

Infradesnivel del ST en la angina inestable. Caracterización clínica y pronóstica

JORGE THIERER, ENRIQUE FAIRMAN, CAROLINA MASRI, ALEJANDRO PELLEGRINI,
FERNANDO KOCH^Δ, ALFREDO HIRSCHSON PRADO^Δ, HORACIO POMES IPARRAGUIRRE^Δ,
JUAN GAGLIARDI^Δ, HUGO GRANCELLE^Δ, CARLOS TAJER^Δ

Estudio ENAI, Comité de Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 10/97 Aceptado: 10/97

Dirección para separatas: Bonpland 1591, 12° "C", Buenos Aires, Argentina.

^Δ Miembro Titular SAC

Antecedentes

La presencia de infradesnivel del segmento ST en el electrocardiograma de ingreso de pacientes con angina inestable es marcador, en distintas series, de riesgo aumentado de infarto agudo de miocardio o muerte intrahospitalaria.

Objetivos

Caracterizar clínicamente a la población con angina inestable e infradesnivel del segmento ST, diferenciando dentro de la misma los subgrupos con mayor riesgo de muerte intrahospitalaria.

Material y método

Se analizó el electrocardiograma de ingreso de 875 pacientes ingresados al estudio ENAI. Se compararon las características clínicas y electrocardiográficas de los pacientes con ST nivelados y aquellos con infradesnivel del segmento ST, evaluando la capacidad de discriminar riesgo. Dentro de los pacientes con infradesnivel del segmento ST se analizaron las características electrocardiográficas predictoras de muerte intrahospitalaria.

Resultados

Cuatrocientos cuarenta y cuatro pacientes tuvieron segmento ST nivelado y 218 infradesnivel del segmento ST. Estos últimos fueron más añosos (65 *versus* 61 años; $p < 0,001$), con tendencia a mayor prevalencia de hipertensión y diabetes y menor uso de aspirina. En el electrocardiograma de ingreso presentaron mayor frecuencia cardíaca (83 *versus* 70; $p < 0,01$) y mayor prevalencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo (15 *versus* 7%; $p < 0,01$). Los pacientes con infradesnivel del segmento ST tuvieron mayor incidencia de muerte intrahospitalaria (5,5% *versus* 2%, *odds ratio* 2,8, IC 95% 1,08-7,44; $p = 0,03$). Dentro de los pacientes con infradesnivel del segmento ST la hipertrofia de ventrículo izquierdo señaló mayor riesgo de muerte intrahospitalaria (15,2% *versus* 3,8%, *odds ratio* 4,5, IC 95% 1,1-11,7; $p < 0,02$). La asociación de frecuencia cardíaca menor de 80 e infradesnivel del segmento ST mayor de 4 mm señaló riesgo incrementado de muerte intrahospitalaria: a) en los pacientes con hipertrofia de ventrículo izquierdo: 40% *versus* 4,3%, *odds ratio* 14,6; $p = 0,02$; y b) en los pacientes sin hipertrofia del ventrículo izquierdo: 13,3% *versus* 1,9%, *odds ratio* 7,8; $p = 0,014$. En el análisis multivariado la hipertrofia de ventrículo izquierdo fue predictor independiente de eventos.

Conclusiones

Los pacientes con angina inestable e infradesnivel del segmento ST tienen riesgo incrementado de eventos mayores en la internación. La presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo, la ausencia de frecuencia cardíaca elevada y la magnitud del infradesnivel del segmento ST identifican subgrupos de peor evolución. REV ARGENT CARDIOL 1998; 66 (1): 55-61.

Palabras clave Angina inestable - Infradesnivel del ST

Si bien en la actualidad los progresos en la terapéutica han permitido mejorar el pronóstico de la angina inestable, aún existen subgrupos de pacientes cuyo riesgo de infartarse o morir en la etapa hospitalaria sigue siendo alto. La identificación precoz de estos pacientes es de utilidad para definir las alteraciones terapéuticas.

Es conocido que la presencia de alteraciones del segmento ST en el electrocardiograma (ECG) de ingreso constituye un predictor de mala evolución en los pacientes con angina inestable. (1, 2)

Fisiopatológicamente el infradesnivel del segmento ST (IST) se puede producir tanto como consecuencia de un aumento del consumo de oxígeno en pacientes con un árbol coronario enfermo o de una reducción del flujo coronario, en este último caso, por una lesión subtotal en general en pacientes con coronariopatía u oclusión de una arteria con circulación colateral protectora.

Es esperable que si bien en todas estas variables fisiopatológicas se encuentre IST, puedan identificarse características propias que se acompañen de diferente pronóstico.

A través del estudio ENAI fue posible analizar los electrocardiogramas de ingreso de un importante número de pacientes con angina inestable. (3)

El objetivo del presente estudio fue caracterizar adecuadamente a la población de pacientes con angina inestable e infradesnivel del ST y definir criterios electrocardiográficos que permitan discriminar riesgo en este subgrupo de pacientes.

MATERIAL Y METODO

Se evaluaron los ECG de ingreso de los pacientes incluidos en el estudio ENAI. El mismo consiste en un ensayo randomizado, doble ciego, controlado contra placebo, donde participaron 72 unidades de cuidados intensivos de todo el país. Dicho estudio evaluó los efectos de la administración temprana del enalapril en la angina inestable; sus criterios de inclusión y exclusión ya fueron previamente expuestos. En resumen, se incluyeron pacientes con diagnóstico de angina inestable que hubieran tenido dolor precordial dentro de las últimas 24 horas, con trastornos isquémicos agudos del ECG y/o antecedentes de coronariopatía demostrada, que no presentaran elevación enzimática compatible con infarto agudo de miocardio (IAM).

De los 1.022 pacientes incluidos en el estudio se dispuso de 908 ECG de ingreso analizables. Se excluyeron 33 ECG por presentar bloqueo de rama izquierda. Finalmente se analizaron los ECG de ingreso de 875 pacientes.

Electrocardiograma

En cada ECG se determinó:

- Si el registro era intradolor.
- Frecuencia cardíaca.
- Presencia de ritmo sinusal.
- Trastornos de conducción intraventricular (bloqueo de rama derecha o hemibloqueos).
- Onda Q patológica y número de derivaciones en que se presentaba.
- Supradesnivel del ST (SST): Elevación del segmento ST $\geq 0,5$ mm medido a 40 mseg del punto J, analizándose el número de derivaciones comprometidas, la magnitud del supradesnivel en cada derivación, la sumatoria del SST total y el SST medio (sumatoria de SST/número de derivaciones con SST).
- Infradesnivel del ST (IST): Se consideró la presencia de depresión del ST $\geq 0,5$ mm medido a 80 mseg del punto J, analizándose el número de derivaciones comprometidas, la magnitud del infradesnivel en cada derivación, la sumatoria del IST total y el IST medio (sumatoria de IST/número de derivaciones con IST).
- Alteraciones de la Onda T: Onda T bifásica, negativa o plana. Número de derivaciones comprometidas.
- Presencia de hipertrofia ventricular izquierda, según criterios de Sokolow.
- Cociente ST/Frecuencia cardíaca (FC): Relación entre sumatoria del IST y FC.

A los fines del presente estudio se consideró al ECG con diagnóstico de IST cuando presentaba IST en por lo menos una derivación, en ausencia absoluta de STT y ST nivelado (STN) cuando no presentaba supra ni infradesnivel del ST en derivación alguna. La derivación a VR no fue tomada en cuenta.

Para categorizar clínicamente a la población se analizaron también las siguientes variables clínicas: edad, sexo, factores de riesgo coronario, factores asociados al desarrollo de angina secundaria, angina previa y tratamiento previo al ingreso.

Eventos

Se consideró como evento la presencia de infarto o muerte intrahospitalaria. Para el diagnóstico de IAM se consideró la presencia de por lo menos dos de los tres criterios clásicos: angor prolongado, duplicación de los niveles de CK y aparición de nuevas ondas Q en dos o más derivaciones contiguas. Los pacientes que presentaron elevación enzimática al ingreso y desarrollaron nuevas ondas Q, pero sin reiteración del angor, fueron excluidos del análisis por ser considerados infartos al ingreso y no evolutivos.

Análisis estadístico

En el caso de variables categóricas los resultados se expresaron como porcentaje, y la comparación se hizo mediante la prueba de chi cuadrado con corrección de Yates y prueba de Fisher cuando estuvo indicada.

Tabla 1
Comparación entre pacientes con infradesnivel del ST y ST nivelado. Características clínicas y electrocardiográficas

Variable	Infradesnivel ST (n = 218)	ST nivelado (n = 444)	p
Edad	65,2 ± 11,4	61,3 ± 11,2	< 0,01
Sexo masculino	132 (61,4%)	289 (65,7%)	NS
Tensión arterial sistólica	146 ± 26	139,3 ± 20,8	< 0,01
Tensión arterial diastólica	85,6 ± 13,8	82,7 ± 13,9	0,02
Frecuencia cardíaca	83,2 ± 21,3	70,5 ± 6,1	< 0,01
Angina previa	169 (78,6%)	354 (80,5%)	NS
Hipertensión arterial	136 (63,6%)	249 (56,7%)	0,11
Diabetes	52 (24,3%)	81 (18,5%)	0,10
Uso de aspirina previo	101 (46,3%)	237 (53,4%)	0,10
ECG intradolor	135 (61,9%)	210 (47,3%)	< 0,01
Ritmo sinusal	202 (93,5%)	433 (7,7%)	0,01
Hipertrofia ventricular izquierda	33 (15,1%)	31 (7%)	< 0,01
Infarto o muerte	12 (5,5%)	9 (2%)	p = 0,03, OR 2,8 (IC 95% 1,08-7,4)

En el caso de variables continuas se expresaron los resultados como media y desvío estándar y la comparación se estableció mediante la prueba de t para datos no apareados. Se consideró significación estadística en cada caso cuando el valor de p era menor de 0,05.

Aquellas variables que en el análisis univariado estuvieron significativamente vinculada con la ocurrencia de eventos fueron posteriormente sometidas a análisis de regresión múltiple. Las relaciones de

riesgo determinadas por presencia de variables clínicas y paraclínicas se expresan como *odds ratio* (OR) con intervalo de confianza (IC) del 95%.

RESULTADOS

Características clínicas y electrocardiográficas basales

De los 875 pacientes considerados presentaron electrocardiograma con IST 218 (24,9%), en tanto que

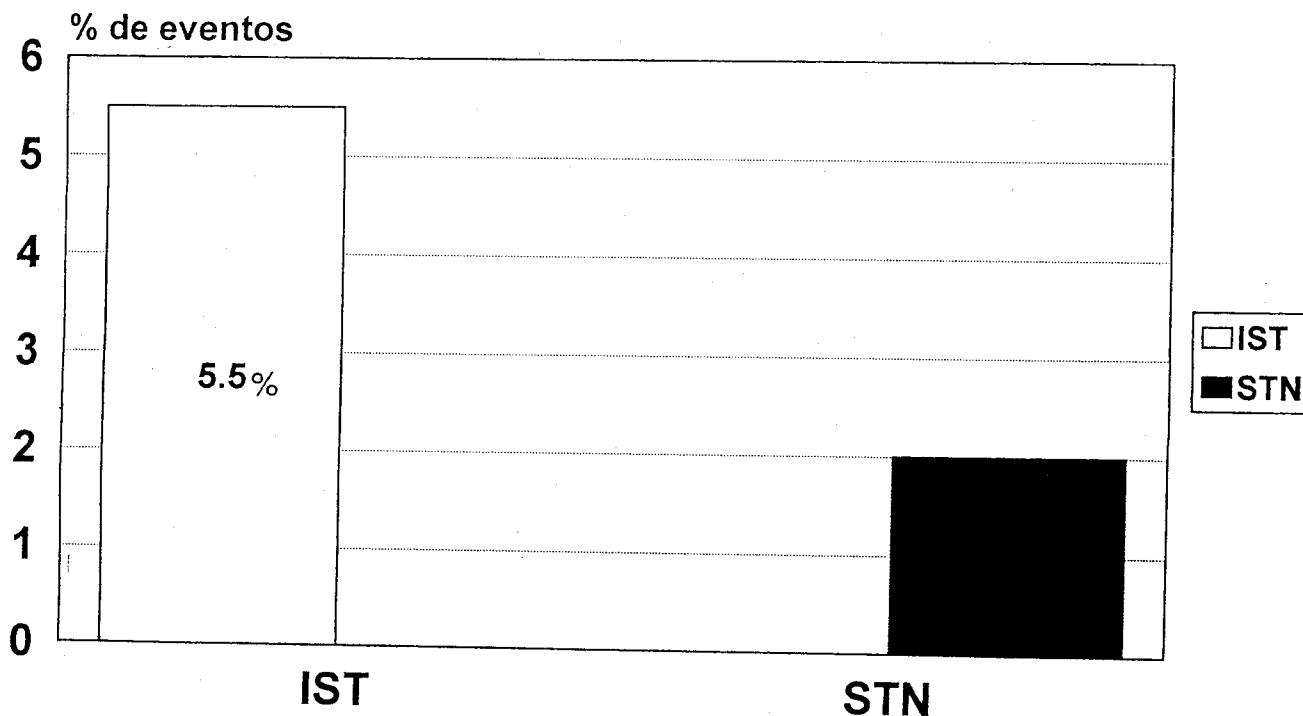


Fig. 1. Riesgo comparativo entre los pacientes con infradesnivel del segmento ST y ST nivelado en el ECG de ingreso. IST: infradesnivel del ST. STN: segmento ST nivelado.

Tabla 2
Características electrocardiográficas de los pacientes con infradesnivel del ST al ingreso

Variable	Mediana	Rango 25-75
Sumatoria depresión ST	4 mm	2,5-8 mm
Nº de derivaciones con IST	4	3-6
Cociente ST/FC	0,05	0,032-0,095
ST medio	1	0,83-1,5

444 (55,1%) tuvieron STN al ingreso.

Pacientes con IST versus pacientes con STN (Tabla 1). Los pacientes con IST fueron más añosos ($65,2 \pm 11,4$ versus $61,3 \pm 11,2$ años; $p < 0,001$). La frecuencia cardíaca del electrocardiograma de ingreso, así como las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica al momento de la internación fueron significativamente mayores. Asimismo presentaron una tendencia a mayor prevalencia de hipertensión arterial, diabetes y menor administración de aspirina previa. No hubo diferencias en la prevalencia de sexo masculino, angina previa, factores asociados al desarrollo de angina secundaria o uso previo de betabloqueantes. Los ECG con IST se asociaron a mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda (15,1% versus 7%; $p < 0,01$) y menor porcentaje de ritmo sinusal. Por otra parte, fueron registrados más frecuentemente intradolor.

Evolución: Comparados con los pacientes con STN, aquellos con IST presentaron mayor riesgo de eventos: 5,5% versus 2%, *odds ratio* 2,8 (IC 95% 1,08-7,44) (Figura 1). Dada la presencia de las diferencias basales entre ambas poblaciones se realizó un análisis multivariado, que reveló que la presencia de IST conserva su valor pronóstico para eventos como variable independiente.

Análisis de los ECG con IST

La Tabla 2 presenta las características de los ECG con IST.

De los 218 pacientes con IST, 12 presentaron durante la internación infarto o muerte. La comparación con aquellos libres de evento (Tabla 3) mostró

que fue más frecuente el hallazgo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (41,7% versus 13,6%; $p = 0,021$), presentaron mayor número de derivaciones con IST (5,6 versus 4,1; $p = 0,02$) y el cociente ST/FC fue significativamente mayor (0,11 versus 0,06; $p = 0,04$).

Al realizarse el análisis multivariado, comparando las variables que fueron significativas en el univariado (Tabla 4), se observó que sólo la HVI mantuvo su significación estadística.

De acuerdo con estos hallazgos se confeccionó una sistematización del análisis del ECG con IST para poder discriminar riesgo, considerando en primer lugar la presencia de HVI. La tasa de eventos fue de 15,2%, comparada con 3,8% en el grupo de pacientes sin HVI (*odds ratio* 4,5, IC 95% 1,1-11,7; $p < 0,021$). Una vez definidos los dos grupos (con HVI o sin ella) se exploró en cada uno de ellos el valor agregado de las dos variables contenidas en el cociente ST/FC, considerándose cada una en forma individual por ser su determinación más sencilla. Se consideró una frecuencia cardíaca de 80 por minuto y sumatoria de depresión del ST de 4 mm, por ser éstos los valores correspondientes a la mediana de la población. La asociación de HVI con FC menor de 80 señaló un incremento de riesgo de eventos mayores: 4 de 17 pacientes (23,5%) versus 8 de 201 (4%), *odds ratio* 7,4, IC 95% 1,6-33 ($p < 0,01$). De igual manera, la asociación de HVI con la sumatoria del ST > 4 mm señaló un riesgo equivalente: 5 de 21 pacientes (23,8%) versus 7 de 197 (3,6%), *odds ratio* 8,4, IC 95% 2-35 ($p < 0,01$).

Se estudió además el valor de las dos variables analizadas en forma conjunta (Figura 2).

a) Dentro de la población con HVI ($n = 33$) la combinación de frecuencia cardíaca menor de 80 y sumatoria de depresión del ST > 4 mm incrementó el valor predictivo (*odds ratio* = 14,6, IC 95% 1,1-429; $p < 0,02$).

b) En el grupo de pacientes sin HVI ($n = 185$) la combinación de ambas variables también señaló una subpoblación de mayor riesgo (*odds ratio* = 7,8, IC 95% 1,35-48; $p = 0,01$).

Tabla 3
Factores pronósticos en pacientes con infradesnivel del ST ($n = 218$)

Variable	Evento mayor +	Evento mayor -	p
n	12 (5,5%)	206 (94,5%)	
ECG intradolor	8 (66,6%)	127 (61,7%)	NS
Ritmo sinusal	11 (91,7%)	191 (93,6%)	NS
Hipertrofia ventricular izquierda	5 (41,7%)	28 (13,6%)	0,021
Frecuencia cardíaca	$89,7 \pm 25,3$	$83 \pm 21,1$	NS
Sumatoria depresión ST	8 ± 6	$5,4 \pm 4$	0,07
Derivación con IST	$5,6 \pm 2,1$	$4,1 \pm 2$	0,02
ST/FC	$0,11 \pm 0,08$	$0,06 \pm 0,05$	0,04

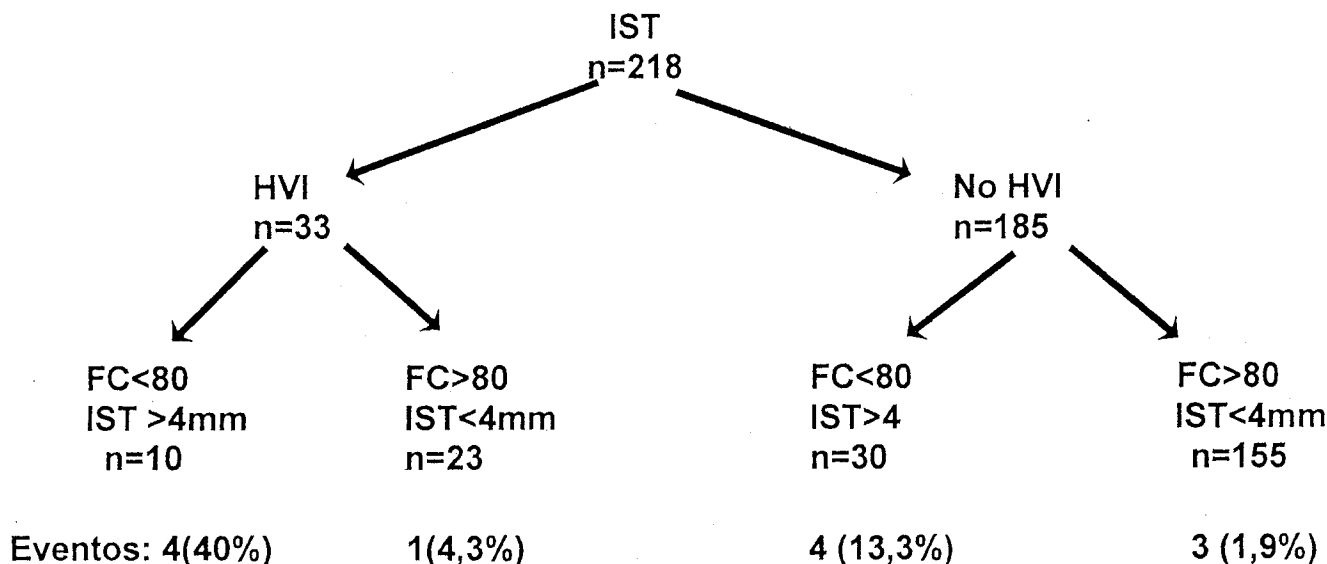


Fig. 2. Incidencia de eventos en pacientes con infradesnivel del ST. IST: infradesnivel del ST. HVI: hipertrofia ventricular izquierda. FC: frecuencia cardíaca.

DISCUSION

El ECG constituye una herramienta de bajo costo y ampliamente disponible, que resulta de gran utilidad, no sólo diagnóstica sino también pronóstica, en los síndromes isquémicos agudos.

Como ya fue evaluado en otras grandes series de pacientes con angina inestable, (1, 2) la presencia de IST en el ECG de ingreso es un marcador de mala evolución intrahospitalaria y a un año.

En este sentido el estudio ECLA (1) demostró, sobre 1.038 pacientes, que el IST incrementa casi tres veces el riesgo de infarto o muerte en su evolución intrahospitalaria.

En el estudio Risc, (2) que incluyó pacientes con angina inestable e infarto no Q, en el seguimiento a 30 días los pacientes con IST tuvieron significativamente más eventos que aquellos con electrocardiograma normal (12% versus 3,4%; p < 0,01).

Luego el análisis electrocardiográfico del estudio GUSTO IIA, (4) incluyendo también pacientes con angina inestable o IAM no Q, demostró que los pa-

cientes con IST, comparados con aquellos con ondas T negativas y STN, tuvieron significativamente mayor riesgo de muerte a 30 días y de presentar eventos isquémicos mayores o insuficiencia cardíaca. Se han publicado también otras series, incluyendo menor número de pacientes, con resultados similares, entre ellas la de Langer y colaboradores, (5) Cohen y colaboradores (6) y Betriú y colaboradores. (7) En concordancia con estos estudios en nuestra población, que incluyó solamente pacientes con angina inestable, observamos una evolución similar: aquellos con IST presentan 2,8 veces más riesgo de infartarse o morir durante la internación que quienes tienen STN (en nuestro estudio la presencia de ondas T negativas en ausencia de desnivel del ST no señaló incremento del riesgo respecto del ECG sin cambios isquémicos agudos). A pesar de presentarse en una población más añosa y con tendencia a mayor prevalencia de factores de riesgo el IST fue una variable pronóstica independiente.

¿A qué atribuir el peor pronóstico del IST? En principio, la presencia del desnivel del ST señala mayor monto isquémico que el STN. Por otra parte, los estudios que analizaron la coronariografía de estos pacientes coinciden en señalar que el IST se asocia con mayor extensión de enfermedad coronaria, fundamentalmente lesión de 3 vasos y tronco. (5, 8, 9) En forma coincidente se ha demostrado que el umbral isquémico de los pacientes con IST, durante el marcapaseo auricular, es menor que el de los pacientes con STN o supradesnivel del ST. (10) Finalmente, existen evidencias de que los pacientes con cambios reversibles del ST en el ECG de ingreso tienen valores más elevados de fibrinopéptido A, con mayor

Tabla 4
Análisis multivariado de predictores electrocardiográficos de eventos en pacientes con infradesnivel del ST

Variable	Coficiente beta	IC 95%	F
HVI	0,09	0,009-0,179	4,76
ST/FC	0,625	-0,18-1,44	2,27
NDDST	0,006	-0,01-0,02	0,36

HVI: hipertrofia ventricular izquierda. ST/FC: cociente ST/frecuencia cardíaca. NDDST: número de derivaciones con depresión del ST.

actividad de la trombina y mayor prevalencia de trombo en la angiografía. (11, 12)

Entre los pacientes con IST fue posible, utilizando variables de muy fácil determinación, como lo son la hipertrofia ventricular izquierda, la frecuencia cardíaca y la magnitud de la depresión del segmento ST, identificar subgrupos de mayor riesgo, lo que clínicamente puede ser de utilidad frente al paciente individual.

El papel pronóstico de la hipertrofia ya ha sido explorado en pacientes ambulatorios. Se sabe que la hipertrofia ventricular señala riesgo incrementado de eventos en los pacientes hipertensos. (13) Existe una asociación conocida entre la hipertrofia ventricular con arritmia ventricular y muerte súbita, (14) así como con isquemia subendocárdica por mayor resistencia transmural a la perfusión microvascular. (15)

En cambio ha sido poco estudiada en la literatura como factor pronóstico independiente en el contexto de síndromes isquémicos agudos. (16)

En nuestra serie, la presencia de hipertrofia en el ECG que tiene IST incrementa más de 4 veces el riesgo de evento mayor.

Es posible que por disminución de la reserva vasodilatadora coronaria los pacientes con hipertrofia ventricular tengan mayor grado de isquemia basal y que, por otra parte, sean más lábiles a un nuevo cuadro isquémico.

El cociente ST/FC fue pensado como una derivación del índice ST/FC empleado en la ergometría. De acuerdo con la teoría del ángulo sólido, formulada por Okin, (17) la magnitud de depresión del ST en el contexto de una prueba ergométrica depende de factores espaciales (área de isquemia) y no espaciales (severidad de la isquemia). Siendo que el incremento de la frecuencia cardíaca se traduce en un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno, se entendió que en la angina inestable, a igual magnitud de depresión del ST, los pacientes con menor frecuencia cardíaca tendrían mayor componente primario (magnitud de la obstrucción al flujo coronario) como determinante del monto isquémico. En esta misma línea, ya Sclarovsky (18) no incluyó en sus análisis electrocardiográficos de pacientes con angina inestable a quienes presentan frecuencia cardíaca mayor de 100, entendiendo que en dichos casos la isquemia es secundaria. En las series por él publicadas los pacientes con infradesnivel del ST y baja frecuencia cardíaca tienen elevada prevalencia de coronariopatía extensa y pobre evolución hospitalaria.

También es posible que la falta de incremento de la frecuencia cardíaca sea expresión de insuficiente respuesta cronotrópica como consecuencia de compromiso isquémico grave.

Si bien el concepto de la relación ST/FC es atractivo, su utilidad práctica parece limitada por resul-

tar de una operación aritmética. De allí que postulemos como alternativa la valoración simple de la frecuencia cardíaca y la magnitud de depresión del ST.

Por último es de destacar que los marcadores pronósticos propuestos se vincularon con la evolución de los pacientes, más allá de procedimientos instrumentales, ya que solamente uno de los 12 pacientes con IST y evento mayor había sido sometido a procedimiento de revascularización.

CONCLUSIONES

Los pacientes con angina inestable e infradesnivel del segmento ST en el ECG de ingreso constituyen una población de mayor riesgo de eventos mayores intrahospitalarios. A su vez, con un análisis sencillo del ECG es posible identificar subgrupos de mayor riesgo, en quienes probablemente una estrategia invasiva pueda beneficiarlos.

SUMMARY

ST DEPRESSION IN UNSTABLE ANGINA: CLINICAL AND PROGNOSTIC CHARACTERIZATION

Background

ST segment depression in the initial electrocardiogram in patients admitted with unstable angina is a predictor of in-hospital events.

Objectives

The purposes of this study were to clinically define the characteristics of patients with unstable angina and ST segment depression; and to identify risk subgroups in this population.

Material and method

It was analysed the initial electrocardiogram of 875 patients with unstable angina included in the ENAI study. Clinical, and electrocardiographic characteristics and outcome were analysed comparing ST segment depression. In patients with ST segment depression electrocardiographic characteristics were analysed as predictors of major events.

Results

444 patients presented electrocardiogram with normal ST segment and 218 with ST segment depression. ST segment depression patients were older (65 versus 61 years; $p < 0.001$), with more prevalence of diabetes and hypertension and less previous aspirin use. They presented higher heart rate 83 versus 70 ($p < 0.01$) and more left ventricular hypertrophy 15 versus 7% ($p < 0.01$). Patients with ST segment depression presented higher in-hospital events 5.5 versus 2%, odds ratio 2,8, IC 95% 1.08-7.44 ($p < 0.03$). In patients with ST segment depression,

left ventricular hypertrophy was a risk marker of acute myocardial infarction or death: 15.2% versus 3.8%, odds ratio 4.5, IC 95% 1.1-11.7 ($p < 0.02$). The combination of heart rate of less than 80 and ST segment depression > 4 mm was associated with an increased risk of events: a) in patients with left ventricular hypertrophy: 40% versus 4.3%, odds ratio 14.6 ($p < 0.02$); b) in patients with no left ventricular hypertrophy 13.3 versus 1.9%, odds ratio 7.8 ($p = 0.014$). In the multivariate analysis left ventricular hypertrophy was an independent predictor.

Conclusions

Patients with unstable angina and ST segment depression present a higher risk of in-hospital major events. Left ventricular hypertrophy, no high heart rate and amount of ST segment depression identified subgroups of poor outcome.

Key words Unstable angina - ST depression

BIBLIOGRAFIA

1. Bazzino O, Paviotti C, Tajer C y col. ECLA 3. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina (abstract). *Circulation* 1993; 88: 3274.
2. Nyman I, Areskog M, Areskog N, Swahn E, Wallentin L, and the Risc Study Group. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. *J Int Med* 1993; 234: 293-301.
3. Tajer C, Grancelli H, Barrero C y col. Enalapril en la angina inestable. Estudio Multicéntrico ENAI. *Rev Argent Cardiol* 1995; 63 (Suppl I): 31-47.
4. Moliterno D, Sgarbossa E, Amstrong P y col. A major dichotomy in unstable angina outcome: ST depression versus T wave inversion: GUSTO II Results. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 182A.
5. Langer A, Freeman M, Amstrong P. ST segment shift in unstable angina: Pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1495-1502.
6. Cohen M, Hawkings L, Greenberg S, Fuster V. Usefulness of ST-segment changes in ≥ 2 leads on the emergency room electrocardiogram in either unstable angina pectoris or non Q wave myocardial infarction in predicting outcome. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1368-1373.
7. Betriú A, Heras M, Cohen M, Fuster V. Unstable angina: Outcome according to clinical presentation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1659-1663.
8. De Servi S, Chio S, Ferrario M. Clinical and angiographic findings in angina at rest. *Am Heart J* 1986; 111: 6-10.
9. Sclarovsky S, Davidson E, Strasberg B y col. Unstable angina: The significance of ST segment elevation or depression in patients without evidence of increased myocardial oxygen demand. *Am Heart J* 1986; 112: 463-467.
10. Figueras J, Lidon R, Seres L. Ischaemic threshold and haemodynamic changes during angina at rest in patients with unstable angina. *Eur Heart J* 1993; 14: 1170-1178.
11. Wilensky R, Bourdillon P, Vix V, Zeller J. Intracoronary artery thrombus formation in unstable angina: A clinical, biochemical and angiographic correlation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 692-699.
12. Eisenberg P, Kenzora J, Sobel B, Ludbrook P, Jaffe A. Relationship between ST segment shifts during ischemia and thrombin activity in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 898-903.
13. Levy D, Garrison R, Savage D, Kannel W, Castelli W. Prognostic implications of echocardiographically determined LV mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.
14. Schmieder R, Messerli F. Determinants of ventricular ectopy in hypertensive cardiac hypertrophy. *Am Heart J* 1992; 123: 89-94.
15. Primary hypertension: natural history, special populations and evaluation. *En: Kaplan N. Clinical Hypertension. Baltimore (Maryland), Williams and Wilkins, 1994; 109-143.*
16. Boden W, Kleiger R, Schechtman K y col. Clinical significance and prognostic importance of left ventricular hypertrophy in non Q wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1000-1004.
17. Okin P, Kligfield P. Solid angle theory and heart rate adjustment of ST segment depression for the identification and quantification of coronary artery disease. *Am Heart J* 1994; 127: 658-667.
18. Sclarovsky S, Mager A, Kusniec J y col. Electrocardiographic classification of acute myocardial ischemia. *Isr J Med Sci* 1990; 26: 525-533.