

# Angina inestable

OSCAR CARLEVARO, ENRIQUE FAIRMAN, SERGIO CENTENO

Coordinador: ALFREDO PIOMBO

Residencia de Cardiología, Hospital "Cosme Argerich", Buenos Aires

Nuestro grupo, considerando la forma de presentación clínica, los antecedentes anginosos, los distintos cambios ecocardiográficos y la respuesta al tratamiento, definió cada presentación clínica con sus diferentes pronósticos. Pacientes con infradesnivel del segmento ST tienen mayor sobrevida que los que presentan infradesnivel del segmento ST con dolor (82% versus 70%). El angor inestable y supradesnivel del segmento ST comprenden a pacientes muy jóvenes, con angina de reciente comienzo, como forma de presentación clínica más frecuente y con mayor riesgo de infarto agudo de miocardio intrahospitalario, con escaso riesgo y mortalidad en el seguimiento. El infradesnivel del segmento ST abarca al grupo de mayor edad, con angina progresiva como forma de presentación más común, con mayores antecedentes de angina crónica estable e infarto agudo de miocardio y más elevada tasa de mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo.

Esta monografía es sólo una parte del trabajo original, que no ha sido reproducido en su totalidad por razones de espacio. Esta parte se centra fundamentalmente en el papel de la clínica y de los estudios complementarios en la evaluación de los pacientes con angina inestable. También se resalta el cambio en la historia natural de la enfermedad en los últimos años, y se comentan y analizan las múltiples definiciones y clasificaciones que caracterizan este complejo síndrome clínico.

## DEFINICION

Clásicamente se ha definido a la angina inestable (AI) como un espectro sintomático amplio ubicado entre la angina de pecho estable por un lado y el infarto agudo de miocardio (IAM) por el otro. Es importante destacar que la AI involucra cuadros clínicos heterogéneos, lo que dificulta la comparación entre los distintos estudios sobre historia natural, manejo con tratamiento médico y/o terapéutica intervencionista.

Esta diversidad se aplica también a los distintos nombres con que se caratuló a la AI (aceptado éste en la actualidad como el término más apropiado): "insuficiencia coronaria aguda", "angina pectoris acelerada", "status anginosus", "falla coronaria", "amenaza de IAM", "dolor premonitorio de la oclusión coronaria", "síndrome pretrombótico", "angina preinfarto", "IAM inminente", etc.

Si bien existen diversas definiciones, hay

coincidencia en algunos puntos básicos: 1) inestabilidad clínica (dolor anginoso de reposo y prolongado, deterioro de la capacidad funcional previa con progresión grave de la sintomatología, etc.); 2) frecuentes cambios isquémicos transitorios en el segmento ST y onda T, y 3) ausencia de cambios electrocardiográficos o enzimáticos que demuestran necrosis. Estas tres características son las que definen al síndrome.

## CLASIFICACION

Una de las características más sobresalientes en la evolución clínica de los pacientes con AI es su curso impredecible, ya que luego del inicio del cuadro un grupo responderá en forma exitosa al reposo y al tratamiento farmacológico, mientras que otros enfermos evolucionarán hacia el IAM o la muerte. Esta incertidumbre hace imprescindible establecer subgrupos de "alto riesgo" de sufrir eventos clínicos graves, ya sea durante la etapa intrahospitalaria o en el seguimiento. La definición de subgrupos de diferente pronóstico a corto y largo plazo permitirá adoptar conductas terapéuticas más apropiadas que se podrán aplicar con mayor certidumbre en el paciente individual. Esto es posible mediante una clasificación lógica de la AI. Aquí describiremos algunas de las más importantes.

Conti<sup>1</sup> distinguió tres tipos de presentación clínica: 1) angina de reciente comienzo con el esfuerzo (en las 4 semanas previas); 2) angina

con patrón cambiante de esfuerzo: son pacientes que tenían angina estable con incremento de la frecuencia y gravedad de los episodios anginosos, y 3) angina de reposo: en este caso, el dolor debía durar arbitrariamente más de 15 minutos y ser recurrente.

En muchos trabajos clínicos de AI se usó la siguiente clasificación: 1) angina de reciente comienzo (*recent onset angina*) y 2) angina progresiva (*worsening angina*). Además, como prerrequisito se exigían cambios electrocardiográficos con el dolor (supradesnivel o infradesnivel del segmento ST  $\geq 1$  mm), lo que hace obviar a aquellos pacientes con dolor anginoso característico de reposo sin cambios en el electrocardiograma (ECG) y que con frecuencia son internados por sospecha clínica de coronariopatía.

En el estudio de la Administración de Veteranos,<sup>2</sup> que comparó los resultados del tratamiento médico *versus* tratamiento quirúrgico en AI, se estratificó a los pacientes según criterios clínicos en: a) tipo I, angina progresiva o de reciente comienzo aliviada con la medicación; b) tipo II, angina prolongada (> 15 minutos) y recurrente con alivio incompleto o resistente a los nitratos. En ambos casos se exigían cambios electrocardiográficos (supradesnivel o infradesnivel del segmento ST). En esta clasificación se buscó la división de pacientes en refractarios o no al tratamiento médico, suponiendo a los de tipo II como un subgrupo de alto riesgo.

Maseri y colaboradores<sup>3</sup> destacaron el cambio del concepto fisiopatológico inicial que suponía que la angina de reposo se producía por obstrucción grave de las arterias coronarias y agotamiento de su reserva. Este punto de vista era compatible con la creencia de que la única causa de angina era el incremento excesivo en la demanda miocárdica de oxígeno. Sin embargo, estos mecanismos sólo explican una pequeña parte de los episodios de AI, sobre todo porque en la mayoría de los pacientes no se detectan aumentos de la tensión arterial o de la frecuencia cardíaca al comienzo del evento isquémico, y por la demostración de que las estenosis dinámicas de los vasos coronarios comprometen en forma variable el flujo anterógrado, dependiendo la magnitud de dicho compromiso de la interacción entre las lesiones fijas y los fenómenos dinámicos (desencadenados por agregación plaquetaria, trombosis y/o vasoespasmo). Como consecuencia, desarrollaron una clasificación teniendo en cuenta las estenosis fijas y las dinámicas.

### Mecanismos fisiopatológicos

1) Angina primaria: reducción transitoria del flujo coronario, resultado de varios mecanismos, por ejemplo trombótico, vasoespástico, o combinado (trombótico + vasoespástico). 2) Angina secundaria: causada por incremento de la demanda metabólica que excede a la reserva coronaria. La reducción de esta última por lesiones fijas puede ser de clase I, mínima; clase II, moderada; clase III, grave; clase IV, muy grave (divididos según clínica y desarrollo de isquemia en la prueba ergométrica). 3) Angina mixta: se presentan episodios de angina primaria y secundaria.

La tendencia al desarrollo de estenosis dinámicas se definió en: grupo A, moderada (episodios infrecuentes de reposo de una duración < 10 minutos, con alivio rápido con nitritos), y grupo B, grave (episodios frecuentes de una duración > 10 minutos, con respuesta pobre a los nitritos).

De acuerdo con esta clasificación, recomendaban tratamiento con beta-bloqueantes y cirugía de revascularización a los individuos en clase funcional III y IV, y antagonistas cálcicos cuando se sospechaba la presencia de vasoespasmo. Además, los pacientes del grupo B es probable que presenten estenosis dinámicas debidas a trombosis intracoronaria, mientras que en los del grupo A ocurrirían por vasoespasmo (para el grupo B podrían recomendarse antitrombóticos).

Theroux<sup>4</sup> propuso una clasificación que tomó en cuenta el cuadro anginoso de presentación y el contexto clínico de los sujetos con AI. Incluyó varios grupos: 1) angina *in crescendo*, que presenta un patrón de dolor de pecho que aumenta de frecuencia e intensidad. Puede ser de reciente comienzo o en el contexto de una angina crónica previa. El dolor se alivia rápido con nitroglicerina y los cambios electrocardiográficos son útiles para subdividir los pacientes en:

A) Supradesnivel del segmento ST, indicador de isquemia transmural por interrupción del flujo por agregación plaquetaria, trombo o espasmo coronario.

B) Infradesnivel del segmento ST, correlaciona con enfermedad coronaria grave y progresión reciente.

C) Ondas T negativas en las derivaciones precordiales: indicando importante estrechamiento proximal de la arteria descendente anterior.

2) Insuficiencia coronaria aguda: angina prolongada > 20 minutos, con alivio parcial con nitritos, con elevación sutil de las enzimas cardíacas.

cas o sin ella. Dentro de este grupo se incluye a los IAM no transmurales. Se observa progresión de enfermedad coronaria y trombosis.

3) Angina de Prinzmetal: patrón cíclico de angina con supradesnivel transitorio del segmento ST durante los episodios de dolor. La presencia de vasoespasmo a menudo está sobrepuesta sobre una lesión coronaria fija.

4) Angina inestable posIAM: dolor de reposo luego de las 24 horas de iniciado el IAM.

5) Angina poscirugía de bypass: se la define como de alto riesgo.

6) Angina inestable posangioplastia transluminal coronaria: grupo en el que no se ha logrado reducir la incidencia de reestenosis.

Braunwald<sup>5</sup> publicó en 1989 una clasificación de AI considerando la gravedad del cuadro anginoso, las circunstancias clínicas en las que se presentaba y la presencia o ausencia de cambios en el ECG. Definió así tres tipos de circunstancias clínicas:

**Tipo A:** angina desencadenada por condiciones extracardíacas (por ejemplo, anemia, hipertensión arterial no controlada, hipoxemia, tirotoxicosis), también llamada AI secundaria. **Tipo B:** angina desarrollada en ausencia de condiciones extracardíacas, llamada AI primaria. **Tipo C:** angina desarrollada dentro de los 2 meses posteriores al IAM, llamada AI posIAM.

Con respecto a la magnitud del cuadro clínico, distinguió también entre tres clases. **Clase I:** angina de reciente comienzo (ARC) de menos de 2 meses de evolución, grave o frecuente (3 episodios diarios), o pacientes con angina estable que desarrollan angina acelerada (más frecuente y grave, de mayor duración y precipitada por esfuerzos menores a los previos). En todos los casos, sin experimentar dolor de reposo en los últimos 2 meses. **Clase II:** angina de reposo subaguda. Pacientes con 1 o más episodios de angina de reposo durante el último mes, pero no dentro de las últimas 48 horas. **Clase III:** angina de reposo aguda. Aquellos que presentan 1 o más episodios de reposo en las últimas 48 horas.

CIRCUNSTANCIAS CLINICAS

| Gravedad  | Tipo A | Tipo B | Tipo C |
|-----------|--------|--------|--------|
| CLASE I   | I A    | I B    | I C    |
| CLASE II  | II A   | II B   | II C   |
| CLASE III | III A  | III B  | III C  |

Se considera también si el episodio de AI se presentó: 1) en ausencia de tratamiento médico

para angina estable, 2) en presencia de tratamiento para angina estable y 3) a pesar del tratamiento antianginoso máximo. Además se constata la presencia o ausencia de cambios transitorios del segmento ST y onda T durante la angina.

Esta clasificación permite graduar a los pacientes desde aquellos con síntomas leves hasta los que presentan condiciones de gravedad (condición leve: sujetos con intensificación de la angina de esfuerzo luego de presentar hemorragia y anemia, sin cambios transitorios del ECG: **Clase I A**, y condición grave: paciente que luego de 1 semana de haber presentado un infarto tiene angina de reposo recurrente con infradesnivel del ST transitorio: **Clase III C** con ECG positivo).

Como la AI es un proceso clínico dinámico, los pacientes podrán pasar en diferentes momentos de la evolución por distintos grupos. Esto coincide muchas veces con los eventos fisiopatológicos subyacentes, en especial pensando que la trombosis en la AI es transitoria y tiene tendencia a la lisis espontánea y a ser menos prevalente con el paso del tiempo, coincidiendo con la estabilización del accidente de la placa aterosclerótica, lo que hace suponer, por ejemplo, que los tratamientos anticoagulantes pueden ser de gran valor en sujetos de **Clase III** y de menor valor en los de **Clase II**, con probable escaso valor en los de **Clase I**. En aquellos con alteración de las condiciones extracardíacas y cambio del patrón anginoso, deberá asumirse limitación fija del flujo por obstrucción coronaria grave y no fisuras de la placa aterosclerótica con formación de trombos (aunque no podría excluirse). Por este motivo no consideramos el grupo A como un cuadro de AI.

Por último, Bertolasi y colaboradores,<sup>6,7</sup> tomando en consideración la presentación clínica de la AI, los antecedentes (duración previa de la angina, IAM previo, etc.), la respuesta al tratamiento médico y tipos de cambio en el ECG, definieron distintos cuadros clínicos con diferente pronóstico y respuesta al tratamiento. Ellos son:

**Angina de reciente comienzo (ARC):** se caracteriza por su aparición en los 3 meses previos a la consulta. Según su tolerancia al esfuerzo se divide en: clase funcional (CF) I-II y III-IV de la NYHA, considerándose únicamente a aquella que tiene deterioro de la capacidad funcional (III-IV). También se la divide de acuerdo con la presencia o ausencia de IAM previo.

**Angina progresiva (AP):** son los pacientes con angina crónica estable (ACE) previa que en

los últimos 3 meses presentan incremento de la frecuencia, intensidad y/o duración de las crisis, sin reunir las características del síndrome intermedio.

**Síndrome intermedio (SI):** son dolores recurrentes (más de 2 episodios) y prolongados de reposo, con respuesta pobre o nula a los nitritos, ausencia de desencadenantes extracardíacos, a menudo con cambios en el ECG transitorios, a veces arritmias transitorias y enzimas normales o algo elevadas (hasta el 50% por encima del valor máximo o basal).

**Angina de Prinzmetal (A PZ):** crisis de reposo, por lo general nocturnas, con elevación del segmento ST durante los episodios anginosos.

**Angina posIAM (APIA):** recurrencia de la angina de reposo luego de las primeras 24 horas del IAM. Se divide en precoz (ocurre dentro del primer mes) y tardía (luego del mes y hasta los 3 meses).

**Isquemia aguda persistente (IAP):** es una forma clínica intermedia entre las AI y el IAM no transmural (IAM tipo T). Se caracteriza por presentar angor prolongado no recurrente (hasta 2 crisis), con alteraciones persistentes de la repolarización ventricular (inversión de ondas T), sin nuevas ondas Q patológicas y con enzimas normales o poco elevadas (hasta el 50% de la cifra normal máxima o basal).

**Angor único prolongado (AUP):** dolor anginoso prolongado, no recurrente, con cambios en el ECG o sin ellos, y sin aumento enzimático. Como evento aislado es difícil de definir su gravedad. Es necesario considerar los antecedentes y realizar un seguimiento longitudinal, observando la evolución.

Más adelante desarrollaremos los distintos cuadros clínicos.

## HISTORIA NATURAL DE LA ANGINA INESTABLE

1) **Incidencia de IAM y muerte:** es sabido que, considerada en forma global, la AI es un síndrome clínico que presenta mayor riesgo de muerte y de IAM que la ACE. Sin embargo, existe una gran variedad en la aparición de eventos entre los distintos trabajos, por lo que es preciso dividir a los estudios según se realizaran antes o después de la década del '70 para comprender en parte las discrepancias. Antes de la década del '70, el pronóstico de los pacientes con AI era ominoso, con una tasa de IAM o muerte superior al 50%, considerando el tiempo de seguimiento (ver cuadro 1).

Es de destacar que en estos estudios no estaba estandarizado el tratamiento médico y no reci-

bían nitratos de acción prolongada, beta-bloqueantes o agentes antitrombóticos. Sólo se indicaban nitritos sublinguales para el alivio del dolor. En algunas series los sujetos recibían tratamiento anticoagulante con dicumarínicos, pero sin randomización previa.

Después de 1970 se observó una disminución importante en la incidencia de IAM y mortalidad en los pacientes con AI (ver cuadros 2 y 3).

La disminución de la mortalidad y la incidencia de IAM en los estudios más recientes, tal vez pueda explicarse por la concurrencia de varios factores, entre ellos: 1) cambios en la definición de los cuadros clínicos o distintos criterios de inclusión y exclusión (por ejemplo, algunos trabajos excluyeron a los pacientes con evidencia de mala función ventricular y la mayoría de los estudios previos a 1970 no consideraba a aquellos con ARC); 2) cambio en el concepto del manejo en la etapa aguda de la AI, con toma de conciencia en la prevención de la muerte súbita, con internación rutinaria de los pacientes en unidad coronaria, reposo en cama y monitoreo continuo; 3) tratamiento farmacológico intensivo con combinación de drogas desde el inicio de la internación (nitritos, beta-bloqueantes, bloqueantes cálcicos y drogas antitrombóticas como la aspirina y la heparina), sustituyendo el manejo previo con nitritos administrados exclusivamente en forma sintomática ante los episodios anginosos; 4) uso racional de las estrategias de revascularización miocárdica (angioplastia transluminal coronaria, cirugía de bypass), en especial en aquellos pacientes de alto riesgo (enfermedad del tronco de la coronaria izquierda, angina recurrente a pesar del tratamiento médico, etc.); 5) toma de conciencia generalizada sobre la importancia de la corrección de los factores de riesgo durante el manejo crónico de los pacientes.<sup>20, 21</sup>

### 2) Predominio temporal en la aparición de

Cuadro 1  
Angina inestable antes de 1970

| Autor                       | Nº  | IAM (%) | Mortalidad (%) | Seguimiento         |
|-----------------------------|-----|---------|----------------|---------------------|
| Beamish <sup>8</sup> (1960) | 100 | 42      | 24             | 7 semanas - 6 meses |
| Levy <sup>9</sup> (1956)    | 158 | 39      | 32             | 2 meses             |
| Wood <sup>10</sup> (1961)   | 50  | 22      | 30             | 6 meses             |
| Vakil <sup>11</sup> (1964)  | 156 | 49      | 24             | 3 meses             |
| Promedio                    |     | 38      | 27             |                     |

**eventos:** en la mayoría de los estudios clínicos se observa que la incidencia de eventos predomina en las etapas aguda y subaguda de la AI. Duncan<sup>13</sup> halló que el 72% de los pacientes presentó los eventos mayores (muerte e IAM) dentro de las 6 semanas del comienzo de los síntomas y ascendió al 87% a las 12 semanas. Mulcahy<sup>23</sup> observó que el 75% de los IAM se produjo en el período inicial de 28 días luego del comienzo del cuadro clínico. Severi,<sup>22</sup> en un estudio de seguimiento de 10 años, encontró que la tasa de mortalidad promedio fue del 2% anual, siendo más frecuentes las muertes durante los primeros 6 meses de seguimiento. En los primeros 3 años la mortalidad fue del 3%, comparada con la de los últimos 5 años (1,4%). En definitiva, el riesgo más alto de sufrir complicaciones ocurre durante los primeros 3 meses posteriores al episodio agudo.

3) **Recurrencia de angina - cruzamiento a tratamiento de revascularización - calidad de vida:** la mayoría de los sujetos con AI presenta buena respuesta al tratamiento médico inicial en la etapa aguda, y muchos continúan asintomáticos u oligosintomáticos durante el seguimiento. Sin embargo, dentro de los casos que reciben ese tratamiento hay algunos que presentan angina recurrente en la unidad coronaria o que evolucionan en períodos variables del seguimiento con angina CF III-IV o nuevos episodios de AI recurrente. Mulcahy,<sup>16, 23</sup> en dos estudios acerca de la historia natural de la AI que involucraron 201 pacientes, halló al año de seguimiento que el 80% estaba libre de síntomas y sólo un 3% había evolucionado con angina CF III-IV, siendo sometidos a cirugía de revascularización miocárdica.

En el estudio NHLBI,<sup>15</sup> de tratamiento mé-

dico *versus* quirúrgico en AI, el grupo de tratamiento médico tuvo una incidencia de cruzamiento al quirúrgico del 36% debido a angina incapacitante en un período de 40 meses. Los pacientes con enfermedad de 1 vaso evolucionaron en un 22% a angina CF III-IV, diferente a aquellos con enfermedad de 2 y 3 vasos (40%). Al año, el retorno a la actividad laboral también estuvo relacionado con la extensión de la enfermedad coronaria (80% con 1 vaso *versus* 54% con 3 vasos). En el estudio de la Administración de Veteranos,<sup>24</sup> los cruzamientos a tratamiento quirúrgico por síntomas inaceptables en los pacientes con manejo médico fue del 25% en el primer año y del 43% a los 60 meses. En 6 meses de seguimiento, Duncan<sup>13</sup> observó una incidencia de angina refractaria del 12%, mientras que el 31% estaba asintomático y el 35% con angina de esfuerzo leve. El 80% retornó a la actividad laboral *full time*. Theroux<sup>19</sup> tuvo una incidencia de angina refractaria del 23% en el grupo placebo, 16% en el grupo aspirina y 8% en el grupo heparina.

#### ANÁLISIS DE RIESGO EN LA ANGINA INESTABLE

Como ya hemos visto, debido a la diversidad de presentaciones clínicas en la angina inestable, es importante detectar a aquellos pacientes que tendrán altas probabilidades de presentar eventos (angina, muerte, IAM, cirugía) en la etapa aguda y durante el seguimiento, para asumir conductas apropiadas de prevención secundaria.

Los estudios clínicos que evalúan el riesgo de sufrir eventos centran el análisis de los pacientes

Cuadro 2  
Angina inestable después de 1970

| Autor                           | Nº  | IAM (%) | Mortalidad (%) | Seguimiento |
|---------------------------------|-----|---------|----------------|-------------|
| Gazes <sup>12</sup> (1973)      | 140 | 21      | 18             | 1 año       |
| Duncan <sup>13</sup> (1976)     | 251 | 16      | 4              | 6 meses     |
| Bertolasi <sup>14</sup> (1976): |     |         |                |             |
| Angina progresiva               | 27  | 7       | 7              | 32 meses    |
| " reciente comienzo             |     | 32      | 8              | 4 meses     |
| NHLBI <sup>15</sup> (1978)      | 147 | 22      | 9              | 30 meses    |
| Mulcahy <sup>16</sup> (1981)    | 100 | 12      | 12             | 1 año       |
| Promedio                        |     | 18      | 10             |             |

Cuadro 3  
Evolución actual de la angina inestable

| Autor                         | Nº  | IAM (%) | Mortalidad (%) | Seguimiento  |
|-------------------------------|-----|---------|----------------|--------------|
| Lewis <sup>17</sup> (1983):   |     |         |                |              |
| Aspirina                      | 625 | 3,4     | 1,6            | 1 año        |
| Placebo                       | 641 | 6,9     | 3,3            | 1 año        |
| Cairns <sup>18</sup> (1985)   | 139 | 3,6     | 2,1            | 18 meses     |
| Theroux <sup>19</sup> (1988): |     |         |                |              |
| Aspirina                      | 121 | 3       | 0              | 6 días       |
| Heparina                      | 118 | 0,8     | 0              | 6 días       |
| Hospital Argerich, 1991:      |     |         |                |              |
| Angina rec. comzo.            | 47  | 2,1     | 0              | Hospitalario |
| Angina progresiva             | 64  | 6,3     | 3              | Hospitalario |
| Promedio                      |     | 3,7     | 1,4            |              |

según: comportamiento clínico, características electrocardiográficas y evaluación funcional mediante la prueba ergométrica graduada (PEG), el Holter y los estudios radioisotópicos.

1) **Pacientes con angina inestable sospechosa:** dentro de la polimorfa presentación clínica de la AI, hay un grupo de pacientes que presenta dolor precordial característico con una frecuencia y gravedad suficientes para justificar su admisión en unidad coronaria, aunque no tengan antecedentes de angina o IAM ni cambios transitorios en el ECG o elevación enzimática. A pesar de que es correcta la admisión en unidad coronaria, es difícil realizar *a priori* una predicción sobre el grado de aterosclerosis coronaria (si es que la presenta) y la evolución ulterior. Por ello resulta necesaria la observación durante la internación para detectar angina recurrente con cambios electrocardiográficos que confirmen isquemia miocárdica, o en su defecto realizar estudios funcionales con el mismo objetivo.

R. Wilcox<sup>25</sup> estudió a pacientes con AI sospechosa y los comparó con aquellos con AI definida según criterios clínicos (características del dolor), antecedentes y los registros electrocardiográficos durante los episodios anginosos. Definió a los pacientes con AI sospechosa cuando no tenían historia previa de angor o IAM, con angina de características graves y ECG persistentemente normal. Los pacientes con AI sospechosa eran más jóvenes y había mayor proporción de mujeres. La mortalidad hospitalaria fue 0 en ambos grupos, aunque durante el seguimiento fue del 7% en la AI definida *versus* 0% en la sospechosa. El 20% de los sujetos con AI definida se reinternó por angina, en comparación con el 2% en AI sospechosa. Además, el 88% estaba trabajando plenamente al año, con un 3% de angina crónica leve.

En otro estudio, I. Wilcox<sup>26</sup> estudió 2 grupos: uno con síntomas característicos de AI (113 pacientes) y otro con síntomas no característicos (83 casos), con un seguimiento de 4 meses, incluyendo sólo aquellos con admisión primaria al hospital, rechazando las derivaciones (en las que el diagnóstico de AI sería mucho más probable). El grupo con síntomas indefinidos tenía menor edad y niveles de colesterol. Comparando los antecedentes, este grupo también tenía menos historia de angina previa (26% *versus* 54%;  $p < 0,001$ ), de IAM (25% *versus* 42%) y de AP como criterio de admisión (8% *versus* 50%). El 66% presentó coronarias normales o con lesiones no significativas (menores del 70%), comparado con el 12% en el grupo de AI definida. A los 4 meses, la incidencia de

eventos mayores (IAM o muerte) fue del 1% en la AI sospechosa y del 12% en la definida ( $p < 0,05$ ).

En general, el pronóstico de los pacientes con AI sospechosa parece ser muy bueno, con una tasa baja de eventos intrahospitalarios y alejados, una población de pacientes más jóvenes y menor número de vasos o coronarias normales, por lo que siempre debe intentarse un manejo conservador de estos casos. Es importante el período de observación en la unidad coronaria, tratando de detectar nuevos episodios sintomáticos y si se acompañan de cambios en el ECG compatibles con isquemia, lo que ayuda a definir con más claridad el cuadro.

2) **Angina de reciente comienzo:** dentro del síndrome de la AI, este cuadro de presentación clínica es reconocido, junto con la AP, en la mayoría de los estudios clínicos. Se caracteriza por su particularidad angiográfica y clínica. Puede comenzar con episodios de angina de esfuerzo, permanecer estable o progresar a episodios de reposo con rapidez, que también puede ser el síntoma inicial. Algunos la consideran como aquella que comienza en las 4 semanas previas a la consulta, y otros en los 3 meses anteriores.

Nuestro grupo,<sup>6,27</sup> considerando sólo como AI a la ARC, CF III-IV, halló compromiso de enfermedad de 1 solo vaso en el 51,4% de los pacientes y todos éstos presentaron ventriculograma normal. Otro hallazgo importante fue la ausencia de circulación colateral en el 71,4%. La incidencia de IAM en los primeros 4 meses fue del 34,2%. En este mismo período se produjeron todas las muertes (8,5%). No ocurrieron eventos mayores en el seguimiento promedio de 26 meses. Con respecto a la angina, al año el 37% se encontraba asintomático, 54% en grado I-II de la NYHA y ninguno en CF III-IV. Es de resaltar que ninguno de estos pacientes presentaba antecedentes de IAM o secuela de necrosis en el ECG. Se excluyeron del análisis los casos que tenían coronarias normales.

Victor<sup>28</sup> estudió 75 pacientes en forma prospectiva con diagnóstico de ARC (< 3 meses de duración) y encontró predominio de enfermedad de 1 vaso (52%) en el estudio angiográfico, con respecto a lesión de múltiples vasos ( $p < 0,001$ ). La arteria comprometida con mayor frecuencia fue la descendente anterior en el 77% de los casos. En un 20% de los pacientes se detectaron coronarias sin lesiones significativas (de éstos, el 27% tenía diagnóstico de prolapso de válvula mitral por ecocardiograma). Además, la fracción de eyección promedio fue del 65% en todo el grupo. En este estudio también se excluyeron

los pacientes con IAM previo. Roberts<sup>29</sup> encontró en 329 sujetos con ARC sin IAM previo, predominio de enfermedad de 1 vaso (43% *versus* 27% cuando los comparó con otro grupo con angina crónica) y una baja incidencia de enfermedad de 3 vasos (23% *versus* 35% en la angina crónica) y del tronco de la coronaria izquierda (5% *versus* 10%). Los pacientes con ARC con criterios de "angina preinfarto" (definida como aquella grave, prolongada, con internación para descartar IAM) tuvieron una incidencia de eventos mayor del 16%, representando un grupo de alto riesgo. En su mayoría los pacientes eran hombres, de menor edad y con mayor frecuencia de angina de Prinzmetal que aquellos con angina crónica (10% *versus* 2%).

Si bien en los estudios iniciales realizados por nuestro grupo en la década del '70 la ARC constituía un grupo de alto riesgo en las etapas aguda y subaguda para sufrir IAM, además de buena evolución durante el seguimiento, en la última serie de 33 pacientes incluidos en nuestro hospital se halló una incidencia muy baja de IAM o muerte durante los primeros 4 meses posteriores a la internación. Esto remarca la gran reducción en la tasa de eventos mayores en este cuadro, que podría explicarse gracias al avance fundamental del tratamiento médico en la AI. En la coronariografía, el predominio de enfermedad de 1 vaso y la poca incidencia de compromiso de tronco, no coinciden con los hallazgos angiográficos promedio en la AI cuando se la considera en forma global (1/3 para enfermedad de 1, 2 y 3 vasos, y 10-15% para lesión significativa de tronco).

A pesar del escaso compromiso anatómico, el alto riesgo de eventos durante la etapa aguda en los estudios iniciales se puede explicar por la inestabilización de una placa aterosclerótica poco significativa, con gran tendencia a la trombosis y el vasoespasmo. Luego de la estabilización de la misma el pronóstico es excelente, ya que son pacientes con poca enfermedad coronaria y buena función ventricular. El tratamiento médico actual combate los fenómenos tromboticos y vasoespásticos que ocurren en la placa complicada (terreno donde actúan la aspirina y la heparina), mejorando en forma espectacular el pronóstico durante la etapa inicial, la de más alto riesgo en este cuadro clínico.

3) **Angina progresiva (AP)**: este cuadro clínico es definido como el aumento de la frecuencia, intensidad y/o duración de los episodios anginosos, además del deterioro de la capacidad funcional durante los 3 meses previos a la

consulta, en un paciente con ACE, sin reunir las características del síndrome intermedio. Bertolasi<sup>6,27</sup> observó que sólo el 11% presentaba enfermedad de 1 vaso y un 44% deterioro de la función ventricular en el ventriculograma. El 37% tenía evidencias de IAM previo en el ECG. En el seguimiento a los 4 meses se halló una incidencia del 7% de IAM y mortalidad del 7%. En un período de 47 meses, la mortalidad fue del 15%, sin variación en la incidencia de IAM (7%). En cuanto a la sintomatología clínica, sólo el 3,7% permaneció asintomático, 70% en angina CF I-II y 22% en CF III-IV. Los datos de los últimos 30 pacientes en nuestro hospital mostraron una incidencia de IAM y muerte del 5% en cada caso a los 4 meses de seguimiento. El 41% evolucionó con angina CF III-IV y el 25% con CF I-II.

Como podemos observar, si comparamos los resultados actuales con los previos, el riesgo de eventos en este cuadro clínico no disminuyó de manera significativa, estando incluso una gran proporción de los pacientes con angina inaceptable en el seguimiento. Esta falta de mejoría a largo plazo podría deberse a que la enfermedad de múltiples vasos es el principal determinante de la evolución clínica. Este es, en definitiva, un cuadro clínico opuesto a la ARC, caracterizado por enfermedad coronaria difusa, con un gran componente de obstrucción fija al flujo coronario (es común el marcapaseo auricular positivo para isquemia en la unidad coronaria), mayor frecuencia de IAM previo, pudiendo convertirse en la actualidad en el cuadro clínico de mayor riesgo luego del síndrome intermedio entre los pacientes con AI.

4) **Isquemia aguda persistente (IAP)**: esta entidad clínica no ha sido reconocida por muchos autores, pero se caracteriza sobre todo por 1 o 2 episodios de angor prolongado, con inversión persistente de la onda T en el ECG, por lo regular en la cara anterior, sin elevación enzimática o de hasta el 50% con respecto a los valores basales. En un análisis prospectivo que incluyó 41 pacientes<sup>27</sup> se analizó la evolución hospitalaria y alejada. Durante la internación, el 66% permaneció asintomático, el 32% tuvo episodios anginosos y sólo se registró una incidencia de IAM en el 2%. No hubo muertes ni presencia de insuficiencia cardíaca. Comparada con los otros cuadros de AI, observamos que la IAP se caracteriza por poseer identidad propia, con una baja incidencia de IAM, sin muertes ni insuficiencia cardíaca, pero con una tasa elevada de eventos isquémicos. En el análisis de la evolución de 24 pacientes tampoco se produjo insufi-

ciencia cardíaca o mortalidad (teniendo en cuenta que varios fueron operados), estando el 52% asintomático, pero habiendo presentado eventos anginosos el 48% (con 2% de IAM). Al igual que en la etapa hospitalaria, el cuadro presenta gran incidencia de angina, con escasos eventos mayores y una evolución predecible, ya que los sujetos que tuvieron IAM durante el seguimiento presentaron síntomas con anterioridad. La angiografía realizada en 29 casos mostró lesión de 1 vaso en 15, compromiso no significativo o coronarias normales en 5 y participación de 2 o 3 vasos en los 9 restantes. Además, 25 de los enfermos presentaron obstrucción proximal grave de la arteria descendente anterior, con un valor predictivo positivo del 72%. La mayoría tenía función ventricular conservada. Las ondas T negativas constituyen la "memoria" de un evento isquémico serio, corroborado por la positividad del 25% mediante captación miocárdica con pirofosfato de tecnecio. Esta positividad confirma que esta isquemia aguda transitoria con ondas T negativas persistentes (de ahí el nombre isquemia aguda persistente) presenta en algunos casos la gravedad suficiente como para producir pequeños grados de necrosis, quizás intramural, en un grado inferior a la producida en los individuos con IAM tipo T, donde ya se registra elevación enzimática con criterios de necrosis.

Otros autores, considerando a pacientes con ondas T negativas en el ECG, encontraron en ellos un subgrupo de alto riesgo para sufrir eventos mayores (Haines<sup>30</sup> 38%, y Granborg<sup>31</sup> 31%), aunque es conveniente aclarar que no son pacientes homologables desde el punto de vista clínico, ya que no se especifican las características ni la evolución de la angina. Es factible que las diferencias se deban a que en la IAP el episodio isquémico no es recurrente y en los otros estudios se incluyen pacientes con AI sin hacer distinciones en el cuadro clínico de admisión. A pesar de esto, estos estudios coinciden, como en nuestra experiencia, en la altísima prevalencia de compromiso proximal de la arteria descendente anterior.

La excelente evolución con escasos eventos mayores permite un manejo conservador durante la etapa aguda, para realizar luego una evaluación funcional del grado de isquemia residual y actuar en consecuencia. En la década del '70 nuestro grupo observó que la IAP era un cuadro clínico útil para distinguir a un grupo de pacientes con características similares a la ARC, pero que a diferencia de ésta presentaban una baja tasa de eventos intrahospitalarios. En la actuali-

dad esta diferenciación ve disminuida su utilidad clínica debido a la impresionante mejoría pronóstica detectada en la ARC.

5) **Síndrome intermedio (SI)**: clásicamente el SI fue definido por nuestro grupo como el dolor anginoso de reposo, prolongado, con poca respuesta a los nitratos, recurrente (más de 2 episodios), con cambios electrocardiográficos transitorios o sin ellos y sin evidencias de necrosis, justamente intermedio entre el dolor de los pacientes anginosos estables y aquellos con IAM. Vakil,<sup>32</sup> en uno de los estudios clínicos más antiguos, lo definió como el dolor prolongado de más de 15 minutos de duración, con ausencia de necrosis miocárdica. Es de destacar que no consideró la recurrencia de los episodios (podían ser aislados o múltiples). En el seguimiento de 3 meses de 251 pacientes con este cuadro clínico, el 36% desarrolló IAM.

Fischl<sup>33</sup> estudió un grupo de 23 sujetos con SI, definido como angina de reposo mayor de 20 minutos de duración, alivio parcial o nulo con los nitritos, ECG con alteraciones reversibles del segmento ST-T y ausencia de necrosis. Los pacientes debían tener más de 1 episodio anginoso. Algunos se manejaron con tratamiento médico y otros fueron operados. La presión de fin de diástole del VI promedio fue de 12 mmHg, más alta que el promedio normal. Sólo 9 casos fueron tratados médicamente. A los 32 meses, 1 paciente estuvo asintomático, 5 con angina estable en tratamiento médico con propranolol y 3 tuvieron IAM fatal dentro de los primeros 8 meses (33%), configurando un panorama desalentador.

Nuestro grupo<sup>27,71,72</sup> estudió 24 pacientes con SI y tratamiento médico. A los 4 meses de seguimiento la incidencia de IAM fue del 38% y la mortalidad del 29%, alcanzando el 42% a los 2 años. También a los 4 meses el 16% se encontraba asintomático, 42% con angina CF II y 13% con CF III-IV. El 50% tenía ventriculograma anormal y el 75% enfermedad de múltiples vasos. En consecuencia, es importante destacar que éste es el cuadro clínico que reviste mayor gravedad en la AI, con gran incidencia de IAM y mortalidad en etapa aguda, y su correcto reconocimiento debe llevar a adoptar actitudes terapéuticas agresivas. En la actualidad, la disponibilidad amplia de la cirugía de revascularización y de la angioplastia hace que este cuadro se vea con mucha menos frecuencia.

6) **Angina posIAM (APIA)**: se la define como aquella que se presenta luego de las 24 horas de evolución del IAM. Este cuadro clínico posee una complejidad y características distintivas



dentro de la AI, por lo que merecería un análisis mucho más amplio, fuera del alcance de esta monografía, en la que sólo delinearemos sus características principales. Nosotros lo definimos como el dolor anginoso que ocurre en reposo luego de las 24 horas iniciales del IAM, dividiéndolo en precoz (hasta los 30 días) y tardío (hasta los 3 meses). El cuadro más grave y habitual es el APIA precoz. Otros autores requieren la presencia de cambios en el ECG en la definición.

El APIA tiene características peculiares desde el punto de vista angiográfico, muy relacionado con el fisiopatológico.<sup>7</sup> Nuestro grupo describió varios patrones: a) necrosis más pequeña que el área amenazada por la arteria lesionada, con el vaso permeable; b) deterioro de la circulación colateral por obstrucción de la arteria de origen, comprometiendo el aporte en áreas distantes; c) lesiones significativas de otros vasos, y d) aneurisma ventricular izquierdo. Son clásicos los trabajos de Schuster y Bulkley<sup>34,35</sup> quienes agruparon a los pacientes en aquellos con isquemia en la zona del IAM y los que presentaban isquemia a distancia, encontrando en la mayoría enfermedad de múltiples vasos y una mortalidad mayor en los últimos (44% *versus* 15%). Nuestro grupo estudió 20 pacientes.<sup>6</sup> La enfermedad de 2 y 3 vasos fue predominante (95%) junto con el ventriculograma anormal (80%). Después de 34 meses de seguimiento, la mortalidad fue del 40% y la incidencia de IAM del 10%. Sólo el 15% se encontraba asintomático. Otros estudios demuestran en general una alta probabilidad de sufrir eventos mayores, constituyendo éste uno de los grupos de más alto riesgo dentro de la AI. Los pacientes de menor riesgo son aquellos con pocos antecedentes anginosos previos al IAM (pacientes "sin tiempo"), con episodios aislados de APIA en el mismo territorio del infarto previo, sin cambios en el ECG y que responden de manera satisfactoria al tratamiento antianginoso.

7) **Angina de Prinzmetal o angina variante (AV):** es definida como aquella que presenta supradesnivel del segmento ST transitorio durante los eventos anginosos. El mecanismo fisiopatológico involucrado a menudo es el vasoespasmo de los vasos epicárdicos, aunque ésta es sólo una visión parcial del espectro que presenta el cuadro. Conti<sup>36</sup> asigna prevalencia del mecanismo vasoespástico para aquellos pacientes que presentan arterias coronarias normales o lesiones no significativas, y al mecanismo trombótico instalado sobre una placa aterosclerótica complicada cuando el cuadro clínico se presenta en arte-

rias con lesiones fijas que ocasionan reducción marcada de la luz del vaso, habiendo un abanico intermedio donde ambos mecanismos pueden ser complementarios. Es de esperar que si la trombosis desempeña un papel fisiopatológico principal en la AI, en la mayoría de los casos de AV, ésta sea uno de los mecanismos responsables, producto de la lesión endotelial en las placas ateroscleróticas, asociado con mecanismos vasoespásticos, que pueden ser desencadenados por la liberación de sustancias plaquetarias (por ejemplo, tromboxano A<sub>2</sub>). Una de las características del cuadro es el mayor riesgo de IAM en aquellos sujetos con lesiones ateroscleróticas avanzadas (20% *versus* 10% con coronarias normales), y también una mayor mortalidad en el mismo grupo (12% *versus* 2% con coronarias normales).<sup>37</sup> La mayor parte de los eventos ocurre durante la etapa aguda (80-90%) y los que evolucionan bien durante este lapso tienen en general bajo riesgo en el seguimiento, tal vez relacionado con predominio de enfermedad de 1 vaso o coronarias normales (60-70%), menor edad y buena función ventricular. El pronóstico parece ser peor en aquellos con enfermedad coronaria significativa y en los que presentan episodios sincopales en relación con las crisis anginosas, vinculados con arritmia ventricular grave. Otro de los hechos destacables es la posibilidad de remisión de una buena proporción de los casos luego de pasar la etapa aguda. Waters<sup>38</sup> halló una incidencia de remisión del 45% al año en 100 pacientes con AV, definida como la ausencia de síntomas luego de 3 meses de discontinuar el tratamiento médico. Yasue<sup>39</sup> describió una sobrevida del 98, 97, 97 y 93% a 1, 3, 5 y 10 años, respectivamente, en un grupo de 245 pacientes con AV, hallando como predictores de IAM la extensión de la enfermedad coronaria y el supradesnivel simultáneo en cara anterior e inferior.

8) **Cambios electrocardiográficos en la angina inestable:** los cambios electrocardiográficos durante los eventos anginosos en la AI son básicamente tres: supradesnivel del segmento ST, infradesnivel del segmento ST y positivización de ondas T negativas. Desde el punto de vista fisiopatológico, el tipo de cambio obedece a alteraciones en la irrigación miocárdica diferentes. Durante los ataques de angina variante con supradesnivel del segmento ST se demostró mediante gammagrafía con talio 201<sup>40</sup> que se producía una reducción segmentaria y transmural del flujo sanguíneo miocárdico, que coincidía con la demostración angiográfica de oclusión total del vaso responsable de los cambios en el

ECG.<sup>41</sup> Parodi<sup>42</sup> analizó 14 pacientes con infradesnivel del segmento ST y 7 seudonormalización, realizando perfusión con talio durante los episodios de dolor precordial. Halló que los pacientes que tenían positividad de las ondas T negativas presentaban, al igual que aquellos con supradesnivel del segmento ST, isquemia transmural y buena correlación de las derivaciones afectadas con el vaso responsable. En cambio, en los individuos con infradesnivel, la perfusión tuvo límites poco definidos debido a isquemia subendocárdica, además de lesiones coronarias graves.

Yasue<sup>43</sup> estudió los hallazgos angiográficos en 54 pacientes con angina inducida o espontánea, comparando los episodios de supra e infradesnivel del segmento ST. Encontró que el 76% de los pacientes con supradesnivel tenía oclusión total de los vasos y otro 21% oclusión subtotal, mientras que aquellos con infradesnivel del segmento ST presentaban suboclusión (31%), estrechamiento difuso de un vaso epicárdico (35%) y oclusión total del vaso (11%), pero recibiendo abundante circulación colateral. También se vio en las oclusiones totales de vasos epicárdicos poco desarrollados o ramas pequeñas. Los pacientes con supradesnivel del segmento ST tenían menos circulación colateral (6% *versus* 50%;  $p < 0,001$ ). En definitiva, tanto el supradesnivel del segmento ST, como la positividad de las ondas T negativas implican isquemia transmural, mientras que el infradesnivel se relaciona con la isquemia del subendocardio.

En cuanto al significado pronóstico del ECG en la AI, ya hemos visto que los pacientes con ECG normal y que no presentan alteraciones transitorias tienen en general buen pronóstico durante la etapa aguda y en el seguimiento. Las alteraciones del segmento ST-T intradolor implican mayor riesgo de sufrir IAM o muerte, como ya fuera notado por Gazes,<sup>12</sup> Olson<sup>44</sup> y Norlander.<sup>45</sup> Varios estudios han comparado el significado pronóstico del supra y el infradesnivel del segmento ST. Papapietro<sup>46</sup> estudió 97 casos con AI, hallando que la magnitud del cambio electrocardiográfico tenía buena correlación con la extensión de la enfermedad coronaria. Así, los pacientes con enfermedad de 3 vasos tenían una magnitud de cambio del segmento ST de  $2,2 \pm 0,4$  mm, comparado con los sujetos con enfermedad de 1 vaso ( $1,4 \pm 0,1$  mm) o de 2 vasos ( $1,5 \pm 0,1$  mm). Es de destacar que no se incluyeron en el análisis los pacientes con enfermedad de tronco o coronarias normales y hubo predominio de lesión de 1 y 2 vasos. En un estudio prospectivo de 46 pacientes con

AI, Sclarovsky<sup>47</sup> los dividió en 2 grupos según el cambio del ECG intradolor: grupo A, con infradesnivel del segmento ST. Todos los pacientes tuvieron infradesnivel en V4 y V5 y ninguno en V1. Grupo B: supradesnivel del segmento ST, con predominio en las derivaciones V2 y V3. Este último grupo involucró individuos más jóvenes (55 *versus* 61 años), con predominio de enfermedad de 1 vaso (70%). En el grupo A el 38% presentó enfermedad de tronco en la angiografía y 31% equivalente de tronco (obstrucciones proximales de la descendente anterior y la circunfleja), comparado con 5%, y 5% para ambos hallazgos en el grupo B ( $p = 0,02$ ).

En otro estudio complementario, los mismos autores<sup>48</sup> evaluaron en forma retrospectiva 32 casos con AI que desarrollaron IAM durante la hospitalización. Encontraron que aquellos con infradesnivel del segmento ST en el ECG tenían mayor edad y una mortalidad elevada al evolucionar al infarto (77%). Las causas de muerte fueron: disociación electromecánica y shock cardiogénico. La autopsia realizada en 4 sujetos reveló obstrucción total del tronco de la coronaria izquierda. Además 9 de 13 pacientes estaban en la clase D de la clasificación de Killip y todos evolucionaron con IAM subendocárdico. Los que ingresaron con supradesnivel del segmento ST estaban en su mayoría en clase A de Killip (79%) cuando evolucionaron al IAM. Sólo 1 de 19 murió (5%), y todos desarrollaron IAM transmural. La presencia de angina previa fue más frecuente en los pacientes que presentaron infradesnivel del segmento ST (77% *versus* 11%).

De Servi<sup>49</sup> comparó 219 pacientes con elevación del segmento ST o seudonormalización (grupo I) *versus* 220 con depresión del segmento ST (grupo II). Este último grupo tuvo mayor frecuencia de hipertensión arterial, diabetes, infarto previo (99% *versus* 17%), angina estable y AP como motivo de internación (82% *versus* 29%). En el grupo I el cuadro clínico predominante fue la ARC. La presencia de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o bloqueo AV de tercer grado fue más común en los pacientes del grupo I durante los eventos anginosos. El grupo II tuvo mayor derivación a cirugía para el control de los síntomas. Durante el seguimiento, los pacientes del grupo I manifestaron mejor evolución. Severi<sup>22</sup> encontró en un seguimiento a 10 años de enfermos con AI que aquellos con supradesnivel del segmento ST o cambios de la onda T presentaban mejor sobrevida que los que tenían infradesnivel del segmento ST en el ECG con dolor (82% y 92% *versus* 70% respec-

tivamente;  $p < 0,05$ ). Plotnick<sup>50</sup> analizó los indicadores clínicos para la detección de la enfermedad de tronco y encontró que la AP, los cambios concordantes del segmento ST en cara anterior e inferior con infradesnivel y la calcificación radioscópica del tronco fueron los predictores más importantes para padecer esta enfermedad, aunque son de aplicación clínica limitada debido a su baja sensibilidad y valor predictivo.

En resumen, los casos con AI y supradesnivel del segmento ST en el ECG son más jóvenes, tienen mayor frecuencia de ARC como cuadro de presentación, buena función ventricular, mayor riesgo de IAM durante la etapa hospitalaria, pero bajo riesgo en el seguimiento, con escasa mortalidad. Predomina la enfermedad de 1 vaso. En cambio, los individuos con infradesnivel del segmento ST son de mayor edad, con AP como cuadro clínico más probable, mayor incidencia de angina crónica, infarto previo y deterioro de la función ventricular. Tienen riesgo de mortalidad en la etapa aguda que se mantiene durante el seguimiento, además de predominio de 3 vasos y tronco de la coronaria izquierda. La angina refractaria y la derivación a cirugía de bypass es más corriente en este grupo.

9) **Angina refractaria al tratamiento médico:** la angina refractaria que persiste a pesar del tratamiento médico es, en la mayoría de los trabajos de evaluación de riesgo en la AI, uno de los principales predictores de mala evolución intrahospitalaria y en el seguimiento. Gazes<sup>12</sup> encontró que los pacientes con dolor intrahospitalario persistente e historia de angina previa positivos, y cambios en el segmento ST-T intradolor, constituían un subgrupo de alto riesgo, con una sobrevida anual de sólo el 57%, comparado con el 82% en el grupo de bajo riesgo. En otro estudio, Olson<sup>44</sup> halló en los pacientes con angina persistente, ECG isquémico y pirofosfato positivo una mortalidad al año del 58%. Mulcahy,<sup>23</sup> en un trabajo ya citado de historia natural de AI, describió al dolor persistente intrahospitalario como predictor de evolución desfavorable para eventos mayores. En los sujetos con angina refractaria al tratamiento médico se indica la revascularización de urgencia debido a la alta frecuencia de eventos intrahospitalarios y durante el seguimiento. Es de notar la reducción importante en la incidencia de angina refractaria con la introducción de la heparina.

10) **Otros indicadores de riesgo:** otros factores que indican mayor riesgo clínico en la AI son: deterioro de la función ventricular, antecedentes de infarto previo (íntimamente relaciona-

do con el primero, ya que los pacientes con AI e IAM previo tienen en su gran mayoría deterioro de la función ventricular izquierda), enfermedad de 3 vasos y del tronco de la coronaria izquierda. Waters<sup>51</sup> describió mala evolución de los sujetos internados con AI y antecedentes de cirugía de revascularización. La causa del mal pronóstico fue la imposibilidad de revascularización completa en la mayoría de los casos, que ya fue descrita como factor de mala evolución en el seguimiento de pacientes sometidos a cirugía.

#### PAPEL DE LOS ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS EN LA EVALUACION DE LOS PACIENTES CON ANGINA INESTABLE

A) **Prueba ergométrica graduada (PEG):** en alguna oportunidad, luego del surgimiento de la cirugía de revascularización, se pensó que los pacientes con AI (entidad que presentaba un riesgo elevado de IAM y muerte) debían ser sometidos a cinecoronariografía de urgencia y tratamiento quirúrgico. Sin embargo, los estudios randomizados de cirugía en la AI no demostraron que esta estrategia agresiva aplicada globalmente al total de los pacientes prevenga la mortalidad o el IAM. De allí que la evaluación funcional no invasiva sea otro pilar fundamental en la determinación de grupos clínicos con riesgo incrementado.

En los comienzos se decía que la ergometría estaba contraindicada en la AI debido a la posibilidad de desencadenar infarto por el ejercicio. El primer estudio que desmintió este axioma fue el de Nixon en 1980.<sup>52</sup> Estudió 61 pacientes consecutivos, 42 de los cuales recibieron propranolol en el momento de la prueba (realizada luego de 1 semana sin síntomas). Ningún paciente tuvo recurrencia de angina o IAM precipitados por el estudio. La PEG fue positiva (por angina y/o infradesnivel del segmento ST  $\geq 1$  mm) en el 56%. Los cambios electrocardiográficos inducidos por el ejercicio predijeron la recurrencia de AI luego del alta hospitalaria.

Butman<sup>53</sup> evaluó 125 pacientes en forma precoz luego de la estabilización del cuadro clínico (con un período asintomático mínimo de 3 días). Las PEG no tuvieron complicaciones. La prueba positiva se observó en 60 casos (48%). Al año, el 87% de estos pacientes tuvo evolución clínica desfavorable (angina CF III-IV, cirugía, IAM o mortalidad globalmente considerados), *versus* el 29% con prueba negativa ( $p < 0,001$ ). El 100% de los que presentaron angina e infradesnivel en

la ergometría tuvo evolución desfavorable. La angina también fue un excelente predictor de síntomas incapacitantes (angor CF III-IV). En un estudio complementario, el mismo autor<sup>54</sup> comparó los resultados de la prueba de esfuerzo con los hallazgos del estudio hemodinámico en 78 pacientes con AI. Todos se hallaban bajo los efectos de tratamiento médico y el seguimiento fue de 1 año. El 46% presentó pruebas positivas. El 92% de los pacientes con pruebas positivas tuvo enfermedad de múltiples vasos en la angiografía, comparado con el 43% cuando la PEG fue negativa ( $p < 0,001$ ). El 83% de aquellos con prueba positiva tuvo evolución desfavorable (igual definición que en el trabajo precedente), *versus* el 33% con pruebas negativas. La sensibilidad (S) de la PEG para detectar enfermedad de múltiples vasos fue del 65%, la especificidad (E) del 89%, el valor predictivo positivo (VP+) del 92% y el valor predictivo negativo (VP-) del 57%. Al analizar el subgrupo con enfermedad de múltiples vasos y PEG +, se observó que el 91% tuvo evolución desfavorable. Por el contrario, la evolución fue favorable con PEG negativa y compromiso anatómico de 1 vaso en el 96% de los casos.

Swahn<sup>55</sup> estudió el valor pronóstico de la PEG prealta en 400 pacientes con ARC (48%), AP (26%) y los restantes con IAM no Q (por definición correspondían a IAM tipo T). La PEG se realizó al segundo o tercer día desde el inicio del cuadro y al séptimo día de evolución del IAM no Q. Cuando el infradesnivel del segmento ST era mayor de 1 mm, acompañado de angina y un doble producto (ITT) menor de 13.500, el 40% presentó IAM, muerte o derivación a cirugía. Estos eventos en pacientes sin aquellas características se observaron sólo en un 2,5%. El IAM ocurrió en el 10% de los sujetos con PEG de alto riesgo y en el 2% de aquellos con ergometría sin esas condiciones. Los predisponentes para tener una PEG+ prealta fueron: edad mayor de 55 años, ECG patológico de ingreso con cuadro clínico de AP. Un hecho destacable es la diferencia que las variables clínicas, electrocardiográficas y ergométricas tienen según el sexo, como predictores de enfermedad coronaria significativa. El 100% de los hombres con AP e infradesnivel del segmento ST intradolor tenían enfermedad coronaria. En las mujeres con estos mismos datos, sólo se observó coronariopatía en el 50% de los casos.

Severi,<sup>56</sup> en un grupo de 374 pacientes, analizó la sobrevida según la información obtenida por el ECG basal y durante el ejercicio. El seguimiento fue de 8 años. Los pacientes con ECG

y PEG normales tuvieron una sobrevida del 100%. Con el ECG- y PEG+ la sobrevida fue del 97%, con ECG patológico y PEG- sobrevivió el 88% y con ECG patológico y PEG+ la sobrevida a 8 años fue del 71%. Estos elementos sencillos y de fácil acceso permitieron discriminar los pacientes con excelente pronóstico evitando, entre otras cosas, la realización de CCG. En fecha reciente nuestro grupo<sup>57</sup> evaluó 104 pacientes con AI mediante PEG antes del alta hospitalaria. El 30% de las pruebas fueron positivas (por angor y/o infradesnivel del segmento ST  $\geq 1$  mm), 58% insuficientes y 12% negativas. El valor pronóstico del método para la aparición de angina CF III-IV fue: S 61%, E 79%, VP+ 45% y VP- 88% ( $p < 0,005$ ). El valor pronóstico de las pruebas insuficientes fue similar al de las negativas. El ITT fue menor en los individuos con evolución desfavorable:  $14.794 \pm 2.945$  *versus*  $19.718 \pm 7.533$  ( $p < 0,05$ ).

En definitiva, la ergometría agrega valor pronóstico adicional en los pacientes con AI, siendo un predictor útil para la aparición de eventos durante el seguimiento y compromiso angiográfico de múltiples vasos. El resultado negativo implica un pronóstico favorable.

**B) Monitoreo por Holter. Papel de la isquemia silente (IS):** en la enfermedad coronaria los episodios isquémicos pueden estar acompañados por dolor anginoso o ser asintomáticos (silentes). En los últimos años surgió el concepto de carga isquémica total (*total ischemic burden*) como método evaluativo del pronóstico en los pacientes con coronariopatía. Esta carga o monto isquémico total incluye los episodios sintomáticos y silentes, así como la duración total de los mismos.<sup>58,59</sup> Se ha postulado que los pacientes que presentan isquemia silente están expuestos a mayor riesgo, debido a que el déficit de alarma anginosa impide la detención del mecanismo desencadenante de la isquemia, como ocurre con los sujetos que presentan síntomas. Para la detección del número, características y duración total de los episodios isquémicos se utiliza el registro Holter.

Johnson<sup>60</sup> incluyó 92 pacientes con diagnóstico de AI para monitoreo electrocardiográfico con Holter desde el inicio de la internación (grabación promedio de 27 horas). El 77% no tuvo alteraciones del segmento ST durante el monitoreo. Este grupo tuvo predominio de enfermedad de 0 a 1 vaso (+ del 60%), con derivación a cirugía por enfermedad de tronco o angina refractaria del 18%. A los 3 meses el 83% presentaba buena evolución (sin IAM, muerte o angina CF III-IV). El 23% restante tuvo cambios

del segmento ST-T en el Holter. En estos casos se observó una incidencia de lesión de tronco o 3 vasos del 75% ( $p < 0,001$ ). El 13% mostró evidencias de vasoespasmo. En este grupo, el 57% fue derivado a cirugía por enfermedad de tronco o angina refractaria; 12 pacientes no se operaron: 4 por angina variante que evolucionaron sin síntomas con el tratamiento con bloqueantes cálcicos. De los 8 restantes, la mayoría presentó mala evolución clínica (1 muerte, 3 IAM y 3 angina CF III-IV). También hallaron taquicardia ventricular en 5 casos durante el monitoreo: todos tenían enfermedad de 3 vasos, 1 murió y 2 sufrieron IAM.

Gottlieb<sup>61</sup> analizó el significado de la IS en 70 pacientes con AI mediante monitoreo Holter, con seguimiento inicial de 1 mes. El Holter se colocó en el momento de ingreso; 37 tuvieron IS (grupo I) y 33 no (grupo II). En el grupo I predominaron los episodios silentes (90%) y la duración promedio de los mismos fue de 20 minutos. Al mes hubo 10% de incidencia de infarto y 18% fue a cirugía por síntomas recurrentes. Pertenecían al grupo I 6 de los 7 pacientes con IAM y 10 de los 13 derivados a cirugía ( $p < 0,002$ ). Aquellos con IS de más de 60 minutos/24 horas tuvieron peor pronóstico. La IS en el Holter fue el predictor más poderoso de IAM y recurrencia de los síntomas en las primeras 48 horas. La fracción de eyección promedio fue más baja en el grupo I, quizás por miocardio atontado. En una publicación posterior<sup>62</sup> los mismos autores revelaron el seguimiento a 2 años de estos pacientes. Hubo 10 IAM (2 fatales) en el grupo I, comparado con 1 no fatal en el II ( $p < 0,01$ ). La revascularización se llevó a cabo en 11 sujetos del grupo I y en 5 del grupo II ( $p < 0,05$ ).

Nademanee<sup>63</sup> estudió en forma prospectiva 49 pacientes con AI y monitoreo por Holter luego de la estabilización del cuadro con tratamiento médico y previo al alta. La evolución desfavorable a los 6 meses consistió en la muerte, el IAM o la revascularización por síntomas inaceptables. Se consideraron los cambios del segmento ST y de la onda T (seudonormalización o negativización). Se dividió a los pacientes en tres grupos: A (20 pacientes), sin isquemia en el Holter; B (11 casos), con isquemia menor a 60 minutos/24 horas, y C (18 enfermos), con isquemia mayor de 60 minutos/24 horas. Los pacientes del último grupo presentaron predominio de enfermedad de 3 vasos proximal o del tronco de la coronaria izquierda (10 casos) *versus* 2 del grupo B y 1 del grupo A. De los 18 del grupo C, 17 fueron derivados a cirugía o

sufrieron IAM. El grupo B presentó buena evolución en el 70% de los casos, mientras que el A lo hizo en el 95%.

Ninguno de los estudios mencionados discriminó si la IS pura, sin episodios sintomáticos asociados, tenía significado pronóstico adicional en los pacientes con AI. Por este motivo, en nuestro Servicio<sup>64</sup> se analizaron 45 sujetos internados con ARC (20 casos) o AP (25 enfermos), con cambios del ECG intradolor. Se registró Holter de 24 horas luego de 48 horas de tratamiento médico, excluyendo a aquellos con angina refractaria. Se consideró isquémico al desnivel del segmento ST  $\geq$  de 1 mm y de más de 1 minuto de duración, o a la inversión de la onda T con respecto a la basal. El 29% reveló isquemia en el Holter (13 pacientes): 2 junto con angina y 6 exclusivamente silentes. Hubo 7 eventos mayores (necesidad de revascularización o IAM) y 6 eventos menores (angina controlable). El 39% con Holter+ tuvo eventos mayores *versus* el 6% con Holter- ( $p < 0,01$ ). En cuanto a los eventos menores, la diferencia fue similar (31% *versus* 6%). Sin embargo, todos los pacientes con Holter+ y eventos mayores tuvieron episodios de angina. Por el contrario, ninguno con IS exclusiva presentó eventos mayores. Para estas situaciones el VP+ fue del 39% y el VP- del 94%. La duración de la carga isquémica total fue de  $237 \pm 186$ ,  $178 \pm 319$  y  $53 \pm 35$  minutos en pacientes con eventos mayores, menores y asintomáticos respectivamente ( $p < 0,05$  para eventos mayores *versus* asintomáticos). De estos hallazgos podría concluirse que la duración de la isquemia detectada por Holter se correlaciona con la evolución hospitalaria y que la presencia exclusiva de IS implica un buen pronóstico.

C) **Estudios radioisotópicos:** los estudios radioisotópicos en pacientes con AI han servido para comprender la fisiopatología y el pronóstico a largo plazo. Ya hemos mencionado que Parodi<sup>42</sup> realizó perfusión con talio en reposo durante los episodios isquémicos en pacientes con infradesnivel del segmento ST y seudonormalización de ondas T negativas, hallando defectos segmentarios de perfusión en los últimos y difusos en los primeros. En los defectos segmentarios se observaba coincidencia con las derivaciones del ECG comprometidas, mientras que en los difusos no podía correlacionarse. De esta manera se infirió que la seudonormalización correspondía a isquemia transmural, mientras que el infradesnivel del segmento ST se relacionaba más con el déficit de perfusión de las porciones subendocárdicas. Dentro del mis-

mo grupo los autores observaron reducción segmentaria de la perfusión durante los episodios espontáneos de angina variante.

Olson<sup>44</sup> realizó en 150 pacientes con AI estudios de captación de pirofosfato de tecnecio entre 1 y 4 días de ocurrido el evento isquémico, demostrando captación en el 33% de los casos, de características difusas, como se observa en el IAM subendocárdico, acompañada por lo general por cambios en el ECG y con negativización de la prueba realizada en el seguimiento en la mayoría de los casos (85%). La captación positiva fue el mejor predictor de mortalidad en el seguimiento, y aquellos enfermos con angina acompañada por cambios en el ECG y pirofosfato<sup>+</sup> tuvieron IAM o muerte en un elevado porcentaje durante el seguimiento, constituyendo el subgrupo de alto riesgo.

Lee<sup>65</sup> comparó la PEG y la perfusión con talio de reposo y esfuerzo en el diagnóstico de enfermedad coronaria en pacientes asintomáticos luego de episodios de angina de reposo. La PEG fue + en el 45%, insuficiente en el 45% y negativa en el 10% restante. La S fue del 52%, la E del 33%, con un VP<sup>+</sup> del 93% y un VP<sup>-</sup> del 67%. El talio tuvo una S mucho más alta (91%), con una E del 58%, un VP<sup>+</sup> del 91% y un VP<sup>-</sup> del 58%. Concluyen que el estudio de perfusión agrega información diagnóstica en individuos con PEG insuficiente.

En otros 67 pacientes<sup>66</sup> se llevaron a cabo PEG y talio luego de 4 días del evento agudo. En los sujetos con enfermedad de 1 vaso o coronarias normales las variables halladas en las pruebas funcionales fueron similares. Sin embargo, los pacientes con enfermedad de 3 vasos tuvieron menor duración del ejercicio, menor FC y TA máximas, además de mayor depresión del segmento ST ( $-1,5 \pm 1,4$  versus  $-0,5 \pm 1,2$  para 0, 1 o 2 vasos;  $p < 0,05$ ). También se observó un tamaño mayor del defecto de perfusión en la enfermedad de 2 y 3 vasos, comparado con 0 o 1 vaso. Los predictores de enfermedad de múltiples vasos fueron: presencia de angina, duración del esfuerzo menor a 6 minutos, infra-nivel del segmento ST  $> 1$  mm y más de 1 segmento con hiperfusión en el talio. Usando el análisis de regresión múltiple, el tamaño del defecto fue el mejor predictor de extensión de enfermedad coronaria.

Freeman<sup>67</sup> también analizó el valor predictivo de la perfusión de reposo para los eventos intrahospitalarios, encontrando defectos múltiples en la mayoría de los pacientes con IAM previo. El 87% de estos casos presentó enfermedad de 3 vasos. El estudio funcional se realizó 5 horas

después de los episodios de angina. El 21% tuvo hipoperfusión con placas no significativas, comparado con el 29% con lesiones significativas sin aspecto complicado y el 53% cuando el aspecto era complicado ( $p < 0,002$ ). En los individuos con IAM previo el talio + no pudo predecir eventos intrahospitalarios, pero sí en aquellos sin IAM previo (el 61% con muerte, IAM o derivación a cirugía tuvo talio + versus el 32% sin eventos).

Younis<sup>68</sup> realizó talio con dipiridamol en 77 pacientes con IAM y AI y algún impedimento para realizar ejercicio. Durante el año que duró el seguimiento, 10 enfermos tuvieron infarto o fallecieron; en todos los casos estuvo presente un defecto reversible en la prueba prealta. Los predictores más poderosos de eventos (IAM, muerte o angina CF III-IV) fueron el defecto reversible en el talio y la extensión de la enfermedad coronaria, determinados por el análisis de regresión múltiple. Cuando se analizaron infarto y muerte, los predictores más fuertes fueron la función del VI y la extensión de la coronariopatía. Un paciente con IAM previo murió a las 18 horas de la prueba con dipiridamol.

Brown<sup>69</sup> analizó el valor pronóstico del talio en la AI, aclarando que lo hacía en un grupo de bajo riesgo clínico, ya que se trataba de pacientes con estabilización clínica a quienes los médicos de cabecera decidieron no someterlos a revascularización. El seguimiento fue de 40 meses en 52 sujetos, y el talio de reposo y esfuerzo se realizó en la primera semana de hospitalización. Los eventos considerados para el seguimiento fueron muerte, infarto, AI recurrente y cirugía. Aquellos con redistribución tuvieron con mayor frecuencia IAM o muerte (26% versus 3%;  $p < 0,05$ ) y eventos considerados de manera global (70% versus 20% con estudio normal;  $p < 0,01$ ). Mediante el análisis multivariado, el número de segmentos con redistribución y la historia de infarto previo fueron los únicos predictores de eventos globales.

Por último, Hillert<sup>70</sup> halló que de 18 casos con redistribución positiva, 15 desarrollaron IAM o angina CF III-IV, y que en otros 17 con estudio normal, sólo 2 tuvieron estas complicaciones.

En conclusión, los estudios de perfusión en pacientes con AI ayudan a definir el tipo de isquemia según el cambio ECG (transmural o subendocárdico), pueden presentar redistribución aun en reposo, en general en sujetos con lesiones obstructivas graves o poniendo en evidencia trastornos dinámicos del flujo coro-

nario. También en los enfermos sin infarto previo la presencia de redistribución y el número de segmentos comprometidos es útil en la predicción de eventos en el seguimiento, apareciendo como un método útil en la evaluación funcional de los casos con AI, en forma similar a lo demostrado en otros contextos clínicos: ACE y posIAM.

## CONCLUSION

Como hemos visto, la AI es un conjunto pro-teiforme de cuadros clínicos y electrocardiográficos, lo que ha generado múltiples definiciones y clasificaciones. Estas tienen la utilidad de ayudar a entender la complejidad de este síndrome, lo que lleva al médico a adoptar diferentes conductas terapéuticas según la gravedad de cada paciente particular. Este acto de selección evita caer en los peligros de la homogeneización, que desemboca en frecuentes errores terapéuticos (por ejemplo, todos los pacientes con AI deben ser revascularizados..., o... todos deben ser manejados con tratamiento médico...). Otro hito importante es la mejoría sustancial en el pronóstico a corto y largo plazo, que se deduce de la revisión histórica de la enfermedad, quizás ocasionada por la internación sistemática en unidad coronaria, los nuevos recursos terapéuticos (en especial la aspirina y la heparina) y el uso racional de las estrategias de revascularización miocárdica (cirugía y angioplastia).

En cuanto a la evaluación del riesgo en la AI, en la etapa hospitalaria descansa en dos elementos primordiales: el cuadro clínico (antecedentes y respuesta al tratamiento médico) y el electrocardiograma (tipo de cuadro isquémico, número de derivaciones, etc.). Si el paciente evoluciona bien durante la internación, en el seguimiento extrahospitalario el estado anginoso y las pruebas funcionales serán determinantes a la hora de decidir el tipo de conducta terapéutica adecuada para cada uno.

## SUMMARY

Having analyzed a series of variables that included clinical presentation, history of angina, electrocardiographic abnormalities and response to medical treatment, we have defined each form of clinical presentation and their respective prognosis. Patients with ST-segment depression on electrocardiographic during chest pain have higher survival rates than those with ST-segment elevation (82% vs 70%). The patients having ST-segment elevation are usually younger, with new onset angina as the most frequent clinical presentation form. This group

has a greater risk for in-hospital acute myocardial infarction, and a low acute myocardial infarction incidence and mortality rates at follow-up. Those having ST-segment depression are usually older patients, and in most cases present clinically as progressive angina. A history of chronic stable angina and acute myocardial infarction are frequently present. They have higher in-hospital and follow-up mortality rates.

## BIBLIOGRAFIA

- Conti R, Brawley R, Griffith L et al: Unstable angina: Morbidity and mortality in 57 consecutive patients evaluated angiographically. *Am J Cardiol* 1973; 32: 745.
- Parisi A et al: Medical compared with surgical management of unstable angina. Five year mortality and morbidity in VA study. *Circulation* 1989; 8: 1176.
- Maseri A et al: Pathogenetic classifications of unstable angina as a guideline to individual patient management and prognosis. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl 4C): 48.
- Theroux P et al: A pathophysiologic basis for the clinical classification and management of unstable angina. *Circulation* 1987; 75 (Suppl V): V-103.
- Braunwald E: Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410.
- Bertolasi C et al: Clinical spectrum of "unstable angina". *Clin Cardiol* 1979; 2: 113.
- Battle, Bertolasi C: Cardiopatía isquémica. Editorial Inter-Médica, Buenos Aires, 1974.
- Beamish R, Storrie V: Impending myocardial infarction: recognition and management. *Circulation* 1960; 21: 1107.
- Levy H: The natural history of changing patterns of angina pectoris. *Ann Int Med* 1956; 44: 1123.
- Wood P: Acute and subacute coronary insufficiency. *Br Med J* 1961; 1: 1179.
- Vakil R: Preinfarction syndrome. Management and follow-up. *Am J Cardiol* 1964; 14: 55.
- Gazes P, Mobley E, Faris H et al: Preinfarctional (unstable) angina. A prospective study. Ten years follow-up. *Circulation* 1973; 48: 331.
- Duncan B et al: Prognosis of new and worsening angina pectoris. *Br Med J* 1976; 1: 981.
- Bertolasi C et al: Natural history of unstable angina with medical or surgical therapy. *Chest* 1976; 70: 596.
- Unstable angina pectoris. National cooperative study group to compare surgical and medical therapy. II: In-hospital experience and initial follow-up results in patients with one, two or three vessel disease. *Am J Cardiol* 1978; 42: 839.
- Mulcahy R, Daly L, Graham I et al: Unstable angina. Natural history and determinants of prognosis. *Am J Cardiol* 1981; 48: 525.
- Lewis H Jr, Davis J, Archibald D et al: Protective effects of aspirin against AMI and death in man with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; 309: 396.
- Cairns J, Gent M, Singer J et al: Aspirin, sulfapyrazone or both in unstable angina. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369.
- Theroux P, Ouimet H, Mc Cans J et al: Aspirin heparin or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105.
- Cairns J et al: Unstable angina pectoris. *Am Heart J* 1976; 92: 373.
- Smitherman T: South Western Internal Medicine Conference: Unstable Angina Pectoris: The first half century: natural history, pathophysiology, and treatment. *Am J Med Sci* 1986; 292: 395.
- Severi S et al: Long-term prognosis of transient acute myocardial ischemia at rest. *Am J Cardiol* 1989; 64: 889.
- Mulcahy R, Awadhi A, de Buitelcor M et al: Natural history

- and prognosis of unstable angina. *Am Heart J* 1985; 109: 753.
24. Parisi et al: Medical compared with surgical management of unstable angina. *Circulation* 1989; 80: 1176.
  25. Wilcox R et al: Prognosis of patients with "chest pain? cause". *Br Med J* 1981; 282: 431.
  26. Wilcox I et al: Risk of adverse outcome in patients admitted to the coronary care unit with suspected unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989; 64: 845.
  27. Bertolasi C: *Cardiología clínica*, Tomo 3. Editorial Inter-Médica, Buenos Aires, 1987.
  28. Victor M: Unstable angina pectoris of new onset: A prospective clinical and arteriographic study of 75 patients. *Am J Cardiol* 1981; 47: 228.
  29. Roberts K et al: The prognosis for patients of with new onset angina who have undergone cardiac catheterization. *Circulation* 1983; 68: 970.
  30. Haines D, Raabe D, Gundel W et al: Anatomic and prognostic significance of new T-wave inversion in unstable angina. *Am J Cardiol* 1983; 52: 14.
  31. Granborg et al: Diagnostic and prognostic implications of transient isolated negative T-waves in suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986; 57: 203.
  32. Vakil R: Intermediate coronary syndrome. *Circulation* 1961; 24: 557.
  33. Fischl S: The intermediate coronary syndrome. *N Engl J Med* 1973; 288: 1193.
  34. Schuster, Bulkley: Early post-infarction angina: ischemia at a distance and ischemia in the infarct zone. *N Engl J Med* 1981; 305: 1101.
  35. Schuster, Bulkley: Ischemia at a distance after AMI: a cause of early postinfarction angina. *Circulation* 1980; 62: 509.
  36. Conti R: Coronary artery vasoconstriction. *Curr op in Cardiol* 1988; 3: 468.
  37. Large vessel coronary vasospasm: diagnosis, natural history and treatment. *Am J Cardiol* 1985; 55: 41B.
  38. Waters D et al: Spontaneous remission is a frequent outcome of variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 195.
  39. Yasue H et al: Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1978; 1: 78.
  40. Maseri A et al: Transient transmural reduction of myocardial blood flow, demonstrated by thallium 201 scintigraphy, as a cause of variant angina. *Circulation* 1978; 54: 280.
  41. Maseri a et al: Variant angina: one aspect of a continuous of vasospastic myocardial ischemia. *Circulation* 1978; 54: 280.
  42. Parodi O et al: Transient reduction of regional myocardial perfusion during angina at rest with ST segment depression or normalization of negative T waves. *Circulation* 1981; 63: 1238.
  43. Yasue H, Omote S, Takizawa A et al: Comparison of coronary arteriographic findings during angina pectoris associated with ST elevation or depression. *Circulation* 1981; 63: 1238.
  44. Olson H et al: The high-risk angina patient. *Circulation* 1981; 64: 674.
  45. Norlander R et al: Patients treated in a coronary care unit without acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1979; 41: 647.
  46. Papapietro S, Niess G, Paine T et al: Transient electrocardiographic changes in patients with unstable angina: relation to coronary arterial anatomy. *Am J Cardiol* 1980; 46: 28.
  47. Sclarovsky S, Davidson E, Strasberg B et al: 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.
  48. Sclarovsky S, Davidson E, Lewin R et al: Unstable angina pectoris evolving to acute myocardial infarction: significance of electrocardiographic changes during chest pain. *Am Heart J* 1986; 112: 459.
  49. De Servi S et al: Clinical and angiographic findings in angina at rest. *Am Heart J* 1986; 111: 6.
  50. Plotnick G et al: Clinical indicators of left main coronary artery disease in unstable angina. *Ann Int Med* 1989; 91: 149.
  51. Waters D et al: Previous coronary artery bypass grafting as an adverse prognostic factor in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1986; 58: 465.
  52. Nixon J, Hillert M, Shapiro W et al: Submaximal exercise test after unstable angina. *Am Heart J* 1980; 99: 772.
  53. Butman S, Olson H, Gardin J et al: Submaximal exercise testing after stabilization of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 667.
  54. Butman S, Olson H, Butman L et al: Early exercise testing after stabilization of unstable angina: correlation with coronary angiographic findings and subsequent cardiac events. *Am Heart J* 1986; 111: 11.
  55. Swahn E, Areskog M, Wallentin L et al: Predictive importance of clinical findings and a predischarge exercise in patients with suspected unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59: 208.
  56. Severi S et al: The basal electrocardiogram and the exercise stress test in assessing prognosis in patients with unstable angina. *Eur Heart J* 1988; 9: 441.
  57. Piombo A, Bekier D, Bertolasi C: Valor pronóstico de la prueba de esfuerzo en la angina inestable. *Rev Arg Cardiol (abstract)* 1991; 59: 362.
  58. Hammill S: Symposium of myocardial ischemia. Part II: Silent myocardial ischemia. *Mayo Clin Proceed* 1990; 65: 374.
  59. Maseri A: A symposium: the concept of the total ischemic burden. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1C-38C.
  60. Johnson S: Continuous electrocardiographic monitoring in patients with unstable angina pectoris: identification of high-risk subgroup with severe coronary disease, variant angina, and of impaired early prognosis. *Am Heart J* 1982; 103: 4.
  61. Gottlieb S et al: Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986; 314: 1214.
  62. Gottlieb S et al: Silent ischemia predicts infarction and death during 2 year follow-up of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 756.
  63. Nademanee K et al: Prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1.
  64. Piombo A: Valor pronóstico de la isquemia detectada por Holter en la angina inestable. *Rev Arg Cardiol* 1990; 58: 146.
  65. Lee R et al: Thallium scintigraphy in patients with angina at rest. *Br Heart J* 1988; 59: 517.
  66. Freeman M et al: Usefulness of exercise electrocardiography and thallium scintigraphy in unstable angina pectoris in predicting the extent and severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1164.
  67. Freeman M et al: Role of resting thallium-201 perfusion in predicting coronary anatomy, left ventricular wall motion, and hospital outcome in unstable angina pectoris. *Am Heart J* 1989; 117: 306.
  68. Younis L et al: Prognostic value of intravenous dipyridamole thallium scintigraphy after an acute myocardial ischemic event. *Am J Cardiol* 1989; 64: 161.
  69. Brown K et al: Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1053.
  70. Hillert M et al: Thallium-201 perfusion imaging after the treatment of unstable angina pectoris: relationship to clinical outcome. *West J Med* 1986; 145: 335.