

Trabajo premiado

Alteraciones de parámetros hemostáticos, reactantes de fase aguda y troponina T en la angina inestable: prevalencia e implicancias clínicas

A. HIRSCHSON PRADO^Δ, C. TAJER^Δ, A. CHARASK^Δ, R. ALTMAN, A. SCAZZIOTTA, H. GAGLIARDI*, C. BARRERO^Δ, C. PELLEGRINI, S. SZALBERG, H. POMES IPARRAGUIRRE^Δ, R. REUSSI, C. GONZALEZ

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: Azcuénaga 980, (1115) Buenos Aires, Argentina

^Δ Miembro Titular SAC

Antecedentes

La fisiopatología de la fase aguda de la angina inestable es compleja y el papel de la determinación de parámetros hemáticos que la reflejan no se conoce con exactitud.

Objetivo

Evaluar: a) prevalencia de alteraciones de parámetros de hemostasia, inflamación y reactante de fase aguda [proteína C reactiva (PCR)] y lesión miocárdica [troponina T (TnT)]; b) relación con la evolución.

Material y método

Se incluyeron 90 pacientes con angina inestable en 8 centros, obteniendo muestras al ingreso, 8, 16 y 24 horas, analizadas centralmente. Se midió proteína C reactiva, troponina T, activador tisular plasminógeno (tPA), inhibidor del activador del plasminógeno (PAI), complejo tPA-PAI, D-Dímero (DD), trombina antitrombina III (ATM) y fibrinógeno (FIB). Se consideraron como eventos: angina recurrente o refractaria, infarto agudo de miocardio, muerte o revascularización de urgencia en la primera semana.

Resultados

Veinticinco pacientes tuvieron eventos (27,8%). *Análisis de los niveles plasmáticos:* los eventos se relacionaron en la regresión logística de Cox con el PAI al ingreso**, a las 8** y 16 horas*, con el TnT a las 8* y 16 horas* y con el tPA a las 8 horas*. El infarto agudo de miocardio ocurrió en 5 pacientes y se asoció a TnTi***, PCRi** y tPA-PAIi* (* p < 0,05, ** p < 0,02, *** p < 0,01). *Análisis de acuerdo a niveles elevados o normales.* Se consideró nivel elevado: TnT > 0,1 ng/ml y para el resto: a) media \pm 2 desvíos estándar respecto de 10 controles, o b) cuando hubo relación con eventos, el corte obtenido por curvas ROC. En la tabla se observa el % de pacientes con niveles elevados al ingreso y su relación con eventos con sus respectivos odds e intervalos de confianza del 95% (IC). Los eventos se asociaron también a TnT elevada a las 16 horas odds 3,5 (1-10) y tPA-PAI elevado a las 16 horas odds 2,8 (1-8).

	PCR	TnT	tPA	PAI	tPA-PAI	DD	ATM	FIB
% de pacientes con nivel elevado al ingreso	50	16,7	11	40	26,6	30	0	31
Odds para eventos	3,6*	1,3	0,2	1,9	1,4	3,1*	-	0,8
IC 95%	1,2-11	0,3-5	0,1-2	0,7-6	0,5-4	1,1-9	-	0,3-2

Conclusiones

Fisiopatología: durante la fase aguda de la angina inestable frecuentemente se encuentran marcadores de alteración de la actividad fibrinolítica, activación de la coagulación, lesión miocárdica mínima e inflamación. **Clínica:** dado que las alteraciones se vinculan con mala evolución, la estandarización de su evaluación en la práctica clínica puede constituir un elemento útil para la caracterización de riesgo y adopción de conductas. *REV ARGENT CARDIOL 1997; 65 (1): 21-38.*

Palabras clave Activador tisular plasminógeno - Inhibidor del activador del plasminógeno - DE dímero - Proteína C reactiva - Troponina T - Angina inestable

La evolución natural de la angina inestable ha sido modificada por la incorporación de diferentes estrategias farmacológicas y de revascularización. A pesar de estos avances, un número significativo de pacientes sigue evolucionando a la angina refractaria, infarto o muerte en los primeros días a semanas de evolución. La identificación de los mecanismos fisiopatológicos que llevan a estas complicaciones y de marcadores de riesgo clínico inicial, sigue siendo un desafío pues las clasificaciones actuales no satisfacen. (1) La trombosis intracoronaria ha sido demostrada en pacientes con angina inestable por estudios de anatomía patológica, angiográficos, angioscópicos y bioquímicos y su presencia ha sido asociada a mala evolución clínica. (2-8) Es creciente la investigación de los parámetros de hemostasia al ingreso y en las primeras horas, y su reconocimiento ha permitido identificar estados protrombóticos o correlacionarlos con eventos trombóticos silentes o en curso. (9) Contamos con parámetros que evalúan:

a) **Actividad trombogénica-trombolítica:** la activación subclínica de las plaquetas, la agresión del endotelio vascular o la activación inaparente del mecanismo de coagulación o de la fibrinólisis pueden ser detectadas por técnicas sensibles, como pueden ser las determinaciones plasmáticas del complejo trombina/antitrombina III (ATM) para medir la formación de trombina, el dímero-d para establecer la existencia de una actividad lítica específica de fibrina.

b) **Función endotelial:** la función endotelial se encuentra modificada durante la fase aguda. La célula endotelial produce mediadores que regulan el mecanismo fibrinolítico, especialmente el activador tisular del plasminógeno, el activador tipo uroquinasa del plasminógeno y el inhibidor específico de ambos, el inhibidor del activador tisular del plasminógeno-1 (PAI-1). Se ha referido que el PAI puede encontrarse aumentado en el plasma de pacientes con daño endotelial.

c) **Inflamación:** la proteína C reactiva (PCR) es un marcador de actividad inflamatoria, y también el fibrinógeno y el PAI-1 pueden comportarse como reactantes de fase aguda. Se ha publicado que los marcadores de inflamación en la fase aguda de la angina inestable, en particular la PCR, tendrían va-

lor pronóstico al ingreso para eventos mayores. (10) Esto sugiere dos hipótesis alternativas: 1) la actividad inflamatoria indica un grado inicial de lesión miocárdica, similar a las implicancias del hallazgo de troponina T; 2) en ausencia de daño miocárdico inicial, la inflamación se encontraría a nivel de la placa accidentada, predisponiendo a una evolución complicada (trombosis-oclusión del vaso).

d) **Lesión tisular:** descartando infarto por los criterios habituales, en pacientes en los que se evidencian indicadores de que los episodios de isquemia han llegado a dañar la estructura tisular miocárdica (leves incrementos de CK y más recientemente la elevación de troponina T) se ha observado un mayor riesgo de infarto y/o muerte en la etapa intrahospitalaria. La troponina T es una proteína contráctil del músculo cardíaco que normalmente no se encuentra en sangre, y su presencia es un marcador sensible y específico de necrosis miocárdica. (11-13)

Nuestro objetivo fue evaluar si la exploración conjunta y simultánea de variables clínicas y de marcadores de actividad inflamatoria, función endotelial, actividad trombotica/fibrinolítica y lesión tisular inicial en una población consecutiva puede colaborar en la interpretación fisiopatológica y en la caracterización del riesgo clínico. Paralelamente a su valor clínico individual, los marcadores podrían perfeccionar la interpretación de las variables clínicas y electrocardiográficas para detectar los pacientes con mayor riesgo de evolución complicada en la fase hospitalaria de la angina inestable.

MATERIAL Y METODO

Población

Se desarrolló un estudio multicéntrico prospectivo que comenzó en febrero de 1995 y finalizó en octubre de 1995. Se incluyeron 90 pacientes en 8 centros de Capital Federal (ver Apéndice), con diagnóstico de angina inestable, a los que se les realizó una extracción de sangre en el momento de ingreso a la unidad coronaria, previo a toda medicación y luego a la 8, 12 y 24 horas de internación. Como grupo control se estudiaron 15 voluntarios sanos, 9 mujeres y 6 hombres, con una edad media de 49 ± 12 años.

Criterios de inclusión

—Angina de reposo en las últimas 24 horas:

a) Con cambios electrocardiográficos intradolor o evolutivos en las últimas 24 horas.

b) Sin cambios electrocardiográficos, con cardiopatía isquémica conocida (infarto previo, angioplastia coronaria, cirugía de revascularización o cinecoronariografía con lesiones significativas o prueba de isquemia positiva).

Criterios de exclusión

—Angina posinfarto (menos de 30 días).

—Pacientes con angor secundario o de causa extracardíaca (taquiarritmia, anemia, hipertiroidismo, etc.).

—Pacientes derivados para angioplastia o cirugía programada.

—Otras cardiopatías que pudieran interferir en la evolución (valvulopatías, miocardiopatías, etc.).

—Enfermedades con intercurencia inflamatoria o neoplasias asociadas a respuesta inflamatoria de fase aguda.

—Evidencias de fenómenos trombóticos.

—Pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante.

—Pacientes con valores de CPK mayores a los normales para cada institución.

Registro de la evolución clínica

—Recolección de datos en la historia clínica diseñada, registrando en todos los pacientes las variables de presentación clínica, antecedentes, factores de riesgo, evolución diaria, terapéuticas farmacológicas o de revascularización, el desarrollo de eventos clínicos (angina recurrente, refractaria, infarto y/o muerte y necesidad de revascularización de urgencia).

—Se solicitaron electrocardiogramas de ingreso y del alta y trazados adicionales en caso de recurrencia isquémica o en aquellos que desarrollaron infarto.

Extracción de muestras

La extracción de sangre fue realizada siempre por el mismo técnico, mediante punción de la vena antecubital, cuidándose especialmente que no hubiese contaminación tisular y colocando el manguito de compresión por no más de 60 segundos. Para evitar toda contaminación tisular se utilizó el método de la doble jeringa, descartándose la muestra de la primera jeringa y utilizando la segunda para los estudios de hemostasia. La muestra extraída incorrectamente, que hiciera presumir contaminación o activación, era descartada.

La sangre se recogió en tubos de plástico conteniendo citrato de sodio 0,11 M a dos pH, 7,0 y 4,3 (9 partes de sangre para una parte de citrato). El citrato de pH 4,3 se obtuvo acidificando el citrato de sodio

con ácido cítrico. Este citrato de pH ácido se utilizó para evitar la complejación *in vitro* del PAI-1 con el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y el u-PA y se empleó para recoger las muestras donde luego se midió el PAI-1 funcional y el complejo t-PA/PAI-1. Las muestras se colocaron a 4°C y antes de las dos horas se centrifugaron a 15°C durante 15 minutos a 2.000 g. Las muestras de suero se obtuvieron a partir de 2 ml de sangre incubada durante una hora a 37°C y centrifugada durante 10 minutos a 1.500 g. El plasma pobre en plaquetas y el suero se guardaron en alícuotas en tubos plásticos y se congelaron a -25°C hasta la realización de las pruebas de laboratorio. En las muestras basal, 8 y 16 horas se realizaron todas las determinaciones que se detallan a continuación. La muestra de las 24 horas se utilizó para la determinación sérica de PCR y troponina T (TnT) solamente.

Determinaciones bioquímicas

1) *Fibrinógeno*: la determinación funcional de fibrinógeno se realizó por el método de Clauss, con el equipo Fibrin-Prest de Diagnóstica Stago, en las muestras de sangre recientemente extraídas. Los resultados están expresados en mg/dl.

2) *Productos de degradación de fibrina entrecruzada*: el dímero D (D-DI) se midió por enzimoimmunoensayo con el equipo Asserachrom D-DI de Diagnóstica Stago. El anticuerpo monoclonal anti-D-DI humano (Ac 1) unido a la fase sólida reacciona con los epítopes específicos del D-DI de la muestra. Luego un anticuerpo policlonal antifragmentado D (Ac 2) con peroxidasa unida reacciona con los determinantes antigénicos del D-DI capturado por la fase sólida. La peroxidasa unida revela su actividad sobre un sustrato ortofenilendiamina en presencia de peróxido de hidrógeno. La intensidad de color es directamente proporcional a la concentración de D-DI presente inicialmente en el plasma. Los resultados están expresados en ng/ml.

3) *Complejo antitrombina III-proteasas (ATM)*: se midió por enzimoimmunoensayo con el Asserachrom ATM, Diagnóstica Stago, que dosa el complejo formado por la antitrombina III modificada (ATM) con las serino proteasas (Ia, Xa, XIa y IIa). El Ac 1 es un monoclonal específico para ATM, el Ac 2 es un anti-ATIII específico dirigido contra otros determinantes antigénicos de la ATIII. Los resultados están expresados en ng/ml.

4) *Activador tisular del plasminógeno (tPA)*: la determinación del tPA total circulante se realizó por enzimoimmunoensayo con el Asserachrom tPA que dosa tanto al tPA libre de 1 y 2 cadenas como el tPA complejo con PAI-1. El Ac 1 es un monoclonal anti-tPA humano y el Ac 2 es un monoclonal anti-tPA dirigido contra determinantes antigénicos diferentes a los del Ac 1. Los resultados están expresados en ng/ml.

5) *Inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1)*: se midió el PAI-1 total circulante por enzoinmunoensayo con el Asserachrom PAI-1, Diagnóstica Stago, que dosa al PAI-1 libre unido o no a vitronectina y PAI-1 complejado con tPA. El Ac es un monoclonal anti-PAI-1 humano y el Ac 2 es un monoclonal anti-PAI-1 dirigido contra determinantes antigénicos diferentes a los del Ac 1. Los resultados están expresados en ng/ml.

6) *Complejo tPA/PAI-1*: se determinó por enzoinmunoensayo con el Asserachrom tPA/PAI-1, Diagnóstica Stago, que emplea un Ac 1 monoclonal anti-tPA y un Ac 2 monoclonal anti-PAI-1. Los resultados están expresados en ng/ml.

7) *PAI-1 funcional (PAIF)*: se dosificó por el método de sustratos cromogénicos con el equipo Stachrom PAI-1, Diagnóstica Stago. El PAI-1 presente en la muestra reacciona con una cantidad conocida de uroquinasa, luego la uroquinasa residual actúa sobre plasminógeno agregado, en presencia de alfa 2 antiplasmina y alfa 2 macroglobulina. Se determina la actividad amidolítica de la plasmina generada sobre un sustrato cromogénico. Los resultados están expresados en ng/ml.

8) *PCR sérica*: se realizó la determinación inmunoturbidimétrica con el equipo TINA-QUANT CRP, Boehringer Mannheim, en el que un anticuerpo anti-PCR humano reacciona con la PCR presente en el suero y se cuantifica por turbidimetría. La curva de calibración se realizó con sueros de calibración líquidos: C.f.a.s. proteínas, y se emplearon sueros controles, ambos de la firma Boehringer Mannheim. Los resultados están expresados en mg/dl.

9) *TnT*: se determinó por enzoinmunoensayo en tubo, empleando la técnica de la estreptavidina con el ELISA-Troponin T de Boehringer Mannheim. La estreptavidina pegada al tubo reacciona con la biotina de un anticuerpo: anti-TnT biotinilado que, además, reacciona con la TnT presente en el suero. Esta técnica *sandwich* se completa con el agregado de un Ac 2 anti-TnT conjugado con peroxidasa. Se determina el desarrollo del color. Los resultados están expresados en ng/ml.

Puntos finales (eventos clínicos)

Se consideraron como eventos las siguientes circunstancias clínicas:

a) Angina recurrente o equivalente

Se consideró como tal todo episodio de reposo, posterior al ingreso, que cumplía al menos uno de los criterios siguientes:

1) Angor con cambios electrocardiográficos intradolor.

2) Angor con repercusión hemodinámica (signos de bajo gasto cardíaco o de hipertensión venocapilar).

3) Angor que motivara una indicación de intervención de urgencia a juicio del médico tratante.

4) Descompensación hemodinámica con cambios electrocardiográficos aún en ausencia de angina de pecho.

b) Angina refractaria o equivalente

Recurrencia de angina que cumplía uno de los criterios enunciados para angina secundaria (anemia, etc.), luego de la instauración de tratamiento completo.

Se consideró tratamiento completo la suma de:

1) Aspirina y/o heparina intravenosa.

2) Nitroglicerina parenteral.

3) Tratamiento combinado de betabloqueantes y/o bloqueantes cálcicos, que mantuviera la presión en niveles normales y la frecuencia cardíaca menor de 70 por minuto antes o entre los episodios, o que otros motivos impidieran la utilización de dosis mayores (asma bronquial, o hipersensibilidad, prolongación del PR, etc.). El médico tratante podía considerar al tratamiento como completo aún sin utilizar alguno de los fármacos cuanto éstos implicaban riesgo adicional (ejemplo: hemorragia digestiva reciente para heparina o aspirina).

c) Infarto

Se diagnosticó con la presencia de dos de los tres criterios clásicos: dolor prolongado, duplicación de los niveles de CK y aparición de ondas Q en dos o más derivaciones contiguas.

d) Muerte

Se analizó tanto la muerte espontánea como la relacionada con infarto o con procedimientos invasivos durante la internación.

e) Evento combinado de evolución desfavorable

Se consideró en forma conjunta la presencia de angina recurrente o refractaria, revascularización de urgencia, infarto o muerte en la primera semana. Este evento combinado se tomó como criterio central para el análisis de la implicancia clínica de los marcadores.

Análisis de los resultados

Tuvo por objetivo analizar si existió asociación estadísticamente significativa entre la aparición de eventos en la evolución de los pacientes y los valores de los marcadores considerados (troponina, parámetros de hemostasia y actividad inflamatoria), así como los diversos datos clínicos (distancia al último dolor, su duración, cambios ECG, número de episodios recientes).

Con este fin se consideraron los marcadores en distintas formas:

1) Por atributos de nivel normal o patológico, con las pruebas de chi cuadrado y los correspondientes

Tabla 1
Características de la población y variables de ingreso

	n: 90 pacientes	%
Edad	65 ± 11	
Sexo masculino	59	65,6
Nº episodios últimas 24 horas	1,8 ± 1	
Episodio más prolongado	mediana 20'	
Respuesta a nitritos		
buena	35	44,0
mala	5	6,3
no probó	38	49,0
Angina de reposo	71/80	89,0
Disnea	13/81	16,0
Intervalo dolor admisión hospitalaria	mediana 2 horas	
ECG intradolor	44/81	54,3
Con alteraciones ECG	58	64,4
Supra o infradesnivel ST	33/58	57,0
Cambios de las ondas T	25	43,0
Angina previa	62/82	75,6
Angina de reciente comienzo	62/82	75,6
Angina progresiva	22/82	24,5
Clasificación de Braunwald		
IB	9/80	11,3
IIIB	71/80	88,7
Infarto previo	29/88	33,0
Cirugía previa	15/88	17,0
Coronariografía previa	27/88	30,7
Angioplastia	7/87	8,0
Factor desencadenante	6/81	7,4
Colesterol	43/79	54,4
Tabaquismo	26/81	32,1
Diabetes	19	21,0
Betabloqueantes	37	41,0
Aspirina previa	38	42,0

odds ratios con intervalo de confianza del 95%.

2) Por valores originales cuantitativos de cada marcador, con prueba de "t", o bien no paramétrica, según correspondiera.

3) Curva ROC con valores de sensibilidad y especificidad de distintos niveles de corte.

4) Combinaciones de TnT y PRC: ambas elevadas, solamente la TnT, solamente la PRC, o bien ambas normales, con las pruebas indicadas en el ítem 1.

5) Análisis multivariado con regresión de riesgos proporcionales de Cox, expresando el valor pronóstico correspondiente a cada covariado independiente como riesgo relativo ajustado y su correspondiente intervalo de confianza de 95%.

Los datos se ingresaron por duplicado en bases EPI-INFO preparadas por el Comité de Investigación. El análisis estadístico se efectuó con los programas Statistica for Windows (versión 3.1) y EPI-INFO6, mediante el software EPISTAT (versión 5.0, 1995) de la Sociedad Argentina de Cardiología.

RESULTADOS

Características de la población. Evolución clínica

Se incluyeron 90 pacientes con una edad prome-

Tabla 2
Evolución intrahospitalaria

	n	%
Angina recurrente	18	20,0
Angina refractaria	9	10,0
Infarto	5	5,0
Revascularización	11	12,2
Muerte	1	1,1
Evento combinado	25	27,8

dio de 65 años. En la Tabla 1 se expone una serie de variables clínicas y de actividad del cuadro anginoso. Tomado como grupo, se trataba de pacientes con angina de reposo activa, 90% en el grupo de Braunwald IIIb, con muchos antecedentes de coronariopatía. En la evolución intrahospitalaria durante la primera semana (Tabla 2) se verificó evolución desfavorable, expresada por el llamado "evento combinado" en el 27,8% de los pacientes. De los cinco infartos diagnosticados, 3 fueron reclasificados por el comité de eventos como infartos de ingreso, es decir, pacientes que sin reiterar dolor elevaron las enzimas en las primeras 24 horas.

Análisis de los marcadores de acuerdo con los niveles plasmáticos

a) Niveles de los marcadores al ingreso en la angina inestable y su comparación con la población normal tomada como control

Los marcadores tuvieron niveles más elevados en los pacientes con angina inestable que en la población normal, con excepción del ATM (Tabla 3). Dado que la distribución de los valores no fue gaussiana, la prueba utilizada para la comparación fue no paramétrica (Mann-Whitney). En la población normal no existieron niveles dosables de TnT, por lo que no pudo compararse estadísticamente con los pacientes con angina inestable, aunque la diferencia es obvia.

Tabla 3
Comparación entre los niveles plasmáticos en la angina inestable y la población control

	Angina inestable (n: 90)	Grupo control (n: 15)	Nivel de p
Proteína C reactiva*	1,05 ± 1,91	0,186 ± 0,123	0,0001
Fibrinógeno*	369 ± 104	294 ± 35	0,003
PAI antigénico**	53,8 ± 26	27 ± 14	0,006
tPA**	9,37 ± 6,23	6,5 ± 4,72	0,02
Complejo tPA/PAI**	4,08 ± 3,6	2,33 ± 1,327	0,006
D-Dímero**	604 ± 335	320 ± 120	0,0008
ATM**	29 ± 18	28,4 ± 26,8	NS
Troponina T**	0,16 ± 0,43	0	...

Los resultados se expresan: *: mg/dl **: ng/ml.

Tabla 4
Resultados globales. Promedios (medias aritméticas y medianas) de los marcadores hematológicos

Variables	Media aritmética ± DS () Mediana		
	Basal	8 Horas	16 Horas
Proteína C	1,05 ± 1,91 (0,38)	1,22 ± 2,02 (0,50)	1,21 ± 1,62 (0,64)
Troponina	0,16 ± 0,43 (0,01)	0,29 ± 0,81 (0,01)	0,37 ± 1,18 (0,01)
PAIF	10,82 ± 6,18 (9,45)	11,95 ± 7,04 (9,7)	10,86 ± 6,64 (9,10)
tPA	9,37 ± 6,23 (7,8)	10,66 ± 6,27 (9,60)	12,52 ± 7,50 (11,10)
PAI	53,86 ± 26,9 (51)	41,60 ± 23,8 (38)	40,98 ± 22,1 (37,2)
tPAP	4,08 ± 3,64 (3,20)	4,78 ± 3,31 (4)	5,84 ± 4,14 (4,80)
D-Dímero	604,7 ± 335,5 (540)	572,8 ± 322 (520)	537,4 ± 316,4 (480)
Fibrinógeno	368,9 ± 104,1 (347,5)	367 ± 105 (337,5)	365,2 ± 101,0 (340)
ATM	29,03 ± 18,56 (24,5)	27,71 ± 17,5 (22)	26,71 ± 15,22 (20)

b) Niveles al ingreso y evolución en las primeras 24 horas

En la Tabla 4 se describen los resultados generales de todas las determinaciones realizadas de los marcadores hematológicos (medias aritméticas y medianas). Se incluyen las medianas debido a que,

ante la distribución no gaussiana de los valores hallados, el valor de la media y del desvío estándar no es suficientemente descriptivo de la población. Tomando como ejemplo la TnT, más de la mitad de la población no tenía prácticamente niveles dosables

Tabla 5
Resultados globales de los marcadores hematológicos, agrupados de acuerdo con la presencia o no de eventos clínicos intrahospitalarios

Variables	EVENTO		Valor de p
	Evento sí (n: 25)	Evento no (n: 65)	
Edad	65,7 ± 12,8	64,6 ± 12,8	0,669 NS*
Hombres	19	40	
Mujeres	6	25	0,296 NS#
Proteína C basal	1,09 ± 1,48	1,03 ± 2,06	0,082 NS
Proteína C 8 horas	1,38 ± 1,90	1,16 ± 2,08	0,072 NS
Proteína C 16 horas	1,41 ± 1,78	1,13 ± 1,56	0,175 NS
Troponina basal	0,19 ± 0,39	0,15 ± 0,45	0,069 NS
Troponina 8 horas	0,48 ± 1,22	0,21 ± 0,58	< 0,019
Troponina 16 horas	0,76 ± 2,03	0,21 ± 0,57	< 0,0039
PAIF basal	11,95 ± 6,45	10,39 ± 6,06	0,252 NS
PAIF 8 horas	13,92 ± 9,27	11,23 ± 5,89	0,465 NS
PAIF 16 horas	12,58 ± 8,24	10,20 ± 5,85	0,363 NS
tPA basal	8,89 ± 4,34	9,55 ± 6,85	0,828 NS
tPA 8 horas	10,06 ± 4,97	10,89 ± 6,73	0,843 NS
tPA 16 horas	14,39 ± 6,55	11,81 ± 7,76	0,057
PAI basal	63,79 ± 28,8	50,05 ± 25,3	0,053
PAI 8 horas	48,64 ± 28,1	38,89 ± 21,5	0,129 NS
PAI 16 horas	47,62 ± 19,9	38,42 ± 22,5	< 0,028
tPAP basal	3,85 ± 2,01	4,17 ± 4,10	0,381 NS
tPAP 8 horas	4,79 ± 2,77	4,78 ± 3,51	0,558 NS
tPAP 16 horas	7,18 ± 4,23	5,32 ± 4,01	< 0,042
D-Dímero basal	688,6 ± 350,0	572,5 ± 326,8	0,123 NS
D-Dímero 8 horas	604,6 ± 336,3	560,7 ± 318,2	0,662 NS
D-Dímero 16 horas	558,9 ± 343,4	529,1 ± 307,8	0,832 NS
Fibrinógeno basal	374,9 ± 96,20	366,6 ± 107,6	0,645 NS
Fibrinógeno 8 horas	365,1 ± 95,65	367,9 ± 109,2	0,878 NS
Fibrinógeno 16 horas	363,4 ± 89,20	365,9 ± 106,0	0,718 NS
ATM basal	25,96 ± 17,96	30,21 ± 18,79	0,289 NS
ATM 8 horas	24,64 ± 16,03	28,89 ± 18,06	0,289 NS
ATM 16 horas	22,64 ± 12,91	28,28 ± 15,83	0,119 NS

* Prueba t. # Chi cuadrado. Restantes: Prueba Mann-Whitney.

Tabla 6
Resultados globales con los valores mínimos y máximos de las determinaciones hematológicas, agrupados de acuerdo con la presencia o no de eventos clínicos

Variables	EVENTO	
	Evento sí mínimo - máximo	Evento no mínimo - máximo
Proteína C basal	0,08 - 7,23	0,00 - 9,64
Proteína C 8 horas	0,13 - 9,30	0,00 - 2,85
Proteína C 16 horas	0,20 - 8,28	0,00 - 3,39
Troponina basal	0,00 - 1,70	0,00 - 2,85
Troponina 8 horas	0,00 - 5,84	0,00 - 3,64
Troponina 16 horas	0,00 - 9,87	0,00 - 3,39
PAIF basal	2,30 - 30,2	0,40 - 29,9
PAIF 8 horas	2,20 - 40,3	1,30 - 27,8
PAIF 16 horas	2,50 - 39,5	0,00 - 25,5
tPA basal	3,00 - 22,0	1,00 - 34,0
tPA 8 horas	2,90 - 22,5	1,70 - 32,0
tPA 16 horas	2,50 - 39,5	0,00 - 36,0
PAI basal	18,00 - 120,0	7,50 - 105,0
PAI 8 horas	3,60 - 135,0	3,60 - 105,0
PAI 16 horas	10,50 - 95,00	3,20 - 105,5
tPAP basal	1,00 - 9,50	1,00 - 20,0
tPAP 8 horas	1,00 - 11,0	0,80 - 19,0
tPAP 16 horas	1,00 - 14,0	1,00 - 21,0
D-Dímero basal	36,0 - 1.300,0	60,0 - 1.350,0
D-Dímero 8 horas	4,50 - 1.250,0	38,0 - 1.250,0
D-Dímero 16 horas	10,0 - 1.250,0	24,0 - 1.100,0
Fibrinógeno basal	230,0 - 596,0	194,0 - 640,0
Fibrinógeno 8 horas	220,0 - 590,0	169,0 - 670,0
Fibrinógeno 16 horas	190,0 - 513,0	159,0 - 670,0
ATM basal	4,00 - 80,0	4,00 - 82,0
ATM 8 horas	4,00 - 70,0	4,00 - 95,0
ATM 16 horas	2,00 - 60,0	5,00 - 68,0

(0,01), pero la media es mucho mayor por estar influenciada por los valores máximos en los pacientes con niveles elevados.

c) Relación entre los niveles al ingreso y en las primeras 24 horas con la evolución clínica. Análisis univariado y multivariado

Al comparar en la Tabla 5 el grupo que desarrolló evolución desfavorable (evento combinado) frente a los pacientes que tuvieron buena evolución clínica, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de TnT a las 8 y 16 horas, en los de PAI a las 16 horas y en el complejo TPA/PAI a las 16 horas, con niveles muy próximos a la significación en la PCR basal y 8 horas, TnT basal y PAI basal.

Los resultados generales, con los valores mínimos y máximos agrupados de acuerdo con la presencia de eventos clínicos, se resumen en la Tabla 6.

En el análisis multivariado (regresión logística) para el desarrollo del primer evento clínico, ajustados los datos para las determinaciones hematológicas basales, el PAI fue el único marcador hematológico que mostró valor independiente (Tabla 7). Ajustados a las 8 horas del ingreso para el desarrollo del primer evento clínico, los marcadores fueron: el PAI, el TPA y la TnT (Tabla 8). Ajustados a las 16 horas del ingreso para el desarrollo del primer evento clínico, los marcadores con valor independiente fueron: el PAI, el ATM y la TnT (Tabla 9).

d) Curvas evolutivas de niveles plasmáticos y evolución desfavorable

El análisis de las curvas de evolución de las determinaciones hematológicas en función del tiempo, agrupadas de acuerdo con el desarrollo o no de evolución desfavorable intrahospitalaria (Figura 1) mostró: 1) TnT: diferencias significativas a las 8 y 16 horas; 2) PAI: diferencias significativas en los datos

Tabla 7
Análisis multivariado (coeficiente de regresión para el desarrollo del primer evento clínico) ajustado para las determinaciones hematológicas basales

Variable	Coefficiente de regresión	Riesgo hacia	Código	RR ajustado	Lím. conf. 95%
PAI basal	0,0193 ± 0,0084 p < 0,025	Mayor valor	Continua	1,02	1,003-1,04

El valor de RR (Riesgo relativo) indica el aumento del riesgo por unidad de aumento de la variable.

Variables no significativas (siempre determinaciones basales)

Proteína C	0,0017 ± 0,143	t = 0,012 NS
Troponina	0,361 ± 0,509	t = 0,708 NS
PAIF	-0,0015 ± 0,040	t = 0,038 NS
TPA	-0,0323 ± 0,073	t = 0,437 NS
tPAP	-0,0304 ± 0,148	t = 0,206 NS
D-Dímero	0,0096 ± 0,0006	t = 1,554 NS
Fibrinógeno	0,0018 ± 0,0022	t = 0,802 NS
ATM	-0,0177 ± 0,013	t = 1,302 NS

Tabla 8
Análisis multivariado (coeficiente de regresión para el desarrollo del primer evento clínico)
ajustado para las determinaciones a las 8 horas del ingreso

Variables	Coefficiente de regresión	Riesgo hacia	Código	RR ajustado	Lím. conf. 95%
Troponina 8 hs	0,387 ± 0,186 p < 0,05	Mayor valor	Continua	1,47	1,02-2,12
PAI 8 hs	0,020 ± 0,008 p < 0,025	Mayor valor	Continua	1,02	1,004 - 1,04
tPA 8 hs	-0,060 ± 0,037 p = 0,180	Menor valor	Continua	1,06	0,99-1,04

El valor de RR (riesgo relativo) indica el aumento del riesgo por unidad de aumento de la variable.
tPA-8 horas es incluido en el modelo, a pesar de su no significación, para mantener el valor significativo de las otras dos.

Variables significativas (siempre determinaciones a las 8 horas)

Proteína C	-0,016 ± 0,117	t = 0,137 NS
PAIF	0,012 ± 0,045	t = 0,264 NS
tPAP	0,082 ± 0,119	t = 0,686 NS
D-Dímero	0,0003 ± 0,0007	t = 0,491 NS
Fibrinógeno	0,0012 ± 0,0022	t = 0,578 NS
ATM	-0,0134 ± 0,013	t = 1,007 NS

basales y a las 16 horas; 3) tPA: con diferencias en el borde de la significación a las 16 horas; 4) complejo tPA/PAI: diferencias significativas a las 16 horas; 5) PCR: diferencia en el borde de la significación a las 8 horas. En las determinaciones del ATM, del PAIF, del D-DI y del fibrinógeno no observamos diferencias significativas.

Análisis de los marcadores categorizando los pacientes con niveles elevados o normales

a) Criterio convencional

Se efectuó un primer análisis agrupando a los pacientes en un grupo con valores elevados y otro con valores normales para cada parámetro, establecien-

Tabla 9
Análisis multivariado (coeficiente de regresión para el desarrollo del primer evento clínico)
ajustado para las determinaciones hematológicas a las 16 horas del ingreso

Variable	Coefficiente de regresión	Riesgo hacia	Código	RR ajustado	Lím. conf. 95%
Troponina 16 hs	0,209 ± 0,098 p < 0,05	Mayor valor	Continua	1,23	1,02-1,50
PAI 16 hs	0,016 ± 0,008 p < 0,05	Mayor valor	Continua	1,016	1,00-1,03
ATM 16 hs	-0,022 ± 0,016 p = 0,180	Menor valor	Continua	1,02	0,99-1,05

El valor de RR (riesgo relativo) indica el aumento del riesgo por unidad de aumento de la variable.
ATM es incluida en el modelo, a pesar de su no significación, para mantener el valor significativo de las otras dos

Variables no significativas (siempre determinaciones a las 16 horas)

Proteína C	-0,080 ± 0,183	t = 0,439 NS
PAIF	0,028 ± 0,032	t = 0,853 NS
tPA	0,079 ± 0,066	t = 1,196 NS
tPAP	0,170 ± 0,112	t = 1,513 NS
D-Dímero	0,0003 ± 0,0007	t = 0,177 NS
Fibrinógeno	0,00007 ± 0,0022	t = 1,645 NS
ATM	-0,0282 ± 0,017	t = 1,645 NS

Tabla 10
Categorización de la población con angina inestable en niveles elevados o normales y desarrollo de evolución desfavorable intrahospitalaria

	Nivel máximo normal	Pacientes con nivel elevado (%)	Odds para evolución desfavorable	Intervalo de confianza del 95%
Proteína C reactiva	0,432	39	1,8	0,6-5,5
Troponina T	0,1	16,7	1,3	0,3-5
PAI	55	45	1,7	0,6-5
tPA	15,9	11	0,2	0,1-2
tPA/PAI	4,9	26,6	1,4	0,5-4
D-Dímero	560	48	2,3	0,8-7
ATM	82	0	-	-
Fibrinógeno	364	31	0,8	0,3-2
Nivel de corte por curva ROC				
Proteína C reactiva	0,4	48	3	1,1-9
D-Dímero	850	30	3,3	1,1-10

do el valor límite en base a los resultados expresados en la Tabla 3 referidos al grupo control. Se consideró para cada valor la media sumándole dos veces el desvío estándar, con excepción de la TnT, para la que se consideró elevado por encima de 0,1 ng/ml. En la parte superior de la Tabla 10 se expresa el porcentaje de pacientes con niveles elevados de acuerdo con estos criterios y su relación con la evolución clínica.

En la tabla se observan tendencias a una evolución más complicada con niveles elevados de PCR, PAI y D-DI, aunque sin alcanzar significación estadística, y por el contrario tendencia a menor riesgo con niveles elevados de tPA.

b) De acuerdo al mejor punto de corte explorado por curvas ROC

Debido a la distribución asimétrica de los niveles plasmáticos, tanto en el grupo control como en los pacientes con angina inestable, el criterio convencional utilizado más arriba puede dar una información limitada. Se repitió el análisis categorizando a los pacientes en niveles normales o elevados de acuerdo con el mejor punto de corte obtenido a tra-

vés de la exploración de múltiples niveles respecto de su sensibilidad y especificidad a través de las curvas ROC. En la parte inferior de la Tabla 10 se expresan los valores de mejor punto de corte para D-DI y PCR que implican una diferencia significativa en la evolución. Divididos de acuerdo con 0,40 para PCR y 850 para D-DI, los pacientes con niveles elevados cursan con un riesgo de evolución desfavorable tres veces mayor. En la Figura 2 se exponen gráficamente las curvas ROC evaluadas, con sus respectivas áreas. Cabe remarcar que en algunas curvas, como las de D-DI y PCR, existe una deformación de la curva hacia un mejor valor pronóstico en determinado nivel de corte, mientras que por ejemplo con el PAI se observa una tendencia continua en todos los niveles pero sin acercarse al punto de mayor sensibilidad y especificidad.

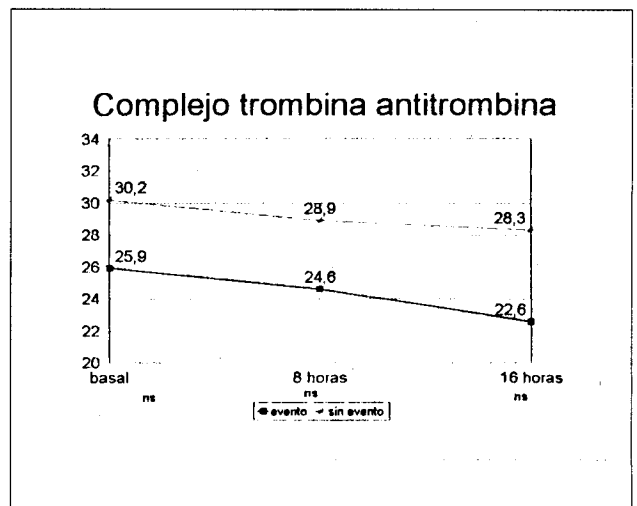
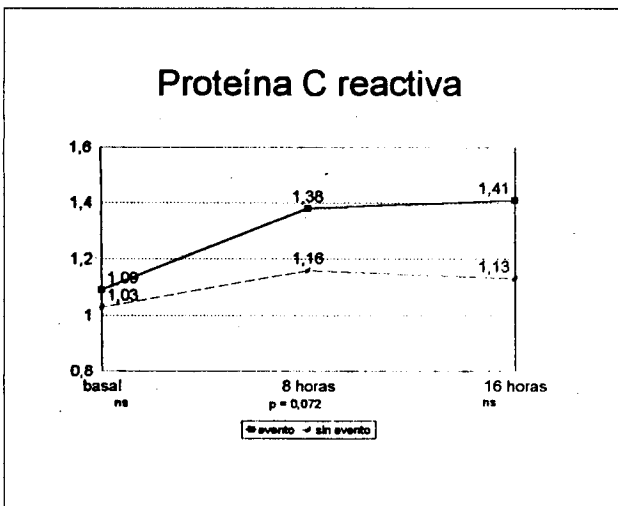
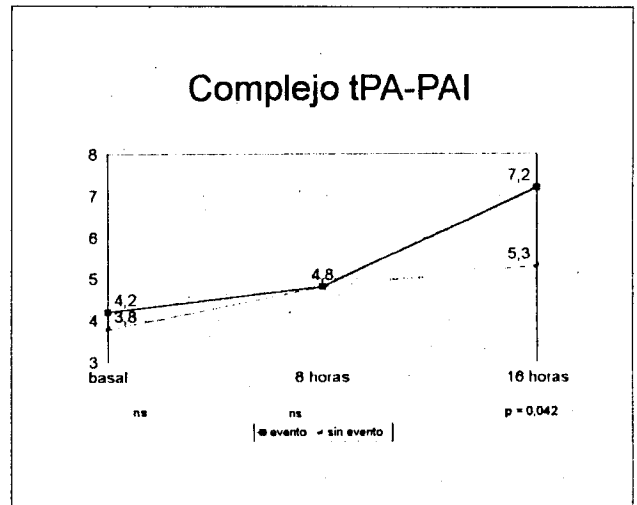
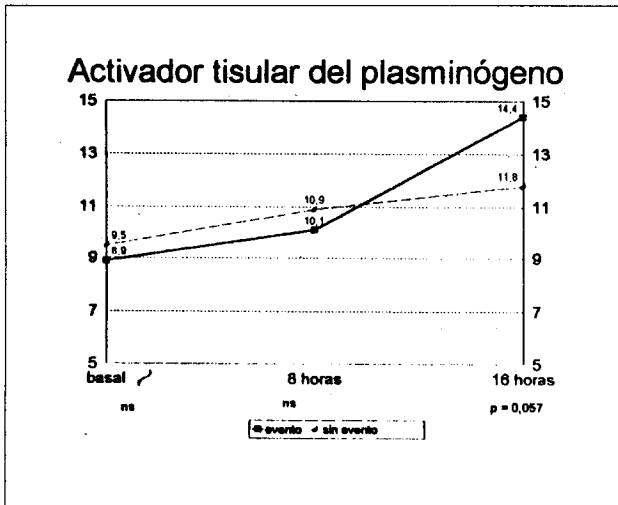
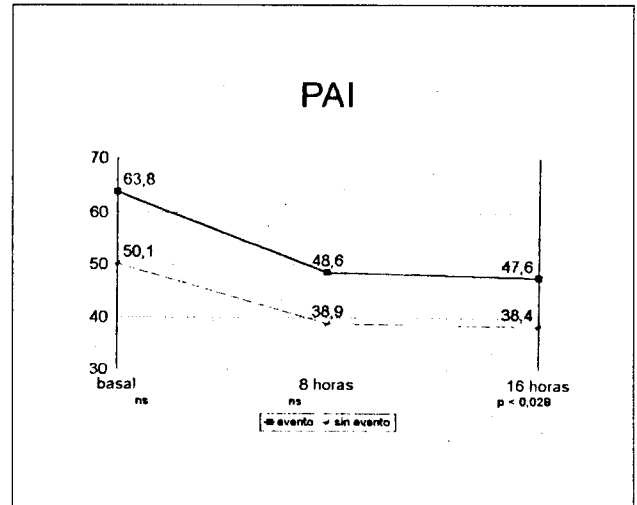
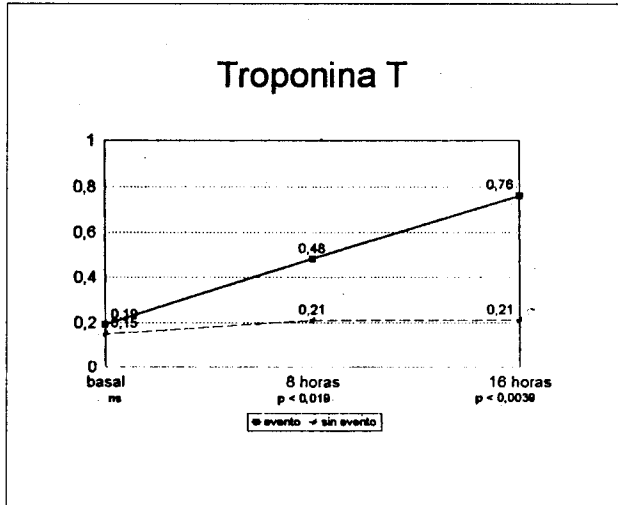
Relación entre PCR, TnT y PAI

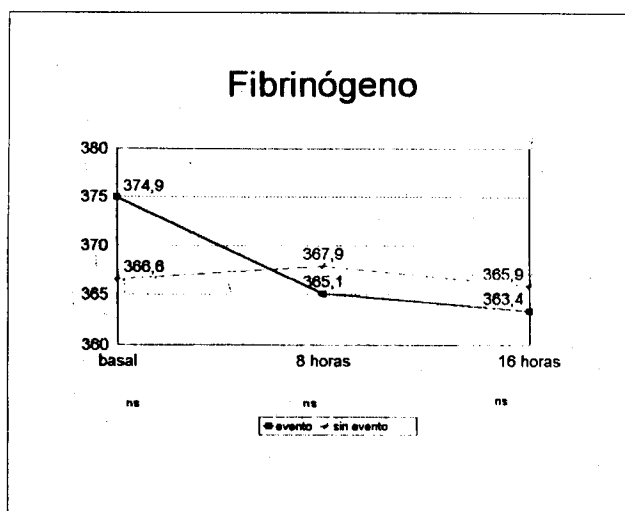
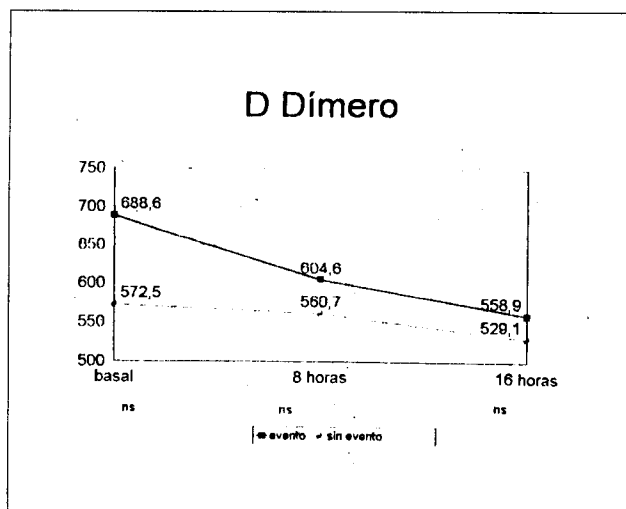
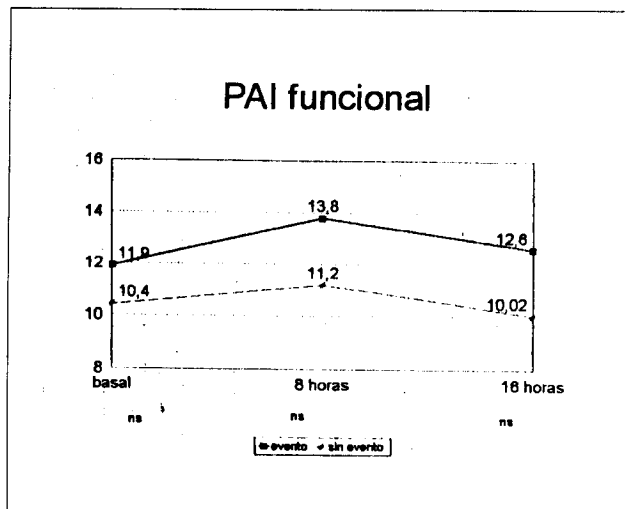
La relación entre PCR elevada y mayor recurrencia isquémica podría estar superpuesta a la información brindada por la TnT, siendo en este caso sólo una manifestación reactiva de un determinado nivel de lesión miocárdica. En nuestros pacientes, el

Tabla 11
Evolución clínica de los pacientes con PCR aumentada. Excluyendo a los que tienen troponina T elevada de 24 horas

	PCR aumentada (n: 30) (%)	PCR normal (n: 39) (%)	Odds ratio (95% IC)	p
Repetición de angina	11 (37)	7 (18)		NS
Angina recurrente	9 (21)	3 (8)	5 (1-27)	0,03
Angina refractaria	5 (17)	3 (8)		NS
Cambios ECG	7 (23)	3 (8)		NS
Revascularización	5 (17)	4 (10)		NS
Infarto	0 (0)	1 (2,6)		NS
Muerte	0 (0)	0 (0)		NS
Eventos combinados	10 (33)	5 (13)	3,4 (0,8-14)	0,04*

* p por Mantel-Haenszel.





hallazgo de TnT superior a 0,1 ng/ml en alguna de las cuatro determinaciones en las primeras 24 horas marcó efectivamente una tendencia a nivel mayor de PCR: *odds* de 2 (intervalo de confianza de 0,8-5,7). Para excluir esta interacción se repitió el análisis de la relación entre PCR y la evolución clínica, excluyendo a los pacientes que hubieran tenido TnT elevada en alguna de las determinaciones. En la Tabla 11 se observa que se mantiene el *odds* para angina recurrente y eventos combinados para el grupo con PCR elevada aún en esta subpoblación.

Los niveles de PAI se correlacionaron con mayor posibilidad de evento combinado. Dado que se ha postulado que el PAI se comporta como reactante inflamatorio de fase aguda, exploramos su relación con los niveles de PCR. Tanto el análisis de correlación y regresión: $r: -0,14$ (-0,38 a 0,11), así como la estratificación en terciles de niveles no mostraron correlación entre ambos parámetros. Sólo el 34,5% de los pacientes con el tercio superior de PCR tenía PAI elevado, y el porcentaje para el tercio inferior fue 33%, por lo que puede concluirse que en nuestros pacientes el PAI no tuvo un comportamiento paralelo al de la PCR.

TnT

Implicancias pronósticas y cambios electrocardiográficos

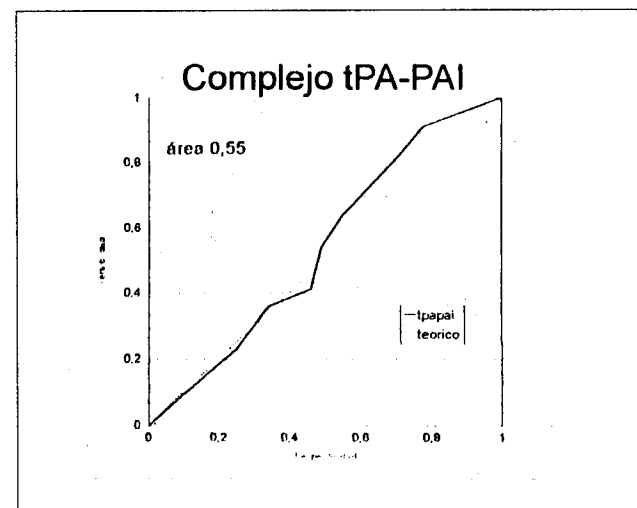
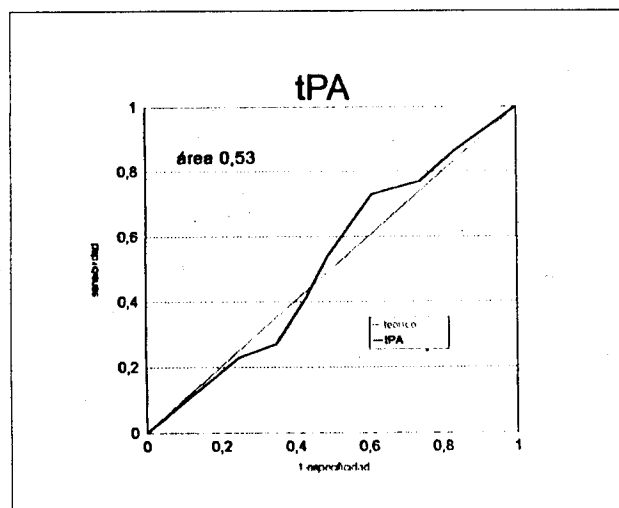
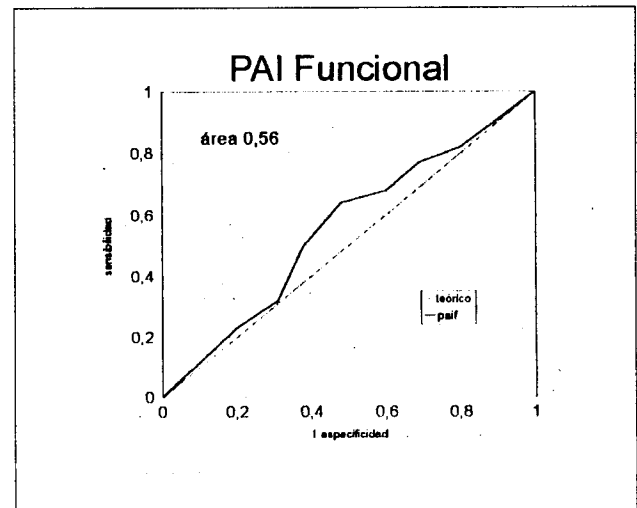
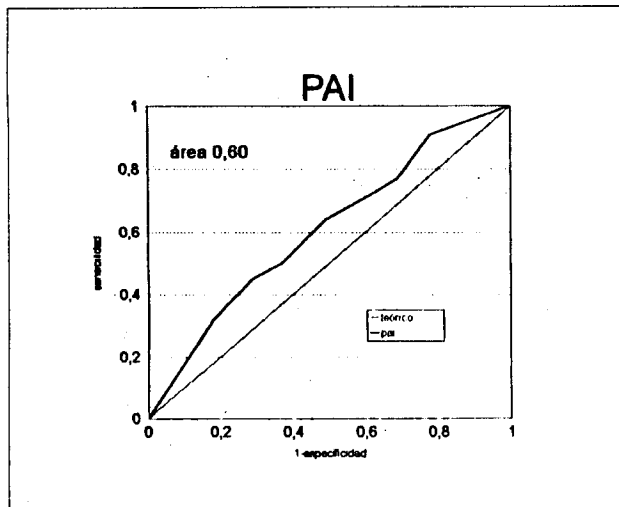
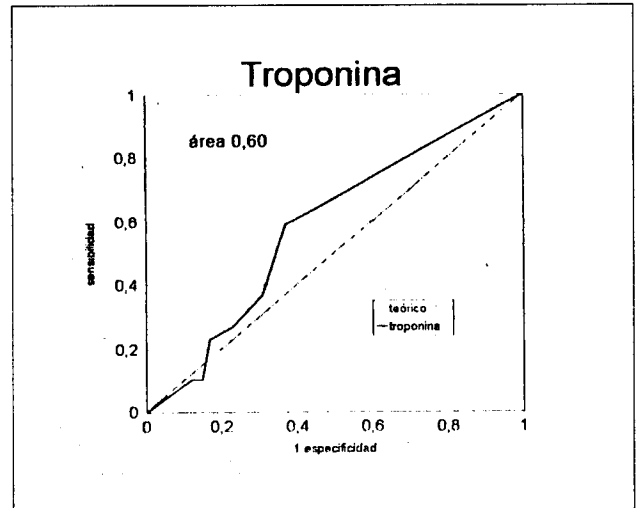
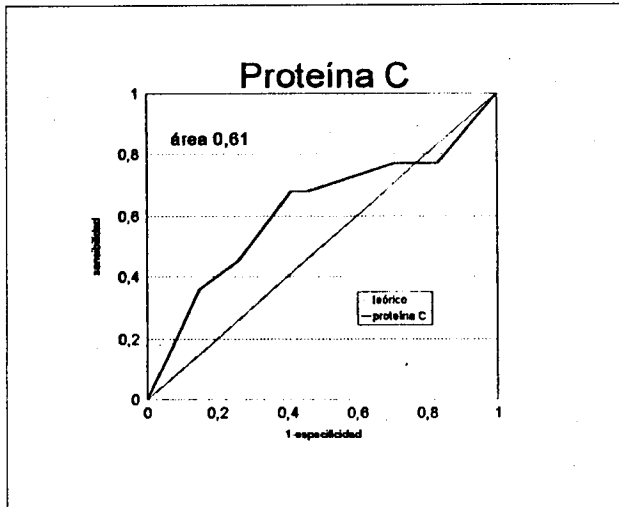
Para el análisis pronóstico se excluyeron los tres pacientes en los que se confirmó que al ingreso ya estaban cursando un infarto. Los tres casos tenían niveles dosables de TnT (0,06; 0,75 y 0,86 respectivamente).

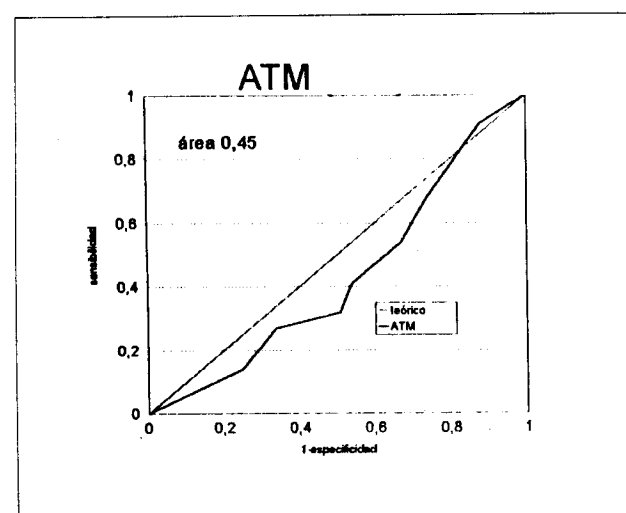
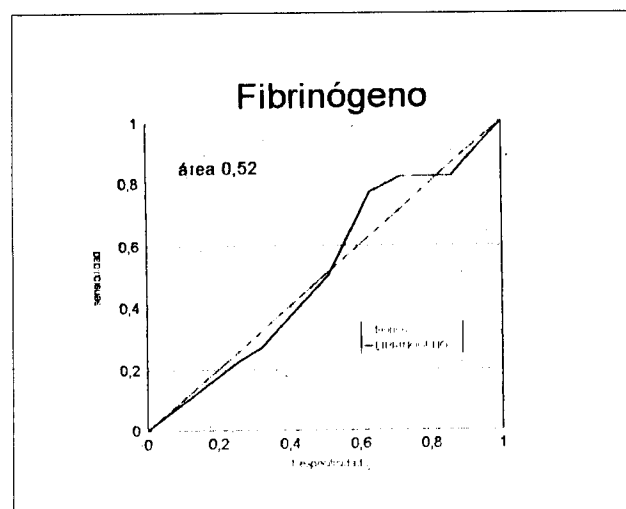
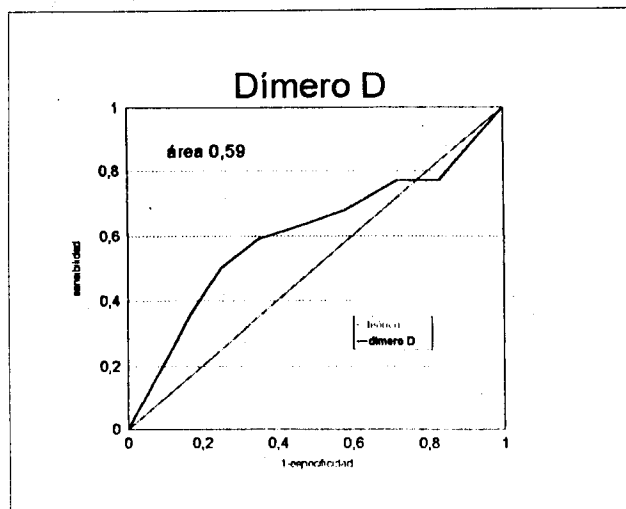
En los 87 pacientes restantes, la elevación del nivel de TnT en algún momento de las primeras 24 horas se confirmó en 30 pacientes (34,5%) con una tendencia a evolución desfavorable mayor: *odds* 2,4 (0,8-2,42). En los 32 pacientes sin cambios electrocardiográficos esta tendencia no se mantuvo, pero en el grupo de 55 pacientes con cambios, la incidencia de evolución desfavorable con TnT elevada fue de 11/22 (50%) contra 6/33 (18%) en ausencia de dicha elevación, *odds* para evento 4,5, intervalo de confianza de 1,1 a 18.

DISCUSION

La angina inestable refleja una compleja situación evolutiva de la enfermedad aterosclerótica coronaria, en la que sobre una placa accidentada confluyen variadas circunstancias basales y de respuesta fisiopatológica que influirán sobre su evolución ulterior. (14) Nuestros resultados confirman la alta prevalencia con que se manifiestan en sangre los marcadores

Fig. 1. [Págs.10 y 11]. Curvas de las determinaciones comparando los grupos con y sin evento clínico intrahospitalario.





de alteraciones de la actividad trombogénica-trombolítica, de inflamación y de lesión miocárdica mínima. Aunque se ha explorado la confluencia de diferentes marcadores en series previas, en su mayoría el número de pacientes ha sido muy reducido y en ninguna de ellas se han correlacionado las variables de alteración hemostática con PCR y TnT. La riqueza de los hallazgos en nuestros pacientes, con implicancias fisiopatológicas y clínicas relevantes, serán discutidos inicialmente analizando los resultados de cada marcador en el caso de la PCR, PAI, TnT y D-DI, que son los que mayor información han aportado, para luego confluir en una visión general y unificada del cuadro.

Proteína C reactiva

Nuestro estudio confirma que los niveles plasmáticos de PCR están elevados en pacientes con angina inestable. En las observaciones de B. C. Berck y colaboradores se encontró elevación de PCR en el 90% de la población con angina inestable. (15) La mitad de nuestros pacientes tenían niveles elevados considerando un valor superior o igual a 0,40 mg/dl, que representa un valor de la media sumando 1,85 desvíos estándar de lo obtenido en el grupo control normal y el porcentaje se elevó al 65% en el subgrupo con cambios electrocardiográficos. Estos hallazgos son similares a los publicados por Giovanna Liuzzo y colaboradores. (10) La PCR comienza a elevarse a las 6 horas de comenzado el estímulo inflamatorio con una vida media de 19 horas. (16) La prevalencia de pacientes con nivel elevado en las cuatro extracciones fue semejante, pero existió un incremento significativo entre el valor de ingreso y el de las 24 horas. Este incremento puede ser esperable, habida cuenta de que los pacientes fueron ingresados con una mediana de dos horas desde el último dolor y dadas las características de la curva de incremento. Aunque no fue expresado en los resultados, el grupo con PCR elevada no presen-

Fig. 2. [Págs. 12 y 13]. Curvas ROC para los marcadores analizados. El punto óptimo conceptual es el que más se acerca al vértice superior izquierdo: máxima sensibilidad y especificidad. Las curvas fueron construidas en cada uno de los marcadores estableciendo 7 puntos de corte en los valores correspondientes a los percentilos 20, 30, 40, 50, 60, 70 y 80. El azar está representado por la diagonal señalada como "teórico" y su área 0,50; cuanto más supere el marcador ese valor, mayor es su utilidad. Ninguno de los marcadores abarcó un área superior a 0,61. A pesar de que el área de PAI y proteína C reactiva son similares, en la proteína C existen puntos de la curva que se acercan más al óptimo, determinados como punto de corte. En forma similar, en la curva D-Dímero se observa que con niveles bajos del marcador (alta sensibilidad, escasa especificidad) la curva acompaña al azar, pero a partir de determinado nivel (percentilo 30), es decir, el 30% de la población con niveles más elevados, en este caso D-Dímero superior a 850, se alcanza una diferencia notable respecto del azar.

tó diferencias en cuanto a edad, antecedentes o factores de riesgo respecto del grupo con nivel normal. A pesar de su similitud clínica, el grupo con nivel elevado presentó mayor incidencia de eventos, en particular recurrencia de síntomas. Giovanna Liuzzo y colaboradores encontraron una sensibilidad del 90%, que llega al 100% cuando consideran todas las extracciones. Estas diferencias se deben probablemente a la diferente prevalencia de eventos entre las dos poblaciones analizadas. El grupo italiano tiene una prevalencia de eventos del 65%, contra el nuestro, que es de 27%. Dado que este último porcentaje se asemeja a los hallazgos en series extensas con angina inestable, es posible que nuestros resultados estén más cerca de la realidad con respecto a la aplicabilidad clínica. Un aspecto fisiopatológico de importancia fue establecer si el incremento de la PCR se debía al daño miocárdico o al accidente de placa. Para poder establecer el origen de esta elevación analizamos el comportamiento de la PCR restringiendo el análisis al grupo de pacientes con TnT normal en todo momento en las primeras 24 horas. Dada la sensibilidad elevada de la TnT para el daño miocárdico aunque sea mínimo, al excluir los pacientes con TnT elevada seleccionamos así un grupo donde la inflamación debía reflejar sólo la situación de la placa. Aunque la prevalencia de elevación de PCR en este grupo fue menor, su asociación con peor evolución clínica se mantuvo. Nuestros hallazgos indican que la PCR es un marcador tanto de lesión miocárdica como de actividad inflamatoria de la placa, en ambos casos marcando un mayor riesgo evolutivo. (17) El haber establecido un punto de corte a través de la curva ROC puede abrir la posibilidad de su utilización prospectiva en la caracterización del riesgo, dividiendo a los pacientes en grupos de riesgo en forma similar a la evaluación actual de la TnT.

D-Dímero

El D-DI constituye el principal producto resultante de la acción de la plasmina sobre la fibrina que forma parte de un trombo (*cross linked fibrin*). De tal manera marca el grado de actividad trombótica y fibrinolítica y por lo tanto puede ser útil reflejando trombosis activa en el contexto de un síndrome coronario agudo. (18) Para que se encuentren niveles de D-DI elevados debió existir un proceso trombótico sobre el que se produjo luego trombolisis espontánea. Su nivel inicial en el infarto con vaso ocluido puede ser normal, incrementándose marcadamente luego de la administración de trombolíticos. Es decir que sería un marcador de trombosis intermitente o lisis de trombo, fenómeno que podría esperarse con frecuencia en la angina inestable grave.

En la literatura se describen dos técnicas diferen-

tes para el dosaje: la primera, que usa un anticuerpo monoclonal que reconoce el fragmento D en la fibrina o el fibrinógeno (panespecífico); la segunda, que utiliza un anticuerpo monoclonal que reconoce específicamente el fragmento D presente solamente en la fibrina ("fibrino-específico"), siendo esta última técnica un reflejo mejor de la situación clínica y la que se utilizó en nuestro estudio. (19) La vida media es de 8 horas, por lo que en el contexto de un síndrome coronario agudo hay que tener en cuenta para su dosaje el tiempo transcurrido entre el evento clínico y la extracción de sangre. (18) Estas diferencias técnicas, así como el hecho de que las poblaciones exploradas han sido de número muy reducido, expliquen probablemente por qué los datos de la literatura acerca de D-DI en angina inestable son escasos y contradictorios. (18, 20-23) Nuestro trabajo es el más numeroso de la literatura de D-DI y angina inestable hasta la actualidad. En nuestra población, que constituye un grupo con angina inestable definida con criterios estrictos, observamos que un gran porcentaje de pacientes (48,3%) presentaba niveles de D-DI elevados en el momento del ingreso. Al construir la curva ROC se halló que el nivel mayor o menor a 850 ng/dl diferenciaba a dos grupos poblacionales. Así, el 30% de los pacientes que tenían niveles basales de D-DI superiores a 850 tuvieron tres veces más posibilidad de presentar evento clínico en la evolución que el grupo de pacientes con niveles inferiores a 850 ng/dl. Estas observaciones nos confirman el papel fisiopatológico del fenómeno de formación de trombosis y lisis en el síndrome coronario agudo. Tal vez los pacientes con mayores niveles de D-DI reflejan la severidad del fenómeno trombótico y la peor evolución clínica. El hecho de que al ingreso se verifiquen niveles muy aumentados en el tercio de la población que concentra mayores recurrencias clínicas, abre la posibilidad de su evaluación prospectiva para caracterizar pacientes con alto o bajo riesgo de acuerdo con un punto de corte.

Inhibidor del activador del plasminógeno

El PAI es el más importante de los inhibidores fisiológicos del sistema fibrinolítico. Es producido principalmente por las células endoteliales. Su actividad es rápidamente neutralizada por el tPA, con el que forma un complejo que puede inhibir la fibrinólisis al ocupar los sitios de unión de tPA en la molécula de fibrina.

En los pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica se ha encontrado un aumento del ARNm del PAI en comparación con la población control. (24) También se ha observado dos diferentes polimorfismos del genoma del PAI que se asociarían a un aumento del PAI plasmático, con mayor riesgo de complicaciones trombóticas. Existe un ritmo circadiano

para el PAI con valores más altos durante la mañana y más bajos durante la tarde, momento en que la actividad del tPA es máxima, pudiendo relacionarse con las variaciones de presentación de síndromes coronarios agudos. (25) En diferentes trabajos se ha observado un aumento de los niveles de PAI en pacientes con enfermedad coronaria, tanto en fase aguda como crónica. (22, 26-30) Estos datos podrían ser interpretados como indicadores de que el aumento del PAI en la enfermedad coronaria causa un deterioro de la respuesta fibrinolítica asociada con un aumento de los fenómenos trombóticos. (21, 31) Sin embargo, dado que el PAI es un reactante de fase aguda, su aumento podría asociarse a un accidente de placa más severo por un mecanismo inflamatorio. En nuestros pacientes, sin embargo, no evidenciamos ninguna relación de los niveles de PAI con la PCR, que sin duda refleja la actividad inflamatoria y por tanto es considerado un reactante de fase aguda. En esta población con angina inestable, los valores de PAI total fueron mayores que en la población control y fueron más elevados en los pacientes con evolución desfavorable y recurrencia isquémica. En el análisis multivariado, donde fueron considerados los otros marcadores bioquímicos, el PAI basal fue el mejor predictor para eventos. Sin embargo, cuando se construyó la curva ROC no se encontró un nivel de corte que permitiera identificar una población de mayor riesgo. Los datos sobre el comportamiento del PAI nos permiten una interesante comprensión de los mecanismos fisiopatológicos, ya que jugaría un papel como determinante de una disminución de la actividad fibrinolítica endógena. Este mecanismo estaría vinculado a la mala evolución clínica de los pacientes con mayores niveles de PAI y predominaría sobre su aparición como reactante de fase aguda, poco probable debido a la falta de correlación con la PCR. Queda sin embargo el interrogante del aporte individual en torno a la estratificación del riesgo en pacientes con angor inestable, debido a la dificultad en encontrar un nivel determinado que permita estratificar a los pacientes.

Troponina T

La TnT es una proteína reguladora del aparato contráctil cardíaco localizada principalmente en los filamentos finos de los miocitos y también en forma libre en cantidades escasas en el citosol. La TnT libre se libera al plasma ante una pérdida de la integridad de la membrana celular como la que ocasiona un episodio de isquemia severa reversible. Frente a una injuria irreversible se libera en forma prolongada aquella TnT ligada a los miofilamentos. Si bien no es una proteína exclusivamente cardíaca, mediante anticuerpos monoclonales se puede identificar la TnT miocárdica, altamente específica de

daño miocárdico. Se ha informado que la detección de TnT en la angina inestable tiene valor pronóstico a corto y a largo plazo, en tanto que su ausencia predice evolución clínica favorable. (11, 32) La prevalencia de TnT elevada en la angina inestable ha sido muy diferente en distintos trabajos. Esta variabilidad puede atribuirse a diferentes criterios de inclusión en los horarios de extracción de muestras de sangre o en los valores de corte de TnT. Nuestro estudio muestra que alrededor de una quinta parte de la población con angina inestable tiene TnT elevada al ingreso ($\geq 0,1 \mu\text{g/l}$). Esta cifra es coincidente con otro estudio que utilizó el mismo valor de corte y tuvo una prevalencia de pacientes con cambios electrocardiográficos similares: 64% para el nuestro y 77% en el de Wu y colaboradores. (32) En tanto que es menor a la informada por otros, probablemente debido a la inclusión de pacientes más graves. (33) En ese caso la prevalencia de cambios electrocardiográficos al ingreso fue del 99%.

Hamm y colaboradores analizaron un grupo de 109 pacientes con angina inestable, 84 de los cuales tenían angina de reposo (clase III de Braunwald) con cambios en el ECG en el 80%. (11) Se utilizó $0,2 \mu\text{g/l}$ como valor de corte para TnT y la prevalencia del resultado positivo fue de 39% en ese subgrupo. Se informó una asociación significativa con eventos intrahospitalarios, sin seguimiento posterior. En nuestra experiencia, la TnT elevada se asoció con una tendencia a evolucionar con recurrencia de síntomas en la etapa aguda, aunque por la baja tasa de eventos mayores no podemos afirmar su valor pronóstico en tal sentido. Cabe remarcar que tres de los cinco infartos confirmados durante la primera semana ya estaban cursando al ingreso y fueron detectados por niveles incrementados de troponina. Esto genera una superposición del valor diagnóstico y el pronóstico para la TnT en las primeras horas. Para evitar este aspecto, el grupo FRISC incluyó pacientes luego de haber descartado durante 24 horas un infarto, encontrando diferencias significativas para eventos mayores en el seguimiento alejado. (33) En una publicación reciente se observó que la TnT no agregó valor pronóstico a los cambios electrocardiográficos al ingreso. (34) En nuestra investigación, por lo contrario, tuvimos un número significativo de eventos intrahospitalarios en aquellos pacientes que al ingreso presentaban cambios ECG y desarrollaban elevación de la TnT durante las primeras 16 horas de internación. Este hallazgo también es coincidente con el del grupo FRISC. En este grupo particular se ha postulado una estrategia agresiva inicial, en base a lo referido en un análisis retrospectivo del estudio TIMI 3B, en el cual los pacientes con TnT elevada al ingreso tenían mejor evolución tratados precozmente en forma invasiva. (35) Por otro lado,

es importante destacar que aquellos con TnT negativa tuvieron igual evolución intrahospitalaria independientemente de los cambios ECG. El hallazgo de que la asociación entre cambios ECG al ingreso y TnT elevada en las primeras horas predice mayor recurrencia isquémica, indica probablemente que estos pacientes presentan placas "más inestables" como causa probable de microembolizaciones distales y consecuente daño miocárdico mínimo (microinfartos), sin llegar inicialmente a necrosis mayores. Esto fue informado en estudios anatómopatológicos previos en pacientes con angina inestable y CK elevada. (6, 36) Existen datos que indican que los pacientes con angina inestable y TnT elevada tienen mayor incidencia de trombo intracoronario y mayor número de vasos comprometidos. (37) Otro mecanismo implicado podría ser una menor capacidad de adaptación a la isquemia por el miocardio, lo que podría estar relacionado con la falta de preconditionamiento del mismo, circulación colateral o ambas.

De confirmarse nuestros hallazgos en otras series, permitirían establecer una metodología de estratificación del riesgo dentro del primer día de internación en los pacientes con angina inestable: en primer lugar analizar el electrocardiograma y luego la TnT. Si ambos están alterados se trata de un grado de riesgo mayor, con alta posibilidad de recurrencia isquémica; por lo tanto podría postularse un tratamiento farmacológico completo (incluyendo heparina IV) y/o invasivo precoz. Cualquiera otra combinación entre electrocardiograma y TnT permitiría esperar distinta evolución clínica y respuesta al tratamiento farmacológico inicial. Dado que la población analizada en este estudio fue observada por un período breve, en el que la tasa de eventos mayores (IAM y muerte) es baja, nuestros resultados no constituyen un aporte sustancial en ese aspecto.

CONCLUSIONES GENERALES E IMPLICANCIAS CLINICAS

La evaluación simultánea de diferentes marcadores en la misma población nos ha permitido establecer que los pacientes con angina inestable frecuentemente tienen alteraciones en los marcadores evaluados, en particular la PCR, la TnT, el D-DI y el PAI. En base al origen fisiopatológico postulado para cada uno de los marcadores, los pacientes con este síndrome revelan una situación en la cual confluyen:

a) Actividad inflamatoria a nivel de la placa aterosclerótica (accidente de placa) y reaccional a nivel de lesión miocárdica, elevando la PCR.

b) Alteración de la capacidad fibrinolítica expresada por niveles mayores del inhibidor del activador tisular del plasminógeno.

c) Episodios de trombogénesis-trombolisis que generan un incremento de los niveles de D-DI.

d) Niveles variables de lesión miocárdica con incrementos de la TnT.

La alteración de los parámetros no es homogénea en la población, y a su vez existen pacientes con niveles normales de algunos y alterados de otros. Una explicación posible es que los pacientes fueron evaluados en diferentes etapas evolutivas, o por episodios de diferente gravedad, sobre una base fisiopatológica común. Alternativamente, podría postularse que existen mecanismos predominantes de alteración en pacientes individuales dentro de la base común del accidente de placa, que en caso de ser identificables podrían permitir estrategias diferenciadas de tratamiento.

La mayor alteración de los marcadores se asoció en general a mayor actividad anginosa y posibilidad de recurrencia isquémica. La PCR y el D-DI en niveles cuantitativamente muy elevados se asociaron a peor evolución, permitiendo a partir de determinados niveles predecir la recurrencia isquémica precoz. Estos resultados dejan abierta la posibilidad de utilizarlos para la estratificación del riesgo individual. Este papel había sido sugerido previamente en estudios de pequeñas dimensiones para la PCR, pero nuestra serie es la primera que lo establece para el D-DI.

La TnT ha sido estudiada en poblaciones más grandes, pero su vinculación con parámetros clínicos y su correcta utilización en el escalonamiento de conductas es aún motivo de discusión. Nuestro estudio agrega una vinculación entre la elevación de los niveles de TnT con la recurrencia isquémica, sugiriendo que guarda relación, no sólo con la gravedad del episodio anginoso precedente y la capacidad del miocardio de manejar esa circunstancia isquémica, sino también con la actividad anginosa (inestabilidad de la placa y retrombosis). La baja prevalencia en nuestra serie de pacientes con TnT elevada, respecto de otros parámetros con similar o mayor valor predictivo y la necesidad de controles seriados en las primeras 24 horas para detectar en forma confiable su elevación, implican la necesidad de su evaluación prospectiva en pacientes con una mejor caracterización clínica y asociar probablemente otros parámetros hematológicos como los investigados por nosotros. El PAI no ha sido investigado previamente en series numerosas y nuestros resultados avalan su papel fisiopatológico, aunque la diferencia en los niveles hace por ahora poco posible su utilización como marcador cualitativo de riesgo.

Nuestro estudio colabora en sumar información que facilitará ingresar en una nueva etapa de la interpretación clínica de la angina inestable, en la que a las variables de riesgo clínico podremos ir asociando

do marcadores hematológicos que nos aclaren la fisiopatología o el momento evolutivo y/o gravedad del accidente de placa o lesión endotelial. Esta individualización nos permitirá estratificar el riesgo y seleccionar las conductas con mayor racionalidad y precocidad.

SUMMARY

ALTERATIONS OF HEMOSTATIC PARAMETERS, ACUTE PHASE REACTANTS AND TROPONIN T IN UNSTABLE ANGINA: PREVALENCE AND CLINICAL IMPLICATIONS

Background

The pathophysiology of the acute phase of unstable angina (UA) is complex and the exact role of the alterations of hemostatic parameters during this period is not yet known.

Objectives

1) Assessment of variations of hemostatic and inflammatory parameters, reactive protein C (RPC) and troponin T (TnT) within 24 hs of CCU admission for unstable angina; 2) correlation of these variations with clinical outcome.

Methods

Ninety UA pts in 8 centers were included and blood samples were drawn at admission (a), 8, 16 and 24 hs and were analysed centrally. Blood levels of RCP, TnT, tPA, plasminogen activator inhibitor (PAI), complex tPA-PAI, D Dimer (DD), thrombin-antithrombin III (TAT) and fibrinogen (F) were determined. Events (Ev) were defined as: recurrent or refractory angina, acute myocardial infarction (AMI), death or urgent revascularization in the first week.

Results

Twenty five pts had Ev (27.8%). *Analysis of hemostatic parameters:* by Cox logistic regression, Ev were related to PAIa**, 8 hs** and 16 hs; TnT 8 hs* and 16 hs* and tPA 8 hs*. AMI occurred in 5 pts and was associated with TnTa***, RPCa* and tPA-PAIa*. *: p < 0.05; ** p < 0.02; *** p < 0.01. *Analysis according to high or normal levels:* high TnT levels were defined as 0.1 ng/ml and for the rest of parameters: a) mean plus two standard deviations with respect to 10 controls, or b) when an association with Ev was seen, the cut-off point determined by ROC curves. A significant association with Ev was seen for RPCa and DDa (odds 3.6, 1.2-11 and 3.1, 1.1-9 respectively). At 16 hs an association of Ev with TnT (odds 3.5, 1-10) and tPA-PAI (odds 2.8, 1-8) was also observed.

Conclusions

Pathophysiology: blood markers of altered fibrinolytic activity, activated coagulation, minimal myocardial injury and inflammation are frequently observed in the acute phase of unstable angina. Clinics: given the association of these biochemical alterations to worse outcome, analysis of hemostatic parameters may be a useful tool for risk assessment and management in unstable angina.

Key words Plasminogen activator inhibitor - D Dimer - Reactive protein C - Troponin T - Unstable angina

Agradecimientos

Agradecemos al laboratorio Boehringer Mannheim por el soporte de este estudio, a las señoritas Alejandra Fernández y Fabiola Sáez-Ducret por su excelente trabajo de Secretaría.

BIBLIOGRAFIA

1. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989; 80: 410-414.
2. Fuster V, Stein B, Ambrose JA y col. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis: evolving concepts. *Circulation* 1990; 83 (Suppl II): II-47-II-59.
3. Mizuno K, Miyamoto A, Satomura A y col. Angioscopic coronary macromorphology in patients with acute coronary disorders. *Lancet* 1991; 337: 809-812.
4. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L y col. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 61-68.
5. Fuster V, Frye RL, Connolly DC y col. Arteriographic patterns early in the onset of coronary syndromes. *Br Heart J* 1975; 37: 1250-1259.
6. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71: 699-708.
7. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1137-1140.
8. Fremman MR, Williams AE, Chisholm RJ y col. Intracoronary thrombus and complex morphology in unstable angina. *Circulation* 1989; 80: 17-23.
9. Fareed J, Bick RL, Hoppensteadt DA, Bermes EW. Molecular markers of hemostatic activation: Application in the diagnosis of thrombosis and vascular and thrombotic disorders. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 1995; 1: 87-102.
10. Liuzzo G y col. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
11. Hamm CH, Ravkilde J, Gerhardt W y col. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146-150.
12. Katus HA y col. Detection of myocardial damage in patients with unstable angina by shodiagnostic tools. *En: Bleifeld N, Bramald E (eds). Unstable Angina. Berlin, Springer Verlag, 1990; 92.*
13. Katus HA y col. Intracellular confragmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused myocardial infarction. *Am J Leontiol* 1991; 67: 1360-1367.
14. Ambrose JA, Alexopoulos D, Stump D. Thrombosis related markers in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 866-871.
15. Berck BC, Bradford C, Weintraub W y col. Elevation of C-

- reactive protein in activity coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168-172.
16. Biasucci L, Kuyzzi G, Caligiuri G y col. Episodic activation of coagulation system in unstable angina does not elicit an acute phase reaction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 85-87.
 17. Kolchi K, Takebayashi S, Hiroki T y col. Significance of adventitia inflammation of the coronary artery in patients with unstable angina: results at autopsy. *Circulation* 1985; 71: 709-716.
 18. Kruskal JB, Commerford PJ, Franks JJ. Fibrin and fibrinogen-related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1361-1365.
 19. Eisenberg P, Jaffe A, Stump D y col. Validity of enzyme-linked immunosorbent assays of cross-linked degradation products as a measure of clot-lysis. *Circulation* 1990; 82: 1159-1168.
 20. Soria C, Soria MC, Mirshahi M y col. Dinamic coronary fibrinolysis evaluation in patients with myocardial infarction and unstable angina by specific plasma fibrin degradation product determination. *Thrombosis Reseach* 1987; 45: 383-392.
 21. Hoffmeister H, Jur M, Wendell H. Alterations of coagulation and fibrinolytic and kallikrein-kinin system in the acute and postacute phases in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 1995; 91: 2520-2527.
 22. Gurfinkel E, Bozovich G, Cerdá M. Time significance of acute thrombotic reactant markers in patients with and without silent myocardial ischemia and overt unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 76: 121-124.
 23. Eisenberg P, Kenzora J, Burton E. Relation between ST segment shifts during ischemia and thrombin activity in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 989-993.
 24. Masuda T, Yasire H, Ogawa H. Plasma plasminogen activator inhibitor activity and tissue plasminogen activator levels in patients with unstable angina and those with coronary spastic angina. *Am Heart J* 1992; 124: 314-319.
 25. Sakata K, Hoshino T, Yoshuda H. Circadian fluctuations of tissue plasminogen activator antigen and plasminogen activator inhibitor-1 antigens in vasospastic angina. *Am Heart J* 1992; 124: 854-860.
 26. Gurfinkel E, Altman R, Scazzioti A y col. Importance of thrombosis and thrombolysis in silent ischaemia: comparison of patients with acute myocardial infarction and unstable angina. *Br Heart J* 1994; 71: 151-155.
 27. Wieczorer Y, Cristopher A, Ludlam. Tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor activities as predictors of adverse events in unstable angina. *Am J Cardiol* 1994; 74: 424-429.
 28. Hanstein A, Wallduis G, Szamosi A. Plasminogen activator inhibitor in plasma: Risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; July 4: 3-8.
 29. Pedersen OD, Gram J, Jespersen J. Plasminogen activator inhibitor type-1 determines plasmin formation in patients with ischaemic heart disease. *Thromb-Haemost* 1995; 73: 835-840.
 30. ECA I. Angina pectoris study: baseline associations of haemostatic factors with extent of coronary arteriosclerosis and other coronary risk factors in 3000 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography. *Eur Heart J* 1993; 14: 8-17.
 31. Zalewski A, Shi Y, Nardone D. Evidence for reduced fibrinolytic activity in unstable angina at rest. Clinical, biochemical, and angiographic correlates. *Circulation* 1991; 83: 1685-1691.
 32. Wu A, Abbas S, Green S y col. Prognosis value of cardiac troponin T in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 76: 970-972.
 33. Lindahl B, Venge P, Wallentin L y col. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 1651-1657.
 34. Ravkilde J, Nissen H, Hörder M y col. Independent prognosis value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction: analysis of 28 months of follow up in 196 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 574-581.
 35. Antman E, Pannasi M, Cannon C y col. Cardiac troponin T on admission predict death by 42 days in unstable angina and improved survival with an early invasive strategy. Results from TIMI IIIB. *Am Heart Assoc, Congress. Circulation*, October 1995 (Abstracts).
 36. Davies M, Thomas A, Knapman P y col. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986; 73: 418-427.
 37. Birgit J, Umberto R, Jurlander M y col. Serum troponin T level predict coronary angiographic findings in patient with unstable angina. *Circulation* 1995; 91: 2320-2327.

APENDICE

Grupo de investigadores

- A. Rosario, J. Fuselli: *D-Dímero y Fibrinógeno*.
 J. Thierer, C. Masri: *Inhibidor del Activador Tisular del Plasminógeno (PAI)*.
 F. Botto, E. Fairman: *Troponina T (Tn-T)*.
 A. Charask, D. Santos: *Proteína C Reactiva (PCR)*.

Análisis de datos y eventos

- J. Rosloznik, C. Paviotti, J. Gagliardi

Centros participantes e investigadores principales

- Clínica Bazterrica A.*: V. Mauro - *Sanatorio Antártida*: A. Charask - *Sanatorio Agote*: J. Lowenstein - *Clínica Finochietto*: R. Reussi - *Clínica del Sol*: J. Gagliardi - *Hospital Español*: H. Pomés Iparraguirre - *Hospital Fernández*: J. Szalberg - *Policlínica Bancaria*: López Palma.