

# Temas de actualidad

## Isquemia miocárdica silente. Su naturaleza y su trascendencia clínica

**JORGE LERMAN, JOSE TORREGUITAR, ROBERTO PEIDRO, LUIS D. SUAREZ**

División Cardiología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad Nacional de Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 6/88. Aceptado: 10/88

*Dirección para separatas:* División Cardiología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, (1120) Buenos Aires, Argentina

La angina de pecho, el infarto de miocardio y la muerte súbita son los tres eventos mayores que hacen manifiesta la existencia clínica y epidemiológica de la cardiopatía isquémica. Son las tres facetas de la cardiopatía isquémica "sintomática" y cuyo conocimiento comenzó hace más de doscientos años.<sup>1</sup> Sin embargo, la introducción de las recientes técnicas no invasivas de diagnóstico, básicamente la ergometría, el Holter y la cámara gamma, aplicadas en gran escala, ha demostrado que existen otras formas clínicas de la enfermedad, que son totalmente "asintomáticas". Como en estos casos no existe la demanda del paciente, su reconocimiento se puede efectuar únicamente durante controles rutinarios de salud o si se emprende una tarea de búsqueda entre la población general, o entre aquella que presenta más riesgo de padecer la enfermedad.

Se pueden reconocer cuatro categorías de pacientes con enfermedad coronaria asintomática:

1) Pacientes con estenosis coronarias sin ninguna evidencia subjetiva ni objetiva de isquemia. En estos individuos, la enfermedad probablemente nunca podrá ser detectada en vida, pero se conoce de la existencia de los mismos por autopsias hechas a pacientes que han fallecido de cualquiera otra causa, y por estudios sistemáticos practicados en las arterias coronarias de soldados fallecidos en las guerras de Corea y Vietnam.<sup>2</sup>

2) Pacientes que sufrieron un infarto de miocardio y quedaron asintomáticos y sin ninguna evidencia objetiva de isquemia. Tanto en este grupo como en el anterior no existe isquemia clínicamente demostrable y por lo tanto no serán objeto de esta discusión. Simplemente se los presenta para completar el espectro de la

cardiopatía isquémica asintomática.

3) Pacientes asintomáticos, sin historia de cardiopatía, pero con evidencias objetivas de isquemia demostrables con las técnicas no invasivas.

4) Pacientes que sufrieron un infarto de miocardio y quedaron asintomáticos, pero con evidencias objetivas de isquemia demostrables con las técnicas no invasivas.

Las dos últimas categorías corresponden a los verdaderos casos de isquemia silente (IS), es decir, a la presencia de elementos objetivos de isquemia en ausencia de síntomas, sea angina de pecho típica o sus equivalentes. Cohn incluye un tercer tipo de IS, compuesto por los pacientes con isquemia sintomática (anginosos), que además tienen episodios de IS durante el ejercicio demostrables por la ergometría, o durante la vida diaria demostrables por el Holter.<sup>3</sup> Este grupo debería ser incluido en la categoría de los pacientes sintomáticos, pues su manejo es homólogo al de ellos. Son simplemente pacientes anginosos, que además tienen episodios silentes. Según recientes experiencias, esta asociación significaría un agravamiento en el pronóstico de los pacientes con angina inestable.<sup>4 5</sup> También se podría incluir otra categoría compuesta por pacientes con historia de angina, asintomáticos en la actualidad, pero con IS, cuyo pronóstico sería similar al de los infartados asintomáticos.<sup>6</sup>

La IS representa actualmente uno de los temas que despierta más interés y controversia en nuestra especialidad, tanto desde el punto de vista fisiológico, como clínico y epidemiológico. Esto queda demostrado en la gran cantidad de publicaciones que aparecen continuamente al respecto, incluyendo un considerable número de revisiones<sup>7-11</sup> y simposios.<sup>12-16</sup>

## PREVALENCIA

Cuando se practican ergometrías de rutina en una población asintomática sana, la prevalencia de cambios isquémicos del segmento ST varía entre 2% y 12%,<sup>17-25</sup> dependiendo del tipo de pacientes estudiados, en lo que se refiere a la frecuencia de factores de riesgo coronario que existan entre los mismos. Así, McHenry<sup>23</sup> encontró un 2,5% en individuos aparentemente sanos del Departamento de Policía del Estado de Indiana; mientras que entre individuos con factores de riesgo, como los incluidos en el estudio MRFIT, la frecuencia de desnivel del segmento ST en la ergometría fue de 12%.<sup>25</sup> Sin embargo, sabemos que dentro de los individuos asintomáticos sanos que tienen el desnivel del segmento ST en la ergometría, existe un número de falsos positivos para cardiopatía isquémica que oscila entre el 30%<sup>26</sup> y el 60%,<sup>27</sup> que depende del tipo de población estudiada, en lo que se refiere a la "carga bayesiana" (posibilidad "pre-test" de padecer la enfermedad). Con estos datos, Cohn calcula que en los EE.UU. un 4% de la población masculina mayor de 40 años padece IS, lo que representa entre uno y dos millones de personas.<sup>28</sup>

En los pacientes que han padecido un infarto de miocardio, es más fácil inferir la prevalencia de la IS, debido a que está muy difundida la práctica de ergometría sistemática entre estos individuos. De acuerdo con estos estudios, se puede concluir que de un 15% a un 20% de los pacientes con infarto muestran IS en una ergometría antes del alta hospitalaria.<sup>29</sup> Según Cohn, esto representaría una incidencia de unos 50.000 pacientes por año.<sup>3</sup>

Con estos datos, se concluye que la población portadora de IS está compuesta por varios millones de personas en los EE.UU.; y extrapolando las cifras a nuestro país, podemos presumir que debe contarse en centenas de miles, lo que representa un real problema de salud pública.

## COMO SE DETECTA

### *Ergometría*

La ergometría es el método por excelencia para el diagnóstico de la isquemia miocárdica, tanto en lo que se refiere a la confirmación de la naturaleza de los síntomas torácicos poco claros, cuanto a la detección de la enfermedad en el universo asintomático, ya sea en la población general como en grupos seleccionados por su alto riesgo de padecer cardiopatía isquémica.

Si bien sus resultados no son absolutos, como ocurre con todo método de diagnóstico, la

ergometría reúne ciertas cualidades que la categorizan como el método de primera elección en el diagnóstico de la IS. Ellas son su sencillez de operación, infraestructura poco sofisticada, bajo costo, inocuidad y confiabilidad y reproducibilidad de su interpretación.

Sin embargo se ha cuestionado la frecuencia de resultados falsos positivos.<sup>30</sup> Esto ocurre porque hay otras condiciones que pueden modificar el balance entre el aporte y el consumo de oxígeno en el miocardio y provocar desnivel del segmento ST, como valvulopatías, miocardiopatías o hipertensión arterial, trastornos de conducción como bloqueos de rama o síndromes de preexcitación, o causas extracardíacas, como anemia o alteraciones electrolíticas. Finalmente, existen casos en los que el desnivel del segmento ST ocurre por causas desconocidas, y son llamados falsos positivos. Es posible reducir la frecuencia de falsos positivos si se tienen en cuenta otras variables ergométricas como la morfología, precocidad, profundidad y persistencia del desnivel del segmento ST,<sup>31</sup> la capacidad funcional,<sup>32</sup> la frecuencia cardíaca a la que aparece dicho desnivel<sup>33</sup> o la progresión de la presión arterial.<sup>34</sup> Por otra parte, la frecuencia de falsos positivos es tanto menor cuanto mayor sea la prevalencia de la cardiopatía isquémica en la población a la que pertenece el paciente. Así, el desnivel del segmento ST es un excelente indicador de IS en un varón mayor de 40 años con uno o más factores de riesgo coronario. En cambio, es muy cuestionable su valor diagnóstico en gente joven y en mujeres.

En pacientes asintomáticos es muy difícil establecer el valor diagnóstico del desnivel del segmento ST en lo que se refiere a presencia de lesiones angiográficas, debido a que no es fácil practicar cinecoronariografía en forma sistemática a un grupo de individuos sin síntomas. Analizando los escasos estudios que se han publicado en este sentido, Froelicher encontró 31% de lesiones coronarias significativas en 111 pilotos de la Fuerza Aérea de los EE.UU.;<sup>35</sup> Borer, 37% en 11 individuos con hiperlipidemia;<sup>36</sup> y Erikssen 64% en 105 empleados públicos de Oslo.<sup>26</sup> En cambio son numerosos los estudios que investigaron el valor predictivo de cardiopatía isquémica, siguiendo durante años a pacientes con y sin desnivel del segmento ST y estableciendo la incidencia comparativa de eventos coronarios. Bruce encontró 13 veces más eventos en los individuos que tuvieron dicho desnivel en comparación con los otros.<sup>37</sup> Para Aronow la relación fue 20 a 1<sup>38</sup> y para

Froelicher 14 a 1.<sup>18</sup> Estos datos fueron confirmados recientemente en dos extensos y muy difundidos estudios: el MRFIT, que demostró que entre los 6.205 sujetos que recibieron un cuidado usual, aquellos que mostraron una respuesta isquémica tuvieron 3,8 veces más eventos coronarios,<sup>25</sup> y el "Lipid research clinics", que involucró 3.630 pacientes dislipidémicos y arrojó una relación de riesgo de 6 a 1.<sup>39</sup> En general se puede decir que un desnivel del segmento ST que ocurre a baja carga (4 Mets o 300 kgm/min o menos), particularmente si se acompaña de las alteraciones ergométricas expuestas más arriba, debe considerarse verdadero positivo. En cambio, si ocurre a una carga elevada, el resultado debe validarse con otra técnica (radioisótopos), pues individuos normales pueden mostrar esta respuesta.<sup>40</sup>

En el grupo de pacientes con infarto previo, los problemas de diagnóstico se reducen notablemente, pues de acuerdo con la hipótesis bayesiana, en esta población se descarta la baja prevalencia de la enfermedad. En el estudio de Theroux, que involucró ergometrías precoces postinfarto, los pacientes que mostraron cambios isquémicos del segmento ST, tuvieron una mortalidad al año 13 veces mayor que aquellos que no los tuvieron.<sup>14</sup>

El electrocardiograma de reposo tiene cierto valor para detectar infartos silentes. Si bien esto no es el objeto específico de esta revisión, es interesante recordar que el estudio Framingham mostró que el 25% de los infartos no provocan manifestaciones clínicas que lleven al paciente a la consulta y sólo se revelan durante el examen electrocardiográfico de rutina.<sup>42</sup> Estos pueden considerarse infartos silentes, aunque deben recordarse las causas de error, como bloqueo de rama izquierda, síndrome de Wolff-Parkinson-White, miocardiopatía dilatada, prolapso valvular mitral, enfisema pulmonar y cambios posicionales.

### Holter

El Holter es otra de las técnicas clínicamente útiles para detectar IS en pacientes con cardiopatía isquémica conocida. Ocasionalmente es posible hallar cambios isquémicos asintomáticos en individuos sanos a los que se les solicitó este estudio por otras causas, como por ejemplo el estudio de arritmias o trastornos de conducción. Las primeras comunicaciones acerca del papel potencial que podría tener esta técnica en el diagnóstico de la IS fueron publicadas en la década del 70 por Stern y Tzivoni<sup>43</sup> y por

Schang y Pepine.<sup>44</sup> Sin embargo, Armstrong<sup>45</sup> encontró 30% de cambios "isquémicos" del segmento ST, entre 50 sujetos asintomáticos sin evidencias de cardiopatía isquémica, lo que sugirió que el número de falsos positivos podría ser muy elevado. Las posibles causas serían la selección de la población o interferencias técnicas. Por otra parte, Crawford comunicó una sensibilidad y especificidad del Holter muy inferior a la ergometría en la detección de cardiopatía isquémica demostrada por angiografía.<sup>46</sup> Un estudio de Deanfield<sup>47</sup> constituyó una contribución fundamental a la interpretación de los cambios asintomáticos del segmento ST en el Holter. Este autor halló una excelente correlación entre dichos cambios electrocardiográficos y alteraciones simultáneas en la distribución de Rubidio-82 detectadas por tomografía emisora de positrones. Este último es un marcador muy fiel de isquemia miocárdica y sirvió para revalidar el papel del Holter.

Igual que con la ergometría, es necesario diferenciar el valor que debe dársele a los hallazgos en el Holter en la población general asintomática y en los pacientes coronarios. Las dudas planteadas con respecto al primer grupo, son mínimas en el segundo. Varios estudios han demostrado que los pacientes coronarios, sintomáticos o no, sufren numerosos episodios de isquemia asintomática, que sobrepasan en cuatro o cinco veces a los episodios sintomáticos.<sup>43, 44, 48, 49</sup> El 80% de los pacientes anginosos tienen además episodios silentes. Se sabe además que los episodios asintomáticos en estos casos son mucho más prolongados que los sintomáticos (pueden durar hasta 60 minutos),<sup>50</sup> lo que se puede explicar por el hecho de que, al no ser detectados por el paciente, éste no tiene la actividad que los desencadenó o no toma nitritos. Otras características de los episodios silentes son que ocurren a una frecuencia cardíaca más baja que los dolorosos,<sup>48</sup> aparecen en reposo o con actividades mínimas, y tienen un ritmo circadiano que los hacen más frecuentes en las primeras horas de la mañana.<sup>51</sup> Este ritmo se superpone al de la secreción diaria de las catecolaminas,<sup>52</sup> y tiene una sugestiva relación con el pico máximo de la incidencia del infarto de miocardio, que también ocurre en las primeras horas del día. Los episodios asintomáticos de la vida diaria acusan además una notable variabilidad de un día a otro, por lo que algunos autores efectúan monitoreos prolongados, de hasta 72 horas.<sup>53</sup>

Para normatizar la interpretación de los re-

sultados del Holter en el estudio de los episodios isquémicos, es necesario establecer ciertas pautas técnicas y metodológicas. Un episodio isquémico en Holter debe ser definido como aquel que demuestra una depresión horizontal, descendente o lentamente ascendente de por lo menos 1 mm hasta los 0,08 segundos del punto J, que se mantenga durante no menos de 60 segundos y separado por más de un minuto del episodio siguiente.<sup>54</sup> El desnivel del punto J con segmento ST rápidamente ascendente debe ser despreciado porque es extremadamente frecuente. Hasta un 36% de individuos sanos pueden tener este hallazgo.<sup>55</sup> En la práctica se recomienda escrupulosidad en la colocación de los electrodos; registro previo en distintos decúbitos, pues los cambios de posición del cuerpo pueden provocar cambios en la morfología del segmento ST y elección de la derivación en la que la onda R sea más alta.<sup>56</sup> Persiste aún la controversia acerca de la conveniencia de utilizar equipos de frecuencia modulada para el óptimo registro de los cambios del segmento ST, que son fenómenos de muy baja frecuencia.<sup>57</sup> Otros autores, por el contrario, no consideran que estos tipos de sistema tengan ventaja.<sup>58</sup>

La opinión generalizada respecto del papel del Holter en el estudio de la IS es que no representa un método de primera elección para el diagnóstico, por su costo y por su cuestionada especificidad. Ante cambios isquémicos en un electrocardiograma ambulatorio debe validarse el hallazgo con otro método, probablemente con radioisótopos. En cambio, es un procedimiento irremplazable para detectar episodios silentes en la vida diaria, cuantificar la "carga isquémica total"<sup>15</sup> e identificar el mecanismo de la isquemia de ciertos episodios. Por ejemplo, aquellos que se producen a baja frecuencia cardíaca son sugestivos de disminución del aporte de oxígeno más que de aumento de la demanda, y esto tiene implicancias terapéuticas. Actualmente hay pruebas de que los pacientes que tienen frecuentes episodios silentes tienen un peor pronóstico.<sup>4, 5</sup>

### *Radioisótopos*

De los dos métodos que aporta la cardiología nuclear, y que están actualmente en uso, el ventriculograma radioisotópico con tecnecio-99 es el de más bajo costo e infraestructura más simple. Considerando una caída en la fracción de eyección durante el esfuerzo como el marcador de isquemia, es posible mejorar la sensibilidad y la especificidad del electrocardiograma de es-

fuerzo. Por este motivo suele ser el estudio de elección para aclarar dudas que se plantean con los resultados dudosos de la ergometría. La sensibilidad del comportamiento anormal de la fracción de eyección para el diagnóstico de isquemia es del 90%, pero su especificidad es de sólo el 60%.<sup>59</sup> La escasa especificidad se debe a que existen otras condiciones que pueden alterar el comportamiento de la contractilidad, además de la isquemia, como por ejemplo las miocardiopatías. Por otra parte, cualquier factor que altere la postcarga (hipertensión arterial, estenosis aórtica) o la precarga (insuficiencias valvulares) puede afectar la fracción de eyección. La especificidad de este método puede mejorarse cuando se estudia la motilidad parietal, alcanzando valores superiores al 90%.<sup>60</sup> Bonow encontró un excelente valor predictivo de eventos coronarios en el ventriculograma radioisotópico efectuado a pacientes coronarios asintomáticos o poco sintomáticos.<sup>61</sup>

El estudio de la perfusión miocárdica con talio-201 constituye un procedimiento más costoso y con más dificultades metodológicas, debido a que el radiofármaco debe importarse y su vida media es corta, pero presenta una visualización directa de la distribución de la circulación coronaria. Por este motivo, posee más especificidad que el ventriculograma radioisotópico, sin pérdida significativa de la sensibilidad.<sup>62</sup> Es el método ideal para la identificación de pacientes con lesión de sólo un vaso, en los que la ergometría es de bajo valor diagnóstico. Caralis demostró que 13 de 15 pacientes asintomáticos con desnivel del segmento ST pudieron ser correctamente clasificados mediante el estudio de talio de esfuerzo como portadores o no de lesiones coronarias certificadas angiográficamente.<sup>63</sup> El estudio más importante en este aspecto es el de Uhl, que en 191 sujetos asintomáticos con desnivel del segmento ST en la ergometría encontró una sensibilidad de 95% y una especificidad de 97% para predecir lesiones angiográficas.<sup>64</sup>

Los estudios con radioisótopos constituyen una etapa lógica en el estudio de pacientes sospechosos de padecer IS, luego del análisis de los factores de riesgo y la ergometría. Son un paso intermedio ante la coronariografía, pues permiten evitarla en algunos casos o indicarla en otros.

### ASPECTOS FISIOPATOLOGICOS

Para comprender la fisiopatología de la IS es útil recordar los mecanismos de la isquemia en general. Durante el desarrollo de un episodio

isquémico se produce una secuencia de fenómenos, de los cuales el último es el dolor. Se ha postulado que si el episodio tiene una duración o una intensidad suficiente, culmina con ese último eslabón: el dolor; por el contrario, los episodios más breves o menos intensos serían asintomáticos.

La isquemia puede ser desencadenada de dos maneras diferentes: por una reducción primaria del flujo coronario, sea debida a un espasmo localizado o a un aumento del tono vasomotor; o por un aumento de la demanda desencadenado, por ejemplo, por un esfuerzo físico. Cualquiera de los dos mecanismos determina finalmente una hipoxia absoluta o relativa, que se traduce en una ruptura del balance entre el aporte y el consumo de oxígeno en una región del miocardio. El primer mecanismo provoca isquemia en reposo o en un nivel de actividad muscular reducida y bajo requerimiento de oxígeno y se denomina "isquemia primaria". Las arterias coronarias en estos casos son sanas o presentan lesiones fijas de escasa magnitud. El segundo mecanismo produce isquemia sólo cuando los requerimientos de oxígeno superan un umbral más o menos constante determinado por la severidad de las lesiones coronarias fijas que limitan la reserva del flujo coronario. Es la isquemia provocada por el ejercicio o "isquemia secundaria".

Sea por uno u otro mecanismo, el resultado final es una hipoxia regional en el área comprometida, con distribución irregular de la oxigenación miocárdica. La falta de oxígeno impide la entrada del ácido pirúvico al ciclo de Krebs y en consecuencia se activa el proceso de glucólisis anaeróbica con acumulación de ácido láctico, caída del pH intracelular y alteración de la interacción entre el calcio y la troponina.<sup>65</sup> Esto determina un déficit en la función muscular. Primero se afecta la función diastólica con elevación de la presión de fin de diástole, y luego la función sistólica, con aparición de áreas de hipoquinesia regional y caída de la fracción de eyección global del ventrículo.<sup>66</sup> A pesar de ser secuenciales, estos cambios ocurren en cuestión de segundos, como lo han demostrado diversos investigadores. Luego de una ligadura experimental en animales, el aumento de la presión de fin de diástole en el ventrículo izquierdo ocurre luego de unos 5 segundos.<sup>67, 68</sup> A continuación suceden las anormalidades en la motilidad parietal, y recién después aparecen los cambios típicos del segmento ST.<sup>69, 70</sup> Estudios efectuados en seres humanos también su-

gieren que las anormalidades en la función ventricular ocurren precozmente luego de iniciada la isquemia, los cambios electrocardiográficos suceden después y la angina se desarrolla al final, si es que se desarrolla. Esto fue demostrado con pruebas ergométricas en las que se controló a los pacientes con electrocardiografía y ventriculograma radioisotópico,<sup>71</sup> o ecocardiografía.<sup>72</sup> Otros investigadores provocaron isquemia mediante el marcapaseo auricular y arribaron a las mismas conclusiones.<sup>73</sup> Hauser estudió 18 pacientes durante procedimientos de angioplastia transluminal y comprobó que, durante los períodos de insuflación del balón, se producían trastornos de la motilidad parietal, detectados mediante ecocardiografía bidimensional, en el área correspondiente al segmento irrigado por la arteria que estaba siendo dilatada. Estos se producían alrededor de 19 segundos luego de iniciado el inflado. Alrededor de la mitad de los pacientes tuvieron cambios del segmento ST, y ellos comenzaron a los 30 segundos luego del comienzo del inflado. No todos los pacientes que mostraron alteraciones del segmento ST tuvieron angina, y cuando ello sucedió, fue a los 39 segundos de iniciado el inflado.<sup>74</sup>

Estos experimentos en animales y en seres humanos sugieren que las anormalidades en la contracción son fenómenos precoces, los trastornos electrocardiográficos algo más tardíos y los síntomas son inconstantes y más tardíos aún. A la inversa, la desaparición de la angina es precoz, luego se normaliza el segmento ST y finalmente lo hace la función ventricular. Esta sucesión de acontecimientos ha sido recientemente denominada "cascada isquémica",<sup>75</sup> y se ilustra en la Fig. 1. Estas secuencias en un sentido y en el inverso pueden observarse habitualmente en la práctica cuando se efectúan pruebas ergométricas convencionales o con radioisótopos. Otro hecho común de observar en la práctica, en relación con estos conceptos, es la frecuente desaparición de la angina pero persistencia de los cambios isquémicos ante el esfuerzo en pacientes tratados con cirugía de revascularización o ejercicios programados. Ello indicaría que dichos procedimientos "desplazan" al paciente a lo largo de la cascada isquémica.

En esencia, el mecanismo general de la isquemia sería único en todos los casos. Los episodios sintomáticos serían más intensos o prolongados, y entonces la angina representaría la "punta del témpano"<sup>76</sup> de toda la "carga isquémica total".<sup>15</sup> Casi todos los pacientes anginosos tienen, además, numerosos episodios de IS demos-

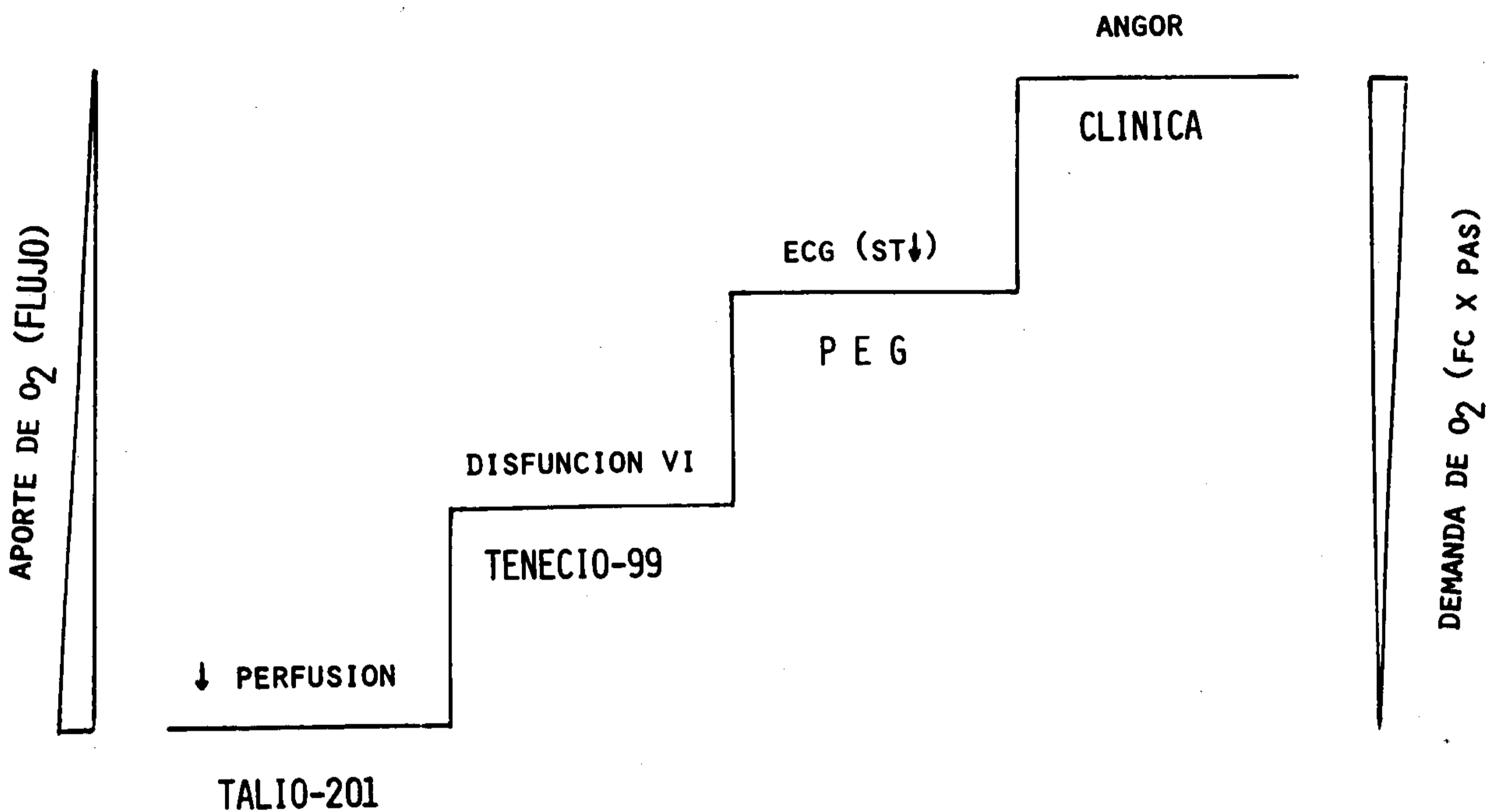


Fig. 1. Representación gráfica de la "cascada isquémica". Cada vez que disminuye el aporte de O<sub>2</sub> al miocardio, por reducción del flujo coronario (izquierda), o que aumenta la demanda de O<sub>2</sub> por el miocardio, por aumento del doble producto (FC = frecuencia cardíaca; PAS = presión arterial sistólica) como consecuencia, por ejemplo, de un esfuerzo físico (derecha), se pone en marcha la cascada isquémica. En la figura se representan las sucesivas etapas de la cascada, y el procedimiento clínico adecuado para detectarlas. Lo primero que ocurre es una disminución de la perfusión, que se detecta mediante el estudio con Talio-201. Luego se altera la función ventricular izquierda (VI), que se diagnostica con el estudio con Tecnecio-99. Luego aparecen los cambios electrocardiográficos del segmento ST (ST↓) en la prueba ergométrica graduada (PEG). El estadio final es el angor, que se detecta por la clínica.

trables mediante el monitoreo electrocardiográfico ambulatorio, que ocurren durante la vida diaria.<sup>48, 49</sup> Es interesante destacar que una importante proporción de los episodios silentes ocurren a un bajo nivel de demanda de oxígeno (en reposo o en actividad física mínima, y con un bajo doble producto). En la vida diaria suceden frecuentes situaciones que provocan un aumento transitorio del tono coronario o un espasmo localizado y determinan en consecuencia isquemia "primaria", es decir sin aumento de la demanda de oxígeno. Se los ha relacionado con la acción de las catecolaminas, que tienen un efecto vasoconstrictor coronario. Se demostró que el ritmo circadiano de estos episodios isquémicos se superpone con el de la secreción de catecolaminas, que tienen un pico en las horas de la mañana.<sup>52</sup> Otras situaciones provocadoras de aumento del tono coronario y de episodios de IS son el estrés mental,<sup>77</sup> y el tabaco.<sup>78</sup> En consecuencia, la combinación de la ergometría y el Holter permite contabilizar todos los episodios isquémicos: los provocados por el esfuerzo con aumento de la demanda, más los provocados por el aumento del tono

coronario con disminución del aporte, o sea la carga isquémica total. También hay que considerar que un número de episodios isquémicos sólo producen cambios en la motilidad parietal o en la fracción de eyección, y ni siquiera provocan cambios electrocardiográficos. Se ha descrito recientemente un dispositivo que permite un monitoreo continuo de la fracción de eyección, mediante el cual se podría agregar también estos episodios al recuento de la carga isquémica total.<sup>79</sup> Como esto es de muy reciente introducción, aún se desconoce el real papel que este procedimiento puede jugar en la práctica.

Existen dos conceptos recientemente introducidos en la nomenclatura de la cardiopatía isquémica: el "miocardio atontado"<sup>80</sup> y el "miocardio hibernado".<sup>81</sup> El primero aparece a continuación de un episodio isquémico intenso y prolongado, de varios minutos de duración, que no fue suficiente para provocar un infarto, pero que produce una disfunción ventricular izquierda potencialmente reversible, que persiste por horas o días. También se puede dar en las zonas periféricas a un infarto establecido.<sup>82</sup> El segundo es un estado de disfunción ventricu-

lar semipermanente que acompaña a zonas crónicamente hipoperfundidas. En estos casos no hay angina ni alteraciones electrocardiográficas indicadoras de isquemia, pero puede haber signos clínicos de falla de bomba. Técnicas de tomografía de emisión de positrones permiten detectar miocardio atontado o hibernado. Inyectando amonio-13, un indicador de flujo, es posible identificar áreas normalmente perfundidas. Si esas mismas áreas captan un exceso de fluro-2-deoxiglucosa marcada, un indicador del metabolismo anaerobio, significa que existe una desproporción o desbalance entre el flujo y el metabolismo, que marcaría la situación de "atontamiento" o "hibernación".<sup>83</sup> La potencial conexión entre estos conceptos y la IS es un tema de especulación que actualmente está en activa investigación.

#### ¿POR QUE LA ISQUEMIA ES A VECES SILENTE?

De lo expuesto anteriormente surge que la explicación más viable para comprender por qué la isquemia es a veces sintomática y a veces silente, sería que en el primer caso la isquemia es más prolongada o intensa que en el segundo. Sin embargo, esto solo no explica algunos hechos. Lindzey demostró que el número de vasos obstruidos es similar en pacientes con isquemia sintomática que en aquellos con IS.<sup>84</sup> Hirzel comprobó que la elevación de la presión de fin de diástole durante el ejercicio también es similar en ambos grupos.<sup>85</sup> Otras alternativas para explicar la ausencia de dolor fueron sugeridas por Cohn, quien postula una alteración en el sistema de alerta representado por la angina.<sup>86</sup> Droste, por otra parte, comprobó que un grupo de pacientes con IS tenía un umbral al dolor significativamente más elevado que el de pacientes sintomáticos.<sup>87</sup> Es conocido el hecho de que los pacientes diabéticos tienen menos incidencia de angina que el resto de la población; sin embargo Chipkin encontró una proporción similar de IS entre individuos diabéticos y no diabéticos.<sup>88</sup> Se ha sugerido que el nivel de las endorfinas plasmáticas puede estar relacionado con la ausencia de dolor durante los episodios isquémicos,<sup>89</sup> pero Ellestad no logró inducir dolor durante el ejercicio en pacientes con IS a los cuales se les administró previamente naloxona, un antagonista de las endorfinas.<sup>90</sup> Se concluye, por lo tanto, que a pesar de lo mucho que se ha investigado aún persisten grandes interrogantes en la comprensión de los mecanismos que producen el dolor en la isquemia.

#### HISTORIA NATURAL

Hay escasas referencias acerca de la historia natural de los pacientes que presentan IS sin antecedentes de cardiopatía isquémica, es decir aquellos aparentemente sanos o del Grupo 1. Esto se debe a la dificultad práctica de realizar cinecoronariografía para certificar la existencia de enfermedad coronaria a un grupo cuantitativamente representativo de esta población asintomática y aparentemente sana. Un pequeño grupo de 13 hombres con IS en la ergometría y calcificaciones coronarias en la fluoroscopia fue estudiado por Langou en la Universidad de Yale. Luego de un seguimiento medio de 36 meses, 3 pacientes desarrollaron angina, uno tuvo un infarto y ninguno falleció (33% de eventos no fatales).<sup>91</sup> Hickman siguió 78 pilotos de la Fuerza Aérea de los EE.UU. con IS confirmada con cinecoronariografía durante un promedio de 57 meses. La prevalencia de lesión de uno, dos y tres vasos se repartía aproximadamente por tercios. Veinte pacientes desarrollaron angina, 4 infarto y 3 fallecieron (31% de eventos no fatales y 4% de muerte). Un hallazgo interesante de este estudio fue que la mitad de los individuos que ulteriormente desarrollaron eventos tenían varios de los factores de riesgo coronario convencionales.<sup>92</sup> Erikssen, en Oslo, estudió 69 pacientes con IS certificada con cinecoronariografía. También encontró aproximadamente la tercera parte de pacientes con lesión de uno, dos y tres vasos, respectivamente. Luego de un seguimiento promedio de 8 años, 16 individuos desarrollaron angina, 27 empeoraron su ergometría, 5 tuvieron infarto de miocardio, de los cuales 2 fueron silentes, y 3 murieron (40% de eventos no fatales y 6% de muerte). Este autor logró repetir el cateterismo a 24 pacientes, de los cuales 23 mostraron progresión de las lesiones. En esta serie, 11 pacientes debieron ser sometidos a cirugía de revascularización.<sup>93</sup> La serie de pacientes estudiada en el Hospital de Clínicas de Buenos Aires estaba integrada por 31 pacientes que fueron seguidos durante un promedio de 4 años. Se observó una incidencia de eventos coronarios totales del 3,2%.<sup>6</sup>

Estos estudios demuestran que en la población con IS sin historia de cardiopatía isquémica existe una proporción sustancial de pacientes con lesión de tres vasos (alrededor de un 30%), el evento más común en el seguimiento es la angina, la incidencia de eventos no fatales es del 5% al 10% por año y la mortalidad de alrededor del 1% por año. Una reflexión que

cabe hacerse es si el hecho de conocer la existencia de una prueba de esfuerzo anormal no hace a un individuo más propenso a referir la angina durante el seguimiento.<sup>94</sup>

En lo que se refiere a los pacientes con infarto previo que tienen IS existe información proveniente de varios estudios. Uno es el de las Universidades de Duke y Harvard, que incluyó 44 pacientes asintomáticos que fueron comparados con otros 127 anginosos, en forma apareada por una base de datos. Al cabo de un seguimiento de hasta 7 años, la mortalidad anual del grupo asintomático fue de 2,7% y la del anginoso 5,4%. Los pacientes con lesión de tres vasos tuvieron una mortalidad sustancialmente más elevada.<sup>95</sup> En el estudio llevado a cabo en el Instituto Nacional de la Salud de los EE.UU., 25 individuos asintomáticos y 122 levemente sintomáticos fueron seguidos hasta 4 años y la mortalidad anual fue de 3%. Estos autores encontraron una excelente sobrevida en los pacientes con lesión de uno o dos vasos, y en los de tres vasos con buena tolerancia al ejercicio; pero mal pronóstico en aquellos con lesión de tres vasos y capacidad funcional inferior a 100 watts.<sup>96</sup> Este trabajo es una prueba de que la ergometría interpretada cuantitativamente constituye un método sumamente útil en la evaluación de estos pacientes. Del registro del CASS, 424 pacientes tuvieron IS en la ergometría. La sobrevida a los 7 años de estos individuos fue de 76%, casi idéntica a la de los anginosos, pero peor que la de los sujetos que hicieron una ergometría normal, y cuya sobrevida fue de 88%. Un 35% de los pacientes con IS tenían lesión de un vaso con una sobrevida del 86%; 34% con lesión de dos vasos con una sobrevida del 73% y 29% lesión de tres vasos con una sobrevida del 57%.<sup>97</sup> Estos mismos autores demostraron que la cirugía de revascularización no mejora el pronóstico de los pacientes con IS y lesión de uno o dos vasos, pero sí lo hace en los que tienen lesión de tres vasos, más aún si la función ventricular está deteriorada.<sup>98</sup> Esto es exactamente lo que se ha observado en los pacientes con angina estable.<sup>99-101</sup> En el estudio del Hospital de Clínicas, 23 pacientes con infarto previo e IS tuvieron una incidencia de eventos coronarios totales del 48% en 4 años.<sup>6</sup>

En el tercer grupo de pacientes, los que tienen o tuvieron angina y además hacen episodios silentes, hay también datos publicados. Samek estudió 102 individuos con angina en su vida diaria pero con IS en la ergometría, y encontró

una mortalidad de 7% a 5 años, comparada con 16% en pacientes con isquemia sintomática en la ergometría.<sup>102</sup> Gottlieb estudió 70 pacientes con angina inestable que fueron dados de alta de la unidad coronaria con tratamiento con beta-bloqueantes, antagonistas cálcicos y nitritos. Al cabo de dos años de seguimiento halló que los que continuaron teniendo episodios de IS en el Holter tuvieron una incidencia de muerte súbita e infarto de miocardio de 27%, contra 3% de los que no los tuvieron.<sup>5</sup> En el estudio del Hospital de Clínicas, 26 pacientes con antigua historia de angina típica e IS tuvieron una incidencia de eventos coronarios totales del 31% a 4 años.<sup>6</sup>

La muerte súbita en individuos aparentemente sanos es un serio desafío para cardiólogos y epidemiólogos. La presencia previa de IS como sustrato desencadenante del evento es una hipótesis atractiva, pero aún no aclarada. Un estudio de Sharma demostró que, de 15 individuos previamente sanos resucitados por fibrilación ventricular fuera del hospital, 12 tenían evidencias de IS en ergometrías realizadas a posteriori, lo que sugiere la posibilidad de que la IS puede jugar un papel en la génesis de la muerte súbita.<sup>103</sup>

## CONDUCTA FRENTE A LA ISQUEMIA SILENTE

Frente a un paciente sospechoso de padecer IS, por hallazgos en los estudios no invasivos, lo primero que debe hacerse es descartar que no sea un falso positivo. En este sentido hay que aplicar los conceptos bayesianos: considerar el sexo, la edad y los factores de riesgo para establecer la probabilidad inicial de la presencia de la enfermedad.<sup>104</sup> Un ecocardiograma puede ser útil para descartar miocardiopatías, prolapso valvular mitral o corazón hiperquinético, que son causas comunes de falsos positivos. Aunque se trate de un verdadero positivo, existen muchos individuos con IS que tienen un muy buen pronóstico y a los que sólo hay que seguirlos clínicamente. Todo el esfuerzo debe estar dirigido por lo tanto a detectar a los individuos con cardiopatía isquémica severa (lesión de tres vasos y mala función ventricular), en los que una intervención terapéutica acertada puede salvar o prolongar la vida.<sup>105, 106</sup> Como no es práctico ni necesario indicar coronariografía a toda esta población, se han sugerido diversos cursos de acción para seleccionar a los pacientes más graves mediante procedimientos no invasivos.

En el Hospital de Clínicas empleamos el



cabe l  
tencia  
hace a  
angina

En  
farto  
prover  
las Ur

cluyó  
compa  
aparea  
seguin  
anual  
del an

tres v  
mente  
cabo  
los EI

levem  
4 año  
autore

en los  
y en  
ejercic  
lesión

rior a  
de qu  
mente  
en la

del CA  
metría  
viduos

nosos,  
hicierc  
vida f

IS ten  
del 86  
sobrev

con u  
autore  
larizac  
tes co

lo hac  
más a  
da.<sup>98</sup>  
vado  
En el  
cientec  
dencia  
4 años  
En  
o tuvi  
lentes,  
estudio  
diaria pero con is en la trigonometria, y encuentro

Afirma el Dr. Jacques Servier: "la innovación y el progreso nacen de la circulación de ideas, un poco como el principio activo de un medicamento nace de la interacción de sus compuestos".

Este axioma resume el funcionamiento de nuestra institución y explica el vertiginoso desarrollo de los últimos 30 años.

Destinando el 23% de sus ingresos a la investigación, Les Laboratoires Servier cumple con una misión de gran dignidad: apoyar al médico como prolongación de su acción, sumándonos a una vocación que es propia de la industria farmacéutica de luchar contra el sufrimiento, creando bienestar y esperanza entre los enfermos.

Por eso tenemos la obligación de desarrollar de manera constante una investigación dirigida hacia el porvenir por lo útil.

En la actualidad Les Laboratoires Servier posee un Instituto de investigación que es líder en su tipo dividido en tres laboratorios ubicados en Suresnes, Orléans y Gidy en Francia, a los que se suman otros tantos en Inglaterra, Italia y Japón.

Simplemente para mostrar la importancia que estos centros tienen para nosotros, dire-



Dr. Jacques Servier

mos por ejemplo que sólo en el modernísimo Centro de Suresnes trabajan 250 personas de las 800 del grupo consagrado a la investigación y que en el Centro ubicado en Gidy se realizan solamente estudios de farmacovigilancia, toxicidad - mutagénesis - teratogénesis - cancerogénesis, empleando las técnicas más sofisticadas que responden a normas muy exigentes cumpliendo todos los pasos que requiere la investigación preclínica y clínica para ofrecer medios terapéuticos más seguros.

Les Laboratoires Servier posee además la planta de productos químicos en Bolbec, la unidad de fabricación de medicamentos establecida en dos plantas situadas en Fleury les Aubrais y Gidy y, por último, la Dirección General ubicada en París.

En síntesis, todos estos centros, que reúnen a 3.000 empleados, más la presencia en

120 países hacen que Les Laboratoires Servier sea reconocido en Francia como el 4º laboratorio más importante.

Este es el fruto de una investigación constante que les permitió a nuestros laboratorios descubrir 24 moléculas medicamentosas sobre un total de 271 halladas en el citado país.

Pero Les Laboratoires Servier siempre piensa en el futuro. Los objetivos son continuar desarrollando sustancias originales en el área psicofarmacológica y en las otras áreas terapéuticas ya conocidas: metabólica - vascular - pulmonar; pero además en el corto y mediano plazo trabajar sobre los nuevos citostáticos en la División Cáncer e Inmunología.

En el mediano plazo se estudiarán también otros enfoques: los inmunomodulares, agentes capaces de inducir la diferenciación de células tumorales.

En síntesis, Les Laboratoires Servier es una institución en constante actividad, siempre con nuevos horizontes. Esta vitalidad se debe en gran medida a la confianza que el cuerpo médico deposita constantemente en nosotros, quien nos aporta su entusiasmo y su energía y al cual quisimos dirigir estas palabras con el fin de poder concernos un poco más.



**SERVIER**

Franquicia de Servier International  
Comercializada por: INOFAR S.A.  
Paraná 755 P. 3º (1017) Bs. Aires

en el Hospital de Clínicas empleamos el

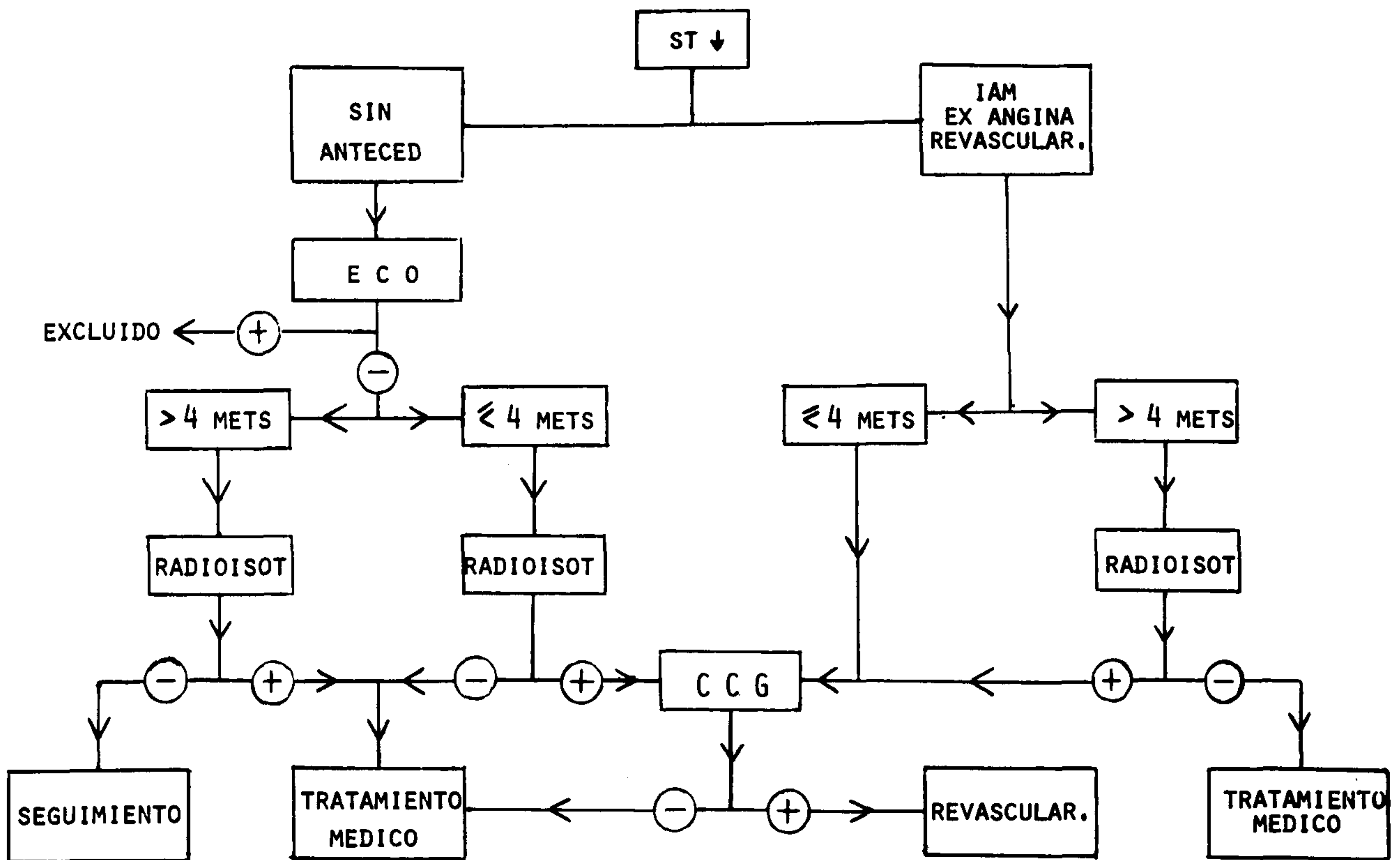


Fig. 2. Algoritmo para el estudio de pacientes con isquemia silente detectada en una ergometría. Ver explicación en el texto.

algoritmo que se ilustra en la Figura 2,<sup>107</sup> que se inicia con una ergometría en la que se descubre un desnivel del segmento ST. Si el paciente pertenece al Grupo 1 (sin historia previa) y el ecocardiograma es normal, le realizamos un estudio con radioisótopos. Si este estudio es normal y el desnivel del ST se presenta a más de 4 Mets, lo consideramos un probable falso positivo y sólo lo seguimos clínicamente, pero si ese estudio es anormal, lo tratamos farmacológicamente. En ciertos casos, en los que el desnivel del ST se presenta a cargas muy altas (7 Mets o más) y el paciente tiene muy baja probabilidad de enfermedad, obviamos el estudio con radioisótopos y simplemente lo seguimos clínicamente, para mantener una buena relación costo/beneficio del procedimiento. Si el desnivel del ST se presenta a menos de 4 Mets y el estudio con radioisótopos es normal, lo tratamos farmacológicamente, pero si es anormal le practicamos una cinecoronariografía, porque en estos casos la posibilidad de lesión de tronco de la coronaria izquierda o lesión de tres vasos es alta. Si el paciente pertenece al Grupo 2 o al Grupo 3 (infarto previo, historia de angina típica o previa revascularización) y el desnivel

del segmento ST se produce a menos de 4 Mets, le indicamos directamente la cinecoronariografía. Si se produce a más de 4 Mets y el estudio con radioisótopos muestra nuevas áreas isquémicas, también le indicamos cinecoronariografía, pero si ello no ocurre lo tratamos clínicamente.

¿Qué tratamiento le indicamos a un paciente con IS? Esta es una pregunta para la cual aún no hay una respuesta basada en datos científicos que hayan surgido estudios prospectivos randomizados. La mayoría de los investigadores se inclinan a tratarlos siguiendo los criterios aceptados para los pacientes sintomáticos. Esta posición fue avalada recientemente por una publicación del registro de los pacientes del CASS que tenían IS.<sup>95</sup> Los pacientes con lesión del tronco de la coronaria izquierda, o con lesión de tres vasos, o aquellos con mala función ventricular de causa isquémica, deben ser sometidos a cirugía de revascularización. Ciertas lesiones bien seleccionadas pueden ser tratadas mediante angioplastia transluminal. El tratamiento farmacológico puede ser el clásico, utilizando uno o más de los tres tipos de drogas ampliamente utilizadas en la angina crónica estable. Existen

publicaciones de experiencias limitadas realizadas con nitroderivados,<sup>108</sup> antagonistas cálcicos,<sup>109</sup> y betabloqueantes.<sup>110</sup> Un criterio adoptado por nosotros consiste en indicar betabloqueantes si el desnivel del segmento ST en la ergometría aparece a una frecuencia cardíaca superior a 120 lat/min, asumiendo que el aumento de la demanda de oxígeno por el miocardio juega un papel importante en la génesis de la isquemia en estos casos. Por el contrario, si el desnivel del segmento ST se produce a una frecuencia cardíaca inferior a 120 lat/min, asumimos que probablemente haya un mecanismo de reducción del aporte de oxígeno en juego, y por lo tanto prescribimos antagonistas cálcicos.

Como en los pacientes con IS pura (sin angina concomitante) el alivio del síntoma no es un objetivo del tratamiento, la prescripción terapéutica sólo tiene por objeto prevenir eventos futuros o prolongar la vida. Como no hay datos que avalen esto para ningún tratamiento farmacológico, recientemente en un simposio se manifestó la necesidad imperiosa de implementar estudios prospectivos randomizados con distintos esquemas terapéuticos para poner a prueba esta hipótesis.<sup>54</sup>

#### BIBLIOGRAFIA

- Heberden W: Some account of a disorder of the breast. *Med Trans R Coll Physicians* 2: 59, 1772.
- Hurst JW, King SB III, Walter PF, Friesinger GC, Edwards JE: Atherosclerotic coronary heart disease: angina pectoris, myocardial infarction and other manifestations of myocardial ischemia. In: Hurst JW (ed): *The heart, arteries and veins*. McGraw-Hill, New York, 1982, p 1009.
- Cohn PF: Silent myocardial ischemia: Classification, prevalence and prognosis. *Am J Med* 79 (Suppl 3): A-2, 1985.
- Nademanee K, Inrarachot V, Singh PN, Josephson MA, Rieders D, Mody FV, Bramah SN: Prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients with unstable angina. *JACC* 10: 1, 1987.
- Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Mellitus ED, Gerstenblith G: Silent ischemia predicts infarction and death during 2 year follow-up of unstable angina pectoris. *JACC* 10: 756, 1987.
- Torreguitar J, Chiozza MA, Camps J, Poyatos ME, Lemos E, Peidro R, Embon M, Lerman J, Suárez L: Incidencia de eventos coronarios en pacientes con isquemia silente detectada por ergometría (abstract). *Rev Arg Cardiol* 55: S-5, 1987.
- Cohn PF: Silent myocardial ischemia as a manifestation of asymptomatic coronary artery disease: What is appropriate therapy? *Am J Cardiol* 56: 28D, 1985.
- Rozanski A, Berman DS: Silent myocardial ischemia. I. Pathophysiology, frequency of occurrence, and approaches toward detection. *Am Heart J* 114: 615, 1987.
- Rozanski A, Berman DS: Silent myocardial ischemia. II. Prognosis and implications for the clinical assessment of patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 114: 627, 1987.
- Kawanishi DT, Rahimtoola SH: Silent myocardial ischemia. *Curr Probl Cardiol* 9: 515, 1987.
- Gottlieb SO: Association between silent myocardial ischemia and prognosis: Insensitivity of angina pectoris as a marker of coronary artery disease activity. *Am J Cardiol* 60: 33J, 1987.
- Cohn PF (ed): Seminar on asymptomatic coronary artery disease. *JACC* 1: 922, 1983.
- Parnley WW (ed): Silent ischemia, tip of the iceberg. *Am J Med* 79 (Suppl 3A), 1985.
- Singh BN (edit): Detection, quantification and clinical significance of silent myocardial ischemia in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 58 (Suppl B), 1986.
- Maseri A (edit): The concept of total ischemic burden. *Am J Cardiol* 59 (Suppl C), 1987.
- Cohn PF, Kannel WB (edit): Recognition, pathogenesis and management options in silent coronary artery disease. *Circulation* 75 (Suppl II), 1987.
- Bruce RA, Gey GO, Cooper MN, Fisher LD, Petersen DR: Seattle Heart Watch: Initial clinical circulatory and electrocardiographic responses to maximal exercise. *Am J Cardiol* 33: 459, 1974.
- Froelicher VF, Thomas M, Pillow C, Lancaster M: An epidemiologic study of asymptomatic men screened by exercise testing for latent coronary heart disease. *Am J Cardiol* 34: 770, 1974.
- Aronow WS, Cassidy J: Five year follow-up of double Master's test, maximal treadmill stress test and resting and post-exercise apexcardiogram in asymptomatic persons. *Circulation* 52: 616, 1975.
- Cumming GR, Sann J, Borysyk L, Kich L: Electrocardiographic changes during exercise in asymptomatic men: 3 year follow-up. *Can Med Assoc J* 112: 578, 1975.
- Lerman J, Chiozza MA, Schurman J, Frías R, Scattini MC, Boskis B, Perosio AM: Respuestas anormales al esfuerzo en individuos asintomáticos. *Rev Arg Cardiol* 45: 185, 1977.
- Allen WH, Aronow WS, Goodman P, Stinson P: Five-year follow-up of maximal treadmill stress test in asymptomatic men and women. *Circulation* 62: 522, 1980.
- McHenry PL, O'Donnell J, Morris SN: The abnormal exercise electrocardiogram in apparently healthy men: A predictor of angina pectoris as an initial coronary event during long term follow-up. *Circulation* 70: 547, 1984.
- Aptekar FRM, Canossa MA, Arenoso H, Otero y Garzón CA, Aptekar M: Correlación clínica, electrocardiográfica y ergométrica en 2.000 pacientes. *Rev Arg Cardiol* 45: 379, 1977.
- Rautaharju PM, Prineas RJ, Eifler WJ, Furberg CD, Neaton JD, Crow RS et al: Prognostic value of exercise electrocardiogram in men at high risk of future coronary heart disease: Multiple risk factor intervention trial experience. *JACC* 8: 1, 1986.
- Erikssen J, Enge I, Forfank K, Storstein U: False positive diagnostic tests and coronary angiographic findings in 105 presumably healthy males. *Circulation* 54: 371, 1976.
- Froelicher VF, Thompson AJ, Longo MR, Triebwasser JH, Lancaster MC: Value of exercise testing for screening asymptomatic men for latent coronary disease. *Progr Cardiovasc Dis* 18: 265, 1976.
- Cohn PF: Prognosis for patients with different types of silent coronary artery disease. *Circulation* 75 (Suppl II): 33, 1987.
- Cohn PF: Asymptomatic coronary artery disease: pathophysiology, diagnosis, management. *Mod Conc Cardiovasc Dis* 50: 55, 1981.
- Redwood DR, Borer JS, Epstein SE: Whither the ST segment during exercise? *Circulation* 54: 703, 1975.
- Goldschlager N, Selzer A, Cohn K: Treadmill stress tests as indicators of presence and severity of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 85: 277, 1976.
- Ellestad MH, Wan MKC: Predictive implications of stress testing: Follow-up of 2700 subjects after maximal treadmill stress testing. *Circulation* 51: 363, 1975.
- McNeer JF, Margolis JR, Lee KL, Kisslo JA, Peter RH:

- Kong Y et al: The role of exercise test in the evaluation of patients with ischemic heart disease. *Circulation* 57: 64, 1978.
34. Irving JB, Bruce RA, DeRouen TA: Variation in and significance of systolic pressure during maximal exercise (treadmill) testing. Relation to severity of coronary artery disease and cardiac mortality. *Am J Cardiol* 39: 841, 1977.
  35. Froelicher VF, Thompson AJ, Wolthius R: Angiographic findings in asymptomatic aircrewmembers with electrocardiographic abnormalities. *Am J Cardiol* 39: 32, 1977.
  36. Borer JS, Brensike JF, Redwood DR: Limitations of the electrocardiographic response to exercise in predicting coronary artery disease. *N Engl J Med* 193: 367, 1975.
  37. Bruce RA, McDonough JR: Stress testing in screening for cardiovascular disease. *Bull N Y Acad Med* 45: 1288, 1969.
  38. Aronow WS: Thirty-month follow-up of maximal treadmill stress test and double Master's test in normal subjects. *Circulation* 47: 287, 1973.
  39. Gordon DJ, Ekelund LG, Karon JM, Probstfield JL, Rubenstein C, Sheffield LT et al: Predictive value of the exercise tolerance test for mortality in North American men: The lipid research clinics mortality follow-up study. *Circulation* 74: 252, 1986.
  40. Kasser IS, Bruce RA: Comparative effects of aging and coronary heart disease on submaximal and maximal exercise. *Circulation* 39: 759, 1969.
  41. Theroux DD, Halpen C, Debaisieux JC, Mizgala HF: Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. *N Engl J Med* 301: 341, 1979.
  42. Kannel WB, Abbot RD: Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction: an update on the Framingham Study. *N Engl J Med* 311: 1144, 1984.
  43. Stern S, Tzivoni D: Early detection of silent ischemic heart disease by 24-hour electrocardiographic monitoring of active subjects. *Br Heart J* 36: 481, 1974.
  44. Shang SJ, Pepine CJ: Transient asymptomatic ST-segment depression during daily activity. *Am J Cardiol* 39: 396, 1977.
  45. Armstrong WF, Jordan JW, Morris SN, McHenry PL: Prevalence and magnitude of ST segment and T wave abnormalities in normal men during continuous ambulatory electrocardiography. *Am J Cardiol* 49: 1638, 1982.
  46. Crawford MH, Mendoza CA, O'Rourke RA, White DH, Boucher CA: Limitations of continuous ambulatory electrocardiographic monitoring for detecting coronary artery disease. *Ann Intern Med* 89: 1, 1978.
  47. Deanfield JE, Shea M, Ribeiro P, Landsheere CM, Wilson RA: Transient ST segment depression as a marker of myocardial ischemia during daily life. *Am J Cardiol* 54: 1195, 1984.
  48. Deanfield J, Selwyn AP, Cherchia S, Maseri A, Ribeiro P, Krikler S: Myocardial ischemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 2: 753, 1983.
  49. Cecchi AC, Dovellini EV, Marachi F, Pucci P, Santoro GM, Fazzini PF: Silent myocardial ischemia during effort angina. *JACC* 1: 934, 1983.
  50. Pepine CJ, Imperi G, Lambert C: Relation of transient silent ischemic episodes to daily activities. *Circulation* 75: II-29, 1987.
  51. Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel EG, Cook F, Goldman L, Selwyn AP: Circadian variation of transient myocardial ischemia. *Circulation* 75: 395, 1987.
  52. Turton MB, Deegan T: Circadian variations of plasma catecholamine, cortisol and immunoreactive insulin concentration in supine subjects. *Clin Chim Acta* 55: 389, 1974.
  53. Coy KM, Imperi GA, Lambert CR, Pepine KJ: Silent myocardial ischemia during daily activities in asymptomatic men with positive exercise tests responses. *Am J Cardiol* 59: 45, 1987.
  54. Pepine CJ, Singh B, Gibson R, Kent KM: Report of group IV: management options. *Circulation* 75: II-52, 1987.
  55. Deanfield JE, Ribeiro P, Oakley K, Krikler S, Selwyn AP: Analysis of ST-segment changes in normal subjects: Implications for ambulatory monitoring in angina pectoris. *Am J Cardiol* 54: 1321, 1984.
  56. Pepine CJ, Imperi GA, Lambert CR: Detection of silent myocardial ischemia in patients with angina using continuous electrocardiographic monitoring. *Cardiol Clin* 4: 627, 1986.
  57. Balasubramanian V, Lahiri A, Green HL, Stott FD, Raftery EB: Ambulatory ST segment monitoring, problems, pitfalls, solutions and clinical application. *Br Heart J* 44: 419, 1980.
  58. Lambert CR, Imperi GA, Pepine CJ: Low-frequency requirements for recording ischemic ST-segment abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 57: 225, 1986.
  59. Rozanski A, Diamond GA, Berman D: The declining specificity of exercise radionuclide ventriculography. *N Engl J Med* 309: 518, 1983.
  60. Okada RD, Boucher CA, Strauss HW, Pohost GM: Exercise radionuclide imaging approaches to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 46: 1188, 1980.
  61. Bonow RO, Kent KM, Rosing DR, Lan GK, Lakatos E, Borer JS, Bacharach SL, Green MV, Epstein SE: Exercise-induced ischemia in mildly symptomatic patients with coronary artery disease and preserved left ventricular function: identification of subgroups at risk of death during medical therapy. *N Engl J Med* 311: 1339, 1984.
  62. Ritchie JL, Trobaugh GB, Hamilton GW, Gould KL, Narahara KA, Murray JA, Williams DL: Myocardial imaging with thallium-201 at rest and during exercise: Comparison with coronary arteriography and resting and stress electrocardiography. *Circulation* 56: 66, 1977.
  63. Caralis DG, Bailey I, Kennedy HL: Thallium-201 myocardial imaging in evaluation of asymptomatic individuals with ischemic ST segment depression on exercise electrocardiogram. *Br Heart J* 42: 562, 1979.
  64. Uhl GS, Kay TN, Hickmen JR: Computer-enhanced thallium scintigraphs in asymptomatic men with abnormal exercise tests. *Am J Cardiol* 48: 1021, 1981.
  65. Katz AM, Hecht HH: The early pump failure of the ischemic heart. *Am J Med* 47: 497, 1969.
  66. McLaurin LP, Rolett EL, Grossman W: Impaired left ventricular relaxation during pacing-induced ischemia. *Am J Cardiol* 47: 357, 1981.
  67. Theroux P, Franklin D, Ross J Jr: Regional myocardial function during acute coronary artery occlusion and its modification by pharmacologic agents on the dog. *Circ Res* 35: 896, 1974.
  68. Bishop BS, Kaspar RL, Barnes GE: Left ventricular function during acute regional myocardial ischemia in the conscious dog. *J Appl Physiol* 37: 785, 1974.
  69. Sheuer J, Brachfeld N: Coronary insufficiency: Relations between hemodynamic, electrical and biochemical parameters. *Circ Res* 18: 178, 1966.
  70. Waters DD, DaLuz P, Wyatt HL: Early changes in regional and global left ventricular function induced by graded reductions in regional coronary perfusion. *Am J Cardiol* 39: 537, 1977.
  71. Upton MT, Rerych SK, Newman GE: Detection of abnormalities in left ventricular function during exercise before angina and ST-segment depression. *Circulation* 62: 341, 1980.
  72. Sugishita Y, Koseki S, Matsuda M: Dissociation between regional myocardial dysfunction and ECG changes during myocardial ischemia induced by exercise in patients with angina pectoris. *Am Heart J* 106: 1, 1983.
  73. Iskandrian AS, Bemis CE, Hakki AH: Ventricular systolic and diastolic impairment during pacing-induced myocardial ischemia in coronary artery disease: Simultaneous hemodynamic, electrocardiographic and radionuclide angio-

- graphic evaluation. *Am Heart J* 112: 382, 1986.
74. Hauser AM, Gangadharan V, Ramos RG, Gordon S, Timmis GC, Dudlets P: Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary artery occlusion in human beings: Echocardiographic observations during coronary angioplasty. *JACC* 5: 193, 1985.
  75. Nesto RW, Kowalchuk GJ: The ischemic cascade: Temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol* 59: 23C, 1987.
  76. Parmley WW: Silent ischemia. Tip of the iceberg. *Am J Med* 79 (Suppl 3-A): 1, 1985.
  77. Deanfield JE, Shea MT, Kensett M, Horlock P, Wilson RA, Landsheere CM et al: Silent myocardial ischemia due to mental stress. *Lancet* 2: 1001, 1984.
  78. Deanfield JE, Shea MT, Wilson R, Landsheere CM, Jonathan A, Selwyn AP: Direct effects of cigarette smoking causes silent ischemia in patients with angina pectoris. *JACC* 5: 507, 1985.
  79. Tamaki M, Yasuda T, Moore RH, Gill JB, Boucher CA, Gold H et al: Continuous measurements of left ventricular function in normals and patients with coronary artery disease (abstr). *JACC* 7: 25-A, 1985.
  80. Braunwald E, Kloner RA: The stunned myocardium: prolonged post-ischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66: 1146, 1982.
  81. Rahimtoola SH: A perspective of the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 72 (Suppl 5): 123, 1985.
  82. Braunwald E, Rutherford JD: Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the "hibernating myocardium". *JACC* 8: 1467, 1986.
  83. Marshall RC, Tillisch JH, Phelps ME: Identification and differentiation of resting myocardial ischemia and infarction in man with positron computed tomography: 18-F-labeled fluorodeoxyglucose and N-13 ammonia. *Circulation* 67: 766, 1983.
  84. Lindsey HE, Cohn PF: Silent myocardial ischemia during and after exercise testing in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 95: 441, 1978.
  85. Hirtzel HO, Leutwyler R, Krayenbuehl HP: Silent myocardial ischemia: hemodynamic changes during dynamic exercise in proven coronary artery disease despite the absence of angina pectoris. *JACC* 2: 275, 1985.
  86. Cohn PF: Silent myocardial ischemia in patients with a defective anginal warning system. *Am J Cardiol* 45: 697, 1980.
  87. Droste C, Roskamm H: Experimental pain measurement in patients with asymptomatic myocardial ischemia. *JACC* 1: 940, 1983.
  88. Chipkin SR, Frid D, Alpers JS, Baker SP, Dalen JE, Aronin N: Frequency of painless myocardial ischemia during exercise tolerance testing in patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 59: 61, 1987.
  89. Sheps DS, Adams KF, Hinderliter A, Price C, Bisette J, Orlando G et al: Endorphins are related to pain perception in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 59: 523, 1987.
  90. Ellestad MH, Kuan P: Naloxone and symptomatic ischemia: Failure to induce angina during exercise testing. *Am J Cardiol* 54: 982, 1984.
  91. Langou RA, Huang EK, Kelley MJ, Cohen LS: Predictive accuracy of coronary artery calcification and abnormal exercise test for coronary artery disease in asymptomatic men. *Circulation* 62: 1196, 1980.
  92. (abstr). *Am J Cardiol* 45: 422, 1980.
  93. Erikssen J, Thaulow E: Follow-up of patients with asymptomatic myocardial ischemia. In: Rutishauser W, Roskamm H (eds): Silent myocardial ischemia. Springer-Verlag, Berlin, 1984, p 156.
  94. Froelicher VF: Exercise and the heart. Clinical concepts. Year Book, Chicago, 1987, p 272.
  95. Cohn PF, Harris P, Barry WH, Rosati RA, Rosenbaum P, Waternaux C: Prognostic importance of anginal symptoms in angiographically defined coronary artery disease. *Am J Cardiol* 47: 233, 1981.
  96. Kent KM, Rosing DR, Ewels CJ, Kipson L, Bonow R, Epstein SE: Prognosis of asymptomatic or mildly symptomatic patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 49: 1823, 1982.
  97. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Luk S, Chaitman BR, Sheffield LT et al: Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 59: 725, 1987.
  98. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Luk S, Chaitman BR, Sheffield LT et al: Medical versus surgical therapy in patients with silent myocardial ischemia during exercise testing (abstr). *JACC* 9: 59A, 1987.
  99. European Coronary Surgery Study Group: Long-term results of prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 2: 1173, 1982.
  100. CASS Principal Investigators: Coronary artery surgery study: A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 68: 939, 1983.
  101. Veterans Administration Cooperative Study: Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N Engl J Med* 311: 1333, 1984.
  102. Samek L, Betz P, Roskamm H: ST-segment depression during exercise without angina pectoris in post-infarction patients: angiographic finding and prognostic relevance. In: Rutishauser W, Roskamm H (eds): Silent myocardial ischemia. Springer-Verlag, Berlin, 1984, p 170.
  103. Sharma B, Asinger R, Francis GS, Hodges M, Wyeth RP: Demonstration of exercise-induced painless myocardial ischemia in survivors of out-of-hospital ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 59: 740, 1987.
  104. Diamond G, Forrester J: Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 300: 1351, 1979.
  105. Cohn PF: When is concern about silent myocardial ischemia justified? *Ann Intern Med* 100: 597, 1984.
  106. Leighton RF, Fraker TD: Silent myocardial ischemia: concerns is justified for the patient with known coronary disease. *Ann Intern Med* 100: 601, 1984.
  107. Peidro R, Torreguitar J, Embon M, Repetto M, Marrero G, Lerman J, Suárez L: Metodología de estudio de la isquemia silente detectada por prueba ergométrica graduada. Resultados preliminares (abstract). *Rev Arg Cardiol* 55: S-6, 1987.
  108. Shell WE: Mechanisms and therapy of silent myocardial ischemia and the effect of transdermal nitroglycerin. *Am J Cardiol* 56: 213, 1985.
  109. Cocco G, Strozzi C, Chu D, Amerin R, Castagnoli E: Therapeutic effects of pindolol and nifedipine in patients with stable angina pectoris and asymptomatic resting ischemia. *Eur J Cardiol* 10: 59, 1979.
  110. Imperi GA, Lambert CR, Coy K, López L, Pepine CJ, Shephard C: Effects of titrated beta blockade (Metoprolol) on silent myocardial ischemia in ambulatory patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 60: 519, 1987.