

Niveles bajos de colesterol HDL como marcador independiente de riesgo alejado en síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

CARLOS P. BOISSONNET*, JUAN J. FUSELLI†, JAVIER GUETTA, JOSE GODIA, ALEJANDRO TETTAMANZI, SILVIA QUIROGA, VICTOR TORRES

RESUMEN

Objetivo

La finalidad del presente trabajo fue la de determinar en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) la asociación entre parámetros lipídicos de uso clínico habitual con marcadores de inflamación, de necrosis y con el pronóstico de corto-largo plazo.

Material y métodos

Se incluyeron 106 pacientes consecutivos admitidos por SCASEST. Se consideraron variables clínicas, ECG y mediciones de: colesterol total (CT), LDL, HDL y triglicéridos (TG) ≤ 2 horas del ingreso; troponina T (TnT) a 8-24 horas y proteína C reactiva a 8-24 horas y 48-72 horas. Se analizó la relación de los valores de lípidos con otros marcadores, y su valor pronóstico para muerte y/o infarto (M-I) al final del seguimiento (371 ± 201 días; máximo 830).

Resultados

Por regresión lineal se observó asociación de la proteína C reactiva con HDL ($r = 0,36$, $p = 0,002$) y TG ($r = 0,27$; $p < 0,05$). No hubo relación entre el valor de TnT y los lípidos. Valores bajos de HDL se asociaron con mayor incidencia de M-I. En el análisis multivariado por regresión de Cox el HDL < 35 mg/dl fue el más potente predictor independiente de M-I.

Conclusiones

Niveles de HDL bajos al ingreso en pacientes con SCASEST se asocian con proteína C reactiva elevada, y constituyen un potente predictor independiente de eventos serios en el corto y el largo plazos. Se necesitan estudios adicionales para conocer el papel de los niveles de lípidos en el SCASEST y su eventual incorporación en la estratificación de riesgo. REV ARGENT CARDIOL 2002; 70: 6-17.

Palabras clave Angina inestable - Lipoproteínas - Colesterol HDL - Pronóstico

INTRODUCCION

Existe consenso en que la inflamación y la alteración en la fisiología de los lípidos, tanto en la placa aterosclerótica como en la circulación, desempeñan papeles importantes en el origen y la progresión de

la enfermedad coronaria y del accidente de placa subyacente a un síndrome isquémico agudo. (1, 2)

Tanto en prevención primaria como en la secundaria en fase crónica los niveles séricos elevados de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, así

Unidad Coronaria. Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC)

* Miembro Titular SAC

† Para optar a Miembro Titular SAC

Trabajo recibido para su publicación: 03/09/01. Aceptado: 18/10/01

Dirección para separatas: Carlos P. Boissonnet. Unidad Coronaria. CEMIC. Las Heras 2900, 1er. Piso, (1425) Buenos Aires, Argentina - Tel: 54-11-4808-8165 - Fax: 54-11-4808-8125 - E-mail: pboisson@intramed.net.ar

como niveles bajos de colesterol HDL son factores de riesgo independientes para eventos coronarios; (3-8) estudios angiográficos han encontrado correlación entre estos factores de riesgo y la extensión de la coronariopatía, (9) la cual en sí es un predictor de eventos coronarios. (10) Por su parte, los marcadores de inflamación, en particular la elevación de proteína C reactiva, han demostrado que son potentes predictores de eventos coronarios, tanto en la población general (11, 12) como en pacientes con angina inestable. (13-15)

Existen diversas interacciones entre lípidos e inflamación, así como con otros parámetros de valor fisiopatológico o pronóstico en la enfermedad vascular aterosclerótica. Se ha observado que el metabolismo de las lipoproteínas tiene vínculos fisiológicos con la coagulación, la fibrinólisis y la inflamación, (16, 17) y como consecuencia los niveles plasmáticos de colesterol HDL y triglicéridos se correlacionan con marcadores inflamatorios y con parámetros del sistema hemostático en pacientes posinfarto de miocardio en fase crónica y en controles sanos. (18, 19) También hay evidencia de una asociación entre el valor pronóstico de la proteína C reactiva y de los parámetros lipídicos en personas sin enfermedad vascular manifiesta. (12, 20, 21)

Sin embargo, la información existente hasta el momento sobre el valor pronóstico de las mediciones lipídicas en plasma y su correlación con otros elementos fisiopatológicos en pacientes en la fase aguda de la angina inestable o el IAM tipo no Q es escasa o nula.

El objetivo del presente trabajo fue el de estudiar la posible asociación de los parámetros lipídicos de uso clínico habitual con marcadores de inflamación o necrosis, con la extensión de enfermedad coronaria en la angiografía y con el pronóstico en el corto y el largo plazos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

MATERIAL Y METODOS

Población

En un estudio prospectivo se incluyeron 106 pacientes consecutivos internados en la unidad coronaria de nuestro centro con diagnóstico de síndrome isquémico agudo sin elevación persistente del segmento ST durante un período de 26 meses (enero de 1999 a febrero de 2001), quienes conformaron la población del estudio.

Criterios de inclusión

—Angina inestable clase III B de Braunwald, (22) con un episodio de dolor anginoso de reposo de duración ≥ 20 minutos o dos episodios de duración ≥ 5 minutos dentro de las últimas 24 horas, interna-

dos en la unidad coronaria con diagnóstico de síndrome isquémico agudo sin elevación persistente del segmento ST.

—Para ser incluido en el estudio, el dolor que motivó la consulta debió ser considerado por el médico tratante de origen anginoso sobre la base de la presencia de cambios electrocardiográficos isquémicos, elevación de enzimas cardíacas, cardiopatía isquémica documentada (angioplastia coronaria, cirugía de revascularización miocárdica, cinecoronariografía con lesiones significativas o prueba evocadora de isquemia positiva) o características clínicas de dolor anginoso típico según la clasificación de Diamond y Forrester o del estudio CASS. (23, 24)

Criterios de exclusión

—Angina secundaria: taquiarritmia, anemia, hipertiroidismo, hipoxia, etc.

—Infarto agudo de miocardio en los 30 días previos.

—Elevación del segmento ST considerada de origen isquémico de duración mayor de 30 minutos. Angor en curso con elevación del segmento ST o bloqueo de rama izquierda en los casos en que se haya indicado terapéutica de reperfusión coronaria.

—Otras enfermedades cardiovasculares significativas: valvulopatías, miocardiopatías, pericardiopatías, etc.

—Pacientes derivados para estrategia invasiva programada.

—Angioplastia coronaria dentro de los últimos seis meses.

—Cirugía de revascularización miocárdica dentro de los últimos seis meses.

—Enfermedades inflamatorias crónicas.

—Cáncer.

—Insuficiencia hepática aguda o crónica.

Diseño del estudio

Los datos completos de historia clínica, examen físico y electrocardiograma fueron registrados por los investigadores en el momento de ingreso en el estudio.

Luego del ingreso en la unidad coronaria los pacientes fueron evaluados de la siguiente manera:

—Medición de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos < 12 horas desde el ingreso, siempre dentro de las 24 horas del último dolor anginoso.

—Dosaje de troponina T cuantitativa a las 8-24 horas del último episodio de dolor anginoso de reposo.

—Determinación de proteína C reactiva cuantitativa a 8-24 horas (muestra 1) y 48-72 horas (muestra 2) del último episodio de dolor anginoso de reposo.

—Medición de CK total y fracción de MB cada 6 horas durante las primeras 24 horas posadmisión.

Determinaciones bioquímicas

1. Proteína C reactiva cuantitativa

Las muestras de sangre obtenidas se procesaron dentro de las 24 horas por medio de inmunoturbidimetría (Tina - Quant CRP - Roche). El rango de detección de proteína C reactiva del ensayo utilizado correspondió a valores de 0,1 a 48 mg/dl, con un coeficiente de variación interensayo menor del 5% (valor normal < 0,5 mg/dl). Los análisis se calibraron de acuerdo con el CRM 470. Los resultados se expresan en mg/dl. Dado que es conocido, en base a datos de la literatura, que la proteína C reactiva presenta una distribución con fuerte sesgo positivo y que el valor pronóstico se concentra en los grupos con mayor elevación, esta variable fue sometida a transformación logarítmica para su análisis como variable continua, y por otro lado fue dicotomizada estimando el mejor valor de corte como la separación entre el tercio superior contra los dos inferiores.

2. Troponina T cuantitativa

Los niveles de troponina T cuantitativa se determinaron por inmunoensayo de tercera generación STAT (Elecsys 2010, Roche Diagnostics Corp). El límite menor de detección fue de 0,01 ng/ml, el umbral diagnóstico < 0,01 ng/ml, y la precisión, del 5,4% a 0,18 ng/ml y del 5,7% a 5,7 ng/ml. Para el análisis de los datos se tomaron como puntos de corte el recomendado por el fabricante (< 0,1 ng/ml), el valor mínimo medible (< 0,01 ng/ml) y el que surgió de la curva ROC para predicción de evento hospitalario.

3. Lípidos

Los niveles de colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos se midieron por procedimientos enzimáticos automatizados con kits disponibles comercialmente. El nivel de colesterol LDL se calculó utilizando la ecuación de Friedewald, salvo en aquellos pacientes con triglicéridos > 300 mg/dl, en quienes se midieron de forma directa. Todos los valores de lípidos se expresan en mg/dl. Se analizaron además los puntos de corte establecidos por el NCEP II (25), que estaba vigente durante la mayor parte del estudio. Dado que presentaba distribución no gaussiana, la concentración de triglicéridos se sometió a transformación por logaritmo natural, previa conversión a $\mu\text{g/dl}$ para obtener logaritmos positivos.

Se calcularon dos índices que surgen de la combinación de parámetros lipídicos: el cociente entre colesterol total y colesterol LDL (índice de Castelli), que se analizó como variable numérica y como variable dicotomizada en el punto de corte convencio-

nal de 4,5 (26) y el cociente entre el logaritmo natural de la concentración de triglicéridos ($\mu\text{g/dl}$) y el colesterol HDL (cociente LnTG/HDL), (27) cuyo punto de corte se determinó por curva ROC.

Todas las muestras fueron analizadas por personal no vinculado a la atención directa del paciente y en ausencia de conocimiento de los datos clínicos correspondientes. Los médicos tratantes dispusieron de los resultados de todas las determinaciones de laboratorio, las que podían ser utilizadas para la toma de decisiones de manejo.

Seguimiento

El seguimiento se efectuó en forma personal o telefónica con el paciente o su médico de cabecera, a los fines de determinar la incidencia en el tiempo de los eventos que constituyeron el punto final primario (muerte o infarto agudo de miocardio).

Todos los seguimientos se cerraron en el mes de marzo de 2001, registrándose para cada paciente el tiempo máximo de seguimiento y la fecha en que hubiera ocurrido un evento a los fines del análisis de Kaplan-Meier.

Definición de los puntos finales

El punto final fue la determinación del valor pronóstico independiente de los valores de lípidos al ingreso para la incidencia acumulativa de muerte total y/o infarto agudo de miocardio al seguimiento alejado.

Los puntos finales secundarios fueron:

1. Correlación entre los valores de lípidos al ingreso con la elevación de TnT o proteína C reactiva.
2. Correlación entre los valores de lípidos al ingreso con la extensión de la enfermedad coronaria en la angiografía.
3. Determinación del valor pronóstico independiente de los valores de lípidos al ingreso para la incidencia combinada de muerte total y/o infarto agudo de miocardio durante el período hospitalario.

Los eventos que compusieron los puntos finales se definieron de la siguiente manera:

—Mortalidad total: se registraron las muertes de todas las causas.

—Infarto agudo de miocardio:

- a) Presencia de al menos dos de los tres siguientes criterios: 1) Un episodio de dolor isquémico recurrente de duración mayor o igual a 30 minutos, 2) desarrollo de nuevas ondas Q en el ECG y 3) elevación de la CK MB por encima del doble del límite superior de la normalidad o a más del 50% del valor previo si éste hubiera sido anormal con curva típica
- b) Un episodio de dolor isquémico recurrente de duración mayor o igual a 30 minutos asociado con elevación persistente del segmento ST ≥ 1 mm que hubiera motivado tratamiento de reperfusión de

emergencia, con aparición o no de nuevas ondas Q o elevación enzimática posterior.

c) En el período posterior a una angioplastia coronaria: elevación de la CK MB por encima del triple del límite superior de la normalidad, con descenso posterior con curva típica.

d) En el período posterior a una cirugía de *bypass*: desarrollo de nuevas ondas Q de duración mayor o igual a 40 mseg en al menos dos derivaciones contiguas.

Análisis de los resultados

Las variables discretas se expresan en porcentajes. Las variables continuas se describen como media aritmética \pm desvío estándar para las variables de distribución gaussiana y como mediana con rango intercuartilo 25-75 para las variables de distribución no gaussiana, excepto especificación expresa. Aquellas variables continuas cuya distribución presentó un sesgo positivo se sometieron a transformación logarítmica para su análisis estadístico. Las variables continuas de significación se dicotomizaron a través de su análisis por el método de curva ROC a los fines de determinar el mejor valor de corte, salvo en el caso de la proteína C reactiva, la cual se dividió entre el tercio superior contra los dos inferiores.

La comparación estadística univariada de las características de presentación con los eventos clínicos intrahospitalarios y las características angiográficas se realizó mediante chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher para las variables dicotómicas y la prueba de *t* de Student para datos no apareados o ANOVA de una vía para las variables continuas, según correspondía. La correlación existente de los parámetros lipídicos de ingreso entre sí y con los valores de proteína C reactiva cuantitativa y la troponina T cuantitativa se analizó mediante el cálculo del coeficiente de correlación momento-producto de Pearson (*r* de Pearson) y por regresión lineal múltiple. Se consideró correlación muy buena cuando *r* fue $> 0,75$, correlación moderada cuando *r* fue $> 0,5$ y $< 0,75$, correlación débil cuando *r* fue $\geq 0,25$ y $< 0,5$ y ausencia de correlación cuando *r* $< 0,25$. (28)

El método de Kaplan-Meier se utilizó para delinear las curvas de supervivencia y el *log-rank test* para el análisis estadístico univariado de éstas. (29)

El análisis multivariado para el punto final primario al seguimiento alejado se efectuó con el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, expresando el valor pronóstico correspondiente a cada covariable independiente como *hazard ratio* ajustado y su correspondiente intervalo de confianza 95%. (30) No se realizó análisis multivariado para el punto final primario intrahospitalario, dado el escaso número de eventos ocurridos.

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

Los análisis estadísticos se realizaron con el *software* System 9.0 (Statistical Package for the Social Sciences, 1999).

RESULTADOS

Características basales de la población

La edad media fue de $65,1 \pm 10,5$ años, 51 pacientes (48,%) eran mayores de 64 años. El 67,9% de los pacientes eran de sexo masculino, tenían antecedentes de hipertensión arterial el 62,3%, de diabetes el 23,6%, de dislipidemia el 77,4%, de tabaquismo el 42,5%, de infarto de miocardio previo el 15,1%, de cirugía coronaria previa el 10,4%, de angioplastia coronaria el 2,8% y antecedentes coronarios de algún tipo el 38,7%. En el examen electrocardiográfico de ingreso se evidenció infradesnivel del segmento ST ≥ 1 mm en el 15,1% de los pacientes, supradesnivel del segmento ST ≥ 1 mm en el 12,7% e inversión de ondas T (en ausencia de desnivel del segmento ST) en el 32,1% de los casos. El 46,2% recibía tratamiento regular con aspirina al momento de su admisión hospitalaria y el 25,5% con estatinas. Se hizo diagnóstico de IAM no Q como cuadro de presentación en 2 pacientes (20,8%) (Tabla 1).

Determinaciones bioquímicas

La medición de troponina T cuantitativa (TnT) se realizó entre las 8 y 24 horas desde el inicio del último dolor. La mediana de TnT fue de 0,035 ng/ml, rango intercuartilo 0-0,18, rango total 0-2,79. Tuvieron valores de TnT $\geq 0,1$ ng/ml el 34,9% de la población y TnT $\geq 0,01$ ng/ml el 59,4%.

La evaluación de los valores de proteína C reactiva cuantitativa se realizó en dos momentos: muestra 1 entre las 8 y 24 horas desde el inicio del último dolor y muestra 2 entre las 48 y 72 horas desde el

Tabla 1
Características basales de la población en estudio

	n = 106
Edad (media \pm DE)	$65,1 \pm 10,5$ años
Sexo masculino (%)	72 (67,9)
Hipertensión arterial (%)	66 (62,3)
Diabetes (%)	25 (23,6)
Dislipidemia (%)	82 (77,4)
Tabaquismo (%)	45 (42,5)
Insuficiencia cardíaca previa (%)	7 (6,6)
Infarto de miocardio previo (%)	16 (15,1)
Cirugía coronaria previa (%)	11 (10,4)
Angioplastia coronaria previa (%)	3 (2,8)
ECG sin cambios isquémicos (%)	40 (37,7)
Inversión de ondas T (%)	34 (32,1)
Infradesnivel del segmento ST (%)	16 (15,1)
Supradesnivel del segmento ST (%)	13 (12,7)
Tratamiento actual con aspirina (%)	49 (46,2)
Tratamiento actual con estatinas (%)	27 (25,5)
IAM no Q como cuadro de presentación (%)	22 (20,8)

Tabla 2
Resultados de determinaciones bioquímicas

Colesterol total (mg/dl)*	219,4 ± 43,2
Colesterol total ≥ 200 mg/dl (%)	70 (66,0)
Colesterol HDL (mg/dl)†	45 (38-56)
Colesterol HDL < 35 mg/dl (%)	17 (16,0)
Colesterol LDL (mg/dl)*	141,4 ± 39,2
Colesterol LDL ≥ 100 mg/dl (%)	89 (84,0)
Triglicéridos (mg/dl)†	120,5 (80,7-196,5)
Triglicéridos ≥ 200 mg/dl (%)	24 (22,6)
Cociente LnTG/HDL #*	0,104 ± 0,041
Índice de Castelli*	4,9 ± 1,7
Índice de Castelli ≥ 4,5 (%)	58 (54,7)
Troponina T cuantitativa ≥ 0,1 ng/ml (%)	37 (34,9)
Troponina T cuantitativa ≥ 0,01 ng/ml (%)	63 (59,4)
Proteína C reactiva (muestra 1) (mg/dl)†	0,5 (0,3-1,2)
Proteína C reactiva (muestra 2) (mg/dl)†	1,4 (0,5-3,0)

* Valores expresados como media y desvío estándar.

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

Cociente LnTG/HDL: cociente entre el logaritmo natural de la concentración de triglicéridos en µg/dl y el colesterol HDL.

inicio del último dolor. La mediana de proteína C reactiva en la muestra 1 fue de 0,5 mg/dl, rango intercuartilo 0,3-1,2, rango total 0,1-18, tercilo 1 ≤ 0,3 mg/dl, tercilo 2 0,4-0,6 mg/dl, tercilo 3 ≥ 0,9 mg/dl, en la muestra 2 la mediana fue de 1,4 mg/dl, rango intercuartilo 0,5-2,85, rango total 0,1-19,4, tercilo 1 ≤ 0,6 mg/dl, tercilo 2 0,7-1,9 mg/dl, tercilo 3 ≥ 2,0 mg/dl. En la Tabla 2 se detallan los valores de las determinaciones bioquímicas.

En análisis de r de Pearson de las mediciones lipídicas entre sí (Tabla 3) se encontró correlación muy buena entre los valores de colesterol total y colesterol LDL ($r = 0,9$, $p < 0,001$), correlación moderada inversa entre los niveles de colesterol HDL y triglicéridos ($r = -0,53$, $p < 0,001$) y correlación débil pero con significación estadística entre colesterol total y triglicéridos ($r = 0,43$, $p < 0,001$) y de los triglicéridos con el colesterol LDL ($r = 0,26$, $p = 0,006$).

Ningún marcador lipídico se asoció con los niveles de TnT, mientras que se encontró correlación significativa débil entre colesterol HDL, triglicéridos, el índice de Castelli y el cociente LnTG/HDL con los niveles de proteína C reactiva (Tabla 3).

En el análisis de regresión lineal múltiple, tomando como variables independientes las mediciones lipídicas y como variable dependiente el nivel de proteína C reactiva (previamente transformado por logaritmo natural) el único parámetro que mostró asociación independiente en la proteína C reactiva fue el nivel de HDL, tanto para la muestra 1 ($r = -0,288$, $p = 0,004$) como para la muestra 2 ($r = -0,356$, $p = 0,001$).

Evolución clínica de los pacientes

Durante el período hospitalario los pacientes fueron tratados con aspirina en el 100% de los casos, con betabloqueantes en el 71,7%, anticoagulación con heparina en alguna de sus formas en el 83,0% y es-

Tabla 3
Correlación de los parámetros lipídicos entre sí y con proteína C reactiva

a) Entre sí			
Variable independiente	Variable dependiente	r (Pearson)	p
Colesterol total	Colesterol HDL	0,90	0,8
	Log triglicéridos	0,43	< 0,001
	Colesterol LDL	0,90	< 0,001
Colesterol HDL	Log triglicéridos	-0,53	< 0,001
	Colesterol LDL	-0,15	0,1
Log triglicéridos	Colesterol LDL	0,26	0,006
b) Con proteína C reactiva			
Variable independiente	Variable dependiente	r (Pearson)	p
Colesterol total	Log PCR (muestra 1)	0,06	0,5
	Log PCR (muestra 2)	0,04	0,7
Colesterol HDL	Log PCR (muestra 1)	-0,29	0,01
	Log PCR (muestra 2)	-0,36	0,002
Log triglicéridos	Log PCR (muestra 1)	0,14	0,2
	Log PCR (muestra 2)	0,27	0,03
Colesterol LDL	Log PCR (muestra 1)	0,15	0,2
	Log PCR (muestra 2)	0,005	0,9
Índice de Castelli	Log PCR (muestra 1)	0,23	0,021
	Log PCR (muestra 2)	0,30	0,006
Cociente LnTG/HDL*	Log PCR (muestra 1)	0,34	0,001
	Log PCR (muestra 2)	0,36	0,001

* Cociente LnTG/HDL: cociente entre el logaritmo natural de la concentración de triglicéridos en µg/dl y el colesterol HDL.

Tabla 4
Evolución durante la internación

a) Tratamiento	
Aspirina (%)	106 (100)
Betabloqueantes (%)	76 (71,7)
Bloqueantes cálcicos (%)	29 (27,4)
Nitroglicerina EV (%)	84 (79,2)
Heparina de bajo peso molecular (%)	77 (72,6)
Heparina no fraccionada (%)	38 (35,8)
Heparina de algún tipo (%)	88 (83,0)
Estatinas (%)	103 (97,2)
Inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa (%)	17 (16,0)
b) Coronariografía y revascularización intrahospitalaria	
Coronariografía (%)	69 (65,1)
Lesión de tronco de coronaria izquierda (%)	6 (8,7)
Enfermedad de tres vasos (%)	19 (27,5)
Enfermedad de dos vasos (%)	17 (24,6)
Enfermedad de un vaso (%)	27 (39,1)
Coronarias sin lesiones significativas (%)	6 (8,7)
Revascularización coronaria (%)	46 (43,4)
Angioplastia coronaria (%)	38 (35,8)
Cirugía coronaria (%)	10 (9,4)

tatinas en el 97,2% (Tabla 4). Las estatinas utilizadas con más frecuencia fueron la simvastatina y la atorvastatina, las que se iniciaron en la mayoría de los casos en el primer día de internación.

Durante la internación fueron sometidos a coronariografía 69 pacientes (65,1%), angioplastia coronaria 38 (35,8%) y cirugía coronaria 10 (9,4%). En el intervalo transcurrido desde el alta hasta el día 90 del seguimiento a 4 pacientes adicionales (3,8%) se les efectuó angioplastia y a 11 pacientes (10,4%) cirugía coronaria. En la Tabla 4 se detallan los resultados de la coronariografía. No se encontró asociación entre las variables lipídicas y la extensión de la enfermedad coronaria (Tabla 5).

En el período hospitalario un paciente (0,9%) falleció a raíz de un IAM y cinco pacientes (4,8%) sufrieron IAM no fatales. El seguimiento alejado se cerró en el mes de marzo de 2001 y fue completo en el 100% de los casos. La mediana de seguimiento fue de 334 días, rango intercuartilo 182-500 días, máximo 830 días. Al final del seguimiento se determinó por método de Kaplan-Meier una incidencia acumulativa de muerte del 12,9% ± 5,3%, de infarto de miocardio del 11,2% ± 4,3% y del punto final primario de muerte e infarto de miocardio no fatal del 22,8% ± 6,0%. Todas las muertes ocurridas durante el estudio fueron de causa cardiovascular.

Análisis univariado para predicción del punto final secundario intrahospitalario

El análisis de las características clínicas, electrocardiográficas y de laboratorio al ingreso en la unidad coronaria demostró que las variables asociadas con una evolución intrahospitalaria adversa eran el

Tabla 5
Relación entre lípidos y resultados de la coronariografía

	Tronco y/o 3 vasos	2 vasos	1 vaso
Colesterol total	212,3 ± 41,2	229,5 ± 50,4	220,4 ± 33,4
HDL	43,7 ± 12,2	49,0 ± 17,9	43,8 ± 9,0
Triglicéridos	184,6 ± 138,7	145,8 ± 67,6	144,9 ± 67,3
Log TG	5,0 ± 0,7	4,9 ± 0,5	4,9 ± 0,4
LDL	131,2 ± 30,9	149,6 ± 53,9	148,1 ± 30,7
Castelli	5,2 ± 1,8	5,2 ± 1,9	5,3 ± 1,5
Cociente LnTG/HDL*	0,126 ± 0,046	0,111 ± 0,037	0,18 ± 0,034

Todas las comparaciones entre grupos fueron estadísticamente significativas.

Todos los valores están expresados como media y desvío estándar.

* Cociente LnTG/HDL: cociente entre el logaritmo natural de la concentración de triglicéridos en µg/dl y el colesterol HDL.

antecedente de insuficiencia cardíaca, la elevación de TnT, los valores menores de colesterol HDL y los índices que combinan colesterol total y triglicéridos con colesterol HDL (Tablas 6 y 7). Sin embargo, hubo variables de conocido peso clínico que mostraron tendencias sin significación estadística, hecho probablemente relacionado con el bajo número de eventos hospitalarios.

Por medio de curva ROC se analizaron las variables numéricas de mayor interés y significación estadística. Por este método se determinó que el mejor punto de corte para la predicción de evento intrahospitalario para TnT fue $\geq 0,02$ mg/dl, para colesterol HDL < 35 mg/dl y para la relación LnTG/HDL $\geq 0,16$. Presentaron TnT $\geq 0,02$ mg/dl 60 pacientes (56,6%), colesterol HDL < 35 mg/dl 17 pacientes (16,0%) y relación LnTG/HDL $\geq 0,16$, 14 pacientes (13,2%).

No se efectuó análisis multivariado dado el escaso número de pacientes con eventos hospitalarios. Sin embargo, dada la amplia evidencia existente

Tabla 6
Análisis univariado contra el punto final intrahospitalario. Variables numéricas

	Con evento (n = 6)	Sin evento (n = 100)	p
Edad (años)	67,2 ± 14,5	65,1 ± 10,5	0,6
Colesterol total (mg/dl)	227,7 ± 36,9	218,9 ± 43,6	0,6
HDL colesterol (mg/dl)	38,3 ± 12,5	49,7 ± 17,1	0,08
Ln triglicéridos (µg/dl)	5,1 ± 0,7	4,8 ± 0,5	0,3
LDL colesterol (mg/dl)	149,5 ± 44,5	140,9 ± 39,1	0,6
Cociente LnTG/HDL*	0,15 ± 0,05	0,11 ± 0,04	0,03
Índice de Castelli	6,4 ± 2,0	4,8 ± 1,6	0,026
Log PCR en mg/L (muestra 1)	2,8 ± 0,5	2,8 ± 0,5	0,8
Log PCR en mg/L (muestra 2)	3,4 ± 0,5	3,1 ± 0,5	0,2

Todos los valores están expresados como media y desvío estándar.

* Cociente LnTG/HDL: cociente entre el logaritmo natural de la concentración de triglicéridos en µg/dl y el colesterol HDL.

Tabla 7
Análisis univariado contra el punto final intrahospitalario.
Variables discretas

	Con evento (n = 6)	Sin evento (n = 100)	p
Sexo masculino (%)	3 (50,0)	69 (69)	0,4
Hipertensión arterial (%)	4 (66,7)	62 (62)	0,8
Diabetes (%)	3 (50,0)	22 (22)	0,1
Dislipidemia (%)	6 (100,0)	76 (76)	0,3
Tabaquismo (%)	3 (50,0)	42 (42)	0,7
Infarto de miocardio previo (%)	2 (33,3)	14 (14)	0,2
Cirugía coronaria previa (%)	1 (16,7)	10 (10)	0,5
Aspirina previa (%)	3 (50,0)	46 (46)	0,8
Cambios isquémicos del ST (%)	4 (66,7)	28 (28)	0,07
Colesterol total \geq 200 mg/dl (%)	5 (83,3)	65 (65)	0,7
HDL colesterol $<$ 35 mg/dl (%)	4 (66,7)	13 (13)	0,006
LDL colesterol \geq 100 mg/dl (%)	5 (83,3)	84 (84)	1
TG \geq 200 mg/dl (%)	2 (33,3)	22 (22)	0,6
Índice de Castelli \geq 4,5 (%)	5 (83,3)	53 (53)	0,2
Cociente LnTG/HDL \geq 0,16	4 (66,7)	10 (10)	0,003
TnT \geq 0,1 ng/ml (%)	4 (66,7)	33 (33)	0,2
TnT \geq 0,02 ng/ml (%)	6 (100,0)	54 (54)	0,01
TnT \geq 0,01 ng/ml (%)	6 (100,0)	57 (57)	0,01

Los valores de las variables numéricas están expresados como media y desvío estándar.

TG: triglicéridos.

Cociente LnTG/HDL: cociente entre el logaritmo natural de la concentración de triglicéridos en $\mu\text{g/dl}$ y el colesterol HDL.

acerca del valor pronóstico de corto plazo de TnT y proteína C reactiva en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST, se combinó a los fines informativos el resultado de dichos marcadores con el colesterol HDL $<$ 35 mg/dl, dividiendo en ambos casos a los pacientes en cuatro grupos de acuerdo con el resultado de ambas determinaciones. Los resultados sugieren valor pronóstico adicional de dichas combinaciones (Figuras 1 y 2), aunque no se realizó análisis estadístico formal por el ya citado problema de la baja incidencia de eventos durante la internación.

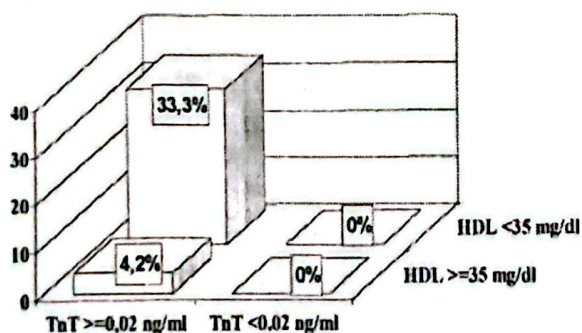


Fig. 1. Incidencia de muerte y/o infarto agudo de miocardio hospitalario según los niveles de HDL y TnT. Las barras indican la incidencia porcentual de eventos duros intrahospitalarios de acuerdo con la presencia o ausencia de TnT \geq 0,02 ng/ml y HDL $<$ 35 mg/dl.

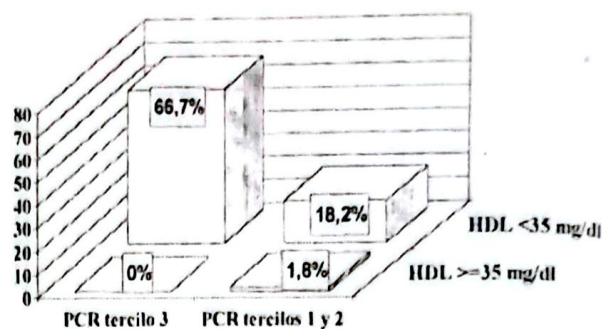


Fig. 2. Incidencia de muerte y/o infarto agudo de miocardio hospitalario según los niveles de HDL y PCR. Las barras indican la incidencia porcentual de eventos duros intrahospitalarios de acuerdo con la presencia o ausencia de PCR (muestra 1) en el tercio mayor y HDL $<$ 35 mg/dl.

Análisis univariado para predicción del punto final primario al seguimiento alejado

El análisis de las características clínicas, electrocardiográficas y de laboratorio al ingreso en la unidad coronaria, demostró que las variables asociadas con una evolución adversa en el seguimiento alejado eran diabetes mellitus, cambios isquémicos del segmento ST, niveles elevados de TnT, niveles elevados de proteína C reactiva, colesterol HDL $<$ 35 mg/dl y cociente LnTG/HDL \geq 0,16 (Tabla 8).

La Figura 3 muestra las curvas construidas de acuerdo con la técnica de Kaplan-Meier para el análisis de la supervivencia libre de eventos acumulativos al seguimiento alejado en los pacientes con colesterol HDL mayor o igual a 35 mg/dl *versus* menor a 35 mg/dl, que ilustra la existencia de una diferencia estadísticamente significativa según el *log rank test* ($r = 0,006$).

Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para predicción del punto final primario al seguimiento alejado

El análisis multivariado para predicción de eventos acumulados en el seguimiento alejado se efectuó mediante un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, en el cual se incluyeron sólo variables significativamente asociadas con el pronóstico en el análisis univariado por *log rank test*.

Se diseñó un primer modelo, en el que se incluyeron variables ampliamente demostradas previamente como predictoras de eventos: diabetes, cambios isquémicos del segmento ST \geq 1 mm, TnT \geq 0,02 ng/ml y proteína C reactiva (muestra 1) en el tercio mayor. De este primer modelo conservaron valor pronóstico independiente: diabetes, cambios isquémicos del segmento ST \geq 1 mm y TnT \geq 0,02, variables que se incluyeron en un segundo modelo junto con colesterol HDL $<$ 35 mg/dl, el cual se mostró como el predictor independiente más potente de eventos en el seguimiento alejado (Tabla 9).

Tabla 8
Incidencia de eventos por análisis de Kaplan-Meier en el seguimiento alejado. Análisis univariado

Variable	Presente	Ausente	p	Log rank
Edad \geq 65 años	22,2 \pm 8,2	16,9 \pm 7,2	0,6	0,21
Sexo masculino	19,2 \pm 7,4	20,4 \pm 7,1	0,3	1,1
Hipertensión arterial	20,4 \pm 7,3	15,3 \pm 5,3	0,7	0,18
Diabetes	47,2 \pm 13,4	8,0 \pm 3,3	0,002	13,8
Dislipidemia	20,7 \pm 5,9	11,9 \pm 8,4	0,4	0,84
Tabaquismo	15,0 \pm 5,2	20,6 \pm 7,2	0,7	0,11
Insuficiencia cardíaca previa	22,2 \pm 13,9	19,0 \pm 5,7	0,4	0,7
Infarto de miocardio previo	26,3 \pm 10,1	18,3 \pm 6,3	0,1	2,6
Cirugía coronaria previa	16,7 \pm 10,8	19,4 \pm 5,7	0,7	0,12
Aspirina previa	13,9 \pm 5,1	24,6 \pm 9,1	0,7	0,16
Cambios isquémicos del ST	36,6 \pm 11,7	11,6 \pm 5,2	0,002	9,4
Colesterol total \geq 200 mg/dl	21,7 \pm 7,1	26,8 \pm 7,5	1,0	0,0
HDL colesterol $<$ 35 mg/dl	54,7 \pm 20,4	15,1 \pm 5,9	0,003	8,9
LDL colesterol \geq 100 mg/dl	19,8 \pm 6,5	25,0 \pm 13,6	0,5	0,36
TG \geq 200 mg/dl	47,9 \pm 18,1	12,3 \pm 4,0	0,1	2,7
Índice de Castelli \geq 4,5	25,5 \pm 8,5	12,0 \pm 5,2	0,3	0,88
Cociente LnTG/HDL \geq 0,16	57,7 \pm 19,3	14,8 \pm 5,9	0,0004	12,4
TnT \geq 0,1 ng/ml	36,1 \pm 13,0	12,2 \pm 5,5	0,003	8,6
TnT \geq 0,02 ng/ml	35,0 \pm 11,1	5,2 \pm 3,7	0,03	4,9
TnT \geq 0,01 ng/ml	32,6 \pm 10,3	5,6 \pm 4,0	0,007	7,4
PCR (muestra 1) tercilo mayor	29,2 \pm 10,3	14,7 \pm 6,1	0,07	3,2
PCR (muestra 2) tercilo mayor	35,3 \pm 10,6	9,6 \pm 4,2	0,01	6,6

Cada valor indica la incidencia porcentual de eventos y su desvío estándar de acuerdo con el método de Kaplan-Meier, si la variable en análisis estaba presente o ausente.
 TG: triglicéridos.

De un modo similar a lo realizado con el punto final primario hospitalario, en las Figuras 4 y 5 se grafica a fines informativos el valor aditivo sobre la predicción de eventos alejados que surge de combinar los resultados de colesterol HDL con TnT y PCR, realizada en este caso en tres grupos, dado el pequeño número de pacientes existente en algunos subgrupos.

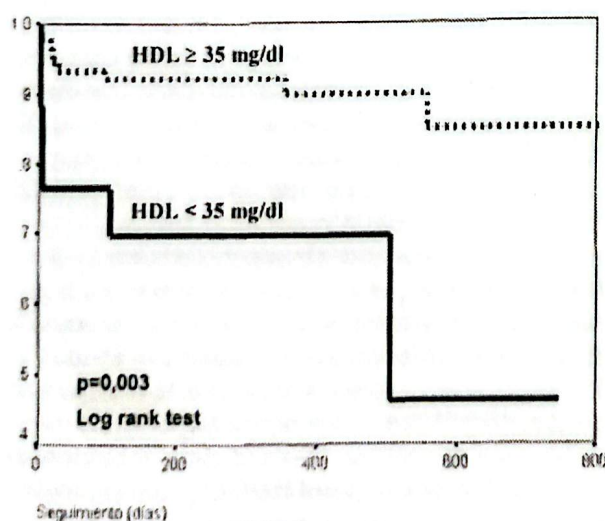


Fig. 3. Valor pronóstico del colesterol HDL en el seguimiento alejado. Gráfico de Kaplan-Meier. La curva inferior indica la supervivida acumulativa libre de IAM en los pacientes con colesterol HDL $<$ 35 mg/dl. La curva superior indica la supervivida acumulativa libre de IAM en los pacientes con colesterol HDL \geq 35 mg/dl.

DISCUSION

En nuestro conocimiento, éste es el primer trabajo publicado que demuestra que la presencia de un nivel bajo de colesterol HDL al ingreso en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST se asocia fuertemente con la incidencia en el corto y el largo plazos de eventos cardíacos serios y que dicho valor pronóstico es independiente del de otros marcadores de riesgo previamente conocidos. El estudio ECAT (31) analizó el valor pronóstico a 2 años de marcadores lipídicos en 3.000 pacientes sometidos a coronariografía, de los

Tabla 9
Análisis multivariado para el punto final primario en el seguimiento alejado

Regresión de Cox - Modelo 1			
Variable	Coefficiente β	Hazard ratio (IC 95%)	p
Diabetes	1,46	4,3 (1,05-21,7)	0,005
Cambios isquémicos ST	1,05	2,9 (1,02-8,1)	0,045
TnT \geq 0,02 ng/ml	1,56	4,8 (1,5-11,9)	0,044
Regresión de Cox - Modelo 2			
Variable	Coefficiente β	Hazard ratio (IC 95%)	p
Diabetes	1,30	3,6 (1,3-10,5)	0,02
Cambios isquémicos del ST	1,95	7,0 (2,0-24,4)	0,002
HDL $<$ 35 mg/dl	2,04	7,7 (2,2-27,4)	0,002

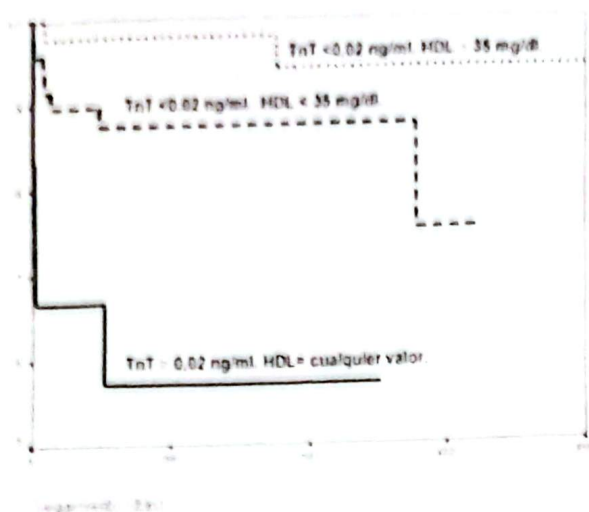


Fig. 4. Incidencia de muerte y/o infarto agudo de miocardio en el seguimiento alejado según los niveles de HDL y TnT. Gráfico de Kaplan-Meier. La curva inferior indica la supervivencia acumulativa libre de IAM en los pacientes con TnT $\geq 0,02$ ng/ml, cualquiera que fuera el valor de colesterol HDL. La curva intermedia indica la supervivencia acumulativa libre de IAM en los pacientes con TnT $\geq 0,02$ ng/ml y colesterol HDL < 35 mg/dl. La curva superior indica la supervivencia acumulativa libre de IAM en los pacientes con TnT $\geq 0,02$ ng/ml y colesterol HDL ≥ 35 mg/dl.

cuales el 49% había sido derivado a ese estudio a raíz de un cuadro de angina inestable. Los autores informaron que en el análisis univariado los pacientes que sufrieron eventos coronarios habían presentado al inicio del estudio niveles más bajos de colesterol HDL y más elevados de triglicéridos y en menor medida de colesterol LDL, en tanto que el colesterol HDL fue la única medición lipídica de uso habitual que conservó valor pronóstico en el análisis multivariado ajustado a las otras mediciones y a la proteína C reactiva. Sin embargo, en este estudio no se informan por separado los resultados en la población con angina inestable, ni se ajustó a otras variables de conocido valor pronóstico en este cuadro clínico, en particular troponina cardíaca y ECG.

Por otra parte, en nuestra población se observó una asociación débil pero estadísticamente significativa entre la elevación de proteína C reactiva de 8-24 horas y de 48-72 horas y los niveles bajos de colesterol HDL o elevación del cociente logaritmo de triglicéridos/HDL. Esta asociación ya se había observado en trabajos previos que incluyeron otro tipo de pacientes, pero el grado de correlación era notoriamente menor; así Tataru y colaboradores (18) observaron en controles sanos un coeficiente de correlación (r de Pearson) de proteína C reactiva con HDL de $-0,1513$ y en pacientes con infarto de miocardio reciente de $-0,0867$. Es posible que esta diferencia se deba a los distintos criterios de inclusión entre ambos estudios y permite postular la hipótesis de la existencia en la angina inestable (en relación con los

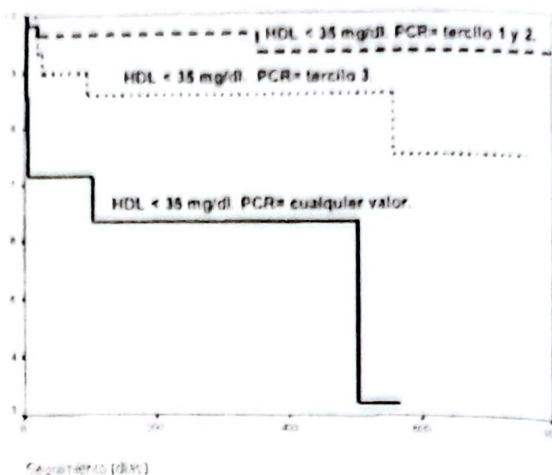


Fig. 5. Incidencia de muerte y/o infarto agudo de miocardio en el seguimiento alejado según los niveles de HDL y PCR. Gráfico de Kaplan-Meier. La curva inferior indica la supervivencia acumulativa libre de IAM en los pacientes con colesterol HDL < 35 mg/dl, cualquiera que fuera el valor de proteína C reactiva. La curva intermedia indica la supervivencia acumulativa libre de IAM en los pacientes con colesterol HDL ≥ 35 mg/dl y proteína C reactiva (muestra 1) en el tercilo mayor. La curva superior indica la supervivencia acumulativa libre de IAM en los pacientes con colesterol HDL ≥ 35 mg/dl y proteína C reactiva (muestra 1) en los dos tercillos inferiores.

pacientes en fase crónica o sin enfermedad) de un elemento fisiopatológico diferencial asociado con el HDL. Podría tratarse de una relación causal, mediada por un papel protector del colesterol HDL contra la inflamación de la placa de ateroma inestabilizada, vinculada a su conocida función en el transporte reverso del colesterol (32) o de una asociación no causal generada por un descenso del colesterol HDL secundario a un accidente de placa con mayor componente inflamatorio y por ese motivo con mayor riesgo de eventos. Esta última posibilidad se sustenta en parte por el hecho conocido de que el colesterol HDL es un reactante de fase aguda, dado que disminuye durante la inflamación aguda inespecífica; (33) como contrapartida, la observación de que en nuestra población el valor pronóstico del colesterol HDL es mayor que el de la proteína C reactiva (que se considera un marcador altamente sensible de inflamación) sugiere que al menos en parte el valor pronóstico del HDL no depende de este mecanismo. De todos modos, la información existente es insuficiente para establecer conclusiones en este sentido y seguramente pueden existir explicaciones alternativas.

Más allá de cuál fuere la verdadera naturaleza de la asociación de colesterol HDL bajo con la incidencia de eventos (causal o asociación), su valor pronóstico fue notorio ya desde la fase hospitalaria y se mantuvo en el seguimiento, incluso tras ajustar por los predictores de eventos duros más potentes conocidos hasta el momento. Dicha relación no tuvo

correlato angiográfico, ya que los pacientes con enfermedad coronaria de 1, 2 o 3 vasos tuvieron una distribución similar de todas las fracciones lipídicas. Esta aparente paradoja ya había sido informada por los autores del estudio ECAT (9, 31) y refuerza la idea de que las características cualitativas de la placa de ateroma son determinantes decisivos de su tendencia a causar complicaciones agudas. (1) Es necesario el estudio de este marcador pronóstico en otros estudios prospectivos con un número mayor de pacientes, a los fines de su potencial inclusión en la estratificación de riesgo habitual de los síndromes isquémicos agudos.

Ante la posibilidad de la existencia de una relación causal entre el colesterol HDL y el pronóstico, es razonable plantear la posibilidad de indicar tratamiento hipolipemiante en el grupo de pacientes con HDL bajo. En el estudio LCAS, (34) que incluyó 339 pacientes con evidencia de enfermedad coronaria en la angiografía que fueron aleatorizados a recibir fluvastatina o placebo, los pacientes con colesterol HDL < 35 mg/dl tratados con fluvastatina presentaron una incidencia de eventos en el seguimiento a 2 años y una tasa de progresión de las lesiones coronarias en la angiografía que fueron similares a las de los pacientes con HDL \geq 35 mg/dl, lo que se ha interpretado como una anulación del valor pronóstico del HDL por la droga. Se informaron resultados similares en el estudio AFCAPS-TextCAPS, (35) que incluyó 6.605 pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular que fueron aleatorizados a recibir lovastatina o placebo, en quienes el valor pronóstico del colesterol HDL y de la relación colesterol HDL/colesterol HDL se atenuaron notoriamente, a raíz de la franca reducción de eventos en el grupo con colesterol HDL bajo que fueron tratados. Es decir que en estos estudios el beneficio del tratamiento con estatinas se concentró en los pacientes con colesterol HDL bajo, a punto tal que dichos pacientes presentaron una evolución similar a la de aquellos pacientes con colesterol HDL más elevado. Esta situación no se repitió en nuestros pacientes, ya que a pesar del alto índice de tratamiento con estatinas el grupo con HDL bajo presentó una incidencia de eventos notoriamente mayor. Es posible que para obtener un beneficio del tratamiento hipolipemiante en la fase aguda en estos pacientes sean necesarios regímenes más agresivos, y en este sentido el recientemente publicado estudio MIRACL (36) informó una reducción de la incidencia de isquemia recurrente con el tratamiento con atorvastatina en dosis altas, pero no hubo diferencia en los eventos duros, que fueron los considerados en nuestro estudio. Cabe la posibilidad de ensayar en el futuro otros esquemas hipolipemiantes en los pacientes con síndrome isquémico agudo, ya sea con estatinas, con

otras drogas hipolipemiantes dirigidas de modo más directo a la elevación del colesterol HDL.

Limitaciones del estudio

La escasa cantidad de pacientes con eventos duros en la fase hospitalaria no permitió realizar un análisis multivariado en ese punto final secundario. Sin embargo, la separación precoz de las curvas de Kaplan-Meier y el valor pronóstico independiente que presentó la variable colesterol HDL < 35 mg/dl en el seguimiento alejado sugieren que ya desde los primeros días tras el inicio del síndrome coronario agudo este subgrupo de pacientes tiene una evolución claramente diferente del resto.

No se obtuvieron determinaciones de otras fracciones lipídicas, como tampoco de otros marcadores hemostáticos o de agregación plaquetaria que pudieran haber sido de interés.

CONCLUSIONES

Niveles de HDL bajos al ingreso en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST se correlacionan con proteína C reactiva elevada y constituyen un potente predictor independiente de eventos serios en el corto y el largo plazos. No se encontró asociación entre la extensión de enfermedad coronaria en la angiografía y los niveles de lípidos. Se necesitan más estudios para conocer el papel de los niveles de lípidos plasmáticos en estos pacientes y su eventual incorporación en la estratificación de riesgo.

SUMMARY

LOW HDL-CHOLESTEROL IS A STRONG INDEPENDENT RISK MARKER IN NON ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROMES

Objective

To analyze the link between usual lipid parameters with myocardial necrosis or inflammation markers and short- and long-term prognosis in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods

Prospective cohort study of 106 consecutive patients admitted with non-ST elevation ACS. Baseline clinical and ECG data were recorded and blood samples were collected for: a) Total cholesterol, LDL-cholesterol (LDL-C), HDL-cholesterol (HDL-C), and triglycerides (TG) \leq 12 hours from admission. b) TnT 8-24 hours from last chest pain episode. c) C-reactive protein (CRP) 8-24 hours and 48-72 hours from last chest pain episode. End point

(EP) was death and/or MI at the end of a follow-up of 371 ± 201 days (maximum 830). We also analyzed the correlation between lipids levels and CRP or TnT.

Results

There was a significant correlation between CRP levels with HDL-C ($r = 0.36$; $p = 0.002$) and TG ($r = 0.27$; $p < 0.05$). No association was found between TnT and lipid levels. Lower HDL-C levels were associated with worse prognosis. In a multivariate analysis (Cox regression model) HDL-C < 35 mg/dl was the strongest independent predictor of EP.

Conclusion

Low HDL-C levels in non-ST elevation acute coronary syndrome are associated with elevated CRP, and constitute a strong independent predictor for short- and long-term serious events. Further studies are needed to determine the precise role of lipid levels in these patients and eventually to include them in risk stratification.

Key words Unstable angina - Lipoproteins - HDL cholesterol - Prognosis

Agradecimientos

—A los médicos residentes de Clínica Médica y al personal de enfermería y de laboratorio por la desinteresada colaboración prestada para el desarrollo de este trabajo.

—A la señorita Angeles Zanotti, por su colaboración en el trabajo cotidiano de la unidad coronaria y en el procesamiento de los resúmenes y el manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

- Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-372.
- Ross R. Atherosclerosis - An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
- Executive Summary of the 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). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
- Gotto AM Jr. Low high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease. A Working Group Report. *Circulation* 2001; 103: 2213-2218.
- Wood D, De Backer G, Faergeman O y col. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the second joint task force of European and other Societies on coronary prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140: 199-270.
- Gordon DJ, Rifkind BM. High density lipoprotein - The clinical implications of recent studies. *N Engl J Med* 1989; 321: 1311-1316.
- Rader DJ, Hoeg JM, Brewer HB Jr. Quantification of plasma apolipoproteins in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1994; 120: 1012-1025.
- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: A meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-219.
- Bolibar I, Thompson SG, von Eckardstein A y col. Dose, response relationships of serum lipids measurements with the extent of coronary stenosis: Strong, independent, and comprehensive. ECAT Angina Pectoris Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1035-1042.
- Detrano R, Hsiai T, Wang S y col. Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 285-290.
- Danesh J, Whincup P, Walker M y col. Low grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321: 199-204.
- Blake GJ, Ridker PM. High sensitivity C-reactive protein for predicting cardiovascular disease: An inflammatory hypothesis. *Eur Heart J* 2001; 22: 349-352.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR y col. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
- Ferreirós ER, Boissonnet C, Pizarro R y col. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999; 100: 1958-1963.
- Morrow DA, Rifai N, Antman EM. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11^a substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-1465.
- Byrne CD. Triglyceride rich lipoproteins: Are links with atherosclerosis mediated by a procoagulant and proinflammatory phenotype? *Atherosclerosis* 1999; 145: 1-15.
- Hamsten A, Karpe F, Bavenholm P y col. Interactions amongst insulin, lipoproteins, and haemostatic function relevant to coronary heart disease. *J Intern Med* 1994; 736 (Suppl): 75-88.
- Tataru MC, Heinrich J, Junker R y col. C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2000; 21: 1000-1008.
- Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: Can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med* 1999; 130: 933-937.
- Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2007-2011.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE y col. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.
- Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-414.
- Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979; 300: 1350-1358.
- Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH y col. Exercise stress testing. Correlations among history of angina ST-segment response and prevalence of coronary-artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *N Engl J Med* 1979; 301: 230-235.
- Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269: 3015-3023.
- Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW y col. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. *JAMA* 1986; 256: 2835-2838.
- Gaziano J, Hennekens C, O'Donnell CH y col. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 2520-2525.

28. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Resumen de datos en investigación clínica. En: Dawson-Saunders B, Trapp RG. Bioestadística médica. Manual Moderno. México DF. México 1993, pp 49-72.
29. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
30. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc* 1972; 34 B: 187-220.
31. Bolibar I, von Eckardstein A, Assmann G y col. Short-term prognostic value of lipid measurements in patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group. *Thromb Haemost* 2000; 84: 955-960.
32. Tall AR, Jiang Xc, Yi Luo y col. 1999 George Lyman Duff Memorial Lecture. Lipid transfer proteins, HDL metabolism, and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1185-1188.
33. Sammalkorpi KT, Valtonen VV, Maury CP. Lipoproteins and acute phase response during acute infection. Interrelation between C-reactive protein and serum amyloid-A protein and lipoproteins. *Ann Med* 1990; 22: 397-401.
34. Ballantyne CM, Herd JA, Ferlic LL y col. Influence of low HDL on progression of coronary artery disease and response to fluvastatin therapy. *Circulation* 1999; 99: 736-743.
35. Gotto AM Jr, Whitney E, Stein EA y col. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000; 101: 477-484.
36. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD y col. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-1718.