

Desarrollo de un nuevo sistema de puntaje para clasificar el riesgo en la angina inestable

ALFREDO C. PIOMBO, JUAN A. GAGLIARDI, JAVIER GUETTA*, JUAN J. FUSELLI, SIMON SALZBERG, ENRIQUE FAIRMAN, ALFREDO LARRABURU, ALBERTO ALVES DE LIMA, MARIA C. BRUNO, ADOLFO MARINESCO, CARLOS A. BERTOLASI. GRUPO DIC

RESUMEN

Antecedentes

La angina inestable (AI) es un síndrome complejo con pronósticos muy diversos. Si bien se han descripto muchas variables pronósticas, pocas veces se ha intentado agruparlas para mejorar su capacidad predictiva individual. En este trabajo se propone un nuevo índice o puntaje para estratificar el riesgo en pacientes con diagnóstico de AI.

Material y método

En una primera fase se estudiaron prospectivamente 473 pacientes, determinándose mediante análisis multivariado los factores asociados en forma independiente con la incidencia de angina refractaria, infarto o muerte. Con estos factores se confeccionó un puntaje pronóstico de 0 a 10 puntos. Este se validó en una nueva población de 242 pacientes y finalmente se aplicó a la población global del estudio (n = 715).

Resultados

Las variables incluidas en el puntaje fueron el desnivel del segmento ST en el electrocardiograma, la edad > 70 años, la cirugía de revascularización miocárdica previa y el dosaje de troponina T > 0,1 ng/ml. Se demostró una clara diferencia pronóstica entre las categorías clasificadas de bajo, mediano y alto riesgo. La incidencia del triple punto final fue del 6%, el 19,2% y el 44,7%, respectivamente, mientras que la de infarto o muerte fue del 2%, el 11,4% y el 27,6%, respectivamente (p < 0,000001).

Conclusiones

Este nuevo sistema de puntaje es práctico y sencillo de implementar. Permite una muy buena estratificación del riesgo en pacientes con diagnóstico de AI. Los riesgos pueden dividirse en tres categorías, lo cual puede facilitar la toma de decisiones en esta población. REV ARGENT CARDIOLOG 2001; 69: 584-590.

Palabras clave Angina inestable - Puntaje de riesgo - Pronóstico - Angina refractaria - Infarto agudo de miocardio

INTRODUCCION

La angina inestable (AI) es un síndrome complejo con diversas manifestaciones clínicas que comparten mecanismos fisiopatológicos, como el accidente de placa, la activación plaquetaria, la trombosis y el espasmo coronarios. (1, 2) El pronóstico de los pa-

cientes ingresados en las unidades coronarias (UC) con este diagnóstico ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas, pero el pronóstico de cada paciente individual sigue siendo muy variable. Existe consenso general en que la estratificación del riesgo es imperativa en la AI, habiéndose descripto

Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 2001 al mejor tema libre preferido sobre Cardiología Clínica otorgado en el XXVIII Congreso Argentino de Cardiología.

Grupo DIC (Desarrollo e Investigación en Cardiología)

* Para Optar a Miembro Titular SAC

Trabajo recibido para su publicación: 18/6/01 Aceptado: 27/8/01

Dirección para separatas: Alfredo C. Piombo, Av. del Libertador 2476, 8° piso, Buenos Aires, Argentina

muchos marcadores de incremento del riesgo a lo largo del tiempo. (3-8)

La angina refractaria es el marcador más potente conocido de infarto o muerte, pero al no estar disponible al ingreso por ser una variable evolutiva, no es útil para la categorización precoz del riesgo de eventos. (9) Si bien se ha demostrado que varios marcadores clínicos, electrocardiográficos y bioquímicos aumentan el riesgo en la AI, se han hecho pocos intentos para combinarlos con el fin de mejorar su capacidad pronóstica individual. (10, 11)

Decidimos investigar el valor pronóstico de una combinación de marcadores de riesgo mediante un estudio multicéntrico de tipo prospectivo confeccionando un índice o puntaje que permitiera una clara diferenciación de distintos niveles de riesgo en pacientes con diagnóstico de AI. Una vez obtenido dicho puntaje integrado por variables pronósticas independientes con un valor asignado determinado, se aplicó a una nueva muestra de pacientes con el fin de validarlo. Por fin, una vez cumplida esta etapa, aplicamos el nuevo puntaje a la población entera de pacientes para confirmar su valor pronóstico discriminatorio de diferentes categorías de riesgo.

MATERIAL Y METODO

Población

Se incluyeron en el estudio los pacientes con diagnóstico clínico de AI definido por: a) angina de pecho en clase funcional III-IV que comenzó en los dos meses previos (angina de reciente comienzo) o angina estable previa que se agravó en frecuencia, duración o umbral de aparición del angor (angina progresiva) y b) presencia de al menos un episodio de dolor de más de 10 minutos de duración en las últimas 48 horas.

Criterios de exclusión

a) Angina secundaria (clase A de la clasificación de Braunwald), b) angina posinfarto (clase C de Braunwald), c) infarto agudo de miocardio (IAM) definido por la elevación de la creatinquinasa (CK) al doble del valor máximo normal con una fracción MB mayor del 5% del valor de CK total dentro de las 6 horas del último episodio de dolor, d) bloqueo completo de rama izquierda y e) falta de consentimiento del paciente.

Los cambios electrocardiográficos se evaluaron mediante el electrocardiograma de ingreso. El desnivel del segmento ST se definió como la elevación o la depresión de 1 mm o más medido a 80 msec del punto J en al menos 2 derivaciones contiguas.

El seguimiento se realizó hasta los 90 días del ingreso. Aquí se comunican solamente los resultados de la etapa intrahospitalaria.

Análisis bioquímicos

Las muestras se tomaron un mínimo de 8 horas luego del último episodio isquémico.

La troponina T cardiospecífica se dosó utilizando un método rápido *bedside* en el cual la sangre reacciona con anticuerpos monoclonales, siendo el nivel mínimo de detección de 0,1 ng/ml. (14)

Determinación de la proteína C reactiva: las muestras se almacenaron en tubos al vacío a -80°C , procesadas mediante ensayo inmunoturbidimétrico (Tinaquant CRP) en un laboratorio central único para todas las muestras. El rango de detección corresponde a valores de 0,1 a 48 mg/dl, con un coeficiente de variación $< 5\%$.

Puntos finales

El doble punto final consistió en muerte o IAM intrahospitalarios, definido el último por la presencia de dos de tres criterios: dolor isquémico > 20 minutos de duración, nuevas ondas Q en 2 o más derivaciones contiguas y duplicación del valor máximo normal de CK con fracción MB $> 5\%$. El triple punto final consistió en la presencia de IAM, muerte o angina refractaria, definida por la aparición de uno o más episodios de angor con cambios electrocardiográficos o al menos dos episodios sin estos cambios, con el paciente tratado con aspirina, nitratos, betabloqueantes o antagonistas del calcio y heparina en dosis adecuadas, siempre que no hubiera contraindicaciones.

Análisis estadístico

Para desarrollar un puntaje, las variables demográficas, clínicas, electrocardiográficas y bioquímicas recolectadas al ingreso en UC se incorporaron a un modelo de análisis univariado y se vincularon al triple punto final. Las comparaciones se efectuaron con la prueba de chi cuadrado para variables categóricas y la prueba de la t para variables continuas.

Cada variable asociada con un valor de $p > 0,10$ para el punto final se ingresó en un modelo de regresión logística múltiple para determinar su relación independiente de otras variables con el punto final. Todas las comparaciones estadísticas utilizaron un valor de p de 2 colas y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Los valores de *odds ratio* (OR) obtenidos en el análisis multivariado se utilizaron para desarrollar un índice o puntaje de la siguiente manera: si el OR estaba entre 1 y 1,9 se adjudicó 1 punto; entre 2 y 2,9, 2 puntos; entre 3 y 3,9, 3 puntos y para OR de 4 o más se adjudicaron 4 puntos. Una vez obtenido el puntaje de riesgo se llevó a cabo una fase de validación para examinar su valor pronóstico en otra muestra prospectiva de pacientes. Finalmente, el puntaje se aplicó a toda la población (fase de obtención más

validación) para analizar su valor en una población mayor de pacientes con AI.

RESULTADOS

Fase de desarrollo del puntaje

En esta primera fase del estudio se incluyeron prospectivamente 473 pacientes. En la Tabla 1 se presentan las características basales de la población. La edad media fue de $63,5 \pm 11,8$ años. Casi el 60% tuvo algún cambio electrocardiográfico al ingreso. La prueba de troponina T (TnT) fue positiva en un cuarto de la población y la mitad presentó niveles de proteína C reactiva (PCR) por encima de 3 mg/L al ingreso.

En la Tabla 2 se presentan los resultados del análisis univariado. La edad > 70 años, el antecedente de cirugía de revascularización miocárdica (CRM), el uso previo de aspirina y de nitratos, el desnivel del segmento ST y una prueba positiva de TnT al ingreso fueron predictores del punto final compuesto. La PCR no resultó una variable predictiva ni utilizando un punto de corte ≥ 3 mg/L ni otro ≥ 10 mg/L.

Cuando estas variables se ingresaron en un modelo de análisis multivariado (Tabla 3), solamente el desnivel del segmento ST en el ECG, la edad ≥ 70 , la CRM previa y la prueba de TnT positiva quedaron como predictores independientes de eventos.

Tabla 2
Resultados del análisis univariado

Variable	Punto final combinado		p	OR	IC 95%
	Presente (%)	Ausente (%)			
Edad ≥ 70 años	56,9	30,4	0,0002	3,03	1,66-5,53
Sexo masculino	60,3	67,7	0,26		
Angina de reposo	84,5	84,8	0,95		
Hipertensión	67,2	68,9	0,79		
Diabetes	20,7	18,3	0,66		
Tabaquismo	29,3	43,1	0,06	0,55	0,29-1,04
Infarto previo	39,7	29,2	0,14		
ATC previa	13,8	12,8	0,99		
CRM previa	25,9	10,8	0,002	2,87	1,39-5,87
<i>Medicación al ingreso</i>					
Aspirina	75,9	58,5	0,016	2,23	1,14-4,45
Bloqueantes beta	50,0	41,8	0,29		
Nitratos	32,8	20,0	0,042	1,94	1,02-3,7
Inhibidores ECA	25,9	27,5	0,91		
<i>Cambios electrocardiográficos</i>					
Inversión Onda T	13,8	31,1	0,01	0,35	0,15-0,81
Desnivel ST	63,8	25,5	0,000001	5,1	2,74-9,55
<i>Marcadores bioquímicos</i>					
Troponina positiva	41,4	21,0	0,001	2,66	1,43-4,93
PCR ≥ 3 mg/L	61,7	58,0	0,68		
PCR ≥ 10 mg/L	41,7	31,1	0,13		

ARC: Angina de reciente comienzo. ATC: Angioplastia transluminal coronaria. CRM: Cirugía de revascularización miocárdica. ECA: Enzima convertidora de la angiotensina. PCR: Proteína C reactiva.

Tabla 1
Características basales de la población

	Fase de desarrollo (n = 473)		Fase de validación (n = 242)	
	n	%	n	%
Edad ≥ 70 años	159	33,6	80	33,1
Sexo masculino	316	66,8	167	69,0
ARC	298	63,0	150	62,0
Angina progresiva	175	37,0	92	38,0
Hipertensión	325	68,7	155	64,0
Diabetes	88	18,6	49	20,2
Hipercolesterolemia	272	57,5	142	58,7
Tabaquismo actual	196	41,4	114	47,1
Infarto previo	144	30,4	72	29,9
ATC previa	61	12,9	34	14,0
CRM previa	60	12,7	25	10,3
<i>Medicación previa al ingreso</i>				
Aspirina	286	60,5	146	60,3
Bloqueantes beta	202	42,7	119	49,2
Nitratos	102	21,6	67	27,7
Bloqueantes cálcicos	127	26,8	64	26,4
Inhibidores ECA	129	27,3	71	29,3
<i>Cambios electrocardiográficos</i>				
Desnivel de ST	144	30,4	73	30,2
Inversión de Onda T	137	29,0	60	24,8
Sin cambios	192	40,6	109	45,0
<i>Marcadores bioquímicos</i>				
Troponina positiva	99	20,9	53	21,9
PCR ≥ 3 mg/L	240	50,7	156	64,4
PCR ≥ 10 mg/L	149	31,5	81	33,5

ARC: Angina de reciente comienzo. ATC: Angioplastia transluminal coronaria. CRM: Cirugía de revascularización miocárdica. ECA: Enzima convertidora de la angiotensina. PCR: Proteína C reactiva.

Por lo tanto, el nuevo puntaje pronóstico quedó definido de la siguiente manera: a) desnivel del ST-4 puntos, b) edad ≥ 70 años: 2 puntos, CRM previa: 2 puntos y TnT positiva: 2 puntos. Los pacientes se dividieron en tres categorías de riesgo de acuerdo con el puntaje alcanzado por cada uno: bajo riesgo (BR) con un puntaje de 0 o 2, riesgo intermedio (RI) con uno de 4 o 6 puntos y alto riesgo (AR) con un puntaje de 8 o 10.

Catorce pacientes (3%) murieron, 20 (4,2%) tuvieron un IAM y 33 (7%) desarrollaron angina refractaria durante la internación. La incidencia del triple punto final fue del 12,3% y la del doble punto final, del 6,6%.

Tabla 3
Resultados del análisis multivariado

Variable	OR	IC 95%	p	Puntaje
Desnivel segmento ST	4,03	2,21-7,36	0,0001	4
Edad ≥ 70 años	2,29	1,26-4,16	0,006	2
CRM previa	2,21	1,07-4,57	0,032	2
Troponina positiva	2,00	1,08-3,70	0,028	2

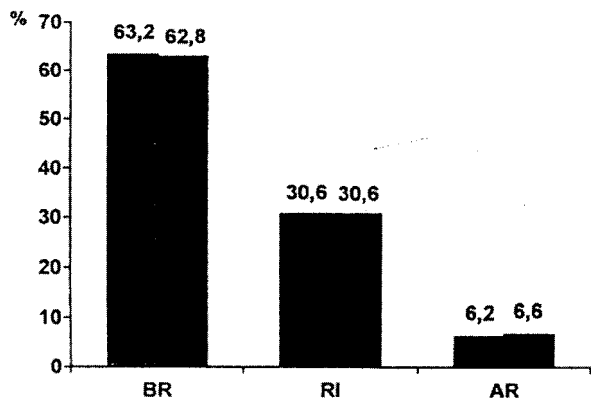


Fig. 1. Distribución de los grupos de riesgo en la fase de validación (barras grises) y en la población total (barras negras). BR: Bajo riesgo. RI: Riesgo intermedio. AR: Alto riesgo.

Fase de validación

En esta fase se incluyeron prospectivamente 242 pacientes. Sus características basales fueron similares a las de la población de la primera fase (Tabla 1). El doble punto final tuvo una incidencia del 6,6% y el triple, del 12,8%. Quince pacientes se clasificaron de alto riesgo (AR) (6,2%), 74 de riesgo intermedio (RI) (30,6%) y 153 de bajo riesgo (BR) (63,2%) (Figura 1).

En la Tabla 4 se muestra la incidencia de eventos de acuerdo con las categorías de riesgo. La incidencia tanto del doble como del triple punto final fue significativamente mayor en el grupo de AR en comparación con el de BR: 46,6% versus 8,5% [OR (IC 95%): 9,4 (2,5-35); $p = 0,00041$ para el triple punto final y 33,3% versus 3,3% [OR (IC 95%): 14,8 (3-74); $p = 0,0005$] para el doble punto final. Se encontraron resultados similares entre los grupos de AR y de RI: 46,6% versus 15,2% [OR (IC 95%): 4,5 (1,2-17,4); $p = 0,011$ para el triple punto final, y 33,3% versus 8,1% [OR (IC 95%): 5,7 (1,2-27); $p = 0,01$] para el doble punto final. Las diferencias entre los grupos de RI y de BR, si bien hubo una tendencia a más eventos en el RI, no alcanzaron significación estadística: 16,2% versus 8,5% para el triple punto final ($p = 0,12$) y 8,1% versus 3,3% para el doble punto final ($p = 0,18$).

Estratificación de riesgo en la población global

Cuando aplicamos el puntaje ya validado a toda

Tabla 5
Eventos de acuerdo con la categorización de riesgo en la población total

Punto final	Bajo riesgo (n = 449)	Riesgo intermedio (n = 219)	Alto riesgo (n = 47)
Triple	6,0%	19,2%*	44,7%*+
Doble	2,0%	11,4%*	27,6%**

* $p < 0,00001$ versus BR. $p = 0,0003$ versus RI. * $p = 0,003$ versus RI.

Tabla 4
Eventos de acuerdo con la categorización de riesgo en la fase de validación

Punto final	Bajo riesgo (n = 153)	Riesgo intermedio (n = 74)	Alto riesgo (n = 15)
Triple	8,5%	16,2%*	46,6%ot*
Doble	3,3%	8,1%§	33,3%on*

* $p = 0,12$ versus BR. $p = 0,0004$ versus BR. * $p = 0,01$ versus RI.
§ $p = 0,18$ versus BR. $p = 0,0005$ versus BR.

la población del estudio (n = 715) se encontraron diferencias pronunciadas entre los diferentes grupos de riesgo. Los pacientes de BR comprendieron el 62,8% de la población, los de RI el 30,6% y los de AR el 6,6% (Figura 1).

El triple punto final se objetivó en el 6% de los pacientes de BR, en el 19,2% de los de RI y en el 44,7% de los de AR [OR (IC 95%) para AR versus BR: 12,6 (5,9-26,8), $p < 0,000001$; OR (IC 95%) para AR versus RI: 3,4 (1,6-6,9), $p = 0,0003$; OR (IC 95%) para RI versus BR: 3,7 (2,1-6,4), $p < 0,000001$].

La incidencia del doble punto final también fue significativamente diferente entre los tres grupos de riesgo: 2% para el BR, 11,4% para el RI y 27,6% para el AR [OR (IC 95%) para AR versus BR: 18,7 (6,8-51,6), $p < 0,000001$; OR (IC 95%) para AR versus RI: 2,9 (1,3-6,7), $p = 0,003$; OR (IC 95%) para RI versus BR: 6,3 (2,7-14,8), $p < 0,000001$] (Tabla 5 y Figura 2).

DISCUSION

Si bien está claramente demostrado que diferentes variables clínicas y electrocardiográficas, así como diversos marcadores plasmáticos guardan relación con el pronóstico en el corto o en el largo plazo en pacientes con diagnóstico de AI, se han hecho pocos intentos para agruparlas con el fin de mejorar su capacidad pronóstica individual.

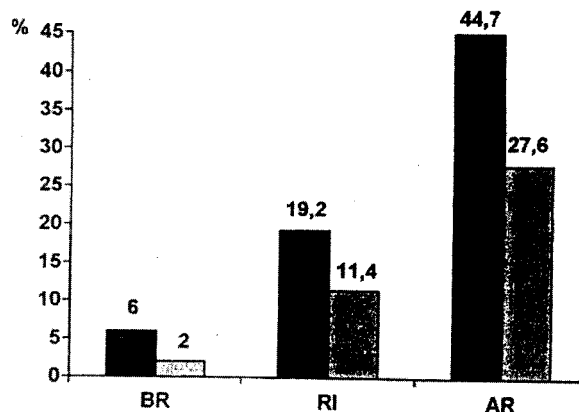


Fig. 2. Incidencia de punto final combinado triple (barras negras) y doble (barras grises) de acuerdo con la categorización de riesgo en la población global. BR: Bajo riesgo. RI: Riesgo intermedio. AR: Alto riesgo.

El grupo TIMI ha publicado la única propuesta de un puntaje de riesgo para la AI y el IAM sin elevación del segmento ST. (13) Los autores encontraron una relación significativa entre el índice propuesto y el pronóstico. Sin embargo, deberían considerarse algunas limitaciones importantes de ese estudio. En primer lugar, se basó en una población proveniente de estudios de intervención que poseen criterios estrictos de inclusión y exclusión que impiden aplicar los resultados a una población general de este tipo de pacientes. En segundo lugar, debido a que se obtuvieron mediante un análisis retrospectivo, debieron validarse en un estudio prospectivo. Los marcadores plasmáticos empleados tampoco se definieron con precisión. Por último, la inclusión de una variable angiográfica no resulta práctica ya que la mayoría de los pacientes con AI no poseen una coronariografía previa al ingreso en la UC. Por lo tanto, parece difícil hacer una comparación directa entre el índice del estudio TIMI y el nuestro.

El puntaje de riesgo que proponemos es sencillo y fácil de obtener. Toda la información requerida se encuentra disponible en el momento del ingreso o poco después, no es costoso y, como hecho más significativo, tiene un valor pronóstico elevado. Dividimos la población en tres grupos de riesgo (alto, intermedio y bajo), lo cual es una práctica habitual entre los cardiólogos. La probabilidad de presentar eventos graves, no sólo angina refractaria sino especialmente infarto y muerte, aumenta alrededor de 10 veces desde el bajo riesgo al alto.

Por no ser este estudio uno de intervención, se evitan los sesgos de inclusión. Decidimos no incluir pacientes con angina posinfarto y con IAM sin onda Q, ya que los marcadores bioquímicos no serían útiles en ellos debido a que la presencia de necrosis reciente los vuelve positivos teniendo en cuenta su alta sensibilidad.

Elegimos un análisis cualitativo de troponina T debido a que puede efectuarse *bedside*, no es demasiado costoso y es de amplia disponibilidad en distintas UC. (15) El valor de corte de 0,1 ng/ml se ha validado en otros estudios como predictor de eventos. (7, 16,17) Tanto la TnT como la TnI han demostrado que son variables pronósticas poderosas en el contexto de la AI. (18-21)

La PCR no tuvo en nuestra experiencia valor predictivo para la evolución de corto plazo. Si bien esto coincide con hallazgos de otros autores, también podría deberse a los puntos de corte seleccionados de antemano. En realidad, no existe consenso acerca de cuál debería ser el punto de corte óptimo de PCR que podría emplearse en un puntaje de riesgo. No obstante, si bien no parece que este reactante de fase aguda sea una buena variable pronostica en el corto plazo, podría ser útil en el largo plazo. (7, 22-

24) Además, la determinación de sus valores requiere un laboratorio central, lo cual demanda tiempo y un costo económico.

El hecho de que los cambios del segmento ST resultaran la variable predictora de riesgo más poderosa no es sorprendente, teniendo en cuenta que el ECG está ampliamente aceptado como un factor pronóstico indiscutible en los síndromes isquémicos agudos en general y en la AI en particular. (25)

La elevada prevalencia de pacientes categorizados de bajo riesgo merece un comentario. Esto refleja la falta de selección de pacientes que tuvo este estudio. Muchos pacientes de BR son excluidos de los estudios de intervención debido a criterios estrictos de inclusión y exclusión. Creemos que nuestra población es más representativa del "mundo real" de pacientes con AI ingresados en las distintas UC. La muy baja incidencia de eventos graves que tuvo esta población confirma su inclusión correcta en esta categoría.

Por otra parte, los pacientes de alto riesgo, si bien son una minoría, tienen muy mal pronóstico. Indudablemente, en este grupo de riesgo debería emplearse un enfoque terapéutico agresivo sin dilaciones.

Finalmente, el grupo de riesgo intermedio se ubicó a mitad de camino entre los otros dos cuando se considera la incidencia de eventos. Por este motivo, en nuestra opinión, es en estos pacientes en particular en los que más se debería trabajar en el futuro para definir variables pronósticas no utilizadas aquí con el fin de discriminar con más exactitud, si es posible, su riesgo intrínseco.

CONCLUSIONES

El complejo síndrome de la angina inestable comprende diferentes cuadros clínicos y, en consecuencia, un amplio espectro pronóstico. Existe consenso prácticamente universal en considerar necesaria una estrategia de estratificación del riesgo para brindar un tratamiento óptimo para cada paciente. Nosotros hemos desarrollado un índice pronóstico simple y sencillo de obtener, que demostró que posee una excelente capacidad para dividir la población en categorías de bajo, intermedio y alto riesgo.

Este índice o puntaje fue desarrollado y validado totalmente en forma prospectiva en pacientes ingresados en diversas unidades coronarias sin sesgos de inclusión. Puede convertirse en el futuro en una herramienta útil para los profesionales que deban clasificar este tipo de pacientes de acuerdo con su perfil de riesgo con el fin de elegir la estrategia de manejo más adecuada para cada caso en particular. De la misma forma, también es posible que puedan incorporarse con el tiempo nuevas variables pronósticas a este modelo y mejorar aun más su capacidad predictora de riesgo.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A NEW SCORING SYSTEM TO CLASSIFY RISK IN UNSTABLE ANGINA

Objective

Unstable angina (UA) is a complex syndrome with diverse outcomes. Although many prognostic variables have been described, few efforts have been made to group them so as to improve their individual power. We performed this study to develop a new scoring system to stratify risk in patients with a diagnosis of UA.

Material and methods

In a first phase, 473 patients were prospectively included to determine which factors were significantly associated with the end-point of refractory angina, acute myocardial infarction (AMI) or death. A risk score scale ranging from 0 to 10 was developed using a multivariate analysis. Such score was validated in a new sample of 242 patients and finally applied to the entire study population (n = 715).

Results

Independent prognostic variables were: ST-segment deviation on the electrocardiogram, age > 70 years, previous bypass surgery and troponin T > 0.1 ng/mL. A clear distinction was seen among categories of low, intermediate and high risk, defined according to the risk score. The incidence of the triple end-point was 6%, 19.2% and 44.7% respectively, and the figures for AMI or death were 2%, 11.4% and 27.6% respectively (p < 0.00001).

Conclusions

This new scoring system is simple and easy to employ. It allows a very good stratification of risk in patients with UA. They may be divided in three categories, which could be of help for the medical management of this population.

Key words Unstable angina - Prognosis - Risk stratification - Medical management

Agradecimientos

Agradecemos especialmente la colaboración de las Dras. Viviana Correa, Paula Gruber y Silvia Quiróga por su amable cooperación en la realización de los análisis bioquímicos.

BIBLIOGRAFIA

- Braunwald E. Unstable angina: A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-414.
- Van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RL y col. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1286-1292.
- Braunwald E. Unstable angina. An etiologic approach to management. *Circulation* 1998; 98: 2219-2222.
- Langer A, Freeman M, Armstrong PW. ST segment shift in unstable angina; pathophysiology and association of coronary anatomy and hospital outcome. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1495-1502.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JM 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.
- Holmvang L, Clemmensen P, Wagner G y col. Admission standard electrocardiogram for early risk stratification in patients with unstable coronary artery disease not eligible for acute revascularization therapy: A TRIM substudy. *Am Heart J* 1999; 137: 24-33.
- Heeschen C, Hamm CW, Bruegger J y col. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: A comparative analysis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1535-1542.
- Newby LK, Christensen RH, Ohman EM y col. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators. *Circulation* 1998; 98:1853-1859.
- 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.
- 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.
- Armstrong PW, Fu Y, Chang WC y col, for the GUSTO-IIb Investigators. Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial. Prognostic insights and impact of recurrent ischemia. *Circulation* 1998; 98: 1860-1868.
- Holmvang L, Lüscher MS, Clemmensen P y col. Very early risk stratification using combined ECG and biochemical assessment in patients with unstable coronary artery disease (a Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia [TRIM] substudy). *Circulation* 1998; 98: 2004-2009.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ y col. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-842.
- Muller-Bardorff M, Freitag H, Scheffold T y col. Development and characterization of a rapid assay for bedside determinations of cardiac troponin T. *Circulation* 1995; 92: 2869-2875.
- Van Domburg RT, Cobbaert C, Kimman GJ y col. Long-term prognostic value of serial troponin T bedside tests in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2000; 86: 623-627.
- Ohman EM, Armstrong PW, Christensen 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.
- Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: The GUSTO IV-ACS randomized trial. *Lancet* 2001; 357:1915-1924.
- Rebuzzi 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.
- Antman EM, Sacks DG, Rifai N y col. Time to positivity of a rapid bedside assay for cardiac specific troponin T predicts prognosis in acute coronary syndromes: A Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 326-330.
- 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.
- Lindahl B, Toss H, Siegbahn A y col. Markers of myocardial

- damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139-1147.
22. Morrow DA, Rifai N, Antman EM y col. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1460-1465.
 23. 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.
 24. Ferreirós ER, Boissonnet CP, Pizarro R y col. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999; 100: 1958-1963.
 25. Kaul P, Fu Y, Chang WC y col. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: Insights from PARAGON-A applied to GUSTO-11b. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 64-71.

LISTADO DE CENTROS E INVESTIGADORES GRUPO DIC

(Desarrollo e Investigación en Cardiología)

Hospital Argerich: Dres. G. Marambio, G. Gestari, A. Piombino
CEMIC: Dres. J. Fuselli, J. Guetta, C. Boissonnet
Hospital Fernández: Dres. K. CrOTTO, S. Salzberg
Clínica Bazterrica: Dres. C. Barrero, E. Fairman, J. Bustamante
Clínica del Sol: Dr. J. Gagliardi
ICBA: Dres. A. Alves de Lima, R. Guglielmo
Clínica Suizo-Argentina: Dres. M. Bruno, C. Bruno
Policlínico Bancario: Dres. A. Larraburu, G. Coqui
Centro Gallego: Dr. A. Marinesco
Hospital Rivadavia: Dres. E. Dominé, A. Hirschson