* 2,59, 95% IC 1,21-5,67, p: 0,007; recurrencia isquémica: *odds ratio* 3,78, 95% IC 1,93-7,41, p: 0,000008; recurrencia isquémica (< 48 horas): *odds ratio* 4,29, 95% IC 2,14-8,57, p: 0,000004. La ausencia de angina previa, la mala respuesta a nitritos, los cambios electrocardiográficos y la recurrencia isquémica fueron predictores de eventos mayores en el análisis multivariado.

## Conclusiones

En la angina inestable las variables preadmisión, como las características de la angina previa, y los cambios electrocardiográficos, identifican un grupo con mayor riesgo de evolucionar al in-

**farto o muerte. La falta de respuesta al tratamiento médico inicial y la recurrencia isquémica en las primeras 48 horas fueron los predictores más fuertes de mal pronóstico. REV ARGENT CARDIOL 1997; 65 (1): 63-71.**

*Palabras clave* Angina inestable - Isquemia recurrente - Valor pronóstico

El diagnóstico de angina inestable (AI) abarca un grupo heterogéneo de pacientes con diversas formas clínicas de presentación. Estas modalidades van desde la inestabilización de una angina crónica, hasta episodios anginosos de aparición reciente en reposo, esfuerzo o ambos, que en algunos casos pueden ser inmediatamente posteriores a un infarto agudo de miocardio (IAM). Todas estas entidades clínicas, de riesgo intermedio entre la angina de pecho estable y el IAM, se agrupan dentro de este síndrome por presentar ciertos puntos en común. Uno de ellos es la presencia de **isquemia miocárdica transitoria y severa** causada por reducción del flujo coronario como consecuencia de un complejo mecanismo fisiopatológico que incluye un accidente de la placa aterosclerótica, con agregación plaquetaria, formación de trombo, aumento del tono vasomotor y disfunción endotelial. (1)

El otro factor que es similar en este grupo de pacientes es la existencia de un **pronóstico incierto**, por lo que durante años se ha intentado identificar variables que permitan dictar una guía práctica para la toma de decisiones clínicas.

Es así que se han publicado diversas clasificaciones que intentan esclarecer el pronóstico de la angina inestable y separar diversos subgrupos que puedan resultar de utilidad en el manejo clínico de los pacientes y proveer una base precisa para la inclusión y evaluación adecuada de su curso clínico en los diversos ensayos. (2-4)

En las últimas décadas, las terapéuticas antiisquémicas, antiagregantes y antitrombóticas han cambiado la evolución natural de los pacientes con angina inestable, disminuyendo francamente la incidencia de eventos intrahospitalarios mayores, que es alrededor del 4 al 8% de acuerdo con las diferentes series publicadas. (5-12)

El estudio ENAI (Enalapril en la Angina Inestable) evaluó en forma prospectiva, multicéntrica, randomizada y doble ciego el tratamiento con enalapril en la angina inestable en un gran número de pacientes con criterios de inclusión estrictos. (13) El objetivo del presente trabajo fue el análisis del valor predictivo de las variables clínicas que identifican pacientes con riesgo para desarrollar evento intrahospitalario mayor (IAM y/o muerte) en una población claramente definida que expresa las conductas terapéuticas adoptadas actualmente en nuestro país.

## MATERIAL Y METODO

El ENAI fue un estudio prospectivo, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado contra placebo con la participación de 72 unidades de cuidados intensivos de todo el país.

**Criterios de inclusión:** El criterio de ingreso fue el diagnóstico de angina inestable con dolor en las últimas 24 horas que motivara la internación en unidad coronaria, acompañado de cambios electrocardiográficos intradolor o evolutivos o, en ausencia de cambios en el electrocardiograma, la presencia de cardiopatía isquémica conocida. Se consideró además que los pacientes tuvieran menos de 6 horas desde el ingreso a unidad coronaria.

**Criterios de exclusión:** Los criterios de exclusión fueron:

—Contraindicación para el uso de inhibidores de la enzima convertidora.

—Tensión arterial menor a 110 mmHg con el tratamiento médico inicial o signos de hipoperfusión sistémica.

—Indicación cierta de cirugía coronaria o angioplastia en las primeras 72 horas.

—Urea al ingreso mayor a 70 mg%.

—Valores de creatinfosfoquinasa (CK) mayores al doble de lo normal para la institución.

—Indicación ineludible de inhibidores de la enzima convertidora a juicio del médico tratante.

—Pacientes que venían recibiendo inhibidores de la enzima convertidora.

—Otras cardiopatías que pudieran influir en la evolución como miocardiopatías, valvulopatías, etc.

—Infarto de miocardio en los últimos 30 días.

—Angina inestable vinculada a causas secundarias.

Se consignaron en la historia clínica la forma de presentación y actividad de la angina, así como los cambios electrocardiográficos, los antecedentes, parámetros clínicos iniciales, medicación previa y los datos evolutivos. Se registró la tensión arterial y el número de episodios anginosos diarios, así como el tratamiento administrado día por día. Se realizaron además registros electrocardiográficos al ingreso, intradolor, en caso de infarto y al alta o fallecimiento. Los datos fueron almacenados en una base de datos especialmente diseñada con el programa Epi-Info versión 5.0 para computadoras personales. (14)

El punto final, principal objetivo de nuestro estu-

dio, fue la aparición de un **evento mayor**. Se consideró como tal la presencia de infarto agudo de miocardio y/o muerte durante los primeros 7 días de la evolución.

A los fines de este estudio se consideraron en forma prospectiva las siguientes definiciones:

**Angina recurrente:** toda repetición de angina en ausencia de tratamiento completo y con alguno de los siguientes criterios: cambios electrocardiográficos, angor con repercusión hemodinámica, indicación de coronariografía o intervención (angioplastia o cirugía) de urgencia a criterio del médico tratante o descompensación hemodinámica con cambios electrocardiográficos aún en ausencia de angina.

**Angina refractaria:** recurrencia de angina con los criterios arriba mencionados después de la instauración de tratamiento completo.

El criterio aplicado para tratamiento completo fue la propuesta de Morrison modificada, que incluye: aspirina y heparina en dosis de anticoagulación, nitroglicerina IV, tratamiento combinado con betabloqueantes y/o bloqueantes cálcicos a dosis que mantengan la tensión arterial en niveles normales y la frecuencia cardíaca menor a 70 latidos por minuto antes o entre los episodios, salvo que otros motivos impidan la utilización de dosis mayores (asma, hipersensibilidad, prolongación del PR, etc.). (15) El médico tratante podía afirmar el diagnóstico de angina refractaria aún sin utilizar alguno de los fármacos cuando éstos implicaran un riesgo adicional,

como el antecedente de hemorragia digestiva, para la utilización de heparina y/o aspirina.

**Recurrencia isquémica:** aparición durante la internación de síntomas anginosos con cambios electrocardiográficos o repercusión hemodinámica. Se realizó, además, un análisis diferenciado de ésta dentro de las primeras 48 horas. Este corte permitió evaluar la predicción de eventos mayores considerando que se requieren 48 horas para ajustar y evaluar la respuesta inicial al tratamiento médico.

**Infarto de miocardio:** presencia de dos de los tres criterios clásicos: dolor prolongado, duplicación de los niveles de CK y aparición de nuevas ondas Q en dos o más derivaciones contiguas. Los pacientes que presentaron elevación enzimática al ingreso y desarrollaron nuevas ondas Q, pero sin reiteración del angor, fueron excluidos del análisis por ser considerados infartos al ingreso y no eventos evolutivos.

### Análisis estadístico

Se relacionaron las variables clínicas basales y posteriores a la admisión, como la recurrencia isquémica, con los eventos intrahospitalarios mayores (infarto y/o muerte) por análisis univariado y multivariado. El análisis univariado se efectuó con la prueba de chi cuadrado para las variables discretas, con las correcciones de Yates o Fisher según correspon-

Tabla 1

Características demográficas, factores de riesgo coronario, antecedentes y tratamientos previos de la población

n	1.022	
Edad promedio (años)	62,35 ± 11	
	n	%
<b>Sexo femenino</b>	323	31,4
<b>Factores de riesgo coronario</b>		
Diabetes	206	20,2
Tabaquismo	339	33,2
Hipertensión arterial	607	59,4
Hipercolesterolemia	490	47,9
Hipertrigliceridemia	215	21,0
<b>Angina previa</b>		
Angina reciente	703	68,8
Angina previa (a las últimas 24 horas)	797	78,0
Angina de reposo (en últimas 24 horas)	905	88,6
Angina progresiva	319	31,2
<b>Infarto previo</b>	321	31,4
<b>Angioplastia previa</b>	75	7,3
<b>Cirugía coronaria previa</b>	86	8,4
<b>Insuficiencia cardíaca previa</b>	52	5,0
<b>Tratamiento previo</b>		
AAS	516	49,6
Bloqueantes beta-adrenérgicos	355	34,2
Antagonistas cálcicos	506	49,5

Tabla 2  
Características del cuadro anginoso, cambios electrocardiográficos, parámetros clínicos al ingreso y tratamiento indicado durante la internación

	n	%
<b>Características de la angina</b>		
Episodios en las últimas 24 horas	2,23 ± 1,9	
Dolor más prolongado (minutos)	54,8 ± 80	
Horas desde el último dolor al ingreso	3,16 ± 4,8	
<b>Tensión arterial sistólica al ingreso (mmHg)</b>	141,7 ± 23	
<b>Frecuencia cardíaca al ingreso (lpm)</b>	77,1 ± 29	
	n	%
<b>Características de la angina</b>		
> 2 episodios en las últimas 24 horas	280	27,4
Angina de reposo	905	88,6
Disnea con el episodio anginoso	259	25,4
Mala respuesta a nitritos	122	11,9
<b>Alteraciones electrocardiográficas al ingreso</b>	773	75,6
Depresión ST	279	36,1
Elevación ST	98	12,7
Onda T	396	51,2
<b>Rales</b>	130	12,7
<b>Edema sacro</b>	19	1,9
<b>Edema en la Rx tórax</b>	54	5,3
<b>Grupo IIIb de Braunwald</b>	905	90,1
<b>Grupo Ib de Braunwald</b>	99	9,9
<b>Tratamiento en la internación</b>		
Aspirina	989	96,8
Heparina IV	457	44,7
Bloqueantes beta-adrenérgicos	815	79,7
Revascularización	66	6,5

diera, y la prueba de t para las variables continuas. El análisis multivariado se realizó con regresión logística múltiple por CSS Statistica. (16) Se calcularon los *odds ratio* (OR) ajustados con su respectivo intervalo de confianza de 95% para expresar los riesgos relativos de la presencia de la variable analizada. La significación se estableció con una p menor de 0,05.

## RESULTADOS

Entre noviembre de 1993 y mayo de 1995 se internaron 1.027 pacientes con diagnóstico de angina inestable que cumplieron los criterios de inclusión al estudio. Fueron excluidos 5 pacientes por tener datos muy incompletos en la historia clínica, por lo que se analizaron 1.022 pacientes con registros completos.

En la Tabla 1 se resumen las características demográficas, los factores de riesgo coronario, antecedentes y tratamientos previos de la población. La edad promedio fue  $62,4 \pm 11,5$  años (31 a 91) y el 31,4% era de sexo femenino. Las características del cuadro anginoso, los cambios electrocardiográficos y los parámetros clínicos al ingreso, así como el tratamiento indicado durante la internación, se muestran en la Tabla 2. Debido a los estrictos criterios de inclusión establecidos, el 90,1% de los pacientes presentaron angina de reposo y correspondieron al grupo IIIb de la clasificación de Braunwald. Además, el 75,5% de los pacientes presentaron cambios electrocardiográficos al ingreso. Se diagnosticó angina de reciente comienzo en el 68% de los casos. El tratamiento indicado fue aspirina en el 96,8%, heparina IV en el

44,7% y casi el 80% de los pacientes recibió betabloqueantes.

La prevalencia de recurrencia isquémica fue de 22,1%, mientras que cuando se la consideró dentro de las 48 horas del ingreso fue de 14,8%. La angina recurrente se observó en 14,4% y la angina refractaria en 7,7% de los pacientes. Evolucionaron a **evento mayor** 42 pacientes (4,1%), de los cuales 29 correspondieron a IAM (2,8%) y 16 fallecieron durante su internación (1,6%). De los pacientes que cursaron con infarto en la evolución, dos de ellos estuvieron relacionados con procedimientos invasivos, uno posquirúrgico y otro poscinecoronariografía, otros dos tuvieron una relación dudosa con los procedimientos y los restantes resultaron de la evolución espontánea. Cuando analizamos los pacientes que murieron, un caso se vinculó con un procedimiento quirúrgico al quinto día de internación por presentar angina refractaria, en 3 pacientes fue el evento posterior a un IAM y en los otros casos fue clasificada por el investigador como muerte de origen cardíaco. Dentro de estos últimos se dividen en forma similar entre arritmias severas (aproximadamente un 50%) e insuficiencia cardíaca. Las muertes se distribuyeron durante la internación con un ligero y progresivo aumento; hacia el tercer día alcanza el pico máximo (7 pacientes), con posterior disminución hacia el séptimo día.

Al analizar las variables clínicas previas al ingreso que se asociaron con la presencia de evento mayor en la evolución, resultó significativa la angina previa de menos de 10 días de evolución ( $p = 0,001$ ),

Tabla 3  
Variables previas al ingreso asociadas al desarrollo de evento mayor en la evolución

Edad (años)	Con evento mayor n = 42 (4,1%) 60,9 ± 11,9		Sin evento mayor n = 980 (95,9%) 62,4 ± 11,5		p	Odds ratio (IC 95%)
	n	%	n	%		
Edad > 65 años	16	38,1	439	44,8	0,39	0,76 (0,38-1,50)
Sexo masculino	31	73,8	668	68,2	0,44	1,32 (0,62-2,84)
Tabaquismo	17	40,5	322	32,8	0,30	1,39 (0,70-2,73)
Ex tabaquismo	11	26,2	257	26,2	0,97	1,01 (0,47-2,15)
Hipertensión arterial	26	61,9	581	59,3	0,74	1,11 (0,56-2,21)
Diabetes	11	26,2	195	19,9	0,32	1,42 (0,66-3,03)
Hipercolesterolemia	22	52,4	468	47,7	0,43	1,28 (0,65-2,55)
Obesidad	18	42,9	388	39,6	0,69	1,13 (0,58-2,22)
Antecedentes familiares	13	31,7	331	34,2	0,73	0,89 (0,43-1,83)
Antecedentes cardiovasculares	30	71,4	749	76,4	0,45	0,77 (0,37-1,63)
Angina previa (global)	24	57,1	773	78,7	0,0008	0,36 (0,18-0,70)
Angina previa ≤ 10 días	28	66,6	410	41,8	0,001	2,78 (1,39-5,63)
Angina previa > 10 días	14	33,3	570	58,2		0,36 (0,18-0,72)
Infarto previo	13	30,9	308	31,4	0,97	1,01 (0,49-2,08)
Cirugía previa	3	7,1	83	8,5	0,75	0,83 (0,20-2,90)
Angioplastia previa	2	4,8	73	7,5	0,76	0,62 (0,10-2,71)
Insuficiencia cardíaca previa	5	11,9	47	4,8	0,058	2,67 (0,87-7,59)
Betabloqueantes previos	19	45,2	336	34,3	0,14	1,58 (0,81-3,09)
Aspirina previa	18	42,9	498	50,8	0,31	0,73 (0,37-1,42)

**Tabla 4**  
Variables al ingreso, características del cuadro anginoso, cambios electrocardiográficos (ECG) y recurrencia isquémica asociadas al desarrollo de evento mayor en la evolución

	Con evento mayor n = 42 (4,1%)		Sin evento mayor n = 980 (95,9%)		p	Odds ratio (IC 95%)
Duración episodio (minutos)	63,1 ± 83,6		55,6 ± 85,9		0,58	—
Intervalo hasta el ingreso (horas)	2,64 ± 3,6		3,18 ± 4,8		0,51	—
Número de episodios (24 horas)	2,7 ± 2,2		2,2 ± 1,9		0,07	—
TAS al ingreso (mmHg)	144,3 ± 24,2		141,6 ± 23,4		0,53	—
FC al ingreso (lpm)	72,3 ± 13,0		76,1 ± 15,9		0,11	—
	n	%	n	%		
> 2 episodios en 24 horas	17	40,4	263	26,8	0,052	1,85 (0,94-3,63)
Mala respuesta a nitritos	11	26,2	111	11,3	0,003	2,78 (1,26-5,99)
Disnea	11	26,2	248	25,3	0,89	1,05 (0,48-2,22)
Angina de reposo	29	69,0	648	66,1	0,82	1,08 (0,53-2,24)
Alteraciones ECG ingreso	37	88,1	736	75,2	0,055	2,45 (0,94-8,06)
Depresión ST	18	48,7	261	35,5		
Elevación ST	8	21,6	90	12,2		
Onda T	11	29,7	385	52,3	0,021	—
Alteraciones ST (D o E) vs	26	70,3	351	47,7		
Alteraciones T	11	29,7	385	52,3	0,007	2,59 (1,21-5,67)
Recurrencia isquémica	21	50,0	205	20,9	0,000008	3,78 (1,93-7,41)
Recurrencia isquémica < 48 horas	17	40,5	134	13,7	0,000004	4,29 (2,14-8,57)

mientras que la angina de más de 10 días o considerada en forma global tuvo una asociación inversa (OR: 0,36; intervalo de confianza 95%: 0,18-0,70;  $p = 0,0008$ ). Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca también tuvieron una incidencia más elevada de evento mayor en la evolución (11,9% *versus* 4,8%;  $p = 0,058$ ) (Tabla 3).

De las características del cuadro anginoso al ingreso resultó significativa la mala respuesta a la utilización de nitritos sublinguales ( $p = 0,003$ ), mientras que la presencia de más de dos episodios dolo-

rosos en las últimas 24 horas antes del ingreso resultó en el límite de la significación estadística ( $p = 0,052$ ) (Tabla 4).

La presencia de cambios electrocardiográficos al ingreso mostró una fuerte tendencia a asociarse con eventos mayores ( $p = 0,055$ ). Al analizar los tipos de cambios electrocardiográficos, la presencia de desnivel del segmento ST (elevación o depresión) resultó un fuerte predictor de eventos en la evolución.

La aparición de recurrencia isquémica durante la evolución, incluso durante las primeras 48 horas del

**Tabla 5**  
Variables previas al ingreso asociadas al desarrollo de muerte en la evolución

	Muerte n = 16 (1,6%)		Sin muerte n = 1.006 (98,4%)		p	Odds ratio
Edad (años)	67,5 ± 11,7		62,3 ± 11,5		0,07	
	n	%	n	%		
Sexo masculino	9	56,3	690	68,6	0,29	0,59 (0,19-1,88)
Tabaquismo	4	25,0	335	33,3	0,66	0,67 (0,18-2,27)
Ex tabaquismo	5	33,3	263	26,5	0,76	1,37 (0,40-4,49)
Hipertensión arterial	11	68,6	596	59,4	0,61	1,51 (0,48-5,57)
Diabetes	7	43,8	199	19,8	0,04	3,15 (1,03-9,43)
Hipercolesterolemia	10	66,7	480	48,7	0,26	2,10 (0,35-7,90)
Obesidad	7	43,8	399	39,9	0,95	1,17 (0,39-3,50)
Antecedentes familiares	6	40,0	338	34,0	0,83	1,29 (0,40-4,04)
Angina previa > 10 días	14	33,3	570	58,2		0,36 (0,18-0,72)
Infarto previo	3	18,8	318	31,7	0,40	0,50 (0,11-1,90)
Cirugía previa	0	0,0	86	8,6	0,44	0,00 (0,00-3,50)
Angioplastia previa	0	0,0	75	7,5	0,51	0,00 (0,00-4,06)
Insuficiencia cardíaca previa	3	18,8	49	4,9	0,054	4,48 (0,97-17,8)
Betabloqueantes previos	7	43,8	348	34,6	0,61	1,47 (0,49-4,48)
Aspirina previa	6	37,5	510	50,7	0,42	0,58 (0,19-1,77)

**Tabla 6**  
Variables al ingreso, características del cuadro anginoso, cambios electrocardiográficos (ECG), asociados al desarrollo de muerte en la evolución

	Muerte n = 16 (1,6%)	Sin muerte n = 1.006 (98,4%)	p	Odds ratio (IC 95%)
Duración episodio (minutos)	66,18 ± 93,6	55,7 ± 85,7	0,63	—
Intervalo hasta el ingreso (horas)	1,75 ± 2,38	3,18 ± 4,84	0,27	—
Número de episodios (24 horas)	2,56 ± 1,75	2,2 ± 1,9	0,53	—
TAS al ingreso (mmHg)	151 ± 23	141,5 ± 23	0,10	—
FC al ingreso (lpm)	78 ± 16,2	75,9 ± 15,8	0,61	—

  

	n	%	n	%	p	Odds ratio (IC 95%)
Mala respuesta a nitritos	5	31,3	117	11,9	0,03	3,37 (1,04-9,74)
Disnea con el episodio	8	50,0	251	25,5	0,04	2,91 (1,04-8,12)
Angina de reposo	10	62,5	667	67,5	0,67	0,80 (0,26-2,71)
Rales al ingreso	5	31,3	125	12,8	0,07	3,10 (0,91-9,94)
Edema sacro	1	6,3	18	1,8	0,71	3,57 (0,00-28,6)
Edema en la radiografía de tórax	4	25,0	50	5,0	0,002	6,32 (1,64-22,4)
Alteraciones ECG ingreso	13	81,3	760	75,6	0,77	1,40 (0,38-7,71)
Depresión ST	8	61,5	271	35,7		
Elevación ST	2	15,4	96	12,6		
Onda T	3	23,1	393	51,7	0,10	—
Alteraciones ST (D o E) vs	10	76,9	367	48,3		
Alteraciones T	3	23,1	393	51,7	0,07	0,28 (0,06-0,98)

ingreso, también resultó ser un predictor muy fuerte de evento mayor ( $p < 0,000004$ ) (Tabla 4).

Cuando analizamos la relación de las variables clínicas con la muerte (Tablas 5 y 6), encontramos niveles de significación para el antecedente de disnea con el episodio anginoso, la mala respuesta a nitritos, la historia de insuficiencia cardíaca previa, signos de insuficiencia cardíaca en la radiografía de tórax y el antecedente de diabetes. En el caso de los pacientes con cambios electrocardiográficos de la onda T, la evolución fue muy favorable (OR: 0,28) respecto de los pacientes con desnivel del segmento ST.

El análisis multivariado por regresión logística múltiple (Tabla 7) permitió establecer como variables predictoras independientes de evento mayor, previas a la internación, la mala respuesta a los nitritos sublinguales, la presencia de angina de co-

mienzo reciente, más de dos episodios anginosos en las últimas 24 horas, el uso previo de betabloqueantes y de aspirina y la presencia de cambios electrocardiográficos (desnivel del segmento ST) en la admisión.

Las variables predictivas independientes durante la internación fueron la recurrencia isquémica en forma global y antes de las 48 horas (Tabla 7).

## DISCUSION

La prevalencia de infarto y muerte en nuestro estudio fue baja y similar a lo informado por otros autores en ensayos con períodos de observación, criterios de inclusión y terapéuticas similares. (12, 17) En el estudio ECLA 3, un relevamiento epidemiológico realizado en nuestro país, las cifras de IAM fueron 5,2% y de muerte 4,1%. (18) Los criterios de in-

**Tabla 7**  
Variables predictoras independientes de evento mayor (infarto agudo de miocardio o muerte) en el análisis multivariado (IC 95%)

	Odds ratio	95% IC	p
<b>Variables preadmisión</b>			
Angina previa (a las últimas 24 horas)	0,17	0,07-0,39	0,00003
> 2 episodios de angina (últimas 24 horas)	5,17	2,42-11,1	0,00002
Mala respuesta a nitritos	5,73	2,58-12,7	0,00002
Uso previo de betabloqueantes	2,87	1,40-5,88	0,004
Uso previo de aspirina	0,20	0,07-0,54	0,001
Cambios ECG (desnivel del ST)	3,46	1,78-6,74	0,0002
<b>Variables durante la internación</b>			
Recurrencia isquémica	8,28	3,12-22,0	0,00002
Recurrencia isquémica (< 48 horas)	5,23	2,58-10,6	0,000005

clusión de la población en dicho estudio eran más amplios y el período de seguimiento intrahospitalario más prolongado, motivo por el cual posiblemente se observó una incidencia mayor de procedimientos de revascularización (25% *versus* 6,5% en nuestra serie). Además, en el ENAI no fueron incluidos los pacientes en que se presumía necesidad de revascularización en las primeras 72 horas.

En los antecedentes clínicos es interesante remarcar que las **características de la angina en el momento de la internación**, como el número de episodios anginosos y la mala respuesta a los nitritos sublinguales, que expresan posiblemente un grado mayor de inestabilidad de la placa aterosclerótica, fueron marcadores de riesgo para evento mayor.

Cuando analizamos la **modalidad de presentación de la angina** en relación con el tiempo de inicio de los síntomas vimos que aquellos pacientes con historia de angina previa corta triplican el riesgo de presentar infarto y/o muerte en la evolución (OR: 2,78). En los últimos años, probablemente gracias al tratamiento farmacológico intensivo, se ha observado una disminución de la incidencia de infarto y muerte en los pacientes con angina de reciente comienzo que coincide con lo observado en nuestra serie. (19, 20) En el ECLA 3 el antecedente de angina previa aumentaba el riesgo de IAM y muerte aproximadamente 3 veces, datos coincidentes con otros trabajos. (21-26)

Roberts y colaboradores definen la angina reciente con angina preinfarto como aquella grave, prolongada, con indicación de internación en unidad coronaria, la que presenta un riesgo de eventos mayores en la etapa aguda de un 16%. (27) Castañer y colaboradores también definen la angina reciente como de alto riesgo cuando se acompaña de cambios electrocardiográficos y angina recurrente. (28)

En nuestro estudio, el criterio de inclusión es duro por exigir internación y por ello probablemente la población de angina de reciente comienzo fue de mayor gravedad; tal vez podría corresponder a aquella definida como angina preinfarto, que presenta cambios electrocardiográficos en un altísimo porcentaje. El período de seguimiento corto excluye también muchos procedimientos de revascularización que tal vez se aplican más frecuentemente en pacientes con angina progresiva.

En síntesis, podríamos decir que el pronóstico a corto plazo estaría dado por la gravedad de la angina y a largo plazo por la extensión de la enfermedad coronaria. (29)

Los **cambios electrocardiográficos al ingreso**, como el desnivel del segmento ST, definen un grupo de riesgo alto de presentar infarto y/o muerte en la angina inestable. (30-33) En nuestra serie la inciden-

cia de evento mayor en el grupo con desnivel del segmento ST fue 6,9% *versus* 2,7% en el grupo con onda T ( $p = 0,007$ ). Existe cierto acuerdo en la actualidad en que los pacientes con electrocardiograma normal o con cambios de la onda T tienen un pronóstico favorable. En el GUSTO IIA los pacientes con infradesnivel del ST presentaban a los 30 días un 12,4% de eventos mayores *versus* 6,8% en los pacientes con cambios en la onda T ( $p < 0,018$ ). (34) Estos datos ya fueron citados en los estudios UNASEM y ECLA 3. (35, 36).

Un dato interesante es el relacionado con la **medicación previa**, donde la aspirina tiene un efecto protector (OR: 0,20) frente a la aparición de evento mayor y el uso previo de betabloqueantes aumenta el riesgo (OR: 2,83). Si bien en líneas generales los pacientes que reciben aspirina y/o betabloqueantes previos podrían representar un grupo de mayor riesgo clínico con mayores antecedentes coronarios, este dato se diferenció como variable independiente en el análisis multivariado, no así en el univariado.

Holdright y colaboradores informaron que la terapia previa con aspirina se asoció con menor incidencia de infarto (19% *versus* 34%;  $p = 0,01$ ) y no observaron modificaciones en el uso previo de betabloqueantes. (33) Dorado y colaboradores también encuentran una reducción de riesgo de infarto de un 72% en los pacientes que recibían previamente aspirina. (37)

En nuestro estudio, la **persistencia de dolor durante la internación** aumenta el riesgo de infarto y/o muerte en por lo menos ocho veces respecto de los pacientes que evolucionan sin angina, siendo la variable de mayor jerarquía pronóstica. En el ECLA 3 la reiteración de angina también resultó un fuerte marcador pronóstico para evento mayor, datos ya publicados por otros autores. (19, 25, 38, 39) La recurrencia isquémica en las 48 horas después de la admisión también permite diferenciar en nuestra serie un grupo de riesgo mayor (OR: 5,23). La ausencia de respuesta al tratamiento médico inicial en la angina inestable nos enfrenta a un grupo de pacientes con una posibilidad alta de presentar eventos cardíacos tempranos.

## CONCLUSIONES

En la angina inestable las variables preadmisión, como las características de la angina y los cambios electrocardiográficos, identifican un grupo con riesgo mayor de evolucionar a IAM o muerte.

El tratamiento previo con aspirina tiene un efecto protector para eventos mayores.

La falta de respuesta al tratamiento médico inicial, con recurrencia isquémica en las primeras 48 horas, resultó ser el predictor más fuerte de mal pronóstico.

El monitoreo de los pacientes en forma temprana

na, con la consideración de las variables citadas previamente, permite estar alerta frente a la necesidad de adoptar conductas invasivas en los pacientes de riesgo elevado.

## SUMMARY

### CLINICAL MARKERS PREDICT MYOCARDIAL INFARCTION AND DEATH IN UNSTABLE ANGINA

Physicians have attempted to identify clinical markers to dictate practical guidelines for therapeutic decision making in unstable angina (UA).

#### Objectives

The aim was to assess the prognostic value of clinical markers which identify high risk patients for major in-hospital events (ME) such as myocardial infarction (MI) and/or death.

#### Methods

1022 patients with UA defined by electrocardiographic (ECG) changes and/or coronary history included in the "Enalapril en la Angina Inestable" trial (ENAI) were analyzed. Baseline clinical markers on and after admission were related to ME. Recurrent angina was based on the presence of symptoms with ECG or hemodynamic disturbance and refractory angina was defined as recurrent angina under maximal medical treatment. Both were defined as recurrent ischemia (RI). The latter was analyzed within the first 48 hours.

#### Results

Mean age was  $62.4 \pm 11.5$ , female 31.4%, 75% with ECG changes. The prevalence of RI was 22.1%, 14.8% within 48 hours. In 42 patients, a ME was diagnosed (2.8% MI, death 1.6%). *Univariate analysis*: previous angina (last 24 hours): *odds ratio* 0.36, 95% CI 0.18-0.70,  $p$  0.0008; > 2 episodes of angina (last 24 hours): *odds ratio* 1.85, 95% CI 0.94-3.63,  $p$  0.052; no pain relief after nitrites: *odds ratio* 2.78, 95% CI 1.26-5.99,  $p$  0.003; history of heart failure: *odds ratio* 2.67, 95% CI 0.87-7.59,  $p$  0.056; ECG changes (ST changes): *odds ratio* 2.59, 95% CI 1.21-5.67,  $p$  0.007; recurrence of ischemia: *odds ratio* 3.78, 95% CI 1.93-7.41,  $p$  0.000008; recurrence of ischemia (< 48 hours): *odds ratio* 4.29, 95% CI 2.14-8.57,  $p$  0.000004. The absence of previous angina, bad response to nitrites, ECG and RI were predictors of ME in the multivariate analysis.

#### Conclusions

In UA, baseline clinical markers as well as the characteristic of previous angina and ECG identify a group with higher risk of evolving into MI or

death. The lack of response to initial medical treatment and RI within the first 48 hours were the best predictors of unfavorable prognosis.

**Key words** Unstable angina - Recurrent ischemia - Prognostic value

## BIBLIOGRAFIA

1. Fuster V (Review Articles). The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (first and second parts). *N Engl J Med* 1992; 23: 242-250, 310-318.
2. Bertolasi CA, Trongé JE, Mon G y col. Clinical spectrum of unstable angina. *Clin Cardiol* 1979; 2: 113-120.
3. Maseri A. Pathogenetic classification of unstable angina as a guideline to individual patient management and prognosis. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl 4C): 48-55.
4. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-414.
5. Holland Interuniversity Nifedipine Metoprolol Trial (HINT) Research Group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomized, double blind placebo controlled comparison of recurrent ischemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. *Br Heart J* 1986; 56: 400-413.
6. Gerstenblith G, Ouyang P, Achuff SC y col. Nifedipine in unstable angina: a double blind randomized trial. *N Engl J Med* 1982; 306: 885-889.
7. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D y col. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 717-722.
8. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin and risk factor modification. *JAMA* 1988; 260: 2259-2263.
9. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981; 1: 1225-1228.
10. Cairns J, Gent M, Singer J y col. Aspirin, sulfinpyrazone or both in unstable angina. Results of a Canadian Multicenter Trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369-1375.
11. Theroux P, Ouimet HJ, Mc Cans y col. Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-1111.
12. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG y col. Protective effects of aspirin against myocardial infarction and death in men with unstable angina. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-403.
13. Tajer C, Grancelli H, Barrero C y col. Enalapril en la angina inestable. Estudio multicéntrico ENAI. *Rev Argent Cardiol* 1995; 63 (Suppl 1): 2.
14. Dean A, Dean J, Burton A, Dicker R. Epi-Info Version 5.0: a word processing, database and statistics program for epidemiology and microcomputers.
15. Morrison D. What constitutes medically refractory. *En: Morrison D, Serruys P (eds). Medically refractory rest angina. Marcel Decker Inc, 1992.*
16. CSS STATISTICA for Windows 3433-3464. Statistics II. Stat Soft Inc, 1994.
17. Theroux P, Waters D, Qiu S y col. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88: 2045-2048.
18. Paviotti C, Bazzino O, Pollola J y col. Perfil epidemiológico y modalidades diagnóstico-terapéuticas de la angina inestable. Estudio multicéntrico. *Rev Argent Cardiol* 1992; 60 (Suppl): 25.
19. Piombo A, Carlevaro O, Ulmete E y col. Evolución histórica comparativa de dos formas clínicas de angina inestable. *REV ARGENT CARDIOL* 1992; 60: 241-247.
20. Betriu A, Heras M, Cohen M, Fuster V. Unstable angina:



- outcome according to clinical presentation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1659-1663.
21. Bazzino O, Paviotti C, Tajer C, Hirschson PA y col. ECLA 3. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina. *Circulation* 1993; 88: Abs 3274.
  22. Krauss KR, Hutter AM, DeSanctis RW. Acute coronary insufficiency. Course and follow-up. *Arch Intern Med* 1972; 129: 808-813.
  23. Harris P, Lee KL, Harrel F y col. Outcome in medically treated coronary artery disease: ischemic events, nonfatal infarction and death. *Circulation* 1980; 62: 718-726.
  24. Swahn E, Areskog M, Berglund U y col. Predictive importance of clinical findings and a pre-discharge exercise test in patients with suspected unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59: 208-214.
  25. Bugiardini R, Borghi A, Pozzati A y col. Relation of severity of symptoms to transient myocardial ischemia and prognosis in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 597-604.
  26. White L, Lee TH, Cook F y col. Comparison of the natural history of new onset and exacerbated chronic ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 304-310.
  27. Roberts KB, Califf RM, Harrell FE y col. The prognosis for patients with new onset angina who have undergone cardiac catheterization. *Circulation* 1983; 68: 970-978.
  28. Castañer A, Roig E, Serra A y col. Risk stratification and prognosis of patients with recent onset angina. *Eur Heart J* 1990; 11: 868-875.
  29. Rizik DG, Shaun H, Margulis A y col. A new clinical classification for hospital prognosis of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 75: 993-997.
  30. Langer A, Freeman MR, Armstrong P. ST segment shift in unstable angina: pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1495-1502.
  31. Severi S, Orsini E, Marracini P y col. The basal electrocardiogram and the exercise stress test in assessing prognosis in patients with unstable angina. *Eur Heart J* 1988; 9: 441-446.
  32. Cohen M, Hawkins L, Greenberg S, Fuster V. Usefulness of ST segment changes in > 2 leads on the emergency room electrocardiogram in either unstable angina pectoris or non-Q wave myocardial in predicting outcome. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1368-1373.
  33. Holdright D, Patel D, Cunningham D y col. Comparison of the effect of heparin and aspirin versus aspirin alone on transient myocardial ischemia and in-hospital prognosis in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 39-45.
  34. Moliterno DJ, Sgarbossa EB, Armstrong PW y col for the GUSTO II Investigators. A major dichotomy in unstable angina outcome: ST depression versus T-wave inversion: GUSTO-II results. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (Suppl A): 182A.
  35. Bar FW, Verheut F, Col J y col. Thrombolysis in patients with unstable angina improves the angiographic but not clinical outcome. *Circulation* 1992; 86: 131-137.
  36. Piombo O, Tajer C, Bazzino O y col. Valor pronóstico del electrocardiograma de ingreso en la angina inestable. Estudio multicéntrico epidemiológico. *Rev Argent Cardiol* 1992; 60 (Suppl): TLP 8: 66.
  37. García-Dorado D, Theroux P, Tornos P y col. Previous aspirin use may attenuate the severity of the manifestation of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1995; 92: 1743-1748.
  38. Gazes PC, Mombley EM, Faris HM y col. Preinfarctional (unstable) angina: a prospective study: ten year follow-up. *Circulation* 1973; 48: 331-337.
  39. Mulcahy R, Awadi AHA, de Buiteloir M y col. Natural history and prognosis of unstable angina. *Am Heart J* 1985; 109: 753-758.