

Comparación de la prueba evocadora de isquemia con la proteína C reactiva para la estratificación de riesgo no invasiva prealta en la angina inestable

ERNESTO R. FERREIRO^s, CARLOS P. BOISSONNET^t, RODOLFO PIZARRO^r,
PABLO GARCIA MERLETTI^t, GIANNI CORRADO^t, ARTURO CAGIDE^t,
OSCAR BAZZINO^t

RESUMEN

Objetivo

Comparar el valor pronóstico de las pruebas evocadoras de isquemia con la proteína C reactiva para la estratificación de riesgo no invasiva prealta de pacientes con angina inestable.

Metodos

Se incluyeron 104 pacientes consecutivos con angina inestable, libres de eventos o de revascularización durante el periodo hospitalario. La determinación de proteína C reactiva y las pruebas evocadoras de isquemia se realizaron prealta (70,2% ergometría, 29,8% ecocardiograma de estrés).

Resultados

Se utilizó un valor de corte de 1,5 mg/dl para la proteína C reactiva previamente establecido. Luego de un seguimiento de 90 días, la incidencia de muerte y/o infarto agudo de miocardio y/o angina refractaria fue superior en los pacientes con isquemia inducible (56,8% *versus* 14,9%, $p < 0,001$) o niveles de proteína C reactiva $> 1,5$ mg/dl (84,8% *versus* 4,2%, $p < 0,001$). Los pacientes con ambos marcadores positivos tuvieron la mayor incidencia del punto final a 90 días con respecto a la presencia aislada de proteína C reactiva elevada, isquemia inducible o ambas pruebas negativas (95,0%, 69,2%, 11,8% y 1,9%, respectivamente; $p < 0,001$). En un modelo de regresión de Cox el marcador independiente más potente fue la proteína C reactiva $> 1,5$ mg/dl (HR 9,1, IC 95% 3,3-12,5; $p < 0,001$).

Conclusion

El uso combinado de marcadores de inflamación ("inestabilidad de placa subclínica") y de isquemia inducible ("obstrucción fija con compromiso de la reserva coronaria") en el momento del alta hospitalaria mejora la identificación de pacientes en alto riesgo de desarrollar eventos coronarios. REV ARGENT CARDIOL 1999; 67: 719-730.

Palabras clave Angina inestable - Pronóstico - Proteína C reactiva - Inflamación -
Prueba evocadora de isquemia

Este trabajo recibió el Premio Fundación Dr. Pedro Cossio correspondiente al mejor Tema Libre sobre Cardiología Clínica del XXVI Congreso Argentino de Cardiología 1999 y XVII Congreso Interamericano de Cardiología, 1999
Servicio de Cardiología, Instituto del Corazón, Hospital Italiano de Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular SAC

^t Miembro Titular SAC

^t FACC

Trabajo recibido para su publicación: 4/99 Aceptado: 6/99

Dirección para separatas: Olazibal 2347, 7° "C", (1428) Buenos Aires, Argentina

INTRODUCCION

En los días o semanas posteriores a la presentación clínica de los síndromes coronarios inestables, los pacientes se encuentran en alto riesgo de padecer eventos isquémicos recurrentes (muerte cardíaca, infarto de miocardio o angina incapacitante). La estratificación de riesgo es, por este motivo, esencial en la angina inestable para la utilización adecuada de los recursos terapéuticos. Los pacientes con síntomas persistentes (angina refractaria) o cuya presentación clínica inicial es de alto riesgo se consideran de peor pronóstico y justifican una conducta más agresiva, mientras que aquellos cuyos síntomas se controlan fácilmente con el tratamiento médico inicial habitualmente se manejan en forma más conservadora. (1-4) Sin embargo, en la actualidad conocemos que estos pacientes "clínicamente estabilizados" con tratamiento médico pueden desarrollar eventos isquémicos recurrentes luego del alta hospitalaria. (5-7)

Las pruebas evocadoras de isquemia se emplean de rutina en este contexto clínico para la identificación de aquellos pacientes en mayor riesgo de presentar nuevos eventos isquémicos en el período posterior al alta. (8-13) A pesar de la utilización de pruebas evocadoras de isquemia con la adición de imágenes, la exactitud pronóstica de estos métodos permanece relativamente limitada. (14-16)

Recientemente se ha comunicado la existencia de una relación estrecha entre el pronóstico alejado y la presencia de niveles elevados de marcadores humorales como las troponinas o la proteína C reactiva en pacientes con angina inestable. (17-23) La evidencia disponible indica que la elevación de los niveles plasmáticos de proteína C reactiva en el momento del alta hospitalaria constituye un marcador de evolución adversa. (5, 6)

El objetivo de este estudio es el de comparar el valor pronóstico independiente y combinado de las pruebas evocadoras de isquemia y la determinación de los niveles de proteína C reactiva realizadas en el momento del alta hospitalaria en pacientes con angina inestable en los cuales se alcanzó la supresión completa de los síntomas isquémicos con el tratamiento médico inicial.

MÉTODOS

Población

En un estudio de diseño prospectivo se enrolaron 155 pacientes consecutivos internados en la unidad coronaria con diagnóstico clínico de angina inestable de clase III B de Braunwald durante un período de 6 meses. Los pacientes con infarto de miocardio previo o elevación de CK total o fracción MB durante las 24 horas posteriores a la admisión se excluyeron del estudio.

Del total de 155 pacientes, 104 permanecieron libres de eventos isquémicos o de procedimientos de revascularización para el momento del alta hospitalaria y constituyeron la población del estudio, que fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Criterios de inclusión

-Angina inestable de clase III B de Braunwald, (1) con un episodio de dolor anginoso de reposo de duración > 20 minutos o dos 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).

Criterios de exclusión

-Angina secundaria: taquiarritmia, anemia, hipertiroidismo, hipoxia, etcétera.

-Infarto agudo de miocardio previo.

-Supradnivel persistente del segmento ST indicativo de infarto agudo de miocardio en curso candidato a tratamiento de reperfusión.

-Bloqueo completo de rama izquierda.

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

-Otras enfermedades cardiovasculares significativas: valvulopatías, miocardiopatías, pericardiopatías, aortopatías, etcétera.

-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 agudas o crónicas.

-Cáncer.

-Otras enfermedades sistémicas significativas: insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, insuficiencia hepática, etcétera.

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 admisión.

Luego del ingreso en la unidad coronaria los pacientes fueron sometidos a estudio de la siguiente manera (Gráfico 1):

Durante las primeras 24 horas posadmisión se efectuó la determinación de CPK total y fracción MB cada 4 horas para detección de necrosis miocárdica;

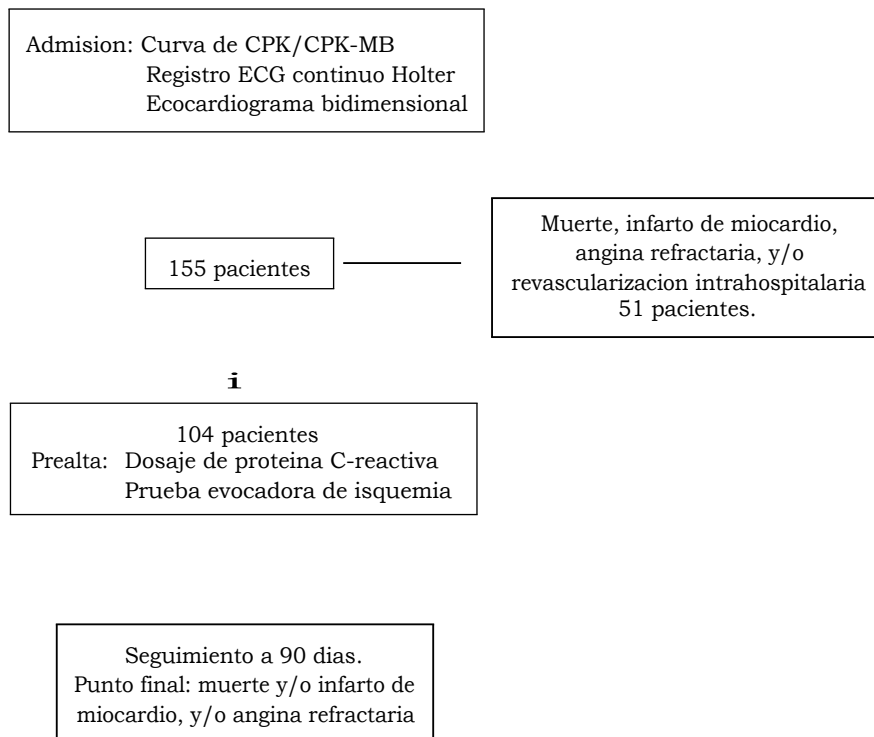


Gráfico 1. Diseno del estudio.

los pacientes con elevación enzimática se excluyeron del protocolo. Se realizó un registro ECG continuo Holter para detección de isquemia silente durante las 24 horas iniciales. Se efectuó un ecocardiograma bidimensional con una mediana de tiempo desde el inicio del dolor a la realización del examen ultrasónico de 12 horas, rango 0-24 horas, para cuantificación de la función ventricular izquierda.

Durante la evolución hospitalaria, 51 pacientes presentaron eventos isquémicos (muerte y/o infarto de miocardio y/o angina refractaria) o fueron sometidos a procedimientos de revascularización miocárdica.

En los 104 pacientes restantes libres de eventos de revascularización hospitalaria se llevó a cabo una determinación de los niveles de proteína C reactiva cuantitativa en el momento del alta hospitalaria. Además se efectuó una prueba evocadora de isquemia previo al alta o en la semana inmediata posterior (prueba ergométrica graduada en 73 casos y ecocardiograma de estrés con dobutamina en los 31 restantes). 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 agudo de miocardio y/o angina refractaria.

Determinación bioquímica

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 12,0 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 85/106 para dosaje de proteína C reactiva cuantitativa. (24) Los resultados se expresan en mg/dl. Los médicos tratantes no tuvieron acceso a los resultados del dosaje para evitar modificaciones de los cuidados médicos convencionales.

Registro ECG continuo Holter

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 evaluación del segmento ST. (25) Los registros basales se realizaron en cada paciente, antes de hiperventilación y después 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 sintomas ocurridos con registro del numero, hora y duracion de los ataques anginosos. La desgrabacion se realizo a una velocidad 60 a 120 veces mayor, en la Unidad de Desgrabacion (Delmar Avionics Dynamic Electrocardioscanner Trendsetter) a cargo de un tecnico capacitado, para detectar la presencia, la frecuencia y la duracion de los episodios isquemicos, en ausencia de conocimiento de los datos clinicos del paciente. Se definio como episodio isquemico el hallazgo de un infradesnivel del segmento ST horizontal o descendente de 1 mm o mas de la linea de base, a 0,08 segundo del punto J y de un minuto o mas de duracion. Se requirio un intervalo de por lo menos dos minutos luego de la recuperacion del ST para realizar el diagnostico de un nuevo episodio isquemico. Los cambios aislados de la onda T no se consideraron dentro de la definicion de isquemia silente. En la desgrabacion de la cinta se identificaron todos los episodios potencialmente isquemicos que reunian estos criterios y se marcaron los tiempos de comienzo, pico de depresion del ST y terminacion del evento para su analisis. 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 numero total de episodios de infradesnivel del ST y su duracion 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 anomalias del segmento ST. Los medicos tratantes no tuvieron acceso a los resultados del monitoreo ECG continuo para evitar modificaciones de los cuidados medicos convencionales.

Ecocardiograma bidimensional

Al ingreso en la unidad coronaria se realizo un ecocardiograma bidimensional con un equipo Toshiba 870 con transductor de 2,5 MHz, y las imagenes fueron digitalizadas con el equipo *y software* tecnico Tom-Tec 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 utilizo un modelo de puntaje de motilidad parietal semicuantitativo que subdivide el ventriculo izquierdo en 16 segmentos (Grafico 2), estableciendose para cada uno de ellos un puntaje de motilidad parietal regional de acuerdo con el siguiente esquema: 1-Normal, 2-Hipocinesia, 3-Acinesia y 4-Discinesia. Se considero alteracion aguda de la motilidad parietal a la presencia de una puntuacion mayor de 1 en al menos un segmento. Se calculo un indice de motilidad parietal global segun la formula aceptada por la Sociedad Americana de Ecocardiografia: (26)

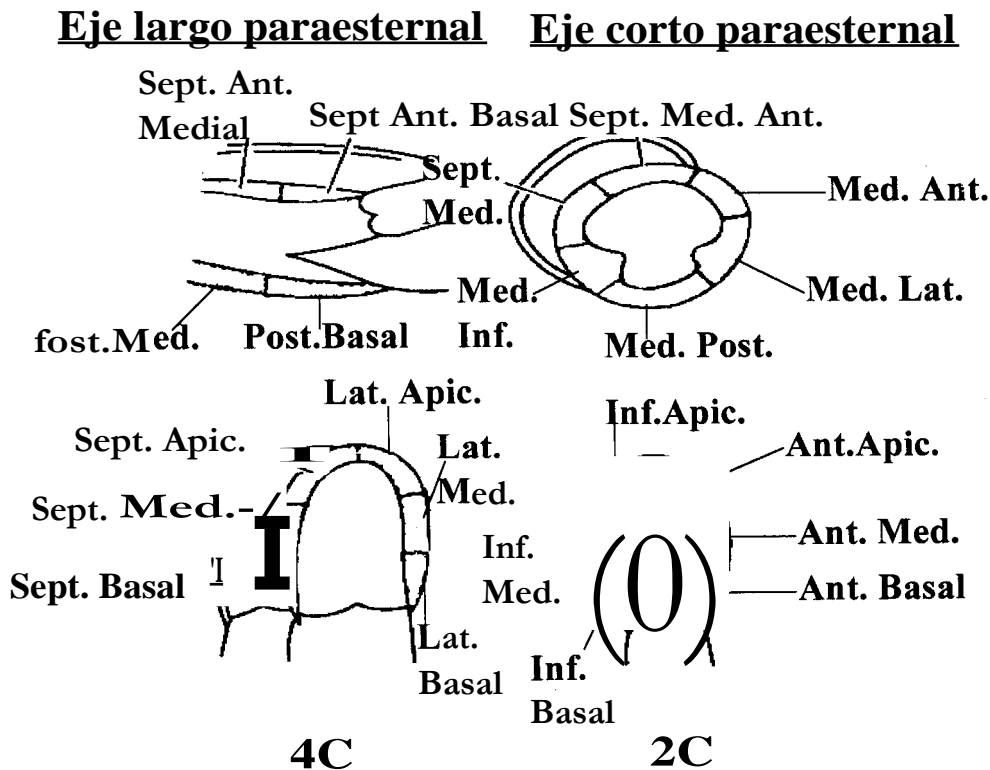


Grafico 2. Esquema del modelo de segmentación para el calculo del indice de motilidad parietal.

$$\text{INDICE DE MOTILIDAD PARIETAL} = \frac{\text{\pounds score de motilidad de los 16 segmentos}}{\text{N}^\circ \text{ total segmentos (n = 16)}}$$

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

Pruebas evocadoras de isquemia

1. Prueba ergometrica graduada: se efectuó una prueba ergometrica graduada limitada por sfntomas de acuerdo con el protocolo de Bruce modificado en 73 pacientes, con registro ECG de 12 derivaciones en un equipo Marquette Advance MAX-1 Exercise Testing System - Series 2000 Treadmill. La aparicion de depresion horizontal o descendente del segmento ST mayor o igual a 1 mm a 80 milisegundos del punto J, con angina asociada o sin ella se considero prueba positiva para isquemia. (10)

2. Ecocardiograma de estres con dobutamina: se realizo un ecocardiograma bidimensional en 31 pacientes con un equipo Toshiba 870 con transductor de 2,5 MHz; las imagenes fueron digitalizadas con el equipo *y software* tecnico TomTec Imaging Systems version 5.14. Se grabaron imagenes basales en vistas paraesternal (eje largo y eje corto) y apical (4 camaras y 2 camaras). Se infundio dobutamina en dosis crecientes cada 5 minutos de 10 a 40 microgramos/kg/minuto y se registraron las imagenes al pico de cada dosis. Se utilizo el modelo de segmentacion establecido por la Sociedad Americana de Ecocardiografia, (26) como ya se menciona en el apartado de Ecocardiograma bidimensional. El desarrollo de uno o mas nuevos trastornos regionales de la motilidad parietal en la imagen digitalizada se considero prueba positiva para isquemia. Los estudios de grabaron en 4 ventanas ultrasonicas, eje largo paraesternal izquierdo, eje corto paraesternal izquierdo, vista apical de 4 camaras y vista apical de 2 camaras y fueron revisados en forma independiente por dos investigadores experimentados, los cuales examinaron los registros en ausencia de conocimiento de la informacion clinica de los pacientes.

Definiciones

Punto final: determinacion del valor pronostico independiente y combinado de la proteina C reactiva determinada prealta y de las pruebas evocadoras de isquemia para la incidencia combinada de muerte total y/ infarto agudo de miocardio y/o angina refractaria desde el alta hasta el dia 90 en los pacientes libres de eventos isquemicos o revascularizacion intrahospitalaria.

Eventos: 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 isquemico recurrente de duracion mayor o igual a 20 minutos, con cambios ECG tipicos y elevacion de la CPK total por encima del doble del lfmite superior de la normalidad y de la CPK MB por encima de 6 UI/L, con curva tfpica.

-Angina refractaria: presencia de un episodio de dolor isquemico recurrente de reposo de duracion mayor o igual a 20 minutos o de dos episodios de dolor isquemico recurrente de reposo de duracion 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 contraindicacion, bloqueantes calcicos) y que no cumpliera los criterion para infarto agudo de miocardio.

Todos los eventos fueron validados por un comite designado para tal fin, cuyos miembros adjudicaron la existencia de los eventos en ausencia de conocimiento de los resultados de las determinaciones de proteina C reactiva y de las pruebas evocadoras de isquemia.

Analisis de los resultados

Las variables discretas se expresan como porcentajes. Las variables continuas se describen como media \pm desvfo estandar para las variables de distribucion gausiana y como mediana con rango intercuartilo 25-75 para las variables de distribucion no gausiana, excepto especificacion expresa.

La comparacion estadfstica de las caracterfsticas basales y de los eventos clinicos se realizo con la prueba de chi cuadrado con correccion de Yates o la prueba exacta de Fisher para las variables dicotomicas y el test de t de Student para datos no apareados o Wilcoxon *rank sum test* para las variables continuas.

Se establecio un valor de 1,5 mg/dl como el punto de corte entre los niveles normales y elevados de proteina C reactiva de acuerdo con el estudio previo publicado por nuestro grupo. (5)

Se construyeron tablas de contingencia para la prediccion de la evolucion a 90 dfas, determinandose para cada categoria su sensibilidad, especificidad *y likelihood ratio*, estratificando a los pacientes segun el resultado de la protefna C reactiva y la prueba evocadora de isquemia en cuatro categorias: ambos marcadores positivos, ambos marcadores negativos, proteina C reactiva aislada > 1,5 mg/dl o presencia aislada de isquemia inducible en la prueba evocadora de isquemia.

Tabla 1
Características de la población de acuerdo con los niveles de proteína C reactiva

Variable	PCR ≤ 1,5 mg/dl	PCR > 1,5 mg/dl
n	71	33
Edad*	64,6±11,7	66,5±11,4
Edad > 65 años (%)	32 (45,1)	16 (48,5)
Sexo masculino (%)	41 (57,7)	16 (48,5)
Hipertensión arterial (%)	53 (74,6)	29 (87,6)
Diabetes (%)	13 (9,9)	11 (33,3)t
Dislipidemia (%)	40 (56,3)	18 (54,5)
Tabaquismo (%)	28 (39,4)	11 (33,3)
Angina progresiva (%)	32 (45,1)	19 (57,6)
Episodio anginoso > 20 minutos (%)	35 (49,3)	17 (51,5)
Aspirina previa (%)	40 (56,3)	19 (57,6)
Revascularización previa (%)	7 (9,8)	4 (12,1)
Alto riesgo - NHLBI Guidelines (%)	34 (47,9)	19 (57,6)
Insuficiencia cardíaca a la admisión (%)	3 (4,2)	4 (12,1)
Infradesnivel del segmento ST (%)	20 (28,2)	16 (48,5)\$
Isquemia silente (%)	5 (7,0)	13 (39,4)t
Índice de motilidad parietal > 1,5 (%)	5 (7,0)	5 (15,1)
<i>Tratamiento intrahospitalario</i>		
Aspirina (%)	71 (100)	33 (100)
Nitritos (%)	71 (100)	33 (100)
Betabloqueantes (%)	68 (95,8)	31 (93,9)
Heparin endovenosa (%)	45 (63,4)	25 (75,8)
Coronariografía (%)	8 (11,2)	5 (15,1)

PCR: **Protein** C reactiva. * Se expresa en años, como media ± desvío estándar. t p < 0,001. f p = 0,07. Todas las comparaciones entre ambos grupos son estadísticamente no significativas, salvo especificación expresa.

Se utilizó el método de Kaplan-Meier para delinear las curvas de supervivencia y el *log rank test* para su análisis estadístico.

El análisis multivariado para el punto final 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 del 95%. En este modelo se ingresaron en forma anterógrada y escalonada las variables de significación estadística univariada o de reconocido valor clínico.

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 8.0 (Statistical Package for the Social Sciences, 1998).

RESULTADOS

Características de la población

La población del estudio incluyó 104 pacientes libres de eventos isquémicos o de procedimientos de revascularización intrahospitalarios.

En la Tabla 1 se detallan las características de la

Tabla 2
Características de la población de acuerdo con el resultado de la prueba evocadora de isquemia

Variable	PEI negativa	PEI positiva
n	67	37
Edad*	64,4±11,4	66,6±12,0
Edad > 65 años (%)	29 (43,3)	19 (51,4)
Sexo masculino (%)	36 (53,7)	21 (56,8)
Hipertensión arterial (%)	53 (79,1)	29 (78,4)
Diabetes (%)	8 (11,9)	10 (27,0)
Dislipidemia (%)	33 (49,3)	25 (67,6)
Tabaquismo (%)	25 (37,3)	14 (37,8)
Angina progresiva (%)	29 (43,3)	22 (59,5)
Episodio anginoso > 20 minutos (%)	36 (53,7)	16 (43,2)
Aspirina previa (%)	36 (53,7)	23 (62,2)
Revascularización previa (%)	5 (7,5)	6 (16,2)
Alto riesgo - NHLBI Guidelines (%)	34 (50,7)	19 (51,4)
Insuficiencia cardíaca a la admisión (%)	3 (4,5)	4 (10,8)
Infradesnivel del segmento ST (%)	21 (31,3)	15 (40,5)
Isquemia silente (%)	5 (7,5)	13 (35,1)t
Índice de motilidad parietal > 1,5 (%)	5 (7,5)	5 (13,5)
<i>Tratamiento intrahospitalario</i>		
Aspirina (%)	67 (100)	37 (100)
Nitritos (%)	67 (100)	37 (100)
Betabloqueantes (%)	65 (97,0)	34 (91,9)
Heparin endovenosa (%)	44 (65,7)	26 (70,3)
Coronariografía (%)	7 (10,5)	6 (16,2)

PEI: Prueba evocadora de isquemia. * Se expresa en años, como media ± desvío estándar. t p < 0,001. Todas las comparaciones entre ambos grupos son estadísticamente no significativas, salvo especificación expresa.

población de acuerdo con el nivel de proteína C reactiva. En los pacientes con proteína C reactiva > 1,5 mg/dl se observó una prevalencia mayor de diabetes (33,3% versus 9,9%, p = 0,007) y de isquemia silente en el registro electrocardiográfico continuo Holter (39,4% versus 7,0%, p < 0,001).

En la Tabla 2 se muestran las características de los pacientes de acuerdo con los resultados de la prueba evocadora de isquemia. Los pacientes con isquemia inducible presentaron con más frecuencia isquemia silente en el registro Holter (35,1% versus 7,5%, p < 0,001).

No existieron diferencias en relación con el tratamiento médico empleado durante el período hospitalario (tasa de utilización de aspirina, heparina endovenosa, nitroglicerina endovenosa, etc.) así como en el empleo de cinecoronariografía en el análisis de los pacientes según los niveles de proteína C reactiva.

Tabla 3
Evolución clínica desde el alta hasta el día 90

Variable	n
Angina refractaria	31 (29,8%)
Infarto de miocardio	14 (13,5%)
Muerte	7 (6,6%)
Punto final	31 (29,8%)

Tabla 4
Análisis univariado para el punto final combinado

Variable	Odds ratio	IC 95%	p
Edad > 65 años	0,8	0,3-1,8	ns
Sexo masculino	1,0	0,4-2,3	ns
Hipertensión arterial	1,2	0,4-3,3	ns
Diabetes mellitus	5,2	1,8-15,1	0,04
Tabaquismo	0,9	0,4-2,1	ns
Dislipidemia	2,0	0,8-4,9	0,17
Tratamiento previo con AAS	1,1	0,5-2,5	ns
Alto riesgo segun NHLBI	2,7	1,1-6,5	0,04
Infradesnivel del segmento ST	2,3	0,97-5,5	0,09
Isquemia silente	87,4	10,7-711,4	< 0,001
Índice de motilidad parietal > 1,5	17,3	2,0-150,6	0,003
PCR > 1,5 mg/dl	126,9	28,4-560,4	< 0,001
Isquemia inducible en la PEI	7,5	2,9-19,1	< 0,001

PCR: Proteína C reactiva. PEI: Prueba evocadora de isquemia.

va (> o < 1,5 mg/dl) y los resultados de la prueba evocadora de isquemia (con isquemia inducible o sin ella) (Tablas 1 y 2).

La demografía de los pacientes que conformaron la muestra final del estudio fue similar a las observadas habitualmente en poblaciones generales de pacientes internados con diagnóstico clínico de angina inestable (Tablas 1 y 2)

Evolución clínica de los pacientes

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

En la Tabla 3 se detalla la evolución clínica de los pacientes desde el alta hasta el día 90. Durante este periodo de seguimiento se observó angina refractaria en el 29,8% de los pacientes, infarto agudo de miocardio en el 13,5% de los casos y una mortalidad total del 6,6%. La ocurrencia del punto final combinado a 90 días fue del 29,8%.

Análisis univariado para predicción del punto final a 90 días

En la Tabla 4 se observan los resultados del análisis univariado para predicción del punto final primario desde el alta hasta el día 90. Constituyeron predictores significativos de evolución adversa: diabetes mellitus (OR 5,2, IC 95% 1,8-15,1; p = 0,04), categorización del paciente de alto riesgo segun la clasificación del National Heart, Lung, and Blood Institute (OR 2,7, IC 95% 1,1-6,7; p = 0,04), isquemia silente en el registro electrocardiográfico continuo Holter (OR 87,4, IC 95% 10,7-711,4; p < 0,001), un índice de motilidad parietal del ventrículo izquierdo > 1,5 (OR 17,3, IC 95% 2,0-150,6; p = 0,003), la presencia de isquemia inducible en la prueba evocadora de isquemia (OR 7,5, IC 95% 2,9-19,1; p < 0,001) y los niveles de proteína C reactiva determinados al alta hospitalaria (OR 126,9, IC 95% 28,4-560,4; p < 0,001). No presentaron valor pronóstico

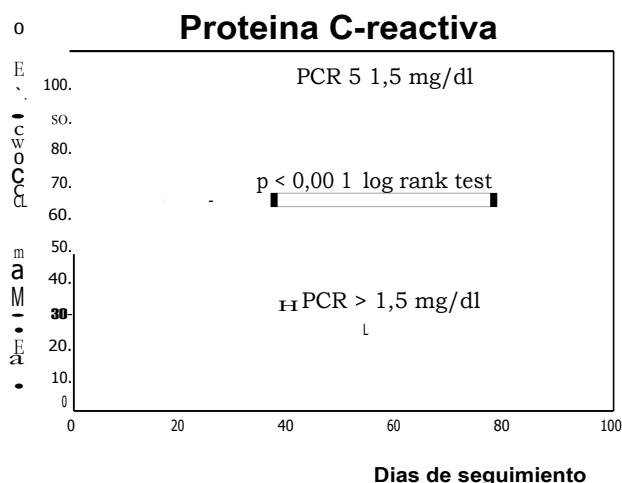


Fig. 1. Curva de supervida actuarial segun la tecnica de Kaplan-Meier para el análisis del punto final combinado al día 90. Proteína C reactiva prealta mayor o menor de 1,5 mg/dl (p < 0,001 log rank test).

univariado la edad > 65 años, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la dislipidemia y el infradesnivel del segmento ST en el electrocardiograma.

El punto de corte para el análisis univariado de la proteína C reactiva se estableció en 1,5 mg/dl de acuerdo con la técnica basada en las curvas ROC como fuera descrito y publicado previamente por nuestro grupo. (5)

La Figura 1 muestra las curvas construidas de acuerdo con la técnica de Kaplan-Meier para el análisis de la supervida actuarial libre de eventos combinados (punto final) ocurridos desde el alta hasta el día 90 en los pacientes con niveles de proteínas C

Prueba evocadora de isquemia

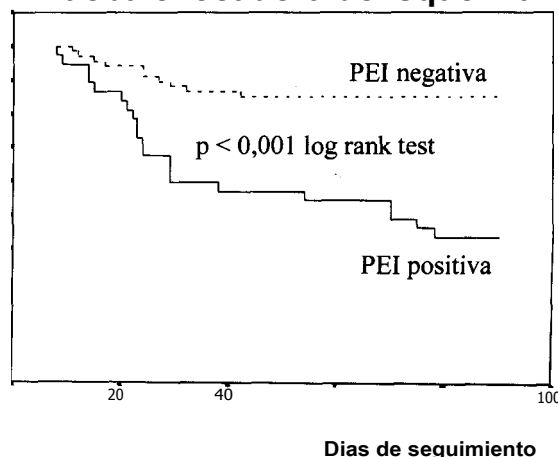


Fig. 2. Curva de supervida actuarial segun la tecnica de Kaplan-Meier para el análisis del punto final combinado al día 90. Prueba evocadora de isquemia positiva o negativa (con isquemia inducible o sin ella) (p < 0,001 log rank test). PEI: Prueba evocadora de isquemia.

Tabla 5
Análisis univariado: protefna C reactiva -
prueba evocadora de isquemia
Punto final primario desde el alta hasta el dfa 90

	Protefna C reactiva (mg/dl)				p
	≤1,5 (n=71)		>1,5 (n=33)		
	n	%	n	%	
Muerte	1	1,4	6	18,2	0,003
Infarto de miocardio	0	0,0	14	42,4	< 0,001
Punto final combinado	3	4,2	28	84,8	< 0,001

	Prueba evocadora de isquemia				p
	Negativa (n=67)		Positiva (n=37)		
	n	%	n	%	
Muerte	3	4,5	4	10,8	0,24
Infarto de miocardio	7	10,4	7	18,9	0,24
Punto final combinado	10	14,9	21	56,8	< 0,001

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 2 muestra una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que presentaron isquemia inducible en la prueba evocadora de isquemia (PEI positiva) en comparación con los pacientes sin isquemia inducible (PEI negativa) en el seguimiento desde el alta hasta el dfa 90 ($p < 0,001$ por *log rank test*). En la Tabla 5 se detallan las diferencias estadísticamente significativas existentes en la ocurrencia aislada de infarto de miocardio o muerte en comparación con el punto final combinado entre los pacientes con protefna C reactiva mayor o menor de 1,5 mg/dl. Como se observa en la Tabla 5, no existieron diferencias significativas en la ocurrencia aislada de infarto de miocardio o muerte entre los pacientes con isquemia inducible o sin ella en la prueba evocadora de isquemia.

Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para predicción del punto final desde el alta hasta el dfa 90

El análisis multivariado para predicción de even-

Tabla 6
Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox
Punto final primario desde el alta hasta el dfa 90

Variable	Hazard ratio (IC 95%)	p
Protefna C reactiva > 1,5 mg/dl	9,1 (3,3-12,5)	< 0,001
Edad > 65 años	2,5 (1,1-5,6)	0,04
Isquemia silente	2,0 (0,9-4,6)	0,09
Isquemia inducible en la PEI	1,7 (0,7-4,1)	0,20
Diabetes	1,7 (0,7-4,2)	ns
Infradesnivel del segmento ST	1,4 (0,6-3,3)	ns
Índice de motilidad parietal > 1,5	2,2 (0,8-6,6)	ns

PEI: Prueba evocadora de isquemia.

tos ocurridos en el seguimiento desde el alta hasta el dfa 90 se efectuó mediante un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. En el modelo se incluyeron las siguientes variables: protefna C reactiva prealta > 1,5 mg/dl, edad mayor de 65 años, diabetes mellitus, el infradesnivel del segmento ST, la isquemia silente, la existencia de isquemia inducible en la prueba evocadora de isquemia y el índice de motilidad parietal del ventrículo izquierdo > 1,5 (como marcador de disfunción ventricular). Un nivel de protefna C reactiva prealta mayor de 1,5 mg/dl constituyó el marcador independiente más potente de evolución adversa a 90 días (*hazard ratio* 9,1, IC 95% 3,3-12,5; $p < 0,001$). La edad mayor de 65 años también demostró poseer valor pronóstico independiente en este modelo (*hazard ratio* 2,5 IC 95% 1,1-5,6; $p = 0,04$). La isquemia silente en el registro Holter y la isquemia inducible en la prueba evocadora de isquemia no conservaron valor pronóstico independiente como marcadores de evolución adversa en el modelo (Tabla 6).

Combinación del valor pronóstico de la protefna C reactiva prealta con la prueba evocadora de isquemia

El valor pronóstico de la prueba evocadora de isquemia y la protefna C reactiva se comparó y se combinó como se detalla en la Figura 3. Se observó un incremento en las tasas de muerte, infarto agudo de miocardio o de angina refractaria a los 90 días en aquellos pacientes con ambos marcadores de riesgo

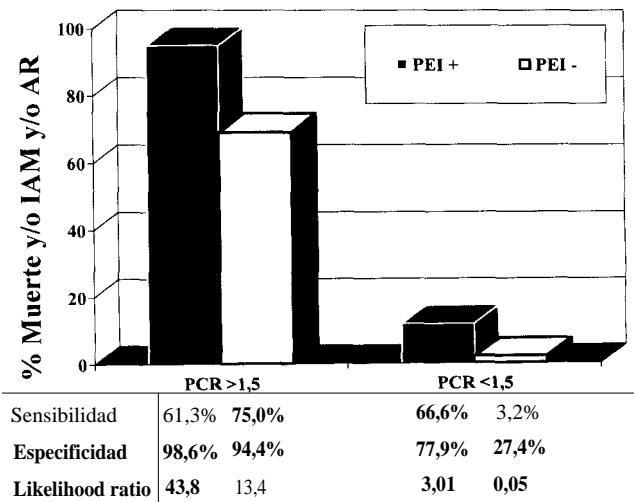


Fig. 3. Tasa del punto final combinado desde el alta hasta el dfa 90 en relación con los resultados de la prueba evocadora de isquemia (con isquemia inducible o sin ella) y los niveles de protefna C reactiva prealta (> o < 1,5 mg/dl). De izquierda a derecha, los grupos representan ambos marcadores positivos, protefna C reactiva aislada > 1,5 mg/dl, prueba evocadora de isquemia aislada positiva y ambos marcadores negativos (95,0% versus 69,2% versus 11,8% versus 1,9%, respectivamente; $p < 0,001$).

positivos. Los pacientes con la combinacion de proteina C reactiva > 1,5 mg/dl e isquemia inducible en la prueba evocadora presentaron la mayor incidencia del punto final combinado a 90 dias, en comparacion con los grupos de pacientes con elevacion aislada de proteina C reactiva (> 1,5 mg/dl) o isquemia inducible aislada. Los pacientes con ambos marcadores negativos presentaron un riesgo muy bajo de eventos a 90 dias, como se observa en la Figura 3. La incidencia del punto final se incremento en forma progresiva desde el grupo con ambos marcadores negativos, isquemia inducible aislada, proteina C reactiva aislada > 1,5 mg/dl y ambos marcadores positivos (1,9%, 11,8%, 69,2% y 95%, respectivamente; $p < 0,001$).

Un nivel aislado de proteina C reactiva > 1,5 mg/dl constituyo un marcador mas sensible y especifico de evolucion adversa a 90 dias que la existencia de isquemia inducible aislada en la prueba evocadora de isquemia (sensibilidad 75,0% versus 66,6%; especificidad 94,4% versus 77,9%) y presento una *likelihood ratio* mayor para eventos a 90 dias (13,4 versus 3,01). La combinacion de un nivel de proteina C reactiva > 1,5 mg/dl y una prueba evocadora de isquemia positiva fue el indicador mas especifico de incidencia elevada de muerte, infarto agudo de miocardio o de angina refractaria en el seguimiento a 90 dias (*likelihood ratio* 43,8). Por el contrario, la combinacion de ambos marcadores negativos identifico un grupo de pacientes en muy bajo riesgo de presentar eventos en el seguimiento (*likelihood ratio* 0,05) (Figura 3).

DISCUSION

La angina inestable constituye la primera causa de internacion en unidades coronarias de nuestro pals, como quedo demostrado en las encuestas de Unidades Coronarias de la Republica Argentina llevadas a cabo por la Sociedad Argentina de Cardiologia en los anos 1991 y 1996. (27-29) La tasa de internacion en una unidad coronaria por angina inestable se ha incrementado en forma progresiva, con una reduccion de la tasa de infarto agudo de miocardio durante el periodo citado. De estos datos de prevalencia se infiere la importancia de realizar un manejo adecuado de la angina inestable.

En la actualidad conocemos que el periodo de inestabilidad de los sindromes coronarios inestables es mas prolongado que el establecido anteriormente, observandose en el seguimiento de los pacientes con sindromes isquemicos agudos recidivas y progresion angiografica de las lesiones en los 3 a 6 meses posteriores a la etapa hospitalaria aguda. (7, 30) En el estudio FRISC este fenomeno se objetivo con claridad, tanto en la rama de pacientes asignados a tratamiento convencional como en la rama que reci-

bio tratamiento prolongado con heparina de bajo peso molecular. (7)

La estratificacion de riesgo durante la fase subaguda en la angina inestable se ha efectuado de rutina considerando solo la deteccibn de los fen6menos "estaticos" en las pruebas evocadoras de isquemia (magnitud de la obstruccion fija, compromiso de la reserva vasodilatadora coronaria). Actualmente este enfoque parece limitado, por lo que surge la necesidad de asociar un marcador que evalue el componente "dinamico" de los mecanismos fisiopatologicos involucrados: inestabilidad de la placa coronaria lesionada, expresada como inflamacion persistente, y el sindrome protrombotico asociado con ella.

Por este motivo, en la comunidad medica ha surgido la inquietud de encontrar nuevos marcadores para la identificacion de los pacientes en riesgo de presentar eventos isquemicos recurrentes en el periodo subagudo de la angina inestable.

Los resultados de este estudio demuestran que la proteina C reactiva es superior a las pruebas evocadoras de isquemia empleadas en este trabajo para la estratificacion de riesgo no invasiva en el momento del alta hospitalaria de pacientes con angina inestable que han permanecido libres de sintomas isquemicos luego de la institucion del tratamiento medico inicial. Este resultado a favor de la proteina C reactiva puede explicarse por los diferentes mecanismos fisiopatologicos involucrados que son detectados por los dos metodos empleados para la estratificacion de riesgo en este estudio. La existencia de isquemia inducible en una prueba evocadora de isquemia indica la presencia de una obstruccion arterial coronaria fija que reduce la capacidad de incrementar el flujo sanguineo en presencia de una demanda miocardica de oxigeno mayor, es decir, un compromiso funcional de la reserva coronaria Este hecho no implica necesariamente la existencia de un estado protrombotico a nivel vascular. (8, 9, 13-16, 31, 32)

Sin embargo, el mecanismo fisiopatologico principal de restriccion del flujo sanguineo coronario en la angina inestable es la trombosis suprayacente a una erosion, fisura o ruptura de una placa coronaria aterosclerotica. (33-35) Este mecanismo es capaz de generar nuevos eventos isquemicos a pesar de la existencia de una reserva coronaria normal y puede explicar la insuficiente sensibilidad pronostica que demostraron las pruebas evocadoras de isquemia empleadas en este estudio. Este hallazgo se ha documentado con anterioridad en otros estudios. (8, 9, 11, 13, 31)

Existen otras limitantes de la exactitud pronostica de las pruebas evocadoras de isquemia. El hallazgo de isquemia inducible en pacientes con enfermedad coronaria de multiples vasos puede expresar la pre-

sencia de lesiones arteriales crónicas en territorios vasculares distintos del territorio del vaso responsable del síndrome isquémico inestable actual. Es poco probable en esas circunstancias que la demostración de isquemia inducible se asocie con episodios de inestabilidad coronaria causados por la arteria responsable durante la evolución del paciente en el período subagudo de la angina inestable.

Dado que las pruebas evocadoras de isquemia detectan obstrucción coronaria fija con reserva coronaria disminuida, su valor pronóstico se manifiesta principalmente como indicador de la ocurrencia de angina recurrente o de la necesidad de procedimientos de revascularización más que para la predicción de eventos duros como infarto de miocardio o muerte. Este hecho queda plenamente confirmado en los hallazgos del presente estudio.

Por otro lado, cuando se emplean los resultados de las pruebas evocadoras de isquemia como criterio de selección de una estrategia de tratamiento encontramos un problema de razonamiento circular debido a que el marcador pronóstico se encuentra vinculado a la indicación de esa estrategia. (2, 3, 10) Este hecho constituye otra limitante a la exactitud pronóstica de la isquemia inducible como marcador de riesgo.

Por las razones enunciadas, la búsqueda de nuevos marcadores del riesgo de eventos isquémicos recurrentes en pacientes con angina inestable debe estar orientada a indicadores vinculados a los fenómenos fisiopatológicos subyacentes en la placa accidentada antes que a la detección de isquemia inducible. Varios estudios han demostrado que existen niveles elevados de proteína C reactiva en pacientes con angina inestable en comparación con pacientes con angina crónica estable o con sujetos sanos. (36) Esta información sugiere que los niveles elevados de proteína C reactiva se encuentran vinculados al fenómeno inflamatorio que gatilla o perpetúa el accidente de placa (disrupción de placa activa o pasiva) (37) más que a la existencia de una obstrucción mecánica al flujo sanguíneo coronario. Este hecho explicaría la superioridad como marcador pronóstico que demuestra un nivel elevado de proteína C reactiva en comparación con las pruebas evocadoras de isquemia en la fase subaguda de los pacientes con angina inestable. La limitante del razonamiento circular existente con el empleo de las pruebas evocadoras de isquemia no es aplicable a la proteína C reactiva debido a que las decisiones de manejo de los pacientes se tomaron en ausencia de conocimiento de sus resultados.

No existe hasta el momento ningún trabajo que compare y combine marcadores de obstrucción coronaria fija con compromiso de la reserva coronaria (prueba evocadora de isquemia) con indicadores de

inestabilidad de la placa accidentada (proteína C reactiva). El presente estudio constituye la primera comunicación existente en la exploración de esta hipótesis, que ofrece especial interés porque con la conjunción de ambos métodos de evaluación pronóstica se estudian diferentes fenómenos fisiopatológicos existentes a nivel de la circulación coronaria. De acuerdo con nuestros resultados, esta combinación constituye un indicador más específico de evolución adversa durante la fase subaguda y podría mejorar la estratificación de riesgo en los pacientes coronarios inestables.

Limitaciones

La prueba ergométrica limitada por síntomas, empleada en la mayoría de los pacientes incorporados en este estudio, es un método simple y accesible pero de menor exactitud pronóstica con respecto a las pruebas evocadoras de isquemia complementadas con imágenes. (14-16) Nuestros hallazgos no pueden ser por lo tanto extrapolados a pacientes evaluados mediante imágenes debido a que solo 31 pacientes fueron sometidos a métodos por imágenes.

Aunque la carencia de mediciones de troponinas puede verse como una limitante del presente estudio, se debe tener en cuenta que este marcador se emplea en las 24 horas iniciales y que no existen datos que justifiquen su determinación de rutina en el momento del alta hospitalaria. (38, 39)

CONCLUSION

En pacientes con angina inestable libres de eventos o de revascularización hospitalaria que han evolucionado asintomáticos durante la etapa aguda con el tratamiento médico inicial, la identificación de pacientes en riesgo de eventos isquémicos recurrentes en el momento del alta hospitalaria se optimiza con el empleo de los marcadores de inestabilidad de la placa accidentada. De acuerdo con los resultados del presente estudio, el empleo combinado de las pruebas evocadoras de isquemia con la proteína C reactiva puede incrementar la exactitud de la estratificación pronóstica en la fase subaguda de la angina inestable.

SUMMARY

COMPARISON OF C-REACTIVE PROTEIN LEVELS WITH THE STRESS TEST FOR NON-INVASIVE RISK STRATIFICATION OF PATIENTS RECOVERING FROM UNSTABLE ANGINA

Objective

To compare the prognostic value of the stress test

with C-reactive protein levels for non invasive risk stratification in patients with unstable angina, discharged without in-hospital events or revascularization procedures.

Methods

One hundred and four consecutive patients with unstable angina free of in-hospital events or revascularization were included. Measurement of C-reactive protein and a stress test (70.2% treadmill test, 29.8% stress echo) were performed at hospital discharge.

Results

A value of 1.5 mg/dl was established as the cut-off point between normal and elevated C-reactive protein levels according to our previous study. After a 90-day follow-up, the incidence of death, myocardial infarction or refractory angina was higher in patients with a positive stress test (56.8% vs. 14.9%, $p < 0.001$) or C-reactive protein levels above 1.5 mg/dl (84.8% vs. 4.2%, $p < 0.001$). Patients who had both an elevated C-reactive protein and a positive stress test had a 90-day incidence of death, myocardial infarction or refractory angina higher than that observed with either an isolated C-reactive protein elevation or a positive stress test, whereas patients in whom both tests were negative were at very low risk (95.0%, 69.2%, 11.8% and 1.9% respectively; $p < 0.001$). In a Cox regression model C-reactive protein was the strongest independent marker of an adverse 90-day outcome (HR 9.1, IC 95% 3.3-12.5; $p < 0.001$).

Conclusions

At hospital discharge the combination of markers of inflammation ("subclinical plaque instability") and restriction to coronary flow ("impaired coronary reserve") improves the identification of patients at higher risk of future events.

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

Agradecimientos

A los medicos residentes de Cardiología, tecnicos de Cardiología, personal de enfermería y de laboratorio por la desinteresada colaboracion prestada para el desarrollo de este trabajo. Al Dr. Hernan C. Doval, por su colaboracion en el analisis estadístico. A la senorita Vanesa Assales, por su colaboracion en el procesamiento de los resúmenes.

BIBLIOGRAFIA

1. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-414.
2. 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.
3. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes. Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:1195-1206.
4. Maseri A, Rebuszi AG, Cianflone D. Need for a composite risk stratification of patients with unstable coronary syndromes tailored to clinical practice. *Circulation* 1997; 96: 4141-4142.
5. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R y col. La protefna C reactiva prealta elevada en la angina inestable constituye un potente predictor independiente de eventos isquemicos a 90 dfas. *Rev Argent Cardiol* 1999; 67: 19-37.
6. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL y col. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855-860.
7. Fragmin during instability in coronary artery disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561-568.
8. Coplan NL, Wallach ID. The role of exercise testing for evaluating patients with unstable angina. *Am Heart J* 1992; 124: 252-256.
9. 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.
10. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW y col. ACC/AHA guidelines for exercise testing: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation* 1997; 96: 345-354.
11. Wilcox I, Freedman SB, Allman KC y col. Prognostic significance of a pre-discharge exercise test in risk stratification after unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 677-683.
12. Farkouh ME, Smars PA, Reeder GS y col. For the Chest Pain Evaluation in the Emergency Room (CHEER) Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1882-1888.
13. Shaw LJ, Peterson ED, Shaw LK y col. Use of a prognostic treadmill score in identifying diagnostic coronary disease subgroups. *Circulation* 1998; 96: 1622-1630.
14. Lin SS, Lauer MS, Marwick TH. Risk stratification of patients with medically treated unstable angina using exercise echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 82: 720-724.
15. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H y col. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease. Incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996; 93: 905-914.
16. Geleijnse ML, Elhendy A, van Domburg RT y col. Cardiac imaging for risk stratification with dobutamine-atropine stress testing in patients with chest pain. Echocardiography, perfusion scintigraphy, or both? *Circulation* 1997; 96:137-147.
17. 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.
18. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A y col for the FRISC Study Group. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4204-4210.
19. Morrow DA, Rifai N, Antman AN y col. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently or in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TMI Ila Substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-1465.
20. Lindahl B, Venge P, Wallentin L for the FRISC Study Group. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 1651-1657.
21. Ohman ME, Armstrong PW, Christenson RH y col for the GUSTO IIA Investigators. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1333-1341.

22. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B y col. Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335:1342-1349.
23. Rebuszi AG, Quaranta G, Liuzzo G y col. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 82: 715-719.
24. WHO Expert Committee on Biological Standardization Thirty-Seventh Report. *World Health Organ. Tech Rep Ser* 1987; 760: 21-22.
25. Knoebel 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.
26. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367.
27. Encuesta Nacional de Unidades Coronarias. *Rev Argent Cardiol* 1991; 59 (Suppl2): 7-40.
28. Segunda Encuesta Nacional de Unidades Coronarias. *Rev Argent Cardiol* 1993; 61 (Suppl 1): 7-48.
29. Infarto agudo de miocardio en la Argentina. Tercera Encuesta Nacional de Unidades Coronarias. Sociedad Argentina de Cardiología 1996. *Rev Argent Cardiol* 1998; 66: 63-72.
30. Kaski JC, Chester MR, Chen L, Katrirsis D. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation* 1995; 92: 2058-2065.
31. Moreno R, Lopez de Sa E, Lopez-Sendon JL y col. Prognosis of medically stabilized unstable angina pectoris with a negative exercise test. *Am J Cardiol* 1998; 82: 662-665.
32. Lauer MS. Noninvasive risk stratification after myocardial infarction: Which test is best? *Am Heart j* 1998; 136: 565-569.
33. 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.
34. Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. 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.
35. Farb A, Burke AP, Tang AL y col. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996; 93:1354-1363.
36. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina: European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349: 462-466.
37. Fuster V, Fayat ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: Biology. *Lancet* 1999; 353 (Suppl II): 5-9.
38. Holmvang L, Luscher MS, Clemmensen P y col. Very early risk stratification using combined ECG and biochemical assessment in patients with unstable coronary artery disease (A TRIM Substudy). *Circulation* 1998; 98: 2004-2009.
39. Lindahl B, Andrén B, Ohlsson J y col for the FRISC Study Group. Risk stratification in unstable coronary artery disease: Additive value of troponin T determinations and pre-discharge exercise tests. *Eur Heart j* 1997; 18: 762-770.