

La proteína C reactiva prealta elevada en la angina inestable constituye un potente predictor independiente de eventos isquémicos a 90 días*

ERNESTO R. FERREIROS[†], CARLOS P. BOISSONNET, RODOLFO PIZARRO, PABLO GARCIA MERLETTI, MARIANO FALCONI, GIANNI CORRADO[‡], ARTURO CAGIDE[‡], OSCAR BAZZINO[‡]

RESUMEN

Objetivo

Determinar el valor pronóstico independiente de la proteína C reactiva para eventos isquémicos intrahospitalarios y a 90 días en pacientes admitidos por angina inestable sin infarto previo ni elevación de CPK total posadmisión.

Métodos

Se enrolaron prospectivamente dos grupos consecutivos de pacientes (105 pacientes: grupo de derivación, 89 pacientes: grupo de validación). Se determinó la proteína C reactiva al ingreso, a 48 horas y prealta hospitalaria. El seguimiento se extendió durante 90 días para determinar la ocurrencia de un punto final primario combinado (muerte y/o infarto agudo de miocardio y/o angina refractaria).

Resultados

La mejor área de las curvas ROC para predicción de eventos a 90 días de los niveles de proteína C reactiva fue la prealta: 0,84 (ES 0,054), con una relación de probabilidad para el punto de corte de 1,5 mg/dl de 5,6. En un modelo de regresión de Cox analizado en ambos grupos de pacientes para predicción del punto final primario a 90 días que incluyó edad, infradesnivel del ST e isquemia silente, el predictor independiente más potente fue el nivel de proteína C reactiva prealta > 1,5 mg/dl. El nivel de proteína C reactiva de admisión no se asoció con el pronóstico intrahospitalario.

Conclusión

En la angina inestable, una proporción elevada de pacientes presentan niveles de proteína C reactiva > 1,5 mg/dl prealta. Este hallazgo se asocia con un pronóstico adverso a 90 días y puede ser utilizado como un criterio independiente para identificar a un grupo de pacientes de alto riesgo. REV ARGENT CARDIOL 1999; 67: 19-37.

Palabras clave Angina inestable - Pronóstico - Proteína C reactiva - Inflamación

INTRODUCCION

La ruptura o fisura de la placa aterosclerótica, complicada con un trombo superpuesto, es probablemente el fenómeno más importante que subyace en el desencadenamiento súbito de los síndromes isquémicos

agudos. (1-12) Recientemente se ha descubierto que la inflamación puede desempeñar un papel muy importante en la patogenia del accidente de placa. Las evidencias a favor de esta posibilidad provienen del hallazgo de alteraciones histológicas inflamatorias en la

* Este trabajo recibió el Premio Fundación Dr. Pedro Cossio al Mejor Tema Libre sobre Cardiología Clínica correspondiente al año 1998 Servicio de Cardiología, Instituto del Corazón, Hospital Italiano de Buenos Aires

† Para optar a Miembro Titular SAC

Trabajo recibido para su publicación: 6/98 Aceptado: 7/98

‡ Miembro Titular SAC

Dirección para separatas: Gascón 450, (1181) Buenos Aires, Argentina

placa accidentada y de la presencia de células inflamatorias activadas en la circulación de pacientes con angina inestable. (13-26) Un aspecto habitual de la inflamación es el aumento en la concentración plasmática de proteínas conocidas como reactantes de fase aguda. Ensayos publicados recientemente indican que en la angina inestable la elevación de la proteína C reactiva es frecuente y se relaciona con la evolución en el hospital y durante los meses siguientes. (27-34) Los pacientes con angina inestable tienen un pronóstico muy heterogéneo que es difícil de predecir con los criterios habituales. (35, 36)

El objetivo de este estudio es determinar el valor pronóstico independiente de los niveles de proteína C reactiva para eventos isquémicos a 90 días medidos en el momento de la admisión, a las 48 horas y prealta en comparación con los marcadores clínicos tradicionales, isquemia silente en el registro ECG continuo Holter e isquemia inducible en una prueba evocadora prealta, en pacientes admitidos en unidad coronaria por angina inestable sin infarto previo ni elevación de CPK total posadmisión.

MÉTODOS

Población

En un estudio de diseño prospectivo fueron enrolados 128 pacientes consecutivos admitidos en unidad coronaria con diagnóstico clínico de angina inestable durante un período de 6 meses. Se excluyeron 23 pacientes que presentaron elevación enzimática indicativa de necrosis miocárdica durante las 24 horas iniciales; los 105 pacientes restantes constituyeron el grupo de derivación.

Durante los 4 meses siguientes se incluyeron 106 pacientes de características similares, de los cuales se excluyeron 17 por presentar elevación enzimática indicativa de necrosis miocárdica durante las primeras 24 horas. Los 89 pacientes restantes conformaron un segundo grupo (grupo de validación) destinado a validar prospectivamente los resultados observados en el grupo de derivación.

Criterios de inclusión

— Angina inestable clase III B de Braunwald, (37) con un episodio de dolor anginoso de reposo de duración ≥ 20 minutos o 2 episodios de duración ≥ 5 minutos dentro de las últimas 24 horas.

— Y al menos uno de los siguientes criterios:

a) Cambios electrocardiográficos isquémicos.

b) Cardiopatía isquémica documentada (angioplastia coronaria, cirugía de revascularización miocárdica, cinecoronariografía con lesiones significativas o prueba evocadora de isquemia positiva.

c) Dolor anginoso típico según la clasificación de Diamond y Forrester. (38)

Criterios de exclusión

— Angina secundaria: taquiarritmia, anemia, hipertiroidismo, hipoxia, etc.

— Infarto agudo de miocardio previo.

— Elevación enzimática dentro de las 24 horas posadmisión: duplicación del valor máximo normal de CPK total y fracción MB mayor de 6 UI/L, con curva típica.

— Otras enfermedades cardiovasculares significativas: valvulopatías, miocardiopatías, pericardiopatías, aortopatías, etc.

— Pacientes derivados para estrategia invasiva programada.

— Angioplastia coronaria dentro de los últimos seis meses.

— Cirugía de revascularización miocárdica dentro de los últimos seis meses.

— Enfermedades inflamatorias crónicas.

— Cáncer.

— Otras enfermedades sistémicas significativas: insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, insuficiencia hepática, etc.

Diseño del estudio

Los datos de historia clínica completa, examen físico y electrocardiograma fueron registrados por los investigadores en todos los pacientes en el momento de la admisión. Los pacientes luego del ingreso en unidad coronaria fueron sometidos a estudio de la siguiente manera (Gráfico 1):

1. Grupo de derivación. El dosaje de proteína C reactiva cuantitativa y fibrinógeno se realizó en el momento de la admisión y a las 48 horas. Durante las primeras 24 horas posadmisión se efectuó determinación de CPK total y fracción MB cada 4 horas para detección de necrosis miocárdica, y los pacientes con elevación enzimática fueron excluidos del protocolo. Se realizó un registro ECG continuo Holter para detección de isquemia silente y medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca durante las 24 horas iniciales.

Dieciséis pacientes presentaron durante la evolución hospitalaria eventos isquémicos (muerte y/o infarto de miocardio y/o angina refractaria).

En los 89 pacientes restantes libres de eventos intrahospitalarios se llevaron a cabo nuevos dosajes de proteína C reactiva y fibrinógeno en el momento del alta hospitalaria. Se realizó el seguimiento de la cohorte de pacientes a 90 días para determinar la ocurrencia de un punto final combinado constituido por muerte y/o infarto de miocardio y/o angina refractaria.

2. Grupo de validación. El dosaje de proteína C reactiva cuantitativa y fibrinógeno se realizó en el momento de la admisión y a las 48 horas. Durante las primeras 24 horas posadmisión se efectuó determinación de CPK total y fracción MB cada 4 horas

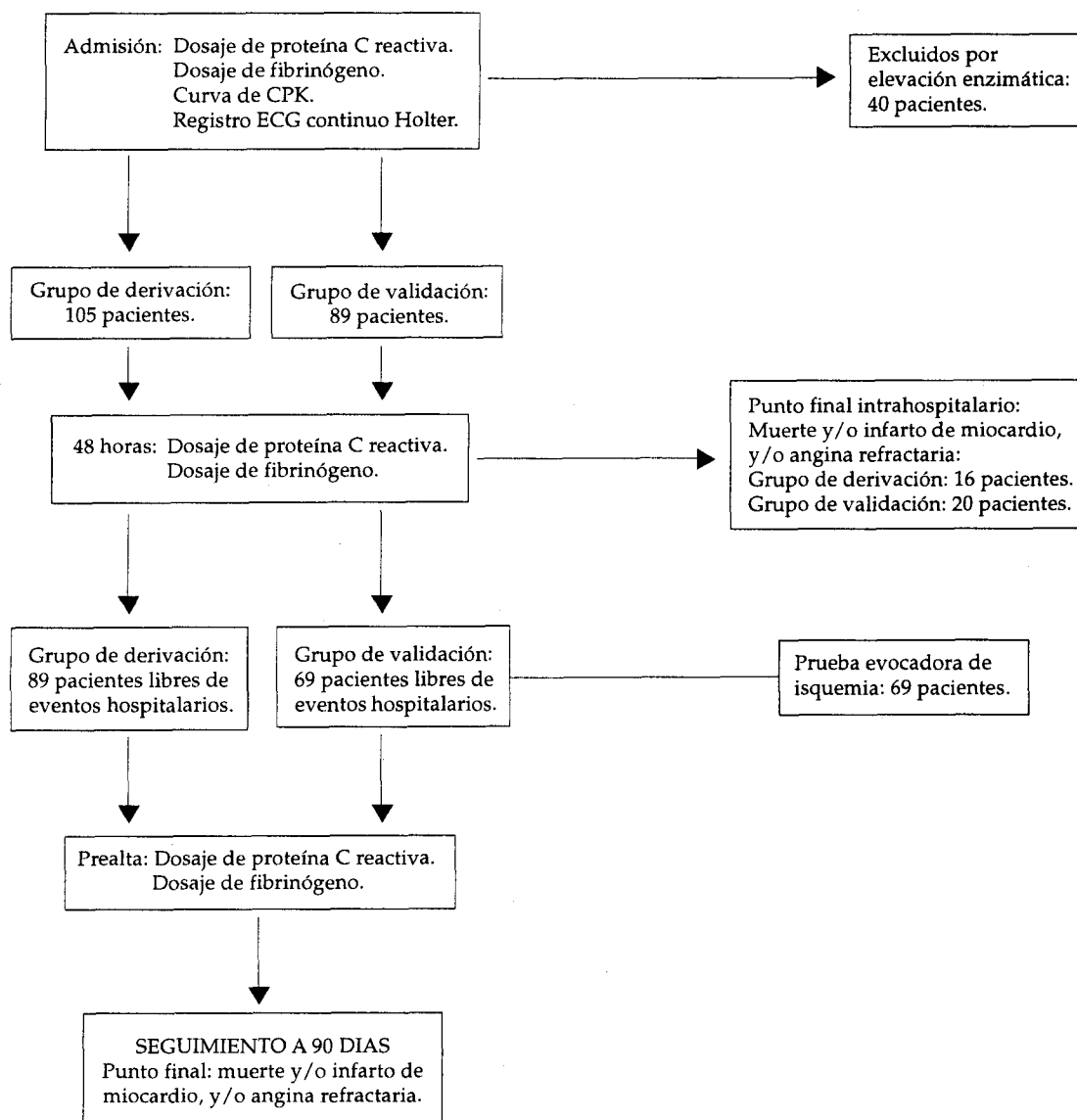


Gráfico 1. Diseño del estudio.

para detección de necrosis miocárdica, y los pacientes con elevación enzimática se excluyeron del protocolo. Se realizó un registro ECG continuo Holter para detección de isquemia silente y medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca durante las 24 horas iniciales.

Veinte pacientes presentaron durante la evolución hospitalaria eventos isquémicos (muerte y/o infarto de miocardio y/o angina refractaria).

En los 69 pacientes restantes libres de eventos intrahospitalarios en el momento del alta hospitalaria se llevaron a cabo nuevos dosajes de proteína C reactiva y fibrinógeno, así como una prueba evocadora de isquemia (prueba ergométrica graduada en 36 casos y ecocardiograma de estrés con dobutamina en los restantes 33).

Se realizó el seguimiento de la cohorte de pacientes a 90 días para determinar la ocurrencia de un punto final combinado constituido por muerte y/o infarto de miocardio y/o angina refractaria.

Determinaciones bioquímicas

1. Proteína C reactiva cuantitativa. Las muestras de sangre se colocaron luego de su extracción en *vacutainers* y almacenadas a -20°C para ser procesadas dentro de las 24 horas por medio de enzimo-inmunoensayo (ELISA) automático de micropartículas (Laboratorio Abbott). El rango de detección de proteína C reactiva del ensayo utilizado corresponde a valores de 0,1 a 12 mg/dl, con un coeficiente de variación interensayo menor del 5%. Todas las muestras fueron analizadas por personal no vinculado a

la atención directa del paciente y en ausencia de conocimiento de sus datos clínicos correspondientes. Los análisis se calibraron de acuerdo con el World Health Organization International Reference Standard 85/506 para dosaje de proteína C reactiva cuantitativa. (39) Los resultados están expresados en mg/dl. Los resultados del dosaje no fueron accesibles a los médicos tratantes para evitar modificaciones de los cuidados médicos convencionales.

2. Fibrinógeno. Las determinaciones se efectuaron por el método de Clauss, con el equipo Fibrin-Prest de Diagnóstica Stago. (40, 41) Los resultados están expresados en mg/dl.

Registro ECG continuo Holter

1. Detección de isquemia silenciosa. El registro ECG continuo se realizó con grabadores de frecuencia en un rango de frecuencia-respuesta de 0,05 a 40 Hz de acuerdo con los estándares de la American Heart Association para evaluación del segmento ST. (42) Los registros basales se realizaron en cada paciente antes y después de hiperventilación y en las posiciones supina, prona, de sentado o parado, para asegurarse de que el segmento ST no se modificara con la postura. Se instruyó a los pacientes para que dejaran constancia en el reporte de los síntomas ocurridos con registro del número, hora y duración de los ataques anginosos. La desgrabación se realizó a una velocidad 60 a 120 veces mayor, en la Unidad de Desgrabación (Delmar Avionics Dynamic Electrocardioscanner Trendsetter) por un técnico capacitado, para detectar la presencia, la frecuencia y la duración de los episodios isquémicos, en ausencia de conocimiento de los datos clínicos del paciente. Se definió como episodio isquémico el hallazgo de un infradesnivel del segmento ST horizontal o descendente de 1 mm o más de la línea de base, a 0,08 segundos del punto J y de un minuto o más de duración. Se requirió un intervalo de por lo menos dos minutos luego de la recuperación del ST para realizar el diagnóstico de un nuevo episodio isquémico. Los cambios aislados de la onda T no se consideraron dentro de la definición de isquemia silenciosa. Al desgrabar la cinta se identificaron todos los episodios potencialmente isquémicos que reunían estos criterios y se marcaron los tiempos de comienzo, pico de depresión del ST y terminación del evento para su análisis. Los trazados se registraron al desgrabarse los estudios a una velocidad de 25 mm/seg. Para cada paciente se registró la existencia o ausencia de isquemia silenciosa, el número total de episodios de infradesnivel del ST y su duración total en minutos. Los trazados fueron revisados en forma independiente por dos investigadores experimentados, los cuales examinaron los registros de tendencia del ST y las impresiones continuas en tiempo real de los

episodios con anomalías del segmento ST. Los resultados del monitoreo ECG continuo no fueron accesibles a los médicos tratantes para evitar modificaciones de los cuidados médicos convencionales.

2. Determinación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Se evaluó en dominio de tiempo la variabilidad de la frecuencia cardíaca, obteniendo el valor medio del intervalo RR, el desvío estándar del total de los intervalos RR (SDNN), el desvío estándar de la media de los intervalos RR registrados cada 5 minutos (SDANN index), la media de los desvíos estándar del total de los intervalos RR registrados cada 5 minutos (SDNN index), la raíz cuadrada media de la diferencia entre intervalos RR consecutivos (RMSSD) y la diferencia porcentual entre intervalos RR consecutivos mayor de 50 milisegundos (pNN50). (43) El análisis de la variabilidad se realizó luego de la revisión completa del registro ECG continuo por un técnico capacitado y fue revisado en forma independiente por dos investigadores experimentados en ausencia de conocimiento de los datos clínicos del paciente. Los resultados no fueron accesibles a los médicos tratantes para evitar modificaciones de los cuidados médicos convencionales.

Prueba evocadora de isquemia

1. Prueba ergométrica graduada. Se efectuó una prueba ergométrica graduada en 36 pacientes, limitada por síntomas de acuerdo con el protocolo de Bruce modificado, con registro ECG de 12 derivaciones en un equipo Marquette Advance MAX-1 Exercise Testing System - Series 2000 Treadmill. Se consideró prueba positiva para isquemia la aparición de depresión horizontal o descendente del segmento ST mayor o igual a 1 mm a 80 milisegundos del punto J, con angina asociada o sin ella. (44)

2. Ecocardiograma de estrés con dobutamina. Se realizó un ecocardiograma bidimensional en 33 pacientes con un equipo Toshiba 870 con transductor de 2,5 MHz, y las imágenes fueron digitalizadas con el equipo y *software* técnico TomTec Imaging Systems versión 5,14. Se grabaron imágenes basales en vistas paraesternal (eje largo y eje corto) y apical (4 cámaras y 2 cámaras). Se infundió dobutamina en dosis crecientes cada 5 minutos de 10 a 40 µg/kg/min, registrándose las imágenes al pico de cada dosis. Se utilizó el modelo de segmentación para valoración de la motilidad parietal establecido por la Sociedad Americana de Ecocardiografía, (45) que subdivide el ventrículo izquierdo en 16 segmentos (Gráfico 2), estableciéndose para cada uno de ellos un puntaje semicuantitativo de motilidad parietal regional de acuerdo con el siguiente esquema: 1 - normal, 2 - hipocinesia, 3 - acinesia y 4 - discinesia. Se consideró como prueba positiva para isquemia el desarrollo de

Eje largo paraesternal Eje corto paraesternal

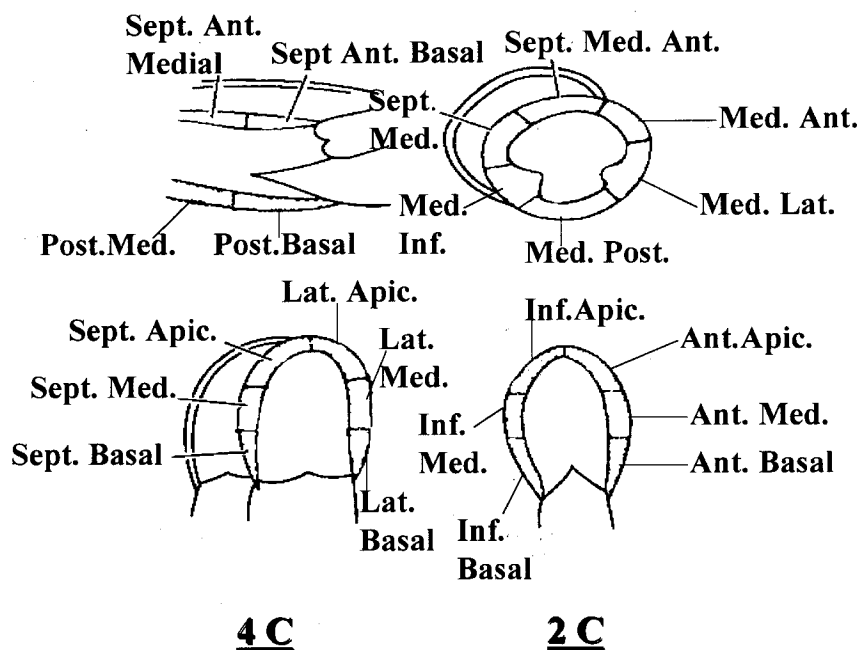


Gráfico 2. Modelo de segmentación del ventrículo izquierdo. (35)

uno o más nuevos trastornos regionales de la motilidad parietal en la imagen digitalizada. Los estudios se grabaron en 4 ventanas ultrasónicas, eje largo paraesternal izquierdo, eje corto paraesternal izquierdo, vista apical de 4 cámaras y vista apical de 2 cámaras, y revisados en forma independiente por dos investigadores experimentados, los cuales examinaron los registros en ausencia de conocimiento de la información clínica de los pacientes.

Definición de los puntos finales

Los puntos finales fueron:

1. Determinación del valor pronóstico independiente de la proteína C reactiva medida al ingreso para la incidencia combinada de muerte total y/o infarto agudo de miocardio y/o angina refractaria durante el período hospitalario.

2. Determinación del valor pronóstico independiente de la proteína C reactiva medida prealta para la incidencia combinada de muerte total y/o infarto agudo de miocardio y/o angina refractaria desde el alta hasta el día 90 en los pacientes libres de eventos intrahospitalarios. Los resultados obtenidos para este punto final en el grupo de derivación fueron validados prospectivamente en el grupo de validación.

Los eventos que compusieron los puntos finales se definieron de la siguiente manera:

— Mortalidad total: se registraron las muertes de todas las causas.

— Infarto agudo de miocardio: presencia de un

episodio de dolor isquémico recurrente de duración mayor o igual a 20 minutos, con cambios ECG y elevación de la CPK total por encima del doble del límite superior de la normalidad y de la CPK MB por encima de 6 UI/L, con curva típica.

— Angina refractaria: presencia de un episodio de dolor isquémico recurrente de reposo de duración mayor o igual a 20 minutos o de dos episodios de dolor isquémico recurrente de reposo de duración mayor o igual a 5 minutos, asociado con nuevos cambios ECG del segmento ST o de la onda T, en presencia de tratamiento previo con aspirina, heparina, nitroglicerina endovenosa y betabloqueantes (o en caso de contraindicación, bloqueantes cálcicos) y que no cumpliera los criterios para infarto agudo de miocardio.

Análisis de los resultados

Las variables discretas están expresadas como porcentajes. Las variables continuas están descritas como media \pm desvío estándar para las variables de distribución gaussiana, y como mediana con rango intercuartilo 25-75 para las variables de distribución no gaussiana, excepto especificación expresa.

La comparación estadística de las características basales y de los eventos clínicos se realizó utilizando chi cuadrado con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher para las variables dicotómicas; y prueba de t para datos no apareados o Wilcoxon *rank sum test* para las variables continuas.

Se construyeron las curvas ROC de los valores de

Tabla 1
Características basales de la población en estudio
Grupo de derivación - Grupo de validación

Variable	Derivación	Validación
n	105	89
Edad*	66,7 ± 10,8	65,1 ± 11,4
Sexo masculino (%)	65 (61,9)	56 (62,9)
Hipertensión arterial (%)	77 (73,3)	69 (77,5)
Diabetes (%)	23 (21,9)	21 (23,6)
Dislipidemia (%)	52 (49,5)	51 (57,3)
Tabaquismo (%)	51 (48,6)	37 (41,6)
Angina de comienzo reciente (%)	48 (45,7)	41 (46,1)
Angina progresiva (%)	57 (54,3)	48 (53,9)
Episodio anginoso > 20 minutos (%)	70 (66,7)	49 (55,1)
Angor previo < 48 horas (%)	66 (62,9)	59 (66,3)
Angor previo > 48 horas (%)	24 (22,9)	22 (24,7)
Aspirina previa (%)	67 (63,8)	56 (62,9)
Revascularización previa (%)	20 (19,0)	18 (20,2)
Alto riesgo según NHLBI Guidelines (%)†	57 (54,3)	49 (55,1)
Insuficiencia cardíaca en la admisión (%)	10 (9,5)	13 (14,6)
ECG sin cambios isquémicos (%)	25 (23,8)	24 (27,0)
Infradesnivel del segmento ST (%)	37 (35,2)	43 (48,3)
Inversión de ondas T (%)	30 (28,6)	12 (13,5)‡

* Se expresa en años, como media ± desvío estándar.

† Cita número 35.

‡ $p < 0,05$.

Todas las comparaciones entre ambos grupos son estadísticamente no significativas, salvo especificación expresa.

proteína C reactiva cuantitativa para determinar sensibilidad, especificidad y relación de probabilidad de los distintos niveles de corte para la predicción de ocurrencia del punto final primario a 90 días. (46) El valor de proteína C reactiva con la mayor relación de probabilidad se estableció como punto de corte entre los valores normales y elevados de proteína C reactiva. El punto de corte establecido en la muestra de derivación fue validado prospectivamente en la muestra de validación. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para delinear las curvas de supervivencia y el *log-rank test* para su análisis estadístico. (47)

El análisis multivariado para el punto final primario intrahospitalario se realizó por medio de análisis de regresión logística múltiple expresando el valor pronóstico correspondiente a cada covariable independiente como *odds ratio* ajustado y su correspondiente intervalo de confianza 95%. (48)

El análisis multivariado para el punto final primario desde el alta a 90 días se efectuó con el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, expresando el valor pronóstico correspondiente a cada covariable independiente como *hazard ratio* ajustado y su correspondiente intervalo de confianza 95%.

Todas las comparaciones estadísticas fueron a dos colas, y valores de p menores de 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

La construcción de las curvas ROC se efectuó con el *software* ROC Curve Analyzer versión 6.0, 1990. Los restantes análisis estadísticos se realizaron con

el *software* SPSS System 7.5 (Statistical Package for the Social Sciences, 1997).

RESULTADOS

Características basales de la población

En la Tabla 1 se comparan las características basales de ambas muestras poblacionales (grupo de derivación y grupo de validación). No existieron diferencias estadísticamente significativas en esas características entre ambos grupos, excepto en el hecho de que la muestra de derivación presentaba una frecuencia de inversión de ondas T mayor en el electrocardiograma de ingreso (28,6% *versus* 13,5%; $p < 0,05$).

En el grupo de derivación, la edad media fue 66,7 ± 10,8 años y el sexo masculino 61,9%. Presentaban antecedentes de hipertensión arterial el 73,3%, de diabetes el 21,9%, de dislipidemia el 49,5% y de tabaquismo el 48,6%. El cuadro clínico de ingreso era angina de comienzo reciente en el 45,7% de los pacientes y angina progresiva en el 54,3% restante. El 66,7% presentaba episodios anginosos de duración superior a 20 minutos. Manifestaban haber presentado episodios de angina de reposo en las 48 horas previas el 62,9% de los pacientes. El 63,8% recibía tratamiento con aspirina previo a su admisión hospitalaria y el 19,0% tenía antecedentes de procedimientos de revascularización miocárdica. La distribución de los pacientes de acuerdo con el riesgo de

Tabla 2
Resultados del registro Holter
Grupo de derivación - Grupo de validación

	Derivación	Validación
n	105	89
Isquemia silente (%)	24 (22,9)	26 (29,2)
Número de episodios*	4 (2-7,5)	3 (2-5)
Duración de los episodios (minutos)*	55,5 (13-86,5)	53,5 (20-70)
Mm de depresión del ST por minuto*	2 (1,5-3)	2 (1,5-2,5)
SDNN†	89,6 ± 31,9	87,7 ± 23,3
SDANN index†	76,6 ± 29,3	73,3 ± 23,3
SDNN index†	44,5 ± 18,9	46,3 ± 13,7
pNN50†	10,0 ± 12,4	8,4 ± 9,4
RMSSD†	31,7 ± 18,5	31,0 ± 13,5

* Valores expresados como mediana y rango intercuartilo 25-75%.

† Valores expresados como media y desvío estándar.

Todas las comparaciones entre ambos grupos son estadísticamente no significativas.

eventos en el corto plazo según la clasificación del National Heart, Lung and Blood Institute, (35) mostraba predominio de pacientes con riesgo alto (54,3%) e intermedio (32,4%). En el examen físico de admisión se constataron signos de insuficiencia cardíaca en el 9,5% de los pacientes. En el examen electrocardiográfico de ingreso se evidenció infradesnivel del segmento ST en el 35,2% de los pacientes e inversión de ondas T (en ausencia de infradesnivel del segmento ST) en el 28,6% de los casos.

En el grupo de validación, la edad media fue de 65,1 ± 11,4 años y el sexo masculino 62,9%. Presentaban antecedentes de hipertensión arterial el 77,5%, de diabetes el 23,6%, de dislipidemia el 57,3% y de tabaquismo el 41,6%. El cuadro clínico de ingreso era angina de comienzo reciente en el 46,1% de los pacientes y angina progresiva en el 53,9% restante. El 55,1% presentaba episodios anginosos de duración superior a 20 minutos. Manifestaba haber presentado episodios de angina de reposo en las 48 horas previas el 66,3% de los pacientes. El 62,9% recibía tratamiento con aspirina previo a su admisión hospitalaria y el 20,2% tenía antecedentes de procedimientos de revascularización miocárdica. La distribución de los pacientes de acuerdo con el riesgo de eventos en el corto plazo según la clasificación del National Heart, Lung and Blood Institute, (35) mostraba predominio de pacientes con riesgo alto (55,1%) e intermedio (29,2%). En el examen físico de admisión se constataron signos de insuficiencia cardíaca en el 14,6% de los pacientes. En el examen electrocardiográfico de ingreso se evidenció infradesnivel del segmento ST en el 48,3% de los pacientes e inversión de ondas T (en ausencia de infradesnivel del segmento ST) en el 13,5% de los casos.

Resultados del registro Holter

En la Tabla 2 se observan los resultados del regis-

tro electrocardiográfico continuo Holter para detección de isquemia silente y medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca de ambas muestras poblacionales. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

En el grupo de derivación, la tasa de isquemia silente fue del 22,9% (24 pacientes). La mediana de episodios isquémicos por paciente fue de 4 con un rango intercuartilo de 2 a 7,5. La duración de los episodios isquémicos tuvo una mediana de tiempo de 55,5 minutos, rango intercuartilo de 13 a 86,5. La evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en dominio de tiempo mostró los siguientes valores: SDNN 89,6 ± 31,9, SDNN index 44,5 ± 18,9, SDANN index 76,6 ± 29,3, pNN50 10,0 ± 12,4 y RMSSD 31,7 ± 18,5.

Por su parte, en el grupo de validación la tasa de isquemia silente fue del 29,2% (26 pacientes). La mediana de episodios isquémicos por paciente fue

Tabla 3
Evolución intrahospitalaria de los niveles de reactantes
de fase aguda
Grupo de derivación - Grupo de validación

	Derivación	Validación
Proteína C reactiva (mg/dl)*		
Admisión	0,5 (0,2-1,9)	0,6 (0,3-0,9)
48 horas	0,7 (0,3-3,7)	0,8 (0,4-1,1)
Prealta	0,9 (0,3-4,1)	0,8 (0,4-1,8)
Fibrinógeno (mg/dl)†		
Admisión	342,3 ± 99,6	324,7 ± 78,8
48 horas	363,0 ± 100	345,6 ± 90,4
Prealta	388,2 ± 123,5	359,1 ± 94,0

* Valores expresados como mediana y rango intercuartilo 25-75.

† Valores expresados como media ± desvío estándar. Todas las comparaciones entre ambos grupos son estadísticamente no significativas.

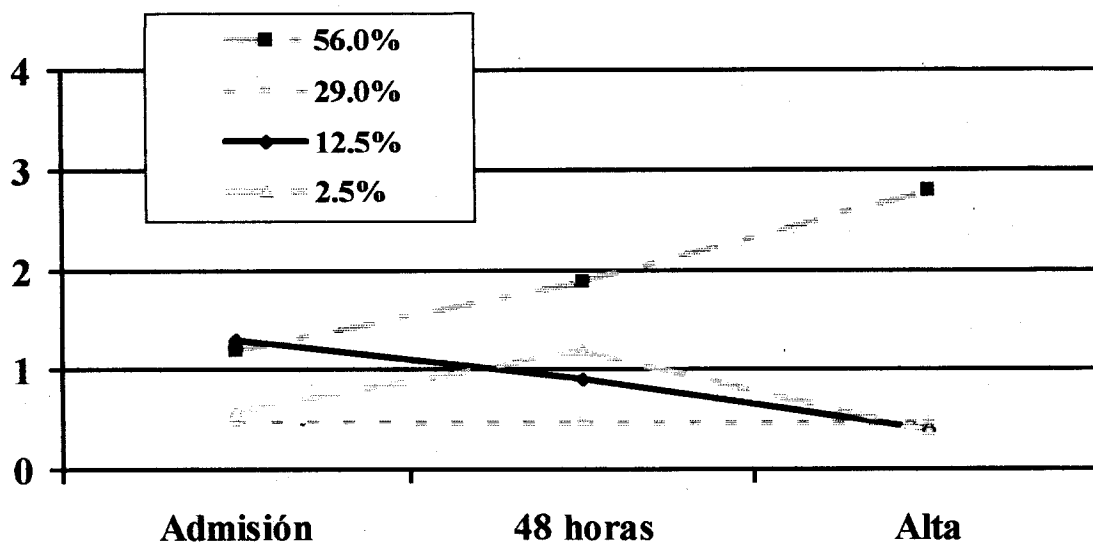


Gráfico 3. Evolución intrahospitalaria de las determinaciones de proteína C reactiva.

de 3 con un rango intercuartilo de 2 a 5. La duración de los episodios isquémicos tuvo una mediana de tiempo de 53,5 minutos, rango intercuartilo de 20 a 70. La evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en dominio de tiempo mostró los siguientes valores: SDNN $87,7 \pm 23,3$, SDNN index $46,3 \pm 13,7$, SDANN index $73,3 \pm 23,3$, pNN50 $8,4 \pm 9,4$ y RMSSD $31,0 \pm 13,5$.

Determinaciones bioquímicas

La evaluación de los valores de fibrinógeno y proteína C reactiva se realizó en el momento de la admisión en unidad coronaria y a las 48 horas en todos los pacientes. En el subgrupo de pacientes libres de eventos hospitalarios se efectuó una determinación adicional previa al alta hospitalaria. En la Tabla 3 se muestra la evolución de los niveles de estos reactantes de fase aguda durante el período desde la admisión hospitalaria hasta el alta.

La progresión de los valores de ambas determinaciones bioquímicas en las dos muestras poblacionales fue ascendente desde la admisión hasta el alta.

En el grupo de derivación, el valor promedio de fibrinógeno obtenido al ingreso fue de $342,3 \pm 99,6$ mg/dl, a las 48 horas $363,0 \pm 100,0$ mg/dl, y prealta $388,2 \pm 123,5$ mg/dl. La mediana de proteína C reactiva cuantitativa al ingreso fue de 0,5 mg/dl, con un rango intercuartilo de 0,2 a 1,9 mg/dl, a las 48 horas fue de 0,7 mg/dl, rango intercuartilo 0,3 a 3,7 mg/dl, y prealta fue de 0,9 mg/dl rango intercuartilo 0,3 a 4,1 mg/dl.

En el grupo de validación, el valor promedio de fibrinógeno obtenido al ingreso fue $324,7 \pm 78,8$ mg/dl, a las 48 horas $345,6 \pm 90,4$ mg/dl, y prealta $359,1 \pm 94,0$ mg/dl. La mediana de proteína C reactiva cuantitativa al ingreso fue de 0,6 mg/dl, con un ran-

go intercuartilo de 0,3 a 0,9 mg/dl, a las 48 horas fue de 0,8 mg/dl, rango intercuartilo 0,4 a 1,1 mg/dl, y prealta fue de 0,8 mg/dl, rango intercuartilo 0,4 a 1,8 mg/dl.

Las comparaciones de los niveles de los reactantes de fase aguda entre ambas muestras en los distintos momentos evolutivos no demostraron diferencias estadísticamente significativas (prueba de t para el fibrinógeno, Wilcoxon rank sum test para la proteína C reactiva).

Como se muestra en el Gráfico 3, se observaron cuatro patrones de comportamiento evolutivo de los niveles de proteína C reactiva durante el período

Tabla 4
Evolución clínica
Grupo de derivación - Grupo de validación

	Derivación	Validación
Intrahospitalarios		
n	105 pacientes	89 pacientes
Angina recurrente	25 (23,8%)	25 (28,1%)
Angina refractaria	14 (13,3%)	15 (16,9%)
Infarto de miocardio	9 (8,6%)	8 (9,0%)
Muerte	3 (2,9%)	4 (4,5%)
Punto final	16 (15,2%)	20 (22,5%)
Desde el alta hasta el día 90		
n	89 pacientes	69 pacientes
Angina recurrente	27 (30,3%)	24 (34,8%)
Angina refractaria	30 (33,7%)	24 (34,8%)
Infarto de miocardio	18 (20,2%)	12 (17,4%)
Muerte	3 (3,4%)	5 (7,2%)
Punto final	32 (36,0%)	24 (34,8%)

Todas las comparaciones entre ambos grupos son estadísticamente no significativas.

transcurrido desde el ingreso hasta el alta hospitalaria en el grupo de derivación. El patrón evolutivo más frecuente fue ascendente y se observó en el 56% de los pacientes. En el 29% de los casos, los niveles de proteína C reactiva permanecieron estables. En el 12,5% de los pacientes, el patrón de comportamiento fue descendente y en el 2,5% restante se observó una evolución atípica, con ascenso desde la admisión hasta las 48 horas y descenso posterior hasta la determinación prealta.

Evolución clínica de los pacientes

Los pacientes de la muestra poblacional de derivación recibieron tratamiento médico durante el período hospitalario con aspirina en el 100% de los casos, heparina el 68,1%, betabloqueantes el 94,3%, nitroglicerina el 100%, nitritos orales el 79% y bloqueantes cálcicos el 31,4%. En el grupo de validación fueron tratados con aspirina el 100% de los pacientes, heparina el 68,5%, betabloqueantes el 96,6%, nitroglicerina el 100%, nitritos orales el 84,3% y bloqueantes cálcicos el 34,8%.

En la Tabla 4 se detalla la evolución clínica de los pacientes de ambas muestras poblacionales.

Durante el período hospitalario, en el grupo de

derivación se observó angina recurrente en el 23,8% de los pacientes. La ocurrencia del punto final primario combinado fue del 15,2%, la tasa de angina refractaria fue del 13,3%, la de infarto agudo de miocardio del 8,6% y la mortalidad total del 2,9%.

En el grupo de validación, la tasa de angina recurrente intrahospitalaria fue del 28,1%. La ocurrencia del punto final primario combinado fue del 22,5%, la tasa de angina refractaria del 16,9%, la de infarto agudo de miocardio del 9,0% y la mortalidad total del 4,5%.

El seguimiento se extendió durante 90 días y fue completo en el 100% de los casos.

La incidencia de angina recurrente en la muestra de derivación desde el alta hasta el día 90 fue del 30,3%. La tasa del punto final primario combinado desde el alta hasta el día 90 en el mismo grupo fue del 36,0%, angina refractaria del 33,7%, infarto agudo de miocardio del 20,2% y la mortalidad total del 3,4%.

En la muestra de validación, la incidencia de angina recurrente desde el alta hasta el día 90 fue del 34,8%. La tasa del punto final primario combinado desde el alta hasta el día 90 en el mismo grupo fue del 34,8%, angina refractaria del 34,8%, infarto agudo de miocardio del 17,4% y la mortalidad total del 7,2%.

Tabla 5
Análisis univariado - Punto final primario intrahospitalario
Grupo de derivación

	Con eventos	Sin eventos	p	OR (IC 95%)
n	16	89	-	-
Edad (años)*	66,8 ± 12,5	66,6 ± 10,5	ns	-
Episodio anginoso > 20 minutos	13 (81,3%)	57 (64,0%)	ns	-
Angor en curso	9 (56,3%)	30 (33,7%)	ns	-
Angor previo < 48 horas	13 (81,3%)	53 (59,6%)	ns	-
Hipertensión arterial	11 (68,8%)	66 (74,2%)	ns	-
Diabetes mellitus	2 (12,5%)	21 (23,6%)	ns	-
Tabaquismo	6 (37,5%)	45 (50,6%)	ns	-
Dislipidemia	7 (43,8%)	45 (50,6%)	ns	-
Tratamiento previo con aspirina	12 (75,0%)	55 (61,8%)	ns	-
Alto riesgo según NHLBI†	13 (81,3%)	44 (49,4%)	0,02	4,4 (1,2-16,6)
Insuficiencia cardíaca en la admisión	5 (31,3%)	5 (5,6%)	0,007	7,6 (1,9-30,7)
Infradesnivel del segmento ST	10 (62,5%)	27 (30,3%)	0,01	3,8 (1,3-11,6)
Inversión de ondas T	3 (18,7%)	27 (30,3%)	ns	-
Fibrinógeno de ingreso (mg/dl)*	370,0 ± 105,7	337,0 ± 98,2	ns	-
Proteína C reactiva de ingreso (mg/dl)†	0,75 (0,35-1,6)	0,4 (0,2-1,9)	ns	-
Isquemia silente	8 (50,0%)	16 (18,0%)	0,009	4,6 (1,5-14,0)
Número de episodios silentes‡	6 (2-9,5)	3,5 (1,5-6)	ns	-
Duración de los episodios (minutos)†	74,5 (43,5-10)	45 (10,5-64,5)	ns	-
Mm de depresión del ST por minuto†	2,5 (1,9-3,5)	2,0 (1,3-2,7)	ns	-
SDNN*	80,0 ± 39,6	91,4 ± 30,3	ns	-
SDNN index*	44,8 ± 31,9	44,5 ± 15,8	ns	-
SDANN index*	65,0 ± 26,4	78,7 ± 29,4	ns	-
RSSMD*	30,0 ± 18,0	31,9 ± 18,7	ns	-
pNN50*	8,9 ± 11,7	10,2 ± 12,5	ns	-

*Valores expresados como media ± desvío estándar.

†Valores expresados como mediana y rango intercuartilo.

‡Cita número 35.

ns: No significativo.

Tabla 6
Análisis de regresión logística. Punto final primario intrahospitalario
Grupo de derivación

	Odds ratio	IC 95%	p
Edad > 70 años	1,5	0,4-7,9	ns
Insuficiencia cardíaca en la admisión	3,6	1,2-9,5	0,01
Infradesnivel del segmento ST	3,6	1,2-6,5	0,01
Isquemia silente	4,2	1,3-6,8	0,001

ns: No significativo.

La comparación de las tasas de eventos clínicos entre ambos grupos poblacionales no demostró diferencias estadísticamente significativas.

Análisis univariado para predicción del punto final primario intrahospitalario

En la Tabla 5 se observan los resultados del análisis univariado para predicción del punto final primario intrahospitalario en el grupo de derivación.

Constituyeron predictores significativos de evolución adversa durante el período hospitalario: categorización del paciente de alto riesgo según la clasificación del National Heart, Lung and Blood Institute (81,3% en el grupo con eventos *versus* 49,4% en el grupo sin eventos; OR 4,4, IC 95% 1,2-16,6; p = 0,02), signos de insuficiencia cardíaca en el examen físico de admisión (31,3% en el grupo con eventos *versus* 5,6% en el grupo sin eventos; OR 7,6, IC 95% 1,9-

Tabla 7
Análisis univariado - Punto final primario desde el alta hasta el día 90
Grupo de derivación

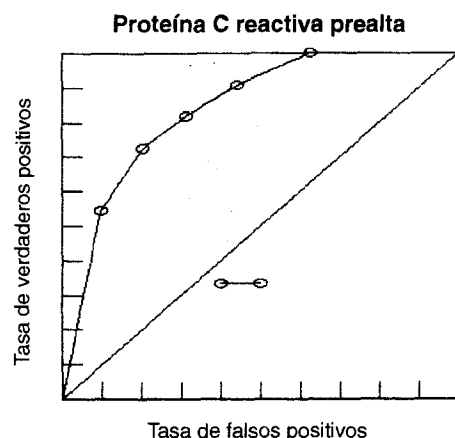
	Con eventos	Sin eventos	p	OR (IC 95%)
n	32	57	-	-
Edad (años)*	69,8 ± 11,3	64,9 ± 9,8	0,03	-
Edad > 70 años	18 (56,3%)	16 (28,1%)	0,009	3,3 (1,3-8,2)
Angor previo < 48 horas	22 (68,8%)	31 (54,4%)	ns	-
Hipertensión arterial	26 (81,3%)	40 (70,3%)	ns	-
Diabetes mellitus	11 (34,4%)	10 (17,5%)	0,07	-
Tabaquismo	17 (53,1%)	28 (49,1%)	ns	-
Dislipidemia	16 (50,0%)	29 (50,9%)	ns	-
Tratamiento previo con aspirina	20 (62,5%)	35 (61,4%)	ns	-
Alto riesgo según NHLBI†	21 (65,6%)	23 (40,4%)	0,02	2,8 (1,1-6,9)
Insuficiencia cardíaca en la admisión	3 (9,4%)	2 (3,5%)	ns	-
Infradesnivel del segmento ST	13 (40,6%)	14 (24,6%)	0,11	-
Inversión de ondas T	10 (31,2%)	17 (29,8%)	ns	-
Fibrinógeno de ingreso (mg/dl)*	351,6 ± 123,6	329,1 ± 80,7	ns	-
Fibrinógeno 48 horas (mg/dl)*	380,8 ± 124,7	345,0 ± 78,8	ns	-
Fibrinógeno de alta (mg/dl)*	420,9 ± 157,5	357,9 ± 88,0	0,02	-
Proteína C reactiva de ingreso (mg/dl)†	2,05 (0,4-5,8)	0,3 (0,2-0,6)	0,0001	-
Proteína C reactiva de 48 horas (mg/dl)†	3,8 (0,8-9,1)	0,4 (0,2-0,8)	0,0001	-
Proteína C reactiva prealta (mg/dl)†	4,2 (1,0-9,6)	0,4 (0,2-0,9)	0,0001	-
Proteína C reactiva de ingreso > 1,5 mg/dl	18 (56,3%)	8 (14,0%)	0,0001	7,9 (2,8-21,9)
Proteína C reactiva de 48 horas > 1,5 mg/dl	21 (65,6%)	9 (15,8%)	0,0001	10,2 (3,7-28,2)
Proteína C reactiva prealta > 1,5 mg/dl	23 (76,7%)	7 (12,3%)	0,0001	18,2 (6-55)
Isquemia silente	10 (31,3%)	6 (10,5%)	0,01	3,9 (1,5-11,9)
Número de episodios silentes†	3,5 (1-6)	3,5 (2-6)	ns	-
Duración de los episodios (minutos)†	55,5 (15-70)	27,5 (7-46)	ns	-
Mm de depresión del ST por minuto†	2 (1,6-3,0)	1,9 (1,0-2,0)	ns	-
SDNN*	87,8 ± 31,8	93,4 ± 24,5	ns	-
SDNN index*	43,3 ± 17,0	45,2 ± 15,3	ns	-
SDANN index*	75,0 ± 33,2	80,7 ± 27,2	ns	-
RSSMD*	36,4 ± 25,2	29,5 ± 13,5	ns	-
pNN50*	12,1 ± 16,9	9,2 ± 9,3	ns	-

* Valores expresados como media ± desvío estándar.

† Valores expresados como mediana y rango intercuartilo.

‡ Cita número 35.

ns: No significativo.



	Area ROC	ES
Admisión	0,70	0,069
48 horas	0,82	0,058
Prealta	0,84	0,054

Relación de probabilidad para el punto de corte de 1,5 mg/dl: 5,6 (IC 95% 2,3-12,1)
 ES: Error estándar

Fig. 1. Valores de las curvas ROC de las determinaciones de proteína C reactiva.

30,7; $p = 0,007$), infradesnivel del segmento ST en el electrocardiograma de ingreso (62,5% en el grupo con eventos *versus* 30,3% en el grupo sin eventos; OR 3,8, IC 95% 1,3-11,6; $p = 0,01$) e isquemia silente en el registro electrocardiográfico continuo Holter (50,0% en el grupo con eventos *versus* 18,0% en el grupo sin eventos; OR 4,6, IC 95% 1,5-14,0; $p = 0,009$). No se observó asociación entre el pronóstico hospitalario y los niveles de proteína C reactiva determinados en el momento de la admisión hospitalaria. Tampoco presentaron valor pronóstico univariado los factores de riesgo coronario, la duración del episodio anginoso, la inversión de ondas T en el electrocardiograma, los niveles de fibrinógeno al ingreso y las mediciones de variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Análisis de regresión logística múltiple para predicción del punto final primario intrahospitalario

Se construyó un modelo de regresión logística múltiple que incluyó las variables significativamente asociadas con el pronóstico intrahospitalario en el análisis univariado y la edad (Tabla 6). Conservaron valor pronóstico independiente: insuficiencia cardíaca en el examen físico de admisión (OR 3,6, IC 95% 1,2-9,5; $p = 0,01$), infradesnivel del segmento ST (OR 3,6, IC 95% 1,2-6,5; $p = 0,01$) e isquemia silente (OR 4,2, IC 95% 1,3-6,8; $p = 0,001$).

Análisis univariado para predicción del punto final primario a 90 días

En la Tabla 7 se observan los resultados del análisis univariado para predicción del punto final primario desde el alta hasta el día 90 en el grupo de derivación. Constituyeron predictores significativos de evolución adversa: edad mayor de 70 años (56,3%

en el grupo con eventos *versus* 28,1% en el grupo sin eventos; OR 3,3, IC 95% 1,3-8,2; $p = 0,009$), categorización del paciente de alto riesgo según la clasificación del National Heart, Lung and Blood Institute (65,6% en el grupo con eventos *versus* 40,4% en el grupo sin eventos; OR 2,8, IC 95% 1,1-6,9; $p = 0,02$), isquemia silente en el registro electrocardiográfico continuo Holter (31,3% en el grupo con eventos *versus* 10,5% en el grupo sin eventos; OR 3,9, IC 95% 1,5-11,9; $p = 0,01$), el dosaje de fibrinógeno previo al alta, y los niveles de proteína C reactiva determinados en el momento de la admisión hospitalaria, a las 48 horas y prealta. No presentaron valor pronóstico univariado los factores de riesgo coronario, la duración del episodio anginoso, la insuficiencia cardíaca al ingreso, el infradesnivel del segmento ST o la inversión de ondas T en el electrocardiograma, los niveles de fibrinógeno al ingreso y a las 48 horas y las mediciones de variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Se construyeron las curvas ROC correspondientes a las tres determinaciones efectuadas de proteína C reactiva cuantitativa (al ingreso, a las 48 horas y prealta) para predicción del punto final primario combinado desde el alta hasta el día 90 (Figura 1). Los niveles de proteína C reactiva cuantificados previamente al alta hospitalaria presentaron la mejor área ROC obtenida, con un valor de 0,84 (error estándar 0,054). La mejor relación de probabilidad de esa curva ROC correspondió al valor de 1,5 mg/dl. Este valor presentó una relación de probabilidad de 5,6 (IC 95% 2,3-12,1), que se estableció como punto de corte entre los niveles "normales" y "elevados" de proteína C reactiva.

Como se observa en las Tablas 7 y 8, las tres determinaciones efectuadas de proteína C reactiva dicotomizadas en 1,5 mg/dl presentaron valor pre-

Tabla 8
Análisis univariado - Proteína C reactiva. Punto final primario desde el alta hasta el día 90
Grupo de derivación

<i>Proteína C reactiva</i>	<i>n</i>	<i>Muerte/IAM/AR</i>	<i>p</i>
Admisión			
> 1,5 mg/dl	26	18 (69,2%)	0,001
≤ 1,5 mg/dl	63	14 (22,2%)	
48 horas			
> 1,5 mg/dl	30	21 (70,0%)	0,001
≤ 1,5 mg/dl	59	11 (18,6%)	
Prealta			
> 1,5 mg/dl	30	23 (76,6%)	0,0001
≤ 1,5 mg/dl	59	9 (15,2%)	

IAM: Infarto agudo de miocardio. AR: Angina refractaria.

dictivo para eventos desde el alta hasta el día 90. La tasa del punto final primario fue del 69,2% para el grupo de pacientes con proteína C reactiva de ingreso > 1,5 mg/dl, en comparación con el 22,2% en los pacientes con niveles inferiores o iguales a 1,5 mg/dl al ingreso (OR 7,9, IC 95% 2,8-21,9; $p < 0,001$). Con respecto a la medición realizada a las 48 horas, los pacientes con niveles sobre el punto de corte establecido presentaron 70% de eventos *versus* 18,6% en los pacientes por debajo de ese valor (OR 10,2, IC 95% 3,7-28,2; $p < 0,001$).

La determinación prealta demostró la mayor diferencia en las tasas de evento combinado entre los pacientes por encima y por debajo del valor estable-

Tabla 9
Análisis univariado - Proteína C reactiva prealta. Eventos discriminados desde el alta hasta el día 90
Grupo de derivación

	> 1,5 mg/dl	≤ 1,5 mg/dl	p
n	30	59	
Muerte (%)	3 (10,0)	0 (0)	0,035
Infarto de miocardio (%)	13 (43,3)	3 (5,0)	0,0001
Angina refractaria (%)	7 (23,3)	6 (10,1)	0,0001

cido como punto de corte: 76,6% y 15,2% respectivamente (OR 18,2, IC 95% 6,0-55,0; $p < 0,001$). En la Tabla 9 se detallan los eventos ocurridos desde el alta hasta el día 90 en ambos grupos, discriminados entre muerte total, infarto agudo de miocardio no fatal y angina refractaria. Las diferencias observadas en las tasas de eventos discriminados entre los pacientes con niveles de proteína C reactiva prealta mayores o menores de 1,5 mg/dl fueron estadísticamente significativas en todos los casos.

La Figura 2 muestra las curvas construidas de acuerdo con la técnica de Kaplan-Meier para el análisis de la sobrevida actuarial libre de eventos combinados (punto final primario) ocurridos desde el alta hasta el día 90 en los pacientes con niveles de proteína C reactiva prealta mayores o menores de 1,5 mg/dl, e ilustra la existencia de una diferencia estadísticamente significativa según el *log rank test* ($p < 0,0001$). El análisis de Kaplan-Meier que se observa en la Figura 3 demuestra que la diferencia estadísticamente significativa observada

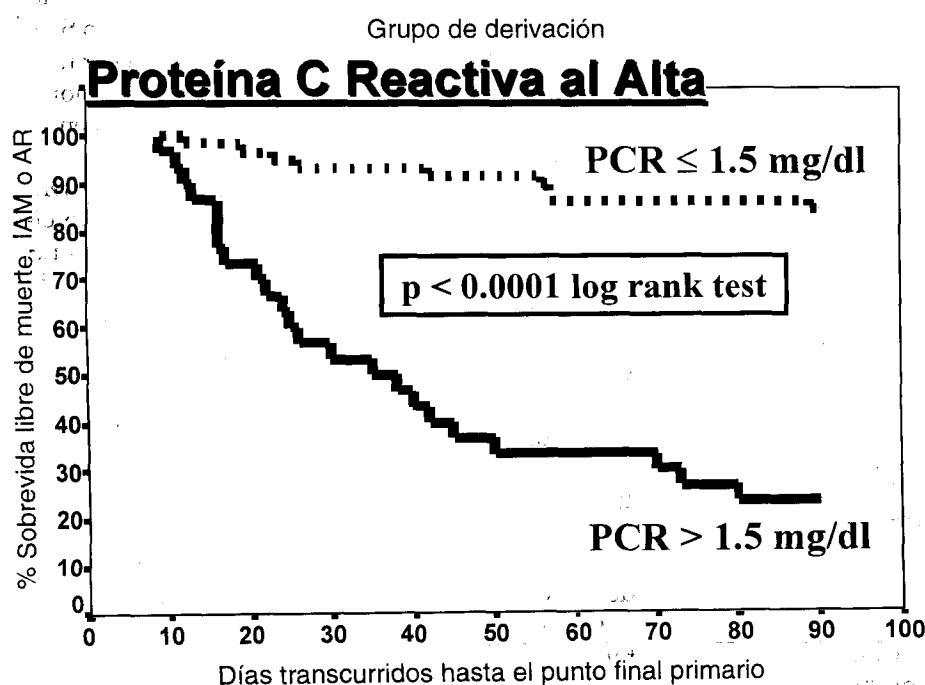


Fig. 2. Curva de sobrevida actuarial según la técnica de Kaplan-Meier para el análisis del punto final primario al día 90. Proteína C reactiva prealta. Grupo de derivación

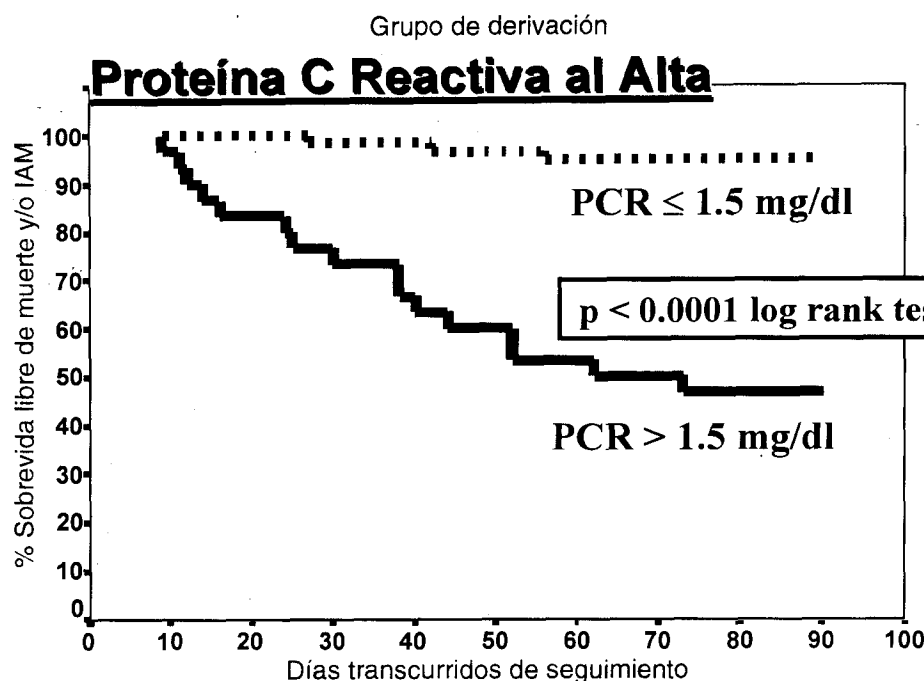


Fig. 3. Curva de sobrevida actuarial según la técnica de Kaplan-Meier para el análisis de la incidencia de muerte y/o infarto agudo de miocardio al día 90. Proteína C reactiva prealta. Grupo de derivación.

entre los valores por encima y por debajo del punto de corte establecido se mantiene al construir la curva para muerte y/o infarto agudo de miocardio no fatal desde el alta hasta el día 90 ($p < 0,0001$ por log rank test).

Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para predicción del punto final primario desde el alta hasta el día 90 en el grupo de derivación

El análisis multivariado para predicción de eventos ocurridos en el seguimiento desde el alta hasta el día 90 se efectuó mediante un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Se incluyeron en el modelo las siguientes variables: proteína C reactiva prealta $> 1,5$ mg/dl, edad mayor de 70 años, infradesnivel del segmento ST, isquemia silente y categorización del paciente de alto riesgo según la

clasificación del National Heart, Lung and Blood Institute. Los niveles de proteína C reactiva prealta mayores de 1,5 mg/dl constituyeron el predictor independiente más potente de evolución adversa (hazard ratio 3,1, IC 95% 2,0-4,7; $p < 0,001$). La isquemia silente demostró también poseer valor pronóstico independiente en este modelo (hazard ratio 1,6, IC 95% 1,1-2,4; $p = 0,002$) (Tabla 10).

Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para predicción del punto final primario desde el alta hasta el día 90 en el grupo de validación

Se validó el modelo de Cox empleado en la muestra de derivación en el grupo de pacientes incorporados prospectivamente con esta finalidad. En el análisis multivariado para predicción de eventos ocurridos en el seguimiento desde el alta hasta el

Tabla 10
Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox.
Punto final primario desde el alta hasta el día 90
Grupo de derivación

Variable	Hazard ratio (IC 95%)	p
Proteína C reactiva $> 1,5$ mg/dl †	3,1 (2,0-4,7)	0,0001
Edad mayor de 70 años	0,9 (0,6-1,4)	ns
Infradesnivel del segmento ST	0,8 (0,6-1,3)	ns
Isquemia silente	1,6 (1,1-2,4)	0,002
Alto riesgo según NHLBI*	1,2 (0,8-1,8)	ns

*Cita número 35.

ns: No significativo.

† Preacta

Tabla 11
Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox.
Punto final primario desde el alta hasta el día 90
Grupo de validación

Variable	Hazard ratio (IC 95%)	p
Proteína C reactiva $> 1,5$ mg/dl †	4,3 (2,1-8,6)	0,0001
Edad mayor de 70 años	2,0 (1,2-3,5)	0,01
Infradesnivel del segmento ST	1,1 (0,5-2,7)	ns
Isquemia silente	1,9 (1,1-3,3)	0,01
Alto riesgo según NHLBI*	0,8 (0,3-2,0)	ns

*Cita número 35.

ns: No significativo.

† Preacta

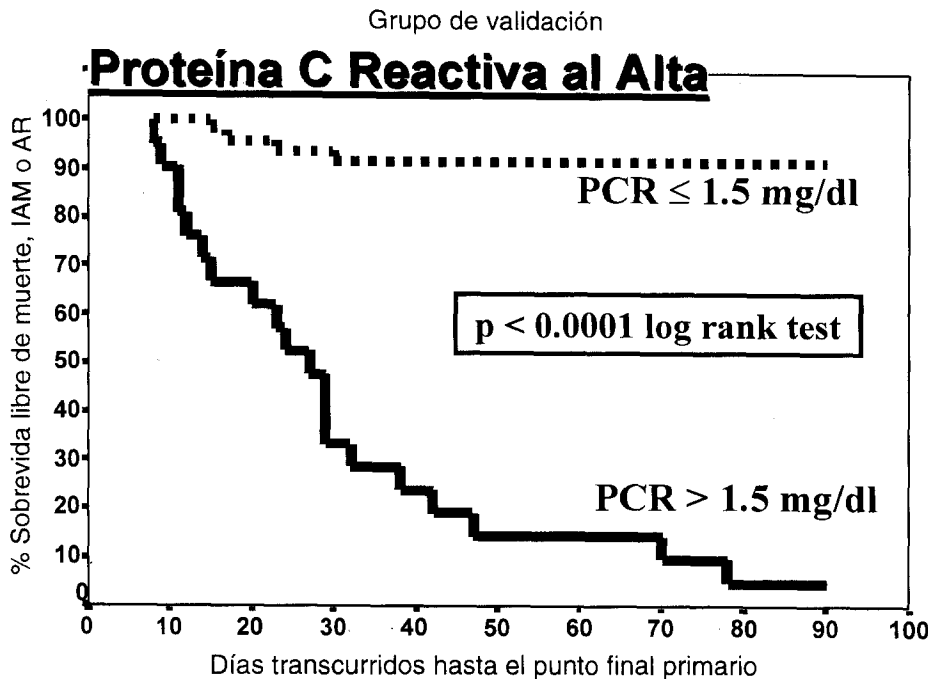


Fig. 4. Curva de sobrevida actuarial según la técnica de Kaplan-Meier para el análisis del punto final primario al día 90. Proteína C reactiva prealta. Grupo de validación.

día 90 en este grupo de validación se observó que los niveles de proteína C reactiva prealta superiores a 1,5 mg/dl permanecieron como el predictor independiente más potente de evolución adversa (*hazard ratio* 4,3, IC 95% 2,1-8,6; $p < 0,001$). La isquemia silente mantuvo su valor pronóstico independiente (*hazard ratio* 1,9, IC 95% 1,1-3,3; $p = 0,01$). La edad mayor de 70 años presentó valor pronóstico independiente en esta muestra poblacional (Tabla 11).

La Figura 4 muestra las curvas construidas de acuerdo con la técnica de Kaplan-Meier para el análisis de la sobrevida actuarial libre de eventos combinados (punto final primario) ocurridos desde el alta hasta el día 90 en los pacientes con niveles de proteína C reactiva prealta mayores o menores de 1,5 mg/dl en el grupo de validación, e ilustra la existencia de una diferencia estadísticamente significativa según el *log rank test* ($p < 0,0001$).

Comparación del valor pronóstico de la proteína C reactiva prealta con la prueba evocadora de isquemia en el grupo de validación

Entre el cuarto y el séptimo día de hospitalización, los 69 pacientes libres de eventos hospitalarios del grupo de validación fueron sometidos a una prueba evocadora de isquemia. Esta consistió en una prueba ergométrica graduada limitada por síntomas en 36 pacientes y un ecocardiograma de estrés con dobutamina en los 33 restantes. Las pruebas evocadoras se efectuaron de acuerdo con la metodología descrita previamente. Se comprobó la existencia de isquemia inducible en 27 pacientes (39,1%). La tasa

de eventos combinados (punto final primario) desde el alta hasta el día 90 fue del 51,8% en los pacientes con prueba evocadora de isquemia positiva y del 23,8% en el grupo que no demostró isquemia inducible (OR 3,4, IC 95% 1,1-11,3; $p = 0,03$). La comparación de las tasas de ocurrencia del punto final primario desde el alta hasta el día 90 para los pacientes del grupo de validación con la combinación de la proteína C reactiva prealta y los resultados de la prueba evocadora se ilustran en la Figura 5. Como se observa en la figura, los resultados de la prueba evocadora de isquemia no adicionaron información significativa a la obtenida de la determinación prealta de la proteína C reactiva con el valor de corte establecido.

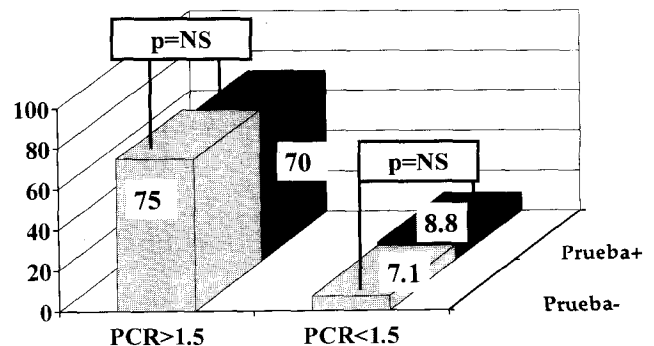


Fig. 5. Tasa del punto final primario desde el alta hasta el día 90 en relación con los resultados de la prueba evocadora de isquemia y los niveles de proteína C reactiva prealta.

Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para predicción de muerte y/o infarto de miocardio desde el alta hasta el día 90 en el grupo de derivación

El análisis multivariado para predicción de muerte y/o infarto agudo de miocardio ocurridos en el seguimiento desde el alta hasta el día 90 en el grupo de derivación se efectuó mediante un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. En el modelo se incluyeron las siguientes variables: proteína C reactiva prealta > 1,5 mg/dl, edad mayor de 70 años, infradesnivel del segmento ST, isquemia silente y categorización del paciente en alto riesgo según la clasificación del National Heart, Lung and Blood Institute. Los niveles de proteína C reactiva prealta mayores de 1,5 mg/dl constituyeron el único predictor independiente de evolución adversa (*hazard ratio* 3,1, IC 95% 1,6-5,9; $p < 0,001$) (Tabla 12).

Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para predicción de muerte y/o infarto de miocardio desde el alta hasta el día 90 en el grupo de validación

Se validó el modelo de Cox empleado para la predicción de muerte y/o infarto agudo de miocardio en la muestra de derivación, enunciado en el apartado previo, en los pacientes del grupo de validación. En el análisis multivariado en este grupo se observó que los niveles de proteína C reactiva prealta superiores a 1,5 mg/dl permanecieron como el predictor independiente más potente de evolución adversa (*hazard ratio* 3,5, IC 95% 1,8-6,0; $p < 0,001$). La isquemia silente presentó valor pronóstico independiente en este modelo (*hazard ratio* 2,6, IC 95% 1,3-5,4; $p = 0,008$) (Tabla 13).

DISCUSION

En los últimos años se ha progresado de un modo considerable en el conocimiento de los mecanismos involucrados en la injuria del endotelio vascular y el desencadenamiento del accidente de la placa ateros-

clerótica. Experiencias recientes confirmaron la existencia de un proceso inflamatorio a nivel de la placa aterosclerótica comprobado a través del hallazgo de alteraciones histológicas en la placa accidentada y por la presencia de células inflamatorias activadas a nivel humoral. (20, 21, 49) Es así que proteínas plasmáticas sintetizadas a nivel hepático conocidas como reactantes de fase aguda, cuya elevación ocurre normalmente en respuesta a la injuria, se encontraron elevadas en estos pacientes. (27, 29) Este proceso se vinculó con el pronóstico de los pacientes con síndromes coronarios agudos en el corto plazo. (27) El síndrome inflamatorio de la placa aterosclerótica se consideró responsable del incremento de la vasorreactividad, de la disfunción endotelial y/o fisura de la placa responsables de la agregación plaquetaria y de la génesis de un estado local protrombótico. (10, 49, 50) La investigación de la placa "inflamada" que es el sustrato para el desarrollo y/o la persistencia del síndrome coronario inestable constituye en la actualidad un problema complejo, debido a la carencia de un marcador confiable y de fácil implementación para su detección. (22) Es por este motivo que las investigaciones recientes se han dirigido hacia la búsqueda de un indicador del estado de activación de la placa para la estratificación pronóstica de los pacientes con síndrome coronario inestable.

Los resultados de este estudio se orientan en esa dirección. El hallazgo de una proteína sérica de sencilla cuantificación facilita la identificación de los pacientes con inestabilidad persistente. La proteína C reactiva es una proteína sérica sintetizada a nivel hepático conocida como reactante inespecífico de fase aguda desde hace muchos años. Su papel como marcador de inflamación de la pared vascular en la enfermedad aterosclerótica comenzó a esclarecerse en estudios recientes. Los estudios de Liuzzo y colaboradores y de Haverkate y colaboradores confirmaron que los niveles elevados de reactantes de fase aguda se asocian con el pronóstico en el corto y mediano plazo. (27, 34). Un subestudio del ensayo TIMI

Tabla 12
Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Muerte y/o infarto agudo de miocardio desde el alta hasta el día 90
Grupo de derivación

Variable	Hazard ratio (IC 95%)	p
Proteína C reactiva > 1,5 mg/dl †	3,1 (1,6-5,9)	0,008
Edad mayor de 70 años	1,4 (0,8-2,4)	ns
Infradesnivel del segmento ST	1,1 (0,6-1,9)	ns
Isquemia silente	1,4 (0,8-2,2)	ns
Alto riesgo según NHLBI*	1,3 (0,7-2,4)	ns

* Cita número 35.

ns: No significativo.

† Prealta.

Tabla 13
Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Muerte y/o infarto agudo de miocardio desde el alta hasta el día 90
Grupo de validación

Variable	Hazard ratio (IC 95%)	p
Proteína C reactiva > 1,5 mg/dl †	3,5 (1,8-6,0)	0,0001
Edad mayor de 70 años	1,0 (0,99-1,1)	ns
Infradesnivel del segmento ST	1,3 (0,4-4,3)	ns
Isquemia silente	2,6 (1,3-5,4)	0,008
Alto riesgo según NHLBI*	1,1 (0,3-3,5)	ns

* Cita número 35.

ns: No significativo.

† Prealta.

III B y otro similar del estudio FRISC sugirieron que los niveles de fibrinógeno, otro reactante de fase aguda, estarían vinculados con la recurrencia de eventos isquémicos. (31, 51) La evidencia actual acerca del papel pronóstico de la elevación de los reactantes de fase aguda es, sin embargo, objeto de controversia y se comunicó su falta de correlación con la severidad de la actividad isquémica inicial y con el monto isquémico total objetivado en la fase aguda. (33) En estos últimos estudios los niveles elevados de los reactantes de fase aguda carecieron de valor pronóstico en el corto plazo.

Nuestra investigación exploró el papel indicativo de la proteína C reactiva como marcador pronóstico en el corto y mediano plazo. Un alto porcentaje de pacientes en nuestra experiencia presentaba niveles elevados de proteína C reactiva en el momento de la admisión hospitalaria. Este hallazgo no se correlacionó con el pronóstico en el corto plazo. Los marcadores pronósticos clásicos se vincularon más estrechamente con el pronóstico hospitalario. (35, 52-57) Los niveles de admisión de proteína C reactiva no constituyen por lo tanto un marcador específico para la identificación de los pacientes en riesgo de presentar eventos en el corto plazo.

La capacidad predictiva de los niveles elevados de proteína C reactiva para eventos en el mediano plazo es, sin embargo, elevada. Los pacientes portadores de niveles de proteína C reactiva superiores al punto de corte establecido por medio del área ROC (1,5 mg/dl) presentaron una incidencia significativamente mayor de complicaciones en los días transcurridos desde el alta hasta el día 90. A pesar de que las determinaciones basales así como las realizadas a las 48 horas y la prealta estuvieron relacionadas con el pronóstico, la determinación realizada antes del alta fue la de mayor valor pronóstico. Esta diferencia en el valor predictivo es imputable a distintos factores, entre los cuales se halla el impacto del tratamiento médico hospitalario. Algunos pacientes con niveles de proteína C reactiva elevados en el momento de la admisión se estabilizan como consecuencia del tratamiento médico intensivo que reciben. El efecto de este hecho son resultados falsos positivos de la proteína C reactiva de admisión y en forma consecuente una caída de su especificidad pronóstica. La mayor capacidad predictiva de la proteína C reactiva también podría relacionarse con la variación de los niveles observada entre la admisión y el alta. En algunos casos, los niveles permanecen elevados desde la admisión o se elevan durante el transcurso del tratamiento comenzando desde valores de ingreso normales. Todos estos pacientes que persisten con niveles superiores a 1,5 mg/dl a pesar del tratamiento médico hospitalario intensivo conforman un grupo seleccionado diferente del observado en la admisión y que presenta un peor pronóstico.

Otro hallazgo de importancia es que el valor predictivo de la proteína C reactiva es independiente de otros marcadores pronósticos de utilización clínica habitual, como la edad, la categorización de riesgo clínica, el infradesnivel del segmento ST y la isquemia silente. (52, 58) El valor prealta de la proteína C reactiva también fue independiente del resultado de las pruebas evocadoras de isquemia. A pesar de que estas pruebas se emplean regularmente para la estratificación del riesgo luego del tratamiento hospitalario, desde un punto de vista fisiopatológico resultan relativamente inapropiadas en la angina inestable debido a que están basadas sobre la exploración de la reserva coronaria. (44, 59) En pacientes con angina inestable, el estado de reserva coronaria que depende normalmente de la severidad de la obstrucción fija usualmente es variable en relación con el grado de inestabilidad de la placa coronaria accidentada. (21, 60)

En algunos análisis pronósticos existe un problema de razonamiento circular en los cuales los hallazgos se utilizan como criterios diagnósticos y pronósticos. Esto ocurre con frecuencia con las pruebas evocadoras de isquemia. Por el contrario, es importante resaltar que esta limitación no se encuentra presente en nuestro estudio debido a que el manejo de los pacientes se llevó a cabo en ausencia de conocimiento de los valores de proteína C reactiva.

Comparación con otros estudios de angina inestable. A diferencia de lo que observaron Liuzzo y colaboradores en su estudio, los pacientes que presentaron niveles elevados de proteína C reactiva en la admisión no tuvieron una evolución hospitalaria adversa. (27) Tomando en consideración que los resultados de nuestro estudio no cambian si el punto de corte utilizado se modifica a 0,3 mg/dl, esta discrepancia no puede ser atribuida a la utilización del diferente punto de corte establecido (0,3 mg/dl *versus* 1,5 mg/dl). La razón explicativa sería la diferente selección de los pacientes. En nuestro estudio, el 41,2% del total de los pacientes presentaban infrades-nivel del segmento ST, mientras que en el estudio de Liuzzo y colaboradores la casi totalidad de los pacientes presentaba este des-nivel. Nuestra muestra es por este motivo más representativa de la población general de pacientes que se internan en unidad coronaria cotidianamente por angina inestable.

Morrow y colaboradores, utilizando un punto de corte similar (1,55 mg/dl), observaron que la elevación de la proteína C reactiva en la admisión constituía un predictor de mayor tasa de mortalidad a los 14 días. (61)

La evolución ascendente de los niveles de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y fibrinógeno) desde la admisión hasta el alta observada en

nuestro trabajo coincide con los datos presentados recientemente por Montescalot y colaboradores. (62)

El valor pronóstico independiente de la proteína C reactiva, sin embargo, no fue analizado en ninguno de los estudios realizados. Nuestra investigación constituye el primer informe del valor pronóstico independiente de la elevación persistente de los niveles de proteína C reactiva para eventos isquémicos recurrentes, así como para el punto final combinado de muerte y/o infarto agudo de miocardio no fatal.

Limitaciones. Una de las limitaciones de nuestra investigación es la falta de realización de determinaciones de troponinas. Pese a que la determinación seriada de troponina T no adicionó valor pronóstico en el estudio de Liuzzo y colaboradores, en un trabajo reciente de Morrow y colaboradores se observó que la proteína C reactiva presentaba un valor pronóstico complementario al de la determinación precoz de troponina T. No podemos, por lo tanto, excluir la posible existencia de necrosis miocárdica mínima no diagnosticada por las determinaciones enzimáticas utilizadas.

CONCLUSIONES

La elevación de la proteína C reactiva prealta hospitalaria es un potente predictor independiente de pronóstico adverso. En pacientes que superaron la fase aguda y se encuentran "clínicamente" estabilizados, este hallazgo es frecuente, constituye un marcador de "refratariedad humoral" que revela la existencia de inestabilidad persistente a nivel de la placa aterosclerótica y predice la aparición de complicaciones isquémicas. Esta información resulta de utilidad para la estratificación de los pacientes con angina inestable luego del tratamiento médico hospitalario.

SUMMARY

ELEVATED C-REACTIVE PROTEIN AT DISCHARGE IS A STRONG INDEPENDENT PREDICTOR OF 90 DAY OUTCOME IN UNSTABLE ANGINA

Objective

To determine the prognostic value of C-reactive protein for ischemic events during in-hospital period and at 90 days in patients admitted with unstable angina and without prior myocardial infarction nor total CK elevation post-admission.

Methods

Two population sets were prospectively enrolled (105 patients: derivation set, 89 patients: validation set). Measurement of C-reactive protein was performed at admission, 48 hours and at hospital dis-

charge. A 90 day follow-up was conducted to determine the occurrence of a primary combined end point (death and/or acute myocardial infarction and/or refractory angina).

Results

The best area of the ROC curves of the C-reactive protein measurements for prediction of events at 90 days was 0.84 (SE 0.054) corresponding to the C-reactive protein determined at discharge (LR for a cut-off point of 1.5 mg/dl of 5.6). In a Cox regression model for predicting the primary end point at 90 days applied to both population sets, which included age, ST segment depression, and silent ischemia the strongest independent predictor was C-reactive at discharge > 1.5 mg/dl. C-reactive protein at admission was not predictive of adverse in-hospital outcome.

Conclusion

In unstable angina, a high proportion of patients have persistent inflammatory activity despite intensive medical treatment and waning of symptoms. This finding is associated to an adverse 90-day prognosis and could be used as an independent criterion to identify a group of high risk patients.

Key words Unstable angina - Prognosis - C-reactive protein - Inflammation

Agradecimientos

A los médicos residentes de Cardiología, personal de enfermería y de laboratorio por la desinteresada colaboración prestada para el desarrollo de este trabajo.

A la señorita Vanesa Assales, por su colaboración en el procesamiento de los resúmenes.

BIBLIOGRAFIA

1. Constantinides P. Plaque fissures in human coronary thrombosis. *J Atheroscler Res* 1996; 6: 1-17.
2. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53: 363-373.
3. Davies JM, Thomas AC. Thrombosis and acute coronary artery lesion in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1137-1140.
4. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986; 73: 418-427.
5. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. *Circulation* 1985; 71: 699-708.
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; 50: 127-134.
7. Chesebro JH, Zoldhelyi P, Fuster V. Plaque disruption and thrombosis in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1991; 68: 9C-15C.
8. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro JH. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988; 77: 1213-1220.

9. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-250.
10. Fuster V. Mechanisms of arterial thrombosis: Foundation for therapy. *Am Heart J* 1998; 135: S361-S366.
11. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671.
12. Fuster V, Stein B, Ambrose JA y col. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts. *Circulation* 1990; 82 (Suppl II): 47-59.
13. Kohchi K, Takebayashi S, Hiroki T, Nobuyoshi M. Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patients with unstable angina: results at autopsy. *Circulation* 1985; 71: 709-716.
14. Sato T, Takebayashi S, Kohchi K. Increased subendothelial infiltration of the coronary arteries with monocytes/macrophages in patients with unstable angina: histological data on 14 autopsied patients. *Atherosclerosis* 1987; 68: 191-197.
15. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775-778.
16. Shah PK, Falk E, Badimon JJ, Fernández-Ortiz A, Mailhac A, Villareal-Levy G y col. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques: potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation* 1995; 92: 1565-1569.
17. Jude B, Agraou B, McFadden EP y col. Evidence for time dependent activation of monocytes in the systemic circulation in unstable angina but not in acute myocardial infarction or in stable angina. *Circulation* 1994; 90: 1662-1668.
18. Mazzone A, De Servi S, Ricevuti G y col. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1993; 22: 358-363.
19. Biasucci LM, D'Onofrio G, Liuzzo G y col. Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and acute myocardial infarction, but its reduction is not related to ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 611-616.
20. Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM y col. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.
21. Thérout P, Fuster V. Acute coronary syndromes. Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195-1206.
22. Hirschon Prado A, Tajer C, Charask A y col. Alteraciones de los parámetros hemostáticos, reactantes de fase aguda y troponina T en la angina inestable: prevalencia e implicancias clínicas. *Rev Argent Cardiol* 1997; 65: 21-38.
23. Mehta JL, Saldeen TG, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1217-1225.
24. Entman ML, Ballantyne CM. Inflammation in acute coronary syndromes. *Circulation* 1993; 88: 800-803.
25. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G y col. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 874-877.
26. Moreno PR, Bernardi VH, López-Cuellar J y col. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996; 94: 3090-3097.
27. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR 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.
28. Liuzzo G, Biasucci LM, Buffon A y col. Elevated C-reactive protein at discharge and at three months after waning of symptoms in unstable angina is associated with recurrence of instability during 12 months follow up. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25 (Suppl I): I-250A.
29. Berck BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168-172.
30. Summaria F, Liuzzo G, Petrone E y col. Increased levels of C-reactive protein and serum amyloid A protein are related to a raised risk of new coronary events within one year in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 270A.
31. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A y col. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4204-4210.
32. Ferreirós E, Boissonnet C, García Merletti P y col. Elevated C-reactive protein at discharge is a strong independent predictor of 30-day outcome in unstable angina. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl): 138A.
33. Oltrona L, Ardissino D, Merlini P y col. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1002-1006.
34. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM y col. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 462-466.
35. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, National Heart, Lung, and Blood Institute. Unstable Angina: Diagnosis and Management. Clinical Practice Guidelines, Number 10, 1994. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994; 90: 613-622.
36. Bugiardini R, Borghi A, Maseri A y col. Relation of the severity of symptoms to transient myocardial ischemia and prognosis in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 597-604.
37. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-414.
38. Diamond GA, Forrester JS, Hirsch M y col. Application of conditional probability analysis to the clinical diagnosis of coronary artery disease. *J Clin Invest* 1980; 65: 1210-1211.
39. WHO Expert Committee on Biological Standardization Thirty-Seventh Report. World Health Organ. Tech Rep Ser 1987; 760: 21-22.
40. Clauss A. Gerimungsphysiologische schnellmethode zur bestimmung des fibrinogens. *Acta Haematol (Basel)* 1957; 17: 237-246.
41. Geffken D, Keating F, Kennedy M y col. The measurement of fibrinogen in population-based research: Studies on instrumentation and methodology. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 1106-1109.
42. Knebel SB, Crawford MH, Dunn MI y col. Guidelines for ambulatory electrocardiography. A Report of the ACC/AHA Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures. Subcommittee on ambulatory electrocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 249-265.
43. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.
44. Mark DB, Shaw L, Harrell EE y col. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 849-853.
45. American Society of Echocardiography Committee of Standards. Subcommittee on quantification of two-dimensional echocardiograms. *En: Schiller NB, Shah PM, Crawford M y col. Recommendation for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr* 1989; 5: 358-367.
46. McNeil BS, Hanley JA. Statistical approaches to the analysis of receiver operating curves (ROC). *Med Decis Making* 1984; 4: 137-150.

47. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
48. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc* 1972; 34 B: 187-220.
49. Crea F, Biasucci LM, Buffon A y col. Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 80: 10E-16E.
50. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 325-333.
51. Becker RC, Cannon CP, Bovill EG y col. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI IIIB Trial). *Am J Cardiol* 1996; 78: 142-147.
52. Moliterno DJ, Sgarbossa EB, Armstrong PW y col. A major dichotomy in unstable angina outcome: ST depression versus T-wave inversion: GUSTO II results. *J Am Coll Cardiol* 1996; 182-A.
53. Cohen M, Hawkins L, 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 infarction in predicting outcome. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1368-1373.
54. Gottlieb SO, Wewisfeldt M, Gerstenblith G y col. Silent ischemia is a marker for early unfavorable outcomes in unstable angina. *N Engl J Med* 1986; 314: 1214-1219.
55. Nademanee K, Intrarachot V, Singh PN y col. Characteristics and clinical significance of silent myocardial ischemia in unstable angina. *Am J Cardiol* 1986; 58: 26B-36B.
56. Patel DJ, Holdright DR, Knight CJ y col. Early continuous ST segment monitoring in unstable angina: prognostic value additional to the clinical characteristics and the admission electrocardiogram. *Heart* 1996; 75: 222-228.
57. Patel DJ, Holdright DR, Knight CJ y col. Long term prognosis in unstable angina. The importance of early risk stratification using continuous ST segment monitoring. *Eur Heart J* 1998; 19: 240-249.
58. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH y col. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Results of the TIMI III Registry ECG ancillary study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 133-140.
59. Lindahl B, Andrén B, Ohlsson J y col. Noninvasive risk stratification in unstable coronary artery disease: Exercise test and biochemical markers. *Am J Cardiol* 1997; 80: 40E-44E.
60. Moss AJ, Goldstein RE, Jackson Hall W y col. Detection and significance of myocardial ischemia in stable patients after recovery from an acute coronary event. *JAMA* 1993; 269: 2379-2385.
61. Morrow DA, Rifai N, Antman E y col. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A Substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-1465.
62. Montecalot G, Philippe F, Ankri A y col. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease. Beneficial effects of enoxaparin. *Circulation* 1998; 98: 294-299.