

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES PREDICTIVAS DE
RIESGO EN LA EVALUACIÓN INICIAL DE LA ANGINA
INESTABLE

JOAQUÍN RUEDA SORIANO

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2005

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 22 de Juliol de 2005 davant un tribunal format per:

- D. Vicente López Merino
- D. Ignacio Ferreira Montero
- D. Juan A. Ruipérez Abizanda
- D. Ángel Llácer Escarihuela
- D. Francisco Javier Chorro Gascó

Va ser dirigida per:

D. Luis Almenar Bonet
D. Luis Martínez Dolz
D. Rafael Sanjuán Máñez

©Copyright: Servei de Publicacions
Joaquín Rueda Soriano

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6361-2

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Artes Gráficas, 13 bajo
46010 València
Spain
Telèfon: 963864115

IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES PREDICTIVAS DE
RIESGO EN LA EVALUACIÓN INICIAL DE LA ANGINA
INESTABLE



JOAQUÍN RUEDA SORIANO

ÍNDICE DE MATERIAS

Pág.

I. INTRODUCCIÓN.....	7
1. Definición de angina inestable.....	9
2. Evolución natural.....	15
3. Fisiopatología.....	18
3.1 Aterogénesis: rotura de la placa.....	19
3.1.1 Progresión de las lesiones ateroscleróticas.....	19
3.1.2 Concepto de lesión vulnerable.....	23
3.1.3 Activación de la plaqueta y formación del trombo oclusivo.....	24
3.2 Inflamación.....	25
3.2.1 Infección-inflamación.....	26
3.3 Trombosis.....	26
3.4 Vasoconstricción.....	27
3.5 Microembolización miocárdica.....	27
4. Pronóstico.....	29
4.1 Factores de riesgo.....	30
4.2 Formas de presentación clínica de la angina.....	30
4.3 Exploración física.....	31
4.4 Electrocardiograma.....	32
4.5 Marcadores bioquímicos.....	35
4.5.1 Marcadores de lesión miocárdica.....	35
4.5.2 Marcadores de activación inflamatoria.....	37
4.5.3 Marcadores de trombosis.....	39
4.6 Clasificación pronóstica.....	40
5. Tratamiento del enfermo con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en base a la estratificación de riesgo inicial.....	42
5.1 Tratamiento antianginosos.....	42
5.2 Tratamiento antiagregante plaquetario.....	46
5.3 Tratamiento anticoagulante.....	51

5.4	Tratamiento fibrinolítico.....	55
5.5	Revascularización coronaria.....	55
5.5.1	Indicaciones de revascularización percutánea o quirúrgica.....	55
5.5.2	Estrategia invasiva versus conservadora.....	59
6.	Unidades de dolor torácico.....	65
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....		69
1.	Interés del trabajo.....	71
2.	Hipótesis de trabajo.....	72
3.	Objetivos.....	73
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....		75
1.	Selección de pacientes y definiciones.....	77
1.1	Criterios de inclusión.....	77
1.1.1	Diagnóstico de angina inestable.....	77
1.1.2	Diagnóstico de infarto sin elevación del segmento ST.....	78
1.2	Criterios de exclusión.....	78
2.	Variables analizadas.....	80
2.1	Variables clínicas.....	80
2.2	Exploración física.....	82
2.3	Electrocardiograma.....	83
2.4	Tratamiento farmacológico intrahospitalario.....	84
2.5	Analítica.....	84
2.6	Pruebas no invasivas de provocación de isquemia.....	84
2.7	Coronariografía: árbol coronario.....	84
2.8	Revascularización coronaria.....	85
2.9	Tratamiento farmacológico al alta.....	85
3.	Seguimiento.....	86
4.	Eventos adversos.....	86
4.1	Eventos adversos intrahospitalarios.....	86

4.2	Eventos adversos durante el seguimiento.....	87
5.	Análisis estadístico.....	88
5.1	Eventos intrahospitalarios.....	88
5.2	Eventos durante el seguimiento.....	89
IV.	RESULTADOS.....	91
1.	Perfil demográfico, clínico y electrocardiográfico de los pacientes.....	93
1.1	Características clínicas.....	93
1.2	Presentación clínica.....	95
1.3	Características del electrocardiograma inicial.....	95
1.4	Datos analíticos.....	96
1.5	Tratamiento intrahospitalario y procedimientos diagnósticos.....	97
2.	Análisis comparativo de la población estudiada en base a la edad, sexo, infarto sin elevación del segmento ST y diabetes.....	99
2.1	Edad mayor o igual a 70 años.....	99
2.2	Sexo femenino.....	101
2.3	Infarto sin elevación del segmento ST.....	104
2.4	Diabetes.....	106
3.	Eventos adversos isquémicos intrahospitalarios.....	109
4.	Variables predictivas de eventos adversos isquémicos intrahospitalarios.....	110
4.1	Análisis univariado.....	110
4.1.1	Análisis comparativo de los patrones de repolarización del electrocardiograma inicial.....	118
4.1.2	Análisis de los niveles de fibrinógeno.....	120
4.2	Análisis multivariado: identificación de las variables predictivas del evento combinado de infarto agudo de miocardio o muerte cardíaca intrahospitalaria.....	122
5.	Eventos adversos isquémicos durante el seguimiento.....	123
5.1	Eventos adversos al año de seguimiento.....	123

5.2	Eventos adversos durante los 50 meses del seguimiento.....	125
6.	Variables predictivas de eventos isquémicos adversos a largo plazo.	126
6.1	Análisis univariado.....	126
6.1.1	Curvas de supervivencia.....	131
6.2	Análisis multivariado: identificación de las variables predictivas del evento combinado de infarto agudo de miocardio o muerte cardíaca a largo plazo.....	138
7.	Análisis de la supervivencia en función de la prueba de esfuerzo y la función ventricular izquierda.....	139
7.1	Análisis de la supervivencia en base a realización y resultado de la prueba de esfuerzo.....	139
7.2	Análisis de la supervivencia según la función ventricular izquierda.....	140
V.	DISCUSIÓN.....	141
1.	Consideraciones generales.....	143
1.1	Criterios de inclusión.....	144
1.2	Evolución natural.....	145
2.	Perfil demográfico, clínico, electrocardiográfico y manejo de los pacientes ingresados con diagnóstico de angina inestable.....	147
3.	Incidencia de eventos adversos durante la hospitalización: Infarto agudo de miocardio, muerte cardíaca evento combinado.....	149
4.	Variables predictivas del evento combinado de infarto agudo de miocardio o muerte cardíaca intrahospitalaria.....	151
5.	Incidencia de eventos adversos a largo plazo: infarto agudo de miocardio, muerte cardíaca y evento combinado.....	173
5.1	Análisis de los eventos adversos en el primer año de seguimiento.....	173
5.2	Análisis de los eventos adversos a largo plazo.....	174
6.	Variables predictivas del evento combinado de infarto agudo de miocardio o muerte cardíaca a largo plazo.....	176

VI. CONCLUSIONES.....	205
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	209
VIII. ABREVIATURAS.....	249

I. - INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN DE ANGINA INESTABLE.

Las formas de presentación clínica de la cardiopatía isquémica son la angina de pecho estable, la isquemia silente, la angina inestable, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca y la muerte súbita.

Durante muchos años, la angina inestable ha sido considerada un “síndrome intermedio” entre la angina estable crónica y el infarto de miocardio.

A principios de siglo, las características clinicopatológicas del infarto de miocardio y de la angina estable habían quedado bien definidas. Fue más tarde, cuando se introdujo la denominación de “síndrome intermedio” para una patología con una gravedad intermedia entre las dos primeras. En 1923, Wearn¹ describió ataques anginosos que podían preceder a un infarto agudo de miocardio. En 1937, Sampson y Eliaser² y Feil³ describieron por separado un síndrome que consistía en dolor anginoso severo y prolongado que frecuentemente llevaba al infarto agudo de miocardio, al que denominaron “infarto agudo de miocardio inminente”. Se han utilizado otros términos para nombrar esta entidad⁴⁻⁵, como “angina preinfarto”, “angina in crescendo”, “estatus anginoso”, “angina acelerada”, “insuficiencia coronaria aguda” y “síndrome coronario intermedio”.

A lo largo de la última década se ha introducido una nueva terminología para las fases agudas de la enfermedad coronaria: síndrome coronario agudo (SCA). Este término ha sido ampliamente aceptado en la actualidad, manifestando el mecanismo fisiopatológico subyacente que se considera responsable de la mayor parte de los casos de angina inestable (AI) e infarto de miocardio. Además define en un primer contacto con el paciente, una patología con una evolución inestable y potencialmente mortal, que precisa de una estratificación de riesgo inicial para administrar el mejor tratamiento posible, incluso antes de haberse establecido un diagnóstico definitivo.

Tras la realización de un electrocardiograma, diferenciamos a los pacientes con un síndrome coronario agudo en dos grandes grupos que requieren un abordaje terapéutico diferente: si hay una elevación del segmento ST, el desarrollo de un infarto de miocardio parece probable estando aceptada la necesidad de un tratamiento de reperfusión inmediato; en ausencia de una elevación del segmento ST, son necesarios los marcadores bioquímicos para

una clasificación más detallada. La denominación final de infarto de miocardio o angina inestable dependerá de la elevación o no de las enzimas cardíacas o troponinas. La elevación de estos marcadores bioquímicos traducen una lesión celular irreversible, y desde la Conferencia de Consenso⁶ que sustituyó a los criterios previos de la OMS, incluso la elevación aislada de troponinas debe considerarse indicadora de necrosis miocárdica-infarto de miocardio. Las guías de la ACC/AHA/SEC⁷⁻⁸ recomiendan actualmente la denominación de infarto de miocardio con elevación del segmento ST e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST) como estratificación inicial de este tipo de pacientes, puesto que dicha clasificación conlleva importantes connotaciones clínico-terapéuticas. La terminología de infarto de miocardio con onda Q o sin onda Q es menos eficiente para planificar el tratamiento inmediato y se utilizaría para establecer el diagnóstico del paciente al alta hospitalaria. Los pacientes con un síndrome coronario agudo que no presentan concentraciones elevadas de los biomarcadores serán inicialmente diagnosticados de angina inestable.

La angina inestable es una entidad clínica compleja, muy frecuente en la práctica clínica diaria y con un riesgo potencial de desarrollar complicaciones graves como muerte o infarto de miocardio. La principal dificultad que nos encontramos al hablar de la angina inestable es su propia definición. La naturaleza heterogénea del síndrome y la falta de consenso sobre su definición precisa, representan un impedimento para la comprensión de la historia natural de esta patología y para la evaluación de las estrategias terapéuticas. Bajo la misma denominación de angina inestable normalmente se incluyen pacientes con episodios isquémicos que varían en causa, severidad, pronóstico y respuesta al tratamiento.

Una definición correcta de angina inestable debe incluir el concepto de angina como síntoma, una presentación inestable e isquemia miocárdica como causa del evento clínico.

Bajo el término de angina de pecho sólo se describe un síntoma atribuible a isquemia miocárdica. La valoración de los síntomas, obtenida por una correcta historia clínica, es el pilar del diagnóstico de la angina de pecho.

Por tanto, el diagnóstico inicial de la angina inestable es clínico y hace que sea de enorme importancia una historia clínica detallada, pero al mismo

tiempo y por tratarse de un síntoma, está sujeto a una interpretación subjetiva por parte del paciente y del médico.

El síntoma clásico presenta cuatro rasgos cardinales:

Localización: Retroesternal, pudiendo irradiarse a ambos lados del tórax y a los brazos, muñecas, cuello y mandíbula. Con menos frecuencia puede irradiarse a espalda.

Relación con el ejercicio: Suele aparecer con el esfuerzo u otro tipo de situación estresante, desapareciendo con el reposo.

Tipo: Suele definirse como dolor, aunque puede referirse como sensación opresiva, urente, disnea... La intensidad de los síntomas varía enormemente.

Duración: El dolor típico presenta una duración menor de 30 minutos, cediendo espontáneamente en 1-3 minutos tras la interrupción del esfuerzo. El dolor originado por las emociones puede desaparecer más lentamente.

Patterson⁹ publicó en 1989 los siguientes criterios para definir como típica la angina de pecho.

1. Relación con el esfuerzo.
2. Breve duración.
3. Alivio con reposo o nitroglicerina sublingual.
4. Subesternal.
5. Irradiación a mandíbula, cuello o brazo izquierdo.
6. Ausencia de otras causas de dolor torácico.

La angina típica queda definida como: Los tres primeros positivos o cuatro criterios del total positivos.

El concepto de inestable quedó matizado en 1994 por la “Agency for Health Care Policy and Research” y el “National Heart, Lung and Blood Institute” al publicar la siguiente definición de angina inestable¹⁰⁻¹¹: “La angina inestable se define por tener tres presentaciones posibles: a) síntomas de angina en reposo (generalmente prolongados >20 min.), b) nuevo ataque (<2 meses) de angina de esfuerzo de gravedad mayor o igual a la clase III de la Canadian Cardiovascular Society Classification (CCSC) o c) aceleración reciente (<2 meses) de angina, reflejada como un aumento de gravedad de al menos una clase CCSC a al menos clase III CCSC. En la mayoría de estos pacientes, aunque no en todos,

los síntomas están causados por cardiopatía coronaria significativa. La angina variante, el infarto de miocardio sin onda Q y la angina postinfarto forman parte del espectro de angina inestable”.

Uno de los principales problemas en la evaluación temprana de la angina inestable es que en muchos casos todavía no se ha establecido la confirmación del origen isquémico. Dicha confirmación con frecuencia sólo se consigue con pruebas que conllevan un retraso en la instauración del tratamiento. A este problema se añade que se trata de un síndrome muy frecuente, con una elevada morbimortalidad, donde el cúmulo de las complicaciones sobrevienen en las primeras horas o días de evolución, por lo que las medidas terapéuticas deben establecerse precozmente, en la mayoría de las ocasiones antes de haberse confirmado el diagnóstico. Por tanto, las decisiones diagnóstico-terapéuticas deben sustentarse en un diagnóstico inicial de angina inestable con probabilidad de origen isquémico y sopesando el riesgo de complicaciones.

La incidencia de cardiopatía isquémica en los pacientes con dolor torácico anginoso varía ampliamente en las diversas series; en el Proyecto de Estudio Pronóstico de la Angina inestable (PEPA)¹² el criterio empleado para la selección de los pacientes fue “dolor torácico indicativo de isquemia miocárdica”. Sólo el 16% de los enfermos fueron diagnosticados finalmente de un dolor torácico no isquémico.

Aunque las características típicas del dolor torácico elevan considerablemente la probabilidad de una enfermedad coronaria, las manifestaciones que no son características del dolor torácico, como el dolor punzante o la reproducción del dolor con la palpación, no descartan la posibilidad de un síndrome coronario. En el Multicenter Chest Pain Study¹³, se diagnosticó una isquemia aguda en el 22% de los pacientes que fueron valorados con dolor punzante y en el 13% de los pacientes con dolor de características pleuríticas. Además, en el 7% de los pacientes en los que el dolor se reprodujo plenamente con la palpación se identificó finalmente la presencia de un SCA. En el proyecto Acute Cardiac Ischemia Time-insesitive Predictive Instrument (ACI-TIPI)¹⁴⁻¹⁵ se observó que la edad avanzada, el sexo masculino, la presencia de dolor en el tórax o en el brazo izquierdo y la identificación del dolor o la opresión torácica como el síntoma de presentación más importante

eran factores que aumentaban la probabilidad de que el paciente estuviera sufriendo una isquemia aguda.

En 1994, en las “Guías prácticas de diagnóstico y tratamiento de la angina inestable¹⁰”, se definieron unos rasgos de probabilidad de arteriopatía coronaria significativa en pacientes con síntomas de angina inestable:

Alta probabilidad	Probabilidad intermedia	Baja probabilidad
Al menos uno de los siguientes rasgos.	Ausencia de rasgos de alta probabilidad y uno de estos.	Ausencia de rasgos de alta o intermedia probabilidad y uno de estos.
•Historia previa de infarto o arteriopatía coronaria conocida.	•Angina definida: hombre<60 años y mujer<70.	•Dolor torácico clasificado como probablemente no angina.
•Angina definida: hombre ≥60 años y mujer ≥70.	•Angina probable: hombre≥60 años y mujer≥70.	•Un factor de riesgo distinto a diabetes.
•Alteraciones hemodinámicas o en ECG durante el dolor.	•Dolor torácico probablemente no anginoso en diabéticos o con dos o tres factores distintos a diabetes.	•Aplanamiento o inversión de onda T<1mm en derivaciones con ondas R dominantes.
•Angina variante.	•Enfermedad vascular periférica.	•ECG normal.
•Elevación o depresión del ST≥1mm	•Depresión del ST<1mm.	
•Marcada inversión simétrica de la onda T en varias derivaciones precordiales.	•Inversión de onda T≥1mm en derivaciones con onda R dominante.	

Es importante destacar que la ausencia de dolor torácico no excluye un síndrome coronario agudo. Hay ciertos grupos de pacientes, como los ancianos, en los que es más probable que aparezcan síntomas atípicos, como disnea, síncope, náuseas, fatiga o confusión mental, sin que exista dolor torácico como expresión del episodio isquémico. Además, con frecuencia la exploración física es normal y esto suele ayudar poco a la selección de los pacientes con dolor torácico atípico o equivalente anginoso.

2. EVOLUCIÓN NATURAL.

Los síndromes coronarios agudos (SCA) constituyen un problema de salud pública muy importante y son la causa de un elevado número de hospitalizaciones cada año en Europa¹⁶.

La utilización de unos criterios más o menos estrictos para definir la AI/IMSEST, el rigor empleado en la aplicación uniforme de dichos criterios y la presencia de enfermedades acompañantes son factores que influyen de forma considerable en las tasas de mortalidad observadas. Las series publicadas incluyen a menudo tan sólo a pacientes en los que se ha establecido el diagnóstico definitivo de angina inestable en la presentación inicial, exigiendo cambios electrocardiográficos demostrativos de isquemia miocárdica. Además es frecuente la exclusión de pacientes por criterios de edad, patologías concomitantes y episodio reciente de síndrome coronario agudo o revascularización coronaria. En consecuencia, las tasas de mortalidad observadas en la mayoría de series publicadas tienden a distorsionar el riesgo, a veces por exceso y otras por defecto, debido a la amplia gama de pacientes que comprende la angina inestable.

El riesgo de mortalidad asociado a un SCA es máximo durante los 30 días siguientes al episodio clínico inicial. En los pacientes no tratados, la angina inestable tiene una mortalidad en torno al 5% y una tasa de infarto de miocardio no fatal del 10% en los primeros días o semanas después del inicio de los síntomas. En los estudios previos a la utilización de la aspirina¹⁷⁻²⁰, la mortalidad intrahospitalaria oscilaba alrededor del 3-4%, y del 4-6% a las 4-6 semanas. El tratamiento con ácido acetilsalicílico y heparina ha dado lugar a importantes reducciones (50 – 70%) de la incidencia de muerte hospitalaria o infarto²¹⁻²⁷. No obstante, y a pesar de los tratamientos modernos²⁸⁻²⁹, sigue persistiendo la incidencia a corto plazo de infarto (5 – 10%) y angina refractaria (10 – 20%). En el estudio Euro Heart Survey¹⁶, realizado entre septiembre de 2000 y mayo de 2001 en 103 centros terciarios y comunitarios de 25 países europeos, la mortalidad a los 6 meses en los SCASEST fue del 12%. Esta tasa fue similar a la observada en el registro GRACE³⁰.

En la tabla 1 se expone la evolución clínica de una serie de estudios publicados desde 1977. En algunos de estos estudios, se recoge la tasa de

mortalidad e infarto en pacientes con diagnóstico inicial de angina inestable o infarto sin elevación del segmento ST.

Tabla 1. Angina inestable. Porcentaje de infarto y muerte en el seguimiento.

Estudio	Año	Nº	Infarto %	Muerte %		
			Hospital	Hospital	6 semanas	6 meses
Schroeder ¹⁷	1977	170			4.2	
Alison ¹⁸	1978	188		3.7		
Olson ¹⁹	1981	193		2	6	
Figueras ³¹	1993	383		2.8		
Thérroux ²⁶	1988	479		0		
RISC ³²	1990	796		0.2	0.5	
TIMI IIIB ²¹	1994	1473	4		1.2	
FRISC ²³	1996	1506		1	2.8	
ESSENCE ³³	1997	3171	4	2.2	3.3	
TRIM ²⁴	1997	561			1.7	
PRISM-PLUS ³⁴	1998	1570	5.5	1.9	4	7
ECLA 3 ³⁵	1998	1038	5.2	4.1		
PURSUIT ³⁶	1998	9461	9.8	1.8	3.6	
Sionis ³⁷	2000	478	1.7	1.9		
GRACE ³⁰	2001	11543		3		
TACTICS ³⁸	2001	2220	3		1.9	3.4
GUSTO IV ³⁹	2001	7800	2.6	1.8		
CURE ⁴⁰	2001	12562				5.5
RITA-3 ⁴¹	2002	1810				4
PEPA ⁴²	2002	4115	2.6	2.6		

Evolución natural del infarto sin elevación del segmento ST.

Es importante destacar las diferencias en la evolución natural de las lesiones en los pacientes que tienen infarto de miocardio con o sin elevación

del segmento ST. En el infarto con elevación del segmento ST la regla es la oclusión completa inicial que puede progresar a oclusión subtotal debida a la lisis espontánea del coágulo. En el IMSEST, la lesión inicial suele ser una oclusión subtotal, aunque puede progresar a una oclusión total⁴³. No obstante, en un número reducido de pacientes que se presentan con IMSEST puede objetivarse inicialmente una oclusión total, que con frecuencia afecta a la arteria circunfleja. En ambos síndromes, la extensión del miocardio en peligro y la necrosis final están sujetas a modificación según el desarrollo de la circulación colateral.

Un estudio inicial desarrollado por Hutter y cols⁴⁴. demostró una mortalidad hospitalaria más baja del infarto no transmural frente al transmural. Sin embargo, los resultados a largo plazo fueron similares debido a una tasa más alta de infarto recidivante posterior en los pacientes que tenían un infarto no transmural. Se han descrito resultados similares en la mortalidad a largo plazo en varios estudios posteriores⁴⁵⁻⁴⁶. El estudio aleatorizado GUSTO IIb⁴⁷ demostró una mortalidad a 30 días del 3.8% en los pacientes con infarto sin onda Q frente al 6.1% en los pacientes con infarto con onda Q, pero las tasas de mortalidad en 1 año fueron similares en ambos grupos (8.8% frente al 9.6%). De un modo similar, en un gran análisis realizado en pacientes mayores de 65 años pertenecientes a la base de datos del Cooperative Cardiovascular Project⁴⁸, las curvas de supervivencia de los pacientes que tenían un infarto sin onda Q y con onda Q fueron idénticas en un período de 2 años.

3. FISIOPATOLOGÍA.

Durante las últimas décadas se ha podido aclarar en gran medida la complejidad de los síndromes coronarios agudos. En resumen, éstos se deben a una reducción primaria aguda o subaguda del aporte de oxígeno miocárdico provocada por la rotura de una placa aterosclerótica asociada a inflamación, trombosis, vasoconstricción y microembolización.

3.1 Aterogénesis: rotura de la placa.

La enfermedad aterosclerótica es una forma de respuesta de la pared vascular frente a determinadas agresiones o estímulos nocivos. En condiciones normales, la pared arterial se encuentra separada del torrente circulatorio por una capa de células endoteliales que actúa como una barrera semipermeable y funcionalmente activa responsable de mantener la homeostasis vascular. Pequeñas agresiones mantenidas en ciertas áreas del árbol arterial pueden alterar el normal funcionamiento del endotelio provocando, entre otros, un aumento de la permeabilidad a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y un incremento en el reclutamiento de monocitos, ambos elementos claves en el inicio de las lesiones ateroscleróticas. Los agentes o factores nocivos capaces de alterar la función del endotelio e iniciar las lesiones ateroscleróticas se conocen como factores de riesgo. A pesar de una exposición similar de toda la superficie vascular a concentraciones elevadas de colesterol LDL u otros factores de riesgo cardiovascular, las lesiones ateroscleróticas sólo se desarrollan en determinadas zonas del árbol arterial. Por tanto, además de los factores sistémicos, deben existir factores locales que determinen el lugar y, probablemente también, el grado de progresión de las lesiones ateroscleróticas.

Se ha demostrado que los patrones de flujo característicos de las bifurcaciones predisponen al desarrollo de placas de aterosclerosis. En estas zonas, las fuerzas de cizalladura promueven alteraciones morfológicas que provocan cambios en la permeabilidad y otras disfunciones del endotelio que explican la formación de lesiones ateroscleróticas en el árbol coronario.

La aterosclerosis no es un proceso lineal continuo, sino más bien una enfermedad con fases alternantes de estabilidad e inestabilidad⁴⁹. Los cambios bruscos e impredecibles de los síntomas parecen estar relacionados con la rotura o erosión de la placa. Las placas que son propensas a la rotura tienen un núcleo lipídico grande, una densidad baja de células musculares lisas, una densidad elevada de macrófagos, un casquete fibroso con colágeno desorganizado y una concentración alta de factor tisular⁵⁰.

3.1.1 Progresión de las lesiones ateroscleróticas

El Comité de Lesiones Vasculares de la Sociedad Americana de Cardiología⁵¹ ha clasificado los diferentes tipos de lesiones ateroscleróticas:

Lesiones tipo I: Representan los cambios iniciales y mínimos que no aumentan el espesor de la pared arterial más allá de lo normal para esa zona. Están formadas por depósitos de lípidos en la íntima sólo detectables microscópicamente y asociados a reacciones de macrófagos. Las lesiones de tipo I son frecuentes en niños y pueden encontrarse también en algunos adultos, especialmente en los que tienen poca aterosclerosis, o en zonas en las que las arterias son resistentes a las lesiones.

Los cambios histológicos en la íntima de las arterias coronarias consisten en grupos pequeños y aislados de macrófagos que contienen gotas de lípidos (células espumosas macrofágicas⁵²). Estas células se acumulan preferentemente en regiones de la íntima con engrosamiento adaptativo. La acumulación de macrófagos y células espumosas en la íntima arterial se asocia a un aumento de la adherencia de los monocitos al endotelio, especialmente en las regiones propensas a la aterosclerosis de la íntima⁵³. Los datos químicos e inmunológicos indican que el aumento de macrófagos de la íntima y la formación de células espumosas son una secuela y un marcador celular de las acumulaciones patológicas de LDL⁵⁴.

Lesiones tipo II: Estas lesiones se conocen con el nombre de estrías grasas. A simple vista, las estrías grasas son visibles en la superficie interna de las arterias como placas planas de color amarillo. Se tiñen de rojo con el colorante sudán y algunas se ven sólo cuando están teñidas.

Las lesiones tipo II están formadas principalmente por células espumosas macrofágicas, células de músculo liso de la íntima y gotas de lípidos. Se han identificado linfocitos T en éstas lesiones, pero son menos numerosos que los macrófagos⁵⁵. La mayoría de los lípidos se encuentran en el interior de las células. La proporción de macrófagos y células de músculo liso que contienen gotas de lípidos varía, pero en las arterias coronarias la mayoría de los lípidos se encuentra en las células espumosas macrofágicas. Los lugares del árbol arterial donde se hallan las lesiones de tipo II son relativamente constantes. De las muchas lesiones de tipo II, generalmente presentes en personas de riesgo, el subgrupo que contiene más lípidos (más células espumosas) es el primero en derivar hacia el tipo III. Este subgrupo ha sido llamado propenso a la progresión, propenso a la lesión avanzada o lesión tipo IIa. El subgrupo de lesiones de tipo II que no progresa o que progresa lentamente o que en personas con niveles muy elevados de lipoproteínas aterogénicas se encuentra en segmentos con íntima relativamente delgada, pueden llamarse resistentes a la progresión, resistentes a la lesión avanzada o tipo IIb.

Lesiones tipo III: Estas lesiones representan el puente histológico entre las lesiones mínimas y el ateroma. La lesión tipo III se conoce también como preateroma y como lesión intermedia⁵⁶. Se objetiva un aumento del espesor de la íntima sólo un poco más que la del tipo II y no obstruye el flujo sanguíneo. Comparadas con las del tipo II, las gotas de lípido extracelular y las partículas vesiculares están aumentadas, encontrándose múltiples acumulaciones entre las capas de células de músculo liso, reemplazando a los proteoglucanos y a las fibras normalmente presentes. Con esta definición, las lesiones tipo III, se caracterizan por colecciones o acumulaciones aisladas y circunscritas en la íntima de lípidos extracelulares, que constituyen un paso más en la evolución de las lesiones de tipo II. En esta fase no se desarrolla una extensa acumulación de lípidos extracelulares bien delimitados (núcleos lipídicos), característicos de las lesiones tipo IV. El significado de las lesiones de tipo III probablemente señala enfermedad clínica futura. También proporciona evidencia de que empieza el ateroma como depósito mínimo lipídico.

En resumen, el puente entre la morfología de la estría grasa y el ateroma se encuentra en las regiones de las arterias propensas a la progresión (p. ej. los lugares con engrosamiento adaptativo de la íntima). De forma precoz, las zonas

propensas a la progresión contienen acumulaciones mínimas de lípidos (lesiones tipo IIa). Más tarde, en adultos jóvenes, las lesiones tipo II y el ateroma se encuentran en las mismas zonas.

Lesiones tipo IV: En estas lesiones, una extensa acumulación de lípidos extracelulares ocupa la íntima. La acumulación se conoce como el núcleo lipídico. La lesión de tipo IV se denomina ateroma. Esta lesión, es el primer tipo de lesión que se considera avanzado en esta clasificación histológica debido a la disolución de la estructura arterial causada por la gran acumulación de lípidos extracelulares. Las lesiones de tipo IV son aumentos del espesor de la arteria en forma de media luna. El mayor espesor en forma de media luna generalmente se encuentra en situación opuesta al flujo divisor de una bifurcación o inmediatamente después.

El núcleo característico se desarrolla a partir del aumento y la consecuente confluencia de las acumulaciones aisladas de lípidos extracelulares que caracterizan a las lesiones de tipo III. El aumento de lípidos es resultado de la insudación continua de plasma. No está claro el mecanismo y la vía de formación de las partículas de lípidos extracelulares. La hipótesis de que una gran parte deriva de las células llenas de lípidos se ve apoyada por la observación de células espumosas parcialmente desintegradas en los márgenes de los núcleos lipídicos, por la extrusión de residuos de las gotas de lípidos intracitoplasmáticos de las células y por la semejanza entre las partículas de lípidos extracelulares e intracelulares⁵⁷.

El núcleo lipídico constituye la porción musculoelástica (profunda) de la íntima, y las células de músculo liso que sobreviven en el núcleo se encuentran dispersas en toda la región del núcleo, incluidos los márgenes. La íntima que se encuentra entre el núcleo lipídico y la luz de la arteria contiene macrófagos y células de músculo liso con y sin gotas de inclusión de lípidos, linfocitos y mastocitos⁵⁸. Un número variable de capilares limita, a menudo, el núcleo lipídico, especialmente en sus márgenes laterales y en la porción intraluminal. Los márgenes laterales son las regiones de mayor densidad de macrófagos y células espumosas.

Lesiones tipo V: Las lesiones de tipo V se definen como aquellas en las que una capa o capas de tejido fibroso (especialmente colágeno) se agregan a la lesión de tipo IV. Esta morfología también es referida como fibroateroma.

La síntesis de colágeno se produce como reacción a la desorganización celular y a la disolución causada por el núcleo lipídico extracelular. Las lesiones de tipo V son susceptibles a la rotura y a la formación de trombos murales.

Las lesiones de tipo V de múltiples capas están formadas por dos o más núcleos lipídicos acumulados irregularmente uno sobre otro y separados por capas de tejido fibroso y células. Probablemente, las lesiones de tipo V de múltiples capas podrían ser también consecuencia de las modificaciones de las fuerzas hemodinámicas que siguen al desarrollo de una estenosis vascular, modificando así la zona de acumulación de lípidos. El colágeno se convierte a menudo en el rasgo predominante de la lesión y es más responsable del engrosamiento que los conglomerados de lípidos. Es posible que alrededor de las capas de tejido fibroso hayan numerosos capilares y microhemorragias.

Lesiones tipo VI: La morbilidad y mortalidad de la aterosclerosis coronaria deriva, en gran parte, de las lesiones clasificadas como tipo VI y a menudo llamadas lesiones complicadas. Las características del tipo VI consisten en roturas de la superficie de la lesión en forma de fisuras, erosiones o ulceraciones, hematomas o hemorragia y depósitos trombóticos. La mayoría de lesiones de tipo VI tienen la morfología subyacente de las lesiones tipo IV o V.

Los procesos sobreagregados aceleran la progresión. Histológicamente, los episodios complicados sobreañadidos se dan a intervalos variables e impredecibles. Algunas veces, las complicaciones están separadas por meses o años sin episodios adicionales. Durante este tiempo, las fisuras se sellan y los hematomas y depósitos trombóticos se colonizan con células de músculo liso y se convierten en colágeno. La conversión tiene como resultado el regreso a una morfología de tipo V, aunque a una lesión de tipo V más grande y que obstruye más la luz arterial. En otros casos, la sobreagregación recurrente de capas de trombos sigue en rápida sucesión y se produce una oclusión de la luz coronaria⁵⁹ en horas.

Lesiones de tipo VII y VIII:

Las lesiones tipo VII representan las lesiones aterosclerosas avanzadas que evolucionan hacia la calcificación. La mineralización toma la forma de fosfato y apatita de calcio que reemplaza los remanentes de células muertas y lípidos extracelulares. No obstante, la mayoría de las lesiones avanzadas

contienen depósitos minerales y la clasificación en lesión tipo VII es apropiada únicamente cuando la mineralización domina el cuadro.

Algunas lesiones aterosclerosas pueden estar formadas por completo o casi por completo de colágeno. El componente lipídico es mínimo o está ausente. Entonces la lesión se conoce como fibrosa o tipo VIII. Los lípidos pueden haberse reabsorbido o no haber estado presentes nunca. Una lesión fibrosa puede ser la consecuencia de una extensión trombótica de una lesión lipídica con la extensión convertida en colágeno. Estas lesiones pueden obstruir gravemente la luz de las arterias de mediano calibre e incluso ser oclusivas.

3.1.2 Concepto de lesión vulnerable

Las lesiones más inestables se caracterizan por tener una cápsula fibrosa fina y un núcleo lipídico amplio⁶⁰. El núcleo lipídico es avascular, hipocelular y está formado fundamentalmente por monohidratos de colesterol, ésteres de colesterol, fosfolípidos y cristales de colesterol⁶¹. La mayoría de los lípidos extracelulares provienen de la muerte y rotura de macrófagos cargados de lípidos. La acumulación intracelular excesiva de lipoproteínas puede conducir a la destrucción de la célula⁶², liberándose las LDL oxidadas junto con radicales libres en el espacio extracelular. Esto provoca mayor citotoxicidad y mayor daño a las células circundantes.

El núcleo lipídico tiene una consistencia semilíquida y es varias veces más blando que la cápsula fibrosa⁶³. La rotura de una lesión vulnerable viene determinada por la desproporción entre la tensión ejercida sobre la cápsula y la resistencia de la misma a romperse⁶⁴. Cuanto más blando es el núcleo lipídico, mayor es la tensión que debe aguantar la cápsula fibrosa y mayor es la probabilidad de rotura de la misma.

La matriz extracelular de la cápsula fibrosa es un tejido biológicamente dinámico capaz de debilitarse por degradación enzimática. Hay tres vías principales de degradación de la matriz: las serinproteasas, las cisteinproteasas y las metaloproteinasas.

La rotura de la placa puede deberse a diversas combinaciones de las siguientes circunstancias:

- rotura activa: relacionado con la secreción de enzimas proteolíticas por parte de los macrófagos, que pueden debilitar el casquete fibroso.
- rotura pasiva: relacionada con las fuerzas físicas que actúan en el punto más débil del casquete fibroso, que se corresponde en gran medida con su parte más delgada, en la zona de unión de la placa y la pared “normal” adyacente⁶⁵.

Aparte de la rotura, se ha descrito también la erosión de la placa⁶⁶ como uno de los mecanismos subyacentes en los síndromes coronarios agudos. La erosión de la placa parece ser más frecuente en las mujeres, los diabéticos y los hipertensos; existen algunos datos que indican que se da con más frecuencia en la estenosis de alto grado y en la arteria coronaria derecha⁶⁷.

3.1.3 Activación de la plaqueta y formación del trombo oclusivo.

Una vez que se produce la ulceración o ruptura de la placa, se ponen en marcha los mecanismos de defensa inflamatorio-inmunológicos. Las plaquetas ocupan un papel muy destacado en la evolución de la lesión y en la aparición de los SCA⁶⁸. Al activarse, liberan al torrente circulatorio multitud de factores vasoactivos, proliferativos y procoagulantes. Los más importante son:

1. Procedentes de los gránulos alfa: Factor de crecimiento, factor de transformación, factor plaquetar 4, factores de coagulación (factor V, factor XI y el inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1)) y proteínas adhesivas como el factor de von Willebrand⁶⁹.
2. Procedentes de los gránulos densos: serotonina, ADP, calcio y el factor vasoconstrictor derivado de las plaquetas.
3. Existen además endoperóxidos cíclicos, tromboxano A2 y factor activador plaquetario (PAF).

Tras la ruptura de la placa de ateroma y la consiguiente exposición de lípidos, se activan las plaquetas. Las placas con un gran núcleo lipídico son las más trombogénicas. La activación se produce por el factor tisular, presente en gran cantidad en los macrófagos de la placa vulnerable, el cual activa los factores VIII y IX, que darán lugar a la protrombina, la cual a su vez junto a los factores V y X activados producirá trombina y finalmente fibrina. Ésta, además de ser el activador más importante de las plaquetas, contribuye a estabilizar el

sistema plaquetario. La agregación de plaquetas sobre la placa vulnerable persiste estimulada por diversos factores liberados por las plaquetas activadas. Además de la formación de trombina, hay que destacar otros factores como el tromboxano A₂, la adenosín-difosfato (ADP), la adrenalina y el colágeno, que interactúan con diversos receptores en la superficie de las plaquetas⁷⁰⁻⁷¹. Estos agonistas producen la descarga del calcio del sistema tubular denso, responsable de la contracción de las plaquetas y de la liberación de los factores almacenados. Precediendo a la agregación plaquetaria se produce la adhesión de plaquetas a la placa ulcerada. Diversos receptores de la membrana plaquetar (la mayoría son integrinas) se unen mediante un ligando a las proteínas de la pared vascular. Entre estos ligandos destacan el Factor de von Willebrand y el fibrinógeno. Los receptores glicoproteicos IIb-IIIa actúan como el eslabón final en la activación plaquetaria, captando fibrinógeno, que posibilita la interacción entre plaquetas y por tanto la formación del trombo. Tras la adhesión, las plaquetas se activan y agregan, liberando gran cantidad de factores procoagulantes y vasoconstrictores. El trombo arterial plaquetario es por naturaleza lábil e inestable. Presenta importantes fluctuaciones en su tamaño y consecuentemente en el grado de obstrucción arterial que produce. Por su labilidad tiende a fragmentarse desprendiendo acúmulos de plaquetas que migran distalmente produciendo embolizaciones en los pequeños vasos periféricos. Estas obstrucciones de pequeños vasos dan lugar a micronecrosis. Estos fenómenos se detectan clínicamente por la elevación de troponinas y angiográficamente por el fenómeno de no reflujo.

3.2 Inflamación.

El casquete fibroso suele tener una concentración alta de colágeno de tipo I y puede soportar tensiones elevadas sin romperse. Sin embargo, es una estructura dinámica con un equilibrio continuo entre la síntesis de colágeno, modulada por factores de crecimiento, y la degradación producida por las metaloproteasas procedentes de los macrófagos activados. Además, la apoptosis de las células musculares lisas puede debilitar el tejido del casquete y favorecer la rotura de la placa⁷². La infiltración macrofágica se ha demostrado de manera uniforme en los estudios anatomopatológicos: la proporción de

macrófagos es de seis a nueve veces superior en las placas rotas que en las estables⁷³. La presencia de macrófagos refleja un proceso inflamatorio que se caracteriza por la existencia de linfocitos T activados en el lugar de rotura de la placa. Estos linfocitos T pueden liberar diversas citocinas que activan los macrófagos y estimulan la proliferación de células musculares lisas⁷². Éstas células producen metaloproteasas que digieren la matriz extracelular.

No hay duda de que el fenómeno inflamatorio desempeña un papel principal en el desarrollo de la aterosclerosis coronaria en general, y probablemente, también determina la transformación de una enfermedad coronaria estable en un síndrome coronario inestable.

3.2.1 *Infección-inflamación.*

Se ha descrito la presencia de linfocitos activados en placas de pacientes con síndrome coronario agudo⁷⁴. Este hecho sugiere que hay una estimulación antigénica. Se han identificado varios microorganismos como potenciales candidatos involucrados en los procesos inflamatorios de la placa. Los principales agentes causales que han sido objeto de estudio son: *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*⁷⁵, citomegalovirus⁷⁶ y los diversos microorganismos causantes de las infecciones dentales o involucrados en reagudizaciones de la bronquitis crónica. No existen evidencias claras que demuestren una relación causal entre estos agentes y las complicaciones inflamatorias agudas, pero todos ellos se barajan como atractivos modelos teóricos de la misma hipótesis.

3.3 **Trombosis.**

La trombosis se produce en el lugar de rotura o erosión de la placa. Puede causar variaciones rápidas de la gravedad de la estenosis y puede motivar una oclusión vascular subtotal o total. El núcleo rico en lípidos, que queda expuesto tras la rotura de la placa, es sumamente trombógeno y tiene una concentración de factor tisular superior a la de otros componentes de la placa⁷⁷. Además existe una fuerte correlación entre la actividad de factor tisular y la presencia de macrófagos⁷³. La actividad procoagulante monocitaria sistémica

está extraordinariamente aumentada en la angina inestable. El trombo que se produce en los síndromes coronarios agudos es, principalmente, rico en plaquetas. La trombolisis espontánea puede explicar los episodios transitorios de oclusión-suboclusión vascular trombótica y los síntomas o cambios en el ECG transitorios asociados.

La trombosis en el lugar de rotura de la placa puede fragmentarse en pequeñas partículas que, migran en dirección distal y pueden ocluir arteriolas y capilares. Estos émbolos plaquetarios pueden causar pequeñas áreas de necrosis (lesión miocárdica mínima, infartos pequeños) sin que haya una oclusión de la arteria coronaria epicárdica.

3.4 Vasoconstricción.

El trombo rico en plaquetas puede liberar sustancias vasoconstrictoras, como serotonina⁷⁸ y tromboxano A₂, que provocan una vasoconstricción en el lugar de rotura de la placa o en la microcirculación. Este efecto vasoconstrictor es el factor dominante en la angina variante de Prinzmetal, caracterizada por una constricción brusca y transitoria de un segmento coronario que no va precedida de un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno. Estos episodios de isquemia transmural aguda son consecuencia de un vasoespasmo coronario localizado, que causa una constricción intensa o una oclusión de uno o varios vasos coronarios epicárdicos de gran calibre.

3.5 Micoembolización miocárdica.

Los estudios anatomopatológicos realizados en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación persistente del segmento ST muestran una amplia gama de alteraciones en el miocardio irrigado por el vaso responsable. El miocardio puede ser normal o presentar diversos grados de necrosis. En algunos pacientes se han observado áreas focales de necrosis celular en el miocardio irrigado por la arteria responsable, que se han atribuido a episodios repetidos de embolización del trombo⁷⁹⁻⁸⁰. Las troponinas cardíacas son los marcadores más sensibles y específicos de necrosis miocárdica y han pasado a ser los marcadores de elección en los pacientes en que se sospecha un

síndrome coronario agudo. Un pequeño grado de necrosis puede no ser detectado por las determinaciones seriadas de CK o CKMB. Esto tiene importancia clínica, ya que conlleva implicaciones prácticas fundamentales en lo que se refiere a una evolución desfavorable y la elección de una pauta de tratamiento.

4. PRONÓSTICO.

Desde un punto de vista pronóstico se le considera una situación clínica intermedia entre la angina estable y el infarto de miocardio. En los estudios previos a la utilización de la AAS¹⁷⁻²⁰, la mortalidad intrahospitalaria oscilaba alrededor del 3-4%, y del 4-6% a las 4 semanas. En las series actuales, la mortalidad intrahospitalaria es del 0-2% y del 2-3% a las 4 semanas (TIMI IIIB²¹, RESCATE²², FRISC²³, PEPA⁴², PRAIS UK⁸¹, CURE⁴⁰ y GRACE³⁰).

En los pacientes con diagnóstico inicial de síndrome coronario agudo, la estrategia terapéutica a aplicar en un paciente concreto depende del riesgo percibido de progresión hacia un infarto de miocardio o muerte.

Los síndromes coronarios agudos engloban un grupo heterogéneo de pacientes con diferentes formas de presentación clínica, que tienen diferencias tanto en la magnitud como en la intensidad de la aterosclerosis coronaria subyacente y que tienen distintos grados de riesgo. Para elegir el tratamiento apropiado para un determinado paciente, debe evaluarse el riesgo de complicaciones en su evolución clínica. Dado que este grupo de pacientes presentan un alto riesgo de muerte cardíaca y de episodios isquémicos no mortales, la valoración del pronóstico establece a menudo el ritmo de la evaluación y tratamiento iniciales. Esta evaluación debe realizarse de manera temprana, en el momento del diagnóstico inicial o de ingreso en el hospital, basándose en la información clínica disponible de manera inmediata y en datos de laboratorio de fácil obtención. Esta primera evaluación deberá modificarse posteriormente en función de la persistencia de los síntomas, la información adicional basada en los signos de isquemia en el ECG, los resultados de los análisis de laboratorio y la valoración de la función ventricular izquierda.

La estimación inicial del riesgo resulta útil para:

- Elección del lugar en el que se atenderá al paciente (unidad coronaria, unidad de menor escala de monitorización, sala hospitalaria o ambulatorio).
- Elección del tratamiento más adecuado (fármacos y revascularización).

La evaluación inicial del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST se basa en: edad y factores de riesgo, forma de presentación

clínica, exploración física, electrocardiograma y marcadores bioquímicos cardíacos.

4.1 Factores de riesgo.

- **Edad:** Los pacientes ancianos presentan un riesgo de evolución adversa superior al de los pacientes de menor edad. Este aumento del riesgo está relacionado en parte con la mayor extensión y gravedad de la enfermedad coronaria subyacente y la disfunción ventricular izquierda más grave, pero la edad es en sí misma un factor de riesgo independiente⁸¹ debido probablemente a la patología asociada.
- **Sexo:** La angina inestable en la mujer se presenta a mayor edad que en el varón, y en los estudios⁴² en los que se corrige este factor de confusión no se observan diferencias del pronóstico entre sexos.
- **Diabetes Mellitus:** Suele definirse como factor de riesgo independiente de mortalidad⁸².
- **Enfermedad arterial extracardíaca (periférica o carotídea):** En algunos estudios^{22,42}, se muestra como factor de riesgo importante, tal vez porque traduce una mayor extensión de la enfermedad aterosclerótica.
- **Antecedentes familiares:** No es un marcador útil del pronóstico de estos pacientes.

4.2 Formas de presentación clínica de la angina.

La forma de presentación clínica y el tiempo transcurrido desde el último episodio de isquemia, la presencia de angina en reposo y la respuesta al tratamiento médico aportan una información pronóstica importante. La clasificación propuesta por Braunwald⁸³, basada en estos datos clínicos, se relaciona con la evolución clínica y se ha utilizado en estudios científicos para definir las características poblacionales. El principal inconveniente de la clasificación de Braunwald es que se trata de una clasificación que comenzó con un empleo generalizado, sin haber sido refrendada clínicamente, ni en cuanto a la fisiopatología ni al pronóstico. Sólo con posterioridad se ha intentado comprobar su validez pronóstica en diferentes estudios⁸⁴⁻⁸⁵. Los

subgrupos de alto riesgo de esta clasificación son los pacientes con angina post-IMA, que requieren NTG iv, que no han recibido tratamiento con betabloqueantes o antagonistas del calcio antes de su hospitalización y con depresión del segmento ST en el ECG. Como factores independientes de mal pronóstico destacan la edad avanzada y la diabetes mellitus, no objetivándose diferencias relacionadas con el sexo. La angina secundaria se considera como una forma clínica de bajo riesgo.

En general, ninguna de las clasificaciones satisface plenamente a la hora de ofrecer una base fisiopatológica o pronóstica adecuada. Además, todos los autores reconocen que la angina inestable es un concepto dinámico y no existe un acuerdo sobre el instante de la evolución en que debe plantearse la clasificación. Tampoco cuáles son las pruebas mínimas necesarias para poder clasificarlo. Dada la frecuencia de este síndrome, cualquier clasificación útil en la práctica clínica diaria debe poder ser realizada sin necesidad de pruebas complementarias complejas, para tener la facultad de ser aplicada en cualquier medio. Por su elevada tasa de complicaciones, especialmente en los primeros días de evolución, debería ser aplicable con poco retraso.

En cuanto a la forma de presentación clínica de la angina, existen discrepancias en los diferentes estudios de valoración pronóstica⁸⁶⁻⁸⁷. El pronóstico de la angina progresiva se perfilaba como forma clínica de buen pronóstico, pero en un metaanálisis⁸⁸ presenta una mortalidad a los 3 meses del 5 %. Sin embargo, la angina de reposo, considerada como un subgrupo de peor pronóstico, presenta una mortalidad a las 6 semanas del 2.5%, y en el estudio PEPA⁴² no se observaron diferencias a los 3 meses al compararla con la angina progresiva. La angina variante, considerada como entidad clínica de buen pronóstico, presenta una mortalidad al primer año del 3-12%⁸⁷. La única forma clínica que se ha reconocido como de peor pronóstico es la angina postinfarto⁸⁴⁻⁸⁵.

4.3 Exploración física.

Los objetivos principales de la exploración física consisten en identificar posibles causas desencadenantes de la isquemia miocárdica, como la hipertensión no controlada o la tirotoxicosis, trastornos asociados como la

enfermedad pulmonar y evaluar el efecto hemodinámico del episodio isquémico. Los pacientes con signos de disfunción ventricular izquierda a la exploración (estertores, galope ventricular) o con una semiología de insuficiencia mitral aguda presentan un mayor riesgo de una mala evolución clínica. El shock cardiogénico se produce hasta en el 5% de estos pacientes (GUSTO II⁸⁹, PURSUIT³⁶), con tasas de mortalidad superiores al 60%.

La presencia de soplos o de deficiencias del pulso que sugiera una enfermedad vascular extracardiaca (carotídea, aórtica, periférica) identifican a pacientes con una mayor probabilidad de sufrir una enfermedad coronaria más importante. Al mismo tiempo la existencia de un soplo diastólico aórtico junto con una asimetría de pulsos, obliga a descartar una disección de aorta.

4.4 Electrocardiograma.

El ECG es crucial no sólo para respaldar la sospecha clínica de una enfermedad coronaria, sino también para aportar una información pronóstica basada en el patrón y la magnitud de las alteraciones. Las anomalías electrocardiográficas durante la angina inestable incluyen fundamentalmente la depresión o elevación transitoria del segmento ST y la inversión de la onda T o la pseudonormalización de la misma. Gazes⁹⁰ et al objetivaron, en un estudio prospectivo con 134 pacientes diagnosticados de angina inestable, depresión del ST en el 30%, inversión de la onda T en el 20%, y elevación del ST en el 4%. En el estudio TIMI III⁹¹ (1.416 pacientes con diagnóstico de angina inestable por criterios clínicos) se observó desviación del segmento $ST \geq 1\text{mm}$ en el 12.4%, inversión de onda T en el 20.5% y BRI en el 7.1%. En el 60% de los pacientes el ECG fue normal o inespecífico.

Depresión del ST: La depresión del segmento $ST \geq 1\text{mm}$ ⁹² ha sido reconocida como marcador de mal pronóstico en pacientes con angina inestable (en el TIMI III⁹¹ se consideró factor de riesgo un descenso $\geq 0.5\text{mm}$).

Una amplia diversidad de estudios han demostrado que la depresión transitoria del ST ⁹³ se asocia a pruebas bioquímicas y angiográficas de actividad trombótica. Los pacientes con angina inestable y una depresión reversible del segmento ST presentan un aumento de la actividad de trombina que se refleja en una elevación de los fibrinopéptidos circulantes y en lesiones

complejas que sugieren una trombosis en la angiografía coronaria. La tasa de mortalidad-IMA no fatal en este subgrupo al año es >15%.

Los pacientes con descenso del segmento ST⁹⁴ de duración incierta también presentan un alto riesgo si se asocian a síntomas que indican isquemia miocárdica aguda.

Elevación transitoria del ST: Se asocia a una tasa elevada de estenosis coronaria grave y a riesgo de progresión precoz a infarto de miocardio⁹⁵. Existen resultados discrepantes en cuanto al valor pronóstico de esta alteración; en el estudio RISC³², los pacientes con elevación transitoria del segmento ST presentaron una combinación de muerte o infarto del 16% en el primer año, por un 8% en los pacientes con ECG normal. Por el contrario, en el estudio TRIM⁹⁶ no se objetivaron diferencias en estos subgrupos.

Inversión de la onda T: Aunque la inversión aislada de la onda T claramente representa un cambio en ECG, globalmente no representa un marcador de mal pronóstico⁹⁷. No obstante, varios estudios se han centrado en la inversión aislada y profunda en las derivaciones V1-V3, observando que estos cambios se asocian a estenosis de alto grado de la arteria descendente anterior izquierda y a un mal pronóstico cuando se tratan sólo médicamente. La presencia de onda T negativa en asociación con depresión del segmento ST⁹⁸ si identifica un grupo de mal pronóstico.

BRI: Afecta aproximadamente al 5% de los pacientes (15% de los pacientes mayores de 75 años). Presentan más evidencia de insuficiencia ventricular izquierda. La mortalidad es superior al 15% al año⁹¹.

ECG normal o inespecífico: En ausencia de alteraciones del segmento ST, inversión de onda T o trastorno de conducción, el pronóstico es bueno, incluso cuando los pacientes tienen enzimas cardíacas positivas. La mortalidad es del 5-6% al año⁹¹.

La valoración electrocardiográfica debe incluir también:

- Situación clínica en la que se registra el ECG. Los pacientes que presentan ECG normal durante la crisis son el grupo de menor riesgo. Los que presentan una depresión del ST en el ECG basal que no se modifica durante la crisis de angina son un subgrupo de riesgo intermedio y los que presentan un descenso del ST durante el episodio anginoso, son un grupo de alto riesgo.

- Magnitud de las alteraciones. Cohen et al⁹³ demostraron una relación lineal entre el número de derivaciones afectadas y la cantidad de miocardio en riesgo. No obstante, no existen datos suficientes que permitan extraer conclusiones en cuanto al valor pronóstico de la extensión y de la magnitud de las alteraciones isquémicas en el ECG.
- Localización. Existen datos que sugieren que el pronóstico difiere según la localización de las alteraciones isquémicas del segmento ST. En el TIMI III⁹¹, la mortalidad al año de los pacientes con descenso del ST en cara anterior era del 12.4% y del 6.8% en los que la presentaban en cara inferior o lateral.

Como resumen, podemos afirmar que el electrocardiograma en reposo es un elemento clave en la evaluación de los pacientes en que se sospecha un síndrome coronario agudo. Los datos más significativos son:

1. Un ECG normal o no diagnóstico no excluye la presencia de un síndrome coronario agudo.
2. Es una herramienta pronóstica y además con una importante repercusión terapéutica, ya que permite definir desde su inicio los SCA con elevación y sin elevación del segmento ST. En éste último grupo, los pacientes que presentan descenso del segmento ST o BRI presentan peor pronóstico que los pacientes con inversión aislada de la onda T que, a su vez, tienen un riesgo superior al de los individuos con un ECG normal al ingreso.
3. Los ECGs seriados⁹⁹⁻¹⁰⁰ son muy útiles al incrementar la sensibilidad diagnóstica en un 20%. Por tanto, es importante obtener un nuevo ECG a los 20 minutos del primero tanto si persiste como si desaparece el dolor torácico.
4. Las derivaciones no habituales, como las posteriores o de ventrículo derecho, pueden mejorar la apreciación electrocardiográfica de la zona posteroinferior cardíaca. No obstante, no existen evidencias científicas de que el registro sistemático de derivaciones suplementarias incrementen de forma significativa la capacidad diagnóstica del ECG de 12 derivaciones.

4.5 Marcadores bioquímicos.

4.5.1 Marcadores bioquímicos de lesión miocárdica.

Mioglobina: Es una proteína de bajo peso molecular presente en el músculo esquelético y cardíaco. Es un marcador muy sensible pero muy poco específico de daño miocárdico. Su característica más importante es la precocidad de aparición en el suero (inicio a los 30 minutos-1 hora y pico a las 6 h.), pero dada su baja especificidad no es utilizada habitualmente como marcador diagnóstico-pronóstico.

CK-CKMB: Tanto la CK como la CKMB se liberan en el suero a las 4-6 h. del comienzo de la oclusión coronaria, llegan al máximo a las 10-20 h. y vuelven a la normalidad a las 48 h. Varios factores pueden afectar al tiempo de aparición (reperusión, infarto ventricular derecho), niveles pico y semivida (insuficiencia renal). Estos retrasos en el tiempo de aparición significan que una determinación inicial negativa de CKMB no puede usarse como medio de exclusión de presencia de necrosis miocárdica. En varios estudios¹⁰¹⁻¹⁰², se ha objetivado que cifras elevadas de CK y CKMB en pacientes diagnosticados de angina inestable, representan un mayor riesgo de infarto y mortalidad.

Troponinas: Las troponinas son un complejo de proteínas estructurales y reguladoras de la unión actina-tropomiosina, constituyentes del filamento fino del aparato contráctil del miocito. El complejo troponina incluye fracciones C, T e I. La troponina T es la proteína de unión, TnI es la proteína inhibidora y la troponina C es la subunidad que se une al calcio. Las isoenzimas T e I son inmunológicamente distintas a las que se encuentran en el músculo esquelético, siendo sus niveles séricos muy bajos e indetectables en circunstancias normales. La troponina I es ligeramente más específica de daño celular miocárdico que la troponina T. La troponina T puede elevarse en pacientes con insuficiencia renal¹⁰³ y en pacientes con enfermedades musculares como la polimiositis-dermatomiositis¹⁰⁴.

Sólo el 2-4% de la troponina se halla libre en el citosol, necesitando disociarse del aparato contráctil cuando se produce daño celular. Esto hace que, a pesar de su vida media corta en el suero (90 minutos), tiene un patrón de liberación lento y mantenido, persistiendo hasta 10-12 días. Esto permite

una ventana diagnóstica mucho más amplia y explica por qué las troponinas pueden estar elevadas sin elevaciones concomitantes de la CK-MB.

La isquemia que recurre a lo largo de varios días puede dar lugar a pequeñas necrosis que no producen elevaciones de mioglobina ni de CK-MB. Debido a que la TnT y la TnI persisten en plasma más tiempo, elevaciones repetidas de necrosis pueden ser aditivas. Se estima, que aproximadamente el 30% de los pacientes que presentan un dolor en reposo sin elevación del segmento ST y en los que en el pasado se diagnosticaría de angina inestable dada la ausencia de elevación de CK-MB presentan, de hecho, un infarto de miocardio sin elevación del ST cuando se realizan análisis de troponinas¹⁰⁵⁻¹⁰⁶ específicas cardíacas.

Los pacientes con unas concentraciones altas de troponina presentan una evolución clínica desfavorable a corto y largo plazo, en comparación con aquellos sin elevación de troponina. En concreto, estos marcadores de necrosis miocárdica se relacionan con el riesgo de reinfarto y muerte cardíaca. Cualquier elevación detectable de la troponina cardíaca se asocia a un aumento del riesgo de muerte y reinfarto. El riesgo de muerte también se correlaciona con el grado de elevación de troponina (Lindah y cols.¹⁰⁷ demostraron que la elevación pronunciada de la troponina se asocia a una mortalidad alta y una función ventricular izquierda reducida a largo plazo).

El mayor riesgo asociado a la elevación de la concentración de troponina es independiente y aditivo respecto a otros factores de riesgo, como las alteraciones electrocardiográficas¹⁰⁸ o marcadores de actividad inflamatoria¹⁰⁹. Los análisis de troponinas en el lugar de asistencia son útiles para identificar el riesgo a corto plazo de los pacientes con síndromes coronarios agudos. Además, la identificación de los pacientes con concentraciones altas de troponina también es útil para seleccionar el tratamiento apropiado de estos pacientes. En ensayos recientes se ha demostrado que los pacientes con una troponina elevada se benefician específicamente del tratamiento con heparina de bajo peso molecular,¹¹⁰ antagonistas de GPIIb/IIIa¹¹¹ o una estrategia invasiva,¹¹² mientras que no se observaron efectos beneficiosos de este tipo en los pacientes sin elevación de troponinas.

4.5.2 Marcadores de actividad inflamatoria.

El aumento de las concentraciones de fibrinógeno y de proteína C reactiva de alta sensibilidad se han considerado marcadores de riesgo¹¹³ en los SCASEST, aunque los datos al respecto no son homogéneos. Así por ejemplo, en el estudio FRISC¹¹⁴ se analizaron los valores plasmáticos de PCR y fibrinógeno en 965 pacientes con angina inestable o IMA sin onda Q, con el último episodio de dolor en las 72 h previas. Se demostró una asociación significativa entre el nivel inicial de PCR y la mortalidad a los 5 meses, pero no se observó asociación con la incidencia de infarto en el seguimiento. Una concentración elevada de fibrinógeno se asoció al riesgo de muerte o infarto a corto y largo plazo. La importancia pronóstica del fibrinógeno fue independiente de los signos electrocardiográficos y las concentraciones de troponina. Sin embargo, en el estudio TIMI III¹¹⁵, el incremento de las concentraciones del fibrinógeno se relacionó con un mayor número de episodios isquémicos intrahospitalarios, mientras que no hubo relación con la posterior mortalidad o infarto durante los 42 días de seguimiento.

En muchos estudios, las concentraciones elevadas de PCR se relacionan con un mayor riesgo de presentar una evolución adversa. Uno de los primeros estudios realizados fue el presentado por Liuzzo¹¹⁶ y colaboradores, que midieron el nivel de dos reactantes de fase aguda, la PCR y el amiloide A, en 31 pacientes con angina inestable y niveles normales de troponina T (TnT) y CPK MB en el momento del ingreso. Como comparación analizaron también un grupo con angina crónica estable y otro con infarto agudo de miocardio. En el ingreso, la PCR estaba elevada en 65% de los pacientes con angina inestable, en el 13% de las anginas estables y en el 76% de los pacientes con infarto. El aumento de la PCR no se correlacionó con la severidad angiográfica de la coronariopatía. La conclusión de los autores fue que la angina inestable se asocia a un mecanismo inflamatorio no relacionado con la presencia de necrosis ni con la severidad o extensión de las lesiones coronarias. Además, este estudio fue uno de los primeros en indicar el valor pronóstico de la PCR elevada, ya que entre los pacientes con PCR anormal se observaron más episodios isquémicos en el hospital. En el mismo estudio se encontró elevación de la PCR en todos los pacientes con infarto precedido por angina inestable y en sólo el 53% de los pacientes sin angina inestable previa.

La elevación de la PCR fue mucho más frecuente en los pacientes que presentaron angina inestable en los 7 días anteriores (el 100 frente al 55%; $p = 0,002$). La asociación entre el nivel de PCR basal y el pronóstico fue observada también en el estudio de Haverkate¹¹⁷. En 1.030 pacientes con angina inestable admitidos con nivel de PCR en el quintil superior, se observó peor evolución durante un seguimiento de 24 meses. En un subestudio del ensayo TIMI 11B, se evaluó el valor pronóstico de la elevación de la PCR en el momento del ingreso hospitalario de 437 pacientes con angina inestable o infarto agudo de miocardio no Q, y observaron que la mortalidad a los 14 días fue mayor en pacientes con PCR por encima de 1,5 mg/l (el 5,6 frente al 0,3%; $p = 0,001$). Lo más notable es que la misma diferencia se observó en el grupo con TnT negativa. Al combinar los valores de TnT y PCR, se encontró que el subgrupo con mayor mortalidad fue aquel en el que ambos marcadores estaban elevados.

En 211 pacientes con angina inestable, Verheggen¹¹⁸ y colaboradores, midieron el nivel basal de marcadores de inflamación, activación de la coagulación y función endotelial, y los correlacionaron con la evolución clínica posterior intrahospitalaria. Encontraron que el riesgo de presentar angina refractaria era mayor en pacientes con elevación de la PCR u otros marcadores de inflamación, pero no en aquéllos con elevación de los indicadores de activación de coagulación o de función endotelial. Estos hallazgos se confirmaron en el subgrupo con TnT normal e indican que la actividad inflamatoria puede ser mejor reflejo del proceso subyacente y de la evolución posterior, aun en ausencia de necrosis miocárdica.

Debe tenerse en cuenta que el aumento de nivel de la PCR también puede expresar inflamación secundaria a necrosis miocárdica. Se ha observado que la PCR comienza a elevarse varias horas después del comienzo del infarto de miocardio. En los estudios de PCR en la angina inestable, los pacientes seleccionados difieren tanto en lo referente a la presencia de necrosis miocárdica como en cuanto al tiempo de evolución transcurrido desde los síntomas que motivaron la inclusión en el estudio. La elevación tardía (12 h) de la PCR en los pacientes infartados, tiende a asociarse a complicaciones de la necrosis, como rotura o disfunción ventricular, pero no a la recurrencia de isquemia. Por tanto, los distintos mecanismos

causantes de la elevación de la PCR pueden explicar las diferencias en el valor predictivo observado en los diversos estudios.

Como resumen podemos afirmar que:

1. El aumento del nivel de la PCR es un predictor independiente de evolución adversa en pacientes con angina inestable o infarto sin onda Q.

2. La magnitud de la elevación es importante, y por tanto, aunque no existe un punto de corte uniforme, las mediciones de PCR deben ser cuantitativas.

3. Después de un episodio de angina inestable, la persistencia del aumento del nivel de la PCR parece tener mayor valor pronóstico que el aumento aislado en el momento del ingreso.

4. Existe valor pronóstico aditivo entre la PCR y las troponinas.

5. En el infarto, el aumento tardío de la PCR (más de 12 h) es indicativo de necrosis y predice complicaciones mecánicas, en tanto que el aumento basal o precoz indica la existencia de inflamación coronaria y predice recurrencia de isquemia.

Las concentraciones elevadas de péptido natriurético cerebral y de interleucina-6¹¹⁹ al ingreso se relacionan estrechamente con la mortalidad tanto a corto como a largo plazo. Además, las concentraciones elevadas de interleucina-6 también parecen identificar a los pacientes que obtienen el mayor beneficio con una estrategia invasiva inicial y con un tratamiento antitrombótico a largo plazo.

4.5.3 Marcadores de trombosis.

En muchos ensayos se ha observado una asociación entre la mayor generación de trombina¹²⁰ y una evolución desfavorable de la angina inestable. La proteína C, la proteína S y las deficiencias de antitrombina son defectos de los sistemas anticoagulantes que se asocian a la aparición de tromboembolias venosas. Sin embargo, hasta ahora, ninguna de estas alteraciones se ha relacionado con un mayor riesgo de síndromes coronarios agudos. La reducción de la capacidad fibrinolítica¹²¹ se ha relacionado con un aumento del riesgo de episodios coronarios futuros en pacientes con angina inestable. Se ha publicado un incremento de las concentraciones de dímero D en la angina inestable, así como en el infarto de miocardio. Sin embargo, existen pocos

estudios a gran escala sobre la actividad fibrinolítica en el SCASEST y su relación con las proteínas de fase aguda. En la actualidad, no se recomienda el empleo de marcadores hemostáticos para la estratificación del riesgo ni la selección del tratamiento en pacientes concretos con angina inestable.

4.6 Clasificación pronóstica.

Las guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable e infarto sin elevación del segmento ST actualizadas en el año 2002¹²² proponen la siguiente clasificación para estratificar el riesgo del paciente ingresado con síndrome coronario confirmado:

1. Grupo de alto riesgo (probabilidad de infarto, angina refractaria o muerte en 30 días > 5%): enfermos que presentan alguno de los siguientes criterios:

- Inestabilidad hemodinámica: shock, edema agudo de pulmón, hipotensión arterial o insuficiencia mitral.
- Angina recurrente con tratamiento adecuado.
- Angina de reposo con cambios del segmento ST ≥ 1 mV durante la crisis.
- Alteraciones marcadas o persistentes del segmento ST.
- Troponina marcadamente elevada (troponina T = 10 veces su valor medio normal expresado en ng/ml). Para troponina I existen varios métodos con valores diferentes, pero es válido también el criterio de aumento 10 veces.
- Angina postinfarto.
- Arritmias ventriculares graves.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 35%.

2. Grupo de riesgo intermedio: enfermos que no presentan ninguno de los criterios anteriores, pero sí alguna de las siguientes circunstancias:

- Angina de reposo o angina prolongada con cambios en el ECG en las 24-48 h previas.
- Angina de reposo con descenso del segmento ST < 1mV.

- Onda T negativa profunda en varias determinaciones.
- Antecedentes de infarto de miocardio o de revascularización coronaria.
- Afección vascular de otros territorios (cerebral, periférico...)
- Diabetes Mellitus.
- Edad > 70 años.
- Troponina moderadamente elevada (TnT \geq 0.01 y <0.1).

3. Grupo de bajo riesgo: enfermos que no presentan ninguno de los criterios ni circunstancias mencionados.

5. TRATAMIENTO DEL ENFERMO CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST EN BASE A LA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO INICIAL.

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), y de haber estratificado el riesgo, se debe ingresar al paciente en el hospital e iniciar rápidamente el tratamiento. El correcto manejo del SCASEST pretende conseguir mejoría de la isquemia miocárdica y prevenir eventos adversos (muerte, infarto o reinfarto). Esto incluye la terapia antianginosa, antiagregante, anticoagulante y revascularización coronaria.

En este trabajo hemos plasmado las recomendaciones de actuación clínica publicadas por los consensos del “American College of Cardiology/American Heart Association”⁷, Guías de la Sociedad Española de Cardiología^{8,122} y Guías de la Sociedad Europea de Cardiología¹²³. Según estas Guías, las recomendaciones pueden clasificarse en:

- Clase I*: existe evidencia indiscutible y/o acuerdo general en que el procedimiento o tratamiento es útil y efectivo.
- Clase II*: la evidencia es más discutible y/o existen divergencias en las opiniones sobre la utilidad/eficacia del procedimiento o tratamiento.
- Clase IIa*: el peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.
- Clase IIb*: la utilidad/eficacia está menos fundamentada por la evidencia/opinión.
- Clase III*: existe evidencia y/o acuerdo general en que el procedimiento o tratamiento no es útil y efectivo y en algunos casos puede ser peligroso.

5.1 Tratamiento antianginoso.

Nitroglicerina (NTG i.v.) (clase I): por su efecto vasodilatador reduce la poscarga, disminuye el trabajo cardíaco y los requerimientos de oxígeno miocárdico, aliviando la isquemia miocárdica¹¹. Así mismo, es especialmente útil en presencia de signos de insuficiencia cardíaca. Se mantendrá el tratamiento hasta las 24- 48 h de la última crisis anginosa y se realizará una

reducción progresiva de la velocidad de infusión hasta pararla. En pacientes que han presentado un difícil control de los síntomas, se aconseja iniciar tratamiento tópico de forma solapada con la infusión de NTG para evitar efecto rebote¹²⁴.

Los nitratos tópicos o por vía oral son alternativas aceptables en los pacientes sin síntomas refractarios persistentes. La tolerancia a los efectos hemodinámicos de los nitratos depende de la dosis y la duración y es característico que adquiere importancia a las 24 horas de tratamiento continuado con cualquier formulación.

La mayor parte de los estudios sobre el tratamiento con nitratos en la angina inestable han sido pequeños y no controlados, y no disponemos de ensayos controlados con placebo y aleatorizados que hayan estudiado el alivio de los síntomas o la reducción de los episodios cardíacos. Así pues, el fundamento del uso de NTG en la angina inestable se ha extrapolado a partir de principios fisiopatológicos y observaciones clínicas amplias, aunque no controladas.

Betabloqueantes (clase I): se aconseja su administración en todos los pacientes con SCA incluyendo IMA transmural¹²⁵, IMA no Q y AI¹²⁶, que no presenten contraindicación para los mismos. La dosis requiere ser ajustada de forma individual para cada paciente, siendo el objetivo conseguir una frecuencia cardíaca en reposo entre 50 y 60 lat/min. La asociación conjunta con NTG evita la taquicardización inducida por este último fármaco.

La administración de betabloqueantes debe iniciarse de forma precoz si no hay contraindicaciones. Estos fármacos deben emplearse por vía intravenosa, seguida de una administración oral en los pacientes de alto riesgo, así como en aquéllos que presentan dolor en reposo persistente, o bien por vía oral en los pacientes de riesgo intermedio o bajo. La elección del betabloqueante específico para un determinado paciente se basa fundamentalmente en criterios farmacocinéticos y de efectos secundarios, así como en la experiencia que tiene el médico con el uso de los diversos fármacos. No hay datos que indiquen que ninguno de los miembros de esta clase de fármacos sea más eficaz que otro, excepto porque son preferibles los

betabloqueantes sin actividad simpaticomimética intrínseca. Los fármacos de elección iniciales son el metoprolol, el propanolol y el atenolol.

Los datos a favor de unos efectos beneficiosos del empleo de betabloqueantes en pacientes con AI se basan en ensayos aleatorizados limitados¹²⁷, junto con consideraciones fisiopatológicas y una extrapolación basada en la experiencia obtenida en pacientes con enfermedad coronaria que presentan otros tipos de síndromes isquémicos (angina estable, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca). La recomendación del uso de betabloqueantes intravenosos en los pacientes de alto riesgo con un dolor en evolución se basa en el beneficio demostrado en los pacientes con infarto agudo de miocardio, así como en los objetivos hemodinámicos de reducir el trabajo cardíaco y la demanda de oxígeno del miocardio.

Antagonistas del calcio: constituyen un grupo heterogéneo de fármacos con diferente comportamiento y que incluyen tres clases: dihidropiridinas (prototipo el nifedipino), fenilalquilaminas (prototipo el verapamilo) y las benzodiacepinas (prototipo el diltiazem). Estos fármacos se han mostrado tan efectivos como los betabloqueantes para aliviar los síntomas, pero no reducen la incidencia de muerte, IMA o angina refractaria¹²⁶. En la actualidad se admiten las siguientes indicaciones:

1. Clase I: los antagonistas del calcio son los fármacos de elección en la angina variante de Prinzmetal. El diltiazem y el verapamilo son buenas alternativas terapéuticas para el tratamiento sintomático en presencia de contraindicaciones a los betabloqueantes¹²⁸⁻¹²⁹.

2. Clase IIa: la asociación de dihidropiridinas con betabloqueantes es segura y útil para controlar la angina refractaria¹³⁰⁻¹³¹. El diltiazem se ha mostrado útil en reducir los acontecimientos isquémicos en estudios que incluyen a un número reducido de pacientes con IMA no Q¹³².

3. Clase III: se ha observado un aumento de la incidencia de IMA cuando se administró la nifedipina como monoterapia en la AI^{126,133}.

Todavía no existen estudios aleatorizados de las dihidropiridinas de vida media prolongada (amlodipino, nisoldipino, etc.) como monoterapia en la angina inestable; tienen indicación asociadas a betabloqueantes.

Recomendaciones para el tratamiento antianginoso (Guías de práctica clínica de la ACC/AHA)⁷:

Clase I

1. Reposo en cama con monitorización continua del ECG para la detección de isquemia y arritmias en los pacientes con dolor en reposo persistente. (Nivel C).
2. NTG para el alivio inmediato de la isquemia y los síntomas asociados. (Nivel C).
3. Suplementos de oxígeno para pacientes con cianosis o dificultad respiratoria; oximetría de pulso digital o bien determinación de gasometría arterial para confirmar la saturación arterial de oxígeno adecuada ($SaO_2 > 90\%$) y necesidad persistente de suplementos de oxígeno en presencia de hipoxemia. (Nivel C).
4. Sulfato de morfina intravenosa cuando los síntomas no cedan de inmediato con NTG o cuando exista congestión pulmonar aguda o agitación grave. (Nivel C).
5. Betabloques, con la primera dosis intravenosa si hay un dolor torácico persistente, seguido de administración oral. (Nivel B).
6. En los pacientes con una isquemia persistente o con recidivas frecuentes, cuando están contraindicados los betabloqueantes, un calcioantagonista no dihidropiridínico será utilizado como tratamiento inicial en ausencia de disfunción ventricular grave u otras contraindicaciones. (Nivel B).
7. Un IECA cuando la hipertensión persiste, a pesar del tratamiento con NTG y un betabloqueante, en pacientes con una disfunción sistólica ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca congestiva y en pacientes con SCA y diabetes. (Nivel B).

Clase IIa

1. Calcioantagonistas orales de acción prolongada para la recidiva isquémica en ausencia de contraindicaciones y cuando se utilizan plenamente betabloqueantes y nitratos. (Nivel C).
2. Un IECA para todos los pacientes que han sufrido un SCA. (Nivel B).
3. Contrapulsación con bomba de balón intraaórtico para la isquemia grave que persiste o reaparece con frecuencia a pesar de un

tratamiento médico intensivo o para la inestabilidad hemodinámica en pacientes antes o después de la angiografía coronaria. (Nivel C).

Clase IIb

1. Formulación de liberación prolongada de un calcioantagonista no dihidropiridínico en vez de un betabloqueante. (Nivel B).
2. Calcioantagonistas dihidropiridínicos de liberación inmediata en presencia de un betabloqueante. (Nivel B).

Clase III

1. NTG u otro nitrato en las 24 horas siguientes al empleo de sildenafil. (Nivel C).
2. Calcioantagonistas dihidropiridínicos de liberación inmediata en ausencia de un betabloqueante. (Nivel A).

5.2 Tratamiento antiagregante plaquetario.

Aspirina (clase I): se han encontrado evidencias relevantes¹³⁴⁻¹³⁷ que indican que la administración de AAS en pacientes con angina inestable o IMA no Q reduce en un 50% el riesgo de muerte e IMA no mortal durante los primeros 3 meses, pudiéndose prolongar el beneficio hasta los dos años, con escasos efectos secundarios cuando se utiliza a dosis por debajo de 500 mg/día.

Ticlopidina (clase I): existe evidencia a favor del tratamiento de la AI y el IMA no Q con este antiagregante si está contraindicada la aspirina. Balsano et al¹³⁸ demostraron una reducción del 46% en la incidencia de muerte y de IMA no mortal, para ambos sexos, utilizando una dosis de 250 mg/12 h. Los análisis de coste-beneficio y coste-efectividad están a favor de la AAS.

Triflusal (clase IIa): este antiagregante a dosis de 300 mg/8h diario redujo la incidencia de infarto de miocardio no mortal, pero no mejoró la supervivencia¹³⁹. En caso de intolerancia a la aspirina es una buena alternativa.

Clopidogrel: Es un derivado de la tienopiridina que tiene menos efectos secundarios que la ticlopidina. Aún no ha sido probado directamente como

sustituto del ácido acetilsalicílico (AAS) en el tratamiento inicial del SCASEST. Su efectividad se infiere de ensayos en otras situaciones clínicas. Así, ha demostrado directamente su eficacia como sustituto del AAS en la prevención secundaria a largo plazo. También se considera que tiene una eficacia similar a la ticlopidina con mejor tolerancia. Las guías americanas extrapolan los resultados del estudio CAPRIE¹³⁹ para enfermos con SCA e intolerancia a la aspirina como recomendación de Clase I.

El estudio CURE^{40,141} comparó la evolución clínica de 12.562 pacientes con SCASEST asignados aleatoriamente en las primeras 24 h a tratamiento con aspirina (75-325 mg/día) o con AAS asociado a clopidogrel (300 mg en dosis de carga el primer día y luego 75 mg/día) con un seguimiento medio de 9 meses. En los pacientes asignados a tratamiento con aspirina y clopidogrel se observó una reducción absoluta en la incidencia de muerte, infarto o accidente cerebrovascular de un 2,1% (riesgo relativo [RR] = 0,80, intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,72-0,90). La tasa de hemorragias mayores fue superior en los pacientes con tratamiento combinado (1% en términos absolutos) aunque no aumentaron en este grupo las hemorragias con riesgo vital. Si bien los grupos de riesgo no se definen en el estudio, parece que los grupos que obtuvieron mayor beneficio fueron los de pacientes de medio y bajo riesgo y aquéllos con historia de revascularización coronaria previa. Por tanto, la administración de clopidogrel estaría indicada en aquellos enfermos con SCASEST de intermedio y bajo riesgo (Clase I).

En pacientes con SCASEST de alto riesgo debe valorarse la relación riesgo-beneficio cuando reciben tratamiento con inhibidores de la GP IIb/IIIa, ya que los efectos de la asociación son desconocidos en la actualidad. Los datos referidos a los pacientes del estudio CURE que fueron tratados con revascularización percutánea se analizaron específicamente en el estudio PCI-CURE¹⁴¹. La incidencia de isquemia refractaria o infarto se redujo en un 24% (3,2% en términos absolutos; $p = 0,008$) y la de infarto en un 32% (1,5% en términos absolutos) en el período comprendido entre el diagnóstico y la intervención. La tasa del episodio de muerte o infarto hasta los 30 días siguientes a la angioplastia fue un 30% menor en los pacientes que recibieron tratamiento con clopidogrel.

Por tanto, el clopidogrel está indicado antes de la intervención si el paciente no ha recibido tratamiento con inhibidores de la GP IIb/IIIa y en todos los pacientes durante los 30 días siguientes a la angioplastia, sobre todo si se ha utilizado *stent*¹⁴² (Clase I). El clopidogrel ha demostrado ser tan efectivo como la ticlopidina en la prevención de la oclusión trombótica del *stent* tras su implantación¹⁴³.

Inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa intravenosos: En el manejo de los SCA sin elevación del segmento ST se han ensayado cuatro inhibidores de la glucoproteína plaquetaria GPIIb-IIIa intravenosos: eptifibatide, tirofibán, lamifibán y abciximab, todos ellos utilizados como terapia coadyuvante añadidos al AAS y, en su mayoría, también a la heparina.

1. Eptifibatide. El estudio PURSUIT¹⁴⁴ incluyó a 10.948 enfermos con SCA y aleatorizó eptifibatide o placebo además del tratamiento estándar. Demostró una reducción significativa (1,5% en términos absolutos) en la incidencia de muerte o infarto no fatal que era evidente a las 92 h, y se mantuvo en valores similares de significación a los 30 días y 6 meses.

Los amplios criterios de inclusión de este estudio permiten que estén representados todos los niveles de riesgo como en la práctica clínica habitual, y que sus resultados sean extrapolables a los enfermos de la clínica diaria. No obstante, el análisis de subgrupos demostró que la efectividad era mayor en los enfermos de riesgo elevado y, sobre todo, en aquellos en los que se practicó intervencionismo coronario en las primeras 24 h¹⁴⁵. Por tanto, la administración de eptifibatide está recomendada como Clase I en pacientes con SCASEST de alto riesgo en los que exista la intención de realizar revascularización coronaria en las próximas 48 h, y como Clase IIa en los de alto riesgo sin intención de revascularización precoz. La indicación en pacientes que no son de alto riesgo es Clase IIb. Un análisis retrospectivo del PURSUIT observó un importante aumento en el riesgo de hemorragias mayores sin ningún efecto beneficioso (incremento no significativo de muerte e IAM) en pacientes mayores de 80 años (Clase III)¹⁴⁶.

2. Tirofibán. El estudio PRISM-PLUS³⁴ incluyó a 1.915 pacientes con angina inestable de alto riesgo que aleatorizó a tirofibán, heparina o tirofibán más heparina. El tirofibán intravenoso demostró una disminución absoluta de la

incidencia de eventos isquémicos, definidos como muerte, IMA e isquemia recurrente, a los 7 días (5,3%), 30 días (3,5%) y 6 meses (2,2%), siempre y cuando este inhibidor fuese acompañado de heparina y AAS. El beneficio se centra en los pacientes de alto riesgo, particularmente en aquéllos que se someten a revascularización precoz (Clase I), sin ser tan evidente en los que no se realiza dicha revascularización (Clase IIa). El estudio PRISM¹⁴⁷, que incluía a pacientes de bajo riesgo, no demostró un beneficio similar, comparando el efecto de tirofibrán frente a heparina. El beneficio del tirofibrán en pacientes con SCASEST que no son de alto riesgo es dudoso (Clase IIb), sin existir información para los ancianos.

3. Lamifibrán. En el estudio PARAGON¹⁴⁸, que estudio la búsqueda de dosis del lamifibrán por vía intravenosa, no se observaron diferencias significativas a favor del tratamiento activo a los 30 días. Estos resultados se repitieron en el estudio PARAGON B¹⁴⁹ realizado en 5.225 pacientes (reducción absoluta del objetivo primario del 1%, estadísticamente no significativa, con un incremento de hemorragias), por lo que su uso no está indicado (Clase III).

4. Abciximab. El estudio GUSTO IV ACS¹⁵⁰ aleatorizó a 7.800 pacientes con SCASEST a recibir placebo, una infusión de abciximab durante 24 o 48 h. Se recomendó evitar la realización de coronariografía durante la infusión del tratamiento. No se observó ningún beneficio del tratamiento con abciximab, y sí una mayor incidencia absoluta del objetivo del estudio (muerte e IAM a los 30 días) en los pacientes que recibieron la pauta prolongada de abciximab. Por tanto, la administración de abciximab en pacientes con SCA fuera del ámbito del laboratorio de hemodinámica está contraindicada (Clase III).

Inhibidor de la GP IIb/IIIa recomendado según el momento de efectuar el intervencionismo percutáneo (ICP).

Los fármacos inhibidores de la GPIIb/IIIa son eficaces en la reducción de las complicaciones isquémicas en los pacientes con SCASEST. Sin embargo, es en los pacientes que son sometidos a ICP donde estos fármacos han mostrado el mayor grado de beneficio. En esta situación, sin embargo, no todos los inhibidores han documentado un grado de eficacia similar. Entre los diferentes inhibidores, el abciximab es el antagonista que ha demostrado de

manera consistente un marcado beneficio en distintas situaciones asociadas al ICP, tanto en la angioplastia convencional con balón (estudios EPIC, CAPTURE, EPILOG)¹⁵¹⁻¹⁵³ como en los procedimientos en los que se realiza la implantación de stents (estudio EPISTENT)¹⁵⁴. El tirofibrán y el eptifibatide (estudios RESTORE¹⁵⁵ e IMPACT¹⁵⁶, respectivamente) demostraron una discreta eficacia en estudios realizados en angioplastia convencional. Sin embargo, recientemente se ha objetivado que el eptifibatide se asocia a una marcada reducción en la incidencia de complicaciones isquémicas durante la realización de procedimientos con implantación de stents en pacientes de riesgo moderado o bajo (estudio ESPRIT)¹⁵⁷. El único estudio comparativo entre dos inhibidores de la GP IIb/IIIa en ICP con implantación de *stents* ha demostrado un efecto beneficioso mayor con el abciximab que con el tirofibrán¹⁵⁸. Un hallazgo que concuerda con estos estudios es el hecho de que la mayor eficacia de estos fármacos se produce principalmente dentro de las primeras 24-48 horas de haberse efectuado el procedimiento, y ejercen su influencia predominantemente sobre la reducción en la incidencia de IMA de extensión discreta o moderada. Asimismo, los estudios citados han revelado que subgrupos de pacientes, que pueden identificarse clínicamente o por determinadas características angiográficas, se benefician de forma mucho más importante de los inhibidores de la GP IIb/IIIa. Teniendo en cuenta la relación existente entre la eficacia de los inhibidores de la GP IIb/IIIa y el momento de la realización del ICP en los pacientes con SCASEST, la recomendación del inhibidor puede relacionarse con el momento de efectuar el procedimiento intervencionista, cuando éste está indicado:

– Si el ICP puede realizarse dentro de las primeras 4-6 h, el inicio de la administración del inhibidor de la GP IIb/IIIa puede posponerse hasta conocer el resultado de la coronariografía. Si el ICP es factible y el paciente cumple alguno de los criterios clínicos o anatómicos de indicación de un inhibidor de la GP IIb/IIIa, el abciximab administrado antes del procedimiento y manteniendo la perfusión hasta 12 h después del mismo (Clase I) muestra una marcada reducción en la incidencia de complicaciones isquémicas. El eptifibatide en esta situación puede ofrecer también un beneficio significativo (Clase IIa). Si el ICP no es factible, y el riesgo clínico y anatómico es elevado, el eptifibatide o el tirofibrán pueden estar indicados.

– Si el ICP no se puede realizar en las primeras horas, se recomienda iniciar eptifibatide o tirofiban y adelantar lo máximo posible la realización de la coronariografía. Si el ICP es factible, se continuará la administración del mismo inhibidor de la GP IIb/IIIa durante y después del procedimiento, manteniendo la perfusión durante 18-24 h. Si el ICP no es factible y el riesgo clínico y anatómico es elevado, se recomienda continuar con el inhibidor de la GP IIb/IIIa administrado inicialmente. En caso contrario, debe suspenderse.

Pacientes con SCASEST a los que se practica ICP que no están previamente bajo tratamiento con inhibidores de la GP IIb/IIIa.

La administración rutinaria de fármacos inhibidores de la GP IIb/IIIa en todos los procedimientos de ICP en SCASEST confiere un beneficio estadísticamente significativo aunque clínicamente discreto. Por tanto, se han intentado identificar los subgrupos de pacientes en los que el beneficio de la administración de los inhibidores de la GP IIb/IIIa sea más marcado y en los que su indicación sea clínicamente más rentable. Los pacientes sometidos a ICP con criterios clínicos (angina refractaria, marcadores de daño miocárdico elevados, etc.) y anatómicos de alto riesgo (lesiones complejas, enfermedad coronaria difusa) obtienen una importante reducción en la incidencia de episodios isquémicos con la administración de los inhibidores de la GP IIb/IIIa en el momento del inicio del procedimiento intervencionista (Clase I). En esta situación, el abciximab ha mostrado de forma consistente un marcado beneficio. La utilidad de la administración no electiva de los inhibidores de la GP IIb/IIIa durante o al final del procedimiento de ICP (rescate) no está demostrada en estudios controlados; sin embargo, existen situaciones de elevado riesgo de complicaciones isquémicas en las que su administración probablemente es beneficiosa.

5.3 Tratamiento anticoagulante.

1. *Enoxaparina* (Clase I en fase aguda). El estudio ESSENCE³³ aleatorizó a 3.171 pacientes a recibir enoxaparina o heparina no fraccionada intravenosa, durante la fase hospitalaria, de 48 h a un máximo de 8 días. Después de 14 y

30 días, el objetivo compuesto de muerte, IMA no fatal, angina recurrente o necesidad de revascularización fue significativamente menor en el grupo que recibió enoxaparina (16,5 frente a 19,8% de la heparina a los 14 días; 19,8 frente a 23,3% de la heparina a los 30 días) sin que el riesgo de hemorragia severa aumentara. La dosis recomendada es de 1 mg/kg/12 h subcutánea. En el estudio TIMI-11B¹⁵⁹ se aleatorizó a 3.910 pacientes a recibir heparina no fraccionada o enoxaparina en la fase aguda y en la fase extrahospitalaria. El objetivo primario (muerte, IMA o revascularización urgente) se evaluó a los 8 y a los 43 días. A los 8 días se observó una reducción estadísticamente significativa del objetivo primario en los pacientes tratados con enoxaparina frente a los tratados con heparina (12,4 frente a 14,5%; $p = 0,048$), diferencia que se mantuvo a los 43 días (17,3 frente a 19,7%; $p = 0,048$), lo que indica que no hubo beneficio añadido al prolongar el tratamiento, aunque sí aumentaron las hemorragias mayores. Por tanto, el tratamiento prolongado con este fármaco no está indicado (Clase III). En pacientes con insuficiencia renal, los datos disponibles son escasos pero apoyan la reducción de la dosis de enoxaparina en un 64% cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min¹⁶⁰.

2. *Dalteparina* (Clase I en fase aguda). En la fase aguda, tres estudios aleatorizados y controlados con placebo han evaluado el beneficio de esta heparina de bajo peso molecular en la angina inestable y el IMA no Q. El estudio FRISC²³ comparó la asociación de dalteparina con AAS frente a AAS sólo. Los pacientes aleatorizados a dalteparina recibieron 120 UI/kg de peso en dos dosis subcutáneas al día durante 6 días, fase aguda, y una dosis fija subcutánea dos veces al día durante 35-45 días, fase crónica. La dalteparina disminuyó la incidencia de muerte e infarto de miocardio al sexto día de evolución (de 4,8% en el grupo placebo a 1,8% con dalteparina). Sin embargo, esta diferencia ya no era significativa a los 40 días y no estaba presente a los 6 meses. El estudio FRIC¹⁶¹ incluyó en una primera fase, abierta, a 1.482 pacientes aleatorizados a recibir dalteparina en idéntica dosis que en el estudio anterior, o heparina no fraccionada, al menos durante 48 h. La segunda fase era aleatorizada (dalteparina, dosis fija de 7.500 UI subcutánea, en dos veces al día o placebo), doble ciego, de 45 días de duración. En ninguna de las fases se encontraron diferencias significativas en la disminución de los

acontecimientos isquémicos entre dalteparina y heparina no fraccionada, o dalteparina y placebo. Por último, en el estudio FRISC II²⁹ se evaluó la eficacia del tratamiento a largo plazo (3 meses) con dalteparina frente a placebo en 2.267 pacientes. A todos ellos se les administró dalteparina en la fase aguda durante un mínimo de 5 días. Aunque se observó una reducción de muerte o IMA a los 30 días en el grupo que recibió dalteparina (3,1 frente a 5,9%; $p = 0,002$), a los 3 meses no se apreció reducción de este objetivo primario (6,7% en el grupo de dalteparina y 8,0% en el grupo placebo, $p = 0,17$). En la cohorte total de pacientes se observó una reducción a los 3 meses en la incidencia de muerte, IMA y necesidad de revascularización con dalteparina (29,1 frente a 33,4%; $p = 0,031$), pero esta asociación de acontecimientos no había sido definida como objetivo del estudio. Estos beneficios no se mantuvieron a los 6 meses. Por tanto, la dalteparina estaría probablemente indicada en pacientes que esperan procedimientos invasivos (Clase IIa).

3. Nadroparina (Clase I en fase aguda). En 1995 Gurfinkel et al¹⁶² demostraron que la nadroparina añadida al AAS disminuía significativamente la incidencia de muerte, angina recurrente o necesidad de revascularización frente a AAS sólo (22 frente a 59%) durante la fase aguda de la angina inestable e IMA sin Q. El estudio FRAXIS¹⁶³ investigó el efecto de un período prolongado de tratamiento con nadroparina en un total de 3.468 pacientes tratados con aspirina y aleatorizados a tratamiento con heparina no fraccionada durante 6 días, nadroparina durante 6 ± 2 días y nadroparina durante 14 días. No hubo diferencias significativas entre los tres grupos en la incidencia de episodios cardíacos (muerte cardíaca, IMA, angina refractaria o recurrencia de angina inestable a los 14 días). Hubo un aumento de riesgo de hemorragias mayores en el grupo que recibió nadroparina durante 14 días, comparado con el grupo de heparina no fraccionada. La indicación de la fase crónica es Clase III.

Combinación de heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de la GP IIb/IIIa.

La utilización de fármacos antiagregantes y antitrombóticos constituye la piedra angular en el tratamiento del SCASEST. Diversos estudios han demostrado la eficacia de estos fármacos. La asociación entre ellos,

interesante desde el punto de vista fisiopatológico, debe garantizar un aumento de la eficacia sin reducir la seguridad.

Cohen et al¹⁶⁴ han comparado la combinación de AAS, tirofibrán y enoxaparina con la combinación de AAS, tirofibrán y heparina no fraccionada en 55 pacientes con SCASEST. El grado de inhibición de la agregación plaquetar fue más uniforme y los tiempos de hemorragia fueron ligeramente inferiores en los tratados con enoxaparina (1 mg/kg/12 h) que en los tratados con heparina no fraccionada. El estudio ACUTE II¹⁶⁵ establece la seguridad de la combinación de tirofibrán y enoxaparina (315 pacientes) comparado con heparina no fraccionada (210 pacientes). El porcentaje de hemorragias totales en el grupo de HNF vs el de enoxaparina fue de 4,8% vs 3,5% (odds ratio 1.4, IC 0,6-3,4). El porcentaje de hemorragias mayores fue de 1,0% para el de HNF y 0,3% para el de enoxaparina (OR 3.0, IC 0,3-33,8), y el de hemorragias menores 4,3% vs 2,5% (OR 1.7, IC 0,7-4,6). Los eventos de muerte o IMA fueron similares en ambos grupos (9,0% vs 9,2%). Sin embargo, se produjo más angina refractaria que supuso revascularización urgente y rehospitalización en el grupo de HNF (4,3% vs 0,6% y 7,1% vs 1,6%, respectivamente).

Heparinas de bajo peso molecular en el ICP en pacientes con SCASEST.

La enoxaparina proporciona una anticoagulación eficaz en pacientes con SCASEST sometidos a ICP, sin aumento de complicaciones hemorrágicas mayores¹⁶⁶. En los estudios NICE 1 y NICE 4¹⁶⁷, se analizó la asociación de abciximab (0,25 mg/kg en bolo, seguido de perfusión a 0,125 µg/kg/min durante 12 h) y un bolo i.v. de enoxaparina (1 mg/kg en NICE 1 y 0,75 mg/kg en el NICE 4) durante el ICP. Estudiaron a más de 1.600 pacientes, y los resultados indicaron que esta combinación terapéutica parece ser segura y eficaz. El estudio NICE 3¹⁶⁸ demostró que la combinación de Enoxaparina en combinación con un antagonista GP IIb/IIIa es segura y recomienda que si la ICP se realiza antes de las 8 horas después de la última dosis de enoxaparina, no es necesario anticoagulación adicional. Si se realiza la ICP pasadas 8 horas

después de la última dosis de enoxaparina, administrar un bolo i.v. de 0,3 mg/kg de enoxaparina.

5.4 Tratamiento fibrinolítico.

Se ha demostrado que el tratamiento fibrinolítico reduce la cantidad de trombosis intracoronaria y mejora significativamente la supervivencia de los pacientes con síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST¹⁶⁹. A diferencia de lo objetivado en estos pacientes, se ha observado de una manera uniforme un efecto nocivo en los pacientes con AI y IMSEST^{21,170}. El riesgo de muerte e infarto en una serie conjunta de 2.859 pacientes fue del 9.8% en el grupo de tratamiento fibrinolítico y del 6.9% en el grupo control. La revisión de Fibrinolytic Therapy Trialist mostró que en 3.563 pacientes con sospecha de infarto de miocardio y depresión del ST, la mortalidad fue del 15.25% frente al 13.8% del grupo control¹⁷¹. Así pues, no se recomienda el tratamiento trombolítico en los pacientes con síndromes coronarios agudos que no presentan una elevación persistente del segmento ST.

5.5 Revascularización coronaria.

5.5.1 Indicaciones de revascularización percutánea o quirúrgica.

La revascularización para la arteriopatía coronaria inestable (ya sea con una intervención coronaria percutánea (ICP), o con injerto de bypass arterial coronario) se realiza para tratar la isquemia miocárdica recidivante o continuada y para evitar la progresión al infarto de miocardio o la muerte. Las indicaciones para la revascularización miocárdica y el enfoque preferido para realizarla dependen de la magnitud y de las características angiográficas de las lesiones identificadas en la angiografía coronaria.

Los pacientes con una afectación de un solo vaso en los que existe una indicación para la revascularización suelen ser tratados con una intervención coronaria percutánea con implantación de stent y un tratamiento adyuvante con inhibidores de la GPIIb/IIIa. En estos pacientes, la revascularización quirúrgica

sólo se contempla si la presencia de una anatomía inadecuada impide realizar de manera segura la ICP.

Los pacientes con una afectación de la coronaria principal izquierda o de tres vasos, especialmente cuando se asocia a una disfunción ventricular izquierda, suelen ser tratados con un bypass coronario. En esta situación, está claramente documentado que el bypass prolonga la supervivencia, mejora la calidad de vida y reduce los reingresos.

En los pacientes con una enfermedad de dos vasos (o enfermedad de tres vasos con lesiones adecuadas para la implantación de stent), las ventajas relativas de la cirugía en comparación con la ICP deben evaluarse de manera individualizada para cada paciente. En un análisis de subgrupos de los pacientes inestables de los ensayos BARI¹⁷² y CABRI¹⁷³ no se observó una diferencia significativa en la variable de valoración final combinada formada por la mortalidad hospitalaria y el infarto de miocardio, al comparar los grupos de angioplastia y de tratamiento quirúrgico. Sin embargo, hubo una diferencia significativa en las tasas de nuevas intervenciones de revascularización, que fue más alta para la estrategia de ICP (40% a 60%) que para la de bypass coronario (5% a 10%). En el ensayo BARI¹⁷⁴ se realizó un seguimiento de los pacientes durante 7 años; durante ese período no hubo diferencias en las tasas de mortalidad, excepto en los pacientes con diabetes mellitus que presentaron una evolución mejor con el tratamiento quirúrgico.

En el estudio ARTS¹⁷⁵ se comparó la eficacia y relación coste-eficacia de la implantación de stents con la del bypass coronario en pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos. Se incluyó en la asignación aleatoria 1200 pacientes, con un 36% de pacientes con AI en cada grupo. La tasa global de acontecimientos adversos (muerte, infarto, ictus y necesidad de revascularización) a los 30 días fue del 8.7% en el grupo de stents y del 6.8% en el quirúrgico. A los 2 años de seguimiento se observó una diferencia (20.5% frente a 15.2%) debida a la necesidad de revascularizaciones posteriores en el grupo de stents. Otros ensayos han aportado resultados contradictorios. El ensayo SOS¹⁷⁶ mostró una mortalidad cardíaca más alta en el grupo de IPC que en el grupo quirúrgico en el seguimiento a 1 año (1.6% frente a 0.6%). El ensayo ERACI II¹⁷⁷ llegó a la conclusión contraria (5.7% en el grupo quirúrgico frente a 0.9% en el de ICP).

Es difícil realizar extrapolaciones de estos resultados obtenidos en pacientes altamente seleccionados, pero globalmente no parece haber pruebas claras de que una estrategia sea superior a la otra. Sin embargo, en muchos pacientes con una enfermedad de múltiples vasos, algunas de las lesiones no pueden ser tratadas adecuadamente con una angioplastia, por lo que la cirugía será la primera opción. En unos pocos pacientes con enfermedad multivaso, que requieren una revascularización total que no puede obtenerse con una ICP, pero en los que una intervención quirúrgica temprana plantea un riesgo extremadamente alto, cabría optar por una estrategia de tratamiento percutáneo inicial de la lesión culpable solamente.

Recomendaciones para la revascularización con ICP y bypass coronario en pacientes con AI/IMSEST (Guías 2002 de práctica clínica de la ACC/AHA)¹⁷⁸:

Clase I

1. Bypass arterial coronario en pacientes con enfermedad coronaria significativa de la arteria principal izquierda. (Nivel: A).
2. Bypass arterial coronario en pacientes con enfermedad de tres vasos; el beneficio de supervivencia es superior en los pacientes con depresión de la función ventricular izquierda. (Nivel: A).
3. Bypass arterial coronario en pacientes con enfermedad de dos vasos y una lesión significativa de la coronaria descendente anterior izquierda proximal, así como una función ventricular izquierda deprimida o una isquemia objetivada. (Nivel: A).
4. Bypass arterial coronario en pacientes con enfermedad de uno o dos vasos y sin una enfermedad coronaria significativa de la parte proximal de la coronaria descendente anterior izquierda, pero con un área amplia de miocardio viable y criterios de alto riesgo en las pruebas no invasivas. (Nivel: B).
5. ICP en pacientes con enfermedad coronaria múltiple, con anatomía apropiada, que presentan buena función ventricular izquierda y no sufren diabetes. (Nivel: A).

Clase IIa

1. Un nuevo bypass arterial coronario en pacientes con múltiples estenosis de injerto de vena safena (IVS), especialmente cuando

existe una estenosis significativa de un injerto que irriga la coronaria descendente anterior izquierda. (Nivel: C).

2. ICP para lesiones focales de IVS o estenosis múltiples en pacientes que no son candidatos adecuados para una reintervención. (Nivel: C).
3. ICP o Bypass arterial coronario en pacientes con una enfermedad coronaria de uno o dos vasos sin afectación significativa de la parte proximal de la coronaria descendente anterior izquierda, pero con un área moderada de miocardio viable y criterios de alto riesgo en las pruebas no invasivas. (Nivel: B).
4. ICP o Bypass arterial coronario en pacientes con una enfermedad coronaria de un vaso con afectación significativa de la parte proximal de la coronaria descendente anterior izquierda. (Nivel: B).
5. Bypass arterial coronario con la arteria mamaria interna en pacientes con una afectación de múltiples vasos y una diabetes mellitus tratada. (Nivel: B).

Clase IIb

1. ICP en pacientes con enfermedad de dos o tres vasos y una lesión significativa de la coronaria descendente anterior izquierda proximal, con una diabetes mellitus tratada o una función ventricular izquierda deprimida y que presentan una anatomía coronaria apropiada para tratamiento percutáneo. (Nivel: B).

Clase III

1. ICP o bypass arterial coronario en pacientes con enfermedad de uno o dos vasos y sin una lesión significativa de la coronaria descendente anterior izquierda proximal o con síntomas leves o síntomas que es improbable que se deban a una isquemia miocárdica, o en los que no se ha realizado un ensayo adecuado de tratamiento médico y no presentan una isquemia demostrable en las pruebas no invasivas. (Nivel: C).
2. ICP o bypass arterial coronario en pacientes con una estenosis coronaria no significativa (<50%). (Nivel: C).
3. ICP en pacientes con una afectación significativa de la arteria coronaria principal izquierda que son candidatos a un bypass arterial coronario. (Nivel: B).

5.5.2 Estrategia invasiva frente a estrategia conservadora.

Se han desarrollado dos estrategias de tratamiento diferentes, denominadas “inicial conservadora” e “inicial invasiva” para los pacientes con un SCASEST. En la estrategia inicial conservadora, la angiografía coronaria se reserva para los pacientes que presentan signos de recidiva isquémica (angina en reposo o con una actividad mínima o alteraciones dinámicas del segmento ST) o con una prueba de estrés positiva. En la estrategia inicial invasiva, a los pacientes sin contraindicaciones clínicamente evidentes para la revascularización coronaria se les recomienda sistemáticamente la angiografía coronaria y la revascularización orientada si es posible.

Fundamentos de la estrategia inicial conservadora.

Tres ensayos multicéntricos (MATE¹⁷⁹, TIMI IIIB¹⁸⁰ y VANQWISH¹⁸¹) han mostrado unos resultados similares con las estrategias de tratamiento inicial conservadora e invasiva. El estudio TIMI III B¹⁸⁰ fue el primero, realizándose entre 1989-92. Se aleatorizaron 1.473 pacientes con diagnóstico de angina inestable asignados en un diseño factorial 2 X 2 para comparar la fibrinólisis con tPA frente a placebo y una estrategia invasiva precoz (cateterismo cardíaco a todos los pacientes sin contraindicaciones antes de las 48 h. de la presentación) frente a estrategia conservadora precoz (cateterismo cardíaco sólo en pacientes candidatos a revascularización y que tenían un indicador de alto riesgo: insuficiencia cardíaca clínica o disfunción ventricular izquierda, arritmia ventricular maligna, dolor-isquemia persistente o recurrente y/o estudio funcional que indicaba alto riesgo). El tratamiento trombolítico no produjo beneficio alguno, incluso fue perjudicial en determinados pacientes.

El grupo de estrategia conservadora inicial precisó de un tratamiento antianginoso más intenso, estancia hospitalaria ligeramente más larga y mayor número de reingresos. En los pacientes aleatorizados a la estrategia invasiva se observó una reducción no significativa en la incidencia de eventos isquémicos (16.2% vs 18.1%; p = NS). Los pacientes mayores de 65 años y las mujeres se beneficiaban significativamente de su asignación inicial a la estrategia invasiva. Asimismo dicha estrategia demostró reducir de forma

significativa los días de hospitalización y el número de reingresos. Un aspecto muy importante fue la poca diferencia de las tasas de revascularización entre ambas estrategias (revascularizaciones a los 42 días del 61% en la estrategia invasiva y del 49% en la conservadora). Los resultados a los 42 días no mostraron diferencias significativas en la incidencia de muerte ni infarto de miocardio.

Estos mismos resultados se han demostrado en el seguimiento de más de un año, llevando a los defensores de la estrategia conservadora precoz a subrayar la falta de diferencias significativas en los objetivos fundamentales. Por el contrario, se destaca que la mayoría (64%) de los pacientes aleatorizados a estrategia conservadora precoz tuvieron un episodio clínico (fundamentalmente angina recurrente) o hallazgo no invasivo que obligaron a la realización de angiografía coronaria antes de 7 semanas (90% de éstos antes del alta). El estudio TIMI IIIB¹⁸⁰ concluyó que no estaba justificado una estrategia invasiva inicial rutinaria en el manejo de estos pacientes.

En el estudio VANQWISH¹⁸¹ se compara la estrategia invasiva frente a la conservadora, en el manejo de 920 pacientes con IMA no Q de riesgo moderado-alto. La asignación a la estrategia invasiva recomendaba la realización de una coronariografía a los 2 días pero la indicación de revascularización se dejó a la discreción de los investigadores. Se objetivó una mejor evolución al alta hospitalaria y al año en los pacientes sometidos a una estrategia conservadora inicial. Las tasas de muerte e infarto fueron al alta del 3% (estrategia conservadora) y del 8% (estrategia invasiva) y del 18.5% vs 24% al año. Una serie de aspectos importantes deben ser destacados en este estudio: Primero, las tasas de revascularización coronaria a los 42 días fueron prácticamente similares en ambos grupos (43% en la rama invasiva, 31% en la rama conservadora). Segundo, la mortalidad a los 30 días de los pacientes de la rama invasiva sometidos a bypass aorto-coronario fue del 11.6% frente al 3.4% en el grupo conservador. Y tercero, la mortalidad al año de seguimiento de los pacientes asignados inicialmente a la estrategia invasiva (coronariografía realizada) pero que no fueron revascularizadas fue del 24%. El estudio VANQWISH¹⁸¹ concluyó que la mayor parte de pacientes con infarto agudo de miocardio sin onda Q no se beneficiaban de una estrategia invasiva inicial rutinaria.

Tanto el estudio TIMI IIIB¹⁸⁰ como el estudio VANQWISH¹⁸¹ fueron realizados antes de la introducción de los stents intracoronarios y de la aparición de los inhibidores de los receptores glicoproteicos IIb/IIIa.

Fundamentos de la estrategia inicial invasiva.

En los pacientes con SCASEST sin recidiva isquémica en las primeras 24 horas, el empleo de una angiografía precoz proporciona un planteamiento invasivo de la estratificación de riesgo. Permite identificar del 10 al 15% de pacientes sin estenosis coronaria significativa y a un 20% que presentan una enfermedad de 3 vasos o lesión del tronco común izquierdo.

En tres ensayos aleatorizados se ha comparado la cirugía coronaria y revascularización percutánea con el tratamiento médico y planteamiento conservador inicial.

En el estudio FRISC II²⁹ participaron 2.457 pacientes inestables de alto riesgo con dolor torácico en las 48 horas siguientes al ingreso; estos pacientes presentaban un descenso del segmento ST o una inversión de la onda T o bien marcadores bioquímicos situados por encima de los límites normales. Los pacientes asignados a la estrategia invasiva precoz fueron sometidos a una intervención tras una media de 4 días (revascularización percutánea) u 8 días (cirugía), mientras que en la rama de tratamiento no invasivo las intervenciones sólo se realizaron en caso de angina grave. Las técnicas de revascularización se aplicaron en los 10 primeros días en el 71% de los pacientes de la rama invasiva y en el 9% del grupo de tratamiento conservador; las cifras para un plazo de 12 meses fueron del 78% y el 43% respectivamente. Al año¹⁸², se habían realizado angioplastias en el 44% de los pacientes de la rama de tratamiento invasivo y en el 21% de los del grupo de tratamiento conservador. Dos terceras partes de los pacientes fueron tratados con implantación de endoprótesis vasculares mientras que tan sólo el 10% recibieron abciximab. La cirugía se realizó en el 38% de los pacientes del grupo de tratamiento invasivo y en el 23% de los de la rama de tratamiento conservador. Tras un seguimiento de un año, hubo una reducción significativa de la mortalidad total, que fue del 2.2% frente al 3.9% (reducción relativa = 0.57 (IC del 95%: 0.36-0.90)), así como un descenso significativo de infartos de miocardio, que fue del 8.6%

frente al 11.6% (reducción relativa = 0.74 (IC de 95%: 0.59-0.94)), a favor de la estrategia invasiva. En consecuencia, se apreció una reducción significativa del criterio de valoración combinado de muerte o infarto de miocardio en el grupo de tratamiento invasivo en comparación con el tratamiento conservador: 10.4% frente a 14.1% (riesgo relativo = 0.74 (IC de 95%: 0.60-0.92)). Este efecto favorable se observó en los varones, pero no en las mujeres. Además, los síntomas de angina y la necesidad de reingreso se redujeron a la mitad con la estrategia invasiva.

En el estudio TACTICS-TIMI 18¹⁸³ participaron 2.220 pacientes con síndromes coronarios sin elevación persistente del segmento ST, a los que se asignó aleatoriamente a una estrategia invasiva precoz (2-48 horas) que incluía una angiografía coronaria sistemática seguida de revascularización en caso de ser apropiado o una estrategia más conservadora, en la que el cateterismo se realizaba tan sólo si el paciente presentaba signos objetivos de isquemia recidivante o una prueba de esfuerzo patológica. En este ensayo, el 60% de los pacientes asignados al tratamiento invasivo se sometieron a una intervención en el hospital, mientras que el 36% de los asignados al tratamiento médico fueron tratados con técnicas de revascularización. No obstante, la tasa del criterio de valoración principal (combinación de muerte, infarto no mortal y reingreso por síndrome coronario) se redujo significativamente en el seguimiento realizado a los 6 meses, pasando del 19.4% al 15.4% (RRA: 4%, reducción del riesgo relativo: 0.78, (IC del 95%: 0.62-0.97; p = 0.025)). La tasa de mortalidad e infarto de miocardio no mortal a los 6 meses disminuyó de una manera similar (7.3% frente a 9.5%; RRA: 2.2%, reducción del riesgo relativo: 0.74 (IC del 95%: 0.54-1; p<0.05)). Los pacientes con una concentración de troponina T > 0.01 ng/ml presentaron un beneficio significativo con esta estrategia invasiva, que no observó en los pacientes con troponina negativa.

El estudio RITA 3⁴¹ incluyó 1.810 pacientes con angina inestable o infarto sin onda Q de riesgo moderado sometidos a tratamiento con enoxaparina. El objetivo primario de muerte, infarto no fatal o angina refractaria a los 4 meses se redujo significativamente en el grupo de pacientes asignado inicialmente a una estrategia invasiva en comparación a la estrategia conservadora (9.6% vs 14.5%, RR 0.66 IC 95%: 0.51-0.81, p = 0,001). El beneficio observado fue principalmente a expensas de una menor incidencia de

angina refractaria, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de muerte o infarto al año de seguimiento. Cuando se subanalizó el estudio RITA 3 aplicando la nueva definición de infarto según la ESC/ACC⁶, se observó una reducción significativa en la incidencia de infarto y en el objetivo combinado de muerte e infarto a los 4 meses y al año de seguimiento en los pacientes asignados a la estrategia invasiva. El estudio RITA 3 concluye que en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de riesgo moderado una estrategia inicial invasiva es preferible a una estrategia conservadora.

Como resumen, de los estudios presentados parece deducirse que una estrategia invasiva en los pacientes con un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de alto riesgo (cambios en el ECG inicial o elevación de troponinas) reduce la incidencia de muerte, infarto de miocardio, síntomas y reingreso en comparación con una estrategia conservadora.

Teniendo en cuenta los estudios comentados, las recomendaciones de la estrategia a seguir pueden ser adaptadas a diferentes tipos de hospitales sin condicionar una modificación importante en el beneficio que aporta la estrategia inicial invasiva.

1. Estrategia en hospitales con disponibilidad de coronariografía e ICP in situ. En estos centros puede aplicarse una estrategia intervencionista (coronariografía y revascularización, si técnicamente es factible) en los pacientes estratificados clínicamente como de riesgo elevado (Clase I). Entre ellos, los enfermos con cambios en el ECG inicial o con elevación de los marcadores de daño miocárdico se benefician marcadamente de una estrategia inicial invasiva^{29,183}. Es recomendable la realización de dichos procedimientos dentro de las primeras 24-48 h desde el diagnóstico. En los pacientes con varios criterios de riesgo intermedio, una estrategia invasiva es preferible, aunque el intervalo de realización puede ser más amplio (primeros 4 días). Asimismo, se recomienda coronariografía y posible revascularización en los pacientes sin otros factores de riesgo en los que las pruebas no invasivas sean positivas para isquemia u otros criterios de mal pronóstico. Serán excluidos de esta estrategia los siguientes pacientes: pacientes en los que el episodio de inestabilidad pueda estar desencadenado por una causa extracardíaca

(hipertiroidismo, anemia, etc.) y pacientes con anatomía coronaria conocida previamente que no son susceptibles de revascularización coronaria.

2. *Estrategia en hospitales sin posibilidad de coronariografía e ICP in situ.* Los pacientes con SCASEST estratificados como de riesgo alto ingresados en estos centros deben intentar ser trasladados a hospitales con disponibilidad de coronariografía e ICP lo más precozmente posible (Clase I) ^{29,183}. Dicho traslado debe efectuarse dentro de las primeras 48 h de realizado el diagnóstico. En los pacientes con varios criterios de riesgo intermedio el traslado puede demorarse hasta 4 días. Una adecuada valoración clínica y con pruebas no invasivas debe permitir identificar a los pacientes que deben ser remitidos para realización de coronariografía y revascularización antes del alta. Como en el grupo anterior también se recomienda coronariografía y posible revascularización en los pacientes cuyas pruebas no invasivas sean positivas para isquemia u otros criterios de mal pronóstico, aunque no se detectaran otros factores de riesgo. El intervalo de realización de la coronariografía e ICP en estos pacientes puede ser más amplio.

6. UNIDADES DE DOLOR TORÁCICO.

El diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo (SCA) en los pacientes que acuden a urgencias supone un reto. Aproximadamente, el 70% de los enfermos que se presentan con dolor torácico no padecen realmente un SCA¹⁸⁴. Sin embargo, un 2-10% de enfermos¹⁸⁵⁻¹⁸⁶ son dados de alta de forma inadecuada con un infarto, con un aumento significativo de la morbimortalidad y de reclamaciones legales. Este porcentaje es inversamente proporcional al número de enfermos con dolor torácico que ingresan definitivamente en un hospital, esto es, a mayor número de ingresos menor porcentaje de infartos perdidos. Por el contrario, un 14% de los dolores torácicos que ingresan en el hospital finalmente no son diagnosticados de SCA. Estos ingresos inadecuados suponen hasta el 1.5% del presupuesto anual de un hospital.

La estrategia diagnóstica inicial clásica del SCA en urgencias se basa en la historia clínica, el ECG¹⁸⁷ y los enzimas cardíacos¹⁸⁸⁻¹⁹⁰, pero la clínica típica está presente sólo en un 70% de pacientes. El ECG es normal o no diagnóstico en el 50% de los casos y las enzimas cardíacas miden sólo necrosis miocárdica y no detectan isquemia cardíaca.

Con objeto de facilitar una evaluación más definitiva al tiempo que se evita un ingreso hospitalario innecesario de los pacientes con un posible SCA o con un SCA de bajo riesgo, y el alta inadecuada de pacientes con una isquemia miocárdica activa sin elevación del segmento ST, se han diseñado las unidades de dolor torácico (UDT). En estas unidades, se utilizan unos protocolos diseñados para llegar a una decisión respecto a la presencia o ausencia de isquemia miocárdica y, si ésta se da, caracterizarla como angina inestable o infarto sin elevación del ST y definir el paso siguiente apropiado en la asistencia del paciente.

El objetivo principal de estas unidades es la rápida clasificación de los enfermos en grupos de diferente riesgo. Esta clasificación debe completarse en 30 min, y posteriormente se sigue de una evaluación diagnóstica inicial en 6-9 horas. Los enfermos cuya opción diagnóstica no queda clara se mantienen en observación durante 9-24 h. Estas 3 fases de evaluación del dolor torácico en las UDT se resumen a continuación:

1.ª fase. Clasificación rápida de los pacientes con dolor torácico agudo.

En esta primera clasificación se utilizan datos clínicos directos y un electrocardiograma (ECG), que debe realizarse en los primeros 10 min desde el ingreso, y se agrupan los enfermos en 4 categorías con implicaciones directas respecto al ingreso.

<u>Grupo riesgo</u>	<u>Electrocardiograma</u>	<u>Destino/Ingreso</u>
1	Elevación ST o BRI	Unidad Coronaria
2	Descenso ST o T negativa	Unidad Coronaria/Planta
3	Normal o no diagnóstico	Unidad Dolor Torácico
4	Normal o no diagnóstico	Alta/Otras áreas

2.ª fase. Evaluación diagnóstica inicial.

Una vez realizada esta primera orientación, debe procederse a una mayor aproximación diagnóstica incorporando los marcadores biológicos a los signos clínicos y el ECG¹⁹¹. Se basa en datos obtenidos de:

1. La anamnesis y exploración física. Aumenta la probabilidad de isquemia miocárdica la existencia de alguna de las siguientes circunstancias:
 - a) dolor de características típicas o presencia de cortejo vegetativo;
 - b) síntomas equivalentes en diabéticos, ancianos o enfermos con insuficiencia cardíaca previa;
 - c) Síntomas acompañantes como insuficiencia ventricular izquierda, arritmias o síncope.

d) antecedentes como la edad, factores de riesgo cardiovascular, historia de cardiopatía isquémica y afectación de otros territorios vasculares.

2. El ECG. Tiene mayor valor diagnóstico si se registra durante el dolor. Al paciente en esta unidad se le realizan ECG seriados y, si es posible, se le somete a un continuo control. Es necesario reseñar que:

- a) el ECG normal o inespecífico define un grupo de bajo riesgo, pero no excluye el diagnóstico de isquemia miocárdica¹⁹².
- b) la elevación transitoria o descenso transitorio o mantenido del segmento ST sugiere una mayor probabilidad de isquemia miocárdica y un riesgo mayor¹⁹³.
- c) tienen menor significado las alteraciones de la onda T⁹¹.

3. Los marcadores del daño miocárdico.

Una vez identificados los pacientes con un diagnóstico de entrada de SCA y aquellos con dolor torácico de otras etiologías, queda aproximadamente un tercio de pacientes sin un diagnóstico claro que, para la mayoría de los protocolos, constituye la población susceptible de seguimiento en la UDT. Si el ECG sigue siendo normal, deben permanecer en observación y repetirse el ECG y los marcadores de necrosis a las 6-8h. Por el contrario, si en el ECG aparecen cambios isquémicos, los marcadores se hacen positivos o aparece un nuevo episodio de angina, los pacientes deben ser ingresados. El período de observación recomendado oscila entre 6 y 24 h.

3.ª fase. Evaluación final en la UDT.

Aproximadamente el 70% de los pacientes ingresados en la UDT que completan el período de observación de 6 a 24 h tienen marcadores de necrosis negativos, no muestran cambios en los ECG seriados ni presentan signos de inestabilidad hemodinámica¹⁹⁴. No obstante, hasta un 3% de ellos puede tener un SCA y no debe ser dado de alta. Por este motivo, la mayor parte de los protocolos incluye una prueba de provocación de isquemia en la evaluación de estos pacientes en la UDT. Los enfermos con una prueba de

provocación de isquemia positiva deben ser ingresados y tratados adecuadamente. Los enfermos en los que no se provoca isquemia constituyen un grupo de bajo riesgo y pueden ser tratados de forma ambulatoria.

Varios grupos clínicos han ampliado el uso de la unidad de dolor torácico a pacientes con un riesgo intermedio¹⁸⁴. Estos autores observan una reducción del 46% en la necesidad final de ingresos hospitalarios en los pacientes de riesgo intermedio, tras una media de estancia de 9.2 horas en la unidad de dolor torácico. La extensión del uso de las unidades de dolor torácico a los pacientes de riesgo intermedio, en un intento de reducir los costes de hospitalización, se ve facilitada por la necesidad de pruebas diagnósticas de provocación de isquemia durante los siete días de la semana.

II. - HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

1. INTERÉS DEL TRABAJO

El interés del presente trabajo se resume en los siguientes puntos:

- La angina inestable es una enfermedad con una alta prevalencia, siendo la causa más frecuente de ingreso en los servicios de cardiología.

- La información de la que se dispone sobre las características, tratamiento y pronóstico de los pacientes con angina inestable e infarto sin elevación del segmento ST deriva de datos obtenidos en estudios clínicos y, fundamentalmente, de ensayos clínicos aleatorizados que suelen incluir a pacientes seleccionados con un perfil de riesgo diferente al de la población general.

- El diagnóstico inicial de la angina inestable es clínico y la confirmación de un origen isquémico con frecuencia sólo se consigue con pruebas que conllevan un retraso en la instauración del tratamiento.

- En el momento del ingreso, podemos obtener una serie de variables clínicas, electrocardiográficas y analíticas que pueden ayudarnos a una primera valoración pronóstica del paciente.

- La incidencia de complicaciones graves en los pacientes con angina inestable primaria ha disminuido de forma ostensible en los últimos años. A pesar de ello, una proporción no despreciable de estos enfermos evoluciona hacia la muerte o el infarto de miocardio. La mayoría de estas complicaciones sobrevienen en las primeras horas o días de evolución, por lo que las medidas terapéuticas deben establecerse precozmente.

- Los procedimientos terapéuticos actuales han contribuido de forma decisiva a la disminución de las complicaciones reseñadas, aunque es importante destacar el riesgo potencial que presentan, así como el alto costo económico que tienen. Por ello, es importante identificar diferentes subgrupos de riesgo, en los que el beneficio de las diferentes medidas terapéuticas así como la precocidad en su uso, permitan mejores resultados.

- Existen muy pocas referencias publicadas que informen del pronóstico a largo plazo de una cohorte no seleccionada de pacientes con diagnóstico cierto de síndrome coronario sin elevación del segmento ST.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El síndrome coronario sin elevación del segmento ST es una entidad clínica compleja que engloba un grupo de pacientes muy heterogéneo, con una gran variabilidad pronóstica. El diagnóstico inicial es clínico y la mayor parte de las complicaciones se producen durante las primeras horas. En base a esto, creemos que es posible identificar una serie de variables de fácil obtención en el momento del ingreso, predictivas de mal pronóstico en los pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST y que permitan realizar una estratificación de riesgo precoz y ofrecer una información pronóstica de riesgo a largo plazo.

3. OBJETIVOS

1. Conocer el perfil demográfico, clínico y electrocardiográfico de los pacientes ingresados con diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST.
2. Analizar la incidencia de eventos adversos isquémicos producidos durante el ingreso hospitalario.
3. Identificar las variables que obtenidas en el ingreso, sean predictivas de los eventos adversos isquémicos intrahospitalarios.
4. Realizar un seguimiento a largo plazo y analizar la incidencia de eventos adversos isquémicos.
5. Identificar las variables que obtenidas en el ingreso, sean predictivas de eventos adversos isquémicos en el seguimiento a largo plazo.

III. - MATERIAL Y MÉTODOS

1. SELECCIÓN DEL PACIENTE Y DEFINICIONES.

Estudio prospectivo observacional, en el que se incluyó a todos los pacientes ingresados consecutivamente desde puertas de urgencias de nuestro hospital, con diagnóstico inicial de síndrome coronario agudo primario sin elevación persistente del segmento ST (SCASEST). El período de inclusión fue de 9 meses, de Noviembre de 1997 a Julio de 1998.

1.1 Criterios de inclusión.

1.1.1 Diagnóstico de angina inestable

El diagnóstico inicial de SCASEST fue establecido por un cardiólogo que valoró al paciente en urgencias, utilizando la información a partir de la historia clínica, el electrocardiograma y las concentraciones de enzimas miocárdicas.

La angina inestable quedó definida como:

1. Episodio de dolor torácico con características de angina típica según los criterios de Patterson⁹ (o equivalente anginoso si se asocia a cambios electrocardiográficos sugerentes de isquemia).
2. Presentación inestable¹⁰: a) síntomas de angina en reposo, b) angina de reciente comienzo, de clase III de la Canadian Cardiovascular Society Classification (CCSC) o c) aceleración reciente (<2 meses) de angina, reflejada por un aumento en la intensidad de al menos una clase de la CCSC hasta al menos clase III de la CCSC. Se incluyeron en el estudio a los pacientes que presentaron el episodio anginoso dentro de las 48 horas previas al ingreso.
3. No se requirió la presencia de cambios en el segmento ST-onda T para la inclusión en el estudio.

El diagnóstico definitivo de angina inestable se estableció si el paciente cumplía uno de los siguientes criterios:

- Evidencia de isquemia miocárdica electrocardiográfica o mediante prueba de estrés durante el ingreso.
 - o La isquemia miocárdica electrocardiográfica quedó definida como: depresión del segmento ST de al menos 0.5 mm en dos o más derivaciones contiguas, elevación transitoria del segmento ST mayor o igual a 1 mm en dos o más derivaciones contiguas o inversión de la onda T de al menos 1 mm en dos o más derivaciones contiguas.
 - o La isquemia miocárdica inducida por estrés quedó definida como: presencia de molestias de características anginosas y desviación del ST mayor o igual a 1mm (horizontal o descendente) y/o desviación del segmento ST mayor o igual a 2mm incluso en ausencia de angina al realizar una prueba de esfuerzo. Si el paciente realizó otro tipo de prueba, el resultado fue positivo cuando se definió un área de isquemia claramente reversible.
- Presencia de enfermedad coronaria significativa, definida como lesión coronaria igual o superior al 50%.
- Antecedentes de cardiopatía isquémica documentada.

1.1.2 Diagnóstico de infarto sin elevación del segmento ST.

El infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST se definió por la presencia de concentraciones elevadas de creatincinasa plasmática el doble del límite superior de la normalidad y CPK-MB > 5% registradas en las primeras 12 horas del ingreso hospitalario.

Los pacientes finalmente analizados fueron los que tuvieron diagnóstico definitivo de angina inestable o infarto agudo sin elevación persistente del segmento ST.

1.2 Criterios de exclusión.

- Elevación persistente del segmento ST.
- Ingreso directo para un procedimiento de revascularización.

- Pacientes referidos secundariamente desde otros hospitales para evaluación diagnóstica o tratamiento.
- Miocardiopatía primaria (Dilatada o Hipertrófica).
- Valvulopatía aórtica con repercusión hemodinámica.
- Miocarditis o pericarditis.
- Causas de angina secundaria: crisis hipertensiva, taquiarritmia, anemia o fiebre > 39°.
- Enfermedades de mal pronóstico a corto plazo.
- Pacientes con diagnóstico final de dolor de causa no isquémica.

2. VARIABLES ANALIZADAS.

La recogida de las variables se realiza de forma prospectiva. Los datos demográficos, la historia clínica, la forma de presentación, analítica y el electrocardiograma (durante el episodio anginoso) se recogieron al ingreso. Se registran también los nuevos eventos adversos, las medidas diagnóstica y terapéuticas durante la hospitalización.

2.1 Variables clínicas.

- Datos demográficos: Edad y sexo.
- Factores de riesgo cardiovascular:
 - Hipertensión arterial: Historia de hipertensión diagnosticada y tratada con medicación o tensión arterial sistólica superior a 140 mmHg o diastólica de 90 mmHg en al menos dos ocasiones.
 - Diabetes Mellitus: Historia previa de diabetes, con independencia de la duración de la enfermedad, tratamiento con antidiabéticos o glucemia en ayunas > 126 mg/dl.
 - Dislipemia: Historia de dislipemia diagnosticada y tratada. Los criterios analíticos del National Cholesterol Education Program¹⁹⁵ son los siguientes: Colesterol total > 200 mg/dl, LDL \geq 130 mg/dl o HDL < 40 mg/dl.
 - Fumador: Historia que confirma consumo de cigarrillos durante el mes previo al ingreso. Se consideró exfumador al paciente que dejó de fumar al menos un mes antes del ingreso.
 - Historia familiar de cardiopatía isquémica: Cualquier familiar consanguíneo (padres, hermanos, hijos) que hayan tenido una de las siguientes afecciones a una edad menor de 55 años: Angina, infarto de miocardio o muerte súbita cardíaca sin causa manifiesta.
- Antecedentes de cardiopatía isquémica:
 - Angina previa: Historia de angina antes de las dos semanas previas al ingreso. Se define angina como el síntoma descrito como dolor o presión torácica, dolor en la mandíbula, en el brazo u otras molestias equivalentes sugestivas de isquemia cardíaca.

- Infarto previo: El paciente ha tenido al menos un infarto documentado antes del ingreso.
- Enfermedad coronaria documentada con coronariografía previa y estenosis superior o igual al 50%.
- Intervencionismo coronario percutáneo previo.
- Cirugía de revascularización coronaria previa.
- Otros datos clínicos:
 - Insuficiencia cardíaca (ICC): Historia de insuficiencia cardíaca congestiva previa. Por ICC se entiende la evidencia o conocimiento de síntomas antes del ingreso, descritos como disnea, retención hídrica, bajo gasto cardíaco secundario de disfunción cardíaca, o la descripción de estertores, distensión venosa yugular o edema pulmonar antes del ingreso actual.
 - Arteriopatía periférica: Definida como: Claudicación, tanto en ejercicio como en reposo, amputación por insuficiencia vascular arterial, cirugía de revascularización o intervención percutánea en las extremidades, aneurisma aórtico documentado o prueba no invasiva positiva.
 - Accidente cerebro-vascular (ACV): Historia documentada de accidente cerebrovascular previo, isquémico o hemorrágico.
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Historia documentada de patología pulmonar crónica, estar en la actualidad bajo tratamiento farmacológico o tener un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) inferior al 75%. También se incluyeron como criterio diagnóstico las alteraciones gasométricas basales que expresen hipoxemia o hipercapnia: pO_2 con aire ambiental inferior al 60% o pCO_2 con aire ambiente superior al 50%.
- Formas de presentación clínica del síndrome coronario agudo:
 - Localización del ingreso: Unidad coronaria o sala de Cardiología.
 - Clasificación del SCASEST, ya definidos previamente.
 - Angina inestable.
 - Infarto agudo de miocardio sin elevación del ST.
 - Clasificación de la angina:
 - Angina de esfuerzo inicial: Intensidad III de la CCSC e inicio de la clínica en los dos últimos meses.

- Angina de esfuerzo progresiva: Aceleración reciente de la angina con una historia anginosa de más de dos meses.
- Angina de reposo inicial: Angina de reposo de aparición en los dos últimos meses.
- Angina de reposo progresiva: Angina de reposo en pacientes con una historia anginosa de más de dos meses.
- Clasificación de Braunwald:
 - IB: Angina de esfuerzo, inicial o progresiva.
 - IIIB: Angina de reposo, con episodio en las últimas 48 horas.
- Presentación de la angina con o sin fármacos antianginosos.
- Duración del episodio anginoso expresado en minutos. La angina prolongada queda definida como el episodio de dolor torácico o equivalente con una duración superior o igual a 20 minutos.

2.2 Exploración física.

- Frecuencia cardíaca.
- Presión arterial sistólica.
- Presión arterial diastólica.
- Auscultación de galope ventricular (S3).
- Clase Killip del paciente en el momento del ingreso:
 - Clase I: ausencia de estertores pulmonares y de S3
 - Clase II: estertores sobre el 50% o menos de campos pulmonares o presencia de S3.
 - Clase III: estertores en más del 50% de los campos pulmonares.
 - Clase IV: shock cardiogénico, definido como hipotensión (tensión arterial sistólica de menos de 90 mmHg durante al menos 30 minutos, o necesidad de emplear medidas de apoyo para mantener la tensión arterial mayor o igual a 90 mmHg) e hipoperfusión distal. Los criterios hemodinámicos son un índice cardíaco de menor de 2.2 l/min/m² y presión capilar pulmonar de al menos 15 mmHg.

2.3 Electrocardiograma.

Se realizó un electrocardiograma convencional de 12 derivaciones en el momento del ingreso. Quedaron excluidos del análisis los trazados electrocardiográficos con imposibilidad de interpretar la repolarización por: marcapasos, hipertrofia ventricular izquierda, fármacos... Se analizó el ritmo, conducción intraventricular, alteraciones de la repolarización, presencia de ondas Q de necrosis, localización de las alteraciones de la repolarización y magnitud de dichas alteraciones.

1. Ritmo:
 - Sinusal.
 - Fibrilación auricular.
 - Estimulado por marcapasos.
 - Otros.
2. Conducción intraventricular.
 - Normal.
 - Hemibloqueo anterior y hemibloqueo posterior.
 - Bloqueo completo de rama derecha.
 - Bloqueo completo de rama izquierda.
 - Otros.
3. Alteraciones de la repolarización:
 - Depresión del segmento ST de al menos 0.5 mm en dos o más derivaciones contiguas.
 - Elevación transitoria del segmento ST mayor o igual a 1 mm en dos o más derivaciones contiguas.
 - Inversión de la onda T de al menos 1 mm en dos o más derivaciones contiguas.
4. Presencia de onda Q de necrosis:

Ondas Q de más de 0.03 mseg o más de 1 mm de profundidad en dos derivaciones contiguas.
5. Localización de las alteraciones de la repolarización:
 - Derivaciones inferiores: II, III, aVF.
 - Derivaciones anteriores: V1 a V4.
 - Derivaciones laterales: I, aVL, V5 a V6.

6. Magnitud de dichas alteraciones:

- Número total de derivaciones que presentan alteración de la repolarización.
- Sumatorio total del ascenso o descenso del segmento ST en todas las derivaciones expresado en milímetros.

2.4 Tratamiento farmacológico intrahospitalario.

Todos los pacientes fueron manejados por Cardiólogos de nuestro hospital, siguiendo una pauta de tratamiento farmacológico óptimo y guiado según las pautas y recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología.

Se analizó la administración intrahospitalaria de: nitratos, nitroglicerina intravenosa, betabloqueantes, antagonistas del calcio, triple asociación antianginosa (nitratos + betabloqueantes + antagonistas del calcio), IECAS, antiagregantes plaquetarios, heparina (no fraccionada o de bajo peso molecular), dicumarínicos, diuréticos, estatinas, digoxina y antiarrítmicos.

2.5 Analítica.

- Inicial: CPK, CPK-MB, fibrinógeno, glucemia y creatinina.
- 12 horas: CPK y CPK-MB.
- 24 Horas tras ingreso: CPK, CPK-MB, fibrinógeno, glucemia, creatinina, colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos.

La cuantificación del fibrinógeno se realizó mediante turbidimetría.

- La Insuficiencia renal se definió como filtración glomerular <30 ml/min/1.73m² en la analítica inicial según el algoritmo de Levey¹⁹⁶.

2.6 Pruebas no invasivas de provocación de isquemia.

La indicación de realizar una prueba de provocación de isquemia quedó exclusivamente marcada por el cardiólogo clínico responsable del paciente.

Hemos estudiado el tipo de prueba realizada, así como el resultado. En caso de realizar una prueba de esfuerzo, el resultado fue definido como:

- positiva: presencia de molestias de características anginosas y desviación del ST mayor o igual a 1mm (horizontal o descendente) y/o

desviación del segmento ST mayor o igual a 2mm incluso en ausencia de angina.

-negativa: Sin datos de isquemia.

Si el paciente realizó otro tipo de prueba (prueba de ejercicio con talio o MIBI, ecocardiografía de estrés o estudios radioisotópicos) el resultado fue positivo cuando se definió un área de isquemia reversible.

2.7 Coronariografía: árbol coronario.

La indicación de realizar coronariografía quedó exclusivamente marcada por el cardiólogo clínico responsable del paciente. No obstante, estas indicaciones se resumen en: Angina refractaria, inestabilidad hemodinámica, aparición en el ECG de signos de isquemia aguda persistente, angina recurrente, isquemia severa en la prueba de estrés y disfunción ventricular.

Las variables analizadas fueron:

- Función ventricular izquierda, calculada con ventriculografía y definida como:
 - Buena: Fracción de eyección $\geq 50\%$.
 - Regular: Fracción de eyección entre 40 y 49%.
 - Mala: Fracción de eyección $< 40\%$.
- Descripción del árbol coronario, especificando:
 - número de lesiones coronarias significativas ($>50\%$).
 - localización de lesiones coronarias significativas.

2.8 Revascularización coronaria.

La revascularización coronaria fue considerada como un procedimiento terapéutico electivo, por lo que no fue analizado como un evento adverso. Se analizó el tipo de revascularización realizada y el momento en el que se efectuó.

2.9 Tratamiento farmacológico al alta.

Se analizó el tratamiento farmacológico pautado en el informe de alta: nitratos, betabloqueantes, antagonistas del calcio, IECAS, antiagregantes plaquetarios, dicumarínicos, diuréticos, estatinas, digoxina y antiarrítmicos.

3. SEGUIMIENTO

Se llevó a cabo un seguimiento clínico de 50 meses. Los datos del seguimiento de los pacientes después del alta se obtuvieron mediante visitas a consultas externas de cardiología, revisión de historias clínicas y contacto telefónico.

4. EVENTOS ADVERSOS

4.1 Eventos adversos intrahospitalarios.

Durante el ingreso hospitalario, se realizó un electrocardiograma y extracción seriada de enzimas cardíacas ante la recurrencia de los episodios anginosos. Los eventos adversos considerados fueron los siguientes:

1. Angina recurrente: Se consideró angina recurrente a la presencia de dolor isquémico, de características anginosas, sin necesidad de cambios en el electrocardiograma.
2. Angina refractaria: Se consideró angina refractaria a la recidiva del dolor con descenso o elevación transitoria del segmento ST $\geq 0.5\text{mm}$ o $\geq 1\text{mm}$ respectivamente, o inversión o pseudonormalización de las ondas T en dos o más derivaciones contiguas, en pacientes bajo tratamiento médico óptimo. El dolor tenía que presentar además una de las tres siguientes características: dolor anginoso prolongado, dos o más crisis de dolor en menos de 12 horas o recidiva del dolor bajo tratamiento con nitroglicerina intravenosa.
3. Arritmias ventriculares: Taquicardia o fibrilación ventricular que requieren cardioversión o antiarrítmicos intravenosos.
4. Infarto agudo de miocardio: Se diagnosticó ante una elevación de la CK-MB de más de dos veces el límite máximo de la normalidad que se verificaba pasadas las primeras 12 horas del ingreso.
5. Muerte de causa cardíaca: Muerte cardíaca súbita, muerte tras infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o arritmia cardíaca.
6. Evento combinado de muerte cardíaca o infarto agudo de miocardio.

El evento adverso isquémico principal fue el combinado de muerte de causa cardíaca o infarto, mientras que los eventos secundarios fueron muerte cardíaca e infarto agudo de miocardio.

4.2 Eventos adversos durante el seguimiento.

Los eventos adversos considerados durante el seguimiento fueron los siguientes:

1. Infarto de miocardio, documentado por elevación diagnóstica de enzimas miocárdicas y/o aparición de nuevas ondas Q en el ECG.
2. Muerte de causa cardíaca: Muerte cardíaca súbita, muerte tras infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o arritmia cardíaca.
3. Evento combinado de muerte cardíaca o infarto agudo de miocardio.
4. Reingreso hospitalario por enfermedad coronaria. Este evento se registró durante el primer año de seguimiento.

El evento adverso isquémico principal fue el combinado de muerte de causa cardíaca o infarto, mientras que los eventos secundarios fueron muerte cardíaca e infarto agudo de miocardio.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estudio prospectivo observacional realizado a partir de un grupo consecutivo y no seleccionado de pacientes con diagnóstico definitivo de síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables consideradas, expresando el resultado de las variables cualitativas como porcentajes y el de las variables continuas como media \pm desviación estándar.

Se realizó un análisis comparativo de la población estudiada en base a la edad, sexo, diagnóstico final de angina inestable o infarto sin elevación del segmento ST y diabetes.

5.1 Eventos intrahospitalarios.

Durante el periodo intrahospitalario, se consideró como evento adverso principal el combinado de muerte cardíaca o infarto agudo de miocardio. Se analizó, así mismo, cada uno de ellos por separado como eventos secundarios.

-Estudio descriptivo: Se analizó la incidencia de angina recurrente, angina refractaria, arritmias ventriculares y revascularización coronaria.

-Análisis univariado: La asociación de las variables consideradas con la aparición de los eventos adversos (principal y secundarios), se realizó mediante un análisis de la varianza para las variables cuantitativas y mediante el test de la χ^2 para las variables cualitativas. Se utilizó el test de Fisher para grupos pequeños (cuando la frecuencia esperada de una celda era < 5). Las comparaciones a posteriori de las variables cuantitativas con más de dos categorías se realizaron mediante el test de Scheffé. Para aquellos datos con distribución no gaussiana se realizó un análisis no paramétrico mediante el test de Kruskal-Wallis. Para valorar el grado de asociación de las variables consideradas con los eventos adversos, se realizó una regresión logística univariada y se obtuvo las odds ratio, sus intervalos de confianza -95%- y el grado de significación. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

La edad fue convertida en una variable discreta binaria con un punto de corte de 70 años, el cual fue escogido por criterios clínicos.

Se realizó un análisis comparativo de las diferentes variables de alteración de la repolarización en el electrocardiograma: repolarización normal, cambios de la onda T, descenso del segmento ST, elevación no persistente del segmento ST y bloqueo completo de rama izquierda.

Se calcularon los terciles de fibrinógeno y se estudió la asociación de cada uno de ellos con los eventos considerados. Se realizó también una curva ROC (Receiver Operating Characteristics) para definir qué punto de corte de fibrinógeno tendría la mayor sensibilidad y especificidad para predecir el evento adverso principal.

-Análisis multivariado: Aquellas variables que fueron predictivas del evento combinado con una $p < 0.10$ en el análisis univariado, así como aquéllas que se consideraron clínicamente relevantes fueron introducidas en un modelo de regresión logística multivariada (Forward stepwise, Likelihood ratio). El análisis multivariado se realizó ajustado por edad y sexo, y se realizó exclusivamente para el evento combinado de muerte o infarto de miocardio.

Con una prevalencia teórica de mortalidad global (precoz y a medio plazo) del 10%, se calculó que eran necesarios 385 pacientes, para obtener un error absoluto del 3%, con un nivel de confianza del 95% (cálculo de tamaño muestral para poblaciones infinitas).

5.2 Eventos durante el seguimiento.

-Estudio descriptivo: Se analizó la incidencia de reingreso hospitalario por angina, infarto de miocardio, muerte de causa cardíaca y el evento combinado de muerte cardíaca o infarto al primer año de seguimiento. Durante este período de tiempo también se registró la incidencia de revascularización coronaria.

Los eventos isquémicos analizados con un seguimiento medio de 50 meses fueron la muerte de causa cardíaca, la mortalidad total (por cualquier causa), el infarto agudo de miocardio y el combinado de muerte cardíaca o infarto.

Los pacientes fallecidos durante la estancia hospitalaria fueron excluidos de este análisis.

-Análisis univariado: La probabilidad de supervivencia libre de evento (muerte cardíaca, infarto, evento combinado) al final del seguimiento, se estimó utilizando el método de Kaplan-Meier. Las diferencias entre las curvas de Kaplan-Meier de las variables discretas se analizaron con el test de log-rank. Se realizó una regresión de Cox univariada de cada una de las variables predictoras en relación a cada uno de los eventos referidos, con lo que se obtuvo las respectivas hazard ratios, sus intervalos de confianza 95% y su grado de significación asociado.

-Análisis multivariado: Aquellas variables que fueron predictoras de evento con una $p < 0.10$ en el análisis univariado, así como aquellas que se consideraron clínicamente relevantes fueron introducidas en un modelo de regresión de Cox multivariado (Forward stepwise, Likelihood ratio), considerando como variable a predecir el evento combinado de muerte o infarto.

Todo el análisis estadístico se realizó con el Statistical Package for the Social Science (SPSS) program.

IV. - RESULTADOS

1. PERFIL DEMOGRÁFICO, CLÍNICO Y ELECTROCARDIOGRÁFICO DE LOS PACIENTES.

1.1 Características clínicas.

Un total de 494 pacientes ingresaron con sospecha inicial de angina inestable, de los que 26 fueron diagnosticados finalmente de angina inestable secundaria. Al alta, 53 pacientes (11%) presentaron un diagnóstico de dolor torácico de causa no isquémica. El diagnóstico de los 415 pacientes restantes fue: Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST en 56 (13.5%) y angina inestable definida 359 (86.5%). Estos 415 pacientes con diagnóstico de síndrome coronario definido fueron los incluidos finalmente en el estudio.

El 15% de los pacientes ingresaron en la unidad coronaria y el 85% restante, en sala hospitalaria del Servicio de Cardiología.

Las características basales de los pacientes se describen en la tabla 1. La edad media de los pacientes fue de 65 ± 11 años, 114 mujeres (27.5%) y 301 varones (72.5%).

Destaca la alta prevalencia de factores de riesgo, con un 49% de hipertensos, 53% de dislipémicos, 23.5% de fumadores activos (36% de exfumadores) y 24% de diabéticos. El 4% presentaban insuficiencia renal en base a la determinación analítica inicial.

El 27% de los pacientes tenía antecedentes de cardiopatía isquémica en familiares de primer grado. En relación a enfermedad vascular, destaca la presencia de arteriopatía periférica en un 21%, mientras que el 10% habían tenido un accidente cerebrovascular.

Un total de 248 pacientes (60%) presentaban antecedentes personales de cardiopatía isquémica, 240 (58%) de angina y 144 (35%) de infarto de miocardio. Un 18% de los pacientes habían sido sometidos a revascularización coronaria, el 10% a revascularización percutánea y el 8% restante a cirugía. Alrededor de un cuarto de los pacientes (23%) tenían historia clínica de insuficiencia cardíaca. Del total de los pacientes ingresados, el 58% se encontraban bajo tratamiento antianginoso.

En cuanto a la comorbilidad, destaca que el 17% de los pacientes estaban diagnosticados de enfermedad pulmonar crónica obstructiva.

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes.

	Número	Porcentaje %
Factores de riesgo cardiovascular		
Edad	65±11	Rango: 33-86
Sexo: femenino	114	27.5
Hipertensión	204	49
Fumadores	97	23.5
Exfumadores	149	36
Hipercolesterolemia	219	53
Diabetes	100	24
Hª familiar de cardiopatía isquémica	112	27
Insuficiencia renal	14	4
Antecedentes coronarios		
Angina	240	58
Infarto de miocardio	144	35
Angioplastia	40	10
Cirugía coronaria	34	8
Tratamiento antianginoso previo	240	58
Enfermedad vascular previa		
Arteriopatía periférica	87	21
Accidente cerebrovascular	40	10
Hª de insuficiencia cardíaca	96	23
Comorbilidad		
Enfermedad pulmonar crónica	71	17
Presentación clínica		
Clasificación de Braunwald		
Tipo I: angina progresiva de esfuerzo	98	23.5
Tipo II: angina de reposo >48 horas	0	0
Tipo III: angina de reposo aguda	261	63
Infarto sin elevación del segmento ST	56	13.5
Angina prolongada	206	50
Exploración física al ingreso		
Presión arterial sistólica	142±23	
Presión arterial diastólica	80±14	
Frecuencia cardíaca	74±13	
Grado Killip >I	56	13.5

1.2 Presentación clínica.

El 23.5% de los pacientes ingresados presentó angina progresiva de esfuerzo (tipo IB de la clasificación de Braunwald), mientras que el 63% se manifestaron como angina de reposo con dolor en las últimas 48 horas (tipo IIIB). En 56 pacientes (13.5%) se objetivó elevación enzimática en las primeras 12 horas, por lo que fueron diagnosticados como infarto sin elevación del segmento ST. Por protocolo, no se incluyeron en el estudio pacientes con angina de reposo tipo IIB de Braunwald (sin angina en las últimas 48 horas).

La mitad de los pacientes presentaron un episodio anginoso prolongado y el 13,5% tenían signos de insuficiencia ventricular izquierda.

1.3 Características del electrocardiograma inicial.

En todos los pacientes se realizó un electrocardiograma de doce derivaciones en el momento del ingreso. Las características se resumen en la tabla 2. El 96% de los pacientes se encontraban en ritmo sinusal, el 2% tenían fibrilación auricular permanente y el 2% restante eran portadores de marcapasos. En cuanto a la valoración de los trastornos de la conducción ventricular, el 3.4% presentaban bloqueo de rama derecha, el 3.7% bloqueo de rama izquierda y el 2% bloqueo bifascicular.

En 139 pacientes (33.5%) se objetivó onda Q de necrosis: el 40% de localización anterior, el 45% inferior y el 15% lateroapical. El 30% de los pacientes no presentaron alteraciones de la repolarización secundarias a isquemia miocárdica en el momento del ingreso. El 26% mostraban onda T negativa, el 28% descenso del segmento ST mayor o igual a 1 mm y el 8% elevación transitoria del segmento ST. En 32 pacientes (8%) el electrocardiograma de ingreso no era valorable en cuanto al criterio de isquemia miocárdica: 15 pacientes con bloqueo de rama izquierda, 8 pacientes con estimulación por marcapasos y 9 pacientes con alteraciones muy significativas de la repolarización por crecimiento ventricular o fármacos. La localización de las alteraciones de la repolarización se resume en: 41% lateroapical, 40% anterior y 19% inferior. En conjunto, 259 pacientes (62%) presentaban signos electrocardiográficos de isquemia miocárdica.

TABLA 2. Electrocardiograma en el ingreso.

	Número	Porcentaje
Ritmo		
Sinusal	398	96
Fibrilación Auricular	9	2
Estimulación por Marcapasos	8	2
Trastorno de la conducción intraventricular		
Normal	337	81
Hemibloqueo anterior	33	8
Bloqueo de rama derecha	14	3.4
Bloqueo de rama izquierda	15	3.7
Bloqueo bifascicular	8	2
No valorable	8	2
Ondas Q patológicas	116	28
Alteraciones de la repolarización		
Repolarización normal	124	30
Onda T negativa	110	26
Descenso del segmento ST	117	28
Ascenso transitorio del segmento ST	32	8
No valorable	32	8
Localización alteraciones de la repolarización		
Inferior	50	19
Lateral	106	41
Anterior	103	40

1.4 Datos analíticos.

Las principales determinaciones analíticas se resumen en la siguiente tabla:

TABLA 3. Perfil lipídico, enzimas miocárdicas y fibrinógeno en el ingreso.

Perfil lipídico		Enzimas		Fibrinógeno	
Colesterol	204±43 mg/dl	CK ingreso	136±144 UI/L	Ingreso	349±91 mg/dl
LDL colesterol	135±41 mg/dl	CKMB ingreso	22±36 UI/L	24 horas	360±99 mg/dl
HDL colesterol	48±44 mg/dl	CK máxima	198±283 UI/L	48 horas	363±91 mg/dl
Triglicéridos	172±78 mg/dl	CKMB máxima	31±46 UI/L	Máximo	367±143 mg/dl

1.5 Tratamiento intrahospitalario y procedimientos diagnósticos.

En la tabla 4 se resume el tratamiento administrado durante el ingreso hospitalario. El 92% de los pacientes recibieron tratamiento antiagregante, fundamentalmente aspirina (88%). En cuanto al tratamiento con fármacos antianginosos, el grupo más utilizado fue el de los nitratos: el 62.5% en forma de presentación oral o transdérmica y el 39% en forma de nitroglicerina intravenosa. El 46% recibieron antagonistas del calcio y el 35% betabloqueantes. La triple asociación antianginosa se administró en el 10% de los pacientes. En 196 pacientes (47%) se administró heparina, en 122 (29%) heparina de bajo peso molecular y en 74 (18%) heparina sódica intravenosa en perfusión. Es importante destacar que el 5% de los pacientes estaban con régimen de anticoagulación oral.

En 80 pacientes (19%) se pautó tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, en 54 (13%) diuréticos, en 22 (5%) digoxina y en 17 (4%) amiodarona.

TABLA 4. Medicación administrada durante el ingreso hospitalario.

	Número	Porcentaje
Antiagregantes	382	92
Aspirina	335	88
Betabloqueantes	145	35
Antagonistas del calcio	191	46
Nitratos		
Nitroglicerina intravenosa	160	39
Nitratos orales-transdérmicos	259	62.5
Triple tratamiento antianginoso	40	9.5
Heparina	196	47
Heparina bajo peso molecular	122	29.5
Heparina no fraccionada	74	18
IECAS	80	19
Diuréticos	54	13
Digoxina	22	5
Amiodarona	17	4

Se practicó una prueba de esfuerzo en 149 pacientes (36%). El resultado de la exploración fue positivo en 57 (35.5%). Las dos razones más frecuentes para no realizar una prueba de esfuerzo fueron la inestabilidad clínica y la incapacidad física.

En el 91% de los pacientes se determinó la función ventricular izquierda (por ecocardiografía o ventriculografía), objetivando buena función ventricular izquierda en el 76%, regular función en el 16% y mala función en el 8% restante.

Se realizó coronariografía (tabla 5), según criterio del cardiólogo encargado del paciente, en 196 (47%) de los pacientes. De ellos, 50 pacientes (25.5%) presentaron enfermedad de 1 vaso; 39 (20%), enfermedad de 2 vasos; 51 (26%), de tres vasos; y 18 (9%), enfermedad del tronco común izquierdo. En los 38 pacientes restantes (19.5%), el árbol coronario no mostró lesiones significativas.

En resumen, 371 pacientes (89.5%) presentaron evidencia de isquemia miocárdica en electrocardiograma, prueba de estrés positiva o lesión significativa en al menos una arteria coronaria en la valoración hospitalaria. El 11.5% restante se incluyeron en el estudio por presentar antecedentes documentados de cardiopatía isquémica.

TABLA 5. Resultados de la exploraciones complementarias realizadas durante el ingreso hospitalario.

	Número	Porcentaje
Ergometría	149	36
Positiva	57	35.5
Negativa	92	64.5
Coronariografía	196	47
Sin lesiones significativas	38	19.5
Enfermedad de 1 vaso	50	25.5
Enfermedad de 2 vasos	39	20
Enfermedad de 3 vasos	51	26
Lesión del tronco común izquierdo	18	9
Evidencia de isquemia miocárdica o lesión significativa coronaria.	371	89.5

2. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA EN BASE A LA EDAD, SEXO, INFARTO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST Y DIABETES.

2.1 Edad mayor o igual a 70 años.

En el estudio se incluyeron 415 pacientes, de los que 148 (36%) tenían una edad igual o superior a 70 años. En la tabla 6 se exponen las características clínicas comparativas de los pacientes en función de la edad, dividiendo a éstos en 2 grupos: ancianos (≥ 70 años) y jóvenes (< 70 años). Destaca la mayor proporción de mujeres en los pacientes ancianos. El estudio de los factores de riesgo demuestra un patrón distinto en los pacientes de mayor edad comparados con los más jóvenes, objetivando una mayor proporción de diabetes y sobre todo hipertensión arterial en los ancianos, mientras que los más jóvenes tienen más tasa de dislipemia y tabaquismo.

TABLA 6. Características clínicas en función de la edad de los pacientes.

	Jóvenes	Ancianos	p
Edad (años)	58.6 \pm 8	76 \pm 4.3	
Sexo femenino	22.5%	36.5%	0.002
Factores de riesgo			
Hipertensión	45.3%	54.7%	0.03
Dislipemia	56.6%	46%	0.04
Diabetes	23%	27%	0.2
Fumadores	39.3%	9%	<0.0001
Insuficiencia renal	2.1%	7%	0.02
Antecedentes cardiovasculares			
Angina	51%	70%	<0.0001
Infarto de miocardio	31%	41.2%	0.04
Revascularización	21%	9.5%	0.003
Insuficiencia cardíaca	14.6%	38.5%	<0.0001
Accidente cerebrovascular	6.4%	15.5%	0.002
Isquemia periférica	17.5%	26.4%	0.05
EPOC	12.7%	25%	0.001

Los ancianos tienen una situación cardiovascular previa más desfavorable, con una mayor tasa de angina e infarto previo, historia de insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica e ictus. En contraposición, los pacientes ancianos habían sido revascularizados significativamente menos que los más jóvenes. Por último, y definiendo un subgrupo con un perfil clínico más desfavorable, los pacientes mayores tienen una mayor prevalencia de enfermedad pulmonar crónica y de insuficiencia renal.

La forma de presentación de la angina más frecuente en los ancianos es la prolongada y progresiva (tabla 7). En los pacientes jóvenes es más frecuente la angina de esfuerzo mientras que la incidencia de infartos sin elevación del ST es significativamente mayor en el anciano. El paciente mayor presenta una peor situación clínica al ingreso, observando un 26% de enfermos con insuficiencia cardíaca Killip >I al ingreso. A este peor perfil basal y de presentación de la angina, se suma un electrocardiograma más patológico en el momento del ingreso, con mayor porcentaje de fibrilación auricular y descenso del segmento ST. A su vez, las cifras de fibrinógeno fueron significativamente más elevadas en los ancianos.

TABLA 7. Características clínicas en función de la edad de los pacientes.

	Jóvenes	Ancianos	p
Forma de presentación			
Angina prolongada	43.8%	60.1%	0.001
Angina progresiva	56.3%	75%	0.001
Clasificación			0.02
Angina de esfuerzo	26%	19%	
Angina de reposo	64%	61%	
Infarto sin elevación del ST	10%	20%	
Killip >I al ingreso	5%	26%	<0.001
Electrocardiograma			
Fibrilación auricular	1%	5%	0.05
Normal	36.5%	24%	0.01
Descenso segmento ST	24.7%	34.5%	0.03
Fibrinógeno	354±161	391±100	0.001

Ante los datos expuestos, observamos que los ancianos representan un subgrupo de pacientes con un mayor riesgo y peores indicadores pronósticos. A pesar de ello, el manejo hospitalario fue más conservador. En cuanto al tratamiento farmacológico, fue muy similar en ambos grupos, diferenciándose en mayor uso de betabloqueantes en los jóvenes (42% versus 27.7%; $p=0.02$) y mayor uso de digoxina y diuréticos en los ancianos.

Se realizó prueba de esfuerzo en tan sólo el 12.2% de los ancianos, con un porcentaje alto de resultados positivos (tabla 8). El 32% de los pacientes mayores fueron remitidos a coronariografía, con un perfil de lesiones coronarias más grave. Por último, pese a las diferencias encontradas en los indicadores pronósticos y hallazgos coronariográficos, la tasa de revascularización fue similar en ambos grupos.

TABLA 8. Manejo diagnóstico y revascularización en función de la edad.

	Jóvenes	Ancianos	p
Prueba de esfuerzo	49%	12.2%	<0.0001
Resultado positivo	35.4%	58%	0.05
Coronariografía	55%	32%	<0.001
Coronarias normales	22.3%	10.4%	0.1
Lesión de 3 vasos o TCI	32%	41%	0.2
Revascularización			0.3
Percutánea	15.4%	10.8%	
Cirugía	8%	6.1%	

2.2 Sexo femenino.

El 27% de los pacientes estudiados eran mujeres. Eran significativamente más mayores y presentaban con mayor frecuencia hipertensión arterial, dislipemia y diabetes mientras que tan sólo el 5% eran fumadoras activas. Los antecedentes de angina eran muy similares en ambos grupos, aunque la revascularización era menos frecuente en las mujeres. Los hombres tenían mayor porcentaje de infarto previo, mientras que las mujeres tenían con mayor frecuencia historia de insuficiencia cardíaca (tabla 9).

TABLA 9. Características clínicas basales de los dos subgrupos.

	Mujeres	Hombres	p
N	114(27%)	301(73%)	
Edad (años)	69±10	63±11	0.001
Factores de riesgo			
Hipertensión	67.5%	42.2%	<0.0001
Dislipemia	65.8%	47.8%	0.001
Diabetes	33%	21%	0.01
Fumadores	5%	40%	<0.00001
Insuficiencia renal	3.9%	3.7%	0.9
Antecedentes cardiovasculares			
Angina	61.4%	56.5%	0.35
Infarto de miocardio	24.6%	38.5%	0.008
Revascularización	10.5%	19.3%	0.03
Insuficiencia cardíaca	29%	21%	0.08
Accidente cerebrovascular	11.4%	9%	0.45
Isquemia periférica	19.5%	21%	0.7
Enfermedades concomitantes			
EPOC	8.8%	20.3%	0.006

La forma más frecuente de angina en ambos grupos fue la angina prolongada y de reposo con menos de 48 horas de evolución (tipo IIIB). El porcentaje de angina de esfuerzo e IMSEST también fueron similares, sin embargo existieron diferencias en la presentación del dolor: en las mujeres la angina era con más frecuencia prolongada y progresiva y además se asociaba con mayor frecuencia a clínica de insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso (tabla 10). A este perfil más desfavorable en la presentación de la angina, destaca la mayor incidencia de descenso del segmento ST y el menor porcentaje de electrocardiogramas normales. Los niveles iniciales de fibrinógeno fueron significativamente más altos en las mujeres. El tratamiento médico administrado fue muy similar. Al analizar los procedimientos diagnósticos (tabla 11), destaca que las mujeres realizaron menos pruebas de esfuerzo, mientras que el porcentaje de coronariografías fue similar. En el estudio de las lesiones coronarias llama la atención la mayor frecuencia de coronarias sin lesiones en

las mujeres, pese a tener un perfil de factores de riesgo y un electrocardiograma claramente más patológico. La revascularización coronaria (fundamentalmente la percutánea) fue muy similar en ambos grupos.

TABLA 10. Características clínicas de los pacientes en el momento del ingreso.

	Mujeres	Hombres	p
Forma de presentación			
Angina prolongada	60.5%	45.5%	0.006
Angina progresiva	70%	60%	0.08
Clasificación			0.4
Angina de esfuerzo	19.3%	25.2%	
Angina de reposo	65%	62.1%	
IMSEST	15.8%	12.6%	
Killip >I al ingreso	18.4%	11.6%	0.07
Electrocardiograma			
Fibrilación auricular	2%	2.5%	0.7
Normal	21%	37%	0.05
Descenso segmento ST	44%	22.5%	0.01
Bloqueo de rama izquierda	1.8%	4.5%	0.1
Fibrinógeno	379.5±99	363±156	0.006

TABLA 11. Manejo diagnóstico y revascularización.

	Mujeres	Hombres	p
Prueba de esfuerzo	26.3%	39%	0.02
Resultado positivo	43.3%	37%	0.5
Coronariografía	42%	49.2%	0.2
Coronarias normales	31.3%	15.5%	0.1
Lesión de 3 vasos o TCI	27%	37.8%	0.2
Revascularización			0.3
Percutánea	13.2%	14%	
Cirugía	4.4%	8.3%	

2.3 Infarto sin elevación del segmento ST.

El infarto de miocardio sin elevación del segmento ST quedó definido por la presencia de concentraciones elevadas de creatinina plasmática el doble del límite superior de la normalidad y CPK-MB > 5% registradas en las primeras 12 horas. El 13.5% (n=56) de los pacientes incluidos en el estudio cumplieron criterios de infarto sin elevación del ST.

Al comparar las características basales, factores de riesgo y antecedentes de cardiopatía isquémica de los pacientes con IMSEST respecto a los que presentaron angina inestable (tabla 12), no objetivamos diferencias muy significativas. Tan sólo destaca una mayor edad en los pacientes con IMSEST, mientras que los pacientes con angina inestable, tienen con mayor frecuencia antecedentes de angina previa.

TABLA 12. Características clínicas en función del diagnóstico: AI vs IMSEST.

	Angina Inestable	IMSEST	p
N	359(86.5%)	56(13.5%)	
Edad (años)	64±11	67±12	0.01
Factores de riesgo			
Hipertensión	48.2%	55.4%	0.32
Dislipemia	53.5%	48.2%	0.46
Diabetes	23.7%	28.6%	0.43
Fumadores	28.7%	27.3%	0.83
Insuficiencia renal	3.2%	7.7%	0.11
Antecedentes cardiovasculares			
Angina	61%	32.3%	0.003
Infarto de miocardio	35.1%	38.5%	0.6
Revascularización	17.8%	10.7%	0.18
Insuficiencia cardíaca	23.1%	23.2%	0.99
Accidente cerebrovascular	9.7%	8.9%	0.85
Isquemia periférica	21.7%	14%	0.12
Enfermedades concomitantes			
EPOC	16.7%	19.6%	0.6

Los pacientes con IMSEST manifestaron con mayor frecuencia angina prolongada en el momento del ingreso (tabla 13). También tuvieron mayor porcentaje de descenso del segmento ST en el electrocardiograma inicial, así como una mayor carga isquémica en el sumatorio total del descenso objetivado. Ningún paciente con diagnóstico de IMSEST presentó un electrocardiograma inicial sin alteraciones de la repolarización.

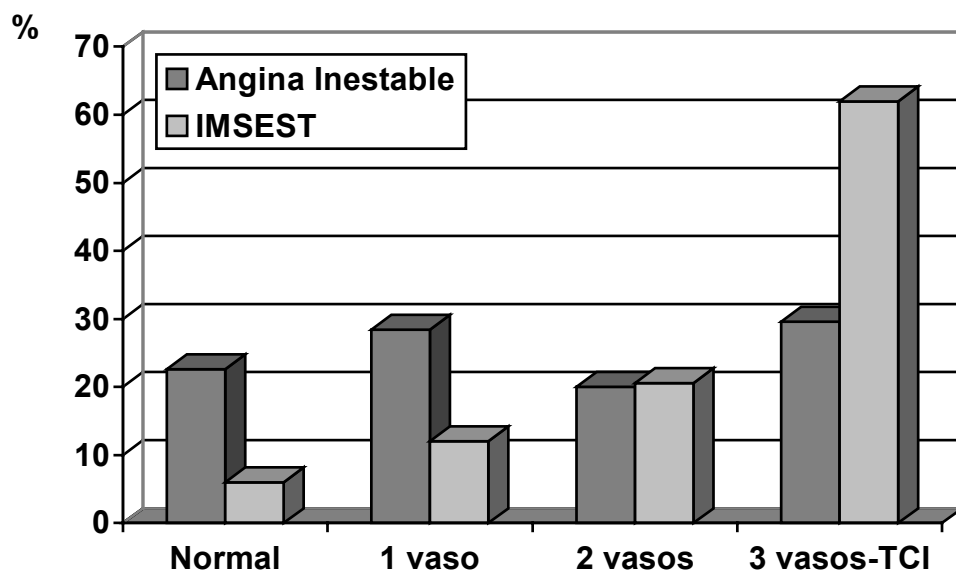
En la valoración analítica, observamos cómo los niveles iniciales de fibrinógeno fueron significativamente más altos en los pacientes con infarto sin elevación del ST.

TABLA 13. Características clínicas en función del diagnóstico: AI vs IMSEST.

	Angina inestable	IMSEST	p
Forma de presentación			
Angina prolongada	45.5%	87%	0.001
Duración de la angina (min)	34±28	68±40	<0.0001
Killip >I al ingreso	12.4%	19.6%	0.1
Electrocardiograma			
Fibrilación auricular	2.2%	1.8%	0.8
Normal	34.5%	0%	0.0001
Descenso segmento ST	22.6%	64.3%	0.0001
Sumatorio descenso ST(mm)	1.7±2.8	4.3±3	0.01
Nº de derivaciones patológicas	3±2	4.5±2	0.3
CK-MB (24 horas)	13±7.2	81.4±66	0.0001
Fibrinógeno	361±147	406±104	0.04

La anatomía coronaria de ambos grupos, muestra diferencias importantes (gráfico 1). De los pacientes con IMSEST sometidos a coronariografía, en tan sólo el 5% se objetivó ausencia de lesiones coronarias (frente al 21% de los pacientes con angina inestable), mientras que en el 61% se diagnosticó de enfermedad coronaria de 3 vasos o tronco principal izquierdo, hallazgo que se manifestó en el 29% de los pacientes con angina inestable. El 28% de los pacientes con IMSEST fueron revascularizados, frente al 19% de los pacientes con angina inestable (p<0.1).

Gráfico 1. Comparación de las lesiones coronarias objetivadas en los pacientes con angina inestable o infarto sin elevación del ST.



2.4 Diabetes.

La diabetes mellitus es un importante factor pronóstico en la mayoría de los estudios publicados, por lo que es importante exponer detalladamente las características diferenciales entre los pacientes diabéticos y no diabéticos.

En nuestro estudio (tabla 14), el 24% de los pacientes eran diabéticos, siendo éstos de mayor edad y con mayor proporción de mujeres. La hipertensión arterial se asoció con más frecuencia al paciente diabético, no presentando diferencias en el resto de factores de riesgo. Por otra parte, los diabéticos presentaban con mayor frecuencia angina previa, historia de insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica e ictus previo. No se objetivaron diferencias en infarto de miocardio y revascularización previa. El paciente diabético presentó con mayor frecuencia angina progresiva, (tabla 15) aunque no se objetivaron diferencias significativas en el tipo de angina ni en el porcentaje de IMSEST. Los diabéticos presentaron una peor situación clínica al ingreso, observando un 22% de enfermos con insuficiencia cardíaca Killip >I al ingreso, además de un electrocardiograma más patológico en el momento del ingreso, con mayor frecuencia de descenso del segmento ST. A su vez, las cifras de fibrinógeno fueron más elevadas en los diabéticos.

TABLA 14. Características clínicas basales de los dos subgrupos.

	Diabéticos	No diabéticos	p
N	100(24%)	310(76%)	
Edad (años)	67±10	64±11	0.01
Sexo femenino	37%	24%	0.01
Factores de riesgo			
Hipertensión	57%	46%	0.05
Dislipemia	50%	53%	0.6
Fumadores	25%	30%	0.4
Insuficiencia renal	4%	3%	0.76
Antecedentes cardiovasculares			
Angina	67%	55%	0.03
Infarto de miocardio	40%	33%	0.2
Revascularización	16%	17%	0.8
Insuficiencia cardíaca	33%	20%	0.007
Accidente cerebrovascular	15%	8%	0.04
Isquemia periférica	37.5%	15%	<0.0001

TABLA 15. Características clínicas de los pacientes en el momento del ingreso.

	Diabéticos	No diabéticos	p
Angina prolongada	53%	49%	0.49
Angina progresiva	74%	58%	0.01
Clasificación			0.52
Angina de esfuerzo	20%	25%	
Angina de reposo	64%	62%	
IMSEST	16%	13%	
Killip >I al ingreso	22%	11%	0.004
Electrocardiograma			
Normal	23%	32%	0.01
Descenso segmento ST	43%	23%	<0.0001
Fibrinógeno	394±108	361±152	<0.001

En cuanto al tratamiento farmacológico (tabla 16), fue muy similar en ambos grupos, diferenciándose en el mayor uso de betabloqueantes en los no diabéticos (35% versus 28%; p=0.02) y mayor uso de heparina en los diabéticos (66% versus 40%; p=0.02).

A pesar de la mayor prevalencia de historia de insuficiencia cardíaca previa y clínica de insuficiencia ventricular izquierda en el momento del ingreso, no existían diferencias significativas en cuanto a la cuantificación de la fracción de eyección ventricular izquierda. El 50% de los pacientes diabéticos fueron remitidos a coronariografía, con un perfil de lesiones coronarias más grave. La tasa de revascularización fue similar en ambos grupos, aunque destaca la mayor tendencia de cirugía de revascularización en los pacientes diabéticos.

TABLA 16. Tratamiento farmacológico, función ventricular, árbol coronario y revascularización en los pacientes en función de la presencia de diabetes.

	Diabéticos	No diabéticos	p
Antiagregantes	95%	92%	0.2
Betabloqueantes	25%	38%	0.02
Triple tratamiento antianginoso	11%	9%	0.5
Heparina	66%	40%	0.02
IECAs	25%	17%	0.09
Función ventricular			0.2
Buena	72%	80%	
Regular	18%	13%	
Mala	10%	7%	
Coronariografía	50%	47%	0.4
Coronarias normales	8%	24%	<0.001
Lesión de 3 vasos o TCI	68%	39%	<0.0001
Revascularización			0.3
Percutánea	14.2%	13%	
Cirugía	11%	6.1%	

3. EVENTOS ADVERSOS ISQUÉMICOS INTRAHOSPITALARIOS.

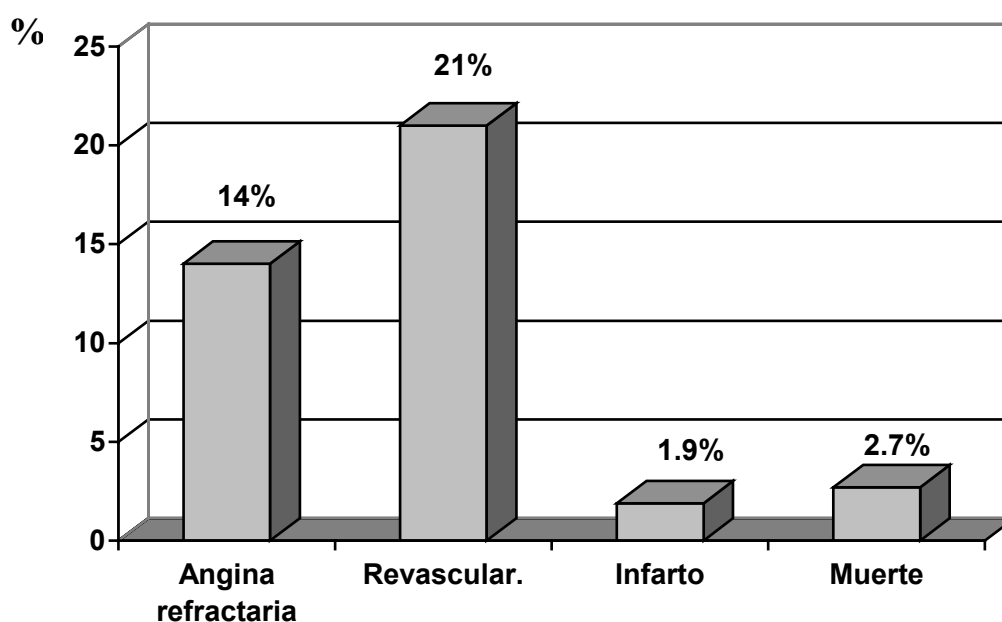
La estancia media fue de 10 ± 6 días. Durante este período, 106 pacientes (26%) presentaron episodios de angina recurrente y 58 pacientes (14%) tuvieron angina refractaria al tratamiento médico. En sólo 2 pacientes se objetivaron arritmias ventriculares graves.

Durante el ingreso hospitalario se realizó intervencionismo coronario percutáneo (ICP) en 57 pacientes y cirugía de revascularización coronaria en 29. En total, el 21% de los pacientes ingresados fueron sometidos a revascularización coronaria durante su ingreso.

Ocho pacientes (1.9%) presentaron infarto de miocardio no fatal, uno de ellos tras cirugía de revascularización coronaria. Once pacientes (2.7%) fallecieron durante el ingreso, de éstos tan solo uno se relacionó con cirugía coronaria (gráfico 2). La incidencia del evento combinado de muerte o infarto fue globalmente del 4.6% (19 pacientes).

En el análisis de la secuencia temporal del evento combinado de muerte o infarto, el 59% de éstos se produce en las primeras 48 horas.

Gráfico 2. Eventos adversos y revascularización intrahospitalaria.



4. VARIABLES PREDICTIVAS DE EVENTOS ADVERSOS ISQUÉMICOS INTRAHOSPITALARIOS.

4.1 Análisis univariado.

En las tablas 17, 18 y 19 se muestran los resultados del análisis univariado, donde se valora la asociación entre los eventos adversos intrahospitalarios (infarto agudo de miocardio, muerte cardíaca y el combinado de ambos) y las distintas variables clínicas, electrocardiográficas y analíticas. Los resultados se ofrecen expresando los porcentajes de eventos en las variables cualitativas y media \pm DE en las variables continuas. Además se muestran la ODDS RATIO, intervalo de confianza del -95%- y nivel de significación.

La edad y el sexo femenino se asociaron de forma significativa a una mayor frecuencia de eventos adversos durante la hospitalización. El infarto sin elevación del ST se relacionó de forma significativa con mayor incidencia de muerte y del evento combinado. En el análisis de la forma de presentación del episodio anginoso, la angina progresiva se asoció a una mayor incidencia del evento combinado al compararla con la angina inicial, aunque al valorar aisladamente la incidencia de infarto y muerte, no se evidenciaron diferencias significativas. La angina prolongada y de reposo presentaron una mayor tendencia a presentar el evento combinado, aunque no se asociaron de forma significativa a ninguna complicación grave intrahospitalaria.

La diabetes y la insuficiencia renal se presentaron como los únicos factores de riesgo significativamente relacionados con la muerte y el evento combinado. La mortalidad hospitalaria fue tres veces más elevada en los diabéticos que en los no diabéticos (6% versus 1.6%; $p=0.03$). El pronóstico es especialmente malo en mujeres diabéticas, presentando una mortalidad del 8.2% durante el ingreso y asociando una mayor tasa de infartos intrahospitalarios (8.1% versus 1.3%; $p<0.05$). En los hombres diabéticos, la tasa de infarto durante el ingreso es sensiblemente superior a los no diabéticos, pero no alcanza significación estadística. Los niveles de glucemia obtenidos en la valoración inicial se asociaron a mayor mortalidad intrahospitalaria.

La hipertensión y la dislipemia no se mostraron como factores de riesgo intrahospitalario. Destacar que los pacientes fumadores presentaron menor mortalidad que los no fumadores, no observándose diferencias en la tasa de infarto intrahospitalario.

Los antecedentes de cardiopatía isquémica; angina, infarto o revascularización previa no se asociaron a un peor pronóstico intrahospitalario, mientras que la historia insuficiencia cardíaca sí se asoció a una mayor incidencia de mortalidad y del evento combinado.

En la valoración clínica inicial del paciente, la presencia de signos de insuficiencia ventricular izquierda Killip > I y una mayor frecuencia cardíaca se asociaron significativamente a mayor incidencia de muerte cardíaca y del evento combinado.

La presencia de cambios electrocardiográficos identificó un subgrupo de pacientes con peor pronóstico, destacando el descenso del segmento ST como una variable con una asociación muy significativa a muerte e infarto de miocardio. La presencia de fibrilación auricular no se asoció a peor pronóstico intrahospitalario. No obstante es importante destacar que tan sólo un 2% de los pacientes presentaba fibrilación auricular en el momento del ingreso.

De los datos analíticos, el fibrinógeno, la glucemia y la CK-MB masa se asociaron muy significativamente a la muerte y al evento combinado de muerte o infarto.

Tabla 17. Eventos adversos intrahospitalarios y variables predictivas.

Infarto agudo de miocardio no fatal			
	Si n=8 (1.9%)	OR(IC95%)	p
Edad ≥70 años	3.4	3(0.7-13)	0.14
Edad <70 años	1.1		
Mujer	3.5	2.7(0.7-11)	0.2
Varón	1.3		
IMSEST	3.6	2.2(0.4-11)	0.3
Angina inestable	1.7		
Angor reposo (IIIB)	2.3	-	0.09
Angor esfuerzo (IB)	0		
Angina prolongada (>20 min.)			
Si	2.4	1.7(0.4-7)	0.5
No	1.4		
Angina progresiva			
Si	2.2	3(0.3-26)	0.4
No	0.7		
Hipertensión			
Si	1.9	1(0.25-4.2)	1
No	2		
Tabaco			
Activo	1	0.3(0.04-3)	0.3
Exfumador	1.3	0.4(0.1-2.3)	0.3
No fumador	3		
Diabetes			
Si	4	3.2(0.8-13)	0.1
No	1.3		
Dislipemia			
Si	1.8	0.9(0.2-3.6)	0.4
No	2		
Isquemia periférica			
Si	1.4	0.6(0.1-0.5)	0.7
No	2.1		
ACV previo			
Si	2.1	-	0.7
No	0		
Infarto previo			
Si	1.4	0.6(0.1-3.1)	0.7
No	2.2		
ICC previa			
Si	2.1	1.1(0.2-5.6)	0.9
No	1.9		

Tabla 17. Eventos adversos intrahospitalarios y variables predictivas.

Infarto agudo de miocardio no fatal			
	Si n=8 (1.9%)	OR(IC95%)	p
ICP previo			
Si	0	-	1
No	2.1		
Cirugía revascularización			
Si	0	-	1
No	2.3		
Revascularización previa			
Si	0	-	0.36
No	2.3		
Insuficiencia renal			
Si	0	-	1
No	2.3		
EPOC			
Si	2	0.7(0.1-5.7)	0.7
No	1.4		
Electrocardiograma			
Cambios ST-T	2.7	3.4(0.4-28)	0.4
No cambios ST-T	0.8		
Descenso ST	6	19(2.3-155)	0.01
No descenso ST	0.3		
Fibrilación Auricular	11.1	7.1(0.8-65)	0.2
Ritmo sinusal	1.7		
Killip >I			
Si	1.8	0.9(0.1-7.6)	0.9
No	1.9		
Frecuencia cardíaca			
Evento si	78.6±11	1.02(0.97-1.07)	0.4
Evento no	75±14		
Fibrinógeno			
Evento si	457±81	1.01(0.99-1.004)	0.09
Evento no	366±97		
CKMB masa			
Evento si	33±21	0.9(0.7-1.2)	0.9
Evento no	31±47		
Glucemia inicial			
Evento si	135±79	1.006(0.99-1.02)	0.3
Evento no	116±50		

Tabla 18. Eventos adversos intrahospitalarios y variables predictivas.

Muerte cardíaca			
	Si n=11 (2.7%)	OR (IC 95%)	p
Edad ≥70 años	5.4	5(1.3-19.3)	0.018
Edad <70 años	1.1		
Mujer	4.4	2.2(0.7-7.5)	0.2
Varón	2		
IMSEST	8.9	5.8(1.7-19.6)	0.009
Angina inestable	1.7		
Angor reposo (IIIB)	1.9	1.9(0.2-16)	0.56
Angor esfuerzo (IB)	1		
Angina prolongada			
Si	3.4	1.8(0.5-6.2)	0.35
No	1.9		
Angina progresiva			
Si	2.7	-	0.09
No	0		
Hipertensión			
Si	3.4	1.8(0.5-6.4)	0.33
No	1.9		
Tabaco			
Activo	0	-	0.06
Exfumador	3	-	
No fumador	3.4		
Diabetes			
Si	6	3.9(1.16-13)	0.03
No	1.6		
Dislipemia			
Si	2.3	0.7(0.2-2.5)	0.62
No	3.1		
Isquemia periférica			
Si	4.1	1.7(0.4-6.6)	0.4
No	2.5		
ACV previo			
Si	2.9	-	0.6
No	0		
Infarto previo			
Si	4.2	2.3(0.7-7.7)	0.2
No	1.8		
ICC previa			
Si	7.3	6.2(1.8-21)	0.004
No	1.3		

Tabla 18. Eventos adversos intrahospitalarios y variables predictivas.

Muerte cardíaca			
	Si n=11 (2.7%)	OR (IC 95%)	p
ICP previo			
Si	2.5	0.94(0.1-7.5)	0.9
No	2.7		
Cirugía revascularización			
Si	2.9	1.12(0.14-9)	0.9
No	2.6		
Revascularización previa			
Si	1.4	0.5(0.06-3.8)	0.7
No	2.9		
Insuficiencia renal			
Si	28.6	28(6.5-120)	0.001
No	1.4		
EPOC			
Si	2.8	1.08(0.2-5.1)	0.9
No	2.6		
Electrocardiograma			
Cambios ST-T	4.2	-	0.02
No cambios ST-T	0		
Descenso ST	7.7	12(2.6-58)	0.001
No descenso ST	0.7		
Fibrilación Auricular	0	-	0.9
Ritmo sinusal	2.7		
Killip >I			
Si	10.7	8.5(2.5-29)	0.001
No	1.4		
Frecuencia cardíaca			
Evento si	88±20	1.06(1.02-1.11)	0.001
Evento no	74±13		
Fibrinógeno			
Evento si	442± 90	1.01(1.003-1.01)	0.002
Evento no	347± 90		
CKMB masa			
Evento si	80± 95	1.01(1-1.002)	0.01
Evento no	20± 32		
Glucemia inicial			
Evento si	174±92	1.01(1.005-1.02)	<0.0001
Evento no	115±48		

Tabla 19. Eventos adversos intrahospitalarios y variables predictivas.

Evento combinado: Muerte cardíaca o Infarto agudo de miocardio no fatal			
	Si n=19 (4.6%)	OR (IC 95%)	p
Edad ≥70 años	8.8	4.2(1.6-11.2)	0.002
Edad <70 años	2.2		
Mujer	7.9	2.5(1.01-6.3)	0.05
Varón	3.3		
IMSEST	12.5	4.13(1.5-10.9)	0.004
Angina inestable	3.3		
Angor reposo (IIIB)	4.2	4.3(0.5-33.4)	0.16
Angor esfuerzo (IB)	1		
Angina prolongada			
Si	5.8	1.8(0.7-4.6)	0.23
No	3.3		
Angina progresiva			
Si	4.9	6.9(0.8-54.1)	0.05
No	0.7		
Hipertensión			
Si	5.4	1.4(0.6-3.7)	0.43
No	3.8		
Tabaco			
Activo	1	0.2(0.2-1.3)	0.08
Exfumador	4.7	0.8(0.3-2.1)	0.6
No fumador	6		
Diabetes			
Si	10	3.7(1.5-9.4)	0.003
No	2.9		
Dislipemia			
Si	4.1	0.8(0.32-2)	0.63
No	5.1		
Isquemia periférica			
Si	5.4	1.2(0.3-3.8)	0.76
No	4.6		
ACV previo			
Si	5.1	-	0.14
No	0		
Infarto previo			
Si	5.6	1.4(0.5-3.5)	0.49
No	4.1		
ICC previa			
Si	9.4	3.2(1.3-8.1)	0.01
No	3.1		

Tabla 19. Eventos adversos intrahospitalarios y variables predictivas.

Evento combinado: Muerte cardíaca o Infarto agudo de miocardio no fatal			
	Si n=19 (4.6%)	OR (IC 95%)	p
ICP previo			
Si	2.5	0.5(0.06-3.9)	0.5
No	4.8		
Cirugía revascularización			
Si	2.9	0.6(0.08-4.7)	0.6
No	4.7		
Revascularización previa			
Si	1.4	0.26(0.03-2)	0.1
No	5.2		
Insuficiencia renal			
Si	28.6	10.5(2.9-38)	0.0001
No	3.7		
EPOC			
Si	4.2	0.9(0.26-3.2)	0.9
No	4.7		
Electrocardiograma			
Cambios ST-T	6.9	9.2(1.2-69.5)	0.01
No cambios ST-T	0.8		
Descenso ST	13.7	15.6(4.4-54)	0.00001
No descenso ST	1		
Fibrilación Auricular	11.1	2.7(0.32-22.7)	0.36
Ritmo sinusal	4.4		
Killip > I			
Si	12.5	4.1(1.5-11)	0.002
No	3.3		
Frecuencia cardíaca			
Evento si	84±17	1.05(1.02-1.08)	0.002
Evento no	74±13		
Fibrinógeno			
Evento si	461± 83	1.02(1.001-1.01)	0.001
Evento no	363±94		
CKMB masa			
Evento si	57±24	1.01(1.001-1.02)	0.01
Evento no	20± 32		
Glucemia inicial			
Evento si	156±86	1.01(1.003-1.02)	<0.001
Evento no	114±47		

4.1.1 Análisis comparativo de los patrones de repolarización del ECG inicial.

A pesar de que en el análisis univariado anterior hemos estudiado las variables electrocardiográficas en base a las alteraciones del segmento ST - onda T conjuntamente y a la presencia o no de descenso del segmento ST, creemos que es importante analizar los eventos intrahospitalarios acontecidos en función de los cinco patrones de repolarización electrocardiográficos estudiados: normal, inversión de la onda T, ascenso transitorio del segmento ST, descenso del segmento ST y bloqueo de rama izquierda (BRI). Hemos comparado estos patrones en función de variables clínicas, analíticas y angiográficas (tabla 20). Destaca cómo la presencia de descenso del segmento ST y el BRI se asocian a un perfil clínico de mayor riesgo.

Tabla 20. Análisis comparativo de los patrones de repolarización en el ECG.

	Total n=415	Normal n=124	Onda T n=110	↓ ST n=117	↑ST n=32	BRI n=32	p
Edad ≥70	36%	25%	32%	43.6%	37.5%	47%	0.001
IMSEST	13.5%	0%	7.3%	31%	37.5%	0%	0.001
Diabetes	24%	19%	19.3%	37%	22%	27%	0.01
HTA	49%	43%	44.5%	57.3%	47%	60%	ns
Killip>1	13.5%	4%	12%	20.5%	12.5%	33%	0.001
Fibrinóg↑	34%	26.1%	28%	48%	24%	42%	0.01
Mala FVI	8%	3%	9%	10%	11%	42%	0.001
Lesiones coronarias							
Normal	19.5%	27%	26%	11.6%	13.6%	17%	0.01
1 vaso	25.5%	34.1%	27.8%	16%	41%	0%	0.1
2 vasos	20%	17.1%	17%	22%	18%	33%	ns
3 vasos-TCI	35%	20%	29.6%	52%	27%	50%	0.001
Revasculariz.	21%	17%	19%	32%	41%	14%	0.05

↓ ST= Descenso del segmento ST. ↑ST= Ascenso transitorio del segmento ST.

Fibrinóg.↑= fibrinógeno ≥ 385mg/dl. Revasculariz.= Revascularización al ingreso.

Los pacientes sometidos a coronariografía con electrocardiograma normal o alteraciones de la onda T tienen una distribución de lesiones muy similares, destacando que aproximadamente en un cuarto de éstos, no se objetivan lesiones coronarias significativas. En los pacientes con alteración del segmento ST, la probabilidad de presentar lesiones coronarias es muy alta, aunque el perfil de riesgo es muy diferente. La elevación transitoria se asocia fundamentalmente con lesiones significativas de un vaso, mientras que en el descenso del segmento ST el porcentaje de lesiones de tres vasos y tronco común izquierdo es del 52%, similar al que objetivamos en el BRI.

La asociación de eventos isquémicos intrahospitalarios y los patrones de repolarización electrocardiográficos se resumen en los gráficos 3 y 4. Las alteraciones del segmento ST y el BRI se asocian significativamente a complicaciones isquémicas durante el ingreso (gráfico 3). No obstante, tan sólo el descenso del segmento ST se asocia a muerte e infarto agudo de miocardio intrahospitalario (gráfico 4).

Gráfico 3. Alteraciones de la repolarización en el electrocardiograma inicial y eventos isquémicos intrahospitalarios (muerte, infarto y angina refractaria).

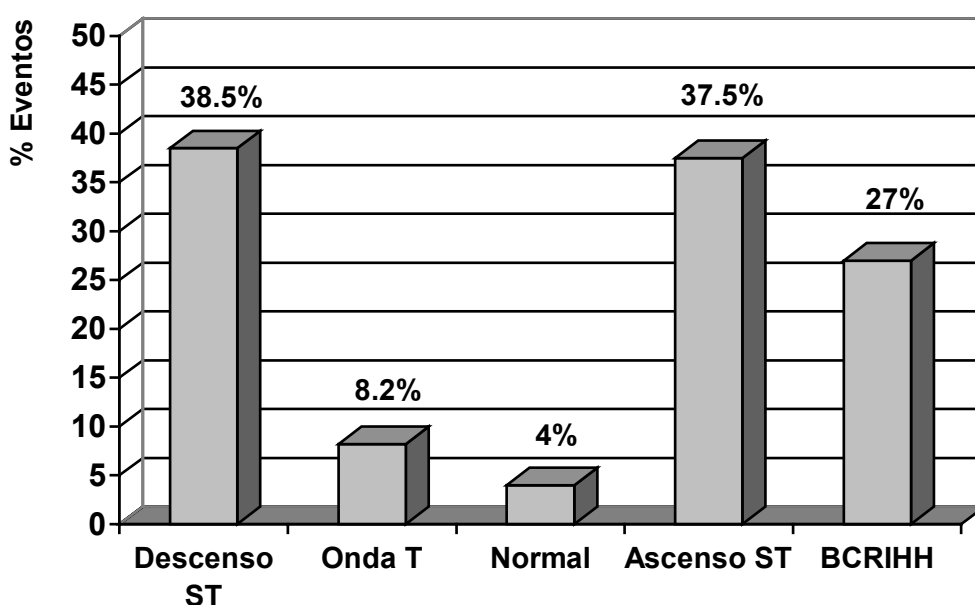
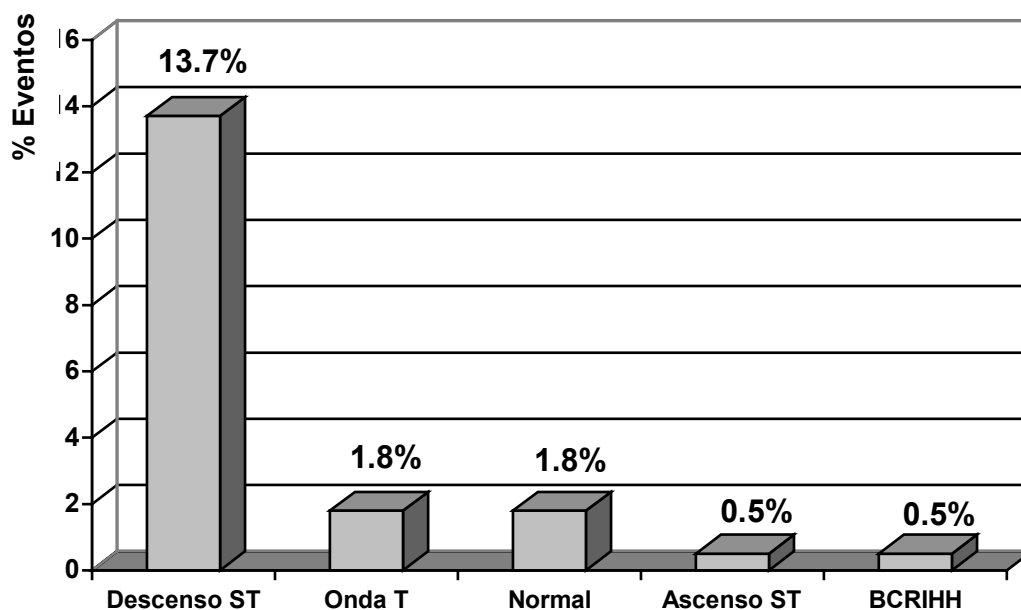


Gráfico 4. Alteraciones de la repolarización en el electrocardiograma de ingreso y evento isquémico principal intrahospitalario (combinado de muerte o infarto).



4.1.2 Análisis de los niveles de fibrinógeno.

Dada la distribución sesgada hacia la derecha en los valores de fibrinógeno (distribución no gaussiana), consideramos apropiado dividir la muestra en terciles y valorar los episodios en cada uno de los estratos así definidos (tabla 21). Los puntos de corte fueron <315 mg/dl (tercil inferior), entre 315 y 384 mg/dl (tercil medio) y ≥ 385 mg/dl (tercil superior).

Tabla 21. Terciles de fibrinógeno y eventos intrahospitalarios.

	Infarto de miocardio	Muerte cardíaca	Muerte o infarto
Tercil Inferior	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Tercil Medio	2 (2%)	1 (1%)	3 (3%)
Tercil Superior	5 (4.3%)	8 (7%)	13 (11.2%)
	p=0.03	p=0.001	<0.0001

Realizamos el análisis de las curvas ROC (gráfico 5) para determinar qué valor de fibrinógeno tiene la mayor sensibilidad y especificidad para predecir el evento combinado de muerte o infarto intrahospitalario. Con dicho punto de corte, dicotomizamos la muestra en dos grupos y pasamos a considerar al fibrinógeno como una variable discreta.

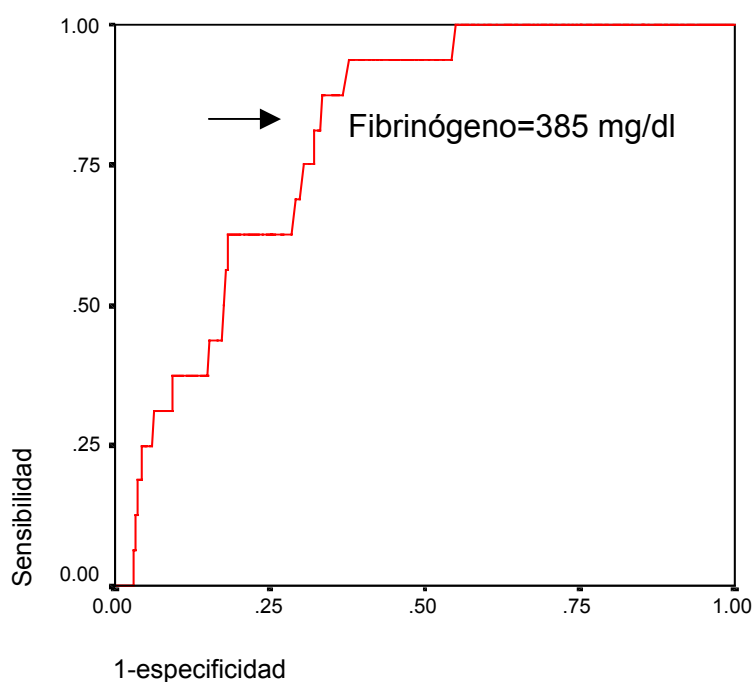


Gráfico 5. Un valor de fibrinógeno de 385 mg/dl presentaba una sensibilidad de 80% y especificidad de 70% para predecir el evento. El área bajo de la curva fue de 0.80 (IC 95%: 0.72-0.88: $p < 0.0001$), reflejando una buena capacidad discriminadora para muerte e infarto.

Al comparar los resultados de la coronariografía en base a los niveles de fibrinógeno (tabla 22) , observamos que no existen diferencias significativas.

Tabla 22. Comparación de lesiones coronarias y niveles de fibrinógeno.

	Normal	Lesión 1 vaso	Lesión 2 vasos	Lesión 3 vasos	Lesión TCI
Fibrinógeno <385	22%	27%	18%	26%	7%
Fibrinógeno ≥385	15%	22.5%	21%	34%	7.5%

TCI: Tronco común izquierdo

4.2 Análisis multivariado. Identificación de las variables predictivas del evento combinado de infarto agudo de miocardio o muerte cardíaca intrahospitalaria.

Se realizó una regresión logística, incluyendo aquellas variables que resultaron predictivas del evento combinado intrahospitalario (muerte o infarto no fatal) o que presentaban un nivel de significación menor o igual a 0.1 en el análisis univariado previo. También se incluyeron las variables que se consideraron clínicamente relevantes.

Las variables incluidas fueron: edad ≥ 70 años, sexo, clasificación de la angina (IB y IIIB), IMSEST, angina progresiva, tabaco, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca previa, ACV previo, revascularización previa, insuficiencia renal, descenso del segmento ST, grado Killip >1 , fibrinógeno ≥ 385 mg/dl, frecuencia cardíaca y CKMB.

La edad ≥ 70 años ($p=0.01$), el descenso del segmento ST en el electrocardiograma inicial ($p<0.005$), y los niveles de fibrinógeno en la analítica inicial iguales o superiores a 385 mg/dl ($p=0.009$) fueron predictores independientes (tabla 23) de la aparición del evento combinado de muerte o infarto de miocardio no fatal intrahospitalario.

Tabla 23. Variables predictivas del evento combinado de infarto agudo de miocardio o muerte cardíaca intrahospitalaria. Modelo multivariado.

	OR	IC (95%)	p
Edad ≥ 70 años	4.15	1.25-13.92	0.01
ECG: descenso ST	6.75	1.8-25.32	0.005
Fibrinógeno ≥ 385 mg/dl	7.73	1.66-36.09	0.009

5. EVENTOS ADVERSOS ISQUÉMICOS DURANTE EL SEGUIMIENTO.

Se realizó un seguimiento de 50 meses. De los 404 pacientes que fueron dados de alta, 5 pacientes (1.2%) fueron perdidos en el seguimiento al primer año.

El tratamiento prescrito al alta se resume en: Antiagregantes en el 94%, betabloqueantes en el 35%, nitratos en el 73%, antagonistas del calcio en el 52% e IECAs en el 20%. El 29% de los pacientes recibieron tratamiento con fármacos hipolipemiantes.

5.1 Eventos adversos al año de seguimiento.

Durante el primer año de seguimiento clínico tras el alta hospitalaria, se registraron un total de 23 (5.5%) infartos agudos de miocardio, 30 (7.4%) muertes de causa cardíaca y 41 eventos combinados (10%). Se observó una alta incidencia de reingresos por angina inestable, que se presentó en el 26% de los pacientes. La incidencia conjunta de reingreso hospitalario, muerte cardíaca o infarto de miocardio fue del 30%. Durante este período, treinta y seis pacientes (9%) fueron sometidos a revascularización percutánea y 21 (5.2%) a cirugía coronaria.

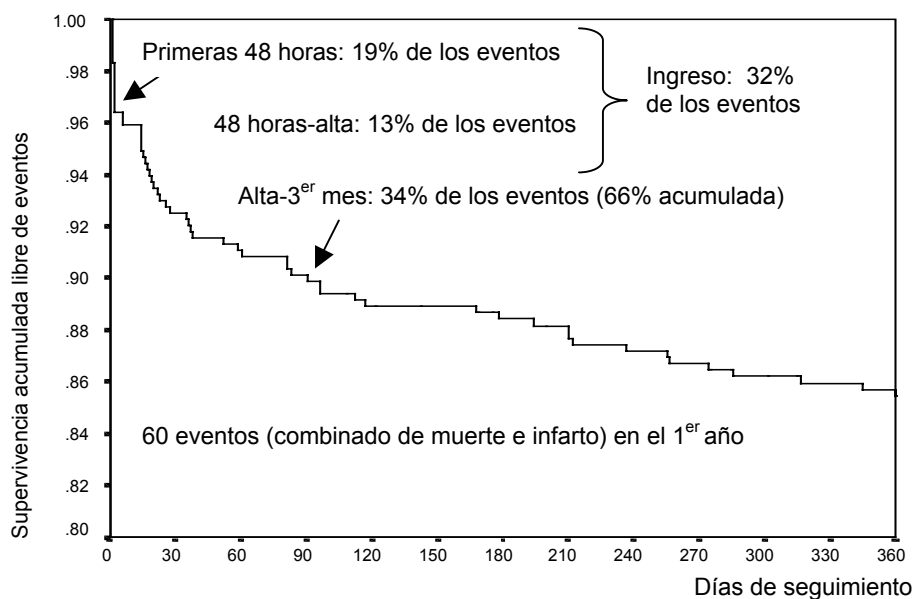
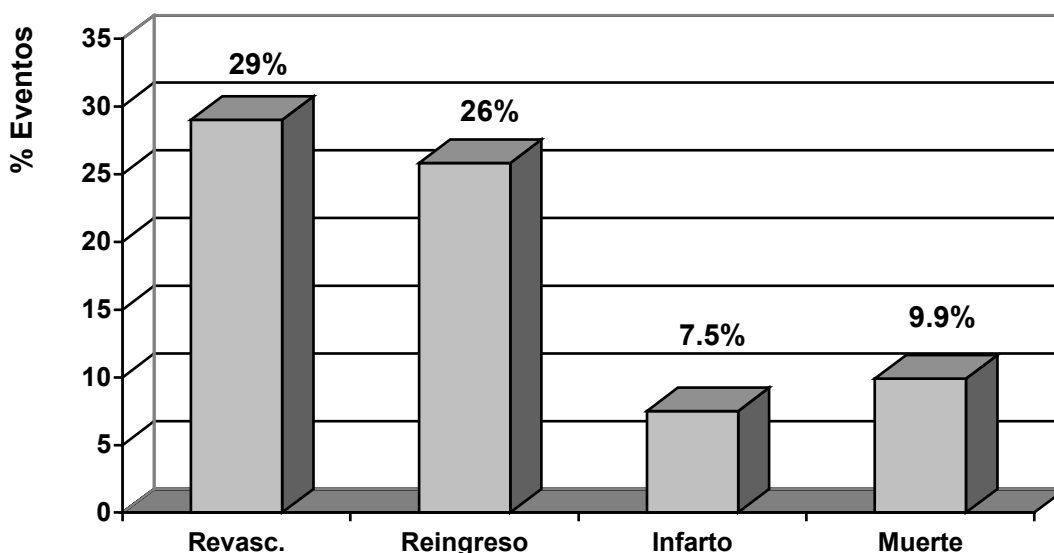


Gráfico 6. Curva de supervivencia libre de muerte cardíaca o infarto al año de seguimiento. Secuencia temporal del evento combinado.

Al analizar globalmente los eventos isquémicos que se produjeron en el primer año de seguimiento, incluyendo el ingreso hospitalario, objetivamos 41 episodios de muerte cardíaca (9.9%), 31 infartos de miocardio no fatales (7.5%) y 60 episodios del combinado de muerte o infarto (14.5%). Si analizamos la secuencia temporal en la que se presenta el evento combinado durante el primer año (gráfico 6), observamos que el 66% de los episodios ocurren en los tres primeros meses, resaltando que el 32% se manifiestan durante el ingreso y el 34% de los eventos restantes ocurren desde el alta hasta el tercer mes de seguimiento.

El 26% de los pacientes fueron reingresados por un nuevo episodio de angina inestable. En total, 120 pacientes fueron sometidos a revascularización coronaria (gráfico 7), lo que representa el 29% de los pacientes: en 93 pacientes (22%) se realizó revascularización coronaria percutánea y en 50 (12%) revascularización quirúrgica. Finalmente, en más de la mitad de los pacientes incluidos en el estudio (n=219 : 53%), se produjo en el seguimiento a un año, algún evento isquémico (muerte cardíaca, infarto o reingreso) o necesidad de revascularización.

Gráfico 7. Eventos adversos totales (incluidos los intrahospitalarios) y revascularización en el seguimiento a un año.

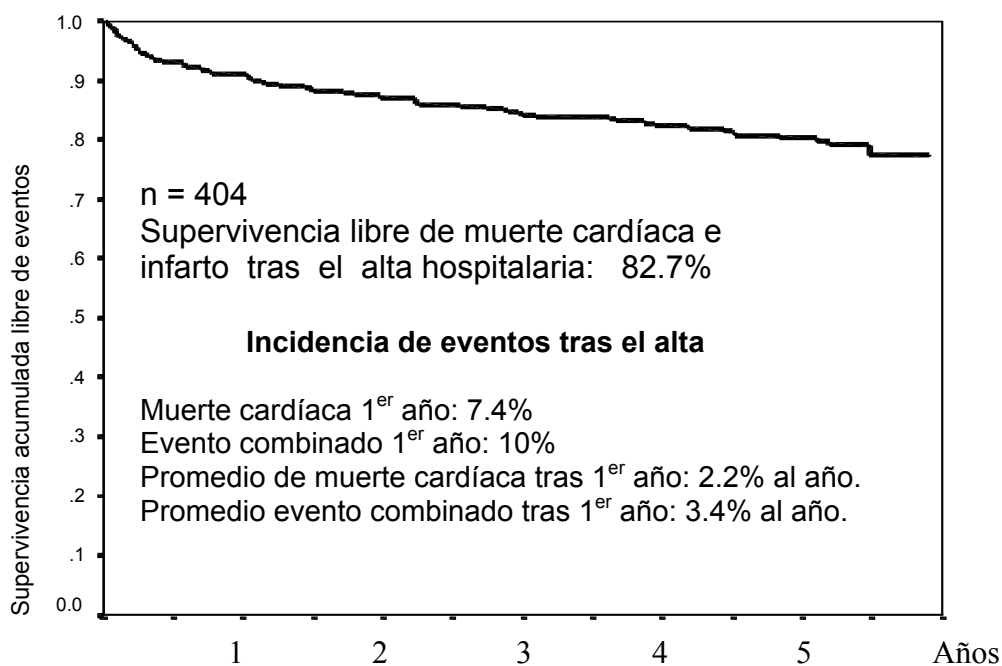


5.2 Eventos adversos durante los 50 meses del seguimiento.

El seguimiento medio fue de 50 meses y se completó en el 91% de los pacientes. En el estudio del período comprendido entre el alta hospitalaria y el final del seguimiento (404 pacientes), se registraron 54 muertes cardíacas (13.6%) y 33 infartos agudo de miocárdio (8.2%). La incidencia de muerte o infarto (70 pacientes) en este período fue del 17.3% (gráfico 8). Además, 12 pacientes fallecieron de causa no cardíaca (7 pacientes por cáncer, 3 pacientes por neumonía y dos pacientes por hemorragia cerebral).

Al analizar los eventos totales desde el ingreso al final del seguimiento, la mortalidad global fue del 19%. La mortalidad de causa cardíaca fue del 16% (65 pacientes), incluyendo 3 pacientes que fallecieron tras cirugía de revascularización coronaria y 1 paciente fallecido tras trasplante cardíaco. Se constataron 10 casos de muerte súbita, lo que representa el 15% del total de las muertes de causa cardíaca. La incidencia de infarto de miocardio no mortal fue del 10% (41 pacientes). En total, el evento combinado de muerte cardíaca o infarto se dió en 89 (21.4%) de los pacientes estudiados.

Gráfico 8: Curva de supervivencia libre de muerte o infarto desde el alta.



6. VARIABLES PREDICTIVAS DE EVENTOS ADVERSOS ISQUÉMICOS A LARGO PLAZO.

6.1 Análisis univariado.

En las tablas 24, 25 y 26 se muestran los resultados del análisis univariado, objetivando la asociación entre los eventos isquémicos a los 50 meses de seguimiento y las distintas variables clínicas, electrocardiográficas y analíticas. Los eventos isquémicos estudiados fueron: muerte de causa cardíaca, infarto agudo de miocardio y el combinado de ambos.

En el estudio de la variables demográficas, la edad se asoció de forma muy significativa a la muerte cardíaca o el evento combinado. No hubo relación entre el sexo del paciente y los eventos.

En cuanto a la forma clínica de presentación, ni la angina prolongada ni el infarto sin elevación del ST se asociaron a un peor pronóstico. Tan sólo la angina progresiva se asoció a un peor pronóstico al compararla con la angina inicial.

El análisis de los factores de riesgo puso de manifiesto que los pacientes diabéticos y con insuficiencia renal, presentaban una mayor incidencia de muerte cardíaca e infarto en el seguimiento. La hipertensión se asoció al evento combinado y a mayor mortalidad en la evolución. La dislipemia no se acompañó a un peor pronóstico. Por último, el estatus de fumador no se relacionó a mayor incidencia de infarto aunque sí se asoció a una menor incidencia de muerte cardíaca.

Al analizar los antecedentes de enfermedad cardiovascular, los pacientes con enfermedad cerebrovascular previa se asociaban de forma muy significativa a una mayor incidencia de muerte e infarto en la evolución. La arteriopatía periférica, la historia de cardiopatía isquémica y de insuficiencia cardíaca, se asociaban a un peor pronóstico, con una mayor incidencia de muerte y del evento combinado en el seguimiento. La revascularización coronaria, valorada globalmente o en sus formas percutánea y quirúrgica, no se asoció a un peor pronóstico. La presentación de signos de insuficiencia ventricular izquierda (Killip grado >I) asociados al episodio anginoso inicial, se asoció con mayor mortalidad en la evolución, pero no con mayor incidencia de infarto.

En el estudio del electrocardiograma, la presencia de fibrilación auricular se relacionó con mayor incidencia de muerte cardíaca. El descenso del segmento ST y la magnitud de ese descenso se asociaron de forma muy significativa a mayor incidencia de muerte e infarto en la evolución.

Los niveles de fibrinógeno elevados (niveles iguales o superiores a 385 mg/dl), identificaron a un subgrupo de pacientes con una incidencia muy alta de muerte e infarto en la evolución.

Por último, hemos analizado el valor de la función ventricular izquierda y la prueba de esfuerzo realizada previa al alta. Estas variables no fueron incluidas en el estudio multivariado debido a que no se obtuvieron en el momento del ingreso y por tanto no estaban incluidas en el objetivo del estudio.

Una función ventricular izquierda menor al 40% se asoció de forma muy significativa a la aparición de infarto, muerte cardíaca y evento combinado en la evolución (5.6; IC:3.1-10.13: $p < 0.00001$).

Los pacientes con una prueba de esfuerzo positiva, presentaron mayor incidencia del evento combinado de muerte o infarto (3.10; IC:1.03-9.26: $p = 0.04$).

Tabla 24. Variables predictivas de infarto en el seguimiento.

Infarto de miocardio no fatal			
	HR	IC95%	p
Edad ≥ 70 años	1.5	0.76-3.18	0.2
Sexo femenino	1.08	0.5-2.3	0.8
IMSEST	1.4	0.5-3.6	0.5
Angina progresiva	1.52	0.66-3.5	0.32
Angina prolongada	1.47	0.72-3	0.29
Hipertensión	1.69	0.82-3.5	0.1
Tabaco	0.57	0.23-1.39	0.22
Diabetes	2.56	1.25-5.23	0.009
Dislipemia	0.7	0.35-1.43	0.3
Arteriopatía periférica	1.5	0.6-3.76	0.38
ACV previo	3.08	1.32-7.15	0.009
Infarto previo	1.53	0.75-3.13	0.24
Angina previa	1.69	0.8-3.6	0.17
ICC previa	1.38	0.48-3.98	0.54
ICP previo	1.78	0.68-4.6	0.23
Cirugía revascularización	1.62	0.57-4.62	0.37
Revascularización previa	1.96	0.9-4.25	0.09
Insuficiencia renal	3.93	1.91-16.76	0.001
Electrocardiograma			
Fibrilación auricular	-	-	0.62
Cambios ST-T	1.02	0.47-2.2	0.9
Descenso ST	2.94	1.45-5.96	0.002
Máximo descenso ST (mm)	1.18	1.08-1.3	0.0003
Killip >1	2.12	0.97-4.5	0.06
Fibrinógeno ≥ 385	1.88	1.01-3.98	0.05
Fibrinógeno tertiles:			0.02
<315			
315-384	2.33	1.01-6.7	0.03
≥ 385	2.9	1.03-8.38	0.08
Prueba de esfuerzo positiva	1.69	0.42-6.75	0.46
Función ventricular izquierda <40%	3.40	1.26-9.2	0.01

Tabla 25. Variables predictivas de muerte cardíaca en el seguimiento.

Muerte de causa cardíaca			
	HR	IC95%	p
Edad ≥ 70 años	3.9	2.25-6.8	<0.00001
Sexo femenino	1.2	0.68-2.15	0.5
IMSEST	1.23	0.58-2.6	0.59
Angina progresiva	2.8	1.35-5.8	0.005
Angina prolongada	1.3	0.76-2.22	0.34
Hipertensión	1.94	1.11-3.4	0.01
Tabaco	0.35	0.16-0.77	0.009
Diabetes	3.63	2.13-6.2	<0.00001
Dislipemia	0.84	0.49-1.43	0.52
Arteriopatía periférica	8.5	4.72-15.3	<0.0001
ACV previo	3.3	1.76-6.16	<0.0002
Infarto previo	2.87	1.67-4.92	<0.0001
Angina previa	2.62	1.40-4.89	0.002
ICC previa	6.5	3.77-11.2	<0.0001
ICP previo	0.52	0.16-1.66	0.27
Cirugía revascularización	0.64	0.2-2.07	0.46
Revascularización previa	0.58	0.25-1.36	0.21
Insuficiencia renal	7.24	2.82-18.6	<0.00001
Electrocardiograma			
Fibrilación auricular	3.48	1.08-11.2	0.03
Cambios ST-T	2.07	0.99-4.3	0.05
Descenso ST	2.18	1.27-3.7	0.005
Máximo descenso ST (mm)	1.14	1.06-1.23	0.0006
Killip >1	9.86	5.72-16.99	<0.0001
Fibrinógeno ≥ 385	4.61	2.35-9.04	<0.00001
Fibrinógeno tertiles:			<0.001
<315			
315-384	1.02	0.38-2.72	0.96
≥ 385	4.82	2.22-10.46	0.0001
Prueba de esfuerzo positiva	2.79	0.68-11.7	0.16
Función ventricular izquierda <40%	6.18	3.05-12.54	<0.00001

Tabla 26. Variables predictivas del evento combinado en el seguimiento.

Evento combinado: muerte o infarto no fatal			
	HR	IC95%	p
Edad ≥ 70 años	2.8	1.75-4.4	<0.00001
Sexo femenino	1.2	0.7-1.9	0.47
IMSEST	1.41	0.76-2.6	0.27
Angina progresiva	2.15	1.20-3.85	0.009
Angina prolongada	1.46	0.92-2.32	0.1
Hipertensión	1.9	1.17-3	<0.001
Tabaco	0.41	0.22-0.78	0.007
Diabetes	2.9	1.8-4.6	<0.00001
Dislipemia	0.8	0.5-1.26	0.34
Arteriopatía periférica	4.8	2.9-7.9	<0.0001
ACV previo	3.5	2-5.9	<0.00001
Infarto previo	2.5	1.6-3.99	<0.0001
Angina previa	2.1	1.26-3.45	0.004
ICC previa	4.9	3.1-7.7	<0.00001
ICP previo	1.12	0.5-2.3	0.75
Cirugía revascularización	1.13	0.5-2.5	0.75
Revascularización previa	1.22	0.69-2.15	0.49
Insuficiencia renal	6.1	2.6-14.34	<0.00001
Electrocardiograma			
Fibrilación auricular	2.4	0.7-7.6	0.1
Cambios ST-T	1.9	1.05-3.46	0.03
Descenso ST	2.6	1.6-4.05	<0.0001
Máximo descenso ST (mm)	1.15	1.08-1.23	<0.0001
Killip >1	5.8	3.6-9.4	<0.00001
Fibrinógeno ≥ 385	3.55	2.08-6.05	<0.00001
Fibrinógeno tertiles:			
<315			
315-384	1.66	0.78-3.56	0.18
≥ 385	4.35	2.22-8.5	<0.00001
Prueba de esfuerzo positiva	3.10	1.03-9.26	0.04
Función ventricular izquierda <40%	5.6	3.1-10.13	<0.00001

6.1.1 Curvas de supervivencia.

En los siguientes gráficos, se muestran las curvas de supervivencia libre del evento combinado (muerte cardíaca o infarto agudo de miocardio) en el seguimiento de 50 meses, analizando las variables más significativas y de mayor relevancia clínica.

En el gráfico 9 se representan las curvas de supervivencia en base a la edad y el sexo de los pacientes. En ellas observamos como no existen diferencias en cuanto al pronóstico atendiendo al género de los pacientes. Por su parte, la edad representa lógicamente una variable de mal pronóstico, ligada fundamentalmente a la mortalidad. En las curvas, podemos ver como las diferencias entre los grupos van aumentando durante el seguimiento.

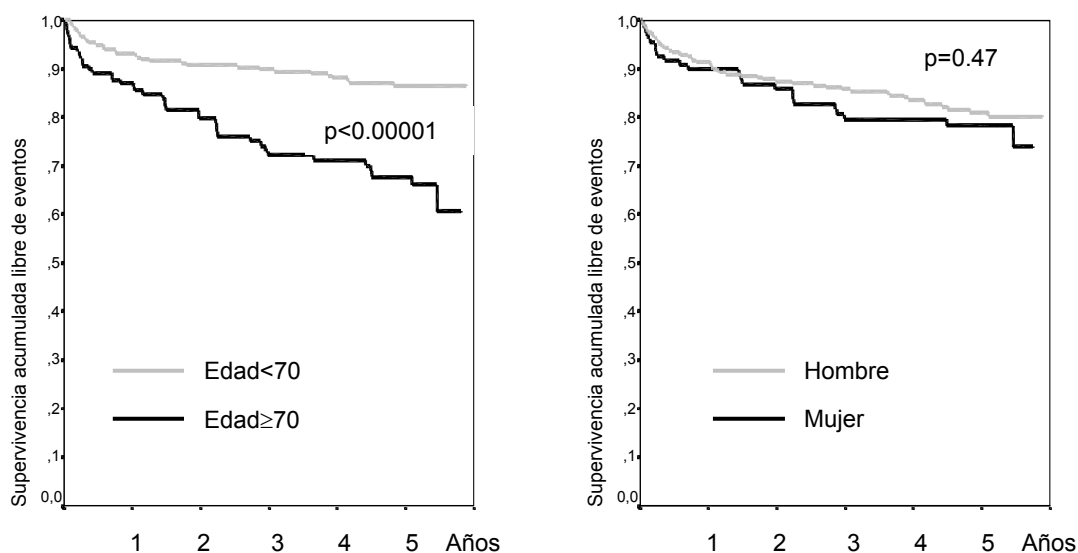


Gráfico 9. Curvas de supervivencia analizadas por edad y sexo.

Al analizar las curvas en base a una clasificación inicial resumida en: angina progresiva de esfuerzo (tipo I de la clasificación de Braunwald), angina de reposo con dolor en las últimas 48 horas (tipo III de la clasificación de Braunwald) e infarto sin elevación del segmento ST, objetivamos como la angina de esfuerzo presenta significativamente un mejor pronóstico, mientras que el infarto sin elevación del segmento ST y la angina de reposo presentan una evolución pronóstica muy similar. Por otra parte, el antecedente de infarto previo identifica un subgrupo de peor pronóstico.

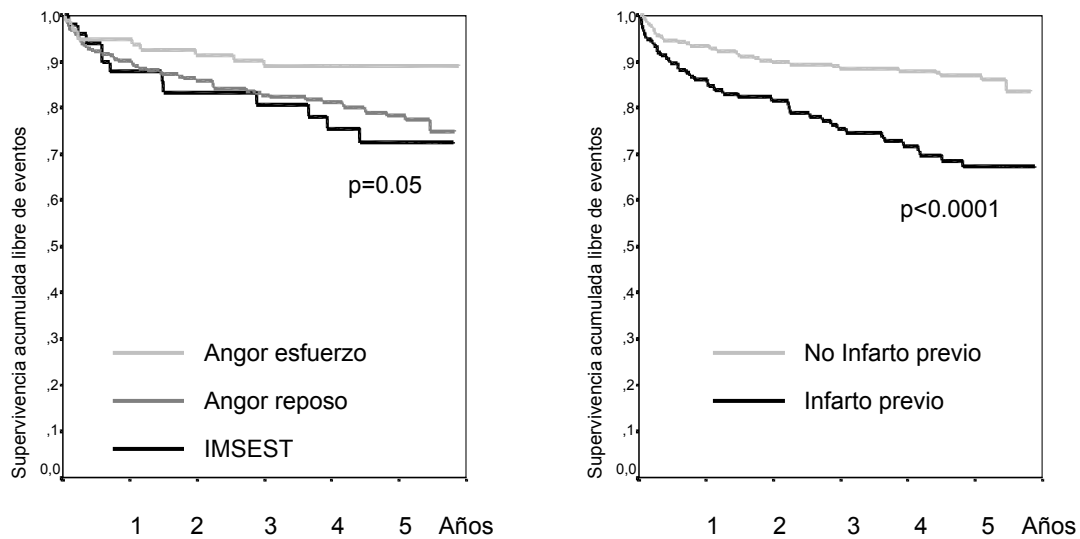


Gráfico 10. Curvas de supervivencia analizadas por clasificación inicial del evento anginoso (angina de esfuerzo, reposo e IMSEST) y por antecedente de infarto previo.

En el estudio de los factores de riesgo cardiovascular (gráfico 11), destaca la diabetes y la hipertensión arterial como variables asociadas a un peor pronóstico. Las diferencias se ponen de manifiesto muy precozmente en la valoración de los pacientes diabéticos, mientras que al estudiar la hipertensión, las diferencias se objetivan a partir del segundo año de seguimiento. En ambos casos, una vez establecidas las diferencias, éstas van aumentando durante el seguimiento. Los fumadores presentaron menor incidencia de muerte cardíaca o infarto en el seguimiento. La hipercolesterolemia no se asoció a peor pronóstico. Al estudiar el subgrupo de pacientes diagnosticados de hipercolesterolemia ($n=213$), se comprobó que el 52% ($n=109$) de éstos fueron dados de alta con estatinas. La valoración de las curvas de supervivencia de los pacientes dislipémicos en base al tratamiento con estatinas (gráfico 12), puso de manifiesto que los pacientes que tomaban estatinas presentaron un mejor pronóstico. Las diferencias comenzaron a manifestarse a partir del año y medio del alta, alcanzando significación estadística al final del seguimiento ($p=0.02$).

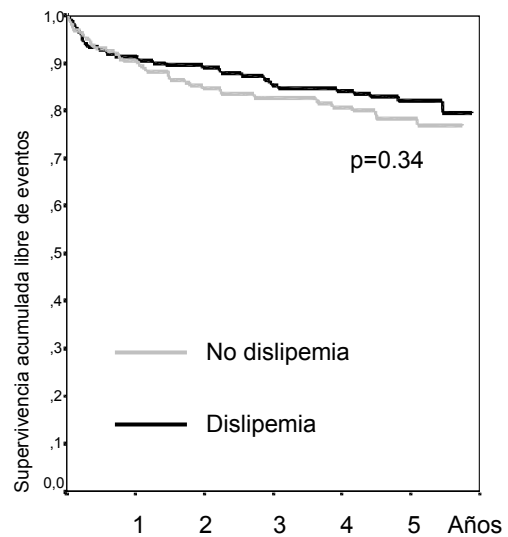
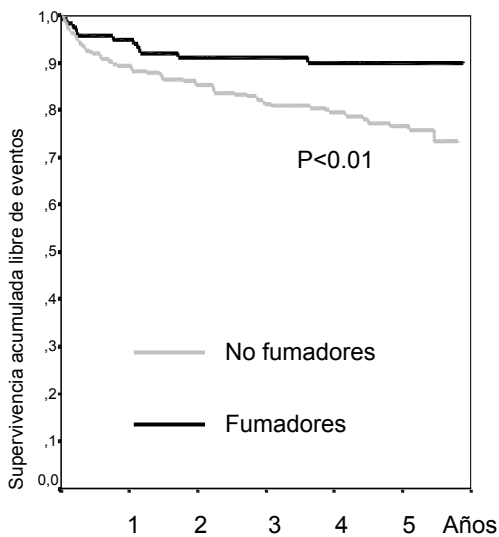
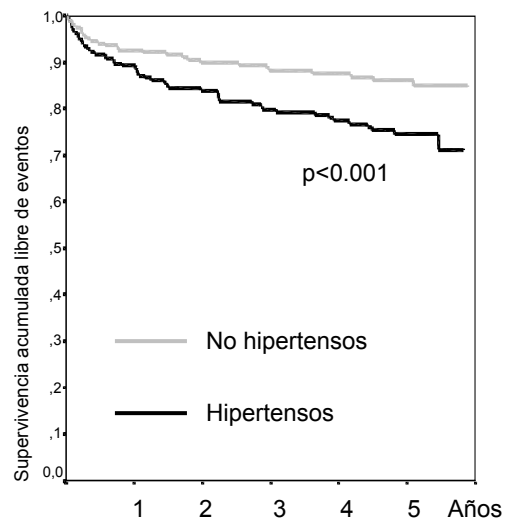
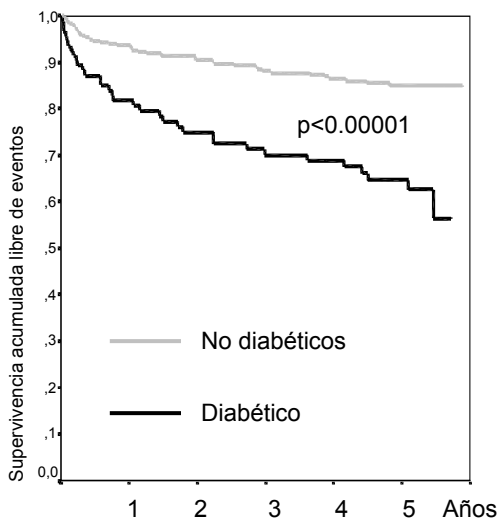


Gráfico 11. Curvas de supervivencia analizadas por factores de riesgo.

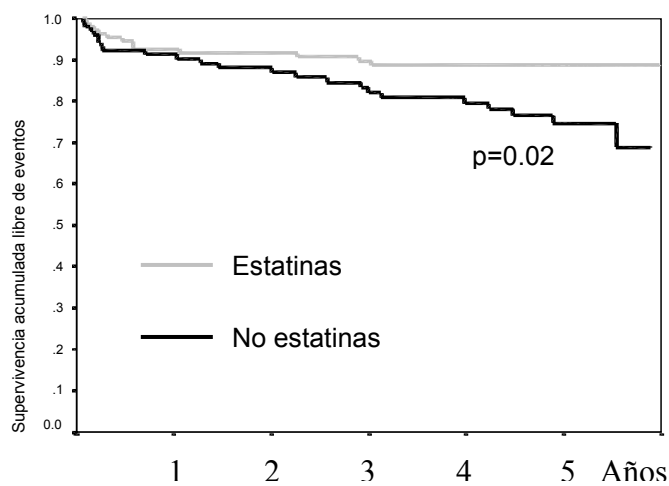


Gráfico 12. Curva de supervivencia en pacientes dislipémicos en base a tratamiento con estatinas.

Dada la alta prevalencia de cardiopatía isquémica (CI) previa en los pacientes diabéticos, hemos querido analizar la supervivencia en base a ambas variables (gráfico 13). El evento combinado se da en el 8.4% de los que no presentan ambas variables, en el 19.5% de los no diabéticos con CI previa, en el 29.6% de los diabéticos sin CI previa y en el 45% de los diabéticos que presentan antecedentes de cardiopatía isquémica.

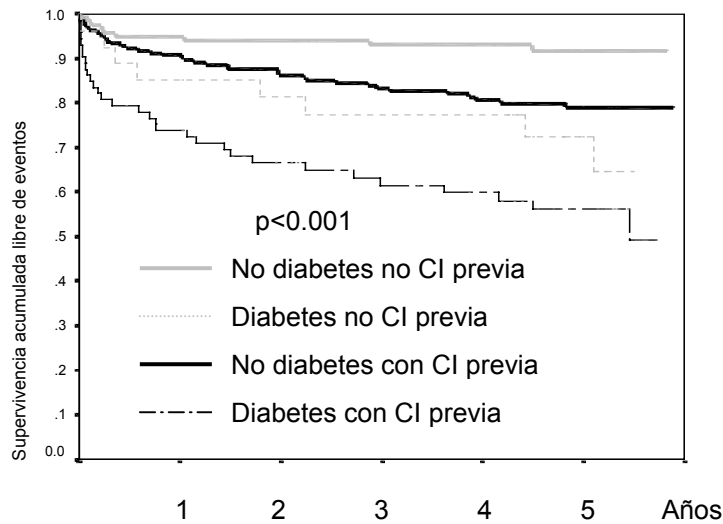


Gráfico 13. Curva de supervivencia analizadas en base a la presencia de diabetes y antecedentes de cardiopatía isquémica (CI).

La insuficiencia renal (gráfico 14), expresada como tasa de filtración glomerular ≤ 30 ml/min/1.73m² representa un factor de riesgo asociado a muy mal pronóstico en estos pacientes.

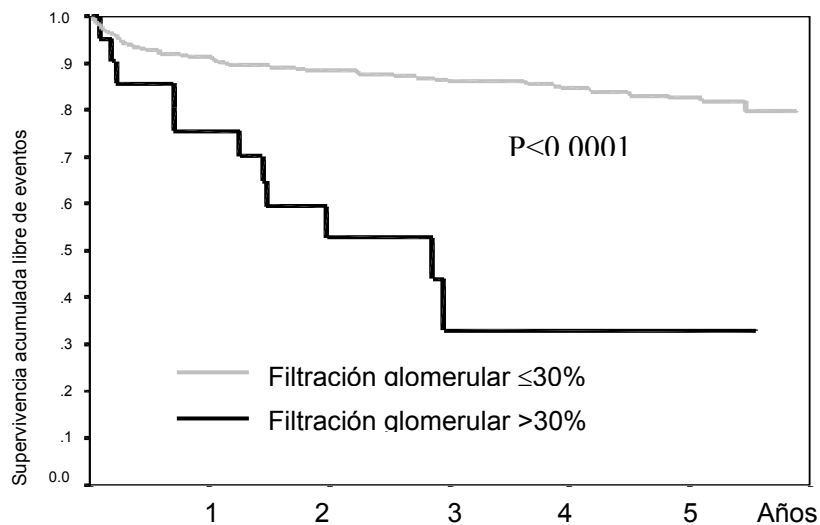


Gráfico 14. Curva de supervivencia analizadas en base a filtración glomerular.

La presencia de insuficiencia cardíaca Killip>I en el momento del ingreso (gráfico 15) se asoció significativamente a muerte y al combinado de muerte o infarto en la evolución. Al año de seguimiento, la incidencia de mortalidad y evento combinado de los pacientes con insuficiencia cardíaca fue del 19% y 23.6% respectivamente frente al 4% y 7.3% de los pacientes sin insuficiencia cardíaca (IC). Al final del seguimiento, la incidencia fue del 36% y 42.7% en los pacientes con IC frente al 7% y 12% de los pacientes sin IC. Al analizar la evolución en los pacientes con angina inestable, excluyendo el infarto sin elevación del ST, la incidencia de eventos también fue muy superior en los pacientes con insuficiencia cardíaca Killip>I en el momento del ingreso (40% versus 13%: $p<0.001$).

Por otra parte, al analizar la evolución de los pacientes con FEVI>40%, también objetivamos que la incidencia de eventos en los pacientes con insuficiencia cardíaca Killip>I era mayor, (11.5% versus 5%: $p<0.1$) aunque las diferencias no fueron significativas. No se evidenciaron diferencias en la incidencia de infarto al año de seguimiento (7% versus 5%), ni al final del seguimiento (11.2% versus 6.7%).

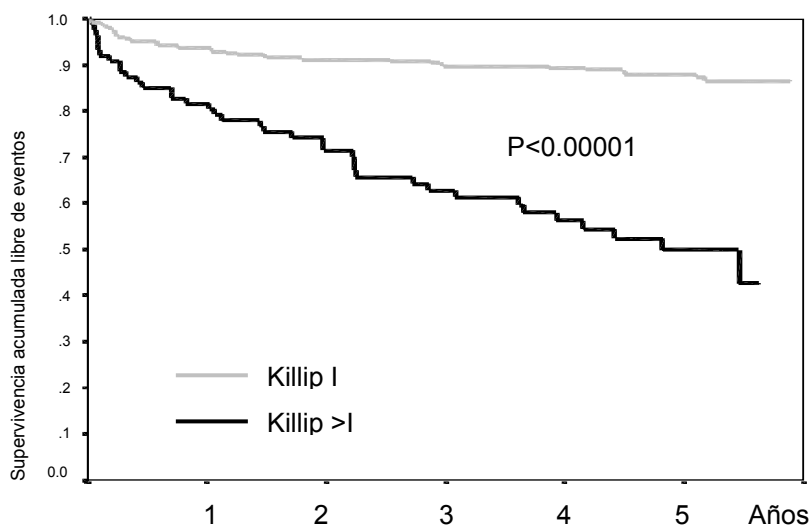


Gráfico 15. Curvas de supervivencia analizadas en base a la presencia de insuficiencia cardíaca grado Killip >I en el momento del ingreso.

La presencia de enfermedad arterial extracardíaca (enfermedad cerebrovascular previa o arteriopatía periférica, gráfico 16), se asoció muy significativamente a mayor incidencia de eventos adversos.

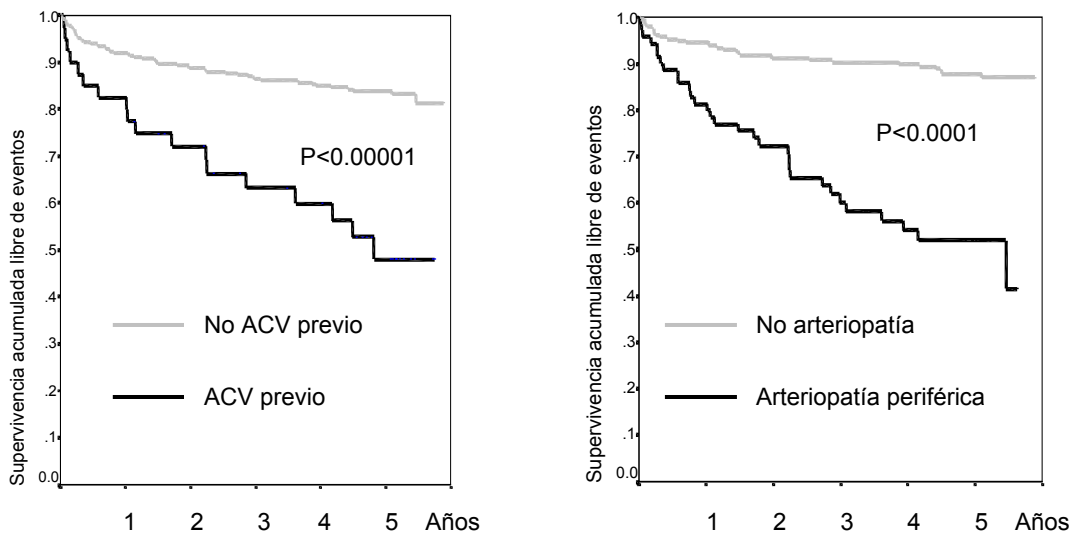


Gráfico 16. Curvas de supervivencia analizadas en base a antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) y arteriopatía periférica.

En el gráfico 17 se representan las curvas de supervivencia en base a los niveles de fibrinógeno. Un valor igual o superior a 385 mg/dl identifica un subgrupo de mal pronóstico. Las diferencias entre ambos grupos se manifiestan muy precozmente.

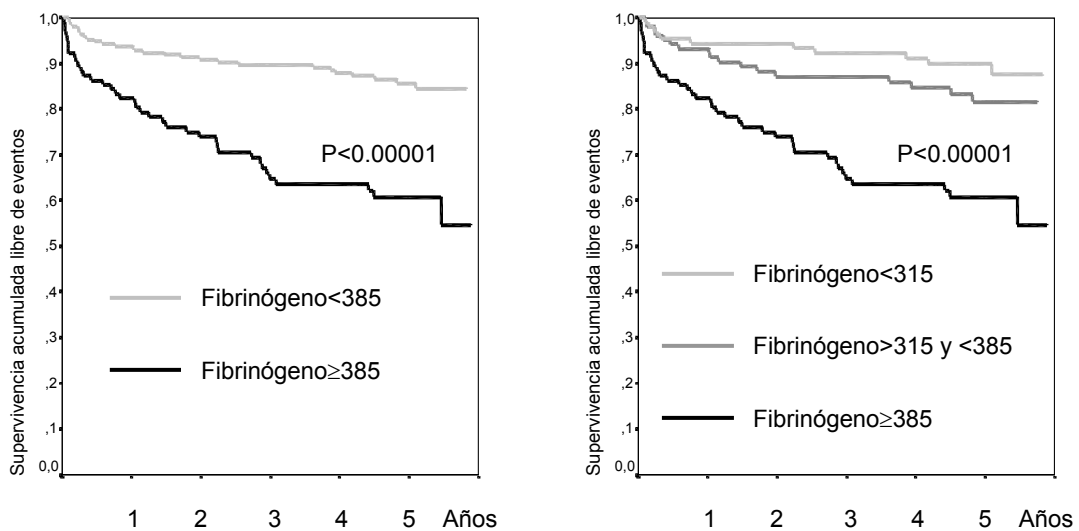


Gráfico 17. Curvas de supervivencia analizadas según niveles de fibrinógeno.

En la valoración electrocardiográfica (gráfico 18), observamos que la presencia de descenso del segmento ST y bloqueo completo de rama izquierda identifican a los pacientes de peor pronóstico. Es importante destacar que un electrocardiograma sin cambios en la repolarización, la inversión aislada de la onda T y la supradesnivelación transitoria del segmento ST se asocian a un buen pronóstico.

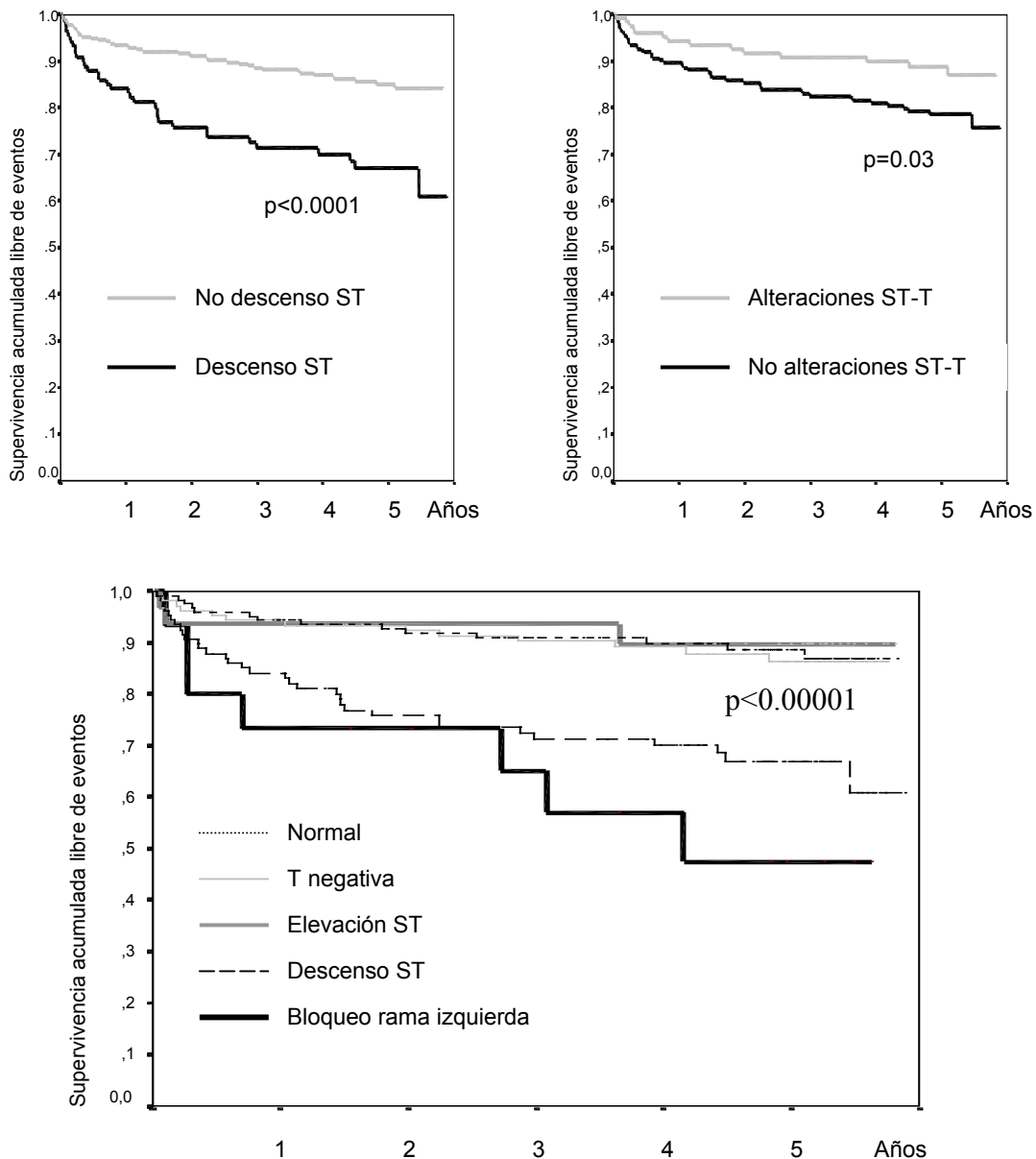


Gráfico 18. Curvas de supervivencia analizadas según las alteraciones de la repolarización presentes en el electrocardiograma al ingreso.

6.2 Análisis multivariado. Identificación de las variables predictivas del evento combinado de infarto agudo de miocardio o muerte cardíaca a largo plazo.

En el análisis multivariado se incluyeron aquellas variables obtenidas en el momento del ingreso asociadas de forma significativa con el evento combinado de muerte o infarto no fatal con un nivel de significación menor o igual a 0.1 en el análisis univariado previo. También se incluyó la variable sexo.

Las variables evaluadas fueron: edad ≥ 70 años, sexo, angina progresiva, angina prolongada, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaco, insuficiencia cardíaca previa, angina e infarto previo, arteriopatía periférica, enfermedad cerebrovascular previa, insuficiencia renal, fibrilación auricular, descenso del segmento ST, grado Killip >1 y fibrinógeno ≥ 385 mg/dl.

La edad ≥ 70 años ($p=0.002$), la hipertensión arterial ($p=0.04$), la diabetes ($p=0.03$), el ACV previo ($p=0.03$), insuficiencia cardíaca Killip >1 en el ingreso ($p=0.05$), la insuficiencia renal ($p=0.01$), el descenso del segmento ST en el electrocardiograma inicial ($p=0.01$), y los niveles de fibrinógeno en la analítica inicial iguales o superiores a 385 mg/dl ($p=0.004$) fueron predictores independientes de la aparición del evento combinado de muerte o infarto de miocardio no fatal en el seguimiento. La tabla 27 muestra estas variables con la Hazard Ratio, el intervalo de confianza al 95% y el grado de significación.

Tabla 27. Variables predictivas independientes del evento combinado de infarto agudo de miocardio o muerte cardíaca a largo plazo. Modelo multivariado.

	HR	IC (95%)	p
Edad ≥ 70 años	2.4	1.37-4.15	0.002
Diabetes	1.8	1.04-3.17	0.03
Hipertensión arterial	1.8	1.01-3.2	0.04
Insuficiencia renal	3.8	1.3-10.97	0.01
ACV previo	2	1.07-3.8	0.03
Killip>1 en el ingreso	1.7	1.06-3.46	0.05
ECG: descenso ST	1.98	1.13-3.5	0.01
Fibrinógeno ≥ 385 mg/dl	2.3	1.3-4.1	0.004

7. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA PRUEBA DE ESFUERZO Y LA FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA.

En la valoración pronóstica al alta del SCASEST es importante la valoración de la isquemia miocárdica así como la cuantificación de la función ventricular. Ambas variables no han sido objetivo del presente estudio ya que en base al protocolo, no son obtenidas en el momento del ingreso. Por tanto, no han sido incluidas en el análisis multivariado para definir las variables predictoras de eventos. No obstante, hemos realizado un análisis univariado de la supervivencia libre del evento combinado (muerte o infarto) con el test de log-rank según el resultado de la prueba de esfuerzo y de la función ventricular.

7.1 Análisis de la supervivencia en base a realización y resultado de la prueba de esfuerzo.

Se realizó prueba de esfuerzo en 149 pacientes (36%). El resultados de la exploración fue positivo en el 35.5%. Las causas más frecuentes para no realizar una prueba de esfuerzo fueron la inestabilidad clínica, incapacidad física y alteraciones electrocardiográficas. Al analizar la prueba de esfuerzo previa al alta (gráfico 19) destaca lógicamente que los pacientes que presentan un peor pronóstico son aquéllos que por diferentes motivos no pueden realizarla. En cuanto al resultado de la prueba, los pacientes con resultado positivo presentan mayor incidencia del evento combinado, aunque éstos se concentran en el primer año de seguimiento, período durante el cual las curvas de estos pacientes y de los que no realizaron la prueba de esfuerzo son prácticamente idénticas. Posteriormente, la incidencia de eventos adversos que presentan los pacientes con prueba positiva disminuye significativamente, objetivando un curva que discurre paralela a la que presentan los pacientes con prueba de esfuerzo negativa. Por el contrario, la incidencia de eventos que se registra en los pacientes que no realizaron prueba de esfuerzo, sigue aumentando a lo largo de todo el seguimiento.

Es importante señalar que de los 92 pacientes dados de alta con prueba de esfuerzo negativa, 4 (4.4%) presentaron muerte o infarto de miocardio durante el primer año (el 75% presentaron el evento en los 3 primeros meses).

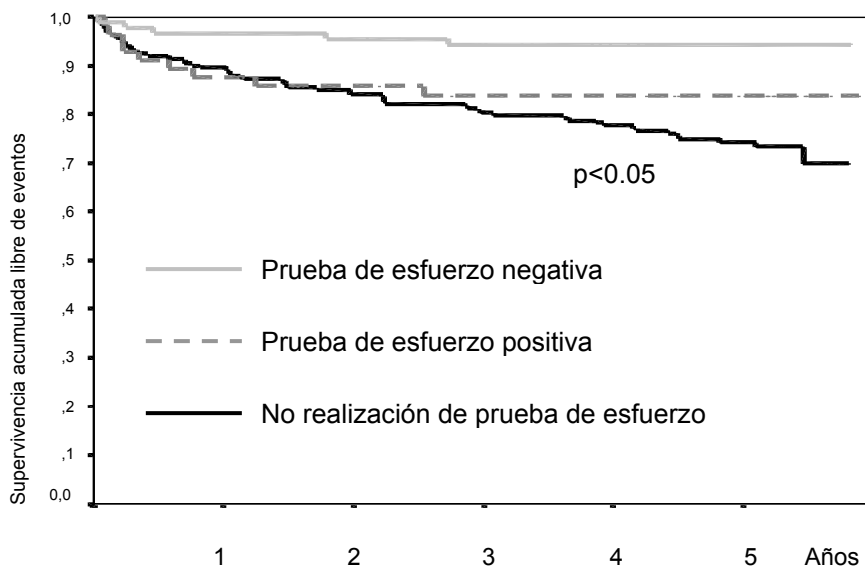


Gráfico 19. Curvas de supervivencia libres del evento combinado según la realización y el resultado de la prueba de esfuerzo previa al alta.

7.2 Análisis de la supervivencia según la función ventricular izquierda.

Se registró la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) en el 91% de los pacientes, objetivando buena función en el 76%, regular función en el 16% y mala función en el 8%. En el análisis de la supervivencia (gráfico 20), destaca el mal pronóstico de los pacientes con mala función, que presentan una mortalidad de causa cardíaca del 55% al final del seguimiento.

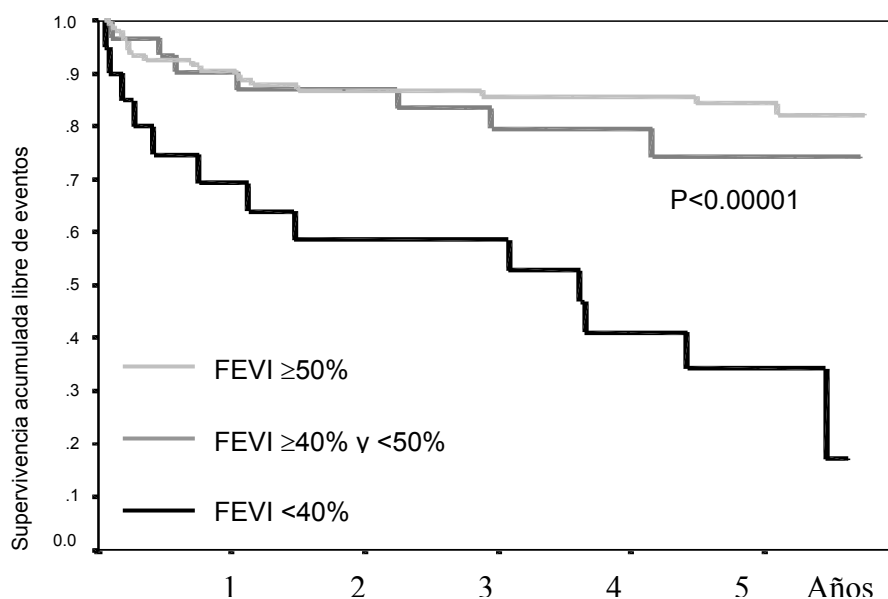


Gráfico 20. Curvas de supervivencia analizadas según la función ventricular.

V. - DISCUSIÓN

1. CONSIDERACIONES GENERALES.

La angina inestable es una entidad clínica compleja, muy frecuente en la práctica clínica diaria y con un riesgo potencial de desarrollar complicaciones graves como muerte o infarto de miocardio. Una definición correcta de angina inestable debe incluir el concepto de angina como síntoma, una presentación inestable e isquemia miocárdica como causa del evento clínico^{10,11,178}.

Las principales dificultades que nos encontramos en la valoración del pronóstico de la angina inestable son:

- a. La naturaleza heterogénea del síndrome: En el mismo grupo de la angina inestable normalmente se incluyen pacientes con episodios isquémicos que varían en causa, severidad, pronóstico y respuesta al tratamiento.
- b. Bajo el término de angina de pecho sólo se describe un síntoma atribuible a isquemia miocárdica. La valoración de los síntomas es el pilar del diagnóstico de la angina de pecho. Por tanto, el diagnóstico inicial de la angina inestable es clínico. Al tratarse de un síntoma, está sujeto a una interpretación subjetiva por parte del paciente y del médico.

Uno de los principales problemas en la evaluación temprana de la angina inestable es que en muchos casos todavía no se ha establecido la confirmación de un origen isquémico. La incidencia de cardiopatía isquémica en los pacientes con dolor torácico anginoso varía ampliamente en las diversas series. En el Proyecto de Estudio Pronóstico de la Angina inestable (PEPA)¹² el criterio empleado para la selección de los pacientes fue “dolor torácico indicativo de isquemia miocárdica” y sólo el 16% de los enfermos fueron diagnosticados finalmente de un dolor torácico no isquémico, resultados similares a los obtenidos en nuestro estudio, en el que tan sólo el 11% de los pacientes presentaron un diagnóstico final de dolor torácico de causa no isquémica.

La confirmación de un origen isquémico con frecuencia sólo se consigue con pruebas que conllevan un retraso en la instauración del tratamiento. A este problema se añade que se trata de un síndrome muy frecuente, con una elevada morbimortalidad, donde el cúmulo de las complicaciones sobrevienen en las primeras horas o días de evolución, por lo que las medidas terapéuticas deben establecerse precozmente, en la mayoría de las ocasiones antes de haberse confirmado el diagnóstico. Por tanto, las decisiones diagnósticas-terapéuticas deben sustentarse en un diagnóstico inicial de sospecha de angina inestable.

1.1 Criterios de inclusión.

Nuestros criterios de inclusión seleccionaron a todos los pacientes atendidos en urgencias con sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. La selección de los pacientes de forma inmediata al ingreso aseguró la inclusión en el registro del espectro completo de la angina inestable^{12,197}. Este hecho contrasta con la mayoría de los estudios sobre angina inestable, fundamentalmente ensayos clínicos^{36,40,41}, donde la inclusión de los pacientes se realiza en cualquier momento de la hospitalización, con lo que en muchos casos el episodio anginoso que motiva la inclusión en el estudio no es el que motivó el ingreso, sino otro posterior. Además, en muchos de estos estudios, se establecen restricciones por edad, ausencia de infarto o revascularización previa o por la presencia de signos de isquemia en el electrocardiograma. Los únicos criterios de exclusión en el presente estudio fue la evidencia de otras enfermedades asumidas como causantes del dolor torácico, la angina inestable secundaria a una circunstancia extracardíaca (clase A de la clasificación de Braunwald) y los pacientes remitidos desde otros hospitales para cumplimentar diagnóstico o tratamiento. En resumen, nuestros criterios de inclusión tenían como principal objetivo asegurar el estudio de todo el espectro de pacientes con angina inestable, y de este modo ser lo más representativa de la población a estudio de un hospital terciario.

En muchas series se excluyen los pacientes que finalmente son diagnosticados de infarto sin onda Q²². La angina inestable y el infarto sin onda Q comparten un sustrato anatómico común que consiste en la rotura o erosión

de una placa aterosclerótica con una formación variable de trombo y embolización distal que comprometen el flujo hacia el miocardio viable. Debido a que el infarto sin onda Q tiene un sustrato similar al de la angina inestable, es considerado actualmente como la misma entidad, y ambos síndromes se incluyen bajo la denominación de «síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST», especialmente por la imposibilidad de diferenciar a ambos en una evaluación inicial. El diagnóstico diferencial entre ambas entidades se realizará a partir de la determinación seriada de enzimas cardíacas y troponinas.

En cuanto al manejo terapéutico, se ha demostrado que el tratamiento fibrinolítico reduce la cantidad de trombosis intracoronaria y mejora significativamente la supervivencia de los pacientes con síndromes coronarios agudos y elevación del segmento ST¹⁶⁹. A diferencia de lo objetivado en estos pacientes, se ha observado de una manera uniforme un efecto nocivo en los pacientes con AI e IMSEST. La revisión de Fibrinolytic Therapy Trialist¹⁷¹ mostró que en 3.563 pacientes con sospecha de infarto de miocardio y depresión del ST, la mortalidad fue del 15.25% frente al 13.8% del grupo control. Así pues, no se recomienda el tratamiento trombolítico en los pacientes con síndromes coronarios agudos que no presentan una elevación persistente del segmento ST.

En base a un sustrato fisiopatológico común, presentación clínica y electrocardiográfica similar, imposibilidad de establecer el diagnóstico diferencial en el momento del ingreso y estrategia terapéutica idéntica, se incluyeron en el estudio a los pacientes con diagnóstico de angina inestable e infarto sin elevación persistente del segmento ST.

1.2 Evolución natural.

La utilización de unos criterios más o menos estrictos para definir la angina inestable-infarto sin elevación del segmento ST, el rigor empleado en la aplicación uniforme de dichos criterios y la presencia de enfermedades acompañantes son factores que influyen de manera importante en las tasas de mortalidad observadas. Muchas series publicadas incluyen a menudo tan sólo a pacientes que presentan cambios electrocardiográficos en el momento del ingreso²², con lo que se realiza una selección de pacientes de mayor riesgo.

Por otra parte, es frecuente la exclusión de pacientes por criterios de edad, patologías concomitantes y episodio reciente de síndrome coronario agudo^{36,38,41}. En consecuencia, las tasas de mortalidad observadas en estas series publicadas tienden a infravalorar el riesgo.

En este estudio, como hemos comentado anteriormente, seleccionamos a todos los pacientes atendidos en urgencias con sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, pero el análisis de la evolución intrahospitalaria y a largo plazo se realizó exclusivamente en aquellos pacientes con diagnóstico cierto de síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Esta metodología en la selección de pacientes, nos permite analizar el mayor espectro pronóstico posible de pacientes con diagnóstico cierto de SCASEST.

El riesgo de mortalidad asociado a un SCA es máximo durante los 30 días siguientes al episodio clínico inicial. En los pacientes no tratados, la angina inestable tiene una mortalidad en torno al 5% y una tasa de infarto de miocardio no mortal del 10% en los primeros días o semanas después del inicio de los síntomas. En los estudios previos a la utilización de la aspirina¹⁷⁻²⁰, la mortalidad intrahospitalaria oscilaba alrededor del 3-4%, y del 4-6% a las 4-6 semanas. El tratamiento con ácido acetilsalicílico y heparina ha dado lugar a importantes reducciones (50 – 70%) de la incidencia de muerte hospitalaria o infarto²¹⁻²⁷. No obstante, y a pesar de los tratamientos modernos²⁸⁻²⁹, sigue persistiendo una incidencia a corto plazo de infarto (5 – 10%) y angina refractaria (10 – 20%) elevada. En el estudio EuroHeart Surve¹⁶y, realizado entre septiembre de 2000 y mayo de 2001 en 103 centros terciarios y comunitarios de 25 países europeos, la mortalidad a los 6 meses en los SCASEST fue del 12%.

En cuanto a la valoración del infarto sin onda Q, el estudio GUSTO IIb⁴⁷ demostró una mortalidad a los 30 días del 3.8% y del 8.8% al año.

2. PERFIL DEMOGRÁFICO, CLÍNICO, ELECTROCARDIOGRÁFICO Y MANEJO DE LOS PACIENTES INGRESADOS CON DIAGNÓSTICO DE ANGINA INESTABLE.

La edad media y la proporción de mujeres fueron muy similares a otros estudios^{27,30,37,81}. Destaca la alta prevalencia de factores de riesgo, con una tasa de hipertensión arterial y dislipemia en torno al 50% y de diabetes de casi el 25%. También evidenciamos una alta prevalencia de cardiopatía isquémica previa, con un 58% de los pacientes con angina previa y un 35% con infarto previo. Estos datos son muy similares a los obtenidos en los registros OASIS¹⁹⁷ y PRAIS UK⁸¹, en los que los antecedentes de cardiopatía isquémica también formaban parte de los criterios de inclusión en aquellos pacientes con electrocardiograma no diagnóstico. A diferencia de lo que se presenta en muchos ensayos clínicos, en nuestro estudio se incluían pacientes revascularizados, con independencia del tiempo transcurrido desde el procedimiento.

En cuanto a la presentación clínica, el 13.5% de los pacientes fueron diagnosticados finalmente de infarto sin elevación del segmento ST, lo que representa un porcentaje muy similar a los obtenidos en los registros PEPA¹⁹⁸ (10%) y PRAIS UK⁸¹ (13.9%). Estos registros fueron coetáneos al nuestro, por lo que el diagnóstico de infarto se realizó a partir de elevación de CPK-MB y no de troponinas. Este factor, asociado a que en los criterios de inclusión no se exigían cambios electrocardiográficos, hace que la proporción de IMSEST sea menor que en otros estudios^{29,34}. De los pacientes con diagnóstico final de angina inestable, el 74% fueron clasificados como angina de reposo aguda (tipo IIIB de la clasificación de Braunwald).

Al analizar el electrocardiograma al ingreso, observamos que pese a no ser criterio de inclusión "sine quanon" la presencia de alteraciones de la repolarización, se presentaron tan sólo un 30% de electrocardiogramas normales. Estos datos son similares al registro PEPA¹⁹⁸ y el estudio RESCATE¹⁹⁹. Además, es destacable la alta prevalencia de descenso del segmento ST en los pacientes de nuestro estudio (28%), ligeramente superior a estudios como el ECLA 3³⁵ o PRAIS UK⁸¹. Por último, es destacable la baja

prevalencia de fibrilación auricular que presentan nuestros pacientes, tal y como se refleja en publicaciones previas¹⁹⁸.

En cuanto al tratamiento administrado en el período intrahospitalario, observamos un uso adecuado de antiagregantes. Por el contrario, se pautaron muy pocos betabloqueantes, tan sólo en el 35% de los pacientes, comparado con el 74% de los pacientes del estudio GRACE³⁰. Se puede explicar en parte esta infrautilización dado que un 17% de pacientes tuvieran enfermedad pulmonar obstructiva crónica y que el 13.5% presentaran insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso. No obstante, en estudios coetáneos al nuestro, hemos observado una utilización de estos fármacos muy similar a la nuestra^{81,198}. También es reseñable la baja utilización de heparinas, administrándose al 47% de los pacientes. Aunque es similar a lo que se observó en el estudio PEPA¹⁹⁸, es significativamente menor al 72% de los estudios OASIS²⁰⁰ y Sionis³⁷, en los que el tratamiento con heparina formaba parte del protocolo de tratamiento en estos pacientes.

Uno de los aspectos más destacables de nuestro estudio respecto a los registros analizados, es la mayor utilización de procedimientos invasivos, tanto diagnósticos como terapéuticos. Los porcentajes de coronariografía y revascularización en nuestro hospital, fueron del 47% y 21% respectivamente, frente al 32% y 13% del registro PEPA¹⁹⁸ y 10% y 6% del PRAIS UK⁸¹. Además, al ser registros multicéntricos, destaca la gran variabilidad presentada entre los centros participantes en estos registros. Por ejemplo, en el estudio PEPA¹⁹⁸, el coeficiente de variación encontrado en el uso de procedimientos de revascularización coronaria fue superior al 70%. En cambio, si comparamos nuestros resultados con estudios de angina inestable realizado en un solo centro (Hospital Clínic de Barcelona³⁷), basados también en una estrategia inicialmente conservadora y con criterios de inclusión similares, la frecuencia de coronariografía y revascularización (49% y 26% respectivamente) es muy parecida a la nuestra. No obstante, esta baja utilización de procedimientos invasivos en los registros europeos multicéntricos cambió en los estudios posteriores, encontrándonos en los estudios GRACE³⁰ y Euro-Heart¹⁶ porcentajes muy similares a los presentados en nuestro estudio.

3. INCIDENCIA DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN: INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO, MUERTE CARDÍACA Y EVENTO COMBINADO.

La angina inestable presenta un pronóstico muy variable dada su heterogeneidad. Podemos observar tasas de mortalidad menores del 1% en los casos de angina inicial y de más del 20% en la angina postinfarto^{19,83,85}. En los pacientes no tratados, la angina inestable tiene una mortalidad en torno al 5% y una tasa de infarto de miocardio no mortal del 10% en los primeros días o semanas después del inicio de los síntomas²⁰¹. En los estudios previos a la utilización de la aspirina¹⁷⁻²⁰, la mortalidad intrahospitalaria oscilaba alrededor del 3-4%. Los tratamientos actuales²⁸⁻²⁹, han dado lugar a importantes reducciones (50 – 70%) de la incidencia de muerte hospitalaria o infarto.

En nuestro estudio, se evidenció una tasa de mortalidad intrahospitalaria del 2.7%, de infarto del 1.9% y del evento combinado del 4.6%. Estos resultados son muy parecidos a los obtenidos en otros registros de angina inestable. En el registro PEPA¹⁹⁸, las tasas observadas fueron del 2.6%, 2.6% y 4.4% respectivamente, mientras que en el PRAIS UK⁸¹ fueron del 1.5%, 3.9% y 5%. En el registro ECLA-3³⁵, los eventos observados fueron ligeramente superiores a los nuestros, evidenciando una mortalidad del 4.1%. No obstante, la mortalidad fue del 1.4% si exceptuamos los fallecidos durante los procedimientos de revascularización. El Euro Heart Survey¹⁶, también en SCASEST, la mortalidad fue del 2,4% y el infarto/reinfarto del 1,4%. Estos registros son coetáneos al nuestro, con una recogida de datos iniciada entre los años 96-98. Pese a los avances terapéuticos que se han producido en los últimos años, el pronóstico de la angina inestable, en términos de mortalidad, no parece haberse modificados significativamente. Los resultados preliminares del estudio DESCARTES²⁰² (realizado por la Sección de Cardiopatía Isquémica de la Sociedad Española de Cardiología) muestran una mortalidad intrahospitalaria del 2,2%.

Al analizar nuestros resultados en relación con los estudios que comparan un tratamiento inicial intervencionista frente a una estrategia conservadora, observamos que en el estudio TIMI IIIB¹⁸⁰, la incidencia del combinado de muerte e infarto intrahospitalario de los pacientes randomizados

a estrategia conservadora fue del 6.1%. Esta tasa de eventos es superior a la nuestra, debido a que se trataba de una población de más riesgo, con una tasa de infartos sin onda Q del 30% y cambios iniciales del electrocardiograma en el 74%. En los estudios VANQWISH¹⁸¹ y RITA-3²⁰³ no se publicaron los eventos intrahospitalarios.

A pesar de que la mortalidad intrahospitalaria es bastante homogénea en los diferentes estudios (1-3%), la incidencia de infarto varía de una manera muy significativa. Mientras que en los estudios observacionales^{81,198} no exceden del 4%, en estudios recientes realizados con inhibidores de los receptores de las glucoproteínas IIb/IIIa y estrategia invasiva, se observa una incidencia muy alta de infartos. Por ejemplo, en el PRISM-PLUS³¹ presentaron un 7% en los primeros 7 días y en el PURSUIT³⁶ un 11.4% en el primer mes. Esta discrepancia se puede explicar en parte por la diferente población estudiada o la utilización de troponinas como marcadores de necrosis miocárdica (más sensibles que la CPKMB), pero la causa más frecuente es la alta incidencia de pequeños infartos en el transcurso de la angioplastia coronaria.

Al analizar la secuencia temporal en la que se producen los eventos adversos durante la hospitalización de nuestros pacientes, el 59% del combinado de muerte o infarto se presentó en las primeras 48 horas. Estos resultados son congruentes con los obtenidos en un análisis conjunto del GUSTO IIb y del PURSUIT²⁰⁴, en los que el 50% de la mortalidad intrahospitalaria se presentaba también en las primeras 48 horas. En el estudio TRIM²⁴ se analizó la evolución a 30 días de 629 pacientes consecutivos con diagnóstico de angina inestable o infarto sin onda Q. La tasa del evento combinado de muerte cardíaca o infarto fue del 7%, y el 34% de los eventos se produjeron en las primeras 72 horas. Esta alta incidencia de eventos precoces asociado a los resultados mostrados por numerosos estudios, que evidencian la eficacia de las nuevas terapias antitrombóticas e intervencionistas en los pacientes con síndrome coronario de alto riesgo, obligan a insistir en la necesidad de realizar una valoración de riesgo en el momento de la evaluación inicial del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST efectuada en urgencias. Este concepto de estratificación inmediata de riesgo se propuso por primera vez en las guías de 1994¹¹ para la angina inestable, y actualmente cuenta con una sólida base de evidencias.

4. VARIABLES PREDICTIVAS DEL EVENTO COMBINADO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO O MUERTE CARDÍACA INTRAHOSPITALARIA.

Las estrategias empleadas para llevar a cabo la estratificación del riesgo han evolucionado en el curso de las dos últimas décadas. Actualmente, en el contexto del aumento incesante en el número de nuevos tratamientos para el amplio espectro de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, la estratificación de riesgo se plantea en función de las características clínicas, electrocardiográficas y analíticas obtenidas en el momento de la evaluación inicial efectuada en el servicio de urgencias. Las escalas de estratificación de riesgo más utilizadas son las derivadas de registros nacionales (PEPA²⁰⁵, PRAIS UK⁸¹ y GRACE²⁰⁶) o de ensayos clínicos (TIMI¹⁹⁴, GUSTO IIb⁸⁹ y PURSUIT²⁰⁷). Todas éstas se basan también en variables basales obtenidas en el momento del ingreso, pero ninguna de ellas incluye variables que recogen información del estatus inflamatorio de los pacientes y su valor pronóstico.

En nuestro estudio hemos incluido la valoración del fibrinógeno, como marcador inflamatorio, asociado al resto de variables clínicas y electrocardiográficas.

Análisis de las variables predictivas del evento combinado de infarto agudo de miocardio o muerte cardíaca intrahospitalaria.

Las variables asociadas a un mal pronóstico intrahospitalario (evento combinado de muerte e infarto) fueron: edad mayor o igual a 70 años, sexo femenino, infarto sin onda Q, angina progresiva, diabetes, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca previa, insuficiencia cardíaca Killip>1 en el ingreso, cambios del segmento ST-onda T en el electrocardiograma, descenso del segmento ST, frecuencia cardíaca elevada, fibrinógeno, glucemia y CKMB. En el análisis multivariado, las variables que fueron predictoras independientes del evento combinado fueron la edad mayor o igual a 70 años, el descenso del segmento ST y los niveles de fibrinógeno superiores a 385 mg/dl.

En nuestro estudio se evidenció que **la edad mayor o igual a 70 años** es una variable predictora independiente de mal pronóstico. Los pacientes ancianos presentaron mayor número de complicaciones isquémicas graves durante la hospitalización. La mortalidad y el evento combinado de muerte o infarto intrahospitalario fue del 5.4% y 8.8% respectivamente en los ancianos, frente al 1.1% y 2.2% en los pacientes menores de 70 años.

Perfil clínico del anciano con cardiopatía isquémica: En nuestro estudio, observamos que el patrón de los factores de riesgo cardiovasculares en el anciano es muy diferente al del paciente joven. Destaca, una mayor tasa de hipertensión arterial (que se presenta en el 55% de los ancianos) diabetes mellitus e insuficiencia renal, mientras que en los jóvenes, es más frecuente el tabaquismo y la dislipemia. Resultados muy similares se evidenciaron en el registro PEPA²⁰⁸ y en el TIMI III²⁰⁹. Estas diferencias en el patrón de factores de riesgo, multiplican el riesgo de eventos adversos. La diabetes mellitus, por ejemplo, es un factor de riesgo predictor independiente de mortalidad en muchos estudios⁸², fundamentalmente en mujeres, y la asociación con la hipertensión aumenta significativamente la incidencia de infarto y muerte cardíaca. En cuanto a la hipercolesterolemia, se sabe desde el estudio Framingham²¹⁰ que las cifras de colesterol son más bajas en los ancianos, aunque es importante destacar que se produce una reducción significativa de las HDL²¹¹, por lo que el cociente colesterol total/HDL apenas se modifica. La tasa de fumadores también es significativamente menor en los pacientes ancianos; probablemente se deba en gran medida a la mayor tasa de mujeres en la población anciana (36.5% versus 22.5% ; p=0.002) y a la diferencia de exfumadores en ambos grupos. El 44% de los ancianos han dejado de fumar, frente al 32% de los jóvenes. Aún así, hemos observado una tasa de fumadores ancianos del 9%, comparable al 11% del registro PEPA²⁰⁸.

Además de las diferencias en los factores de riesgo, los ancianos presentan un perfil clínico de mayor riesgo que los jóvenes, lo que sin duda repercute en un peor pronóstico. Los pacientes con edad mayor o igual a 70 años presentaban más prevalencia de angina e infarto previo, insuficiencia cardíaca y arteriopatía periférica e ictus previo. Además, en el momento del ingreso la situación clínica era más precaria, con una mayor proporción de

insuficiencia cardíaca Killip >1 y mayor proporción de cambios isquémicos de alto riesgo en el electrocardiograma.

Manejo de la angina inestable en el anciano: Pese a que el perfil clínico de los pacientes ingresados con angina inestable es más desfavorable en los ancianos, la actitud terapéutica que se toma con estos enfermos suele ser más conservadora. En nuestro estudio, el tratamiento administrado durante su estancia hospitalaria fue muy similar, exceptuando una menor utilización de betabloqueantes en ancianos (28% versus 42%; $p=0.02$). Resalta que tan sólo el 12.2% realizaron prueba de esfuerzo. En cuanto a la realización de coronariografía, también fueron evidentes las diferencias respecto a los pacientes más jóvenes (55% de los pacientes jóvenes frente al 32% de los ancianos; $p<0.001$). Estos resultados son extrapolables en los estudios publicados: por ejemplo en el registro TIMI III²⁰⁹, los pacientes de edad avanzada recibieron un tratamiento antiisquémico menos agresivo, con menos utilización de betabloqueantes, fueron sometidos con menor frecuencia a cateterismo diagnóstico y fueron revascularizados también con menos frecuencia. En el registro PEPA²⁰⁸, también se objetiva un menor uso de betabloqueantes, aunque al igual que en nuestro estudio el uso de antiagregantes y anticoagulación plena con heparinas es similar en ambos grupos. La realización de pruebas de provocación de isquemia en el registro PEPA²⁰⁸ también fue mucho menor en los ancianos (44% versus 25%).

Existen varias razones que explican estas diferencias tan significativas en el manejo de los pacientes ancianos: En cuanto al uso de betabloqueantes, está demostrado su efecto beneficioso independientemente de la edad y sobre todo en pacientes con infarto previo. No obstante, en nuestro estudio los pacientes ancianos presentaban con mayor frecuencia insuficiencia cardíaca aguda en el momento del ingreso. Además, el 25% presentaban enfermedad pulmonar crónica obstructiva (en comparación al 13% de los jóvenes; $p<0.01$). Es conocido que la prueba de esfuerzo realizada en ancianos tras un episodio coronario agudo posee un indudable valor pronóstico tras la estabilización con tratamiento médico. No obstante, en este grupo de pacientes nos encontramos con problemas muy significativos, destacando: menor capacidad funcional, menor taquicardización con el ejercicio y una mayor prevalencia de

alteraciones en el electrocardiograma basal. No obstante el 58% de los pacientes ancianos sometidos a prueba de esfuerzo presentaron resultado positivo, frente al 35.4% de los jóvenes. Como hemos visto, los pacientes ancianos son sometidos con menor frecuencia a coronariografía. No obstante, el 41% de los ancianos presentaron enfermedad de tres vasos o arteria principal izquierda, frente al 32% de los jóvenes. La menor realización de pruebas de estrés, la comorbilidad asociada, el mayor riesgo de la cirugía e intervencionismo percutáneo y un planteamiento meramente sintomático de la enfermedad son las razones más frecuentes que explican esta diferencia de actitud en cuanto al planteamiento invasivo. Por último, pese a que el porcentaje de coronariografías en pacientes ancianos fue mucho menor, las tasas de revascularización fueron similares. De hecho, fueron sometidos a revascularización percutánea el 11% de los ancianos (frente al 15.4% de los jóvenes) y las tasas de cirugía fueron del 6% y del 8% respectivamente. Los resultados son muy similares a otros estudios.

La edad como factor de riesgo independiente. En la mayoría de los ensayos clínicos²¹² los pacientes con edades superiores a 75 años son excluidos. Además, a estos pacientes no se les suele evaluar desde el punto de vista pronóstico, por lo que es difícil analizar y comparar los resultados publicados en referencia a la edad como factor de riesgo.

A partir de nuestros datos, podemos confirmar que la edad avanzada, constituye un factor de riesgo independiente de mayor tasa de muerte e infarto intrahospitalario en pacientes ingresados por síndrome coronario agudo. Resultados similares a los nuestros, fueron publicados por Bermejo et al. a partir de un subestudio del registro PEPA²⁰⁸. En este estudio, el punto de corte para la edad también fue de 70 años, objetivando que los pacientes mayores de 70 años tenían una mortalidad intrahospitalaria significativamente más alta, que se mantenía a los 3 meses (7.4% frente al 3% $p < 0.0001$). Estos resultados se evidenciaron también en una publicación sobre la base de datos de los estudios TIMI 11B y ESSENCE²¹³, en la que se elaboró un índice de estratificación de riesgo en pacientes con angina inestable; en él la edad superior a 65 años apareció como variable independiente de riesgo en el momento de admisión hospitalaria para predecir eventos clínicos adversos como muerte e infarto. En el estudio ECLA 3³⁵, una edad superior a 65 años también se mostró como

predictora independiente de muerte intrahospitalaria, aunque no lo fue del evento combinado de muerte e infarto.

En conclusión, podemos confirmar que los pacientes con edad avanzada y angina inestable presentan un peor pronóstico intrahospitalario, destacando la presencia de un patrón diferente de factores de riesgo, perfil clínico más desfavorable y manejo menos agresivo.

En relación con el pronóstico del síndrome coronario con elevación del segmento ST, conocemos que la mortalidad a los 30 días es significativamente mayor en las **mujeres**. En el caso del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, no se objetivan diferencias en la mayoría de los estudios analizados. En nuestro estudio, las mujeres presentaron una mayor incidencia del evento combinado de muerte e infarto comparado con los hombres (7.9% versus 3.3%: $p=0.05$). Estos resultados se explican porque las mujeres eran más mayores, presentaban una mayor tasa de hipertensión arterial, dislipemia y diabetes. Aunque los hombres tenían más tasa de infarto previo, las mujeres asociaban con mayor frecuencia historia de insuficiencia cardíaca. En cuanto a la forma de presentación, en las mujeres la angina era con más frecuencia prolongada y progresiva y además se asociaba con mayor frecuencia a clínica de insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso. A este perfil más desfavorable en la presentación de la angina, destaca la mayor incidencia de descenso del segmento ST y menor tasa de electrocardiogramas normales. Los niveles iniciales de fibrinógeno fueron también significativamente más altos. No obstante, al igual que en la mayoría de los estudios^{35,81,208}, al realizar un análisis multivariado observamos que no existen diferencias pronósticas significativas, por lo que podemos afirmar que las diferencias objetivadas en la incidencia de eventos, dependen fundamentalmente de las diferentes características clínicas y demográficas entre las mujeres y los hombres.

La mayoría de los estudios confirman que el pronóstico hospitalario del **infarto sin elevación del segmento ST** es peor que el de la angina inestable. En el estudio TIMI IIIB⁹¹, con una incidencia de infartos sin onda Q del 33%, la tasa de muerte e infarto a las 6 semanas fue del 8.6% frente al 5% de los pacientes con angina inestable ($p<0.05$). En un estudio multicéntrico realizado

por Cohen¹⁶⁵, la incidencia de muerte o infarto a las 2 semanas en el grupo de pacientes con infarto sin onda Q fue del 16%, frente al 7% de los pacientes con angina inestable. En el registro GRACE²¹⁴, al comparar el pronóstico intrahospitalario de los pacientes con angina inestable e infarto sin elevación del segmento ST, se objetivó una mortalidad intrahospitalaria del 6% en el infarto sin elevación del ST y del 3% en la angina inestable. En nuestro estudio, la mortalidad y el evento combinado de los pacientes con infarto sin elevación del ST (8.9 y 12.5%), también fue significativamente mayor al de la angina inestable (1.7 y 3.3%). Las causas principales que determinan un peor pronóstico en estos pacientes son: en primer lugar la presencia de una enfermedad coronaria más extensa y en segundo lugar la necrosis miocárdica. En relación a este último factor, el 20% de los pacientes con infarto sin onda Q presentaban insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso, frente al 12% de los pacientes con angina inestable.

La elevación de **CKMB** es también un factor de mal pronóstico. En nuestro estudio, al igual que en publicaciones previas¹⁹⁴, se asoció a un incremento significativo de muerte cardíaca.

En cuanto a la **presentación de la angina**, apenas encontramos diferencias pronósticas en las diferentes formas estudiadas. Es importante señalar la mayor incidencia del combinado de muerte o infarto en los pacientes con angina progresiva frente a los pacientes con angina inicial (4.9% frente al 0.7%; $p < 0.05$). Resultados muy similares a los nuestros se objetivaron en el estudio ECLA 3³⁵. Esto contrasta con los estudios de Bertolet et al⁸⁶ y RESCATE²¹⁵, que no encontraron diferencias en cuanto a la mortalidad o infarto entre los pacientes con angina de reciente comienzo y angina progresiva. En algunos estudios²¹⁶, se ha evidenciado que en la angina inicial existe una mayor incidencia de trombos intracoronarios que en otras formas de angina inestable. No obstante, la mayoría de las publicaciones analizan conjuntamente la angina progresiva junto con la prolongada⁸⁸, lo que hace difícil realizar comparaciones. En base a los resultados obtenidos y las publicaciones existentes, podemos afirmar que la forma de presentación de la angina no nos ofrece una información pronóstica muy relevante. La única forma

clínica que se ha reconocido como de peor pronóstico en la mayoría de los trabajos, es la angina postinfarto^{84,88}. Esta forma clínica no fue valorada de forma individual en nuestro trabajo, ya que tan sólo se presentó en 4 pacientes.

Al analizar el valor pronóstico de los **factores de riesgo** durante el ingreso hospitalario, observamos que la diabetes y la insuficiencia renal se asociaban a una mayor incidencia de eventos adversos. Por el contrario, los fumadores presentaron menor incidencia de infarto y muerte cardíaca que los fumadores o exfumadores. Estos hallazgos definen el efecto paradójico del tabaco tras un síndrome coronario agudo, fenómeno muy común en los estudios pronósticos en pacientes con cardiopatía isquémica^{81,217}. Las causas que explican este efecto paradójico se resumen en que los pacientes fumadores son más jóvenes, con menor prevalencia de diabetes e hipertensión y menor proporción de insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso. En un estudio previo²¹⁷, se objetivó que la enfermedad coronaria en los fumadores era menos difusa que en los fumadores, fundamentalmente por que el evento coronario inicial se adelantaba significativamente en los fumadores.

La hipertensión arterial no se mostró como variable predictora de mal pronóstico en el ingreso, lo cual es común a la mayoría de los estudios^{81, 205}.

La **diabetes** se asoció de forma significativa a un peor pronóstico intrahospitalario.

La diabetes como factor de riesgo coronario. En nuestro estudio, la prevalencia de diabetes fue del 24%, cifra muy similar al que presentaron el estudio RESCATE²¹⁵ (25%) y PEPA¹⁹⁸ (30%). Al igual que en éstos, esta prevalencia era mucho más alta en mujeres, alcanzando el 33%.

La diabetes mellitus está asociada a un importante incremento del riesgo cardiovascular²¹⁸, hasta el punto de que el 65% de las personas diabéticas mueren de complicaciones cardiovasculares, siendo la enfermedad coronaria la primera causa de muerte en estos pacientes. En el estudio MRFIT²¹⁹ que evaluó el pronóstico a 12 años de más de 300.000 varones de mediana edad con y sin diabetes, demostró que el riesgo absoluto de muerte por enfermedad cardiovascular era 3 veces mayor en los pacientes diabéticos, para cualquier grupo de edad o cualquier nivel de riesgo cardiovascular. Además, el riesgo

cardiovascular específico de los factores de riesgo clásicos como la hipertensión arterial, dislipemia, obesidad y tabaquismo se incrementa considerablemente en presencia de la diabetes mellitus.

En nuestro estudio, el paciente diabético asociaba de forma significativa una mayor tasa de hipertensión arterial, presentándose en cerca del 60%, frente al 46% de los no diabéticos. Estas cifras son similares a las presentadas en otros estudios⁸², donde la prevalencia de hipertensión es cerca del doble en los pacientes diabéticos respecto a los no diabéticos. Esta asociación entre diabetes e hipertensión es debida posiblemente a la situación de insulino resistencia e hiperinsulinismo presente en los pacientes diabéticos. Por el contrario, no encontramos diferencias en la tasa de dislipemia entre los pacientes diabéticos y no diabéticos. Probablemente es debido a la elevada prevalencia de dislipemia en nuestros pacientes (53%) en comparación a estudios con población similar como el registro PEPA²⁰⁵ (33%) o el estudio de Sionis³⁷ (46%).

Existen varios factores etiopatogénicos característicos de los pacientes diabéticos que favorecen la aparición y desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. Los más importantes son las anomalías en las concentraciones y composición de las lipoproteínas, asociación a la hipertensión, resistencia a la insulina y estado de hiperinsulinemia, glucación avanzada de proteínas en plasma y pared arterial, estado proinflamatorio, proliferación de células musculares lisas, estado procoagulante e hiperhomocisteinemia.

La diabetes como factor de mal pronóstico intrahospitalario: Los pacientes diabéticos presentaron una tasa de mortalidad intrahospitalaria y de evento combinado del 6% y 10% respectivamente, frente al 1.6% y 2.9% de los no diabéticos, diferencias que fueron significativas. Estas diferencias, también fueron significativas en el estudio PURSUIT²⁰⁷, donde la tasa de mortalidad de los pacientes diabéticos a los 30 días fue del 5.6%, frente al 3% de los no diabéticos. Al analizar la incidencia del infarto intrahospitalario, los pacientes diabéticos presentaban una incidencia del 4%, frente al 1.3% de los no diabéticos. No obstante, aunque las diferencias no fueron significativas, evidenciamos un incremento de riesgo importante en los diabéticos ($p=0.1$). Resultados similares se evidenciaron en el estudio OASIS⁸², donde la incidencia de infarto en diabéticos fue del 6% (frente al 5% de los no diabéticos; $p=0.12$).

En contraposición, en el estudio PURSUIT²⁰⁷ la incidencia conjunta de muerte e infarto en diabéticos fue del 18.5% (con una mortalidad del 5.6%).

Una constante en los estudios publicados es el peor pronóstico, tanto intrahospitalario como a largo plazo, que presentan las mujeres diabéticas respecto a los hombres diabéticos. En el análisis univariado que relaciona los eventos adversos y la diabetes en mujeres, se objetivó una asociación significativa entre la diabetes y el infarto, la muerte cardíaca y el evento combinado. Las mujeres diabéticas presentaban un riesgo 6 veces mayor de presentar infarto y 3 veces mayor de muerte cardíaca. En cuanto a los hombres diabéticos, también se objetivaba una mayor asociación de diabetes y muerte cardíaca, pero no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de infartos intrahospitalarios.

En el análisis de las causas que motivan una mayor tasa de eventos adversos durante la hospitalización en los pacientes diabéticos, destacamos: perfil clínico adverso, mayor tasa de insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria más extensa y una mayor respuesta inflamatoria.

Es importante destacar que las **concentraciones plasmáticas de glucosa** en el momento del ingreso por un síndrome coronario agudo son también un importante factor pronóstico, incluso en pacientes no diabéticos. En el estudio REGICOR²²⁰, los pacientes con una glucemia superior a 120 mg/dl en el momento del ingreso por infarto agudo de miocardio presentaron una mortalidad en los primeros 28 días 4 veces más elevada que la de aquellos con cifras inferiores. De forma análoga, en nuestro estudio se objetivaron unos niveles de glucemia al ingreso significativamente superiores en aquellos pacientes que presentaron eventos intrahospitalarios. De este modo, los pacientes que fallecieron en el ingreso tenían una glucemia de 174 ± 92 mg/dl frente a 115 ± 48 mg/dl que presentaron el resto de pacientes ($p < 0.0001$).

Nuestros resultados demuestran que los pacientes con angina inestable e IMSEST que presentan **disfunción renal severa**, definida como tasa de filtración glomerular < 30 ml/min/1.73m² tienen peor pronóstico intrahospitalario.

La insuficiencia renal como factor de riesgo cardiovascular: En los informes iniciales de los grandes estudios epidemiológicos,²²¹ la concentración de creatinina sérica no fue incluida como parámetro de análisis entre los posibles factores de riesgo cardiovascular. No obstante, en los últimos años

numerosos estudios²²² han demostrado que niveles de creatinina sérica ligeramente elevados constituyen un factor de riesgo cardiovascular probablemente independiente. En el estudio HOPE²²³ se objetivó que los pacientes con una creatinina basal ≥ 1.4 mg/dl tuvieron una prevalencia de infarto de miocardio, muerte cardiovascular y mortalidad total significativamente más alta. Resultados similares se vieron en el estudio HOT.²²⁴ En base a estos datos, el último informe del JNC-7²²⁵ ha incluido por primera vez la insuficiencia renal como un factor de riesgo cardiovascular mayor. En este último estudio, se define la insuficiencia renal como un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min, recomendando la estimación de este parámetro fundamentalmente en pacientes hipertensos y diabéticos.

No se conocen bien los mecanismos patogénicos que favorecen la relación entre insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular, aunque está claramente establecida una relación directa y progresivamente creciente desde los estadios de insuficiencia renal ligera. Se sabe que la prevalencia de factores de riesgo es mucho mayor en los pacientes con insuficiencia renal, y además, las dos causas más frecuentes de disfunción renal son la diabetes mellitus y la hipertensión arterial. No obstante, la muerte cardiovascular es también la causa más importante de muerte en los pacientes con insuficiencia renal por enfermedad renal primaria, como la glomerulonefritis crónica.²²⁶ En estos pacientes, a los factores de riesgo cardiovascular clásicos, se les asocia el hiperparatiroidismo secundario, incrementos de actividad simpálicomimética, aumento de la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), disfunción endotelial por disminución de la síntesis de óxido nítrico e incremento de liberación de endotelinas²²⁷ y disminución de la elasticidad arterial con aumento significativo de la postcarga.²²⁸ En el contexto de esta situación de alto riesgo, es habitual una aterosclerosis acelerada con afectación vascular global que incluye la circulación coronaria, arterial periférica y cerebrovascular.

La insuficiencia renal como variable predictora de mal pronóstico intrahospitalario: Existen muchos estudios que demuestran el peor pronóstico intrahospitalario de los pacientes con insuficiencia renal e infarto de miocardio^{222,229}, pero son pocos los que lo han referido en la angina inestable. Además es difícil extrapolar los resultados obtenidos en la mayoría de los estudios realizados con heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de la

glicoproteína IIb/IIIa, porque los pacientes con insuficiencia renal son sistemáticamente excluidos.

Recientemente, Gibson²³⁰ ha publicado un trabajo en el que determina la asociación del filtrado glomerular con la muerte cardíaca en pacientes con síndrome coronario sin elevación del segmento ST que participaron en los 5 estudios TIMI. Los pacientes estudiados se dividen en terciles en base a la tasa de filtración glomerular: normal ≥ 90 , depresión moderada 60-90, y depresión severa < 60 . En los resultados, la insuficiencia renal se mostró como un predictor de riesgo independiente de mortalidad a los 30 días. Las razones principales que explican este mal pronóstico son la mayor edad, asociación a más factores de riesgo y arteriopatía más extensa, mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca y niveles de marcadores inflamatorios significativamente más altos. En base a los datos obtenidos y los antecedentes referidos, podemos confirmar la importancia de la insuficiencia renal como marcador de mal pronóstico en la evolución de los pacientes con síndrome coronario agudo. Como punto de corte, establecimos una tasa de filtración glomerular < 30 ml/min/1.73m² aunque en estudios previos, se objetivó que niveles inferiores a 60 ya eran indicadores de mal pronóstico.

La **enfermedad aterosclerótica difusa**, que incluye enfermedad coronaria asociada a enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica, se asocia con frecuencia a peor pronóstico en el síndrome coronario agudo. La arteriopatía periférica, no suele valorarse en los modelos de estratificación pronóstica intrahospitalaria. No obstante, esta variable suele manifestarse como factor de mal pronóstico en un seguimiento a medio plazo: En el estudio PEPA²⁰⁵ el riesgo relativo de muerte a los 90 días en los pacientes con enfermedad vascular periférica fue de 1.32 (IC 95%;1.12-1.55;p=0.001) y en el estudio RESCATE²¹⁵, fue una variable predictora independiente de muerte o infarto a los 6 meses, con un valor predictivo positivo del 21% y predictivo negativo del 93%. En nuestro estudio, no se evidenció asociación entre mal pronóstico intrahospitalario y arteriopatía periférica.

En nuestros resultados, aunque la enfermedad cerebrovascular no se asoció significativamente a peor riesgo, sí es destacable que los pacientes sin antecedentes de enfermedad cerebrovascular no presentaron ningún evento adverso intrahospitalario. En relación con estos hallazgos, en un estudio

reciente²³¹ se objetivó que la ausencia de enfermedad carotídea presentaba un valor predictivo negativo del 92% en la presencia de enfermedad coronaria severa.

La asociación a un peor pronóstico en los pacientes con **insuficiencia cardíaca previa** es común a todo el espectro clínico de la cardiopatía isquémica. Nuestros resultados evidencian una asociación muy significativa con una mayor incidencia de muerte y del evento combinado.

En nuestros resultados, no se evidenciaron diferencias significativas en la incidencia de eventos en los pacientes que tenían antecedentes de **revascularización coronaria**. En un estudio publicado por Kleiman et al²³², se analizó por primera vez de forma prospectiva, la evolución pronóstica de los pacientes ingresados por SCASEST en base al antecedente de cirugía coronaria. El estudio utilizó los criterios de inclusión de los estudios TIMI IIIA y TIMI IIIB. Se objetivó un 16.4% de pacientes con antecedentes de cirugía coronaria. Las características basales en ambos grupos eran similares, aunque los pacientes con antecedentes de cirugía presentaban más historia de angina e infarto previo y tenían más prevalencia de diabetes. La incidencia de muerte o infarto a los 10 días fue del 4.5% en los pacientes con historia de cirugía en comparación al 2.8% de los no operados ($p=0.11$). A diferencia de lo objetivado en la evolución inicial, al año de seguimiento la incidencia de eventos sí fue significativamente más alta en los pacientes operados, aunque en el análisis multivariado el antecedente de cirugía coronaria no fue predictor independiente de riesgo. Waters et al²³³ publicaron similares incidencias de mortalidad intrahospitalaria e infarto en pacientes con y sin cirugía previa. Tan sólo objetivaron mayor tasa del combinado de muerte, infarto y angina recurrente en los pacientes operados y al año de seguimiento. Por el contrario, en el estudio PURSUIT²³⁴ se evidenció un peor pronóstico en los pacientes con cirugía previa al analizar la mortalidad a los 30 días (5.2% versus 3.4%: $p=0.002$), aunque no se evidenciaron diferencias significativas en la incidencia del combinado de muerte e infarto (15.7% versus 14.8%: $p=0.4$). En este mismo estudio, se evidenció que los pacientes con angioplastia previa tenían menos incidencia de muerte intrahospitalaria que los no sometidos a revascularización percutánea. En el estudio PEPA²⁰⁵ no se objetivaron diferencias significativas

en el pronóstico a tres meses entre los pacientes revascularizados y los no revascularizados. En nuestro estudio, los resultados obtenidos son muy similares a éste último estudio, no observándose diferencias entre estos grupos.

Las razones que pueden explicar el mejor pronóstico de los pacientes sometidos a angioplastia previa se pueden resumir en: son pacientes que ya están recibiendo tratamiento antiagregante y fármacos antianginosos, la mayoría de ellos son sometidos a manejo invasivo inicial por recomendación de las Guías y además presentan un desarrollo muy significativo de circulación colateral.

En base a los resultados observados, podemos afirmar que no existe unanimidad en cuanto al pronóstico intrahospitalario de los pacientes con antecedentes de revascularización y SCASEST. En la actualización de las Guías de Práctica Clínica en angina inestable del 2002 de la Sociedad Española de Cardiología¹²², se establece que los pacientes con antecedentes de revascularización coronaria presentan un riesgo intermedio de eventos adversos (muerte, infarto, isquemia refractaria o arritmias ventriculares) a los 30 días. Si realizamos una estratificación de riesgo en base a muerte e infarto, podemos afirmar en base a los resultados obtenidos que el pronóstico de los pacientes sometidos a revascularización percutánea es bueno, aunque sería importante especificar el tiempo transcurrido desde el intervencionismo. En nuestro estudio no ha sido analizado, al igual que en la mayoría de las publicaciones previas. En cuanto al pronóstico de los pacientes con antecedentes de cirugía coronaria, no difiere significativamente de los no operados.

En la exploración física inicial, dos variables se asociaron con mayor incidencia de eventos adversos. La presencia de insuficiencia cardíaca Killip grado >I y la frecuencia cardíaca alta. En cuanto a la presencia de **insuficiencia cardíaca Killip grado > I**, el hecho de que sea una variable que con frecuencia no se recoge en la valoración pronóstica inicial y que los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso son excluidos frecuentemente de los ensayos clínicos, hace que tengamos pocos datos acerca de su incidencia y valor pronóstico en el SCASEST. En nuestro estudio, la

incidencia de insuficiencia cardíaca Killip>I fue del 13.5%. Estos pacientes, presentaron una mortalidad intrahospitalaria del 10.7% comparado con el 1.4% de los pacientes sin insuficiencia cardíaca en el ingreso. Estos resultados fueron muy similares a los obtenidos por un estudio realizado a partir 26.090 pacientes con diagnóstico de SCASEST y procedentes del GUSTO IIb, PURSUIT, PARAGON A y PARAGON B²³⁵. La clase Killip se asoció significativamente a la mortalidad intrahospitalaria (2.8% en Killip clase I, 8.8% en clase II y 14.4% en clase III/IV; $p<.001$). Al igual que en nuestro estudio, estos pacientes eran más ancianos, con mayor prevalencia de diabetes, infarto previo y depresión del segmento ST. Además, se objetivó una mayor asociación con un diagnóstico inicial de infarto sin onda Q y con una mayor elevación enzimática. En el estudio GRACE²³⁶, se analizó la influencia de la insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso en pacientes con angina inestable sin historia de insuficiencia cardíaca previa. La insuficiencia cardíaca Killip II o III se asoció a una mortalidad intrahospitalaria significativamente mayor (6.7% versus 1.6% $p<0.0001$) y se mostró como un predictor independiente de muerte intrahospitalaria (OR 2.2; $p<0.0001$). En nuestro estudio, el 86% de los pacientes con Killip>I presentaban 2 o más lesiones significativas y en ningún caso el árbol coronario fue normal. Paradójicamente sólo el 30% de los pacientes fueron sometidos a coronariografía. No obstante, estos datos son similares a los observados en la práctica habitual de otros centros; en el GRACE²³⁶, sólo se realizó coronariografía al 46% de estos pacientes. Es importante destacar que recientemente, varios estudios han demostrado el gran beneficio que presentan estos pacientes al ser sometidos a procedimientos invasivos precoces. Por el contrario, el tratamiento con antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa no ha demostrado beneficios significativos en este grupo de pacientes.

Una **frecuencia cardíaca alta** en el momento del ingreso se asoció de forma significativa a una mayor tasa de muerte cardíaca y del evento combinado. Resultados similares se observaron en el modelo del registro GRACE²⁰⁶, donde la frecuencia cardíaca (expresada en incrementos progresivos de 20 latidos/min.) se presentaba como una variable predictora independiente de mal pronóstico. En el estudio GUSTO IIb²³⁷, una frecuencia cardíaca alta fue predictora de muerte al año y en el registro PRAIS UK²³⁸, esta variable persistía como predictora de muerte a los 4 años de seguimiento.

El **electrocardiograma** realizado en el momento del ingreso nos ha aportado información pronóstica muy significativa. La presencia de **descenso del segmento ST** superior o igual a 0.5 mm. se asocia a mayor tasa de infarto, muerte y evento combinado durante el ingreso. El ascenso aislado y transitorio del segmento ST, se asocia a mayor proporción del evento combinado de muerte, infarto y angina refractaria, pero al analizar aisladamente su relación con muerte e infarto, no se objetiva una asociación significativa. Resultados similares al ascenso del segmento ST encontramos al analizar el bloqueo de rama izquierda. Los pacientes con cambios aislados en la onda T o con electrocardiograma normal, presentan un pronóstico intrahospitalario similar.

En el análisis multivariado, el descenso del segmento ST se mostró como un factor de riesgo independiente de mal pronóstico.

Valor pronóstico del electrocardiograma inicial. El ECG es crucial no sólo para respaldar la sospecha clínica de una enfermedad coronaria, sino también para aportar una información pronóstica basada en el patrón y la magnitud de las alteraciones. Las anomalías electrocardiográficas durante la angina inestable incluyen fundamentalmente la depresión o elevación transitoria del segmento ST y la inversión de la onda T o la pseudonormalización de la misma.

En las Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable/infarto sin elevación ST del año 2002¹²², se definió subgrupo de alto riesgo (probabilidad de infarto, angina refractaria o muerte en 30 días > 5%) a los pacientes que presentaban angina de reposo con cambios del segmento ST \geq 1mm durante la crisis o alteraciones marcadas o persistentes del ST. Los pacientes con riesgo intermedio, se definían por presentar angina de reposo con descenso del segmento ST<1 mm y onda T negativa profunda en varias derivaciones. En las Guías Europeas del año 2002¹²³, definen el grupo de alto riesgo en base a descenso del segmento ST o cambios dinámicos del segmento ST (monitorización).

La ausencia de alteraciones de la repolarización en el ECG inicial, representa un subgrupo de pacientes de bajo riesgo. En nuestro estudio, estos pacientes presentaron una tasa del evento combinado de muerte o infarto del 1.8%, con poca incidencia de angina refractaria. Estos datos son similares a los

presentados por Cannon et al⁹¹. a partir de los pacientes del TIMI III, que tenían una tasa del 1.6% y de los objetivados en el estudio TRIM⁹⁶ (5% a los 30 días).

Aunque la inversión aislada de la onda T define un cambio en el ECG, globalmente no representa un marcador de mal pronóstico. En nuestro estudio, los pacientes con inversión de la onda T, presentan una tasa del evento combinado de muerte o infarto del 1.8%, idéntica a la que presentan los pacientes sin alteraciones de la repolarización. En el subestudio del TIMI III⁹¹ se objetivó una tasa del 1.6% y en el TRIM⁹⁶ una incidencia del 6% de muerte-infarto en los primeros 30 días. En el estudio PURSUIT²⁰⁷, la mortalidad intrahospitalaria de estos pacientes era del 2.9%, mientras que la mortalidad del grupo total era del 3.6%. Al analizar las razones que explican este buen pronóstico, hemos objetivado que la inversión aislada no se asocia a pacientes con perfil clínico de riesgo ni a una enfermedad coronaria difusa. Además, al valorar los niveles de fibrinógeno, éstos son muy similares a los que presentan los pacientes con electrocardiograma normal. Por último, en el análisis de la variable inversión de la onda T, no se diferenció en el número ni la localización de las mismas. De hecho, existen estudios que han analizado la inversión aislada y profunda en las derivaciones V1-V3, observando que estos cambios se asocian a estenosis de alto grado de la arteria descendente anterior izquierda y a un mal pronóstico cuando se tratan sólo médicamente. Además, la presencia de onda T negativa en asociación con depresión del segmento ST⁹⁸ sí identifica un grupo de mal pronóstico.

El bloqueo completo de rama izquierda como variable pronóstica de eventos intrahospitalaria en pacientes con angina inestable, ha sido muy poco estudiada. En el subestudio del TIMI III realizado por Cannon et al⁹¹ la incidencia de muerte e infarto intrahospitalario era de tan sólo el 0.8%. En el estudio TRIM⁹⁶ no se estudió de forma aislada, sino integrando el grupo de "electrocardiograma no valorable". La tasa de muerte e infarto al mes era del 5%, idéntica a los pacientes con electrocardiograma normal. En nuestro estudio los resultados son similares, con una incidencia del evento combinado del 0.5%. Estos datos no son congruentes con la presencia de un perfil clínico desfavorable y mayor número de lesiones coronarias. Probablemente, el buen pronóstico inicial se explique por la ausencia (debida a criterios de selección) de pacientes con infarto sin elevación del ST en este grupo.

La depresión del segmento ST \geq 1mm ha sido reconocida como marcador de mal pronóstico en pacientes con angina inestable. En el TIMI III⁹¹ se consideró incluso como factor de riesgo un descenso \geq 0.5mm. En nuestro estudio, los pacientes que tenían descenso del segmento ST, presentaban una mortalidad intrahospitalaria del 7.7% y una tasa del evento combinado de muerte e infarto del 13.7%. En el estudio PURSUIT²⁰⁷, la tasa de muerte fue del 5.1% y del evento combinado del 17.9%. En el estudio TRIM⁹⁶, la única variable predictora independiente de mal pronóstico fue el descenso del segmento ST (el 15% de los pacientes con descenso de ST presentaban el evento). El resto de variables, tenían un pronóstico muy similar, con una tasa de eventos en torno al 5-6%.

En nuestros resultados, los pacientes con descenso del segmento ST presentaron un perfil clínico de alto riesgo: mayor edad, más diabéticos y con mayor incidencia de insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso. Además, presentaron un alto porcentaje (52%) de enfermedad de tres vasos o arteria principal izquierda. Otro factor importante que explica el mal pronóstico asociado al descenso del segmento ST es la presencia de mayores niveles de fibrinógeno en estos pacientes (el 48% de los pacientes presentaban niveles >385 mg/dl). Estos hallazgos van en consonancia con diversidad de estudios que han demostrado que la depresión del segmento ST se asocia a pruebas bioquímicas y angiográficas de actividad trombotica, presentando los pacientes con angina inestable y una depresión reversible del segmento ST un aumento de la actividad de trombina que se refleja en una elevación de los fibrinopéptidos circulantes y en lesiones complejas que sugieren una trombosis en la angiografía coronaria⁹³.

En el "TIMI risk score¹⁹⁴", valoraron conjuntamente las alteraciones del segmento ST (descenso y ascenso), mostrándose como variable de riesgo independiente. Existen resultados discrepantes en cuanto al valor pronóstico de la elevación del segmento ST valorada aisladamente. En nuestro estudio, los pacientes que tenían elevación del segmento ST, presentaron una alta incidencia de angina refractaria, pero en cambio, la tasa de muerte e infarto intrahospitalario era similar a los pacientes con electrocardiograma sin cambios o con inversión aislada de la onda T. Resultados muy similares se obtuvieron en el estudio TRIM⁹⁶ (combinado de mortalidad e infarto al mes del 6%) y en el

PURSUIT²⁰⁷ (mortalidad intrahospitalaria del 2.9%). Figueras³¹ también publicó el buen pronóstico de los pacientes ingresados con angina inestable y elevación del segmento ST. En dicho estudio la mortalidad intrahospitalaria de este grupo era del 1.8%, frente al 12.1% de los pacientes con descenso del ST. En un subestudio realizado por Jain et al²³⁹, a partir de los pacientes incluidos en el VANQWISH, también demostró el buen pronóstico que presentan los pacientes con elevación transitoria del segmento ST. En el estudio PEPA²⁰⁵, la mortalidad cardíaca y el combinado de muerte e infarto a los 3 meses fue del 5.9% y 10% respectivamente en los pacientes que presentaban elevación transitoria del segmento ST. En el análisis multivariado, no se mostró como variable predictora de mal pronóstico.

Analizando nuestros resultados, los pacientes con elevación transitoria del segmento ST no presentaron un perfil de riesgo desfavorable, los niveles de fibrinógeno eran similares a los pacientes con electrocardiograma normal y la tasa de enfermedad de tres vasos o arteria principal izquierda era tan sólo del 27% (muy similar a los pacientes con inversión aislada de la onda T). No obstante, el 60% de estos pacientes presentaban lesiones muy severas de uno o dos vasos, lo que podría explicar la alta tasa de angina refractaria. Resultados similares se vieron en el estudio realizado por Figueras³¹, en el que analizó el valor pronóstico que presentaba la reserva coronaria, la extensión de la enfermedad coronaria y los cambios electrocardiográficos durante el dolor en el pronóstico de la angina inestable. El descenso del segmento ST se manifestó como la única variable electrocardiográfica predictora de eventos intrahospitalarios, objetivando que estos pacientes tenían menor reserva coronaria y mayor extensión de lesiones coronarias. Por el contrario, los pacientes con elevación transitoria del segmento ST, presentaron una alta incidencia de episodios de angina recurrente pero un excelente pronóstico, además tenían mayor reserva coronaria y menor número de lesiones. En el estudio VANQWISH¹⁸¹, también se observó que los pacientes con elevación transitoria del segmento ST eran más jóvenes y presentaban con menor frecuencia enfermedad de tres vasos o arteria principal izquierda.

Por último, en nuestro estudio, los pacientes con elevación transitoria del segmento ST fueron los más revascularizados, lo cual sumado a un perfil

favorable de lesiones coronarias, explican en parte el buen pronóstico de estos pacientes.

En base a los resultados obtenidos, el descenso del segmento ST representa una variable de muy alto riesgo de infarto y muerte hospitalaria. Por el contrario, el ascenso transitorio del segmento ST y la inversión de la onda T no identifican un grupo de alto riesgo. Además, al realizar una estratificación pronóstica de los pacientes con SCASEST basada en el electrocardiograma inicial, la valoración de los cambios objetivados en el segmento ST, ascenso o descenso, deberían expresarse aisladamente.

El **fibrinógeno** es un predictor de mal pronóstico en la angina inestable e IMSEST. Los pacientes que presentaron muerte o el evento combinado de muerte e infarto intrahospitalario, tienen cifras significativamente superiores de fibrinógeno. Al analizar el fibrinógeno en terciles, los pacientes que presentaron niveles de fibrinógeno iguales o superiores a 385 mg/dl (tercil superior), presentaban más incidencia de infarto, muerte y del evento combinado. Por último, en el análisis multivariado se objetivó que valores de fibrinógeno iguales o superiores a 385 mg/dl constituyen una variable de riesgo independiente de presentar el evento combinado de muerte o infarto intrahospitalario (OR=7.73 para el tercil superior).

Fibrinógeno como marcador de inflamación y factor de riesgo cardiovascular: En los últimos años se ha hecho cada vez más evidente el nexo de unión entre la inflamación y la fisiopatología de la aterosclerosis y de los síndromes coronarios agudos²⁴⁰⁻²⁴¹. Los principales desencadenantes de la inflamación en la aterogénesis son los factores de riesgo clásicos como la hipercolesterolemia, hipertensión, diabetes, tabaquismo... Estos estímulos aterogénicos provocan un daño en la pared vascular, que se manifiesta con una respuesta exagerada de tipo inflamatorio-fibroproliferativo que da lugar a la lesión aterosclerótica. Pero la respuesta inflamatoria no sólo promueve el inicio del proceso aterosclerótico, sino que también contribuye al posterior crecimiento del ateroma y a la precipitación de sucesos trombóticos agudos. No obstante, aunque los desencadenantes inflamatorios y los mecanismos de las fases iniciales de la aterogénesis son bien conocidos, los desencadenantes del

proceso inflamatorio responsable de las complicaciones trombóticas agudas todavía se desconocen.

Cuando se produce un síndrome coronario agudo, la lesión de la pared arterial motiva, por una parte, la adhesión de monocitos y linfocitos T a la superficie endotelial, y por otra, la liberación de diversas citocinas por parte tanto de las células endoteliales como de los leucocitos. Dichas citocinas, fundamentalmente la interleucina (IL) 6²⁴², estimularán la síntesis hepática de las llamadas proteínas reactivas de fase aguda (como la PCR, el amiloide A sérico o el fibrinógeno), siendo todas ellas marcadores sensibles pero inespecíficos de sustrato inflamatorio. El fibrinógeno, es además una proteína directamente imbricada en la cascada de la coagulación y determinante en la formación de fibrina²⁴³; es una molécula clave en la agregación plaquetaria ya que actúa como nexo de unión entre las glucoproteínas (GP) IIb-IIIa plaquetarias y el mayor condicionante de la viscosidad plasmática, la cual se ha relacionado con una mayor tasa de episodios en pacientes con SCA²⁴⁴.

El fibrinógeno ha demostrado ser un factor de riesgo cardiovascular en diversos estudios epidemiológicos²⁴⁵⁻²⁴⁸. Asimismo, los valores de fibrinógeno están elevados en pacientes con cardiopatía isquémica respecto a controles sanos, con una gradación decreciente según se trate de infarto Q, infarto no Q, angina inestable o angina estable²⁴⁹⁻²⁵⁰. En nuestros pacientes, el fibrinógeno fue significativamente mayor en el grupo de infarto no Q (406 ± 104 mg/dl) respecto a aquéllos con angina inestable (361 ± 147 mg/dl; $p = 0,04$). Estas diferencias no pueden atribuirse a respuesta de fase aguda inducida por la necrosis, ya que la detección de CPK al ingreso, en la primera determinación, fue similar en ambos.

Fibrinógeno como marcador de mal pronóstico en la angina inestable e IMSEST. Varios estudios han analizado el valor del fibrinógeno respecto a la aparición de episodios a corto plazo^{115,251,254}. Valores elevados de esta sustancia en pacientes ingresados por angina inestable se asociaron a una mayor incidencia de angina refractaria, así como de muerte y/o arritmias severas durante la estancia hospitalaria. Becker et al¹¹⁵, en un subestudio del TIMI IIIB que incluyó a 1.473 pacientes con angina inestable o infarto no Q, documentó que valores elevados de fibrinógeno se relacionaron con una mayor tasa de isquemia recurrente y del combinado infarto-muerte-isquemia

recurrente a los 10 y 42 días de seguimiento, siendo dichas diferencias sólo significativas en el subgrupo de angina inestable y no en aquéllos con infarto no Q. Sin embargo, no hubo diferencias cuando se consideró de forma aislada el infarto, la muerte o el combinado de muerte o infarto.

Bodí²⁵¹ presentó un estudio que incluía una serie de 246 pacientes con angina inestable, excluyendo el infarto sin onda Q y con cambios dinámicos en el electrocardiograma. Analizaron el valor pronóstico del fibrinógeno en la aparición de eventos isquémicos graves durante el ingreso. El fibrinógeno elevado, definido como ≥ 500 mg/dl fue la única variable predictora independiente de infarto agudo de miocardio y mortalidad intrahospitalaria. A diferencia de nuestro estudio, la extracción se realizó a las 48 horas del ingreso. Esto permite determinar niveles más altos de fibrinógeno, pues el fibrinógeno muestra un ascenso lento desde el inicio del cuadro clínico hasta pasadas las primeras 24 horas. Pero la determinación tardía, no permite una estratificación de riesgo inicial, sobre todo teniendo en cuenta que en las primeras 24 horas se producen cerca del 50% de los eventos intrahospitalarios. También fueron significativas las diferencias que muestran los puntos de corte en ambos estudios: en nuestro estudio, dicho valor fue de 385 mg/dl por 500 mg/dl en el estudio de Bodí²⁵¹. Estas diferencias pueden ser debidas a la diferencia en el momento de la extracción, así como el mayor perfil de riesgo de los pacientes de dicho estudio, en el que el 60% presentaban descenso del segmento ST.

Al comparar los resultados obtenidos en la coronariografía en base a los niveles de fibrinógeno, no se observaron diferencias en la extensión de las lesiones coronarias. El 41% de los pacientes sometidos a cateterismo cardíaco y fibrinógeno superior o igual a 385 mg/dl presentaban enfermedad de tres vasos o arteria principal izquierda, por el 33% de los pacientes con niveles de fibrinógeno inferior. Independientemente de la extensión de las lesiones coronarias, sí se ha objetivado una mayor relación entre los marcadores inflamatorios y la complejidad de la lesión coronaria. Avanzas et al²⁵². analizaron la asociación de marcadores inflamatorios en sangre periférica (neopterina, recuento de leucocitos y proteína C reactiva) y la presencia de lesiones complejas, definidas como aquéllas que presentaban bordes irregulares o ulcerados. En el estudio objetivaron una fuerte asociación entre

estos marcadores y la presencia de lesiones complejas, lo cual sugiere que existe una relación evidente entre la inflamación y la presencia de placas vulnerables. Además de estos hallazgos, es importante enfatizar que la inflamación asociada a los síndromes coronarios agudos es un fenómeno general que no está restringido a la lesión causante. Spagnoli et al²⁵³. demostraron la existencia de una actividad difusa de células inflamatorias, tanto en las arterias relacionadas con el síndrome coronario agudo como en las no relacionadas.

Existen también datos que relacionan los niveles altos de fibrinógeno y el mal pronóstico a procesos infecciosos-inflamatorios. En un subestudio del FRISC¹¹⁴ se objetivó una asociación significativa entre títulos de anticuerpos IgA de *Chlamydia pneumoniae* y fibrinógeno. Además, se manifestó que dicha asociación fue un factor de riesgo independiente de muerte e infarto en el análisis multivariado ($p = 0.009$).

Podemos concluir que el fibrinógeno es un predictor independiente de muerte e infarto intrahospitalario en pacientes ingresados por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. El fibrinógeno, al igual que otros reactantes de fase aguda, nos están expresando un “estatus proinflamatorio” en estos pacientes que a su vez, nos define un estado de hipercoagulabilidad que favorece la trombosis coronaria. Esta situación podría explicar el mal pronóstico de estos pacientes.

Probablemente la principal dificultad que nos encontramos en el manejo de esta variable es conocer un nivel de fibrinógeno a partir del cual se definan los grupos de pacientes con peor pronóstico, así como definir la estrategia terapéutica más eficaz en los pacientes con niveles altos de marcadores de inflamación.

5. INCIDENCIA DE EVENTOS ADVERSOS A LARGO PLAZO: INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO, MUERTE CARDÍACA Y EVENTO COMBINADO.

5.1 Análisis de los eventos adversos en el primer año de seguimiento.

La mortalidad de causa cardíaca durante el primer año tras el alta fue del 7.4%, con un 6.2% de infartos y un 10% de eventos combinados. Al analizar la incidencia de eventos totales durante el primer año, incluyendo los ocurridos durante el ingreso hospitalario, la mortalidad fue del 9.9%, el infarto del 7.5% y el evento combinado del 14.5%. Existen numerosas series y ensayos clínicos^{39,215,237} que analizan el pronóstico a 6 meses o un año en pacientes con angina inestable. No obstante, los datos publicados se ven influidos por la selección de los enfermos y el tratamiento que reciben. Los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos clínicos pueden suponer un sesgo sobre el pronóstico, al eliminar a los casos de bajo o muy alto riesgo. En una recopilación de 10 series representativas con casi 2000 pacientes publicada por Betriu⁸⁸, la mortalidad total al año fue del 10%. Al analizar el registro británico PRAIS UK²³⁸, con un criterio de selección muy similar al nuestro, la mortalidad total fue del 10.2% y la evaluada tras el alta del 8.4%. Estos resultados son extrapolables a los observados en nuestros pacientes.

Nuestros resultados concuerdan con otros que han observado una alta incidencia de complicaciones isquémicas después del alta hospitalaria, especialmente durante los tres primeros meses³⁷. De hecho, en nuestro estudio, el 66% de los episodios adversos del primer año ocurren en los tres primeros meses, resaltando que el 32% se manifiestan durante el ingreso y el 34% de los eventos restantes ocurren desde el alta hasta el tercer mes de seguimiento.

Estos datos nos obligan, tal y como refleja el estudio de Sionis y colaboradores³⁷, a reflexionar sobre dos cuestiones: por un lado, la eficacia de la estratificación de riesgo inicial y en segundo lugar, la duración del proceso de inestabilidad de la angina. La estratificación de riesgo inicial, se basa en unas escalas predictoras. En los pacientes de alto riesgo y en aquéllos no estabilizados farmacológicamente se realiza una estrategia invasiva, y en los pacientes de bajo riesgo, se realiza una valoración mediante pruebas de provocación de isquemia. Pese a ello, como hemos visto, la tasa de eventos

precoces tras el alta es muy importante. Incluso en pacientes con bajo riesgo y prueba de esfuerzo negativa, la incidencia de muerte e infarto objetivada en los tres primeros meses fue del 3.3%, cifra extrapolable a la observada en publicaciones previas²⁵⁵. Este período de inestabilidad prolongado parece estar relacionado según los últimos estudios, con mecanismos inflamatorios y reactivación de las lesiones coronarias. Como hemos comentado, la estratificación inicial habitual se realiza en base a unos criterios clínicos, electrocardiográficos y de marcadores de necrosis recogidos en las escalas predictoras TIMI¹⁹⁴, PURSUIT²⁰⁷ o PEPA²⁰⁵. Estas escalas predictoras, sin embargo, no incluyen marcadores inflamatorios. Posiblemente, la incorporación de los mismos pueda aumentar su valor pronóstico.

5.2 Análisis de los eventos adversos a largo plazo.

A diferencia de la valoración pronóstica a 6-12 meses, son muy pocos los estudios que analizan el pronóstico de la angina inestable a largo plazo.

En nuestro estudio, con un seguimiento medio de 50 meses, la mortalidad cardíaca objetivada en los pacientes dados de alta fue del 13.6%, con una mortalidad total del 17% (sí sumamos la mortalidad de causa no cardíaca). La tasa del evento combinado fue del 17.3%. Estos datos son congruentes con los referidos en la literatura. Lindhal²⁵⁶ publicó una mortalidad del 13.5% (incluyendo la mortalidad intrahospitalaria) en un seguimiento medio de 37 meses en 917 pacientes del estudio FRISC. Destaca que la edad media de este estudio (70 años) era significativamente mayor a la de nuestros pacientes. Hyde²⁵⁷ describe una mortalidad del 15.5% tras un seguimiento medio de 51 meses, en una población no seleccionada con diagnóstico al alta de angina inestable o infarto sin elevación del ST. Omland et al²⁵⁸ objetivaron una mortalidad del 14% en un seguimiento medio de 51 meses. Destaca que el estudio incluía un 33% de pacientes con síndrome coronario agudo y elevación persistente del ST. Lloyd-Jones et al²⁵⁹ publicaron recientemente un estudio en el que muestran el mayor seguimiento realizado a una cohorte de pacientes dados de alta con diagnóstico final de angina inestable o infarto sin onda Q. La mortalidad observada a los 10 años de evolución fue del 49%.

En una valoración retrospectiva realizada a partir de los pacientes dados de alta con diagnóstico de angina inestable entre los años 1985-1990 en el

área metropolitana de Minnesota²⁶⁰ (Minnesota Heart Survey), la tasa de mortalidad a los 6 años fue del 23%.

En el análisis de la secuencia temporal de los eventos, observamos que tras un primer año con alta incidencia de complicaciones (fundamentalmente durante los tres primeros meses como ya hemos analizado), la evolución a largo plazo del síndrome coronario sin elevación del ST es buena, con una incidencia de muerte cardíaca entre el 2 y el 3% al año. Estos resultados son muy similares a los objetivados por un estudio que analizó la evolución a largo plazo (7 años) de una cohorte de 282 pacientes dados de alta hospitalaria con diagnóstico de angina inestable definida²⁶¹. En este caso, la mortalidad al primer año fue del 6%, con un promedio de mortalidad en los años posteriores del 3.4% (lo que representaba un 1.2% de muerte adicional más de la muerte estandarizada para una población de esa edad). A diferencia de nuestro estudio, el evento estudiado fue la muerte de cualquier causa. Tomando dicho evento en nuestro estudio, el promedio de muerte tras el primer año sería del 3.5% anual.

En resumen, podemos afirmar que tras una fase aguda que presenta una duración aproximada de tres meses, la mayoría de los pacientes con diagnóstico de SCASEST tienen una evolución similar a aquéllos con enfermedad coronaria estable.

6. VARIABLES PREDICTIVAS DEL EVENTO COMBINADO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO O MUERTE CARDÍACA A LARGO PLAZO.

En nuestro estudio, hemos realizado un análisis multivariado con las mismas variables obtenidas en el momento del ingreso, con el fin de poder obtener un perfil de riesgo de eventos a largo plazo desde la valoración inicial de los pacientes ingresados con angina inestable.

Las variables predictoras independientes del evento combinado fueron: edad igual o mayor de 70 años, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal, accidente cerebrovascular previo, insuficiencia cardíaca Killip > I al ingreso, descenso del segmento ST en el electrocardiograma y niveles de fibrinógeno iguales o superiores a 385 mg/dl. Además también se asociaron a mayor incidencia del evento combinado los pacientes con angina inestable tipo IIIB de Braunwald, angina progresiva, la arteriopatía periférica, antecedentes de infarto o angina previa e historia de insuficiencia cardíaca previa.

Análisis de las variables predictivas del evento combinado de infarto agudo de miocardio o muerte cardíaca a largo plazo.

En nuestro estudio, los pacientes con **edad igual o superior a 70 años**, presentaron en la evolución una mayor incidencia de muerte cardíaca y el evento combinado de muerte o infarto. En el análisis multivariado, la edad igual o mayor de 70 años es una variable predictora independiente del evento combinado de muerte cardíaca e infarto.

La edad como factor de riesgo independiente. La alta prevalencia de comorbilidad cardíaca y extracardíaca, así como los cambios estructurales y funcionales en el sistema cardiovascular determinan la exclusión de los pacientes ancianos en los grandes ensayos clínicos. Esta situación, impide un conocimiento más profundo de la historia natural de la enfermedad, del pronóstico y de la respuesta y complicaciones de los diferentes tratamientos en este grupo de pacientes. En un estudio publicado por Lee et al²¹². se puso de manifiesto que en los 59 ensayos específicos de angina inestable publicados, con un total de 13.497 pacientes, la representación de pacientes ≥ 75 años era

del 2.2%. En nuestro estudio, el 20% de los pacientes tenían una edad igual o superior a 75 años, lo cual expresa la importancia de este subgrupo de pacientes y lo poco representado que está en la literatura médica. De hecho, existen muy pocas publicaciones que nos informen de la evolución natural de los ancianos con angina inestable o infarto sin elevación del segmento ST.

En el registro PRAIS UK²³⁸ la edad se manifiesta como un importante predictor independiente de muerte cardíaca. La “hazard ratio” obtenida para los pacientes de 60 a 70 años fue de 2.29 (IC: 1.18-4.44; p=0.014) y 4.88 (IC: 2.62-9.06; p<0.01) para los pacientes mayores de 70 años. En nuestro estudio, los resultados fueron similares obteniendo un valor de HR 2.4 (IC: 1.37-4.15; p=0.002 al comparar los pacientes en base a edad \geq 70 años y teniendo como evento el combinado de muerte o infarto.

Las razones asociadas a la edad que hemos observado en nuestro estudio y que favorecen este peor pronóstico son: la presencia de un patrón diferente de factores de riesgo, con una mayor prevalencia de diabetes e hipertensión arterial, perfil clínico más desfavorable, con más comorbilidad extracardíaca, enfermedad cardiovascular más generalizada, una presentación electrocardiográfica más desfavorable y un manejo intrahospitalario menos agresivo.

Repercusión de una actitud más agresiva en la evolución a medio y largo plazo en los ancianos. En el TIMI-III²¹ se observó en pacientes mayores de 65 años una tasa de muerte o infarto a los 42 días del 7,9% en el grupo de tratamiento invasivo y del 14,8% en el de tratamiento conservador. Morrison et al²⁶². comunicaron en un trabajo que evaluaba el resultado del tratamiento intervencionista en pacientes de más de 70 años con angina inestable de alto riesgo, una tasa de supervivencia al mes del 87%, y a los 6 meses del 84%. En este mismo trabajo se observaba que la supervivencia en los años posteriores de aquéllos que habían sobrevivido a los 6 meses era comparable a la población normal de esa misma edad.

De la Torre et al²⁶³. publicaron un estudio en el que valoraban la evolución de pacientes octogenarios con angina inestable y sometidos a revascularización percutánea. Los pacientes, además de la edad avanzada, presentaban un elevado perfil de riesgo (100% angina inestable definida, 32% angina postinfarto, 60% multivaso, 35% con moderada o severa disfunción

ventricular). El tratamiento invasivo en estos pacientes fue eficaz (74% de coronariografías seguidas de terapéutica de revascularización) y bastante seguro (92% de éxito), permitiendo a un 96% de los pacientes estar libres de muerte e infarto después del procedimiento y la hospitalización. Tras un seguimiento medio de 2 años un 78,4% de los pacientes permanecían vivos. Es importante destacar que estos pacientes sometidos a revascularización correspondían a una serie seleccionada de pacientes. Pese a ello, los autores reflejan un evidente impacto positivo de la revascularización sobre la supervivencia a corto y medio plazo, observando que superados los primeros 6 meses, la mortalidad de estos pacientes dependía más de procesos patológicos no cardíacos propios de estas edades. Por otra parte, el beneficio sintomático fue significativo sin una elevada necesidad de nuevos procedimientos de revascularización en el seguimiento.

En base a los resultados expuestos, y aunque en nuestro trabajo no hemos valorado la influencia que presenta una actitud más agresiva en la evolución de los pacientes ancianos, es importante reflejar que existen razones que nos obligan a pensar si un cambio en el manejo de estos pacientes podría suponer un beneficio pronóstico significativo. En primer lugar, es importante plantear una estratificación de riesgo inicial en los pacientes ancianos, en los que una vez estabilizados, se realice una prueba de provocación de isquemia. Sabemos que la prevalencia y la extensión de la enfermedad coronaria, es mayor en el anciano, como hemos objetivado en nuestro estudio. Es cierto que por incapacidad física o alteraciones en el electrocardiograma basal, muchos de ellos no serán candidatos a realizar una prueba de esfuerzo, pero las posibilidades actuales de utilizar otras técnicas de detección de isquemia nos permiten esa valoración precisa. En nuestro estudio, sólo se realizó prueba de estrés en el 12.2% de los pacientes ancianos. En la actualidad, y tras el incremento del uso de la ecocardiografía de estrés, estudios isotópicos y la utilización de la resonancia cardíaca, la valoración de isquemia residual se realiza en más del 35% de estos pacientes. En segundo lugar, hemos comprobado como los pacientes ancianos con angina inestable o IMSEST tienen peor pronóstico que los más jóvenes, con más tasa de infarto de miocardio y muerte tanto en el período intrahospitalario como en el seguimiento, y sabemos que es precisamente en los pacientes de mayor riesgo

donde una estrategia invasiva es más rentable. Por lo tanto en los pacientes ancianos de alto riesgo y sin patología extracardíaca que condicione una evolución desfavorable a corto plazo, parece lógico adoptar una actitud inicialmente invasiva.

Nuestros datos demuestran que no existen diferencias significativas en el pronóstico a largo plazo entre **sexos**, pese a que las mujeres son más mayores y presentan un perfil de riesgo más desfavorable con mayor prevalencia de diabetes, hipertensión, descenso del segmento ST y niveles más altos de fibrinógeno. En el grupo FRISC II²⁶⁴, el pronóstico de las mujeres a un año de seguimiento fue mejor que el de los varones en la estrategia conservadora y similar en el grupo de tratamiento invasivo. En un estudio publicado por Bosh y colaboradores²⁶⁵, evidenciaron un mejor pronóstico en las mujeres en un estudio casos-controles de 30 meses de seguimiento. Al realizar un análisis multivariado e incluir el número de vasos estenosados, las diferencias a favor de las mujeres dejaron de ser significativas. En nuestro estudio, se objetivó una alta prevalencia de mujeres con árbol coronario sin lesiones significativas (31%), similar a la hallada en diferentes estudios con criterios de inclusión similares, como el estudio TIMI IIIb²⁶⁶ (25%), GUARANTEE²⁶⁷ (25%) y el GUSTO IIb²⁶⁸, en el subgrupo de pacientes con angina inestable (31%). En base a estos datos, probablemente la razón principal por la que las mujeres, pese a un perfil de riesgo más desfavorable que los hombres, no presenten un peor pronóstico sería la menor extensión y gravedad de la enfermedad coronaria.

La mayoría de los estudios confirman que el pronóstico hospitalario y a corto plazo del **infarto sin elevación del segmento ST** es peor que el de la angina inestable. No obstante, existen muy pocas publicaciones que analicen la supervivencia a largo plazo de angina inestable e IMSEST. El estudio Gusto IIb²³⁷, evidenció una mayor tasa de muerte cardíaca en el infarto sin onda Q, pero en un seguimiento de 1 año. En nuestro estudio, la supervivencia libre de eventos a los 50 meses de seguimiento era muy similar en ambos grupos. Probablemente, la mayor revascularización realizada en los pacientes con IMSEST es una de las causas importantes que explican la ausencia de diferencias pronósticas a largo plazo entre los pacientes con IMSEST y angina

inestable. Resultados similares se publicaron en un estudio prospectivo²⁵⁹ con un seguimiento a 10 años. Mueller et al²⁶⁹. presentaron unos resultados muy parecidos a los nuestros en un seguimiento a 2 años. La principal diferencia respecto a nuestro estudio era que todos los pacientes eran sometidos a una estrategia invasiva precoz. En resumen, podríamos concluir con una reflexión de Zaaks y colaboradores²⁷⁰ que refieren que la diferencia pronóstica entre los distintos síndromes coronarios agudos radica más en los factores de riesgo acompañantes que en el tipo de síndrome coronario.

En cuanto a la valoración de la forma de **presentación clínica** de la angina, destaca que la angina de reposo tipo IIIB de la clasificación de Braunwald tiene un pronóstico similar al infarto sin onda Q y significativamente peor que la tipo IB. Tan sólo existe una publicación en la que se analice la supervivencia a largo plazo de los subgrupos de angina inestable de Braunwald²⁶¹. En una valoración a 6 meses, el peor pronóstico correspondía a las formas IIIB y C (postinfarto), con una baja incidencia de eventos en la forma IB. Al analizar los resultados a 8 años, no existen diferencias entre las distintas formas de presentación. Al estudiar las curvas de supervivencia de este estudio, evidenciamos que es a partir del 5º año cuando las diferencias entre las formas de presentación pierden significación. En función de estos resultados, se puede decir que la clasificación de Braunwald puede ser apropiada para estratificar el riesgo en los primeros meses, pero con el paso del tiempo pierde esta capacidad.

Es importante destacar que la forma progresiva también se mostró predictora de peor pronóstico a largo plazo, al igual que al analizar el pronóstico intrahospitalario. Es muy difícil comparar estos resultados con publicaciones previas. Betriu⁸⁸, a partir de un metaanálisis de 10 ensayos sobre el pronóstico de la angina inestable en base a su presentación clínica, ya comenta que las presentaciones progresivas y prolongadas se suelen contemplar conjuntamente en la bibliografía, por lo que resulta prácticamente imposible diferenciar el pronóstico.

Al analizar los **factores de riesgo**, la diabetes, la hipertensión arterial y la insuficiencia renal se mostraron como variables predictoras independientes de

riesgo a largo plazo. Además, observamos que el efecto paradójico del tabaco se mantiene a largo plazo, aunque al realizar un análisis multivariado ajustado por edad y sexo, pierde toda significación.

Al comparar las curvas de supervivencia libre de eventos entre los pacientes en base al antecedente de **hipercolesterolemia**, no observamos diferencias significativas, al igual que ocurre en publicaciones previas²³⁸. No obstante, al analizar exclusivamente a los pacientes con antecedentes de hipercolesterolemia, evidenciamos que los que tenían pautadas estatinas al alta, presentaban una disminución significativa de eventos en el seguimiento. El 52% de los pacientes con hipercolesterolemia fue dado de alta con estatinas frente a un 2% de los pacientes sin hipercolesterolemia. Diversos estudios de prevención secundaria, han puesto de manifiesto como el tratamiento con estatinas reduce la morbimortalidad en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, tanto en pacientes con niveles de colesterol muy altos (4S)²⁷¹ o ligeramente elevados (CARE y LIPID)²⁷²⁻²⁷³. No obstante, estos estudios excluían en su mayoría a los pacientes que se encontraban en fase aguda del evento coronario. El estudio L-CAD²⁷⁴, con administración inicial de pravastatina, evidenció una disminución muy significativa de los eventos isquémicos a los 2 años de tratamiento. Además, en los últimos años, numerosos estudios han demostrado que las estatinas exhiben unas propiedades antiinflamatorias como la reducción de la adhesión leucocitaria y el antagonismo de la activación de los macrófagos. No obstante, hasta ahora tan sólo en el estudio MIRACL²⁷⁵⁻²⁷⁶ se ha demostrado una reducción significativa de la recurrencia de la inestabilidad coronaria en pacientes con SCA y aleatorizados a recibir altas dosis de atorvastatina frente a placebo.

Como resumen, podemos afirmar que la hipercolesterolemia no se asoció en nuestro estudio a un incremento de riesgo de eventos en el seguimiento. Probablemente, la razón principal se deba al tratamiento con estatinas, tanto por el beneficio evidenciado en pacientes con hipercolesterolemia como por el posible efecto antiinflamatorio.

La **diabetes** se mostró como una variable predictora independiente de muerte e infarto de miocardio en la evolución a largo plazo. Además, este riesgo

que es ya muy importante en el ingreso hospitalario, va aumentando significativamente a lo largo de toda la evolución.

La diabetes como equivalente de riesgo de la enfermedad coronaria: Actualmente, se considera que la diabetes mellitus tipo 2 tiene un índice de riesgo de enfermedad cardiovascular semejante al de aquéllos con cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica o accidente cerebrovascular. De hecho podemos afirmar que la diabetes es un equivalente de riesgo de la enfermedad coronaria. Esta afirmación fundamenta en un estudio poblacional²⁷⁷ con un seguimiento a 7 años realizado entre pacientes diabéticos y no diabéticos, con y sin infarto previo, seleccionados de forma aleatoria. Se observó que la tasa de infarto de miocardio y muerte por enfermedad coronaria era similar en pacientes diabéticos sin infarto previo y aquéllos no diabéticos con infarto previo.

La diabetes como factor de mal pronóstico. Al igual que otros estudios previos^{82,205}, nuestros resultados demuestran que los pacientes diabéticos que presentan un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST tienen un elevado riesgo de eventos isquémicos graves. En nuestro estudio, la mortalidad y la tasa del evento combinado al año de seguimiento fue del 4% y 8.5% en los no diabéticos frente al 19% y 24.5% de los diabéticos. En el análisis a 50 meses, los porcentajes de eventos eran del 9% y 14% en los no diabéticos frente al 29% y 37% de los diabéticos.

En el estudio PEPA²⁰⁵, la diabetes, la insuficiencia cardíaca en el ingreso y la desnivelación del segmento ST ya se mostraban predictores independientes de mortalidad a los 90 días de seguimiento en pacientes ingresados por síndrome coronario sin elevación del segmento ST.

En la valoración pronóstica a largo plazo, nuestros resultados son similares a los observados en el registro OASIS⁸², que incluía también pacientes con angina inestable e infarto sin onda Q y valoraba el pronóstico a dos años. En dicho estudio se objetivó que la diabetes aumentaba el riesgo de muerte en un 57%. Además, observaron en la evolución una mayor tasa de reinfarto y desarrollo más frecuente de insuficiencia cardíaca. En un estudio²⁵⁹ realizado a partir de pacientes ingresados en el hospital por síndrome coronario agudo (incluyendo angina inestable e infarto con y sin onda Q), y que analizaba el pronóstico a largo plazo, encontraron que la diabetes era un factor predictor de muerte independiente en un seguimiento a 10 años.

Factores determinantes del mal pronóstico de la enfermedad coronaria en el paciente diabético: Las causas que motivan una mayor tasa de eventos adversos en los pacientes diabéticos, son: perfil clínico adverso, alta prevalencia de enfermedad coronaria, mayor tasa de insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria más extensa y una mayor respuesta inflamatoria.

Un factor muy importante asociado al mal pronóstico de los pacientes diabéticos es el presentar un peor perfil de riesgo en las características basales y antecedentes cardiovasculares. En nuestro estudio, el paciente diabético se asociaba de forma significativa a mayor edad, más proporción de mujeres, mayor tasa de hipertensión arterial y mayor prevalencia de cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica e ictus previo. No obstante, en estudios publicados en los que se realizaba una corrección de esas diferencias en las características basales, la diabetes se mantenía como predictor independiente de mal pronóstico. En un estudio de tipo casos-contrroles²⁷⁸ realizado con 162 pacientes diabéticos ingresados de forma consecutiva por angina inestable y comparados con un grupo control (con características basales similares), se objetivó una mortalidad del 16.7% en los diabéticos frente al 8.6% en los no diabéticos.

Dada la elevada prevalencia de cardiopatía isquémica previa en el paciente diabético, que en nuestro estudio fue del 73%, realizamos un análisis de supervivencia estratificado en base al antecedente de diabetes y cardiopatía isquémica (CI) previa, con el fin de mostrar la importancia de ambas variables en el pronóstico de estos pacientes. Al igual que se objetivó en el registro OASIS⁸², que valoró la evolución de ambos grupos durante 2 años, los pacientes diabéticos sin CI previa presentaron una tasa de supervivencia libre del evento muy similar a los pacientes no diabéticos con CI previa. Como dato significativo, a partir del cuarto año, la acumulación de eventos es mucho mayor en el grupo de pacientes diabéticos, objetivando al final del seguimiento una tasa de muerte e infarto del 29.6% en los diabéticos sin CI previa y del 19.4% en los no diabéticos con CI previa. Estos datos nos aportan información sobre el peso que presenta la diabetes en la mala evolución y ponen de manifiesto un curso clínico desfavorable muy acelerado.

La insuficiencia cardíaca es también un factor muy importante en el pronóstico de los pacientes diabéticos. En nuestro estudio, la historia previa de

insuficiencia cardíaca era significativamente mayor en los diabéticos que en los no diabéticos (33% versus 20%), al igual que la proporción de pacientes que presentaron clínica de insuficiencia ventricular izquierda Killip>I en el momento del ingreso (22% versus 11%). A pesar de ello, la cuantificación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo no mostró diferencias significativas. Esta observación, también fue destacada en estudios de pacientes con infarto agudo de miocardio como el estudio DIGAMI²⁷⁹ y el GISSI-2²⁸⁰. En ambos, no se evidenció que los pacientes diabéticos presentaran infartos más extensos que los pacientes no diabéticos; así mismo, la mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca que se objetivó en los diabéticos se produjo a pesar de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo similar en ambos grupos de pacientes, aunque en los diabéticos se observaba una peor función en zonas no infartadas. En una revisión realizada por Spector²⁸¹, se puso de manifiesto la presencia de una serie de mecanismos patogénicos independientes de la aterosclerosis y de la hipertensión que definían la miocardiopatía diabética. Entre estos mecanismos, destacaba las alteraciones genéticas, con mutaciones del DNA mitocondrial y asociación de aumento de la masa del ventrículo izquierdo, los factores metabólicos, fundamentalmente la hiperinsulinemia como estimulante directo del crecimiento de las células miocárdicas, y factores humorales, con alteración de la homeostasis del calcio y carencia relativa del péptido natriurético de tipo C que tiene propiedades vasodilatadoras y antimióticas.

En resumen, la miocardiopatía diabética es un factor muy importante en la patogenia de la insuficiencia cardíaca en los diabéticos, en la que la afectación de la microcirculación coronaria y la alteración funcional del endotelio son factores fundamentales.

Ligado a la mayor tasa de insuficiencia cardíaca y al peor pronóstico, es importante reseñar cómo la utilización de betabloqueantes durante el ingreso y al alta en los pacientes diabéticos es sensiblemente menor que en los no diabéticos. Está demostrado que el uso de estos fármacos es incluso más beneficioso en los diabéticos, con una disminución de la mortalidad coronaria del 37%²⁸². En nuestro estudio, sólo 25% de los diabéticos recibían betabloqueantes al alta, frente al 38% de los no diabéticos, diferencias que fueron significativas. Estos resultados son similares a los que observamos en otros estudios; por ejemplo en el estudio CARDIOTENS²⁸³ se observó que sólo el 26% de los

pacientes diabéticos con antecedentes conocidos de enfermedad coronaria, estaban tratados con betabloqueantes.

En nuestro estudio se objetivó una enfermedad coronaria en los diabéticos mucho más extensa que en los no diabéticos. De los pacientes que fueron sometidos a coronariografía, el 68% de los diabéticos presentaban enfermedad de tres vasos o tronco principal izquierdo, frente al 39% de los no diabéticos. Además, el árbol coronario fue normal sólo en el 8% de los diabéticos en comparación al 24% de los no diabéticos.

A pesar de un perfil clínico de más riesgo y de enfermedad coronaria más severa, los pacientes diabéticos fueron revascularizados en una proporción similar a los no diabéticos (25% versus 19%). Las diferencias las encontramos en el tipo de revascularización. Mientras que los pacientes no diabéticos fueron revascularizados fundamentalmente mediante angioplastia, los diabéticos tenían una tasa similar de revascularización percutánea y quirúrgica. Esto se explica por una afectación coronaria más severa y difusa en los pacientes diabéticos, que con frecuencia no permite una revascularización completa con la angioplastia. Completando nuestros resultados, cabe destacar que en estudios en los que se realiza una estrategia invasiva precoz, se ha visto que la diabetes continúa siendo una variable de mal pronóstico intrahospitalaria y a largo plazo²⁸⁴.

En publicaciones recientes²⁸⁵⁻²⁸⁶, se ha observado que los pacientes diabéticos afectados de síndrome coronario agudo presentan unas placas de ateroma en las coronarias más ricas en lípidos, trombosis e infiltración de macrófagos que los no diabéticos. Esta mayor incidencia de infiltración de células inflamatorias sugiere no sólo que la inflamación tiene un papel importante en la fisiopatología del síndrome coronario, sino que además un mayor estado "proinflamatorio" se objetiva en los diabéticos frente a los no diabéticos. En el estudio NHANES III²⁸⁷ se objetivó unos niveles de proteína C reactiva mucho mayores en diabéticos. En un estudio reciente, Sánchez y cols²⁸⁸ objetivan una mayor tasa de proteína C reactiva, fibrinógeno y recuento de leucocitos en diabéticos con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Además, los niveles de estos marcadores de inflamación, fueron significativamente mayores en los pacientes que presentaron eventos. En nuestro estudio, hemos objetivado también unos niveles de fibrinógeno

significativamente mayores en los diabéticos respecto a los no diabéticos (394 ± 108 mg/dl versus 361 ± 152 mg/dl; $p < 0.001$), lo cual demuestra ese mayor estatus proinflamatorio en los diabéticos.

Nuestros resultados, confirman que la diabetes representa una variable de mal pronóstico y predictora independiente del evento combinado de muerte e infarto. Los factores principales determinantes de ese mal pronóstico son: mayor asociación de factores de riesgo, fundamentalmente de hipertensión arterial, alta prevalencia de enfermedad cardiovascular previa, afectación coronaria más extensa y severa, un curso clínico desfavorable más acelerado en asociación con un mayor estatus proinflamatorio, mayor presencia de clínica de insuficiencia cardíaca y disfunción miocárdica y menor utilización de betabloqueantes.

La **hipertensión arterial** también se mostró como una variable predictora independiente del evento combinado de muerte o infarto de miocardio en la evolución. No obstante, en el análisis univariado, al analizar por separado para cada uno de los eventos, la hipertensión presenta una fuerte asociación a muerte cardíaca en el seguimiento, pero no se objetivan diferencias significativas respecto al infarto de miocardio en la evolución.

La hipertensión arterial como factor de mal pronóstico. En nuestro estudio, la hipertensión arterial se comporta como una variable predictora independiente de muerte e infarto de miocardio. Destaca que a diferencia de lo objetivado en la diabetes, la hipertensión no es una variable de mal pronóstico durante el ingreso hospitalario, y es a partir de los 2 años de seguimiento cuando comenzamos a objetivar diferencias significativas en términos de supervivencia entre los pacientes hipertensos y no hipertensos. Esto puede explicar que en registros de angina inestable que valoran una evolución a medio plazo, como el estudio PEPA²⁰⁵ (3 meses) o el estudio RESCATE²¹⁵ (6 meses) la hipertensión no se presentó como factor de mal pronóstico. A diferencia de los anteriores, en el registro británico de angina inestable PRAIS UK²³⁸, tras un seguimiento de cuatro años, o en el estudio LIPID²⁸⁹ (pacientes diagnosticados de angina inestable o infarto de miocardio) tras un seguimiento de 6 años, también evidenciaron que la hipertensión era un factor de riesgo predictor independiente de muerte. Herlitz et al²⁹⁰ analizaron el valor pronóstico de la hipertensión en los

pacientes que eran valorados en puertas de urgencias por dolor torácico o equivalentes anginosos. Estudiaron a 5355 pacientes durante 5 años. Los pacientes con historia de hipertensión presentaron una mortalidad del 37.4% frente al 22.2% de los no hipertensos; $p < 0.001$. En el análisis multivariado, la hipertensión fue también un predictor de muerte independiente.

Además del tiempo de seguimiento, la alta tasa de infarto previo que presentan nuestros pacientes (35%), puede influir en el valor pronóstico de la hipertensión. Son frecuentes los estudios²⁹¹⁻²⁹² que reflejan el mal pronóstico que presentan los pacientes con infarto agudo de miocardio e hipertensión arterial. Además, la hipertensión arterial en estos estudios, se mostró como factor de riesgo independiente de la función ventricular residual.

Existen diferentes razones por las que la hipertensión puede estar asociada a un peor pronóstico tras un SCASEST. En primer lugar, y fundamentalmente en los pacientes con infarto previo, la hipertensión favorece el remodelado cardíaco y el crecimiento ventricular izquierdo. En segundo lugar, la hipertensión arterial acelera la arteriosclerosis coronaria, aunque en nuestro estudio no se objetivaron diferencias significativas al analizar las lesiones coronarias que presentaban los pacientes hipertensos y normotensos. En tercer lugar, la hipertensión arterial sistólica es uno de los factores reconocidos como desencadenantes de la ruptura o fisura de la placa coronaria. En cuarto lugar, los pacientes hipertensos de nuestro estudio eran más mayores y presentaban con más frecuencia antecedentes de diabetes. Por último, una de las razones adicionales que explica el mal pronóstico de los pacientes hipertensos tras un síndrome coronario agudo, es el mal control de la presión arterial. En nuestro estudio, no disponemos de esta información, pero los datos del estudio EUROASPIRE II²⁹³, realizado durante los años 1999-2000 en 15 países europeos incluido España, nos revelan que el 50% de los pacientes dados de alta tras un síndrome coronario agudo, presentan hipertensión arterial no controlada. Estos datos, fueron corroborados por el estudio PREVENIR²⁹⁴, realizado a partir de pacientes ingresados por síndrome coronario agudo. En este estudio, no sólo se evaluó el grado de control de la presión arterial sino también la influencia de esta variable en el pronóstico de los pacientes en un seguimiento de 6 meses. Los pacientes fueron clasificados en: pacientes normotensos, pacientes con presión arterial controlada y

pacientes con presión arterial no controlada (hipertensión sistólica aislada, hipertensión diastólica aislada e hipertensión sistólica-diastólica). El 44.7% de los pacientes incluidos en el estudio fueron diagnosticados de angina inestable y el 32% se clasificaron como hipertensos no controlados. Al final del seguimiento, las variables predictoras independientes de muerte cardiovascular o infarto fueron: edad, fracción de eyección de ventrículo izquierdo, historia previa de infarto de miocardio, arteriopatía periférica e hipertensión arterial sistólica aislada no controlada.

Nuestros resultados demuestran que los pacientes con angina inestable e IMSEST que presentan **disfunción renal severa** tienen peor pronóstico a largo plazo, confirmando a esta variable como predictora independiente del evento combinado de infarto de miocardio y muerte en el seguimiento de estos pacientes. Es importante destacar que estos resultados se obtienen en base a un estudio prospectivo, englobando a un amplio espectro de pacientes y definiendo la insuficiencia renal severa en términos de filtración glomerular $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Muchos estudios previos, expresan la disfunción renal en términos de niveles de creatinina sérica²⁹⁵. Nosotros hemos utilizado la determinación del filtrado glomerular mediante el algoritmo de Levey simplificado¹⁹⁶. Con ello, la información obtenida es más exacta, expresando los niveles de creatinina ajustados a sexo y edad.

La insuficiencia renal como factor de mal pronóstico en el síndrome coronario agudo. A partir de los estudios iniciales descritos, en los últimos 3 años se han publicado numerosos ensayos demostrativos de que aumentos, incluso ligeros, de la creatinina sérica tienen una relación directa con la supervivencia tras un evento coronario²⁹⁶⁻²⁹⁸.

Existe evidencia de que la insuficiencia renal es un factor independiente de mortalidad tras un infarto agudo de miocardio²²² y en pacientes sometidos a revascularización quirúrgica²⁹⁹. Sin embargo, ha sido menos estudiado si la disfunción renal se asocia con aumento de la mortalidad en los pacientes que sufren un episodio de angina inestable o infarto sin onda Q. De hecho, la mayoría de los estudios son retrospectivos o en subgrupos de pacientes revascularizados. Mueller³⁰⁰ publicó un estudio retrospectivo en el que analizó la mortalidad a largo plazo (3 años) en pacientes con síndrome coronario sin

elevación del segmento ST y tratados muy precozmente con revascularización percutánea. La disfunción renal se expresó en términos de filtración glomerular y expresada en cuartiles (ml/min/1.73m²): ≥ 130 , 90-129, 60-89 y < 60 . La supervivencia acumulada a los 3 años era de 92.6%, 95.5%, 91.9% y 76.8% respectivamente. La insuficiencia renal moderada-severa se mostró como predictor independiente de mortalidad.

Recientemente, Gibson²³⁰ ha publicado un trabajo en el que determina la asociación del filtrado glomerular con muerte cardíaca en pacientes con síndrome coronario sin elevación del segmento ST que participaron en los 5 estudios TIMI. Evidentemente, se trata de un análisis "post hoc" y de una población sesgada ya que los pacientes con creatinina sérica > 1.5 mg/dl fueron excluidos del estudio TIMI 12 y OPUS TIMI 16, y del TIMI 11A/B si los niveles eran superiores a 2 mg/dl. Los pacientes de este estudio se dividieron en terciles en base a la tasa de filtración glomerular: normal ≥ 90 , depresión moderada 60-90, y depresión severa < 60 . En los resultados, la insuficiencia renal se mostró como un predictor de riesgo independiente de mortalidad a corto (30 días) y medio plazo (6 meses). También se objetivó mayor incidencia de ictus y angina refractaria en estos pacientes. En nuestro estudio una tasa de filtración glomerular baja también se manifestó como una variable predictora independiente de muerte e infarto en la evolución. Por tanto, la insuficiencia renal presenta una asociación significativa al infarto y la muerte cardiovascular independiente de los demás factores de riesgo conocidos, como son la diabetes, hipertensión, infarto previo o niveles de fibrinógeno. Esta asociación se refuerza con la mayor prevalencia de enfermedad multivaso y presencia de ictus en la evolución que tuvieron los pacientes con insuficiencia renal.

Uno de los aspectos más importantes y posiblemente determinantes en la mala evolución de estos pacientes, es el estado de hipercoagulabilidad³⁰¹ que presentan. Se han objetivado altos niveles de factor von Willebrand, factores VII, VIII y XIII y aumento de trombina. Este estado protrombótico³⁰², se asocia con una relativa disminución de la actividad fibrinolítica y con una elevación del inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1). En nuestro estudio, hemos objetivado unos niveles significativamente más altos de fibrinógeno (425 ± 71 vs 363 ± 128 ; $p < 0.0001$) en los pacientes con disfunción renal.

Nuestros resultados confirman la importancia de la insuficiencia renal como marcador de mal pronóstico en la evolución de los pacientes con síndrome coronario agudo. Como punto de corte, establecimos una tasa de filtración glomerular $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ aunque en estudios previos²³⁰, se objetivó que niveles inferiores a 60 ya eran indicadores de mal pronóstico.

Por último, es importante destacar que sumado a un perfil mayor de riesgo, el manejo farmacológico está dificultado por la modificación de la farmacocinética de los tratamientos. Además es difícil extrapolar los resultados obtenidos en la mayoría de los estudios realizados con heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, porque los pacientes con insuficiencia renal son sistemáticamente excluidos³⁰⁴.

Por todo esto, la insuficiencia renal debería ser valorada en todo paciente como criterio pronóstico en la estratificación de riesgo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, calculando la tasa de filtración glomerular como marcador más exacto de la función renal e individualizando el tratamiento a pautar.

En el análisis del impacto de los **antecedentes de cardiopatía isquémica** en el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de SCASEST, es unánime en todos los estudios^{238,259} la asociación entre el **infarto previo** y una incidencia significativamente mayor de eventos isquémicos, al igual que se observa en nuestro estudio. En cuanto al pronóstico de los pacientes **revascularizados**, también es frecuente en la bibliografía observar que una historia de revascularización percutánea previa no implica peor pronóstico. Sin embargo, al analizar el antecedente de revascularización quirúrgica, los resultados son más conflictivos. En un análisis de los estudios TIMI IIIA y TIMI IIIB²³² se objetivó que la incidencia de eventos adversos al año de seguimiento fue significativamente más alta en los pacientes operados, aunque en el análisis multivariado el antecedente de cirugía coronaria no fue predictor independiente de riesgo. No obstante, al analizar los registros a largo plazo de angina inestable e infarto sin onda Q^{82,238,259}, los resultados son muy similares a los nuestros, evidenciando que el antecedente quirúrgico no se asocia a un incremento de muerte o infarto a largo plazo.

La **enfermedad cerebrovascular previa**, tanto un ictus isquémico o hemorrágico establecido o ataque isquémico transitorio, se asocia muy significativamente con muerte cardíaca o infarto en la evolución de estos pacientes. Además, es una variable predictora independiente del evento combinado de muerte e infarto.

Interrelación entre la detección de estenosis carotídea y enfermedad coronaria: Aunque en nuestro estudio hemos analizado la presencia de historia previa de accidente cerebrovascular, es importante destacar previamente la evidente relación existente entre la estenosis carotídea y la cardiopatía isquémica. En primer lugar, es conocido que la detección de estenosis carotídea se ha relacionado como factor de riesgo de cardiopatía isquémica³⁰⁴. En segundo lugar, la presencia y el grado de estenosis carotídea se ha correlacionado significativamente con la presencia de enfermedad coronaria severa. Kallikazaros²³¹ objetivó que la ausencia de enfermedad carotídea presentaba un valor predictivo negativo del 92% en la presencia de enfermedad coronaria severa. En tercer lugar, se ha evidenciado que la valoración no invasiva de estenosis carotídea permite predecir eventos isquémicos cardíacos en pacientes con cardiopatía isquémica establecida³⁰⁵. Por último, en un artículo muy reciente, Lombardo et al³⁰⁶, han demostrado que las placas complejas carotídeas son mucho más frecuentes en los pacientes con angina inestable que en aquéllos con cardiopatía isquémica estable. Esto se asocia al concepto de un nexo inflamatorio común y por tanto de activación panvascular de las placas ateroscleróticas

Valor pronóstico de la enfermedad cerebrovascular previa en la cardiopatía isquémica. Existen numerosos estudios previos que ponen de manifiesto que tras un infarto de miocardio, una historia de enfermedad cerebrovascular previa es factor de riesgo independiente de mal pronóstico³⁰⁷⁻³⁰⁸. No obstante, en un subestudio del Framingham³⁰⁹, con un seguimiento medio de 34 años, se evidenció que la enfermedad cerebrovascular previa sólo se asociaba a mayor riesgo de muerte en las mujeres, y después de un análisis ajustado por factores de riesgo, esta asociación no era significativa.

En un subestudio del BIP³¹⁰ (Bezafibrato en la prevención del infarto), analizaron el valor pronóstico de una historia de enfermedad cerebrovascular previa en pacientes con cardiopatía isquémica crónica. Realizaron un

seguimiento medio de 5.1 años. La mortalidad total y cardíaca en los pacientes con enfermedad cerebrovascular previa fue del 28% y 17%, frente al 13% y 7% de los pacientes sin estos antecedentes. Una historia de enfermedad cerebrovascular previa representó un factor de riesgo independiente de muerte (1.86; IC 1.48-2.34: $p < 0.01$) tan poderoso como un incremento de la edad en 10 años. A diferencia de nuestro estudio, la prevalencia de enfermedad cerebrovascular que describen es muy baja, con apenas un 2.6%. En el registro OASIS⁸², la presencia de historia de enfermedad cerebrovascular previa se mostró como variable predictora independiente de muerte a los dos años. Resultados similares se observaron en un subestudio del OPUS-TIMI 16³¹¹, en el que la enfermedad vascular extracardíaca (cerebral o periférica) era predictora independiente de mortalidad y del combinado de muerte, infarto y reingreso hospitalario por angina a los 10 meses. Los pacientes presentaban un perfil clínico de más riesgo, con más prevalencia de diabetes, hipertensión y dislipemia. A pesar de ello, estos pacientes recibían menos tratamiento con betabloqueantes y no recibían un tratamiento adecuado con estatinas. Al igual que en nuestro estudio, estos pacientes presentaban un mayor porcentaje de enfermedad de tres vasos y arteria principal izquierda. Es destacable, que en este estudio se observa un perfil clínico muy similar entre los pacientes con enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular. Además su influencia pronóstica es similar. Esto es compatible con nuestros resultados, en los que la **arteriopatía periférica** también se asocia de forma muy significativa a mayor mortalidad y el evento combinado durante el seguimiento.

La enfermedad cerebrovascular puede también ser secundaria a un fenómeno tromboembólico. Las causas más frecuentes en este grupo de enfermos son los trombos en ventrículo izquierdo postinfarto (el riesgo de embolia sistémica a partir de un trombo del ventrículo izquierdo es frecuente), la fibrilación auricular y las placas ulceradas en aorta torácica. Las tres variables se asocian a peor pronóstico. En nuestro estudio, los pacientes con infarto previo o fibrilación auricular también presentaron una mayor mortalidad en el seguimiento.

Nuestros resultados indican que los pacientes con SCASEST y clínica de **insuficiencia cardíaca Killip > 1** en el momento del ingreso tienen peor

pronóstico en la evolución, siendo la incidencia de muerte de causa cardíaca cinco veces mayor al año y a los 50 meses de seguimiento. Además, esta variable es predictora independiente del evento combinado de infarto de miocardio y muerte en el seguimiento.

Insuficiencia cardíaca (Killip>1) en el momento del ingreso como variable de mal pronóstico. En el infarto de miocardio con elevación del segmento ST, la presencia y severidad de la insuficiencia cardíaca manifestada en el momento de la presentación del síndrome coronario agudo, ha sido categorizada utilizando la clasificación Killip³¹². Esta clasificación que fue descrita en 1967, ha sido ampliamente validada para predecir la mortalidad en estos pacientes, incluidos pacientes sometidos a fibrinólisis o angioplastia primaria³¹³. Al contrario, son pocos los estudios que han analizado el valor de la clasificación Killip en los pacientes con SCASEST. El hecho de que sea una variable que con frecuencia no se recoge en la valoración pronóstica inicial y que los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso sean excluidos frecuentemente de los ensayos clínicos, hace que tengamos pocos datos acerca de su incidencia y valor pronóstico en el SCASEST.

En el estudio PEPA¹⁹⁸, la incidencia de insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso era del 9%, mientras que en un estudio realizado por Khot et al²³⁵. a partir de 26.090 pacientes procedentes de los estudios GUSTO IIb, PURSUIT, PARAGON A y PARAGON B, la incidencia era del 11%. En el registro GRACE²³⁶ la incidencia fue del 13%, excluyendo a los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca. Estos resultados son similares al 13.5% que se evidenció en nuestro estudio y contrastan con los obtenidos por el estudio ECLA 3³⁵, donde la incidencia fue de tan sólo el 1.5%. Las razones de esas diferencias pueden explicarse en parte por la no inclusión en este estudio del infarto sin onda Q, así como la baja incidencia observada (21%) de descenso del segmento ST en el electrocardiograma inicial.

La insuficiencia cardíaca al ingreso se asocia con mayor frecuencia al infarto sin elevación del segmento ST que a la angina inestable, existiendo además una asociación significativa con la magnitud de la elevación de la CKMB. Es destacable que en el registro GRACE²³⁶, la incidencia de Killip>I en el ingreso era similar en el infarto con o sin elevación del segmento ST (15.6% versus 15.7%). En nuestro estudio, el 20% de los pacientes con infarto sin

elevación del segmento ST presentaron clínica de insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso. No obstante, al analizar exclusivamente los pacientes con diagnóstico de angina inestable, la incidencia del combinado de mortalidad-infarto fue también significativamente mayor en los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca en el ingreso, con una incidencia de eventos cuatro veces mayor al final del seguimiento (40% versus 13%).

En tres estudios se evidenció que la clasificación Killip era predictor independiente de mal pronóstico en los pacientes con SCASET. En el registro PEPA²⁰⁵, se objetivó que un Killip>I era predictora de mortalidad a los 90 días de seguimiento. En el estudio GUSTO IIb²³⁷, esta variable fue predictora de mortalidad al año de seguimiento. En el estudio de Khot²³⁵ objetivaron que un Killip III-IV en el momento del ingreso, era la variable que presentaba mayor potencia predictora de mortalidad a los 6 meses, por encima de la edad y el descenso del segmento ST. En este estudio, también evidenciaron que un Killip II era predictor independiente de mortalidad a los 6 meses (1.52; IC 95% 1.31 – 1.76; p<0.001). Estos resultados son muy similares a los obtenidos por nosotros, teniendo en cuenta que en nuestro estudio el 92% de los pacientes con Killip>I presentaban Killip II.

En nuestro estudio, la presencia de Killip>I inicial no se muestra como variable predictora de infarto de miocardio en el seguimiento. Estos hallazgos se repiten en los estudios analizados. Además, en publicaciones que utilizan marcadores como el N-terminal BNP³¹⁴⁻³¹⁵ (asociado muy significativamente a la presencia de insuficiencia cardíaca en el ingreso), se objetiva también que es una variable con fuerte poder predictivo de muerte total y cardíaca, pero no de infarto.

Son varias las causas que explican el mal pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso. En primer lugar, son pacientes más ancianos y con mayor prevalencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad coronaria previa. En segundo lugar, los pacientes con Killip>I al ingreso presentan con mayor frecuencia depresión significativa de la función ventricular izquierda. No obstante, los estudios^{258,316} que han analizado conjuntamente ambas variables, evidencian que el riesgo asociado a un Killip>I es independiente de la función ventricular. En nuestro estudio, al analizar exclusivamente a los pacientes con FEVI>40%, la incidencia del evento

combinado al final del seguimiento fue del 11.5% en los pacientes con Killip>I en el ingreso, frente al 5% de los pacientes sin insuficiencia cardíaca en el ingreso. Omland et al²⁵⁸. objetivaron que la edad>65, FEVI<47%, Killip>I al ingreso y N-terminal BNP fueron variables predictoras de muerte en un seguimiento medio de 51 meses de 609 pacientes con síndrome coronario agudo (36% infarto sin elevación del ST y 30% angina inestable). En relación con estos resultados, estudios recientes han puesto de manifiesto que la disfunción diastólica³¹⁷ también tiene un papel muy importante en el pronóstico de estos pacientes. En tercer lugar, estos pacientes presentan con mayor frecuencia lesiones coronarias más difusas. En nuestro estudio, el 86% los pacientes presentaban 2 o más lesiones significativas y en ningún caso el árbol coronario fue normal. Paradójicamente sólo el 30% de los pacientes fueron sometidos a coronariografía, datos similares a los observados en la práctica habitual de otros centros; en el GRACE²³⁶, sólo se realizó coronariografía al 46% de estos pacientes.

Al igual que la presencia de Killip>I en el ingreso, una **historia previa de insuficiencia cardíaca** se asocia de forma significativa a mayor incidencia de muerte y el evento combinado, al igual que se observa en los registros PRAIS UK²³⁸ (4 años) y OASIS⁸² (2 años), en los que además se muestra como variable predictora independiente de muerte.

En nuestro estudio, la presencia de **descenso del segmento ST y bloqueo completo de rama izquierda** se asociaron significativamente a una mayor incidencia del combinado de muerte e infarto en el seguimiento, con una supervivencia libre de evento del 61% en los pacientes con descenso del segmento ST y del 50% en los pacientes con bloqueo completo de rama izquierda. Por el contrario, los pacientes con electrocardiograma normal, inversión de la onda T o supradesnivelación del segmento ST tuvieron un buen pronóstico, con unas supervivencias acumuladas libre de eventos en torno al 90% al final del seguimiento. En el análisis multivariado, el descenso del segmento ST se mostró como variable predictora independiente del evento combinado de muerte e infarto en el seguimiento.

Valor pronóstico del electrocardiograma inicial. Es evidente que el electrocardiograma realizado en el momento del ingreso, nos ofrece

información pronóstica en los pacientes ingresados por síndrome coronario agudo, tanto en la evolución inicial como en la evolución a largo plazo.

En base a nuestros resultados, podemos afirmar que los pacientes con electrocardiograma sin alteraciones de la repolarización presentan un buen pronóstico a largo plazo, con una tasa de supervivencia libre del combinado de muerte e infarto a los 50 meses en torno al 90%. Estos datos son similares a otros estudios, por ejemplo, Hyde²⁵⁷ publicó una supervivencia del 94% a los 4 años de seguimiento de un grupo de pacientes con características muy similares al nuestro.

Al igual a lo observado en pacientes con electrocardiograma sin alteraciones de la repolarización, en nuestro estudio, los pacientes con inversión aislada de la onda T tuvieron buen pronóstico, con una supervivencia libre del evento combinado del 88%. En el estudio TIMI III⁹¹, la tasa del evento combinado de muerte e infarto al año fue del 6.8% en los pacientes con inversión de la onda T frente al 8.2% de los pacientes con electrocardiograma normal. Con resultados similares, Mueller et al³¹⁸. publicaron un estudio a partir de 1450 pacientes consecutivos con diagnóstico de SCASEST y sometidos a coronariografía en las primeras 24 horas. Se realizó un seguimiento de 36 meses y el evento a estudio fue la muerte de cualquier causa. La mortalidad acumulada en el seguimiento fue del 5.1% en los pacientes con inversión aislada de la onda T por un 8% en aquéllos que tenían un electrocardiograma normal. No obstante, existen resultados discrepantes en la literatura en torno al valor pronóstico de la inversión aislada de la onda T. En el estudio de Hyde²⁵⁷, en el que el evento analizado fue muerte cardíaca, objetivaron una supervivencia del 84% a los 4 años. El pronóstico fue significativamente peor que en los pacientes con electrocardiograma normal. En el estudio RISC⁹⁴, con un seguimiento de 1 año, la tasa del combinado de muerte e infarto fue del 14%, mientras que en los pacientes con electrocardiograma normal era del 8% ($p < 0.05$). En resumen, nuestros resultados reflejan un pronóstico similar en los pacientes con electrocardiograma normal y en aquéllos que presentan inversión aislada de la onda T. Estos resultados son lógicos, ya que ambos grupos presentaban un perfil clínico, unos niveles de fibrinógeno y una extensión de las lesiones coronarias muy similares.

En nuestro estudio, los pacientes con bloqueo completo de rama izquierda tuvieron una incidencia muy alta del combinado de muerte e infarto a largo plazo, lo que contrasta con el buen pronóstico durante la hospitalización inicial. La supervivencia libre del evento combinado al final del seguimiento era de tan sólo el 50%. En el estudio TIMI III⁹¹ también se objetiva un mal pronóstico de estos pacientes; de hecho, la mortalidad al año (18.2%), es prácticamente el doble de la que presentan los pacientes con desviación del segmento ST, aunque la incidencia de infarto es muy similar al resto de grupos. En este estudio, el bloqueo completo de rama izquierda se presentó como marcador de riesgo independiente en el análisis multivariado.

Es conocido que los pacientes con bloqueo de rama izquierda presentan una mayor prevalencia de disfunción ventricular izquierda³¹⁹; el 43% de los pacientes de nuestro estudio tenían mala función ventricular izquierda. Esta es probablemente la principal razón que explica una mortalidad a largo plazo tan importante.

El valor pronóstico a largo plazo de la elevación aislada y transitoria del segmento ST en los pacientes con angina inestable ha sido muy poco estudiado. En nuestro trabajo, hemos objetivado un buen pronóstico en estos pacientes, con una tasa de supervivencia sin eventos adversos del 90% al final del seguimiento, lo cual representa un pronóstico superponible a los pacientes con electrocardiograma normal o inversión aislada de la onda T. Existen resultados discrepantes en cuanto al valor pronóstico de esta alteración; en el estudio RISC⁹⁴, los pacientes con elevación transitoria del segmento ST presentaron una combinación de muerte o infarto del 16% en el primer año, por un 8% en los pacientes con ECG normal. Haim et al³²⁰. realizaron un estudio en el que analizaron el valor pronóstico que presentaba el descenso, el ascenso o la no modificación del segmento ST en pacientes con infarto sin onda Q. A los 5 años, la mortalidad acumulada era del 51% en los pacientes con descenso del segmento ST, frente al 34% de los pacientes con elevación aislada y el 21% de los pacientes sin cambios. Las diferencias entre los 3 grupos eran significativas. Las causas por las que los pacientes con ascenso del segmento ST presentan un buen pronóstico en nuestro estudio son varias: no presentaron un perfil de riesgo desfavorable, los niveles de fibrinógeno eran similares a los pacientes con electrocardiograma normal y la tasa de enfermedad de tres

vasos o arteria principal izquierda era tan sólo del 27% (muy similar a los pacientes con inversión aislada de la onda T). Aunque el 60% de estos pacientes presentaban lesiones significativas de uno o dos vasos, se pudieron revascularizar el 41% de los pacientes, lo cual traducía una anatomía coronaria favorable para la revascularización así como un alto porcentaje de revascularización completa. Además, metodológicamente, los pacientes que presentaban conjuntamente ascenso y descenso del segmento ST no eran incluidos en este subgrupo.

El descenso del segmento ST es un marcador conocido de mal pronóstico, tanto a corto como a largo plazo, presentándose como variable predictora independiente de mal pronóstico en la mayoría de los estudios^{91,94,321}. En nuestro estudio, la supervivencia acumulada libre de muerte o infarto a los 50 meses de seguimiento de los pacientes que expresaban descenso del segmento ST en el ECG inicial fue de tan sólo el 61%. En el TIMI III⁹¹, los pacientes con desviación del segmento ST presentaron una incidencia combinada de muerte e infarto al año de seguimiento del 11%, mientras que la incidencia fue del 6.8% en los pacientes con inversión de la onda T y del 8.2% en los pacientes con electrocardiograma normal.

En el estudio PRAIS UK²³⁸, tras un seguimiento de 4 años, se evidenció como la variable descenso del segmento ST y bloqueo completo de rama (valoradas conjuntamente) se manifestaba como factor de riesgo independiente de muerte (3.44 IC 95% 1.62-7.29; $p < 0.001$).

Las razones por las que estos pacientes presentan peor pronóstico, son múltiples: presentan un perfil clínico de riesgo: mayor edad, más diabéticos y con más incidencia de insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso. Además, presentan una alta tasa de enfermedad de tres vasos o arteria principal izquierda y mayores niveles de fibrinógeno. Estos hallazgos van en consonancia con diversidad de estudios que han demostrado que los pacientes con angina inestable y depresión del segmento ST presentan un aumento de la actividad de trombina que se refleja en una elevación de los fibrinopéptidos circulantes y en lesiones complejas que sugieren una trombosis en la angiografía coronaria⁹³.

Pese a que existe unanimidad en la valoración del descenso del segmento ST como marcador de riesgo, la magnitud de este descenso

presenta valoraciones diferentes. En nuestro estudio el descenso del segmento ST quedó definido a partir de 0.5 mm en dos derivaciones conjuntas. Aunque no se realizó una valoración pronóstica en diferentes subgrupos en base a la magnitud del descenso, sí evidenciamos una asociación significativa entre el máximo descenso del segmento ST y la muerte cardíaca, el infarto o el evento combinado, por lo que podemos confirmar que a mayor descenso del segmento ST, mayor riesgo de eventos adversos.

Hyde²⁵⁷ realizó un estudio prospectivo en que analizó la influencia a largo plazo (4 años) de la magnitud de la depresión del segmento ST en diferentes subgrupos. La supervivencia media de los pacientes con depresión del segmento ST ≥ 0.5 mm fue del 70%, (53%, 77%, y 82% para ≥ 2 mm, ≥ 1 mm y ≥ 0.5 mm respectivamente; $p < 0.0001$). Los pacientes con un ECG normal, presentaron una supervivencia del 94%, que era significativamente mayor que la presentada por los pacientes con descenso del ST de 0.5mm. Es importante destacar que en este estudio, los pacientes con inversión aislada de la onda T presentaron una supervivencia del 84%, muy similar a los pacientes con mínimo descenso del segmento ST. Por otra parte, en el estudio TIMI III⁹¹, sí se evidenció que el descenso del segmento ST ≥ 0.5 mm era un marcador de riesgo independiente.

Finalmente, la valoración que hacen las Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable/infarto sin elevación ST del año 2002¹²² es definir como subgrupo de alto riesgo los pacientes con descenso del segmento ST ≥ 1 mm y como riesgo intermedio a los pacientes con descenso menor de 1 mm.

Es importante destacar por último, la influencia que una estrategia invasiva presenta en el pronóstico de los pacientes con descenso del segmento ST. Hyde et al³²¹. realizaron un estudio retrospectivo para analizar la influencia que presentaba la revascularización (durante el ingreso hospitalario inicial) en la evolución de estos pacientes. Los pacientes con electrocardiograma normal presentaron una mortalidad del 3% (revascularizados) frente al 8% (no revascularizados), no siendo las diferencias significativas. Los pacientes con inversión de la onda T o descenso del segmento ST ≥ 0.5 mm que fueron revascularizados presentaron una mortalidad del 11% frente al 21% de los no

revascularizados; $p=0.19$. En los pacientes con descenso del segmento $ST \geq 1$ mm las diferencias fueron muy significativas. El grupo revascularizado, presentó una mortalidad del 19% frente al 42% del grupo que fue manejado de forma conservadora. En el estudio FRISC II¹¹² también se evidenció los beneficios de una revascularización precoz en los pacientes con descenso del segmento $ST \geq 1$ mm, sin objetivarse beneficios significativos en los pacientes sin descenso del segmento ST. Resultados muy similares se objetivaron en el estudio TACTICS³²², aunque en este caso el beneficio fue para los pacientes con descenso del segmento $ST \geq 0.5$ mm. Los pacientes sin descenso del segmento ST no presentaban beneficios. En nuestro estudio, tan sólo se revascularizó el 32% de los pacientes con descenso del segmento ST, debido a una alta tasa de enfermedad coronaria difusa y con malos lechos distales.

En nuestro grupo de estudio, los valores de **fibrinógeno** al ingreso fueron significativamente mayores en aquéllos que presentaron un evento combinado de muerte o infarto de miocardio durante un seguimiento medio de 50 meses, diferencias que ya fueron evidentes en la evolución intrahospitalaria para la muerte y el episodio combinado, y que se constataron tanto en el subgrupo de angina inestable como en el de IMSEST. Además, hemos objetivado una gradación creciente en la frecuencia de eventos conforme se pasa del tercil inferior al superior en la distribución del fibrinógeno, cuyas diferencias más acusadas estuvieron en el tercil superior, con un porcentaje de muerte o IAM del 44% al final del seguimiento. Valores de fibrinógeno al ingreso superiores a 384 mg/dl se manifiestan como una variable predictora independiente de muerte e infarto de miocardio en la evolución.

El fibrinógeno como factor de mal pronóstico a largo plazo. El valor predictivo de episodios clínicos de los valores de fibrinógeno en pacientes ingresados con SCA, ha sido valorado en diferentes estudios tanto a corto^{115,251,254} como a largo plazo²⁵⁶. Los resultados han sido dispares, lo que ha llevado a diferentes recomendaciones por parte de los distintos grupos de trabajo. Por una parte, en las guías de la Sociedad Española de Cardiología⁸ no se consideran estos marcadores de la inflamación en la estratificación del riesgo del paciente. En las Task Force europeas¹²³ se hace especial mención al valor tanto del fibrinógeno como de la PCR como marcadores de riesgo de

episodios, muerte o IAM, durante el seguimiento. En sus recomendaciones finales, sólo incluye dentro de los marcadores biológicos y en cuanto a la valoración de riesgo a largo plazo, a la PCR, no al fibrinógeno, atribuyéndole un nivel de evidencia tipo A. Por último, en las guías de la ACC/AHA¹⁷⁸ «la proteína C reactiva y otros marcadores de inflamación» constituyen una evidencia tipo B (Clase IIb) para la valoración del riesgo precoz, sin hacer mención respecto a su posible valor a largo plazo.

La asociación de los marcadores de inflamación con la aparición de episodios cardíacos a largo plazo ha sido evaluada en diversos estudios. El estudio ECAT³²³ (European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study) incluyó a 2.806 pacientes con cardiopatía isquémica a los que se les iba a realizar coronariografía (48% con angina inestable), y consideró como episodios el IAM (fatal o no) y la muerte súbita cardíaca. Los valores de fibrinógeno fueron mayores en los pacientes con eventos durante un seguimiento medio de 2 años (328 frente a 300 mg/dl, $p = 0,01$), siendo los puntos de corte en la distribución del fibrinógeno, < 271 mg/dl para el tercil inferior y > 331 para el tercil superior. Los autores concluyen que valores elevados de fibrinógeno, incluso dentro del rango considerado normal, pueden ser predictores de riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria manifiesta. Biasucci et al³²⁴ realizaron un seguimiento de un año en 53 pacientes ingresados con diagnóstico de angina grado IIIB de Braunwald, evaluando durante dicho tiempo el reingreso por angina o IAM. Analizaron la tasa de episodios según los valores de fibrinógeno y PCR, dividiendo en ambos casos sus valores en terciles. Para la PCR los puntos de corte fueron $\leq 2,5$ mg/dl (tercil inferior, 13% de episodios), entre 2,5 y 8,6 mg/dl (tercil medio, 42% de episodios) y $\geq 8,7$ mg/dl (tercil superior, 67% de episodios). De forma similar para el fibrinógeno, ≤ 300 mg/dl (22% de episodios), entre 301-384 mg/dl (44% de episodios) y ≥ 385 mg/dl (59% de episodios). Los puntos de corte en terciles de este estudio son prácticamente superponibles a los nuestros. Las diferencias fueron únicamente significativas para la PCR, pero en ambos casos se observa una progresión creciente en la tasa de episodios, similar desde el punto de vista clínico para ambos marcadores y semejante a la encontrada por nosotros. La inclusión en este estudio del reingreso por angina justifica la

mayor frecuencia de episodios evolutivos. Toss et al²⁵⁴, en un subestudio del FRISC, analizaron el valor predictivo de los valores de fibrinógeno y PCR a 5 meses de seguimiento en 965 pacientes ingresados por angina inestable o IAM no Q. Se objetivó una progresión significativa creciente en la tasa de episodios, tanto de muerte cardíaca (1,6, 4,6 y 6,9%) como en el combinado de muerte o IAM (9,3, 14,2 y 19,1%), semejante a lo observado por nosotros, según se pasara del tercil inferior al superior en la distribución de fibrinógeno, con puntos de corte para el tercil inferior de 338 mg/dl y para el superior de 400 mg/dl, algo más elevados que los nuestros. La PCR fue predictora de muerte, con una tasa de episodios por tercil similar al fibrinógeno (< 2 mg/dl, 2,2%; 2-10 mg/dl, 3,6%; >10 mg/dl, 7,5%). Sin embargo, no fue predictora del episodio combinado. Como se demostró en estudios previos, hubo una clara correlación entre los valores de fibrinógeno y PCR ($r = 0,45$, $p < 0,001$). Los mismos autores publicaron posteriormente una extensión de dicho estudio con un seguimiento medio de 37 meses. La tasa de muerte cardíaca fue del 5,7, 7,8 y 16,5% en los respectivos terciles de PCR, centrándose las diferencias significativas entre el tercil superior y el resto. Respecto a los terciles de fibrinógeno, la tasa de episodios fue del 5,4, 12 y 12,9%, con diferencias significativas entre el tercil inferior y el resto. Así pues, mientras que para el fibrinógeno los valores en el tercil medio ya representan un riesgo incrementado, dicho punto de corte en la PCR se daría con valores más elevados. En un estudio realizado por Koukkunen et al. se analizó la asociación entre múltiples marcadores de riesgo inflamatorios (fibrinógeno, proteína C-reactiva, interleukina-6 y α -factor de necrosis tumoral) y mortalidad cardíaca en 236 pacientes consecutivos con diagnóstico definitivo de angina inestable. El seguimiento medio fue de 17 meses y objetivaron una mortalidad 6 veces mayor en los pacientes con proteína C-reactiva e interleukina-6 elevadas y 3.5 veces mayor en los que presentaban niveles altos de fibrinógeno y α -factor de necrosis tumoral.

En un estudio de Mueller et al³²⁶, se analizó si una estrategia de revascularización precoz (primeras 24 horas) podría disminuir el impacto negativo que presentan los marcadores de inflamación en el pronóstico intrahospitalario y a largo plazo. Analizó la mortalidad intrahospitalaria y a los 20

meses según los valores iniciales de PCR (punto de corte >10 mg/dl). Los resultados mostraron un riesgo 3 veces mayor de muerte en los pacientes con PCR elevada, mostrándose esta variable como predictora independiente de muerte. Concluyeron que una estrategia precoz de revascularización no disminuía el impacto pronóstico que presentan los marcadores inflamatorios.

En la actualidad, la estratificación de riesgo de los pacientes con síndrome coronario sin elevación del segmento ST se basa, fundamentalmente, en variables clínicas, electrocardiográficas y angiográficas, así como en marcadores de daño miocárdico. Las escalas predictoras TIMI¹⁹⁴ (Thrombolysis In Myocardial Infarction) y PEPA²⁰⁵ (Proyecto de Estudio del Pronóstico de la Angina), que combinan muchas de estas variables parecen ser útiles para la toma de decisiones terapéuticas. Estas escalas, sin embargo, no incluyen marcadores inflamatorios, y es posible que la incorporación de los mismos pueda aumentar su valor pronóstico. Partiendo de nuestros resultados, podemos afirmar que el fibrinógeno es un potente marcador de riesgo y predictor de acontecimientos adversos cardiovasculares tanto intrahospitalarios como a largo plazo. Además, la incorporación de la inflamación como elemento fundamental en la patogenia del síndrome coronario agudo y los marcadores inflamatorios como predictores de eventos adversos, abren la opción de otras opciones terapéuticas a asociar a las actuales. De hecho, en el caso de las estatinas²⁷⁶ o de los IECA³²⁷, el beneficio en términos de mortalidad en el tratamiento del síndrome coronario agudo, no parece explicarse sólo por sus efectos hipolipemiantes o antihipertensivos, respectivamente, sino que parecen estar mediados, al menos en parte, por sus efectos antiinflamatorios.

En resumen, estas variables predictivas independientes de muerte cardíaca o infarto de miocardio a largo plazo, se pueden englobar en cinco grupos: En primer lugar la **edad** avanzada. Representa un factor de riesgo no modificable y con gran impacto pronóstico. Además, es esperable que la edad media de los pacientes con síndrome coronario agudo sea cada vez más alta, lo cual implicará un incremento del riesgo intrínseco de éstos. En segundo lugar mencionamos los **factores de riesgo cardiovascular**. La hipertensión

arterial, la diabetes mellitus y la insuficiencia renal son factores de riesgo que influyen de una manera muy significativa en la evolución a largo plazo de los pacientes estudiados, acelerando la enfermedad aterosclerótica coronaria ya establecida. Probablemente, una estrategia terapéutica orientada a la modificación agresiva y al control de los factores de riesgo cardiovascular debe definir la base del tratamiento a largo plazo del síndrome coronario estabilizado. En tercer lugar, se sabe que la **función ventricular izquierda** es un parámetro muy importante en la estratificación de riesgo de la cardiopatía isquémica. La presencia de insuficiencia cardíaca Killip>I al ingreso representa una variable clínica que nos aporta información relevante de la función cardíaca. En cuarto lugar, en relación con la **extensión de la enfermedad coronaria y la isquemia miocárdica**, la enfermedad cerebrovascular y el descenso del segmento ST, son marcadores indirectos de lesiones coronarias difusas. Además, el descenso del segmento ST nos informa de la carga isquémica del paciente. Por último, el fibrinógeno es un importante **marcador de actividad inflamatoria**, y como hemos analizado, predictor independiente de eventos adversos tanto a corto como a largo plazo. Además, proporciona información sobre la inestabilidad de la placa. Esta incorporación de los marcadores inflamatorios como predictores de eventos adversos, conlleva el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas dirigidas a controlar los desencadenantes de la inflamación o bien a modular los componentes de la respuesta inflamatoria en los síndromes coronarios agudos.

Como conclusión, se puede afirmar que las variables obtenidas en el momento del ingreso, ofrecen una información pronóstica muy completa y significativa de eventos adversos a largo plazo en los pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

VI.- CONCLUSIONES

En respuesta a los objetivos planteados, las conclusiones de nuestro trabajo son:

1. Perfil demográfico, clínico y electrocardiográfico de los pacientes ingresados con diagnóstico de angina inestable e infarto sin elevación del segmento ST.

Los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST forman un grupo muy heterogéneo, con una edad media alta y mayor proporción de hombres. Destaca la elevada prevalencia de factores de riesgo, fundamentalmente de hipertensión arterial e hipercolesterolemia, así como el alto porcentaje de cardiopatía isquémica previa y arteriopatía periférica. La forma de presentación más frecuente del episodio anginoso es el tipo IIIB de la clasificación de Braunwald, con una alta incidencia de angina prolongada y bajo porcentaje de infarto sin elevación del segmento ST. En el momento del ingreso, el 30% de los pacientes no presentan alteraciones de la repolarización, aunque éstas se muestran en el 100% de los pacientes con infarto sin elevación del segmento ST.

2. Incidencia de eventos isquémicos durante el ingreso hospitalario.

La mortalidad intrahospitalaria fue del 2.7% y la incidencia del evento combinado del 4.6%, presentándose más de la mitad de estos episodios adversos en las primeras 48 horas. Esta alta incidencia de eventos precoces asociado a la eficacia de las nuevas terapias antitrombóticas e intervencionistas en los pacientes con síndrome coronario de alto riesgo, obligan a insistir en la necesidad de realizar una valoración de riesgo en el momento de la evaluación inicial en urgencias del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

3. Variables predictivas de eventos isquémicos intrahospitalarios.

En los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST sí se puede obtener una información pronóstica relevante a partir de variables obtenidas en el momento del ingreso. Las variables asociadas a una mayor incidencia del evento combinado de muerte o infarto intrahospitalario, fueron: edad mayor o igual a 70 años, sexo femenino, infarto

sin elevación del segmento ST, angina progresiva, diabetes mellitus, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca previa, insuficiencia cardíaca Killip>I en el ingreso, cambios del segmento ST-onda T en el electrocardiograma, descenso del segmento ST, frecuencia cardíaca elevada y niveles elevados de fibrinógeno, glucemia y CKMB. Las variables predictoras independientes del evento combinado intrahospitalario fueron: edad mayor o igual a 70 años, descenso del segmento ST y niveles de fibrinógeno iguales o superiores a 385 mg/dl.

4. Incidencia de eventos isquémicos a largo plazo.

Los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST presentan una elevada incidencia de complicaciones graves isquémicas durante los tres primeros meses tras el alta hospitalaria. Esta incidencia es similar a la presentada durante la fase aguda. Posteriormente, el pronóstico es bueno, con una baja tasa de eventos isquémicos graves, comparable a la que presentan otros pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable.

5. Variables predictivas de eventos isquémicos a largo plazo.

Las variables predictivas independientes del evento combinado de muerte cardíaca o infarto de miocardio no fatal a largo plazo fueron: edad igual o mayor de 70 años, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal, accidente cerebrovascular previo, insuficiencia cardíaca Killip > I al ingreso, descenso del segmento ST en el electrocardiograma inicial y niveles de fibrinógeno iguales o superiores a 385 mg/dl. Además, también se asociaron a mayor incidencia del evento combinado los pacientes con angina inestable tipo IIIB de Braunwald, angina progresiva, arteriopatía periférica, antecedentes de infarto o angina e historia de insuficiencia cardíaca.

VII.- BIBLIOGRAFÍA

1. Wearn JT. Thrombosis of the coronary arteries, with infarction of the heart. *Am J Med Sci* 1923; 165: 250-276.
2. Sampson JJ, Eliaser M Jr. The diagnosis of impeding acute coronary artery occlusion. *Am Heart J* 1937; 13: 675-686.
3. Feil H. Preliminary pain in coronary thrombosis. *Am J Med Sci* 1937; 193: 42-48.
4. Fowler NO. "Preinfarctional" angina: A need for an objective definition and for a controlled clinical trial of its management. *Circulation* 1971; 44: 755-758.
5. Conti CR, Greene B, Pitt B, Griffith L, Humphries O, Brawley R, Taylor D, Bender H, Gott V, Ross RS. Coronary surgery in unstable angina pectoris. *Circulation* 1971; 44 (Suppl II): II-154.
6. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-69.
7. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:970-1062.
8. López Bescós L, Fernández Ortiz A, Bueno Zamora H, Coma Canella I, Lidón Corbí RM, Cequier A, Tuñón J, Masiá R, Marrugat J, Palencia M, Loma-Osorio A, Bayón J y Arós F. Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable/infarto sin elevación ST. *Rev Esp Cardiol* 2000;53: 838-50.
9. Patterson RE, Horowitz SF. Importance of epidemiology and biostatistics in deciding clinical strategies for using diagnostic test: a simplified approach using examples from coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1653-65.
10. Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al. Unstable angina: diagnosis and management. Clinical Practice Guideline Number 10. AHCPR Publication No.

- 94-0602. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung and Blood Institute, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services; March 1994.
11. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, Concannon CA, Cowan M, Edwards C, Fuster V, Goldmann L, Green LA, Grines CL, Lytle BW, McCauley KM, Mushlin AI, Rose GC, Smith EE III, Swain JA, Topol EJ, Willerson JT. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994; 90: 613-622.
 12. López de Sá E, por el grupo de estudio PEPA. Proyecto de estudio del pronóstico de la angina inestable (PEPA). *Rev. Esp. Cardiol.* 1997; 50 (Supl 3): 54.
 13. Lee TH, Cook EF, Weisberg M, Sargent RK, Wilson C, Goldman L. Acute chest pain in the emergency room: identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med* 1985; 145: 65-69.
 14. Pozen MW, D'Agostino RB, Selker HP, Sytkowsky PA, Hood WBJ. A predictive instrument to improve coronary care unit admission practices in acute ischemic heart disease: a prospective multicenter clinical trial. *N Engl J Med* 1984; 310:1273-1278.
 15. Selker HP, Griffith JL, D'Agostino RB. A tool for judging coronary care unit admission appropriateness, valid for both real-time and retrospective use. A time-insensitive predictive instrument (TIPI) for acute cardiac ischemia: a multicenter study. *Med Care* 1991; 29: 610-627.
 16. Battler A. European Heart Survey of Acute Coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002; 23: 1190-1201.
 17. Schroeder JS, Lamb IH, Harrison DC. Patients admitted to the coronary care unit for chest pain: high risk subgroup for subsequent cardiovascular death. *Am J Cardiol* 1977; 39: 829-832.
 18. Alison HW, Russell RO, Mantle JA, Kouchoukos NT, Moraski RE, Rackley CE. Coronary anatomy and arteriography in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1978; 41: 204-209.
 19. Olson H, Lyons KP, Aronow WS, Stinson P, Kuperus J, Waters HJ. The high-risk angina patient. Identification by clinical features, hospital course, electrocardiography and technetium-99m stannous pyrophosphate scintigraphy. *Circulation* 1981; 64: 674-684.

20. Murphy JJ, Connell PA, Hampton JR. Predictors of risk in patients with unstable angina admitted to a district general hospital. *Br Heart J* 1992; 67: 395-401.
21. The TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI IIIB trial. *Circulation* 1994; 89: 1545-1556.
22. Guillamón L, Serés L, Pavesi M, Lupón J, Larrousse E, Valle V y grupo RESCATE. Historia natural de la angina inestable. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48 (Supl 6): 82.
23. 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.
24. Luscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L, for the TRIM Study Group. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 2.578-2.585.
25. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, van der Meer J, Olaisson E, Undeland S, Ludwig K. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Study (FRIC). *Circulation* 1997; 96: 61-68.
26. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, deGuise P, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1.105-1.111.
27. López de Sá E, López-Sendón J, Bethencourt A, Bosch X and the PEPA investigators. Prognostic value of ECG Changes during chest pain in patients with unstable angina. Results of the Proyecto de Estudio del Pronóstico de la Angina (PEPA). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 79 A.
28. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, de Torbal A, Armstrong PW, Wallentin LC, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-198.

29. Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. *Lancet* 1999;354: 701-7.
30. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, López-Sendón J. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet* 2002;359:373-7.
31. Figueras J, Lidon R. Coronary reserve, extent of coronary disease, recurrent angina and ECG changes during pain in the in-hospital prognosis of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1993; 14: 185-194.
32. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827-830.
33. Cohen M, Demers G, Gurfinkel E, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:447-452.
34. PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms (PRISM-PLUS) study investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97.
35. Bazzino O, Díaz R, Tajer C, Paviotti C. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina: ECLA 3. *Am Heart J* 1999; 137: 322-331.
36. Breeman A, Mercado N, Lenzen M, van den Brand MM, Harrington RA; PURSUIT Investigators. Characteristics, treatment and outcome of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes and multivessel coronary artery disease: observations from PURSUIT (platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrelin therapy). *Cardiology*. 2002;98(4):195-201.
37. Sionis A, Bosch X, Miranda-Guardiola F, Anguera I, Sitges M, Díez-Aja S, Sanz G y Betriu A. Evolución hospitalaria y pronóstico actual de la angina inestable. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1573-1582.

38. Wylie JV, Murphy SA, Morow DA, de Lemos JA, Antman EM, Cannon CP. Validated risk score predicts the development of congestive heart failure after presentation with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: results from OPUS-TIMI 16 and TACTICS-TIMI 18. *Am Heart J*. 2004;148(1):173-80.
39. Ottervanger JP, Armstrong P, Barnathan ES, Boersma E, Cooper JS, Ohman EM, James S, Topol E, Wallentin L, Simoons ML; GUSTO IV-ACS Investigators. Long-term results after the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor abciximab in unstable angina: one-year survival in the GUSTO IV-ACS (Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries IV--Acute Coronary Syndrome) Trial. *Circulation*. 2003;107(3):437-42.
40. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
41. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Weathley DJ, Pocock SJ; Randomized Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina*. *Lancet*. 2002 Sep 7;360(9335):743-51.
42. López de Sá E, López Sendón JL, Anguera I, Bethencourt A, Bosch X. Prognostic value of clinical variables at presentation in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Medicine* 2002;81:434-42.
43. DeWood MA, Sifter WF, Simpson CS. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 315: 417-423.
44. Hutter AM Jr, DeSanctis RW, Flynn T, Yeatman LA. Nontransmural myocardial infarction: a comparison of hospital and late clinical course of patients with that of matched patients with transmural anterior and transmural inferior myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1981; 48: 595-602.
45. Behar S, Haim M, Hod H, Kornowski R, Reicher-Reiss H, Zion M, Kaplinsky E, Abinader E, Palant A, Kishon Y, Reisin L, Zahavi I, Goldbourt U. Long term prognosis of patients after a Q wave compared with a non-Q-wave first acute

- myocardial infarction. Data from the SPRINT Registry. *Eur Heart J* 1996; 17: 1.352-1.357.
46. Herlitz J, Karlson BW, Sjolín M, Lindqvist J. Ten year mortality in subsets of patients with an acute coronary syndrome. *Heart* 2001; 86: 391-6.
 47. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW; PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):64-71.
 48. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 489-497.
 49. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94: 2.013-2.020.
 50. Falk E, Shan PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671.
 51. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee of Vascular Lesions of the Council of Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89: 2.462-2.478.
 52. Stary HC. Macrophages, macrophage foam cells, and eccentric intimal thickening in the coronary arteries of young children. *Atherosclerosis* 1987; 64: 91-108.
 53. Gerrity RG. The role of the monocyte in atherogenesis. Migration of foam cells from atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1981; 103: 191-200.
 54. Schwencke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. Selective retention of LDL vs. Selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis* 1989; 9:908-918.
 55. Katsuda S, Boyd HC, Fligner C, Ross R, Gown AM. Human atherosclerosis. Immunocytochemical analysis of the cell composition of lesions of young adults. *Am J Pathol* 1992; 140: 907-914.

56. Stary HG, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a historical classification of atherosclerosis: a report from the Committee of Vascular Lesions of the Council of Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1.355-1.374.
57. Ball RY, Stowers EC, Burton JH, Cary NR, Skepper JN, Mitchinson MJ. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. *Atherosclerosis* 1995; 114: 45-54.
58. Jonasson L, Holm J, Skalli O. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerosis plaque. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 131-138.
59. Richardson PD, Davies MJ, Born GVR. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 2:941-944.
60. Kragel AH, Reddy SG, Wittes JT, Roberts WC. Morphometric analysis of the composition of atherosclerotic plaques in the four major epicardial coronaries in acute myocardial infarction and sudden coronary death. *Circulation* 1989; 80: 1.747-1.756.
61. Stary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchow Archiv A Pathol Anat* 1992; 421: 277-290.
62. Llorente V, Badimon L. Bases celulares y moleculares de la acumulación de colesterol en la pared vascular y su contribución a la progresión de la lesión aterosclerótica. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 633-641.
63. Loree HM, Tobias BJ, Gibson LJ, Kamm RD, Small DM, Lee RT. Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 230-234.
64. Loree HM, Kamm RD, Strigfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 1992; 71: 850-858.
65. Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2.126-2.146.
66. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TV, Mannan P, Smialek J. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996; 93: 1.354-1.363.

67. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336: 1.276-1.282.
68. Badimon L, Badimon JJ, Turitto VT, Vallabhajosula S, Fuster V. Platelet thrombus formation on collagen type I. Influence of blood rheology, von Willebrand factor and blood coagulation. *Circulation* 1988; 78: 1.431-1.442.
69. Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH, Fuster V. Von Willebrand factor and cardiovascular disease. *Thromb Haemostasis* 1993; 70: 111-118.
70. Fernández-Ortiz A, Fuster V. The role of thrombosis in acute coronary heart disease. En: Willich SN, Muller JE, editores. *Triggering of acute coronary syndromes. Implications for prevention*. Norwell, MA, USA: Kluwer Academic Publishers, 1996; 201-218.
71. Falk E, Fernández-Ortiz A. Role of thrombosis in atherosclerosis and its complications. *Am J Cardiol* 1995; 75: 5B-11B.
72. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2.884-2.850.
73. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newel FB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775-8.
74. Sanjuán R, Blasco M, Muñoz J, Gimeno C, Savall F, Ferreres J. Respuesta inflamatoria en el infarto agudo de miocardio. Valores predictivos. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 561-566.
75. Paz M, De Otero J, Codinach P, Ferrer-Ruscadella F, Galla M, Ibernón M. Infección y aterosclerosis coronaria: papel de *Chlamydia pneumoniae*. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 857-863.
76. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997; 96: 4.095-4.103.
77. Toschi VGR, Lettino M, Fallon JT. Tissue factor predicts the thrombogenicity of human atherosclerotic components. *Circulation* 1997; 95: 594-599.
78. Willerson JTGP, Eidt J, Campbell WB, Buja M. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation* 1989; 80: 198-205.

79. Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1989; 63: 114E-120E.
80. Falk E, Fuster V. Angina pectoris and disease progression. 1995; 92: 2.033-2.035.
81. Collinson J, Flather MD, Fox KA, Findlay I, Rodrigues E, Dooley P, Ludman P, Adgey J, Bowker TJ, Mattu R. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK) *Eur Heart J*. 2000 Sep;21(17):1450-7.
82. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein H, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A, for the OASIS Registry Investigators. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. 2000; 102:1014-1019.
83. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-414.
84. Calvin JE, Klein LW, Vanden Berg BJ, Meyer P, Condon JV, Snell RJ. Risk stratification in unstable angina. Prospective validation of the Braunwald classification. *JAMA* 1995; 273:136-141.
85. Van Miltenburg-Van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1.286-1.292.
86. Bertolet BD, Dinerman J, Hartke R Jr, Conti CR. Unstable angina: relationship of clinical presentation, coronary artery pathology, and clinical outcome. *Clin Cardiol* 1993; 16: 116-122.
87. Mark DB, Califf RM, Morris KG, Harrell FE Jr, Prior DB, Hlatky MA. Clinical characteristics and long-term survival of patients with variant angina. *Circulation* 1984; 69: 880-888.
88. Betriu A, Heras M, Cohen M, Fuster V. Unstable angina: outcome according to clinical presentation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1.659-1.663.
89. Fu Y, Chang WC, Mark D, Califf RM, Mackenzie B, Granger CB, Topol EJ, Hlatky M, Armstrong PW. Canadian-American differences in the management of acute coronary syndromes in the GUSTO IIb trial: one-year follow-up of

- patients without ST-segment elevation. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) II Investigators. *Circulation*. 2000 Sep 19;102(12):1375-81.
90. Gazes PC, Mobley EM Jr, Faris HM. Preinfarction (unstable) angina: a prospective study, ten year follow-up: prognostic significance of electrocardiographic changes. *Circulation* 1973; 48: 331-337.
91. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schatman M, Thompson BW. 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. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 133-140.
92. Sclarovsky S, Davidson E, Strasberg B, Lewin RF, Arditti A, Wurtzel M. Unstable angina: the significance of ST segment elevation or depression in patients without evidence of increased myocardial oxygen demand. *Am Heart J* 1986; 112: 463-467.
93. Cohen M, Hawkins L, Greenberg S, Fuster V. Usefulness of ST-segment changes in greater than or equal to 2 leads on the emergency room electrocardiogram in either unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction in predicting outcome. *Am Heart Cardiol* 1991; 67: 1.368-1.373.
94. Nyman I, Areskog M, Larsson H, Areskog NH, Swahn E, Wallentin L. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. *J Inter Med* 1993; 234: 293-301.
95. Plotnick GD, Conti CR. Transient S-T segment elevation in unstable angina: prognostic significance. *Am J Med* 1979; 67: 800-803.
96. Holmvang L, Clemmensen P, Wagner G, Grande P. Admission standard electrocardiogram for early risk stratification in patients with unstable coronary artery disease not eligible for acute revascularization therapy: a TRIM substudy. *Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction. Am Heart J*. 1999;137(1):24-33.
97. Haines DE, Raabe DS, Gundel WD, Wackers FJ. Anatomic and prognostic significance of new T-wave inversion in unstable angina. *Am J Cardiol* 1983; 52: 14-8.
98. Sclarovsky S, Rechavia E, Starsberg B, Sagie A, Bassevich R, Kusniec J. Unstable angina: ST segment depression with positive versus negative T

- wave deflections-clinical course, ECG evolution, and angiographic correlation. *Am Heart J* 1988; 116: 933-941.
99. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Mellits ED, Gerstenblith G. Silent ischemia as a marker for early unfavourable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986; 314: 1.214-1.219.
100. Nademanee K, Intarachot V, Josephson MA, Rieders D, Mody FV, Singh BN. Prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1-9.
101. Gerhardt W, Waldenstrom J, Horder M. Creatinine Kinase and creatinine B-subunit activity in serum in cases of suspected myocardial infarction. *Clin Chem* 1982; 28: 277-283.
102. White RD, Grande P, Califf L, Palmeri ST, Califf RM, Wagner GS. Diagnostic and prognostic significance of minimally elevated creatinine Kinase-MB in suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1.478-1.488.
103. McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine Kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clinical Chemistry* 1997; 43: 976.982.
104. Kobayashi S, Tanaka M, Tamura N, Hashimoto H, Hirose S. Serum cardiac troponin T in polymyositis-dermatomyositis. *Lancet* 1992; 340: 726-732.
105. Antman EM, Grudzien C, Mitchel RN, Sacks DB. Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T. *Am Heart J* 1997; 133: 596-598.
106. Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, Miller EA, Sharkey SW. Improve detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1997; 43: 2.047-2051.
107. Lindhal B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation* 1996; 93: 1.651-1.657.
108. Galvani M, Ottani F, Ferrini D. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997; 95: 2.053-2.059.

109. Rebuszi AG, Quaranta G, Liuzzo G y cols. 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.
110. Lindhal B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in unstable coronary artery disease (FRISC) study group. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 43-48.
111. HeesChen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet*. 1999 Nov 20;354(9192):1757-62.
112. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, Lindhal B, Venge P, Wallentin L; Fast Revascularization during InStability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and ST depression in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive troponin T electrocardiogram substudy. *Am Heart J*. 2002;143(5):760-7.
113. Rallidis LS, Zolindaki MG, Manioudaki HS, Laoutaris NP, Velissaridou AH, Papasteriadis EG. Prognostic value of C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6, and macrophage colony stimulating factor in severe unstable angina. *Clin Cardiol*. 2002 Nov;25(11):505-10.
114. Toss H, Gnarpe J, Gnarpe H, Siegbahn A, Lindahl B, Wallentin L. Increased fibrinogen levels are associated with persistent *Chlamydia pneumoniae* infection in unstable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1998 Apr;19(4):570-577.
115. Becker RC, Cannon CP, Bovill EG, Tracy RP, Thompson B, Knatterud GL, Randall A, Braunwald. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI IIIB Trial) *Am J Cardiol*. 1996;78(2):142-7.
116. Liuzzo G, Baisucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Buffon A, Rebuszi AG, Pepys MB, Maseri A. Enhanced inflammatory response in patients with preinfarction unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1999 15;34(6):1.696-1.703.

117. 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 15;349(9050):462-6.
118. Verheggen PW, de Maat MP, Cats VM, Haverkate F, Zwinderman AH, Kluff C, Bruschke AV. Inflammatory status as a main determinant of outcome in patients with unstable angina, independent of coagulation activation and endothelial cell function. *Eur Heart J*. 1999;20(8):567-74.
119. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G y cols. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 874-877.
120. Figueras J, Monasterio Y, Lidon RM, Nieto E, Soler-Soler J. Thrombin formation and fibrinolytic activity in patients with acute myocardial infarction or unstable angina: in-hospital course and relationship with recurrent angina at rest. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2036-43.
121. Sinkovic A, Pogacar V. Risk stratification in patients with unstable angina and/or non-ST-elevation myocardial infarction by Troponin T and plasminogen-activator-inhibitor-1(PAI-1). *Thromb Res*. 2004;114(4):251-257.
122. López Bescós L, Arós F, Lidón Corbí RM, Cequier A, Bueno H, Alonso J, Coma Canella I, et al. Actualización (2002) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable/infarto sin elevación ST. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 631-642.
123. Bertrand M, Simoons M, Fox K, Wallentin L, Hamm C, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002;23:1809-1840.
124. Figueras J, Lidon RM, Cortadellas J. Rebound myocardial ischemia following abrupt interruption of intravenous nitroglycerin infusion in patients with unstable angina at rest. *Eur Heart J* 1991; 12: 405-411.
125. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1328-1428.
126. Report of the Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group. Early treatment of unstable angina in the coronary care

unit: a randomised, double-blind, placebo controlled comparison of recurrent ischemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. *Br Heart J* 1986; 56: 400-413.

127. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease, II: unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988; 260: 2.259-2.563.
128. Fang ZY, Picart N, Abramowicz M, Unger P, Narraci P, Sobolski J et al. Intravenous diltiazem versus nitroglycerin for silent and symptomatic myocardial ischemia in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1991; 48: 42C-46C.
129. Göbel EJAM, Hautvast RWM, van Gilst WH, Spanjaard JN, Hillege HL, DeJongste MJL et al. Randomized, double-blind trial of intravenous diltiazem versus glyceryl trinitrate for unstable angina pectoris. *Lancet* 1995; 346: 1653-1657.
130. Gerstenblith G, Ouyang P, Achuff SC, Bulkley BH, Becker LC, Mellits ED et al. Nifedipine in unstable angina: A double-blind randomized trial. *N Engl J Med* 1982; 306: 885-889.
131. Muller JE, Turi ZG, Pearle DL, Schneider JF, Serfas DH, Morrison J. Nifedipine and conventional therapy for unstable angina pectoris: a randomized, double-blind comparison. *Circulation* 1984; 69: 728-739.
132. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Achuff SC, Baugman KL, Traill TA et al. Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedipine for unstable angina pectoris: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1986; 73: 331-337.
133. Théroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 717-722.
134. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE et al. Protective effect of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina pectoris. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-403.
135. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369-1375.

136. Antiplatelet Trialists' Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1995; 308: 81-106.
137. Cohen M. New therapies for unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Recent clinical trials. *Am Heart J* 1998; 135: S343-S352.
138. Balsano F, Rizzon P, Violi F, Scrutinio D, Cimminiello, Aguglia F et al, for Studio della ticlopidina nell'Angina Instabile Group. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina: a controlled multicenter clinical trial. *Circulation* 1990; 82: 17-26.
139. Plaza L, López Bescós L, Martín Jadraque L, Alegría E, Cruz Fernández JM, Velasco J et al, and the «Grupo de Estudio del Triflusal en la Angina Inestable». Protective effect of triflusal against acute myocardial infarction in patients with unstable angina: Results of a Spanish Multicenter Trial. *Cardiology* 1993; 82: 388-398.
140. Bhatt DL, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Reduction in the need for hospitalisation for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin. CAPRIE investigators. *Am Heart J*. 2000;140(1):67-73.
141. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary interventions: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527-33.
142. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, et al. Meta-analysis of randomised and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:9-14.
143. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
144. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;330:436-43.
145. Ronner E, Boersma E, Akkerhuis KM, Harrington RA, Lincoff AM, Deckers JW, et al. Patients with acute coronary syndromes without persistent ST

elevation undergoing percutaneous coronary intervention benefit most from early intervention with protection by a glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker. *Eur Heart J* 2002;23:239-46.

146. Hasdai D, Holmes DR Jr, Criger DA, Topol EJ, Califf RM, Harrington RA. Age and outcome after acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *Am Heart J* 2000; 139:858-66.
147. PRISM Study investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498-505.
148. The PARAGON Trial investigators. International randomized controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin or both in unstable angina. The PARAGON Investigators. Platelet IIb/IIIa antagonism for the reduction of acute coronary syndrome events in a global organization network. *Circulation* 1998;97:2386-95.
149. The PARAGON-B Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:316-21.
150. The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;357: 1915-24.
151. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
152. The CAPTURE investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997;349: 1429-35.
153. The EPILOG investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockage and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:1689-96.
154. Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, Ellis SG, Ducas J, Kramer JH, et al. Complementary clinical benefits of coronary artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. *N Engl J Med* 1999;341:319-27.
155. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable

- angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96: 1445-53.
156. The IMPACT II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT II. *Lancet* 1997;349:1422-8.
157. The ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:2037-44.
158. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;344:1888-94.
159. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Bernink PJLM, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial. *Circulation* 1999;100:1593-601.
160. Collet JPh, Montalescot G, Choussat R, Lison L, Ankri A. Enoxaparin in unstable angina patients with heart failure. *Intern J Cardiol* 2001;80:81-2.
161. Klein W, Buchwald A, Hilliss SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, et al.. Fragmin in unstable angina pectoris or in non-Q-wave acute myocardial infarction (the FRIC study). *Fragmin in Unstable Coronary Disease. Am J Cardiol* 1997;80:30-34.
162. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail IR, Cerda MA, Doronto EA, Garcia CN, et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:313-8.
163. The FRAXIS Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAXIS (FRAXiparine in Ischemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999;20:1553-62.
164. Cohen M, Theroux P, Weber S, Laramee P, Huynh T, Borzak S, et al. Combination therapy with tirofiban and enoxaparin in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 1999;71:273-81.

165. Cohen M, Theroux P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W, Senatore F, Lis J, Mukherjee R, Harris K, Bigonzi F; ACUTE II Investigators. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am Heart J*. 2002 Sep;144(3):470-7.
166. Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ankri A, Drobinski G, et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pre-treatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001;103:658-663.
167. Kereiakes DJ, Grines C, Fry E, Esente P, Hoppensteadt D, Midei M, et al. Enoxaparin and abciximab adjunctive pharmacotherapy during percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2001;13:272-278.
168. Ferguson JJ, Antman EM, Bates ER, Cohen M, Every NR, Harrington RA, et al. The NICE 3 Investigators. The use of enoxaparin and IIb/IIIa antagonists in acute coronary syndromes including PCI: final results of the NICE 3 Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(Suppl A):365A.
169. TIMI IIIA investigators. Early effects of tissue-type plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit coronary lesion in patients presenting with ischemic cardiac pain at rest. Results of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI IIIA) Trial. *Circulation*. 1993 Jan;87(1):38-52.
170. Schreiber TL, Rizik D, White C, Sharma GV, Cowley M, Macina G, Reddy PS, Kantounis L, Timmis GC, Margulis A, et al. Randomized trial of thrombolysis versus heparin in unstable angina. *Circulation*. 1992 Nov;86(5):1407-14.
171. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet*. 1994 Feb 5;343(8893):311-22.
172. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med*. 1996 Jul 25;335(4):217-25. Aparición de erratas en: *N Engl J Med* 1997 Jan 9;336(2):147.

173. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation). CABRI Trial Participants. *Lancet*. 1995 Nov 4;346(8984):1179-84.
174. Sutton-Tyrrell K, Rihal C, Sellers MA, Burek K, Trudel J, Roubin G, Brooks MM, Grogan M, Sopko G, Keller N, Jandova R. Long-term prognostic value of clinically evident noncoronary vascular disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Am J Cardiol*. 1998 Feb 15;81(4):375-81.
175. Unger F. European survey on cardiac interventions: open-heart surgery, percutaneous transluminal coronary angioplasty and cardiac catheterization in 1993. A preliminary report by the Institute for Cardiac Survey of the European Academy of Sciences and Arts. *Cardiovasc Surg*. 1995 Dec;3(6):569-71.
176. Stables RH. Design of the 'Stent or Surgery' trial (SoS): a randomized controlled trial to compare coronary artery bypass grafting with percutaneous transluminal coronary angioplasty and primary stent implantation in patients with multi-vessel coronary artery disease. *Semin Interv Cardiol*. 1999 Dec;4(4):201-7.
177. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, Baldi J, Grinfeld L, Martinez J, Vogel D, Grinfeld R, Delacasa A, Garrido M, Oliveri R, Mele E, Palacios I, O'Neill W. Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty with Stenting versus Coronary Bypass Surgery in patients with Multiple-Vessel Disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. ERACI II Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jan;37(1):51-8.
178. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr; American College of Cardiology; American Heart Association. Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task

- force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2002 Oct 2;40(7):1366-74.
179. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, Stomel RJ, Rogers F, David S, Farhat A, Kazlauskaitė R, Al-Zagoum M, Grines CL. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Sep;32(3):596-605.
180. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, Williams DO, McCabe CH, Knatterud GL, et al. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIB clinical trial: a randomized comparison of tissue-type plasminogen activator vs. placebo and early invasive vs. early conservative strategies in unstable angina and non Q-wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1643-50.
181. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Outcomes in patients with acute non Q-wave myocardial infarction assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy: VANQWISH Trial. *N Engl J Med* 1998;338:1785-92.
182. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet* 2000;356:9-16.
183. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87.
184. Farkouh ME, Smars PA, Reeder GS, Zinsmeister AR, Evans RW, Meloy TD, Kopecky SL, Allen M, Allison TG, Gibbons RJ, Gabriel SE. A clinical trial of a chest-pain observation unit for patients with unstable angina. Chest Pain Evaluation in the Emergency Room (CHEER) Investigators. *N Engl J Med*. 1998 Dec 24;339(26):1882-8.
185. Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, Brand DA, Acampora D, Stasiulewicz C, et al. Clinical characteristics and natural history of patients with acute

- myocardial infarction sent home from the emergency room. *Am J Cardiol* 1987;60:219-24.
186. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000;342:1163-70.
 187. Goldman L, Cook EF, Brand DA, Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, et al. A computer protocol to predict myocardial infarction in emergency department patients with chest pain. *N Engl J Med* 1988;318:797-803.
 188. Ham ChW, Goldmann BU, Heeschen CH, Kreyman G, Berger J, Meinertz Th. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648-53.
 189. Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, Walls R, Wybenga D, Printy-Klein G, et al. Cardiac troponin as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:8-14.
 190. Bodí V, Sanchis J, Llácer A, Graells MC, Llorca L, Chorro FJ, et al. ¿Es la troponina útil para predecir el riesgo hospitalario en pacientes con angina inestable ingresados en un hospital comarcal? Resultados de un estudio prospectivo. *Rev Esp Cardiol* 2002;55: 100-6.
 191. Arós F, Loma-Osorio A. Diagnóstico de la angina inestable en el servicio de urgencias. Valor y limitaciones de la clínica, el electrocardiograma y las pruebas complementarias. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52 (Supl 1): 39-45.
 192. Norel M, Lytham D, Coghlan G, Cheng A, Kushawa S, Swan J. Limited value of the resting electrocardiogram in assessing patients with recent onset chest pain: Lessons from a chest pain clinic. *Br Heart J* 1992;67:53-6.
 193. Goldman L, Cook EF, Johnson PA, Brand DA, Rouan G, Lee TH. Prediction of the need for intensive care in patients who come to emergency departments with acute chest pain. *N Engl J Med* 1996;334:1498-504.
 194. Antman EM, Cohen M, Bermink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;35:521-44.
 195. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in

- Adults (Adult Treatment Panel III) final report. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
196. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int*. 1990 ;38(1):167-84.
 197. Yusuf S, Flather M, Pogue J, Hunt D, Varigos J, Piegas L, Avezum A, Anderson J, Keltai M, Budaj A, Fox K, Ceremuzynski L. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. *Lancet*. 1998 Aug 15;352(9127):507-14.
 198. Bosch X, López de Sá E, López Sendón J, Aboal J, Miranda-Guardiola F, Bethencourt A *et al* . Perfil clínico, pronóstico y variabilidad en el tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Datos del registro PEPA. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 346-353.
 199. Lupon J, Valle V, Marrugat J, Elosua R, Seres L, Pavesi M, Freixa R, Sanz G, Masia R, Molina L, Sala J, Serra J. Six-month outcome in unstable angina patients without previous myocardial infarction according to the use of tertiary cardiologic resources. RESCATE Investigators. Recursos Empleados en el Síndrome Coronario Agudo y Tiempos de Espera. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(7):1947-53.
 200. Piegas LS, Flather M, Pogue J, Hunt D, Varigos J, Avezum A, Anderson J, Keltai M, Budaj A, Fox K, Ceremuzynski L, Yusuf S. The Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) registry in patients with unstable angina. *Am J Cardiol*. 1999;84(5A):7M-12M.
 201. Mulcahy R, Awadhi A, Buittleor M, Tobin G, Jonson H, Contoy R. Natural history of unstable angina. *Am Heart J* 1985; 109: 753-758.
 202. Heras M. El estudio SIESTA. Otro paso más en el conocimiento de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol* Abril 2003; 56: 335-337.
 203. Clayton TC, Pocock SJ, Henderson RA, Poole-Wilson PA, Shaw TR, Knight R, Fox KA. Do men benefit more than women from an interventional strategy in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial

- infarction? The impact of gender in the RITA 3 trial. *Eur Heart J*. 2004 Sep;25(18):1641-50.
204. Chang WC, Boersma E, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Simoons ML, Kleiman NS, Armstrong PW; GUSTO-IIb and PURSUIT Investigators. Dynamic prognostication in non-ST-elevation acute coronary syndromes: insights from GUSTO-IIb and PURSUIT. *Am Heart J*. 2004 Jul;148(1):62-71.
205. Lopez de Sa E, Lopez-Sendon J, Anguera I, Bethencourt A, Bosch X; Proyecto de Estudio del Pronóstico de la Angina (PEPA) Investigators. Prognostic value of clinical variables at presentation in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results of the Proyecto de Estudio del Pronóstico de la Angina (PEPA). *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(6):434-42.
206. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA; GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004 Jun 9;291(22):2727-33.
207. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, Akkerhuis KM, Harrington RA, Deckers JW, Armstrong PW, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000 Jun 6;101(22):2557-67.
208. Bermejo García J, López de Sá E, López-Sendón JL, Pabón Osuna P, García-Morán E, Bethencourt A, Bosch X, Roldán I y Calviño R. Angina inestable en el anciano: perfil clínico, manejo y mortalidad a los tres meses. Datos del registro PEPA. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1564-1572.
209. Stone PH, Thompson B, Anderson V, Kronenberg MW, Gibson RS, Rogers WJ et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. The TIMI III Registry. *JAMA* 1996; 275: 1104-1112.

210. Wilson PW, Anderson KM, Harris T, Kannel WB, Castell WP. Determinant of change in total cholesterol and HDL-c with age: The Framingham study. *J Gerontol* 1994; 49: M252-M257.
211. Kannel WB, Doyle JT, Shepard RJ, Stamler J, Vokonas PS. Prevention of cardiovascular disease in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10 (Supl A): 25-38.
212. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA*. 2001 Aug 8;286(6):708-13.
213. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe, Rush J, Premmereur J et al. Assesment of the treatment of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI IIB-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999; 100: 1602-1608.
214. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Flather MD, Sadiq I, Kasper R, Rushton-Mellor SK, Anderson FA; GRACE Investigators. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol*. 2002 15;90(4):358-63.
215. Seres L, Valle V, Marrugat J, Sanz G, Masia R, Lupon J, Curos A, Sala J, Molina L, Pavesi M. Usefulness of hospital admission risk stratification for predicting nonfatal acute myocardial infarction or death six months later in unstable angina pectoris. RESCATE Study Group. Resources Used in Acute Coronary Syndromes and Delays in Treatment. *Am J Cardiol*. 1999 1;84(9): 963-969.
216. Wilensky RL, Bourdillon PD, Vix VA, Zeller JA. Intracoronary artery thrombus formation in unstable angina: a clinical, biochemical and angiographic correlation. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Mar 1;21(3):692-699.
217. Paradoxical effect of smoking in the Spanish population with acute myocardial infarction or unstable angina: results of the ARIAM Register. Ruiz-Bailen M, de Hoyos EA, Reina-Toral A, Torres-Ruiz JM, Alvarez-Bueno M, Gomez Jimenez FJ; ARIAM Group. *Chest*. 2004;125(3):831-40.
218. Costa B, Franch J, Martin F, Morato J, Donado A, Basora J, Daniel J. Impact of the American Diabetes Association diagnosis criteria on high-risk

- Spanish population. IGT Research Group. Impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999;46(1):75-81.
219. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 1993;16(2):434-444.
220. Masia R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, Covas M, Aubo C, Elosua R. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health.* 1998;52(11):707-715.
221. Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004;110(5):522-527.
222. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1535-43.
223. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med.* 2001;134:629-636.
224. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens.* 2001 Jun;19(6):1149-59.
225. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-52.
226. Jungers P, Massy ZA, Khoa TN, et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2597-2602.
227. Becker BN, Himmelfarb J, Henrich WL, Hakim RM. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: a hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:475-486.

228. Mourad JJ, Girerd X, Boutouyrie P, Laurent S, Safar M, London G. Increased stiffness of radial artery wall material in end-stage renal disease. *Hypertension* 1997;30:1425-1430.
229. Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL, Mehran R, Dixon SR, Lansky AJ, Fahy M, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Stuckey TD, Turco M, Carroll JD. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108(22):2769-75.
230. Gibson CM, Dumaine RL, Gelfand EV, Murphy SA, Morrow DA, Wiviott SD, Giugliano RP, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E; TIMI Study Group. Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13,307 patients in five TIMI trials. *Eur Heart J*. 2004;25(22):1998-2005.
231. Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, Stefanadis C, Toutouzas P. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke*. 1999;30(5):1002-1007.
232. Kleiman NS, Anderson HV, Rogers WJ, Theroux P, Thompson B, Stone PH. Comparison of outcome of patients with unstable angina and non-Q-wave acute myocardial infarction with and without prior coronary artery bypass grafting (Thrombolysis in Myocardial Ischemia III Registry). *Am J Cardiol*. 1996;77(4):227-231.
233. Waters DD, Walling A, Roy D, Theroux P. Previous coronary artery bypass grafting as an adverse prognostic factor in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1986;58(6):465-9.
234. Labinaz M, Kilaru R, Pieper K, Marso SP, Kitt MM, Simoons ML, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW, Harrington RA. Outcomes of patients with acute coronary syndromes and prior coronary artery bypass grafting: results from the platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy (PURSUIT) trial. *Circulation*. 2002 22;105(3):322-7.
235. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, Topol EJ. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA*. 2003; 290(16):2174-81.

236. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, Budaj A, Goldberg RJ, Klein W, Anderson FA Jr; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004;109(4):494-499.
237. Armstrong PW, Fu Y, Chang WC, Topol EJ, Granger CB, Betriu A, Van de Werf F, Lee KL, Califf RM. Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. The GUSTO-IIb Investigators. *Circulation*. 1998;98(18):1860-1868.
238. Taneja AK, Collinson J, Flather MD, Bakhai A, de Arenaza DP, Wang D, Adgey J, Fox KA. Mortality following non-ST elevation acute coronary syndrome: 4 years follow-up of the PRAIS UK Registry (Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK). *Eur Heart J*. 2004;25(22):2013-8.
239. Jain A, O'Rourke RA, Kleiger RE, Boden WE. ST-segment elevation on the initial ECG identifies low risk patients with a non Q-wave MI (abstract). *Circulation* 1997; 96: I-272.
240. Libby P, Ridker P. Novel inflammatory markers of coronary risk. Theory versus practice. *Circulation* 1999;100:1148-50.
241. Mehta J, Saldeen T, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *JACC* 1998;31:1.217-25.
242. García-Moll X, Kaski JC. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:990-1.003.
243. Kruskal J, Commerford P, Franks J, Kirsch R. Fibrin and fibrinogen related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1987;317:1.361-1.365.
244. Neumann F, Katus H, Hoberg E, Roebruck P, Braun M, Haupt HM, et al. Increased plasma viscosity and erythrocyte aggregation: indicators of an unfavourable clinical outcome in patients with unstable angina pectoris. *Br Heart J* 1991;66:425-30.

245. Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311:501-515.
246. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, et al. Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Parck Study. *Lancet* 1986;2:533-537.
247. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987;258:1.183-1.186.
248. Ernst E, Ludwig K. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118:956-63.
249. Abdelmouttaleb I, Danchin N, Llardo C, Aimone-Gastin I, Angioi M, Lozniewski A. C-reactive protein and coronary artery disease: additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999;137:346-51.
250. Abrignani M, Novo G, Di Girolamo A, Caruso R, Tantillo R, Braschi A, et al. Increased plasma levels of fibrinogen in acute and chronic ischemic coronary syndromes. *Cardiologia* 1999;44:1.047-1.052.
251. Sanchis J, Bodí V, Navarro A, Llácer Á, Blasco M, Mainar L *et al* . Factores pronósticos en la angina inestable con cambios dinámicos del electrocardiograma. Valor del fibrinógeno. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 921-927.
252. Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Cosin-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Quiles J, Kaski JC. Markers of inflammation and multiple complex stenoses (pancoronary plaque vulnerability) in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Heart*. 2004;90(8):847-52.
253. Spagnoli LG, Bonanno E, Mauriello A, Palmieri G, Partenzi A, Sangiorgi G, Crea F. Multicentric inflammation in epicardial coronary arteries of patients dying of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(9):1579-88.
254. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997;96:4204-10.
255. Castillo Moreno JA, Florenciano Sánchez R, Molina Laborda E, Jiménez Pascual M, García Urruticoechea P, Egea Beneyto S *et al* . Prueba de

- esfuerzo de bajo riesgo en pacientes con angina inestable: ¿implica un pronóstico favorable?. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 783-790.
256. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2000 ;343(16):1139-1147.
257. Hyde TA, French JK, Wong CK, Straznicky IT, Whitlock RM, White HD. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. *Am J Cardiol.* 1999;84(4):379-85.
258. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, Hartford M, Caidahl K. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002;106(23):2913-8.
259. Lloyd-Jones DM, Camargo CA, Allen LA, Giugliano RP, O'Donnell CJ. Predictors of long-term mortality after hospitalization for primary unstable angina pectoris and non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;92(10):1155-9.
260. Jacobs DR Jr, Kroenke C, Crow R, Deshpande M, Gu DF, Gatewood L, Blackburn H. PREDICT: A simple risk score for clinical severity and long-term prognosis after hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina: the Minnesota heart survey. *Circulation.* 1999;100(6):599-607.
261. Van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(7):1534-9.
262. Morrison DA, Bies RD, Sacks J. Coronary angioplasty for elderly patients with "high risk" unstable angina: short-term outcomes and long-term survival. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(2):339-44.
263. De la Torre J, Fernández M, Royuela N, Gómez I, Enríquez S, Zueco J, Figueroa A, Colman T. Angina inestable en el paciente octogenario: ¿es factible y eficaz el abordaje invasivo?. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 679-684.
264. Lagerqvist B, Säfström K, Stahle E, Wallentin L, Swahn E, and the FRISC II Study Group Investigators. Is early invasive treatment of unstable coronary

- artery disease equally effective for both women and men? *J Am Coll Cardiol* 2001;38:41-8.
265. Bosch X, Casanovas N, Miranda-Guardiola F, Díez-Aja S, Sitges M, Anguera I *et al* . Pronóstico a largo plazo de las mujeres con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST: un estudio de casos y controles. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 1235-1242.
266. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, Becker RC, Cannon CP, DeFeo-Fraulini T, et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIb. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:141-8.
267. Scirica B, Moliterno D, Every N, Anderson H, Aguirre F, Granger CB, et al. Differences between men and women in the management of unstable angina pectoris (The GUARANTEE registry). *Am J Cardiol* 1999;84:1145-50.
268. Hochman J, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1999; 341:226-32.
269. Mueller C, Neumann FJ, Perruchoud AP, Buettner HJ. Renal function and long term mortality after unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction treated very early and predominantly with percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2004;90(8):902-7.
270. Zaacks SM, Liebson PR, Calvin JE, Parrillo JE, Klein LW. Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: does the clinical diagnosis have therapeutic implications? *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33(1):107-18.
271. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, Wilhelmsen L, Haghfelt T, Thorgeirsson G, Pyorala K, Miettinen T, Christophersen B, Tobert JA, Musliner TA, Cook TJ. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation*. 1998; 97; (15):1.453-1.460.
272. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in

- patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(14):1.001-1.009.
273. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339(19):1349-57.
274. Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fischer F, Schultheiss HP. Beneficial effects of pravastatin (+/-colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] Study). *Am J Cardiol.* 2000;86(12):1293-8.
275. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(13):1711-8.
276. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Sasiela WJ, Szarek M, Ganz P, Libby P; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study. *Circulation.* 2004;110(4):386-91.
277. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998; 339(4):229-34.
278. Fava S, Azzopardi J, Agius-Muscat H. Outcome of unstable angina in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1997 Mar;14(3):209-13.
279. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Wedel H. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction. *Eur Heart J.* 1996;17(9):1337-44.

280. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L, Franzosi MG. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(7):1788-94.
281. Spector KS. Diabetic cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 1998;21(12):885-7.
282. Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarsen A, Kjekshus J. Beta-blockers and sudden cardiac death. *Ann Intern Med.* 1995;123(5):358-67.
283. Ramon Gonzalez-Juanatey J, Alegria Ezquerro E, Maria Garcia Acuna J, Gonzalez Maqueda I, Vicente Lozano J. The role of diabetes mellitus in cardiac disease in Spain. The CARDIOTENS Study 1999. *Med Clin.* 2001;116(18):686-691.
284. Muller C, Neumann FJ, Ferenc M, Perruchoud AP, Buttner HJ. Impact of diabetes mellitus on long-term outcome after unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with a very early invasive strategy. *Diabetologia.* 2004; 47(7):1188-95.
285. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, Leon MN, Bernardi VH, Fuster V, Fallon JT. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000;102(18):2.180-2.184.
286. Winocour PD. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes.* 1992;41 Suppl 2:26-31.
287. Muntner P, He J, Chen J, Fonseca V, Whelton PK. Prevalence of non-traditional cardiovascular disease risk factors among persons with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, diabetes, and the metabolic syndrome: analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Ann Epidemiol.* 2004;14(9):686-95.
288. Sanchez PL, Morinigo JL, Pabon P, Martin F, Piedra I, Palacios IF, Martin-Luengo C. Prognostic relations between inflammatory markers and mortality in diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart*,2004; 90(3):264-9:
289. Marschner IC, Colquhoun D, Simes RJ, Glasziou P, Harris P, Singh BB, Friedlander D, White H, Thompson P, Tonkin A; Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study. Long-term risk stratification for survivors of acute coronary syndromes. Results from the

- Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study. LIPID Study Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):56-63.
290. Herlitz J, Karlson BW, Lindqvist J, Sjolín M. Prognosis during five years of follow-up among patients admitted to the emergency department with acute chest pain in relation to a history of hypertension. *Blood Press*. 1998;7(2):81-8.
291. Herlitz J, Bang A, Karlson BW. Five-year prognosis after acute myocardial infarction in relation to a history of hypertension. *Am J Hypertens*. 1996;9(1):70-76.
292. Gustafsson F, Kober L, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Ottesen MM, Sonne B, Carlsen J. Long-term prognosis after acute myocardial infarction in patients with a history of arterial hypertension. TRACE study group. *Eur Heart J*. 1998 Apr;19(4):588-94.
293. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*. 2001;22(7): 554-572.
294. Amar J, Chamontin B, Ferrieres J, Danchin N, Grenier O, Cantet C, Cambou JP. Hypertension control at hospital discharge after acute coronary event: influence on cardiovascular prognosis-the PREVENIR study. *Heart* 2002; 88(6):587-91.
295. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, Klag MJ. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey(1988-1994). *Arch Intern Med*. 2001;161(9):1.207-1.216.
296. Masoudi F, Plomondon M, Magid D y col. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; 147: 623-9.
297. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998;339:799-805.
298. Santopinto JJ, Fox KAA, Goldberg RJ, et al. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: Findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart* 2003;89:1.003–1.008.

299. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term outcome of dialysis patients in the United States with coronary revascularization procedures. *Kidney Int.* 1999;56:324–332.
300. Mueller C, Neumann FJ, Perruchoud AP, Buettner HJ. Renal function and long term mortality after unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction treated very early and predominantly with percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2004 ;90(8):902-907.
301. Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance haemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998;54:627–636.
302. Sagripanti A, Barsotti G. Bleeding and thrombosis in chronic uremia. *Nephron* 1997;75:125–39.
303. Collet JP, Montalescot G, Fine E et al. Enoxaparin in unstable angina patients who would have been excluded from randomized pivotal trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:8–14.
304. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr, Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke.* 1992 ;23(12):1752-1760.
305. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med.* 1998;128(4):262-9.
306. Lombardo A, Biasucci LM, Lanza GA, Coli S, Silvestri P, Cianflone D, Liuzzo G, Burzotta F, Crea F, Maseri A. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation* 2004;109(25):3158-63.
307. Rapaport E, Remedios P. The high risk patient after recovery from myocardial infarction: recognition and management. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1:391-400.
308. Tanne D, Goldbourt U, Zion M, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, Behar S. Frequency and prognosis of stroke/TIA among 4808 survivors of acute myocardial infarction. The SPRINT Study Group. *Stroke.* 1993;24(10):1490-1495.

309. Cupples LA, Gagnon DR, Wong ND, Ostfeld AM, Kannel WB. Preexisting cardiovascular conditions and long-term prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1993;125(3):863-72.
310. Reicher-Reiss H, Jonas M, Tanne D, Mandelzweig L, Goldbourt U, Shotan A, Boyko V, Behar S. Prognostic significance of cerebrovascular disease in 11,526 chronic coronary artery disease patients. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. *Am J Cardiol.* 1998;82(12):1.532-1.535.
311. Cotter G, Cannon CP, McCabe CH, Michowitz Y, Kaluski E, Charlesworth A, Milo O, Bentley J, Blatt A, Krakover R, Zimlichman R, Reisin L, Marmor A, Lewis B, Vered Z, Caspi A, Braunwald E; OPUS-TIMI 16 Investigators. Prior peripheral arterial disease and cerebrovascular disease are independent predictors of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes: are we doing enough? Results from the Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction (OPUS-TIMI) 16 study. *Am Heart J.* 2003;145(4):622-7.
312. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967;20(4):457-64.
313. DeGeare VS, Boura JA, Grines LL, O'Neill WW, Grines CL. Predictive value of the Killip classification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2001;87(9):1035-8.
314. Sadanandan S, Cannon CP, Chekuri K, Murphy SA, Dibattiste PM, Morrow DA, de Lemos JA, Braunwald E, Gibson CM. Association of elevated B-type natriuretic peptide levels with angiographic findings among patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(3):564-8.
315. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001;345(14):1014-21.
316. Warnowicz MA, Parker H, Cheitlin MD. Prognosis of patients with acute pulmonary edema and normal ejection fraction after acute myocardial infarction. *Circulation.* 1983; 67(2):330-4.

317. Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, Seward JB, Appleton CP, Egstrup K. Color M-mode and pulsed wave tissue Doppler echocardiography: powerful predictors of cardiac events after first myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001;14(8):757-63.
318. Mueller C, Neumann FJ, Perach W, Perruchoud AP, Buettner HJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with very early revascularization. *Am J Med.* 2004;117(3):145-50.
319. Stenestrand U, Tabrizi F, Lindback J, Englund A, Rosenqvist M, Wallentin L. Comorbidity and myocardial dysfunction are the main explanations for the higher 1-year mortality in acute myocardial infarction with left bundle-branch block. *Circulation.* 2004;110(14):1896-902.
320. Haim M, Benderley M, Hod H, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Behar S. The outcome of patients with a first non-Q wave acute myocardial infarction presenting with ST segment depression, ST segment elevation, or no ST deviations on the admission electrocardiogram. *Int J Cardiol.* 1998;67(1):39-46.
321. Hyde TA, French JK, Wong CK, Edwards C, Whitlock RM, White HD. Associations between ST depression, four year mortality, and in-hospital revascularisation in unselected patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Heart.* 2003;89(5):490-5.
322. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, Weintraub WS, McCabe CH, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E. Implications of upstream glycoprotein IIb/IIIa inhibition and coronary artery stenting in the invasive management of unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a comparison of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) IIIB trial and the Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy (TACTICS)-TIMI 18 trial. *Circulation.* 2004 ;109(7):874-80.
323. Thompson S, Kienast J, Pyke S, Haverkate F, Van de Loo J. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995;332: 635-41.

324. Biasucci L, Liuzzo G, Grillo R, Caligiuri G, Rebuffi A, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99:855-60.
325. Koukkunen H, Penttila K, Kemppainen A, Halinen M, Penttila I, Rantanen T, Pyorala K. C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoris. *Ann Med*. 2001;33(1):37-47.
326. Mueller C, Neumann F, Perruchoud A and Bluettnner H. White blood cell count and long term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with very early revascularisation. *Heart* 2003;89:389-392.
327. Brasier AR, Recinos A 3rd, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(8):1257-1266.

VIII.- ABREVIATURAS

AAS: Ácido acetil salicílico.

ACV: Accidente cerebrovascular.

AI: Angina inestable.

BRI: Bloqueo de rama izquierda.

CI: Cardiopatía isquémica.

CK: Creatinfosfocinasa.

CK MB: Creatinfosfocinasa isoenzima MB.

ECG: Electrocardiograma.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

IC: Intervalo de confianza.

ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva.

ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

IECA: Fármacos Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IMA: Infarto de miocardio agudo.

IMA no Q: Infarto de miocardio sin onda Q.

IMSEST: Infarto sin elevación persistente del segmento ST.

HDL: Lipoproteínas de alta densidad.

HNF: Heparina no fraccionada.

HR: Hazard Ratio.

IVS: Injerto de vena safena.

LDL: Lipoproteínas de baja densidad.

NTG: Nitroglicerina.

OR: Odds Ratio.

PCR: Proteína C reactiva.

SCA: Síndrome Coronario Agudo

SCASEST: Síndrome Coronario Agudo sin elevación del segmento ST.

S3: Galope Ventricular.

TCl: Tronco común izquierdo.

TnT: Troponina T.

TnI: Troponina I.

UDT: Unidad de dolor torácico.

