

Las alteraciones agudas de la motilidad parietal no constituyen un predictor independiente de evolución adversa en la angina inestable

ERNESTO R. FERREIROS*, CARLOS P. BOISSONNET, RODOLFO PIZARRO, PABLO OBERTI, DIEGO PEREZ DE ARENAZA, FEDERICO CACACE, ARTURO CAGIDE†, OSCAR BAZZINO†

RESUMEN

Objetivo

Determinar en pacientes con angina inestable la prevalencia, la asociación con las características basales y el significado pronóstico de las alteraciones agudas de la motilidad parietal del ventrículo izquierdo.

Métodos

Se enrolaron 194 pacientes consecutivos con diagnóstico clínico de angina inestable sin infarto previo ni elevación de la CPK total posadmisión durante 10 meses. Se realizó ecocardiograma 2-D para detectar alteraciones agudas de la motilidad parietal. 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 edad media fue $66,0 \pm 11,1$ años, sexo masculino 62,4%, infradesnivel del segmento ST en el ECG de ingreso 41,2% e insuficiencia cardíaca a la admisión 11,9%. La incidencia intrahospitalaria del punto final primario fue 18,6% y al día 90 fue 46,9%. La prevalencia de alteraciones agudas de la motilidad parietal fue 43,8%. Las variables asociadas significativamente con la presencia de alteraciones agudas de la motilidad parietal fueron insuficiencia cardíaca, infradesnivel del segmento ST y duración del episodio anginoso mayor de 20 minutos. En el análisis univariado, la tasa de eventos combinados intrahospitalaria y a 90 días fue mayor en los pacientes con un score de motilidad parietal $> 1,5$. Los modelos de regresión logística demostraron que las alteraciones agudas de la motilidad parietal no constituían un predictor independiente.

Conclusiones

Las alteraciones agudas de la motilidad parietal en pacientes con angina inestable sin evidencia de necrosis miocárdica reciente o antigua son relativamente frecuentes, se asocian con el infradesnivel del segmento ST y signos de insuficiencia cardíaca a la admisión. No tienen valor pronóstico independiente. Los datos de este estudio no apoyan el uso rutinario no selectivo del ecocardiograma 2-D en los pacientes con angina inestable. REV ARGENT CARDIOL 1999; 67: 219-231.

Palabras clave Angina inestable - Ecocardiografía - Pronóstico

INTRODUCCION

La información disponible en la literatura acerca de la prevalencia, la asociación con las características de ingreso y las implicancias pronósticas de las alte-

raciones agudas de la motilidad parietal del ventrículo izquierdo en pacientes con angina inestable sin evidencia de necrosis miocárdica antigua o reciente es escasa. (1, 2) La correlación clínica de la existencia

Servicio de Cardiología, Instituto del Corazón, Hospital Italiano de Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular SAC

† Miembro Titular SAC

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

Dirección para separatas: E. R. Ferreirós - Gascón 450, (1181) Buenos Aires, Argentina

de alteraciones agudas de la motilidad parietal con marcadores pronósticos generalmente aceptados tampoco se conoce, como por ejemplo su correlación con cambios electrocardiográficos extensos. (3-7) Hasta el momento, el rol de la inflamación en los síndromes coronarios agudos y su correlación con la función ventricular tampoco se encuentran definidos. (8-16) La presencia de alteraciones agudas de la motilidad parietal en pacientes con angina inestable sin evidencia de necrosis miocárdica podría representar miocardio atontado, hibernado o necrosado sin evidencia enzimática. (17-23) La hipótesis postulada en la literatura es que la presencia de alteraciones de la motilidad parietal constituye un marcador de una amenaza isquémica de mayor cuantía.

Con el propósito de evaluar la prevalencia, la correlación y el significado pronóstico independiente (en relación con las variables clínicas y electrocardiográficas tradicionales) de las alteraciones agudas de la motilidad parietal se llevó a cabo el presente estudio.

METODOS

Población

En un estudio de diseño prospectivo fueron enrolados 234 pacientes consecutivos admitidos en

unidad coronaria con diagnóstico clínico de angina inestable durante un período de 10 meses. Se excluyeron 40 pacientes que presentaron elevación enzimática indicativa de necrosis miocárdica durante las primeras 24 horas. Los restantes 194 pacientes conformaron la población del estudio.

Criterios de inclusión

—Angina inestable clase III B de Braunwald, (24, 25) 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. (26)

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

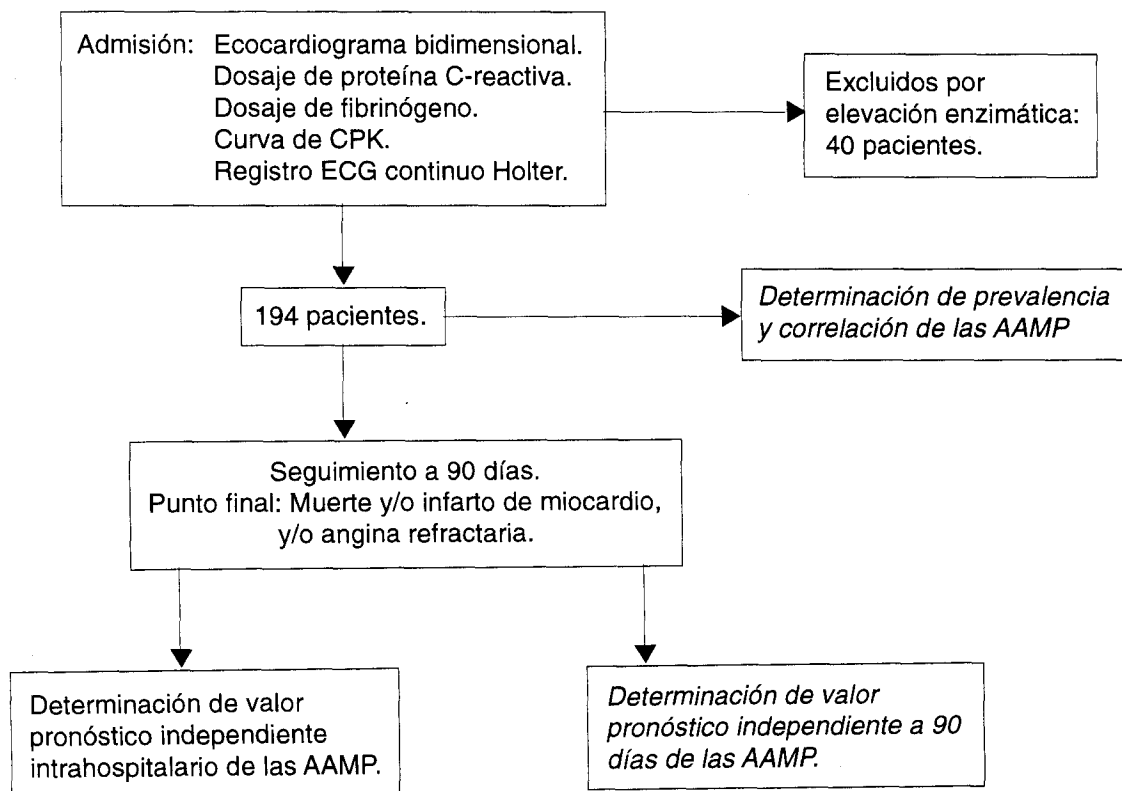


Gráfico 1. Diseño del estudio.

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.

—Ventana ultrasónica inadecuada.

Diseño del estudio

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

—Ecocardiograma bidimensional realizado con una mediana de tiempo transcurrido desde el inicio del dolor a la realización del examen ultrasónico de 12 horas, rango de 0 a 24 horas.

—Dosaje de proteína C reactiva cuantitativa y fibrinógeno a la admisión.

—Determinación de CPK total y fracción MB cada 4 horas durante las primeras 24 horas posadmisión para detección de necrosis miocárdica; los pacientes con elevación enzimática fueron excluidos del protocolo.

—Registro ECG continuo Holter para detección de isquemia silente y variabilidad de la frecuencia cardíaca durante las 24 horas iniciales.

Ecocardiograma bidimensional

En el momento del ingreso a la unidad coronaria se realizó un ecocardiograma bidimensional 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 version 5,14 para detectar alteraciones agudas de la motilidad parietal. La mediana de tiempo transcurrido desde el inicio del dolor al ecocardiograma fue de 12 horas, con un rango de 0 a 24 horas. Se utilizó un modelo de score de motilidad parietal semicuantitativo que subdivide el ventrículo izquierdo en 16 segmentos (Gráfico 2), con el que se estableció para cada uno de ellos un score de motilidad parietal regional de acuerdo con el siguiente esquema: 1-normal, 2-hipocinesia, 3-acinesia y 4-discinesia. Se consideró alteración aguda de la motilidad parietal la presencia de un score con puntuación mayor de 1 en al menos un segmento. Se calculó un índice de motilidad parietal global según la fórmula aceptada por la Sociedad Americana de Ecocardiografía. (27)

Eje largo paraesternal Eje corto paraesternal

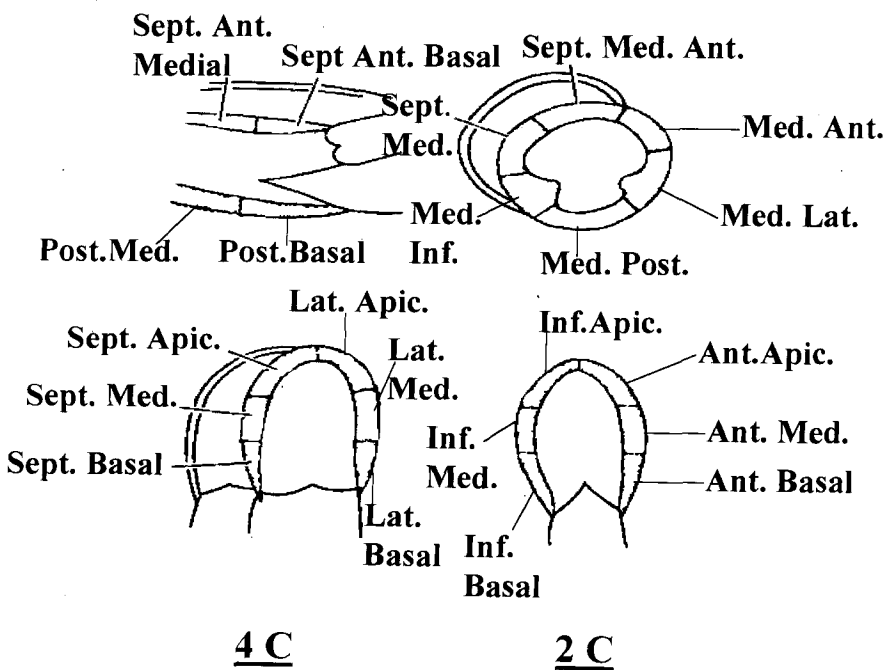


Gráfico 2. Esquema del modelo de segmentación para el cálculo del índice de motilidad parietal. (27)

$$\text{Fórmula} = \frac{\sum \text{puntaje de motilidad de los 16 segmentos}}{\text{N}^\circ \text{ total de segmentos (n = 16)}}$$

Los estudios se grabaron en 4 ventanas ultrasónicas, eje largo paraesternal, eje corto paraesternal izquierdo, vista apical de 4 cámaras y vista apical de 2 cámaras, y fueron revisados en forma independiente por dos investigadores experimentados, los cuales examinaron los registros en ausencia de conocimiento de la información clínica de los pacientes.

Determinaciones bioquímicas

1. Proteína C reactiva cuantitativa: las muestras de sangre se colocaron luego de su extracción en *vacutainers* y se almacenaron a -20°C para ser procesadas dentro de las 24 horas por medio de ensayo inmunoenzimático (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 con 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. (28) 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 Diagnostica Stago. (29, 30) Los resultados están expresados en mg/dl.

Registro ECG continuo Holter

1. Detección de isquemia silente

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 la evaluación del segmento ST. (31) Los registros basales se realizaron en cada paciente, antes de hiperventilación y después de ella 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 informe de los síntomas ocurridos con registro del número, hora y duración de los ataques anginosos. La desgrabación se realizó a una velocidad de 60 a 120 veces mayor, en la Unidad de Desgrabación (Delmar Avionics Dynamic Electrocardioscanner Trendsetter) por un técnico capacitado, para detec-

tar 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 silente. 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/segundo. Para cada paciente se registró la existencia o la ausencia de isquemia silente, el número total de episodios de desnivel 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

La variabilidad de la frecuencia cardíaca se evaluó en dominio de tiempo y se obtuvieron 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). (32) 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.

Definición de los puntos finales

Los puntos finales fueron:

1. Prevalencia de alteraciones agudas de la motilidad parietal del ventrículo izquierdo en pacientes

con angina inestable sin evidencia de necrosis miocárdica antigua o reciente.

2. Asociación de la presencia de alteraciones agudas de la motilidad parietal del ventrículo izquierdo con las características clínicas, electrocardiográficas, de laboratorio y del registro Holter presentes en el momento de la admisión en los pacientes con angina inestable.

3. Determinación del valor pronóstico independiente de la presencia de alteraciones agudas de la motilidad parietal del ventrículo izquierdo para la incidencia combinada de muerte total y/o infarto agudo de miocardio y/o angina refractaria durante el período hospitalario.

4. Determinación del valor pronóstico independiente de un *score* de motilidad parietal mayor de 1,5 para la incidencia combinada de muerte total y/o infarto agudo de miocardio y/o angina refractaria durante el período hospitalario.

5. Determinación del valor pronóstico independiente de la presencia de alteraciones agudas de la motilidad parietal del ventrículo izquierdo para la incidencia acumulativa de muerte total y/o infarto agudo de miocardio y/o angina refractaria a 90 días.

6. Determinación del valor pronóstico independiente de un *score* de motilidad parietal mayor de 1,5 para la incidencia acumulativa de muerte total y/o infarto agudo de miocardio y/o angina refractaria a 90 días.

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 se expresaron como porcentajes. Las variables continuas se describieron 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, incluidos los hallazgos del ecocardiograma, y de los eventos clínicos se realizó utilizando chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher para las variables dicotómicas y la prueba de t para datos no apareados o el Wilcoxon *rank sum test* para las variables continuas.

Se examinó la asociación de las variables enumeradas en el segundo punto final con la presencia de trastornos de la motilidad parietal en el análisis univariado.

El método de Kaplan-Meier se utilizó para delinear las curvas de supervivencia y el *log-rank test* para su análisis estadístico. (33)

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%. (34)

El análisis multivariado para el punto final primario 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%. (34)

Tabla 1
Características basales de la población en estudio

Variable	
n	194
Edad (media \pm DS)	66,0 \pm 11,1 años
Sexo masculino (%)	121 (62,4)
Hipertensión arterial (%)	146 (75,3)
Diabetes (%)	44 (22,7)
Dislipidemia (%)	103 (53,1)
Tabaquismo (%)	88 (45,4)
Angina de comienzo reciente (%)	89 (45,9)
Angina progresiva (%)	105 (54,1)
Episodio anginoso > 20 minutos (%)	119 (61,3)
Angor en curso (%)	87 (44,8)
Intervalo angor-admisión hospitalaria*	2 (0-19)
Angor previo < 48 horas (%)	125 (64,4)
Angor previo > 48 horas (%)	46 (23,7)
Aspirina previa (%)	123 (63,4)
Revascularización previa (%)	38 (19,6)
Riesgo según NHLBI-AHCPR Guidelines†:	
Alto (%)	106 (54,6)
Intermedio (%)	60 (30,9)
Bajo (%)	28 (14,4)
Insuficiencia cardíaca a la admisión (%)	23 (11,9)
Hipotensión arterial a la admisión (%)	4 (2,1)
ECG sin cambios isquémicos (%)	49 (25,3)
Infradesnivel del segmento ST (%)	80 (41,2)
Inversión de ondas T (%)	42 (21,6)

* Se expresa en horas, como mediana y rango total.

† Cita número 25.

Tabla 2
Resultados del ecocardiograma bidimensional

Alteraciones agudas de la motilidad parietal (% - IC 95%)	85 (43,8; 36,7-51,1)
Score de motilidad parietal*	1 (1-1,37)
Score de motilidad parietal > 1,5 (% - IC 95%)	27 (13,9; 9,4-19,6)
Diámetro de fin de diástole (mm)†	46,1 ± 7,1
Diámetro de fin de sístole (mm)†	29,2 ± 8,3
Fracción de acortamiento (%)†	37,6 ± 9,1

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

† Valores expresados como media y desvío estándar.

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

Los 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 un estudio de diseño prospectivo fueron enrolados 234 pacientes consecutivos admitidos en unidad coronaria con diagnóstico clínico de angina inestable durante un período de 10 meses. Se excluyeron 40 pacientes que presentaron elevación enzimática indicativa de necrosis miocárdica durante las primeras 24 horas. Los restantes 194 pacientes conformaron la población del estudio, cuyas características basales se detallan en la Tabla 1.

La edad media fue $66,0 \pm 11,1$ años y el sexo masculino 62,4%. Presentaban antecedentes de hipertensión arterial 75,3%, de diabetes 22,7%, de dislipidemia 53,1% y de tabaquismo 45,4%. El 45,4% eran anginas de comienzo reciente y el 54,1% restante, anginas progresivas. El 61,3% presentaba episodios anginosos de duración superior a 20 minutos y el 44,8% arribó al hospital con angor en curso. La mediana del intervalo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la admisión hospitalaria fue de 2 horas con un rango de 0 a 19 horas. Manifestaban haber presentado episodios de angina de reposo en las 48 horas previas el 64,4% de los pacientes. El 63,4% recibía tratamiento con aspirina previo a su admisión hospitalaria y el 19,6% 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, (25) mostraba predominio de pacientes con riesgo alto (54,6%) e intermedio (30,9%). En el examen físico de admisión se constataron signos de insuficiencia cardíaca en el 11,9% de los pacientes e hipotensión arterial durante el episodio anginoso en el 2,1%. En el

Tabla 3
Resultados del registro Holter

Isquemia silente (%)	50 (25,8)
Número de episodios*	3,5 (1-16)
Duración de los episodios (minutos)*	55,5 (5-186)
Mm de depresión del ST por minuto*	2 (1-5,5)
SDNN†	88,8 ± 28,2
SDANN index†	75,1 ± 26,7
SDNN index†	45,3 ± 16,7
pNN 50‡	5,0 (2-12)
RMSSD†	31,4 ± 16,4

* Valores expresados como mediana y rango total.

† Valores expresados como media y desvío estándar.

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

examen electrocardiográfico de ingreso se evidenció infradesnivel del segmento ST en el 41,2% de los pacientes e inversión de ondas T (en ausencia de infradesnivel del segmento ST) en el 21,6% de los casos.

Resultados del ecocardiograma bidimensional (Tabla 2)

El ecocardiograma bidimensional se realizó con una mediana de tiempo desde el inicio del dolor al ultrasonido de 12 horas, rango 0 a 24 horas. Se comprobó la presencia de alteraciones regionales de la motilidad en al menos un segmento en 85 pacientes (43,8%, intervalo de confianza 95% 36,7%-51,1%) (Gráfico 3). Las mediciones de función y diámetros ventriculares demostraron un diámetro de fin de diástole promedio de $46,1 \pm 7,1$ mm, mientras que el diámetro de fin de sístole fue de $29,2 \pm 8,3$ mm. La fracción de acortamiento promedio fue $37,6\% \pm 9,1\%$. La valoración semicuantitativa de la motilidad parietal según el modelo de 16 segmentos de la Sociedad Americana de Ecocardiografía arrojó como resultado una mediana de *score* de 1, con un rango intercuartilo de 1 a 1,37. El número de pacientes con deterioro agudo de la función ventricular izquierda definido como *score* de motilidad parietal mayor de 1,5 fue de 27 (13,9%, intervalo de confianza 95% 9,4%-19,6%). (27)

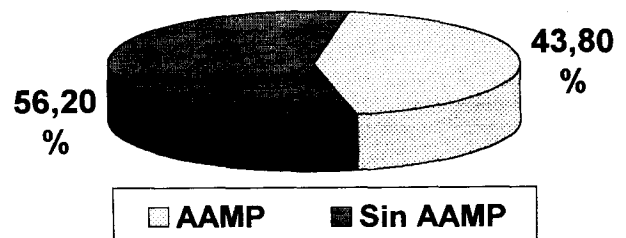


Gráfico 3. Prevalencia de las alteraciones agudas de la motilidad parietal en pacientes con angina inestable sin evidencia de necrosis miocárdica antigua o reciente. AAMP: Alteraciones agudas de la motilidad parietal.

Tabla 4
Variables asociadas con la presencia de AAMP

	% de AAMP	p
Duración del episodio anginoso > 20 minutos	53,8%	0,001
Depresión del segmento ST en el ECG	58,8%	0,0001
Insuficiencia cardíaca en el examen físico	82,3%	0,0001

AAMP: Alteraciones agudas de la motilidad parietal.

Resultados del registro Holter (Tabla 3)

Se detectó la presencia de isquemia silente en 50 pacientes (25,8%). La mediana de episodios isquémicos por paciente fue de 3,5 con un rango total de 1-16. La duración de los episodios isquémicos tuvo una mediana de tiempo de 55,5 minutos, rango 5-186. La evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en dominio de tiempo demostró valores conservados. (32)

Determinaciones bioquímicas

La evaluación de los valores de fibrinógeno y proteína C reactiva se realizó en el momento de la admisión en unidad coronaria. El valor promedio de fibrinógeno obtenido fue de 334,2 ± 90,8 mg/dl, y la mediana de proteína C reactiva cuantitativa fue de 0,5 mg/dl, con un rango intercuartilo de 0,3 a 1,0 mg/dl.

Variables asociadas con la presencia de alteraciones agudas de la motilidad parietal

Tres variables demostraron asociación estadísticamente significativa con la presencia de alteraciones agudas de la motilidad parietal (Tabla 4). La presencia de insuficiencia cardíaca en el examen físico y la magnitud del compromiso isquémico evaluado en términos de depresión del segmento ST y duración del episodio anginoso se relacionaron positivamente con la existencia de alteraciones agudas de la motilidad parietal, mientras que no se encontró una asociación significativa con existencia de isquemia silente, variabilidad reducida de la frecuencia cardíaca o niveles de proteína C reactiva superiores a 0,3 mg/dl.

Evolución clínica de los pacientes

Durante el período hospitalario se observó angina recurrente en el 25,8% de los pacientes. La ocurrencia del punto final primario combinado fue del 18,6%. La incidencia de angina refractaria fue del 14,9%, de infarto agudo de miocardio del 8,8% y la mortalidad total del 3,6% (Tabla 5). El seguimiento se extendió durante 90 días y fue completo en el 100% de los casos. El desarrollo acumulativo de angina recurrente a 90 días fue del 47,9%, del punto final primario combinado del 46,9%, de angina refracta-

Tabla 5
Evolución clínica

	Intrahospitalarios	Acumulativo al día 90
Angina recurrente	50 (25,8%)	93 (47,9%)
Angina refractaria	29 (14,9%)	86 (44,3%)
Infarto de miocardio	18 (8,8%)	51 (26,3%)
Muerte	7 (3,6%)	16 (8,2%)
Punto final	36 (18,6%)	91 (46,9%)
Coronariografía	63 (32,4%)	84 (43,3%)
Revascularización	40 (20,6%)	66 (34,0%)

ria del 44,3%, de infarto agudo de miocardio del 26,3% y la mortalidad total del 8,2% (Tabla 5).

Análisis univariado para predicción del punto final primario intrahospitalario

El análisis de las características clínicas, electrocardiográficas, de laboratorio, del registro Holter y del ecocardiograma bidimensional relevadas al ingreso en unidad coronaria demostró que las variables asociadas con una evolución intrahospitalaria adversa eran (Tabla 6): episodio anginoso prolongado, angor en curso, categorización del paciente de alto riesgo según la clasificación del National Heart, Lung, and Blood Institute, signos de insuficiencia cardíaca a la admisión, infradesnivel del segmento ST, isquemia silente en el registro Holter, presencia de alteraciones agudas de la motilidad parietal regional y evidencia de compromiso de la función ventricular izquierda por score de motilidad parietal o mediciones tradicionales.

En la Figura 1 se muestran las curvas construidas de acuerdo con la técnica de Kaplan-Meier para el análisis de la sobrevida actuarial libre de eventos hospitalarios en los pacientes con score de motilidad

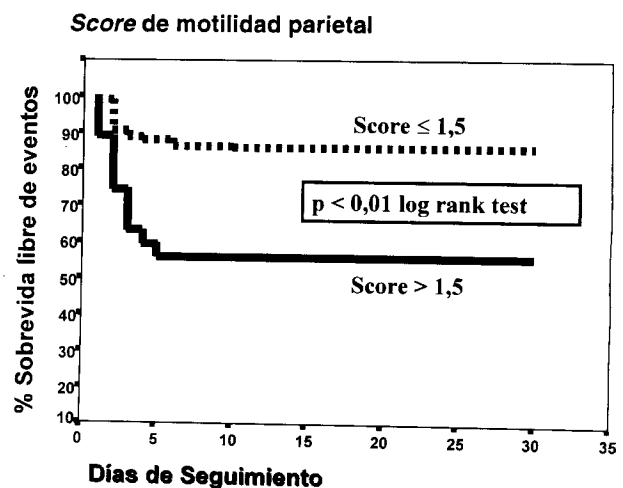


Fig. 1. Curva de sobrevida actuarial según la técnica de Kaplan-Meier para el análisis del punto final primario intrahospitalario. Score de motilidad parietal mayor o menor de 1,5.

Tabla 6
Análisis univariado - Punto final primario intrahospitalario

	Con eventos	Sin eventos	p	OR (IC 95%)
n	36	158	-	-
Edad (años)*	68,3 ± 12,1	65,5 ± 10,8	0,15	-
Duración del episodio anginoso †	60 (30-120)	30 (15-60)	0,001	-
Episodio anginoso > 20 min	28 (77,7%)	91 (57,6%)	0,04	2,6 (1,1-6,0)
Angor en curso	26 (72,2%)	61 (38,6%)	0,001	4,1 (1,9-9,2)
Angor previo < 48 horas	28 (77,7%)	97 (61,4%)	0,08	-
Hipertensión arterial	25 (69,4%)	121 (76,6%)	ns	-
Diabetes mellitus	9 (25%)	35 (22,1%)	ns	-
Tabaquismo	16 (44,4%)	72 (45,5%)	ns	-
Dislipidemia	19 (52,7%)	84 (53,1%)	ns	-
Tratamiento previo con AAS	28 (77,7%)	95 (60,1%)	0,07	-
Revascularización previa	7 (19,4%)	31 (19,6%)	ns	-
Alto riesgo según NHLBI	30 (83,3%)	76 (48,1%)	0,0003	5,4 (2,1-13,7)
Insuficiencia cardíaca a la admisión	12 (33,3%)	11 (6,9%)	0,0001	6,7 (2,6-16,8)
ECG de ingreso normal	3 (8,3%)	46 (29,1%)	0,02	0,22 (0,06-0,76)
Depresión del segmento ST	25 (69,4%)	55 (34,8%)	0,0003	4,3 (1,9-9,3)
Inversión de ondas T	5 (13,9%)	37 (23,4%)	ns	-
Fibrinógeno de ingreso (mg/dl)*	349,2 ± 88,3	330,8 ± 91,3	ns	-
Proteína C reactiva de ingreso (mg/dl) ‡	0,6 (0,4-1,1)	0,5 (0,3-0,9)	0,31	-
Isquemia silente	20 (55,5%)	30 (19,0%)	0,0001	5,3 (2,5-11,5)
N° de episodios silentes ‡	4 (2-7)	3 (2-6)	ns	-
Duración de los episodios (minutos) ‡	66 (27,5-75)	45,5 (15-70)	ns	-
Mm de depresión del ST por minuto ‡	2,1 (1,5-2,6)	2,0 (1,5-2,4)	ns	-
SDNN*	82,6 ± 32,3	90,1 ± 27,1	0,18	-
SDNN index*	43,3 ± 23,9	45,8 ± 14,6	ns	-
SDANN index*	68,4 ± 24,4	76,6 ± 27,0	ns	-
RSSMD*	30,1 ± 16,6	31,6 ± 16,3	ns	-
pNN 50 ‡	4 (2-10)	5 (2-12)	ns	-
AAMP	26 (72,7%)	59 (37,3%)	0,0001	4,4 (2,0-9,7)
Score de motilidad parietal ‡	1,36 (1-1,78)	1 (1-1,3)	0,0001	-
Score de motilidad parietal > 1,5	12 (33,3%)	15 (9,5%)	0,0001	4,8 (2,0-11,4)
Diámetro de fin de diástole (mm)*	48,8 ± 9,5	45,5 ± 6,3	0,01	-
Diámetro de fin de sístole (mm)*	34,0 ± 11,9	28,2 ± 7,3	0,0001	-
Fracción de acortamiento (%)*	31,3 ± 10,5	39,0 ± 8,1	0,0001	-

* Valores expresados como media ± desvío estándar.

† Valores expresados en minutos como mediana y rango intercuartilo.

‡ Valores expresados como mediana y rango intercuartilo.

AAMP: Alteraciones agudas de la motilidad parietal del ventrículo izquierdo.

ns: No significativo.

parietal mayor o menor de 1,5, que ilustra la existencia de una diferencia estadísticamente significativa según el *log rank test* ($p < 0,0001$).

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. La existencia de insuficiencia cardíaca, el infradesnivel del segmento ST y la isquemia silente conservaron valor pronóstico independiente (Tabla 7). De las variables determinadas por el ecocardiograma bidimensional, el score de motilidad parietal mayor de 1,5 presentó mejor comportamiento dentro del modelo logístico que las alteraciones agudas de la motilidad parietal

o las mediciones convencionales; de todos modos, ninguna de esas determinaciones presentó valor pronóstico independiente.

Análisis univariado para predicción del punto final primario a 90 días

El análisis de las características clínicas, electrocardiográficas, de laboratorio, del registro Holter y del ecocardiograma bidimensional demostró que las variables asociadas con una evolución adversa a 90 días eran (Tabla 8): edad mayor de 70 años, episodio anginoso prolongado, diabetes mellitus, categorización del paciente de alto riesgo según la clasificación del National Heart, Lung, and Blood Institute, signos de insuficiencia cardíaca a la admisión, infradesnivel del segmento ST, niveles elevados de proteína C reactiva, isquemia silente en el registro Holter, presencia de alteraciones agudas

Tabla 7
Análisis de regresión logística - Punto final primario intrahospitalario

	Odds ratio	IC 95%	p
Edad > 70	-	-	ns
Angor en curso	2,7	1,06-6,9	0,04
Episodio anginoso > 20 minutos	-	-	ns
Insuficiencia cardíaca a la admisión	4,1	1,5-11,5	0,006
Depresión del segmento ST	2,5	1,02-6,0	0,04
Isquemia silente	2,7	1,2-6,6	0,02
Score de motilidad parietal > 1,5	-	-	ns

ns: No significativo.

de la motilidad parietal regional y evidencia de compromiso de la función ventricular izquierda por score de motilidad parietal o mediciones tradicionales.

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 acumulativos a 90 días en los pacientes con score de motilidad parietal mayor o menor de 1,5, que ilustra la existencia de una diferencia estadísticamente significativa según el *log rank test* ($p < 0,0001$).

Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para predicción del punto final primario acumulativo a 90 días

El análisis multivariado para predicción de eventos acumulados en el seguimiento a 90 días se efectuó mediante un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. En este modelo se incluyeron las variables asociadas significativamente con el pronóstico en el análisis univariado. Conservaron valor pronóstico independiente el infradesnivel del segmento ST, la isquemia silente y los niveles de pro-

Tabla 8
Análisis univariado - Punto final primario a 90 días

	Con eventos	Sin eventos	p	OR (IC 95%)
n	91	103	-	-
Edad (años)*	67,0 ± 11,9	65,1 ± 10,3	0,2	-
Edad > 70 años	40 (44,0%)	30 (29,1%)	0,04	1,9 (1,05-3,4)
Episodio anginoso > 20 min	67 (73,6%)	52 (50,5%)	0,001	2,7 (1,5-5,0)
Angor previo < 48 horas	63 (69,2%)	62 (60,2%)	ns	-
Hipertensión arterial	71 (78,0%)	75 (72,8%)	ns	-
Diabetes mellitus	28 (30,8%)	16 (15,5%)	0,02	2,4 (1,2-4,8)
Tabaquismo	42 (46,2%)	46 (44,7%)	ns	-
Dislipidemia	50 (54,9%)	53 (51,5%)	ns	-
ARC	40 (44,0%)	49 (47,6%)	ns	-
ARP	51 (56,0%)	54 (52,4%)	ns	-
Tratamiento previo con AAS	60 (65,9%)	63 (61,2%)	ns	-
Alto riesgo según NHLBI	68 (74,7%)	38 (36,9%)	0,0001	5,1 (2,7-9,4)
Insuficiencia cardíaca a la admisión	19 (20,9%)	4 (3,9%)	0,0001	6,5 (2,1-20,0)
ECG de ingreso normal	11 (12,1%)	38 (36,9%)	0,0001	0,24 (0,11-0,5)
Depresión del segmento ST	54 (59,3%)	26 (25,2%)	0,001	4,3 (2,3-8,0)
Inversión de ondas T	17 (18,7%)	25 (24,2%)	ns	-
Fibrinógeno de ingreso (mg/dl)*	349,4 ± 99,8	320,9 ± 80,2	0,051	-
Proteína C reactiva de ingreso (mg/dl)†	0,8 (0,4-2,1)	0,4 (0,2-0,8)	0,0001	-
Isquemia silente	44 (48,4%)	6 (5,8%)	0,0001	15,1 (6,0-38,0)
SDNN*	86,8 ± 24,0	90,5 ± 27,6	ns	-
AAMP	53 (58,2%)	32 (31,1%)	0,0001	3,1 (1,7-5,5)
Score de motilidad parietal†	1,2 (1-1,7)	1 (1-1,25)	0,0001	-
Score de motilidad parietal > 1,5	23 (25,3%)	4 (3,9%)	0,0001	8,4 (2,8-25,3)
Diámetro de fin de diástole (mm)*	47,6 ± 8,2	44,8 ± 5,7	0,002	-
Diámetro de fin de sístole (mm)*	31,4 ± 9,8	27,3 ± 6,2	0,0001	-
Fracción de acortamiento (%)*	34,8 ± 10,5	40,1 ± 6,7	0,0001	-

* Valores expresados como media ± desvío estándar.

† Valores expresados como mediana y rango intercuartilo.

AAMP: Alteraciones agudas de la motilidad parietal del ventrículo izquierdo. ARC: Angina de reciente comienzo. ARP: angina progresiva
ns: No significativo.

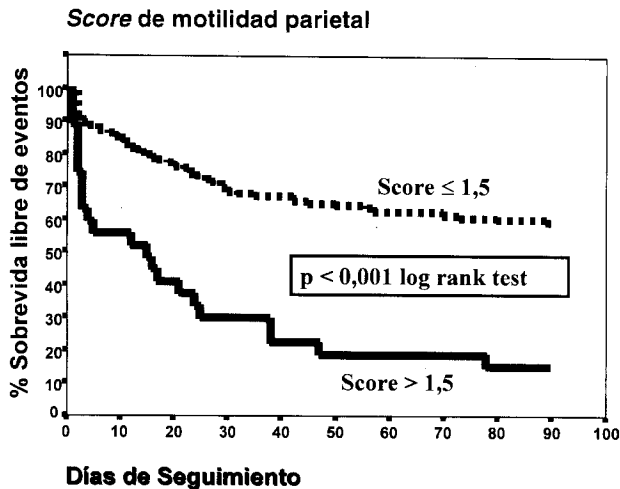


Fig. 2. Curva de supervivencia actuarial según la técnica de Kaplan-Meier para el análisis del punto final primario acumulado al día 90. Score de motilidad parietal mayor o menor de 1,5.

teína C reactiva mayores de 0,3 mg/dl (Tabla 9). El score de motilidad parietal mayor de 1,5 presentó mejor comportamiento dentro del modelo que las restantes variables ecocardiográficas; sin embargo, la tendencia a una ocurrencia mayor de eventos observada en los pacientes con score elevado careció de significación estadística independiente.

DISCUSION

En los últimos años, el conocimiento de la fisiopatología de los estados de atontamiento e hibernación permitió descubrir el rol de los defectos reversibles de la contracción del ventrículo izquierdo. Desde los pioneros trabajos de Kloner y Braunwald es conocida la existencia de disfunción ventricular posisquémica prolongada. (17-20) El rol de esta disfunción en los pacientes posinfarto agudo de miocardio fue claramente delimitado en trabajos recientes. (22) Sin embargo, la prevalencia de estos defectos reversibles de la contracción en pacientes con angina inestable y su significado pronóstico no fueron

debidamente evaluados. Roberto Bolli en el año 1994 demostró la existencia de defectos reversibles de la contracción en pacientes con dolor torácico de reposo, que podían persistir más de 24 horas. (1, 2) Por el escaso número de pacientes incluidos en su estudio (n = 20), no se pudieron obtener otras conclusiones. La información disponible en la literatura acerca de la prevalencia de alteraciones agudas de la motilidad parietal del ventrículo izquierdo y su significado pronóstico en pacientes con dolor torácico agudo fue objeto de investigación reciente. (3, 4, 23, 35, 36) Estos estudios se caracterizaron por la incorporación de un grupo de pacientes muy heterogéneo (desde pacientes con dolor torácico de etiología no coronaria hasta pacientes con infarto agudo de miocardio), rescatándose el hecho de que el score de motilidad parietal, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida y la existencia de insuficiencia mitral constituyeron marcadores de pronóstico adverso en el corto plazo. Un trabajo reciente del grupo de Fleischmann, Lee y Goldman del año 1997 evaluó el ecocardiograma bidimensional en 466 pacientes con dolor torácico agudo con una mediana de tiempo del inicio del dolor a la realización del ultrasonido de 21 horas. (36) Del grupo total, 153 pacientes presentaron diagnóstico retrospectivo de angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q. Este grupo de pacientes no se analizó en forma separada en el trabajo, motivo por el cual resulta complicado extrapolar las conclusiones que se obtuvieron. Los autores postulan que la existencia de alteraciones agudas de la motilidad parietal constituye un predictor independiente de un punto final combinado compuesto por angina recurrente, insuficiencia cardíaca y arritmias ventriculares.

Nuestro trabajo constituye el primer informe prospectivo existente en la literatura acerca de la prevalencia de las alteraciones agudas de la motilidad parietal en una población general no seleccionada de pacientes con angina inestable sin evidencia de necrosis miocárdica antigua o reciente. La prevalen-

Tabla 9
Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox
Punto final acumulado a 90 días

	Hazard ratio	IC 95%	p
Edad > 70	-	-	ns
Diabetes mellitus	-	-	ns
Episodio anginoso > 20 minutos	-	-	ns
Insuficiencia cardíaca a la admisión	-	-	ns
Depresión del segmento ST	1,4	1,1-1,7	0,006
Isquemia silente	2,0	1,5-2,5	0,0001
PCR de ingreso > 0,3 mg/dl	1,3	1,02-1,7	0,01
Score de motilidad parietal > 1,5	1,3	0,93-1,8	0,13

PCR: Proteína C reactiva. ns: No significativo.

cia de alteraciones de la motilidad parietal en nuestro trabajo fue del 43,8%, porcentaje que es mayor que el de la serie de Bolli (30%) y similar al de la serie de Goldman (42,1%). La detección de estos trastornos en nuestro trabajo fue superior a la de Bolli, posiblemente debido a la existencia de un intervalo de tiempo menor desde el inicio del dolor al ecocardiograma. Pese a un intervalo de 21 horas, el trabajo de Fleischmann y Goldman observó un porcentaje similar de alteraciones de la motilidad parietal. Este hecho se debe probablemente a la inclusión de pacientes con historia de infarto de miocardio previo y necrosis miocárdica en curso junto a los pacientes con angina inestable "pura". Ninguno de los estudios comunicó las variables clínicas asociadas con la existencia de alteraciones agudas de la motilidad parietal en los pacientes con angina inestable. En nuestra experiencia se puede observar que variables clínicas fácilmente disponibles se asocian significativamente con la demostración de trastornos de la motilidad.

El valor pronóstico de las determinaciones ecocardiográficas durante el período intrahospitalario tuvo su expresión en la mayor tasa de eventos acaecida en los pacientes con un *score* de motilidad parietal mayor de 1,5. Los pacientes con evolución adversa presentaron diámetros ventriculares mayores y una fracción de acortamiento ventricular menor. El análisis de regresión logística efectuado demostró, sin embargo, que las alteraciones agudas de la motilidad parietal del ventrículo izquierdo no constituían un predictor de evolución adversa intrahospitalaria al ser ajustadas por las variables pronósticas tradicionales (infradesnivel del segmento ST, isquemia silente, insuficiencia cardíaca, etc.).

Es conocido el valor pronóstico del deterioro de la función ventricular en la población de pacientes con infarto agudo de miocardio, en los cuales el daño ventricular permanente de origen necrótico condiciona la progresión a insuficiencia cardíaca, que constituye la principal causa de muerte. (27, 37) Sin embargo, en los pacientes con angina inestable la situación es diferente. Por un lado, los eventos isquémicos recurrentes son la principal causa de evolución adversa y por otro lado el deterioro de la función ventricular con frecuencia es reversible, como lo demostraron Bolli y colaboradores y Nixon y colaboradores, en coincidencia con la definición de atontamiento miocárdico. (1, 2) En el primer informe de Fleischmann y Lee del año 1994 y en la serie de 63 pacientes de Stein presentada en el año 1996, las alteraciones de la motilidad parietal constituyeron predictores de mortalidad o mortalidad más infarto agudo de miocardio. (35, 38, 39)

Estos hallazgos coinciden con nuestra experiencia de que las alteraciones agudas de la motilidad parietal y el compromiso de la función ventricular

izquierda constituyen predictores de evolución adversa intrahospitalaria en el análisis univariado. Sin embargo, al realizar el análisis multivariado, su valor pronóstico queda relegado. En el seguimiento a 90 días, este hecho se manifiesta en forma similar. Estos datos son concordantes con los resultados preliminares presentados por nuestro grupo. (40)

Una limitación de nuestro estudio está constituida por la falta de observación ecocardiográfica seriada, motivo por el cual no podemos excluir que los trastornos de motilidad estén vinculados a necrosis miocárdica no detectada enzimáticamente. (2, 41) Otra limitación es la falta de realización de marcadores de mayor sensibilidad para la detección de necrosis miocárdica (por ejemplo, troponinas), motivo por el cual un porcentaje de los trastornos de motilidad podría ser explicado por necrosis miocárdica mínima, lo cual elevaría nuestra prevalencia. Sin embargo, la ausencia de valor pronóstico independiente de las alteraciones agudas de la motilidad parietal ecocardiográficas, relegadas en el análisis multivariado por variables vinculadas a la severidad del monto isquémico, nos permite inferir que estos defectos de la motilidad parietal podrían ser transitorios, reflejando atontamiento. En caso de constituir defectos permanentes que lleven a disfunción ventricular, estos trastornos de la motilidad deberían conservar su valor pronóstico en forma independiente.

CONCLUSIONES

Las alteraciones agudas de la motilidad parietal del ventrículo izquierdo en pacientes con angina inestable sin evidencia de necrosis miocárdica son frecuentes. Estos trastornos se encuentran asociados con la presencia de insuficiencia cardíaca en el examen físico y con la magnitud del monto isquémico inicial (infradesnivel del segmento ST, episodio anginoso prolongado). Estos defectos de contracción carecen de valor pronóstico independiente en esta población de pacientes. Los datos de este estudio no soportan la utilización rutinaria no selectiva del ecocardiograma bidimensional en los pacientes con angina inestable.

SUMMARY

ACUTE REGIONAL WALL MOTION ABNORMALITIES ARE NOT AN INDEPENDENT PREDICTOR OF ADVERSE OUTCOME IN UNSTABLE ANGINA

Objective

To determine the prevalence, correlation with baseline characteristics and prognostic significance of acute regional wall motion abnormalities of the left ventricle in patients with unstable angina.

Methods

A 2D-echocardiogram was performed in 194 consecutive patients without prior myocardial infarction and without elevation in total CK values post-admission during a 10-month period to detect regional wall motion abnormalities. 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

Mean age was 66.0 ± 11.1 years, 62.4% were male, 41.2% had ST segment depression on admission ECG and 11.9% had heart failure. The rate of the primary end point during the in-hospital period was 18.6% and to day 90 it was 46.9%. The overall prevalence of acute regional wall motion abnormalities was 43.8%. The variables significantly associated with the presence of regional wall motion abnormalities were ST segment depression, heart failure and duration of angina > 20 minutes. In univariate analysis the rate of primary end point during hospitalization and at 90 days was higher in the patients with a wall motion index above 1.5. Logistic regression models showed that a wall motion score above 1.5 did not have independent prognostic value.

Conclusions

Regional wall motion abnormalities in patients with unstable angina without evidence of myocardial necrosis are relatively frequent and are associated with ST segment depression and heart failure. They lack independent prognostic value. The data in this study do not support the routinely unselective use of 2-D echocardiogram in patients with unstable angina.

Key words Unstable angina - Echocardiography - Prognosis - Risk assessment

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

- Jeroudi MO, Cheirif J, Bolli R y col. Prolonged wall motion abnormalities after chest pain at rest in patients with unstable angina: a possible manifestation of myocardial stunning. *Am Heart J* 1994; 127: 1241-1250.
- Nixon JV, Brown CN, Smitherman TC. Identification of transient and persistent segmental wall motion abnormalities in patients with unstable angina by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1982; 65: 1497-1503.
- Oh JK, Shub C, Miller FA y col. Role of two-dimensional echocardiography in the emergency room. *Echocardiography* 1985; 2: 217-226.
- Sabia P, Afrookteh A, Touchstone DA y col. Value of regional wall motion abnormality in the emergency room diagnosis of acute myocardial infarction. A prospective study using two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1991; 84 (Suppl I): 85-92.
- Molitero 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; 27: 182A.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Théroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes. Unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195-1206.
- Hirschson 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.
- 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.
- Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146-1149.
- Bolli R. Myocardial stunning in man. *Circulation* 1992; 86: 1671-1691.
- Bolli R. Mechanism of myocardial stunning. *Circulation* 1990; 82: 723-738.
- Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the "hibernating myocardium". *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1467-1470.
- Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117: 211-220.
- Patel B, Kloner RA, Pryzklenk K y col. Postischemic myocardial stunning: a clinically relevant phenomenon. *Ann Intern Med* 1988; 108: 626-628.
- Sabia P, Abbott RD, Afrookteh A y col. Importance of two-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular systolic function in patients presenting to the emergency room with cardiac-related symptoms. *Circulation* 1991; 84: 1615-1624.

24. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-414.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. WHO Expert Committee on Biological Standardization Thirty-Seventh Report. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1987; 760: 21-22.
29. Clauss A. Gerimungsphysiologische schnellmethode zur bestimmung des fibrinogens. *Acta Haematol (Basel)* 1957; 17: 237-246.
30. 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.
31. Knoebel SB, Crawford MH, Dunn ML 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.
32. 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.
33. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
34. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc* 1972; 34B: 187-220.
35. Fleischmann KE, Goldman L, Robiolio PA y col. Echocardiographic correlates of survival in patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1390-1396.
36. Fleischmann KE, Lee TH, Come PC y col. Echocardiographic prediction of complications in patients with chest pain. *Am J Cardiol* 1997; 79: 292-298.
37. Nijland F, Kamp O, Karreman AJP y col. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: a serial Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1618-1624.
38. Stein JH, Neumann A, Preston LM y col. Admission echocardiography predicts in-hospital cardiac events in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 377A.
39. Olatoyide AG, Ford L, Feng Y-J y col. Echocardiographic wall motion abnormality or serum troponin I for predicting prognosis in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 122A.
40. Ferreirós E, Pizarro R, Boissonnet C y col. Acute regional wall motion abnormalities are not an independent predictor of adverse outcome in unstable angina. *Eur Heart J* 1998; 19 (S): 168A.
41. De Zwann C, Cheriex EC, Braat SHJG y col. Improvement of systolic and diastolic left ventricular wall motion by serial echocardiograms in selected patients treated for unstable angina. *Am Heart J* 1991; 121: 789-797.