

Factores pronósticos en la angina inestable con cambios dinámicos del electrocardiograma. Valor del fibrinógeno

Juan Sanchis, Vicent Bodí, Alejandro Navarro, Ángel Llácer, Marisa Blasco^a, Luis Mainar, José V. Monmeneu, Luis Insa, José A. Ferrero, Francisco J. Chorro y Rafael Sanjuán^a

Servei de Cardiologia i ^aUnitat Coronària. Hospital Clínic Universitari. València. España.

Introducción y objetivos. El pronóstico de la angina inestable varía entre diferentes series según los criterios de inclusión. El objetivo ha sido evaluar los episodios hospitalarios y sus predictores en una serie homogénea de angina inestable.

Material y métodos. Se incluyó a 246 pacientes consecutivos con los siguientes criterios: a) dolor anginoso en reposo; b) cambios electrocardiográficos dinámicos durante el dolor; c) CK-MB normal, y d) angina post-infarto excluida. Se trataron con aspirina y enoxaparina (1 mg/kg/12 h) y se efectuó coronariografía en caso de angina recurrente o isquemia en el estadio I-II de Bruce en el test de esfuerzo prealta. Se recogieron los factores de riesgo, historia previa de cardiopatía isquémica, historia de cirugía coronaria, electrocardiograma durante el dolor y fibrinógeno.

Resultados. Durante el ingreso se presentaron los siguientes episodios: 36%, angina recurrente; 58%, cateterismo cardíaco y 5,7%, episodios mayores (infarto o muerte). Mediante análisis multivariado se observó que la angina recurrente fue más frecuente con antecedentes de cirugía coronaria ($p = 0,004$; OR = 22; IC del 95%, 3-182), desviación del segmento ST ($p = 0,01$; OR: 4,7; IC del 95%, 1,4-15,9) y mayor fibrinógeno ($p = 0,002$; OR = 1,4; IC del 95%, 1,1-1,7). El fibrinógeno fue la única variable relacionada con la necesidad de cateterismo ($p = 0,009$; OR = 1,3; IC del 95%, 1,1-1,6) y episodios mayores ($p = 0,001$; OR = 2,0; IC del 95%, 1,4-3,1).

Conclusiones. a) La angina inestable con cambios electrocardiográficos se acompaña de una alta tasa de episodios hospitalarios, y b) los valores elevados de fibrinógeno se asocian con todos los episodios desfavorables, y los antecedentes de cirugía coronaria y la desviación del ST con angina recurrente.

Palabras clave: Angina inestable. Pronóstico. Electrocardiografía. Fibrinógeno.

Prognostic Factors in Unstable Angina with Dynamic Electrocardiographic Changes. Value of Fibrinogen

Introduction and objectives. The prognosis of unstable angina varies between series depending on the inclusion criteria and management protocol used. The aim of this study was to analyze in-hospital events and their predictors in a homogeneous single-center series of patients with unstable angina.

Material and methods. A total of 246 patients with the following inclusion criteria were studied: 1) resting anginal pain, 2) transient electrocardiographic changes during anginal pain, 3) normal CK-MB levels and 4) exclusion of postinfarction angina. All patients were treated with aspirin and enoxaparin (1 mg/kg/12 h). Coronary angiography was performed in the case of recurrent angina or ischemia in Bruce I-II stage during the predischage effort stress test. The variables recorded were risk factors, history of ischemic heart disease, history of coronary surgery, ECG upon admission, and fibrinogen.

Results. During the hospital stay the following events were recorded: 36% recurrent angina, 58% cardiac catheterization, and 5,7% major events (infarction or death). Multivariate analysis found recurrent angina to be more frequent in patients with a history of coronary bypass surgery ($p = 0,004$. OR = 22; CI 95%, 3-182), ST-segment changes ($p = 0,01$. OR = 4,7, CI 95%; 1,4-15,9) and higher fibrinogen ($p = 0,002$. OR = 1,4, CI 95%; 1,1-1,7). Fibrinogen was the only variable related to cardiac catheterization ($p = 0,009$. OR = 1,3. CI 95%, 1,1-1,6) and major events ($p = 0,001$. OR = 2,0. CI 95%, 1,4-3,1).

Conclusions. 1) Unstable angina with electrocardiographic changes was associated to a high rate of in-hospital events. 2) Fibrinogen was related to any event, and previous by-pass surgery and ST changes were related to recurrent angina.

Key words: Unstable angina. Prognosis. Electrocardiography. Fibrinogen.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. J. Sanchis Forés.
Hospital Clínic Universitari.
Servei de Cardiologia.
Blasco Ibáñez, 17. 46010 València.
Correo electrónico: sanchis_juafor@gva.es

Recibido el 9 de enero de 2002.
Aceptado para su publicación el 28 de mayo de 2002.

ABREVIATURAS

CK: creatinina.
OR: *odds ratio*.
IC: intervalo de confianza.
ECG: electrocardiograma.
RR: riesgo relativo.
ROC: *receiver operator characteristic*.

INTRODUCCIÓN

La angina inestable es una de las causas más frecuentes de ingreso en el hospital, cuyo curso puede además complicarse con una alta tasa de episodios. Su tratamiento ha planteado controversias, como la conveniencia o no de combinar heparina con aspirina¹, el uso de heparinas de bajo peso molecular^{2,3}, el uso de antagonistas de los receptores IIb-IIIa^{4,5}, la adopción de una estrategia conservadora o intervencionista⁶⁻⁹, o los nuevos marcadores pronósticos humorales¹⁰.

La diversidad en su diseño hace que la lectura de los estudios sobre angina inestable deba realizarse con cautela, como revelan los siguientes datos: *a*) heterogeneidad en los criterios de inclusión, puesto que algunos estudios no exigen cambios electrocardiográficos durante el dolor anginoso para definir la angina inestable^{3,6,11-13} y otros juntan pacientes con angina inestable e infarto sin onda Q^{1-8,12,14,15}; *b*) tratamiento médico heterogéneo, en muchos casos dejado a la libre decisión del médico responsable¹⁴⁻¹⁶, y *c*) heterogeneidad en la indicación para cateterismo cardíaco, en muchos casos dejada también a la libre decisión del médico responsable^{3,5,12,14,15,17}. Así pues, la frecuencia de episodios hospitalarios muestra cierta variabilidad de unas series a otras.

El presente estudio incluye una serie homogénea de pacientes con angina inestable pura, se ha excluido el infarto sin onda Q, de alto riesgo al exigir cambios dinámicos del electrocardiograma (ECG) durante el dolor para la inclusión de pacientes; con este criterio se ha intentado reducir la probabilidad de incluir a pacientes con dolor torácico no coronario. El tratamiento antitrombótico consistió en aspirina y enoxaparina, y se ha seguido una estrategia conservadora para la indicación de cateterismo cardíaco. El objetivo ha consistido en la evaluación de la frecuencia de episodios hospitalarios y sus predictores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Grupo de estudio

Desde el 17 de enero de 1999 hasta el 18 de diciembre de 2001 ingresaron en nuestro hospital 246 pacientes consecutivos con el diagnóstico de angina inestable,

según los siguientes criterios: *a*) dolor torácico anginoso en reposo; *b*) cambios electrocardiográficos dinámicos durante el episodio de dolor; *c*) valores normales de CK-MB (infarto agudo de miocardio sin onda Q excluido), y *d*) ausencia de antecedentes de infarto agudo de miocardio en los 30 días previos (angina postinfarto excluida). Para su inclusión en el estudio se exigió un ECG durante el dolor que mostrara signos sugerentes de isquemia como depresión o elevación del segmento ST $\geq 0,1$ mV, o inversión de la onda T $\geq 0,1$ mV. La CK-MB se determinó a la llegada del paciente a Urgencias y a las 8, 12, 18 y 24 h iniciado el dolor, y en todos los casos su valor fue inferior al límite superior de la normalidad en nuestro hospital (CK-MB actividad $< 6\%$ de la CK total).

Protocolo de tratamiento

Al ingreso todos los pacientes recibieron tratamiento con aspirina, enoxaparina (1 mg/kg/12 h), nitroglicerina intravenosa y bloqueadores beta o antagonistas del calcio. En ningún caso se administraron antagonistas de los receptores IIb-IIIa. En los pacientes con ascenso del segmento ST, éste revirtió rápidamente (menos de 20 min) con nitroglicerina, de forma que nadie recibió tratamiento fibrinolítico.

Analítica

A las 48 h del ingreso (rango, 24-72 h) se efectuó una analítica rutinaria que incluyó el fibrinógeno. Para la determinación del fibrinógeno la sangre se recogió con citrato sódico a una proporción de 1/10. La muestra se procesó mediante técnica de formación de coágulo, en coagulómetro automático, y la medición se efectuó con método óptico. El coeficiente de variación en nuestro laboratorio es inferior al 10%.

Indicaciones de cateterismo cardíaco

La actitud inicial fue conservadora. De este modo, la coronariografía y revascularización (si era anatómicamente posible) se indicaron sin prueba de esfuerzo previa sólo en caso de angina recurrente a pesar del tratamiento médico. A aquellos pacientes que se estabilizaron con el tratamiento médico se les realizó antes del alta una prueba de esfuerzo limitada por síntomas según el protocolo de Bruce y se seleccionaron para coronariografía aquellos con isquemia en estadio I-II de Bruce.

Recogida de datos clínicos

En la historia clínica se recogieron los factores de riesgo coronario y antecedentes de cardiopatía isquémica y de cirugía coronaria. Durante la estancia hospitalaria se registraron los siguientes episodios: *a*) angina

na recurrente, definida por dolor torácico recurrente con cambios transitorios del ECG, pero sin elevación de CK-MB; b) necesidad de cateterismo cardíaco, y c) episodio mayor, definido por infarto agudo de miocardio (dolor torácico recurrente con elevación de CK-MB) o muerte.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar (DE) y se compararon mediante el test ANOVA. Las variables cualitativas se expresan como porcentajes y se compararon mediante el test de la χ^2 . Se determinó el riesgo relativo (RR) con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Los mejores puntos de corte de la variable cuantitativa fibrinógeno para predecir el riesgo de episodios se obtuvieron mediante curvas ROC (*receiver operator characteristic*). Los análisis multivariados se efectuaron mediante regresión binaria logística, y se incluyeron aquellas variables que en el análisis univariado mostraron una $p < 0,1$; se calculó la *odds ratio* (OR) y sus IC del 95%.

En todos los casos se consideró significativa una $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS 9.0 (Chicago, Illinois).

RESULTADOS

Características de la población

En la tabla 1 se exponen las características de la población. La edad media fue 67 ± 10 años.

Los cambios iniciales del ECG que justificaron la inclusión en el estudio fueron la inversión aislada de la onda T en 50 pacientes (20%) y las desviaciones del segmento ST en 196 (80%), 146 con descenso del ST (60%) y 50 con ascenso del ST (20%).

Episodios durante la estancia hospitalaria

Ochenta y ocho pacientes (36%) presentaron angina recurrente, y 14 (5,8%) episodios mayores, ocho presentaron infarto agudo de miocardio no mortal y 6 pacientes murieron. Se efectuó cateterismo cardíaco en 142 pacientes (58%) y se indicó angioplastia coronaria en 60 (24%) y cirugía en 32 (13%). Tras la angioplastia se dieron un infarto y una muerte y 2 muertes tras la cirugía; los 10 episodios mayores restantes sucedieron antes del cateterismo cardíaco. Una muerte ocurrió en las primeras 24 h del ingreso, antes de extraer la muestra de sangre para determinar el fibrinógeno.

Predictores de episodios

En la tabla 2 se exponen los predictores de angina recurrente mediante análisis univariado. La angina recurrente se dio con mayor frecuencia en pacientes

TABLA 1. Características de la población

<i>Historia clínica</i>	
Edad	67 \pm 10
Varones	156 (63%)
Tabaco	62 (25%)
Hipertensión	151 (61%)
Hipercolesterolemia	123 (51%)
Diabetes mellitus	92 (37%)
Antecedentes de cardiopatía isquémica	109 (44%)
Antecedentes de cirugía	12 (5%)
<i>ECG</i>	
Inversión onda T	50 (20%)
Desviación ST	196 (80%)
descenso ST	146 (60%)
ascenso ST	50 (20%)

con antecedentes de cardiopatía isquémica (41 frente a 31%; $p = 0,1$; RR = 1,5; IC del 95%, 0,9-2,6), antecedentes de cirugía coronaria (83 frente a 33%; $p = 0,001$; RR = 10,0; IC del 95%, 2,1-46,7), desviación del segmento ST (41 frente a 14%; $p = 0,0001$; RR: 4,3; IC del 95%, 1,9-10,1) y mayor nivel de fibrinógeno ($5,2 \pm 1,8$ frente a $4,4 \pm 1,4$ g/l, $p = 0,001$, RR: 1,4, IC del 95%: 1,1-1,7). Mediante análisis multivariado (incluyendo las variables antecedentes de cardiopatía isquémica, antecedentes de cirugía coronaria, desviación del segmento ST y fibrinógeno), los antecedentes de cirugía coronaria ($p = 0,004$, OR: 22, IC del 95%: 3-182), la desviación del segmento ST ($p = 0,01$, OR: 4,7, IC del 95%: 1,4-15,9) y el fibrinógeno ($p = 0,009$, OR: 2,4, IC del 95%: 1,3-4,6) fueron predictores independientes. El área bajo la curva ROC del fibrinógeno para predecir la angina recurrente fue de

TABLA 2. Predictores de angina recurrente mediante análisis univariado

	Sí	No	p	RR	IC del 95%
<i>Historia clínica</i>					
Edad	67 \pm 10	66 \pm 10	ns		
Varón	36%	36%	ns		
Hipertensión	34%	39%	ns		
Tabaco	34%	36%	ns		
Diabetes mellitus	34%	37%	ns		
Hipercolesterolemia	33%	32%	ns		
Antecedentes de cardiopatía isquémica	41%	31%	0,1	1,5	0,9-2,6
Antecedentes de cirugía	83%	33%	0,001 ^a	10,0	2,1-46,7
<i>ECG</i>					
Desviación ST ^b	41%	14%	0,0001 ^a	4,3	1,9-10,1
Descenso ST	42%	27%	0,02	1,9	1,1-3,4
Fibrinógeno (g/l)	5,2 \pm 1,8	4,4 \pm 1,4	0,001 ^a	1,4	1,1-1,7

RR: riesgo relativo; IC: intervalos de confianza.

^aVariables con relación independiente en el análisis multivariado.

^bIncluye tanto ascenso como descenso del ST.

0,63 ± 0,04 (p = 0,004), y el mejor punto de corte fue un valor del fibrinógeno 4,5 g/l (43 frente a 26%, p = 0,02, RR: 2,1, IC del 95%: 1,2-3,9).

En la tabla 3 se presentan las variables relacionadas con la necesidad de cateterismo cardíaco en el análisis univariado. Los antecedentes de cirugía coronaria (92 frente a 56%, p = 0,02, RR: 8,6, IC del 95%: 1,1-68,3) y un mayor fibrinógeno (4,9 ± 1,5 frente a 4,3 ± 1,5 g/l, p = 0,009, RR: 1,3, IC del 95%: 1,1-1,6) aumentaron significativamente la probabilidad de cateterismo cardíaco. En el análisis multivariado (incluyendo las variables antecedentes de cirugía coronaria y fibrinógeno), el fibrinógeno (p = 0,01, OR: 2,1, IC del 95%: 1,2-3,9) fue la única variable independiente. El área bajo la curva ROC del fibrinógeno para predecir la necesidad de cateterismo cardíaco fue de 0,61 ± 0,04 (p = 0,007), y el mejor punto de corte fue un valor del fibrinógeno 4,5 g/l (66 frente a 50%, p = 0,03, RR: 2,0, IC del 95%: 1,1-3,6).

Los episodios mayores (tabla 4) se relacionaron únicamente con un mayor fibrinógeno (6,7 ± 1,8 frente a 4,6 ± 1,5 g/l, p = 0,001, RR: 2,0, IC del 95%: 1,4-3,1), aunque hubo una tendencia no significativa hacia más episodios mayores en aquellos pacientes con desviación del segmento ST (6,6 frente a 2,0%, p = 0,2). El área bajo la curva ROC del fibrinógeno para predecir un episodio mayor fue de 0,83 ± 0,07 (p = 0,001), y el mejor punto de corte consistió en un valor del fibrinógeno 5 g/l (10,8 frente a 1,6%, p = 0,007, RR: 7,7, IC del 95%: 5-38,7).

Valor predictivo del fibrinógeno

El grupo de estudio se dividió por cuartiles de fibrinógeno (< 3,5, 3,5-4,3, 4,4-5,5, > 5,6 g/l) (fig. 1). Al

TABLA 3. Predictores de necesidad de cateterismo cardíaco durante el ingreso mediante análisis univariado

	Sí	No	p	RR	IC del 95%
<i>Historia clínica</i>					
Edad	66 ± 10	68 ± 11	ns		
Varón	60%	54%	ns		
Hipertensión	56%	60%	ns		
Tabaco	57%	58%	ns		
Hipercolesterolemia	59%	51%	ns		
Diabetes mellitus	61%	56%	ns		
Antecedentes de cardiopatía isquémica	61%	55%	ns		
Antecedentes de cirugía	92%	56%	0,02	8,6	1,1-68,3
<i>EKG</i>					
Desviación ST	60%	50%	ns		
Fibrinógeno (g/l)	4,9 ± 1,6	4,3 ± 1,5	0,009 ^a	1,3	1,1-1,6

RR = riesgo relativo; IC: intervalos de confianza. ^aVariables con relación independiente en el análisis multivariado.

aumentar el nivel de fibrinógeno se observa un aumento progresivo de la tasa de angina recurrente (23, 27, 30 y 50%; p = 0,02; RR del cuarto frente al primer cuartil = 3,3, IC del 95%: 1,3-8,1, p = 0,01), necesidad de cateterismo (35, 58, 61 y 66; p = 0,02; RR del cuarto cuartil frente al primer cuartil = 3,6, IC del 95%: 1,5-8,5, p = 0,004) y episodios mayores (0, 2,1, 4,5 y 12%; p = 0,04; RR del 4.º frente al 1.º cuartil = 2,0, IC del 95%: 1,6-2,4, p = 0,03).

DISCUSIÓN

Los principales hallazgos del presente estudio son los siguientes: *a*) el curso hospitalario de la angina inestable con cambios electrocardiográficos dinámicos tratada inicialmente con una estrategia conservadora se complica con una alta tasa de episodios tales como angina recurrente en el 36% de los casos, necesidad de cateterismo cardíaco en el 58% y episodios mayores en el 5,4%; *b*) la elevación del fibrinógeno se asocia con todos los episodios desfavorables, mientras que los antecedentes de cirugía coronaria y el descenso del ST durante el dolor se asocian con angina recurrente.

Historia natural de la angina inestable

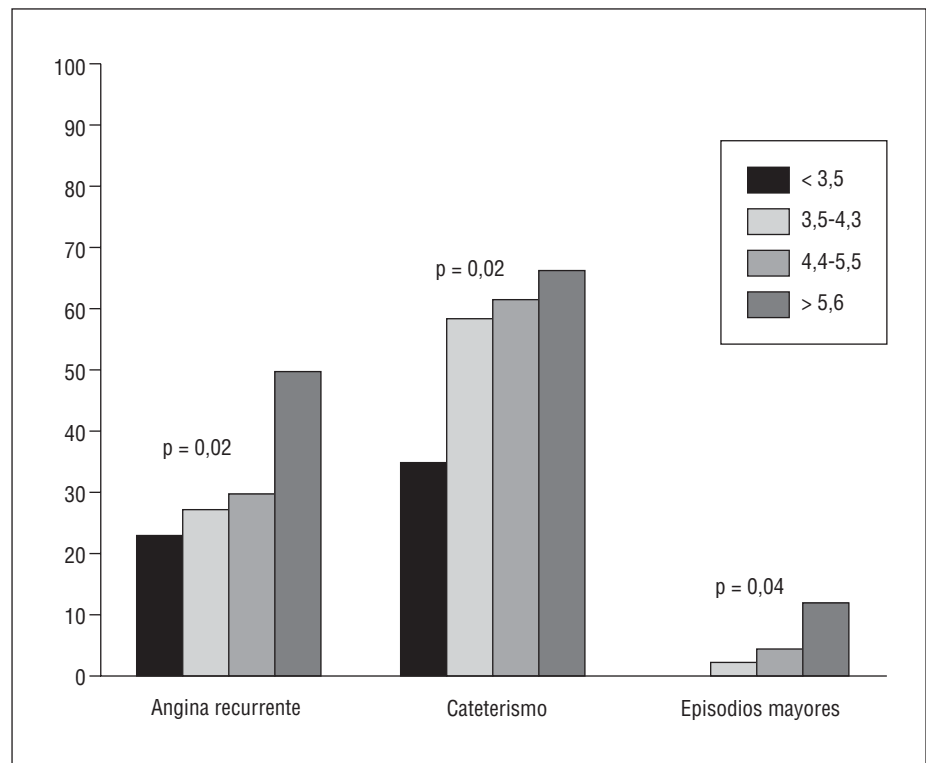
La historia natural de la angina inestable varía de unas series a otras en función de los criterios de inclusión. Nuestra serie analiza la angina inestable de alto riesgo al exigir cambios electrocardiográficos dinámicos durante el dolor para la inclusión. En otros estudios, la documentación de cambios electrocardiográficos durante el dolor torácico no es un requisito para la inclusión de pacientes^{3,6,11-14}; obviar este requisito puede suponer la inclusión de pacientes con menor riesgo o de pacientes con dolor torácico no coronario. Por

TABLA 4. Predictores de episodios mayores durante el ingreso mediante análisis univariado

	Sí	No	p
<i>Historia clínica</i>			
Edad	67 ± 11	67 ± 10	ns
Varón	5,8%	5,6%	ns
Hipertensión	5,3%	6,3%	ns
Tabaco	4,8%	6,1%	ns
Hipercolesterolemia	5,0%	5,3%	ns
Diabetes mellitus	4,3%	6,5%	ns
Antecedentes de cardiopatía isquémica	7,3%	4,4%	ns
Antecedentes de cirugía	8,3%	5,6%	ns
<i>EKG</i>			
Desviación ST ^a	6,6%	2,0%	0,2
Descenso ST	6,2%	5,0%	ns
Fibrinógeno (g/l)	6,7 ± 1,8	4,6 ± 1,5	0,0001

^aIncluye tanto ascenso como descenso del ST.

Fig. 1. División de la población por cuartiles de fibrinógeno (< 3,5, 3,5-4,3, 4,4-5,5, > 5,6 g/l). Al aumentar el nivel de fibrinógeno se observa un aumento progresivo de la tasa de angina recurrente (23, 27, 30 y 50%; $p = 0,02$; RR del cuarto frente al primer cuartil = 3,3, IC del 95%: 1,3-8,1, $p = 0,01$), necesidad de cateterismo (35, 58, 61 y 66%; $p = 0,02$; RR del cuarto cuartil frente al primer cuartil = 3,6, IC del 95%: 1,5-8,5, $p = 0,004$) y episodios mayores (0, 2,1, 4,5 y 12%; $p = 0,04$; RR del cuarto frente al primer cuartil = 2,0, IC del 95%: 1,6-2,4; $p = 0,03$).



otra parte, hemos excluido el infarto sin onda Q. Otras series recogen conjuntamente angina inestable e infarto sin onda Q^{1-8,12,14,15}. Aunque teóricamente ambas entidades comparten una misma patogenia, que consiste en una estenosis coronaria grave sin oclusión y con nula o pequeña necrosis del miocardio¹⁸⁻²⁰, pueden producirse infartos extensos, a pesar de no observarse ondas Q en el ECG de superficie, cuya implicación de pronóstico es claramente diferente a la de la angina inestable pura sin necrosis o con necrosis mínima.

La tasa del 36% de angina recurrente durante el ingreso es superior a la reflejada en otras series^{1,3,21}. Osler et al¹ encontraron una tasa del 17% de angina recurrente en un metaanálisis que incluye estudios de angina inestable o infarto sin onda Q tratados con aspirina y heparina intravenosa. En el estudio ESSENCE³, la tasa de angina recurrente intrahospitalaria fue del 13% en el subgrupo tratado con aspirina y enoxaparina (mismo tratamiento que en nuestro estudio). Las diferencias se explicarían por los criterios de inclusión. Así, nuestra población estaría muy expuesta a la isquemia recurrente, ya que los cambios electrocardiográficos dinámicos sin elevación enzimática indicarían isquemia grave y miocardio en riesgo sin necrosis.

A pesar de la alta incidencia de angina recurrente, la frecuencia de episodios mayores intrahospitalarios ha sido similar^{3,15} o inferior^{1,4,5} a la de otras series que también incluyen subgrupos de pacientes tratados con aspirina y heparina subcutánea o intravenosa. Probablemente la exclusión del infarto sin onda Q y de la

angina postinfarto, por un lado, y la disponibilidad del laboratorio de hemodinámica para cateterismo urgente en caso de angina recurrente, por otro, justificaría esta relativa incidencia menor de episodios mayores en comparación con la alta tasa de angina recurrente.

Antecedentes de cirugía coronaria

A pesar de que sólo se ha incluido a 12 pacientes con antecedentes de cirugía coronaria, esta variable ha sido un potente predictor de angina recurrente y necesidad de cateterismo cardíaco. Un 83% de los pacientes con antecedentes de cirugía coronaria ha presentado angina refractaria y un 92% ha requerido cateterismo. Estos datos sugieren una estrategia de cateterismo rutinario en caso de angina inestable e historia previa de injerto aortocoronario, aunque las posibilidades de revascularización con éxito son bastante limitadas en estos pacientes²². Los antecedentes de cirugía coronaria no se han relacionado con los episodios mayores, debido probablemente al reducido número de pacientes.

Cambios dinámicos del ECG

Los cambios dinámicos del ECG registrados en nuestro estudio han sido el descenso del ST en el 60% de los pacientes, el ascenso del ST en el 20% y la inversión aislada de la onda T en el 20% restante. Los datos publicados en otros estudios muestran una mayor proporción de cambios en la onda T. Así, en el es-

tudio TRIM²³, dentro del subgrupo que presentó cambios electrocardiográficos, en el 29% hubo ascenso del ST, 18% con descenso del ST y 53% con inversión de la onda T. En el estudio ESSENCE³, en el subgrupo con cambios electrocardiográficos y tratado con enoxaparina un 10% de los pacientes mostró ascenso del ST, 33% con descenso del ST y 57% con cambios de la onda T, aunque en este estudio las subcategorías de pacientes en función del ECG no eran mutuamente excluyentes.

En nuestra serie, la desviación del segmento ST ha aumentado la probabilidad de angina recurrente en comparación con los cambios de la onda T. En series que incluyen un 60²³ y un 28%²⁴ de pacientes sin cambios electrocardiográficos, la desviación del segmento ST se ha asociado a isquemia recurrente mientras que la inversión de la onda T no ha tenido valor predictivo. Los cambios del segmento ST también se han relacionado con episodios mayores^{11,12,16,23,25-27}, aunque nosotros sólo hemos encontrado una tendencia sin alcanzar la significación estadística. Dos factores podrían explicar la falta de significación estadística: *a*) la exclusión del infarto sin onda Q y de la angina postinfarto, y *b*) la baja tasa de episodios mayores que limita el poder estadístico del análisis de sus predictores.

Fibrinógeno

El fibrinógeno es un predictor de mal pronóstico en la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q²⁸⁻³¹. Se ha descrito la relación de diversos factores de riesgo con el fibrinógeno, como la edad, el tabaco, la obesidad, el sedentarismo, la diabetes o la hipertensión arterial³². Sin embargo, después de ajustar con los principales factores de riesgo, el fibrinógeno se mantiene como predictor independiente de infarto agudo de miocardio y mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica³³. En nuestro estudio, la elevación del fibrinógeno ha aumentado la probabilidad de cualquier episodio desfavorable durante el ingreso, independientemente de otros factores de riesgo coronario, y ha sido la única variable asociada a episodios mayores. Tres mecanismos podrían explicar la relación entre fibrinógeno y mal pronóstico²⁹: *a*) marcador de un estado de hipercoagulabilidad favorecedor de la trombosis coronaria; *b*) reactante de fase aguda por alta reacción inflamatoria en la placa de ateroma del vaso coronario, y *c*) reactante de fase aguda por daño miocárdico. Dado que hemos excluido el infarto sin onda Q, este último mecanismo no parece ser el responsable en nuestro estudio.

Implicaciones clínicas

En la actualidad es motivo de controversia una estrategia conservadora o intervencionista en la angina inestable e infarto sin onda Q⁶⁻⁹. En nuestra serie se ha

efectuado cateterismo cardíaco en el 58% de los pacientes, a pesar de una estrategia inicial conservadora. Este dato sugiere que en la angina inestable de alto riesgo, definida por cambios electrocardiográficos dinámicos, el cateterismo rutinario de entrada podría ser apropiado, al menos en el subgrupo de pacientes con marcadores de mal pronóstico durante el ingreso: antecedentes de cirugía coronaria, desviación del segmento ST en el ECG inicial y elevación del fibrinógeno.

Limitaciones

Cuando se inició el presente estudio no estaba disponible la determinación de troponinas en nuestro hospital. Por consiguiente, el infarto sin onda Q se ha excluido mediante la CK-MB. Si se hubiera determinado la troponina, posiblemente se habría elevado en algunos pacientes y se habría podido catalogar de «microinfarto» o infarto según la nueva definición de infarto agudo de miocardio³⁴. Asimismo, la obtención de las muestras para la determinación del fibrinógeno no ha sido homogénea con respecto al ingreso hospitalario, y se da un rango de 24-72 h desde el ingreso hasta la extracción de sangre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Osler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. *JAMA* 1996;276:811-5.
2. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;347:561-8.
3. Cohen M, Demers Ch, Gurfinkel EP, Turpie A, Fromell G, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:447-52.
4. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97.
5. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;339:436-43.
6. 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;89:1545-56.
7. Boden WE, O'Rourke R, Crawford M, Blaustein A, Deedwania P, Zoble R, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998;338:1785-92.
8. Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:708-15.

9. Cannon Ch P, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkins N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87.
10. Hamm Ch W, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000;102:118-22.
11. Calvin JE, Klein LI, VandenBerg BJ, Meyer P, Condon J, Snell RJ, et al. Risk stratification in unstable angina. Prospective validation of the Braunwald classification. *JAMA* 1995;273:136-41.
12. Holmvang L, Luscher M, Clemmensen P, Thygesen K, Grande P. Very early risk stratification using combined ECG and biochemical assessment in patients with unstable coronary artery disease (a thrombin inhibition in myocardial ischemia [TRIM] substudy). *Circulation* 1998;98:2004-9.
13. Serés LI, Valle V, Marrugat J, Sanz G, Masiá R, Lupón J, et al. Usefulness of hospital admission risk stratification for predicting nonfatal acute myocardial infarction or death six months later in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999;84:963-9.
14. Collinson J, Flather MD, Fox KAA, Findlay I, Rodrigues E, Doolley P, et al. 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;21:1450-7.
15. Antman E, McCabe C, Gurfinkel E, Turpie A, Bernink P, 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.
16. Bazzino O, Díaz R, Tajer C, Paviotti C, Mele E, Trivi M, et al. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina: ECLA 3. *Am Heart J* 1999;137:322-31.
17. Ottani F, Galvani M, Ferrini D, Ladenson J, Puggioni R, Destro A, et al. Direct comparison of early elevation of cardiac troponin T and I in patients with clinical unstable angina. *Am Heart J* 1999;137:284-91.
18. Fuster V, Badimón L, Badimón J, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:310-8.
19. De Wood MA, Stifter WF, Simpson CS, Spores J, Eugster GS, Judge TP, et al. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986;315:417-23.
20. Alfonso F, Macaya C, Iñiguez A, Bañuelos C, Fernández-Ortiz A, Zarco P. Percutaneous transluminal coronary angioplasty after non-Q-wave myocardial infarction. *Am Heart J* 1990;65:835-9.
21. Sionis Green A, Bosch X, Miranda-Guardiola F, Anguera I, Sitges M, Díez-Aja S, et al. Evolución hospitalaria y pronóstico actual de la angina inestable. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1573-82.
22. Holmes DR, Berger PB. Percutaneous revascularisation of occluded vein grafts. Is it still a temptation to be resisted? *Circulation* 1999;99:8-11.
23. Cannon Ch, McCabe C, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Results of the TIMI III registry ECG ancillary study. *J Am Coll Cardiol* 1997;37:133-40.
24. Homvang 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 revascularisation therapy: a TRIM substudy. *Am Heart J* 1999;137:24-33.
25. Stone PH, Thompson B, Zaret B, Chaitman B, Gibson RS, Schweiger MJ, et al. Factors associated with failure of medical therapy in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. A TIMI-IIIb database study. *Eur Heart J* 1999;20:1084-93.
26. Cohen M, Stinnett S, Weatherley B, Gurfinkel E, Fromell G, Godman Sh, et al. Predictors of recurrent ischemic events and death in unstable coronary artery disease after treatment with combination antithrombotic therapy. *Am Heart J* 2000;139:962-70.
27. Holmvang L, Andersen K, Dellborg M, Clemmensen P, Wagner G, Grande P, et al. Relative contributions of a single-admission 12-lead electrocardiogram and early 24-hour continuous electrocardiographic monitoring for early risk stratification in patients with unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999;83:667-74.
28. Becker RC, Cannon CP, Bovill EG, Tracy RP, Thompson B, Knatterud GL, et al. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI IIIb trial). *Am J Cardiol* 1996;78:142-7.
29. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997;96:4204-10.
30. 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. *N Engl J Med* 2000;343:1139-47.
31. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1477-82.
32. Lee AJ, Lowe GD, Woodward M, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease, and family history: the Scottish Heart Health Study. *Br Heart J* 1993;69:338-42.
33. Acevedo M, Foody JM, Pearce GL, Sprecher DL. Fibrinogen: Associations with cardiovascular events in an outpatient clinic. *Am Heart J* 2002;143:277-82.
34. López Sendón J, López de Sa E. Nuevos criterios de diagnóstico de infarto de miocardio: orden en el caos. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:669-74.