

Características del infarto agudo de miocardio en la evolución de la angina inestable

A. CHARASK*, A. LOPEZ PALMA, C. BARRERO ^Δ, A. PIOMBO ^Δ, D. BENDER, J. SANTOPINTO ^Δ, J. IBAÑEZ, M. TRAIBER, M. GONZALEZ ^Δ, V. MAURO ^Δ, H. GRANCELI ^Δ, A. HIRSCHSON ^Δ, C. TAJER ^Δ, por los investigadores del Estudio ENAI

Red multicéntrica del Comité de Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología, Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 9/95 Aceptado: 9/95

Dirección para separatas: Av. Santa Fe 4452, 10° "83", Buenos Aires, Argentina

^Δ Miembro Titular SAC

Antecedentes

El infarto agudo de miocardio que se desarrolla en la evolución de la angina inestable no ha sido adecuadamente caracterizado.

Objetivos

1) Establecer la prevalencia y evolución del infarto agudo de miocardio como complicación de la angina inestable. 2) Analizar parámetros de ingreso o evolución que indiquen mayor riesgo de infarto. 3) Analizar las características cualitativas del infarto, en particular la diferenciación entre infarto tipo Q y no Q.

Material y método

Se evaluaron 1.022 pacientes ingresados al estudio Enalapril en la Angina Inestable (ENAI). Se consideró como infarto agudo de miocardio la aparición de dos de 3 criterios: nuevo dolor, elevación de CPK y nuevas ondas Q. Se definió como tipo de infarto agudo de miocardio: 1) Q; 2) no Q (diferenciados en T, ST e indeterminado).

Resultados

La prevalencia global de infarto agudo de miocardio fue del 5%. Se descartó un 2% por considerarse infarto agudo de miocardio de ingreso, 29 casos (3%) para el análisis (edad 59 ± 12 años, 24 hombres). El 90% de estos infartos se produjo en los tres primeros días con una incidencia de 21%, 31% y 38% respectivamente para cada día. Las variables asociadas al infarto fueron: 1) *al ingreso*: mayores niveles de CPK, 24 ± 43 vs 12 ± 37 ($p = 0,05$), mala respuesta a los nitritos, odds ratio de 3,8 (1,4-11), alteraciones electrocardiográficas, odds ratio de 4,1 (1-28), y angina de reciente comienzo, odds ratio 4 (1,2-17); 2) *en la evolución*: la angina recurrente, odds ratio de 3 (1,3-6,7), refractaria, odds ratio 4 (1,5-11) y los cambios electrocardiográficos, odds ratio de 4 (1,6-8,6). En el análisis multivariado las variables independientes de ingreso y evolución asociadas al infarto fueron: angina de reciente comienzo, cambios electrocardiográficos y angina refractaria. La ausencia de alteraciones del ST-T tuvo un valor predictivo negativo del 99,2% para el desarrollo del infarto agudo de miocardio. Excluyendo los pacientes revascularizados, la mortalidad fue del 10% en los pacientes con infarto y 1,3% en aquéllos sin infarto, odds ratio de 9 (1,8-36). Caracterizados según tipos de infarto se distribuyeron como: 1) Q en 17 pacientes (62%); 2) no Q en 11 (38%), diferenciados en infradesnivel del ST: 2 (18%), con T negativas: 6 (55%) e indeterminados: 3 (27%). Un paciente no pudo clasificarse por bloqueo completo de rama izquierda. El infarto no Q se asoció a menor número de episodios anginosos en las últimas 24 hs, mayor elevación de la CPK de ingreso, antecedente de infarto previo e ingresar recibiendo beta bloqueantes.

Conclusiones

1) El infarto que complica la evolución de la angina inestable es un evento de aparición precoz, relacionado con la angina de reciente comienzo, la presencia de alteraciones electrocardiográficas al ingreso y con la falta de respuesta al tratamiento médico. 2) El infarto determina un incremento significativo del riesgo de muerte, independiente de los procedimientos de revascularización. 3) La ausencia de cambios electrocardiográficos de ingreso identifica un grupo de pacientes de bajo riesgo para infarto agudo de miocardio. 4) La prevalencia de infarto no Q fue elevada, asociándose a enfermedad coronaria previa. REV ARGENT CARDIOL 1996; 64 (2): 153-164.

Palabras clave Angina inestable - Infarto de miocardio - Infarto no Q - Angina refractaria

La angina inestable es la causa más frecuente de admisión a la unidad coronaria. (1,2) El mejor conocimiento del sustrato fisiológico (3,4) y la eficacia de las nuevas medidas terapéuticas como la aspirina y heparina han reducido sus complicaciones más graves. (5-9) Persisten sin embargo un 5-7% de los pacientes que evolucionan en forma temprana hacia el infarto o la muerte. El síndrome de angina inestable se caracteriza por caídas transitorias del flujo coronario, oclusiones intermitentes asociadas a vasoconstricción local, agregación plaquetaria y trombosis, que pueden llevar al infarto. En la década del '70 se efectuaron importantes aportes en el reconocimiento del síndrome y la individualización de los pacientes con mayor riesgo de infarto o muerte, a través de tipos de presentación clínica expresados en diferentes clasificaciones, variables electrocardiográficas y parámetros bioquímicos. La evolución natural al infarto en la angina inestable, muy bien definida entonces, ha cambiado notablemente en los últimos veinte años, no sólo por las terapéuticas farmacológicas, sino por la frecuente indicación de procedimientos de revascularización con su morbimortalidad asociada. Son muy pocas las series actuales con números suficientes como para identificar variables pronósticas de infarto, y aún menores los análisis de las características evolutivas del infarto como complicación de la angina inestable en fase hospitalaria.

El estudio Enalapril en la Angina Inestable (ENAI) ha reunido 1.022 pacientes analizables con este síndrome y recolectado prospectivamente una exhaustiva descripción de sus antecedentes y evolución diaria. El objetivo del análisis que proponemos es identificar parámetros de ingreso y evolución que indiquen mayor riesgo de infarto con la terapéutica actual. La individualización de los pacientes en riesgo podría permitir la adopción de conductas preventivas adecuadas. Asimismo exploramos los aspectos cualitativos del infarto, en particular la diferenciación entre infarto con o sin onda Q, para intentar inferir sus determinantes clínicas y fisiopatológicas.

MATERIAL Y METODO

Se analizaron los infartos confirmados del estudio ENAI, que es un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado contra placebo, con la participación de 72 unidades de cuidado intensivo de todo el país.

Criterios de inclusión en el ENAI

1) Fuerte sospecha de angina inestable que motivara la internación en unidad de cuidados intensivos, definida por la presencia de angina en las últimas 24 horas y que cumpliera por lo menos uno de los dos criterios subsiguientes: a) angor con cambios electrocardiográficos intradolor o evolutivos; b) angor característico de reposo con cardiopatía isquémica conocida (infarto previo, cinecoronariografía con lesiones significativas, angioplastia o cirugía de revascularización previa, ergometría positiva por ST y/o angor).

2) Menos de seis horas desde el ingreso a unidad coronaria.

Se recomendó comenzar el tratamiento lo antes posible, permitiéndose un período de observación de seis horas para descartar infarto de miocardio a través de la evolución electrocardiográfica y enzimática, y a su vez evaluar la respuesta inicial de la presión arterial a la medicación para intentar evitar la hipotensión arterial.

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión para el estudio fueron: 1) presión arterial sistólica menor a 110 mmHg con el tratamiento médico inicial, o signos de hipoperfusión sistémica; 2) contraindicaciones para el uso de inhibidores de la enzima convertidora; 3) indicación ineludible de inhibidores de la enzima convertidora a juicio del médico tratante; 4) indicación cierta de cirugía o angioplastia en las primeras 72 horas; 5) pacientes que vinieran recibiendo inhibidores de la enzima convertidora hasta la internación; 6) urea al ingreso > 70 mg%; 7) valores de CK mayores al doble del normal para la institución; 8) otras cardiopatías que pudieran influir en la evolución (miocar-

diopatías, valvulopatías, etc.); 9) infarto de miocardio en los últimos 30 días; 10) angina inestable vinculada con causas secundarias (anemia, tirotóxicosis, fiebre, posoperatorio, taquiarritmias, etc.).

Recolección de los datos

Se utilizó una historia clínica común, en la que se registraron variables de la presentación clínica, antecedentes, factores de riesgo, terapéuticas aplicadas día a día, evolución de la presión arterial y frecuencia cardíaca y el desarrollo de eventos. Se solicitaron trazados electrocardiográficos al ingreso y alta en todos los pacientes, y dos trazados adicionales en caso de reiteración de dolor e infarto.

Definición de los eventos en la evolución

Angina recurrente: todo episodio isquémico de reposo posterior al comienzo del tratamiento con enalapril o placebo que cumpliera al menos uno de los siguientes criterios: 1) angor con cambios electrocardiográficos intradolor; 2) angor con repercusión hemodinámica (signos de bajo gasto cardíaco o de hipertensión venocapilar); 3) angor que motivara una indicación de cinecoronariografía o intervención de urgencia a juicio del médico tratante; 4) descompensación hemodinámica con cambios electrocardiográficos aún en ausencia de angina.

Angina refractaria: recurrencia de angina que cumpliera uno o más de los criterios enunciados más arriba, luego de la instauración del tratamiento completo. Se recomendó considerar tratamiento completo a la suma de: 1) aspirina y heparina en dosis de anticoagulación; 2) nitroglicerina intravenosa; 3) tratamiento combinado de betabloqueantes y/o bloqueantes cálcicos que mantuviera la presión arterial en niveles normales y la frecuencia cardíaca menor a 70 por minuto, antes o entre los episodios, y/o que otros motivos impidieran la utilización de dosis mayores (asma bronquial, hipersensibilidad, prolongación del PR, etc). Estos criterios fueron modificados de la propuesta de Morrison. (10) El médico tratante podía afirmar el diagnóstico de angina refractaria aún sin utilizar alguno de los fármacos cuando éstos implicaban un riesgo adicional, como el antecedente reciente de hemorragia digestiva ante la utilización de aspirina o heparina.

INFARTO

Criterios diagnósticos de infarto como evento evolutivo de la angina inestable:

a) Se utilizaron, a los fines generales, los criterios diagnósticos clásicos con la presencia de dos de los tres criterios: dolor prolongado, duplicación de los niveles de CK y aparición de nuevas ondas Q en dos o más derivaciones contiguas.

b) Criterio de infarto para las primeras 24 horas de evolución.

Durante las primeras 24 horas de evolución existía el riesgo de incluir como infarto evolutivo pacientes que ya hubieran ingresado cursando un infarto. Se adoptó como criterio para aceptar el infarto como complicación de la evolución, no sólo que el dosaje enzimático inicial fuera normal, sino que el paciente hubiera reiterado dolor luego de la admisión. Los pacientes que elevaron enzimas y desarrollaron nuevas ondas Q en las primeras 24 horas sin reiteración de angor fueron clasificados como infartos de ingreso y se excluyeron del análisis.

El diagnóstico fue establecido en forma central por el comité de eventos del estudio, por dos observadores independientes que analizaron cada caso y un tercer observador del comité organizador en caso de disidencia.

Análisis de las enzimas

Se solicitó el nivel basal de CK y los niveles máximos alcanzados durante la internación. Debido a la disparidad de valores normales entre los centros, se utilizó la fórmula (valor obtenido/valor normal) x 100 para uniformar los resultados en unidades comunes, obteniendo un valor de CK corregido. La fórmula ajusta los valores hallados, tomando como estándar un valor normal de 100 UI.

Tipo de infarto

Tipo onda Q: se definió por la aparición de ondas Q patológicas (0,04 seg) en dos o más derivaciones contiguas. También se consideró tipo Q en aquellos pacientes que evolucionaron con criterios de infarto posterior (relación R/S > 1 o duración de la onda R \geq 40 mseg).

En dos casos sólo se obtuvo un electrocardiograma durante la fase aguda del infarto, observándose injuria transmural. Un paciente falleció en forma rápida y en el otro no pudieron recabarse otros trazados. Debido a la frecuencia con que los pacientes con elevación del ST en fase aguda evolucionan a infarto Q (80%), se clasificó a estos dos casos como infartos tipo Q. (11)

Tipo no Q: criterios de dolor y enzimas similares al anterior pero sin desarrollo de ondas Q o R patológicas en V1 o V2.

Se los subclasificó en: (12)

1) Tipo T: aparición de ondas T negativas en dos o más derivaciones.

2) Tipo ST: infradesnivel del segmento ST en dos o más derivaciones.

3) Indeterminado: ausencia de cambios electrocardiográficos.

Revascularización: angioplastia o cirugía en la primera semana por indicación clínica. A los fines

del protocolo se excluyeron los pacientes que ya tenían indicación de intervención al ingreso, y se recomendó no indicar estos procedimientos en los primeros 7 días salvo en presencia de isquemia recurrente grave. Se indagó en la historia clínica la realización de cirugía en fase hiperaguda del infarto y/o angioplastia directa o de rescate.

Clasificación de la angina inestable

Se utilizó la diferenciación en angina de reciente comienzo y angina progresiva, de acuerdo con la propuesta clásica de Bertolasi y colaboradores y la clasificación de Braunwald. (13, 14) Braunwald clasifica la angina de acuerdo con sus antecedentes en:

A: Angina desencadenada por factores secundarios.

B: Angina de reciente comienzo o progresiva.

C: Angina posinfarto.

A su vez, de acuerdo con las circunstancias del dolor, las divide en:

I: Dolor de esfuerzo en las últimas 24 horas, sin dolor de reposo.

II: Dolor de reposo, pero no en las últimas 24 horas.

III: Dolor de reposo en las últimas 24 horas.

Análisis estadístico

Se relacionó la evolución al infarto con las variables de ingreso (formas clínicas, electrocardiográficas, antecedentes, tratamiento previo), con la evolución clínica inicial y la terapéutica aplicada.

Los análisis de las variables continuas se realizaron con la prueba de t y con el análisis no paramétrico de Kruskal-Wallis cuando la distribución no era normal. Las variables discretas se analizaron con tablas de contingencia, chi cuadrado, corregido con Yates o prueba de Fisher según correspondiera.

La significación se estableció en una $p < 0,05$, cuantificando la relación entre la variable y el evento con el *odds ratio* e intervalo de confianza del 95%. Con

las variables seleccionadas en el análisis univariado se efectuó un modelo multivariado con regresión lineal múltiple, determinando el valor independiente de las mismas. Se procesó la estadística con el programa Epi Info 5 y el Statistica for Windows. (15, 16).

RESULTADOS

Incidencia de infarto

El diagnóstico de infarto fue referido por los investigadores en 51 pacientes, el 5% de la población. El comité de eventos estableció que 22 casos (2%) eran infartos en curso al ingreso, quedando excluidos del análisis. La población para nuestro estudio quedó constituida por los 29 pacientes restantes, lo que representa un 3% de incidencia global de infarto como complicación evolutiva intrahospitalaria de la angina inestable.

1) Comparación de las variables clínicas de ingreso de los pacientes que desarrollaron infarto durante la evolución

La distribución de una serie de variables clínicas analizadas al ingreso entre los pacientes con o sin infarto se exponen en la Tabla 1. Se observó una edad promedio menor en los pacientes con infarto (59 *versus* 62 años) y menor tendencia al infarto en mayores de 65 años, ambos sin significación estadística.

Como surge de la Tabla, las variables de la historia previa asociadas a mayor incidencia de infarto fueron: angina de reciente comienzo, mala respuesta al uso de nitritos, alteraciones electrocardiográficas de ingreso y la elevación o depresión del segmento ST. En la tabla se compara el *odds* para infarto de acuerdo con el electrocardiograma de ingreso, tomando como unidad comparativa la incidencia en los pacientes con trazado normal. La presencia de cambios incrementó el riesgo 4 veces. La incidencia porcen-

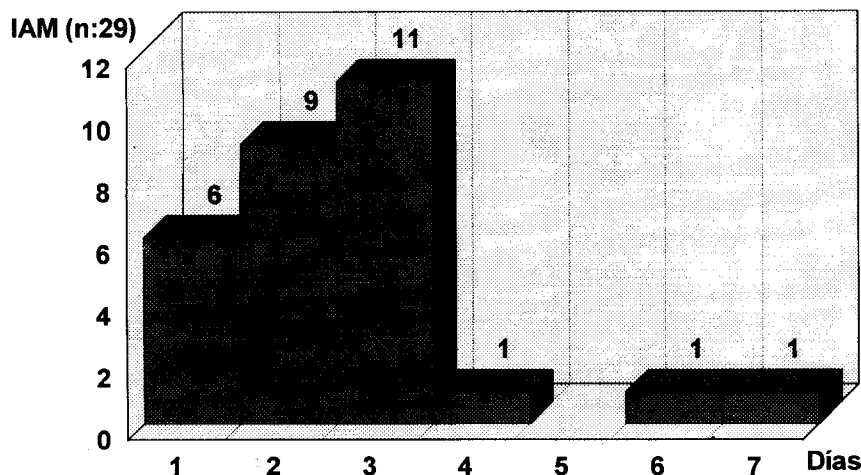


Figura 1. Incidencia de infarto desde el ingreso.

Tabla 1
Características de la población y variables de ingreso

	IAM (n: 29) (%)	Sin IAM (n: 993) (%)	Odds ratio (95% IC)	p
Edad	59 ± 12	62 ± 12		NS
Edad > 65	8 (28)	447 (45)	0,4 (0,2-1)	0,09
Sexo masculino	24 (82,8)	675 (68)	0,4 (0,1-1,2)	NS
Nº episodios últimas 24 horas	2,7 ± 2	2,2 ± 2		NS
CPK ingreso (valor normal = 100)	24 ± 43	12 ± 37		0,05
Episodio más prolongado	67' ± 79'	55' ± 86'		NS
Buena respuesta a nitritos	9 (31)	433 (44)	0,26 (0,09-0,7)	< 0,05
Mala respuesta a nitritos	9 (31)	113 (12)	3,8 (1,4-11)	< 0,05
Angina de reposo	25 (87)	880 (90)	0,5 (0,4-5)	NS
Disnea	5 (18)	254 (26)	0,4 (0,6-5)	NS
Intervalo dolor/admisión (horas)	2,9 ± 4 hs	3,1 ± 5 hs		NS
ECG intradolor	21 (72)	545 (55)	1,5 (0,2-1,1)	NS
Con alteraciones ECG	27 (93)	745 (75)	4,1 (1-28)	< 0,05)
Sin alteraciones ECG	2 (7)	248 (25)	1	
Supra o infradesnivel ST	19 (65)	358 (36)	6,58 (1,5-41)	< 0,05
Cambios de la onda T	8 (28)	388 (39)	2,56 (0,5-17)	NS
Angina previa	17 (59)	780 (78)	0,4 (0,2-0,88)	< 0,05
Angina de reciente comienzo	26 (90)	677 (68)	4 (1,2-17)	< 0,05
Angina progresiva	3 (10)	316 (32)	0,3 (0,1-0,82)	< 0,05
Clasificación Braunwald Ib	4 (14)	95 (10)		NS
Clasificación Braunwald IIIb	25 (86)	898 (90)		NS
Infarto previo	10 (36)	311 (31)		NS

tual real de infarto fue 0,8% en el grupo con trazado normal, 2% cuando sólo existían cambios de la onda T y 5% con alteraciones del ST-T (p < 0,01). Los niveles corregidos de creatinfosfokinasa al ingreso, aún dentro de valores normales, fueron más elevados en

los pacientes que luego desarrollaron infarto en la evolución. De acuerdo con la clasificación de Braunwald, el 90,9% de los pacientes se ubicó en el grupo IIIb y 9,1% en el grupo Ib. No ingresaron pacientes en los restantes grupos debido a los criterios

Tabla 2
Antecedentes, factores de riesgo, medicación previa y examen físico al ingreso

	IAM (n:29) (%)	Sin IAM (n:993) (%)	p
Cinecoronariografía	12 (41)	271 (27)	NS
Ergometría	1 (3)	169 (17)	NS
Insuficiencia cardíaca	3 (10)	49 (5)	NS
Cirugía cardíaca	3 (10)	83 (8)	NS
Angioplastia	2 (7)	73 (7)	NS
Factores desencadenantes	3 (10)	114 (12)	NS
Diabetes	5 (17)	201 (20)	NS
Tabaquismo	13 (45)	326 (33)	NS
Ex tabaquismo	7 (24)	261 (26)	NS
Hipertensión	16 (55)	591 (60)	NS
Hipercolesterolemia	14 (48)	476 (48)	NS
Hipertrigliceridemia	3 (10)	212 (21)	NS
Antecedentes heredofamiliares	8 (28)	336 (34)	NS
Obesidad	11 (38)	395 (40)	NS
Nitritos	3 (10)	199 (20)	NS
Betabloqueantes	12 (41)	337 (34)	NS
Bloqueantes cálcicos	9 (31)	325 (33)	NS
Aspirina	13 (45)	494 (50)	NS
Tensión arterial sistólica	150 ± 25	142 ± 24	NS
Tensión arterial diastólica	83 ± 13	85 ± 15	NS
Frecuencia cardíaca	73 ± 12	71 ± 11	NS
Rales	5 (19)	125 (13)	NS
Rx con insuficiencia	3 (10)	51 (5)	NS

Tabla 3
Relación entre los parámetros clínicos, terapéuticos y mortalidad y el desarrollo de infarto

	IAM (n: 29 (%))	Sin IAM (n: 993 (%))	Odds ratio (95% IC)	p
Betabloqueantes	23 (79)	792 (80)		NS
Bloqueantes cálcicos	9 (31)	385 (40)		NS
Aspirina	28 (97)	961 (97)		NS
Heparina IV (20.000 UI)	15 (52)	442 (44)		NS
KPTT (\geq 60 segundos)	10 (34)	258 (26)		NS
Cambios ECG	14 (48)	195 (20)	4 (1,6-8,6)	< 0,001
Tensión sistólica promedio más alta	128 \pm 14	130 \pm 15		NS
Tensión sistólica promedio más baja	104 \pm 13	106 \pm 10		NS
Frecuencia cardíaca	74 \pm 8	73 \pm 9		NS
Hipotensión	3 (10)	138 (14)		NS
Repetición de angina	15 (52)	356 (35)	2 (0,9-4,4)	0,09
Angina recurrente	13 (45)	211 (21)	3 (1,3-6,7)	< 0,001
Angina refractaria	7 (24)	72 (7)	4 (1,5-11)	< 0,001
Revascularización	7 (24)	59 (6)	5 (2-13)	< 0,001
Mortalidad	3 (10)	13 (1,3)	9 (1,8-36)	< 0,001
Mortalidad sin revascularización	3 (10)	12 (1,3)	12 (2,5-53)	< 0,001

de inclusión del estudio ENAI. Los dos grupos ingresados no se diferenciaron respecto de la evolución del infarto.

Los antecedentes de enfermedad coronaria y factores de riesgo coronario se describen en la Tabla 2. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos.

Relación entre el infarto y la evolución clínica, la terapéutica aplicada, los procedimientos invasivos y el riesgo de mortalidad. La variable de evolución que más se relacionó con el infarto fue el comportamiento de la angina durante la internación (Tabla 3). Aunque el 48% de los pacientes no repitió angina previa a la del episodio del infarto, la reiteración y gravedad de la angina evolutiva incrementaron marcadamente el riesgo. La sola reiteración de angina duplicaba el riesgo, si cumplía criterios de angina recurrente se triplicaba, y si se caracterizaba como refractaria, lo que sólo ocurrió en el 7% de la población general, el riesgo se cuadruplicaba (ver Tabla 3). No se observó relación entre los tratamientos iniciales aplicados y la tasa de infarto.

La distribución de los infartos se concentró en los primeros tres días (Figura 1). Expresado en porcentajes, 21% ocurrió el primer día, 31% el segundo y 38% el tercer día de evolución. La aplicación de procedimientos de revascularización fue mayor en los pacientes con infarto. Intentando relacionar el infarto con los procedimientos invasivos, se observó que en 25 pacientes el infarto fue clasificado como espontáneo, en un caso como complicación posquirúrgica, en otro poscinecoronariografía, y en los dos restantes su relación con los procedimientos fue dudosa.

El infarto se asoció a una mortalidad del 10% contra 1,3% en los pacientes sin infarto, con un *odds* de mortalidad de 9 con un intervalo de confianza de 1,8 a 36. Las tres

muerdes relacionadas con el infarto no estuvieron relacionadas con procedimientos de revascularización.

Análisis multivariado y predicción de infarto. El análisis multivariado conjunto, incluyendo parámetros al ingreso y de la evolución, mostró que las variables independientes asociadas con infarto fueron: el antecedente de angina de reciente comienzo ($p = 0,01$), la presencia de alteraciones electrocardiográficas de ingreso ($p = 0,07$) y la evolución a angina refractaria ($p = 0,001$) (ver Tabla 4).

2) Aspectos cualitativos del infarto como complicación de la angina inestable

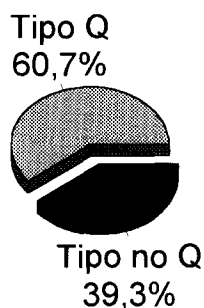
Prevalencia de infarto tipo Q y no Q. Comparación de las variables clínicas de ingreso y evolutivas. Se clasificó como infarto tipo Q a 17 casos (61%), no Q a 11 (39%), y se excluyó un paciente que no pudo clasificarse por bloqueo completo de rama izquierda. El análisis comparativo se efectuó en 28 pacientes (Figura 2). El infarto no Q fue subclasificado en tipo T negativa en 6 pacientes (55%), tipo infradesnivel del ST en 2 (18%) e indeterminado en 3 (27%).

En las Tablas 5 y 6 se exponen las características basales de la población distribuidas de acuerdo con el tipo de infarto. Las variables asociadas al desarrollo de infarto tipo no Q fueron tener menor número de episodios anginosos en las últimas 24 ho-

Tabla 4
Análisis multivariado. Regresión lineal

Variables independientes	p
Angina de reciente comienzo	0,01
Cambios electrocardiográficos	0,07
Angina refractaria	0,001

Tipos de infarto (n : 28)



Tipo no Q (n:11)

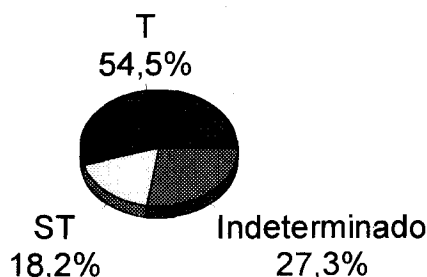


Figura 2. Tipos de infarto. Prevalencia.

ras, CPK de ingreso más elevada (50 UI versus 12 UI corregidas), el antecedente de infarto previo e ingresar recibiendo betabloqueantes. La aspirina también fue más usada en los no Q, pero sin diferencias estadísticamente significativas. De los 25 pacientes con angina de reciente comienzo que desarrollaron infarto, 10 tenían infarto previo, distribuidos 7 entre los 11 con infarto no Q, y 3 entre los 14 que desarrollaron infarto Q ($p < 0,048$).

El tipo de cambio electrocardiográfico tuvo una asociación no significativa con el tipo de infarto: 5 de los 7 pacientes con elevación del ST y 6 de los 8 con cambios evolutivos de la onda T desarrollaron infarto Q, comparados con sólo 5 de los 11 con depresión del ST.

Evolución clínica. La evolución clínica de los pacientes se resume en la Tabla 7.

Los pacientes que desarrollaron infarto tipo Q tuvieron una mayor prevalencia de episodios anginosos con cambios electrocardiográficos, pero estas diferencias no se hallaron cuando se comparó la prevalencia de angina recurrente y/o refractaria. Siete pacientes presentaron angina posinfarto (25%), de los cuales 5 eran infartos tipo Q y habían tenido repetición de dolor previo al infarto. La revascularización fue más frecuente en los infartos tipo no Q con una p cerca de la significación estadística (0,07). La indicación fue en un caso angioplastia de rescate, en tres angina posinfarto, y en el paciente restante el infarto se definió como consecuencia de la cirugía. La mortalidad fue baja y se concentró toda en el infarto tipo Q con 2 pacientes (10%). El otro óbito correspondió al paciente con bloqueo de rama izquierda.

Los trombolíticos se usaron en 5 pacientes (17%),

Tabla 5
Infarto tipo Q y no Q. Características de la población y variables clínicas de ingreso

	Tipo Q (n: 17) (%)	Tipo no Q (n: 11) (%)	Odds ratio (95% IC)	p
Edad	59 ± 11	58 ± 13		NS
Edad > 65 años	4 (24)	3 (27)		NS
Sexo masculino	14 (82)	9 (82)		NS
Nº episodios últimas 24 horas	3,2 ± 3	2 ± 1,5		< 0,05
CPK ingreso (valor normal = 100)	12 ± 30	50 ± 50		< 0,05
Episodio más prolongado	59' ± 61'	83' ± 100'		NS
Buena respuesta a nitritos	7 (41)	2 (18)		NS
Mala respuesta a nitritos	5 (29)	3 (27)		NS
Angina de reposo	11 (65)	10 (91)		NS
Disnea	2 (12)	2 (18)		NS
Intervalo dolor/admisión (horas)	3,5 ± 5	2 ± 2		NS
EKG intradolor	13 (76)	7 (64)		NS
Con alteraciones ECG	16 (94)	11 (100)		NS
Sin alteraciones ECG	1 (6)	1 (9)		NS
Elevación del ST	5 (30)	2 (18)		NS
Infradesnivel del ST	5 (30)	6 (54)		NS
Cambios de la onda T	6 (37)	2 (20)		NS
Angina previa	11 (69)	6 (50)		NS
Angina de reciente comienzo	14 (82)	11 (100)		NS
Angina progresiva	3 (18)	0 (0)		NS
Infarto previo	3 (18)	7 (64)	0,12 (0,01-0,93)	< 0,05

Tabla 6
Infarto tipo Q y no Q. Antecedentes, factores de riesgo, medicación previa y examen físico al ingreso

	Tipo Q (n: 17) (%)	Tipo no Q (n: 11) (%)	Odds ratio (95% IC)	p
Cinecoronariografía previa	8 (47)	4 (36)		NS
Ergometría previa	1 (3)	0 (0)		NS
Insuficiencia cardíaca previa	1 (6)	1 (9)		NS
Cirugía cardíaca previa	1 (6)	2 (18)		NS
Angioplastia previa	2 (12)	0 (0)		NS
Factores desencadenantes	1 (6)	2 (18)		NS
Diabetes	3 (18)	1 (9)		NS
Tabaquismo	8 (47)	5 (45)		NS
Ex tabaquismo	2 (12)	4 (36)		NS
Hipertensión	10 (60)	5 (45)		NS
Hipercolesterolemia	8 (47)	5 (45)		NS
Hipertrigliceridemia	1 (6)	2 (18)		NS
Antecedentes heredofamiliares	6 (35)	2 (18)		NS
Obesidad	6 (35)	5 (45)		NS
Nitritos	5 (29)	1 (9)		NS
Betabloqueantes	4 (23)	8 (73)	0,41 (0,18-0,94)	< 0,05
Bloqueantes cálcicos	4 (23)	5 (45)		NS
Aspirina	6 (35)	7 (64)		NS
Tensión arterial sistólica	142 ± 20	136 ± 29		NS
Frecuencia cardíaca	100 ± 15	99 ± 8		NS
Rales	0 (0)	1 (9)		NS
Rx con insuficiencia	1 (6)	1 (9)		NS

todos con elevación del ST durante el dolor, de los cuales 4 quedaron clasificados tipo Q y 1 tipo T. En este último también se usó angioplastia de rescate. La angioplastia directa fue aplicada en un infarto indeterminado, que por angiografía resultó ser lesión única de circunfleja. Los otros cinco procedimientos de revascularización fueron programados, tres angioplastias y dos cirugías.

DISCUSION

Infarto en la evolución de la angina inestable

La prevalencia de infarto como complicación de la angina inestable en la primera semana de internación en nuestro estudio fue del 3%, luego de descartar a otro 2% de pacientes considerados infartos en curso al ingreso. Se identificaron variables de ingre-

Tabla 7
Infarto tipo Q y no Q. Relación entre parámetros clínicos, terapéuticos y mortalidad durante la internación

	Tipo Q (n: 17) (%)	Tipo no Q (n: 11) (%)	Odds ratio (95% IC)	p
Betabloqueantes	13 (76)	10 (91)		NS
Bloqueantes cálcicos	5 (29)	4 (36)		NS
Aspirina	16 (94)	11 (100)		NS
Heparina IV (20.000 UI)	9 (53)	5 (45)		NS
KPTT (≥ 60 segundos)	6 (35)	3 (27)		NS
Repetición de angina	11 (65)	4 (36)	3 (0,5-22)	NS
Cambios ECG	10 (58)	4 (36)	2,5 (0,4-16)	NS
Elevación de CPK (número de veces)	5,6 ± 6	4,3 ± 2,6		NS
Tensión sistólica promedio más alta	131 ± 14	123 ± 13		NS
Tensión sistólica promedio más baja	108 ± 14	100 ± 8		NS
Frecuencia cardíaca	77 ± 7	70 ± 8		NS
Hipotensión	0 (0)	2 (18)		NS
Angina recurrente	5 (29)	4 (36)		NS
Angina refractaria	5 (29)	2 (18)	2 (0,2-18)	NS
Angina posinfarto	5 (29)	2 (18)	2 (0,2-18)	NS
Revascularización	2 (12)	5 (45)		NS
Mortalidad	2 (12)	0 (0)		NS
Mortalidad sin revascularización	2 (18)	0 (0)		NS

so que se asociaron estadísticamente con su aparición, e incluso pudo construirse un modelo multivariado. Sin embargo, la baja prevalencia del infarto hizo que ninguna combinación de variables permitiera individualizar, con adecuada precisión, un grupo de pacientes con alta posibilidad de infarto. La mayoría de los infartos se concentraron en los primeros tres días.

Prevalencia

La prevalencia de infarto fue similar a la observada por Theroux y colaboradores, teniendo en cuenta un período de observación y criterios de inclusión semejantes. (8) En el estudio de relevamiento ECLA III, en el cual el 25% de los pacientes fue reintervenido y con un seguimiento más prolongado, la incidencia de infarto fue del 5%, y en el TIMI IIIb, con un seguimiento a 42 días y una tasa de reintervención en la rama conservadora del 50%, la incidencia de infarto en el grupo no tratado inicialmente con trombolíticos fue del 4,9%. (9, 17) Las diferentes prevalencias respecto del ENAI pueden ser atribuidas a varios factores: a) una diferente selección de pacientes, dado que prospectivamente excluimos los casos en los que se presumía la necesidad de una revascularización en las primeras 72 horas; b) una menor tasa de indicación de revascularización, procedimientos que tienen su morbilidad agregada, y c) un mayor período de seguimiento.

Antecedentes y clasificaciones clínicas

En la década del '70, Bertolasi y colaboradores observaron que en la angina inestable podían identificarse grupos de diferente riesgo clínico y base fisiopatológica. (18) Los pacientes con angina de reciente comienzo tenían una incidencia de infarto a los cuatro meses del 34%; en cambio, los pacientes con angina progresiva se complicaban con infarto en un 3,7%. En nuestro estudio encontramos una franca disminución de la incidencia de infarto en la angina de reciente comienzo, coincidente con los hallazgos de todas las series recientes de la literatura. (19) En un informe reciente del mismo grupo se estudiaron 136 pacientes, 57 de los cuales tenían angina de reciente comienzo, siendo la incidencia de infarto en la fase intrahospitalaria del 1,8% *versus* el 6,3% en la angina progresiva, sin encontrar diferencias significativas. (20) En nuestro estudio, 703 pacientes tenían angina de reciente comienzo, y cursaron con un riesgo de infarto cuatro veces mayor que los pacientes con angina progresiva (3,7% vs 0,94% respectivamente). Las diferencias con esta serie pueden provenir de: a) el número de pacientes del estudio ENAI es 8 veces mayor, pudiendo detectar diferencias con un mayor poder estadístico; b) el mayor seguimiento hospitalario y la aplicación de intervenciones, más concentra-

das en la angina progresiva por la mayor extensión de la enfermedad coronaria, pueden incrementar el número de eventos tardíos relatados respecto de nuestro estudio. c) Nuestro estudio por ser de intervención tiene criterios duros de inclusión para considerar al paciente con angina inestable, seleccionando probablemente anginas de reciente comienzo de mayor gravedad. La mayor coincidencia con la serie precedente y otras en la literatura, es la observación de que las terapéuticas actuales han disminuido drásticamente la incidencia de infarto en la evolución espontánea y aumentado la tasa de procedimientos. (21)

La aplicación de la clasificación de Braunwald no tuvo relación con el desarrollo de infarto, pero los criterios de inclusión del estudio ENAI hicieron que la población perteneciera sólo a los grupos Ib y IIIb, y más del 90% se concentró en este último grupo. (22)

Otras variables clínicas, como la mala respuesta a los nitritos, la presencia y tipo de alteraciones electrocardiográficas, y fundamentalmente la recurrencia precoz de síntomas, fueron marcadores de mayor riesgo. Esto evidencia las limitaciones de restringir la clasificación de los pacientes en base sólo a su precedente histórico de angina, no incluyendo las características y repercusión de la actividad anginosa que se asocia a la aparición de complicaciones y condiciona la adopción de conductas intervencionistas.

Alteraciones electrocardiográficas

Las alteraciones electrocardiográficas fueron muy frecuentes en toda la población, con una prevalencia del 75%, coincidente con el TIMI IIIb. Los pacientes con alteraciones del ST-T tuvieron una mayor evolución al infarto, respecto de aquellos sin cambios o sólo con ondas T negativas. Estos datos son coincidentes con los estudios del ECLA III y UNASEM. (17, 23)

De los 29 pacientes que evolucionaron al infarto, sólo dos (7%) no tuvieron alteraciones electrocardiográficas; por lo tanto, el electrocardiograma normal de ingreso se asocia con un valor predictivo negativo del 99%.

Enzimas al ingreso

La creatinofosfoquinasa de ingreso, aun dentro de valores normales, fue más elevada en los pacientes que luego desarrollaron infarto. Aunque desde el punto de vista clínico este dato es de poca utilidad, debido a que los resultados hallados se encuentran dentro de los valores normales para los centros, se ha relatado que aún elevaciones pequeñas de la CK en las primeras horas de la angina inestable se asocian con un mayor riesgo de infarto ulterior. Esto coincide con los estudios que demuestran mayores complicaciones en los pacientes que ingresan con troponina elevada. Probablemente tanto la CK como

la troponina indiquen que la insuficiencia coronaria ha sido de suficiente gravedad como para generar un cierto grado de necrosis miocárdica. (24, 25)

Distribución en el tiempo de la aparición del infarto y posibilidad de identificar un grupo de riesgo

Una de las principales observaciones de nuestro estudio fue que la incidencia de infarto se concentró en los primeros tres días del ingreso. Este patrón evolutivo es coincidente con el de la base de datos de la Universidad de Duke y del estudio ECLA III, (2, 17) en los que la incidencia de infartos disminuye exponencialmente luego del primer día. Otra observación relevante es que cerca de la mitad de los infartos se desarrolló sin presentar angina durante la evolución. La recurrencia de síntomas se asoció con la posibilidad de infarto, más aún si éstos eran considerados refractarios al tratamiento médico, por lo que la adopción de estrategias invasivas precoces para prevenir el infarto debe concentrarse sólo en estos últimos pacientes. La baja prevalencia de la complicación, la morbimortalidad asociada a los procedimientos, que es mayor en la etapa aguda, y la falta de demostración en los estudios prospectivos de ventajas de una estrategia masiva de revascularización, apoyan la restricción de las terapéuticas invasivas no selectivas. Sin embargo, dado que en los pacientes con criterios rigurosos de angina inestable, como los incluidos en nuestro estudio, el infarto ocurre precozmente y en la mitad de ellos sin presentar síntomas, se hace necesaria la adopción de conductas médicas preventivas sistemáticas desde el ingreso a la unidad coronaria, como la heparinización con adecuada anticoagulación. La utilización de heparina inicial en el ENAI fue sólo del 35%, y en la mayoría no se alcanzaron niveles estables adecuados de anticoagulación. Es probable que la estrategia de demorar la iniciación de la anticoagulación, esperando la recurrencia de síntomas, lleve a que no se aplique en un importante número de pacientes en que sería beneficiosa y que no dan tiempo para esta espera. Las variables de ingreso que identificamos como asociadas a un mayor riesgo de infarto, tienen un valor predictivo positivo muy bajo debido a que el infarto es poco prevalente, aunque pueden contribuir a escalar conductas ulteriores.

Infarto Q y no Q

La descripción de las características del infarto que se desarrolla en el contexto de la angina inestable no ha sido efectuada con precisión en la literatura. En nuestro estudio, el 40% de los infartos no cursó con onda Q, una cifra que duplica los niveles habituales en las series que ingresan por infarto a la unidad coronaria. (26, 27)

Bajo la denominación de infartos no Q se agrupan cuadros muy diversos con diferente sustrato fisiopatológico. (28-30)

Como concepto general, los infartos tipo Q corresponden a oclusiones persistentes del árbol coronario en ausencia de flujo colateral u otros mecanismos de adaptación previa que impidan la isquemia transmural. Los infartos no Q, por el contrario, pueden provenir de diferentes circunstancias:

a) Recuperación precoz del flujo coronario luego de una oclusión: se ha documentado que los pacientes con síndrome de reperfusión positivo post-trombolisis tienen una mayor prevalencia de infarto no Q.

b) Embolizaciones distales de lesiones coronarias suboclusivas, sin detención total del flujo epicárdico.

c) Alteración del balance entre consumo y flujo, por hipotensión o anemia, que compromete un sistema enfermo y dependiente de circulación colateral.

d) Oclusión total del vaso coronario, pero con circulación colateral o preconditionamiento desarrollado a través de las reiteradas crisis precedentes, que disminuye el metabolismo regional y protege la viabilidad miocárdica.

En nuestros pacientes, el uso de betabloqueantes se asoció con mayor infarto no Q, probablemente por la acción protectora del miocardio isquémico de esta medicación, y la mayor cronicidad de la patología. Asimismo, el infarto previo fue un marcador de incremento de la probabilidad de infarto no Q, más aún en la angina de reciente comienzo, probablemente por los mecanismos citados en el punto d. La mayor CK inicial en los infartos no Q puede asociarse con episodios de necrosis de pequeña magnitud, compatibles con los puntos b y c del análisis.

El electrocardiograma fue también orientador. Era de esperar que los pacientes con elevación transitoria del ST durante los trazados intradolor desarrollarían mayor infarto Q en caso de complicarse, por el compromiso transmural del flujo que representa esta alteración. Asimismo, los pacientes con depresión del segmento ST eran candidatos a infartos no Q, confirmando esa especulación con los hallazgos. Fue llamativo que en los pacientes con ondas T negativas que evolucionan a infarto predominara el infarto Q. Es probable que el electrocardiograma de ingreso haya reflejado la resolución de un episodio de mayor compromiso, y es frecuente que los pacientes con elevación transitoria del segmento ST cursen luego con ondas T negativas transitorias o persistentes.

Un aspecto llamativo es que, a pesar de estar internados en la unidad coronaria, sólo 5 pacientes recibieron trombolíticos. Si excluimos el paciente que luego de la trombolisis desarrolló infarto no Q, sólo 4 de los 17 infartos con Q recibieron fibrinolíticos. El hecho de que 5 de los pacientes con infarto Q provi-

nieran del grupo con depresión del ST, sugiere que la no administración se debió a que en muchos casos la instalación del infarto Q fue solapada, y no manifiesta, como la observada en los estudios prospectivos de fase aguda del infarto.

El hecho de que los pacientes con infarto Q requirieran mayor número de intervenciones ulteriores se asoció con la mayor prevalencia de angina posinfarto. Esto puede atribuirse a que, aún con infarto, la medicación previa con bloqueantes, aspirina, nitroglicerina, trombolíticos, produciría infartos incompletos pero sin resolver el cuadro anginoso en algunos casos.

Tajer y colaboradores han propuesto una nueva lectura del infarto no Q, que contempla no sólo la manifestación electrocardiográfica sino la circunstancia clínica de presentación y su origen electrocardiográfico, para permitir un análisis comparativo adecuado de diferentes series. (11)

CONCLUSIONES E IMPLICANCIAS CLINICAS

El infarto que complica la evolución de la angina inestable se instala habitualmente en forma precoz y en la mitad de los pacientes sin nuevos síntomas que lo preanuncien. Aun cuando pudimos detectar variables que marcan un mayor riesgo de desarrollarlo, esta evolución sugiere que deben adoptarse conductas rutinarias preventivas desde el ingreso mismo, como la anticoagulación adecuada, quizá con excepción de subgrupos de muy bajo riesgo como los pacientes sin cambios electrocardiográficos al ingreso. La combinación de las clasificaciones clásicas con el reconocimiento de parámetros vinculados con la actividad de la placa, como la refractariedad a los nitritos o la recurrencia de síntomas, permiten escalar una conducta racional en la aplicación de técnicas invasivas de estudio y revascularización.

El tipo de infarto que se desarrolla en la angina inestable es predominantemente el tipo Q, pero un importante porcentaje evoluciona a infartos no Q. Las variables asociadas al desarrollo diferenciado de estos cuadros tienen asiento en la diferente fisiopatología involucrada. Dado que existen muy pocos antecedentes de este análisis en la angina inestable, series futuras deberán aseverar si nuestras observaciones confirman la tendencia en un mayor número de pacientes.

SUMMARY

CHARACTERIZATION OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION COMPLICATING THE EVOLUTION OF UNSTABLE ANGINA

Background

Acute myocardial infarction occurring in the evolution of unstable angina has not been completely characterized.

lution of unstable angina has not been completely characterized.

Objectives

1) Determine the prevalence and outcome of acute myocardial infarction complicating the evolution of unstable angina. 2) Evaluate the existence of potential risk markers of infarction in unstable angina and 3) Analyze the features of infarction, in particular the differences between Q-wave and non Q-wave infarction.

Methods

1022 patients admitted to the Enalapril en la Angina Inestable (ENAI) trial were considered. Acute myocardial infarction occurring in the evolution of unstable angina was defined when at least two of the following criteria were present: prolonged chest pain, twofold increase above normal in CK levels and presence of new pathologic Q waves. Type of infarction comprised: Q-wave and non Q-wave infarction divided in T type, ST type and without EKG changes.

Results

The overall incidence of acute myocardial infarction was 5% but 2% of cases were ruled out because they were considered infarctions at admission. Thus, 29 patients (3%) remained for analysis (mean age 59 ± 12 years, 24 male). Ninety percent of infarctions occurred within the first 3 days of evolution of unstable angina (21%, 31% and 38% in the first, second and third days respectively). Variables associated to complicating infarction were: 1) *at admission*: higher CK levels (24 ± 43 vs 12 ± 37 ; $p = 0.05$), unresponsiveness to nitrates, odds ratio 3.8 (1.4-11), EKG changes, odds ratio 4.1 (1-28) and new onset angina, odds ratio 4 (1.2-17); 2) *during CCU stay*: recurrent angina, odds ratio 3 (1.3-6.7), refractory angina, odds ratio 4 (1.5-11) and EKG changes, odds ratio 4 (1.6-8.6). Independent predictive variables for infarction (at admission and during CCU stay) in the multivariate analysis were: new onset angina, EKG changes and refractory angina. Absence of ST-T changes evidenced a negative predictive value for infarction of 99.2%. Excluding patients submitted to coronary surgery, mortality was 10% in infarct patients in contrast to 1.3% in non infarct patients, odds ratio 9 (1.8-36). The distribution of patients according to type of infarction was: 17 patients Q-wave infarction, 1 patient with left bundle branch block, 11 patients non Q-wave infarction (2 cases with ST segment depression, 6 cases with T wave inversion and 3 patients without EKG changes). Non-Q wave infarction was associated to fewer episodes of angina in the previous 24 Hs., higher CK levels at admis-

sion, prior infarction and previous treatment with beta-blockers.

Conclusions

1) Acute myocardial infarction is an early event in the evolution of unstable angina, related to both a poor response to medical treatment and the presence of initial EKG changes in unstable angina. 2) Acute myocardial infarction significantly increases the risk of death in unstable angina, irrespective of revascularization procedures. 3) Unstable angina without EKG changes identifies a subgroup of low risk for infarction. 4) A high proportion of infarctions complicating unstable angina was of the non Q-wave type that were associated to previous coronary artery disease manifestations.

Key words Unstable angina - Acute myocardial infarction - Non Q wave myocardial infarction - Refractory angina

Agradecimientos

El Estudio ENAI fue llevado a cabo con la colaboración del laboratorio Bagó y la provisión de enalapril Glioten®.

Agradecemos la colaboración de los Dres. Héctor Sutric y Héctor Arenoso, del Departamento Médico de Laboratorios Bagó y la tarea de Secretaria de Alejandra González.

BIBLIOGRAFIA

- Charask A, Hirschon Prado A, Gagliardi J, Barrero C, Tajer C y col. Motivos de admisión a unidad coronaria en la República Argentina. Encuesta SAC 1991-1992 (abstract). *Rev Argent Cardiol* 1993; 61 (Suppl 2): 46.
- Braunwald E, Mark D, Jones R y col. Unstable angina: diagnosis and management. *Clinical Practice Guideline N° 10. AHCPR Publication 1994; 94: 0602.*
- Fuster V. Review Articles. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (first and second parts). *N Engl J Med* 1992; 23: 242-250, 310-318.
- Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-667.
- Cairns J, Gent M, Singer J y col. Aspirin, sulfinpyrazone or both in unstable angina: results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369-1375.
- Lewis HD, Davis JW, Archibald DG y col. Protective effects of aspirin against myocardial infarction and death in men with unstable angina. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-403.
- Theroux P, Ouimet HJ, McCans J y col. Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-1111.
- Theroux P, Waters D, Qiu S y col. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88: 2045-2048.
- TIMI (Thrombolysis in Myocardial Ischemia) IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator in a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 1545-1556.
- Morrison D. What constitutes medically refractory. *En: Morrison D, Serruys P (eds). Medically refractory rest an-*
- gina. Marcel Decker Inc, 1992.
- Tajer C, Santopinto J, Guzmán L, Díaz R, Paolasso E, Van De Werf F y col. El desarrollo de infarto no Q posttrombolisis predice mayor reinfarto y muerte en los primeros 6 meses posinfarto. *Rev Argent Cardiol* 1994; 62: 17-28.
- Barrero C. Infarto no transmural. *En: Bertolasi C. Cardiología Clínica. Buenos Aires, Intermédica, 1987.*
- Bertolasi C. *Cardiología Clínica. Buenos Aires, Intermédica, 1987.*
- Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-414.
- Dean A, Dean J, Burton A, Dicker R. Epi Info Version 5: a word processing, database, and statistics program for epidemiology and microcomputers. Stone Mountain, Georgia, USD, Incorporated, 1990.
- CSS. STATISTICA for Windows. 3433-3464. Statistics II. Stat Soft Inc, 1994.
- Bazzino O, Paviotti C, Tajer C y col. ECLA 3. Valor pronóstico de las variables clínicas en la angina inestable. *Rev Argent Cardiol* 1993; 61 (Suppl 2): 33.
- Batlle F, Bertolasi C. *Cardiopatía Isquémica. Buenos Aires, Intermédica, 1974.*
- Betriu A, Heras M, Cohen M, Fuster V. Unstable angina: outcome according to clinical presentation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1659-1663.
- Piombo A, Carlevaro O, Ulmete E, Bertolasi C. Evolución histórica comparativa de dos formas clínicas de angina inestable. *Rev Argent Cardiol* 1992; 60: 241-247.
- Kevorkian R, Fairman E, Rosario A y col. CONAREC I: Análisis comparativo de las características clínicas y la evolución de los pacientes derivados o no a tratamiento invasivo. *Rev Argent Cardiol* 1992; 60 (Supl): 67.
- Van Miltenburg-van Zijl A, Simoons M, Veerhoek R, Bossuyt P. Incidence and follow up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1286-1292.
- Bär FW, Verheut F, Col J, Materne P, Monassier JP, Geslin PG y col. Thrombolysis in patients with unstable angina improves the angiographic but not clinical outcome. *Circulation* 1992; 86: 131-137.
- Hamm CH y col. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146-150.
- Katus H y col. Detection of myocardial damage in patient with unstable angina by diagnostic tools. *En: Bleifeld N, Bramald E (eds). Unstable Angina. Berlin. Springer Verlag 1990; 92-95.*
- Tajer CD, Díaz R, Paolasso EA, Van de Werf F, on behalf of the investigators of the TPA/SK Mortality Trial. Non-Q-wave myocardial infarction after thrombolytic treatment predicts a high rate of reinfarction and death during the follow-up (abstract). *Circulation* 1993; 88 (Suppl I): I-490.
- Aguirre F, Younis L, Braunwald E y col. Early and 1-year clinical outcome of patients' evolving non-Q-wave versus Q-wave myocardial infarction after thrombolysis. TIMI II Study. *Circulation* 1995; 91: 2541-2548.
- Barrero C, Sosa MI, Sarubbi A y col. Grados de necrosis miocárdica. II: infarto tipo T. Hallazgos clínicos y angiográficos (abstract). *Rev Argent Cardiol* 1985.
- Sosa MI, Barrero C, Sarubbi A y col. Grados de necrosis miocárdica III: infarto subendocárdico. Hallazgos clínicos y angiográficos (abstract). *Rev Argent Cardiol* 1985; 53: 7.
- Gibson RS. Non-Q-wave myocardial infarction: diagnosis, prognosis, and management. *En: Current Problems in Cardiology. Chicago (Ill). Year Book Medical Publishers, 1988; 13: 1-72.*