

# Artículos originales

## Isquemia silente provocada por el esfuerzo. Evaluación con perfusión miocárdica con Talio 201

L. STASEWSKY, C. BELZITI\*, O. VEGA, S. CONDE, O. PARISOW, J. L. NAVARRO ESTRADA

División Cardiología, Servicio de Medicina Nuclear, Sección Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires

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

Trabajo recibido para su publicación: 1/88. Aceptado: 4/88

Dirección para separatas: Gascón 450, (1181) Buenos Aires, Argentina

Con el propósito de evaluar si los pacientes que desarrollan isquemia durante el esfuerzo acompañada del síntoma angina tienen mayor severidad y extensión de enfermedad que los pacientes que presentan respuesta isquémica silente, se eligió al estudio con Talio 201 en esfuerzo y redistribución como método, por la baja incidencia de falsos positivos. Así se analizó en forma retrospectiva a 140 pacientes cuya imagen de perfusión miocárdica presentaba una patente concluyentemente isquémica, dividiéndolos en dos grupos, de acuerdo a la presencia o no de angina provocada por el esfuerzo: Grupo A, con angina: 63 pacientes (45%); de éstos, 46 (69%) tuvieron desnivel del ST y 17 (21%) no lo presentaron; Grupo B, silente: 77 pacientes (55%), de los que 55 (66%) no tuvieron cambios en el ST y 22 (34%) sí lo presentaron. La edad media de la población fue de  $55 \pm 8$  años, sin diferencias significativas entre los dos grupos:  $55 \pm 7$  vs  $55 \pm 8$  para el Grupo A y el Grupo B respectivamente. En la prueba de esfuerzo el Grupo B desarrolló mayor carga de trabajo:  $6,1 \pm 1,5$  mets vs  $5,1 \pm 1,6$  mets ( $p < 0,05$ ) y mayor frecuencia cardíaca: 137 vs 123 ( $p < 0,05$ ). Para analizar la extensión de isquemia miocárdica se contabilizaron los segmentos con defecto reversible entre la imagen inicial y la tardía en tres vistas, habiendo un mínimo de 1 y un máximo de 10. Se clasificó la isquemia en tres grados de acuerdo al número de segmentos comprometidos: a) leve (1-2 segmentos), incluyéndose aquí a 26% de los pacientes del Grupo A y a 46% del Grupo B ( $p < 0,001$ ); b) moderada (3-4 segmentos), correspondiendo a ésta 18,5% del Grupo A y 37% del Grupo B ( $p < 0,001$ ), y c) severa, que incluía 56% del Grupo A y 17% del Grupo B ( $p < 0,001$ ). También se analizó el

total de segmentos comprometidos, isquémicos y necróticos, evaluando la imagen inicial. Se halló que los pacientes del Grupo A presentaban un promedio de  $4,5 \pm 2,2$  vs  $3,1 \pm 1,6$  que presentaba el Grupo B ( $p < 0,05$ ). El promedio de segmentos isquémicos fue: para el Grupo A  $3,6 \pm 1,6$  vs  $2,9 \pm 1,2$  para el Grupo B ( $p < 0,05$ ). Los segmentos necróticos fueron  $0,9 \pm 1,1$  en el Grupo A vs  $0,35 \pm 0,6$  en el Grupo B ( $p < 0,05$ ). Con estos datos se concluyó que el grupo con angina tenía menor tolerancia al ejercicio y mayor cantidad de segmentos comprometidos, isquémicos y necróticos, en comparación con el grupo silente.

Trabajos previos realizados con ventriculografía isotópica<sup>1</sup> sugieren que los pacientes con isquemia silente presentan menos compromiso isquémico que los que tienen angina. Según otros estudios, el número de vasos comprometidos en ambos grupos sería similar,<sup>2</sup> aunque también se sabe que el número de vasos es un índice poco preciso de extensión de enfermedad.<sup>3,4</sup> Esto se debe a que la interpretación visual de la cinecoronariografía tiene una pobre correlación con las mediciones de reserva de flujo sanguíneo, de gradientes de presión transtenosis<sup>5,6</sup> y no provee información sobre la función del endotelio, actualmente reconocido como determinante de la fisiopatología de la circulación coronaria.<sup>7</sup>

Una detallada descripción anatómica no refleja exactamente el monto de isquemia miocárdica. Por ello se ha generalizado el uso de métodos destinados a cuantificar la misma. Las técnicas radioisotópicas son las que más información brindan en este sentido y dentro de ellas la imagen de perfusión con Talio 201 es particu-

larmente útil por la baja incidencia de falsos positivos.

Se ha diseñado el presente trabajo con el objeto de testear la hipótesis, derivada de la observación clínica, según la cual entre los pacientes con isquemia provocada por el esfuerzo, aquellos que se acompañan de angina tienen mayor severidad y extensión de enfermedad que los que presentan respuesta isquémica silente.

## MATERIAL Y METODO

### Población

Se incluyeron retrospectivamente 140 pacientes consecutivos referidos al laboratorio para evaluación de dolor torácico por técnica de perfusión miocárdica con Talio 201.

Como se trata de un trabajo retrospectivo en pacientes ambulatorios, la recopilación de datos fue dificultosa. No obstante, esta población fue caracterizada como de probabilidad intermedia de cardiopatía isquémica. De los datos obtenidos se hallaron 14 mujeres (10%) y 126 hombres (90%) con una edad promedio de  $55 \pm 8$  años. Ningún paciente presentó historia de infarto de miocardio o angina clase III o IV en los tres meses previos al estudio. El resto de datos demográficos se observa en la Tabla 1.

Fueron seleccionados estudios de perfusión con respuesta concluyentemente isquémica, es decir, defectos reversibles de perfusión miocárdica en uno o más segmentos analizados por dos observadores independientes y experimentados.

Fueron excluidos los pacientes con prolapso valvular mitral, estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica, bloqueo de rama o síndrome de preexcitación. Esto permite suponer una muy baja incidencia de resultados falsos positivos.

Los 140 pacientes cuya imagen de perfusión miocárdica presentaba una patente indudablemente isquémica fueron divididos, según la presencia o ausencia de angina provocada por el esfuerzo, en dos grupos: Grupo A, con angina, que incluyó 63 pacientes (45%); de éstos, 46 pacientes (69%) tuvieron desnivel isquémico del segmento ST y 17 (21%) no tuvieron cambios concluyentes del mismo; Grupo B, sin angina o "silente": se compuso de 77 pacientes (55%), de los que 55 (66%) no tuvieron cambios típicos del ST y sólo 22 (34%) presentaron desviación inferior de aspecto isquémico.

### Imagen de perfusión con Talio 201

Cada paciente realizó ejercicio en banda ergométrica en etapas múltiples y continuas de acuerdo al protocolo de Balke modificado. Los betabloqueantes no fueron rutinariamente suspendidos. El electrocardiograma fue continuamente monitoreado en la derivación  $EV_5$  y la tensión arterial controlada en cada etapa y en el postesfuerzo.

El ejercicio fue continuado hasta que el paciente presentó angina severa (con o sin depresión del ST), fatiga extrema, debilidad o disnea severa. También fue detenida por hipotensión

Tabla 1  
Características de la población

Variable	Grupo A (n = 63)		Grupo B (n = 77)		Total (n = 140)	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Edad	$55 \pm 7$		$55 \pm 8$		$55 \pm 8$	
Sexo:						
Masculino	54	38	72	51	12	90
Femenino	9	6	5	35	14	10
Angina típica*	45	73	14	18	59	42
Angina atípica	3	4	14	18	17	12
IAM	22	35	24	31	66	47
Bypass aortocoronario	3	4,7	4	5,2	7	5
Muerte súbita	0	0	0	0	0	0
EKG:						
Normal	38	61	45	58	83	59
Secuela IAM	18	28,5	27	35	45	32
HVI	7	11,5	5	6	12	9
Medicación antianginosa*	36	57	32	42	78	55,7

\* =  $p < 0,05$ . IAM = Infarto agudo de miocardio. HVI = Hipertrofia ventricular izquierda.

Tabla 2  
Datos ergométricos en banda deslizante

Grupo	Edad	PS x FC	Mets
A ("angor")	55 ± 7	19.800 ± 3.700	5,1 ± 1,6
B ("silente")	56 ± 8	24.500 ± 5.000	6,1 ± 1,5
	p: NS	p < 0,05	p < 0,05

PS = Presión sistólica. FC = Frecuencia cardíaca.

o arritmia compleja. Un estudio fue considerado anormal por ST cuando presentaba más de 2 mm de depresión horizontal del segmento ST y/o morfología descendente o cuando el segmento ST presentaba un lento ascenso y depresión mayor de 1,5 mm a 0,08 segundos después del punto J, y en presencia de una depresión del ST en reposo el incremento de por lo menos 2 mm más.

El test de ejercicio fue considerado negativo para cambios en el ST-T cuando se alcanzó 85% de la frecuencia cardíaca máxima prevista sin los cambios mencionados en el ST. El test fue considerado no concluyente cuando no se encuadró en las definiciones anteriores.

En pico de ejercicio se inyectaron en forma intravenosa 2 mCi de Talio 201 y el paciente fue impulsado a seguir el ejercicio durante 30 a 60 segundos luego de la inyección.

Con el paciente acostado se adquirieron imágenes con Cámara Gamma Digital Elcint (APEX) y un colimador de todo propósito con agujeros paralelos. Se utilizó el raxo X de 68 a 83 Kev con una ventana de 20%. Comenzando alrededor de 5 minutos postejercicio se adquirieron vistas en posición lateral izquierda, oblicua anterior izquierda 45° y anteroposterior. En cada imagen se colectaron 300.000 cuentas (300 K).

Tabla 3  
Evaluación de segmentos isquémicos mediante el test discriminativo de Kolmogorov-Smirnov

Nº segmentos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total
A ("angor")	3	17	13	3	17	5	1	1	2	1	63
B ("silente")	14	28	18	11	5	1	0	0	0	0	77

P < 0,05

Las imágenes tardías, con idéntica geometría, se adquirieron entre las tres y cuatro horas.

Las imágenes fueron analizadas por criterios subjetivos.

La imagen en cada proyección fue dividida en cinco segmentos; así, cada paciente presentó un total de 15 segmentos para el análisis (Fig. 1). En cada segmento la distribución miocárdica del trazador fue analizada como "normal" o "disminuida". Cuando un segmento de la imagen inicial mostró actividad disminuida y no mejoró en la imagen tardía, fue interpretado como "defecto fijo" (correspondiente a necrosis). Un segmento con actividad inicialmente disminuida que mostró redistribución parcial o total fue interpretado como "defecto reversible" (isquemia). Todos los pacientes tuvieron uno o más defectos reversibles por definición del protocolo. El score de defectos de perfusión fue determinado por la suma del número de segmentos con defectos en las tres proyecciones.

#### Métodos estadísticos

Las pruebas de significación estadística empleadas fueron: chi cuadrado ( $X^2$ ), Kolmogorov-Smirnov y test de la T de Student. El nivel de significación estadística aceptado fue de 0,05 y 0,001.

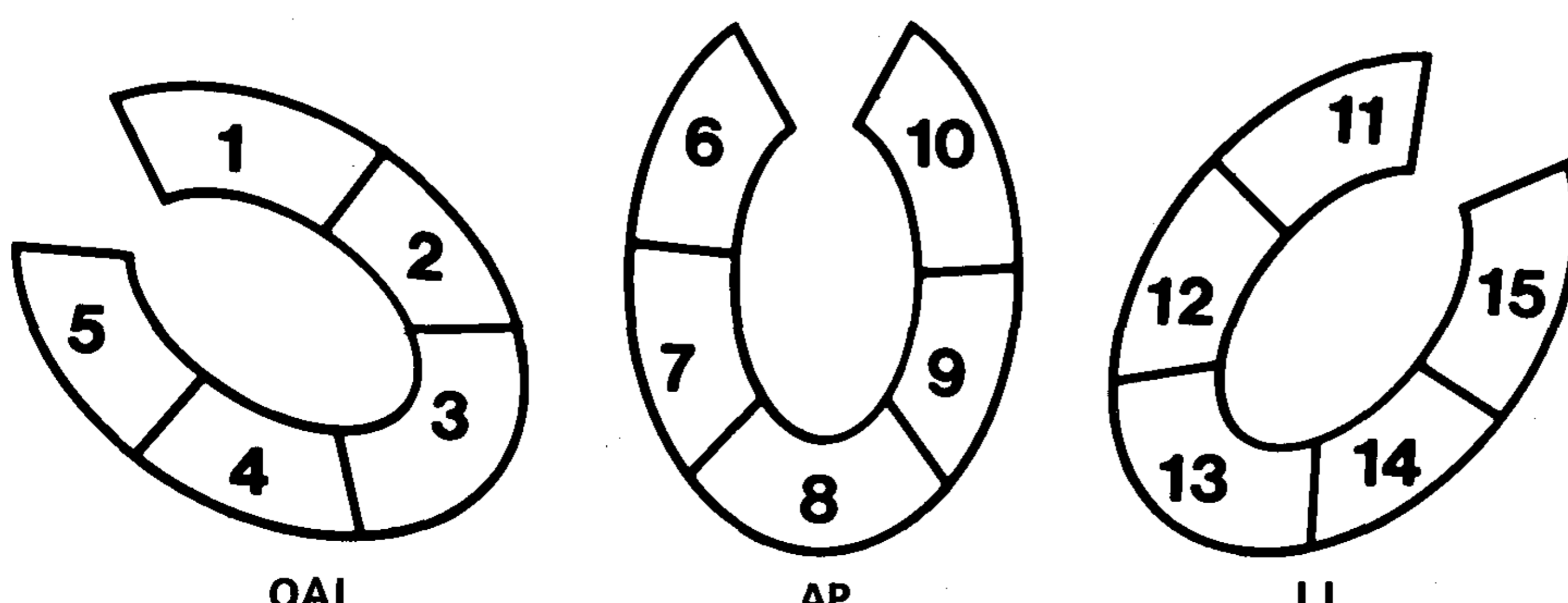


Fig. 1. Segmentos empleados en la imagen de perfusión en cada una de las vistas. OAI = Oblicua anterior izquierda 45°. AP = Anteroposterior. LI = Lateral izquierda.

## RESULTADOS

La edad fue similar en ambos grupos, pero los datos ergométricos fueron distintos (Tabla 2). El Grupo B (silente) desarrolló mayor carga de trabajo expresada en mets ( $6,1 \pm 1,5$  vs  $5,1 \pm 1,6$  mets para el Grupo A;  $p < 0,05$ ). Del mismo modo se comportó el doble producto (presión sistólica x frecuencia cardíaca) que fue tomado como un índice aproximado de consumo de oxígeno miocárdico. El Grupo B (silente) tuvo  $24.500 \pm 5.000$  y el Grupo A (angor)  $19.800 \pm 3.700$  ( $p < 0,05$ ). La frecuencia cardíaca máxima alcanzada por el Grupo A fue de 123 y la del Grupo B 137 latidos por minuto ( $p < 0,05$ ).

La comparación de la extensión de isquemia miocárdica en ambas poblaciones se hizo a través de la contabilización del número de segmentos con defecto reversible entre la imagen inicial y la tardía, en las tres vistas.

Con el objeto de evaluar si ambas poblaciones eran diferentes con respecto al monto de isquemia se aplicó el test de discriminación de Kolmogorov-Smirnov (Tabla 3). El análisis fue referido sólo a los segmentos isquémicos (se excluyeron los necróticos) y hubo un mínimo de uno y un máximo de diez. La agrupación discriminada segmento a segmento permitió concluir que el mayor número de sectores isquémicos en el grupo con angina no era imputable al azar (Grupo A vs Grupo B,  $p < 0,05$ ).

Apoyado en que ambas poblaciones son distintas, lo cual elimina el sesgo de una agrupación arbitraria, se intentó clasificar a la isquemia como leve, moderada o severa, según el número

de segmentos comprometidos en la imagen inicial fuese: 1-2, 3-4 o  $\geq 5$  (Fig. 2).

Según se observa en la figura, la isquemia fue "leve" (1-2 segmentos) en 19/63 (26%) de los pacientes del Grupo A y en 31/77 (46%) de los pacientes del Grupo B ( $p < 0,001$ ). Con isquemia "moderada" (3-4 segmentos) el Grupo A presentó 12/63 (18,5%) pacientes y el Grupo B 29/77 (37%) pacientes ( $p < 0,001$ ). Con isquemia "severa" (más de 5 segmentos) hubo 35/63 (56%) de pacientes en el Grupo A y sólo 13/77 (17%) en el Grupo B ( $p < 0,001$ ). La significación estadística alcanzada por la prueba de  $X^2$  indica que la distribución de los segmentos no es por azar sino que puede ser atribuida a la condición de presencia o no de angor.

Para la clasificación empleada en la Figura 2 se utilizaron los segmentos totales comprometidos, involucrándose, por lo tanto, los segmentos isquémicos y los necróticos. Se podría objetar que la diferencia en ambas poblaciones se debe a distinta distribución proporcional entre los segmentos isquémicos y los necróticos. Esta objeción queda descartada pues el test discriminativo en el cual se apoya la Figura 2 está aplicado sólo a segmentos isquémicos (Tabla 3).

En la Figura 3 se compara el promedio de segmentos comprometidos totales, isquémicos y necróticos, para cada grupo. Los segmentos comprometidos totales en la imagen inicial fueron  $4,5 \pm 2,2$  para el Grupo A y  $3,1 \pm 1,6$  para el Grupo B ( $p < 0,05$ ). El promedio de segmentos isquémicos en el Grupo A fue  $3,6 \pm 1,6$  y en el Grupo B  $2,9 \pm 1,2$  ( $p < 0,05$ ). Los

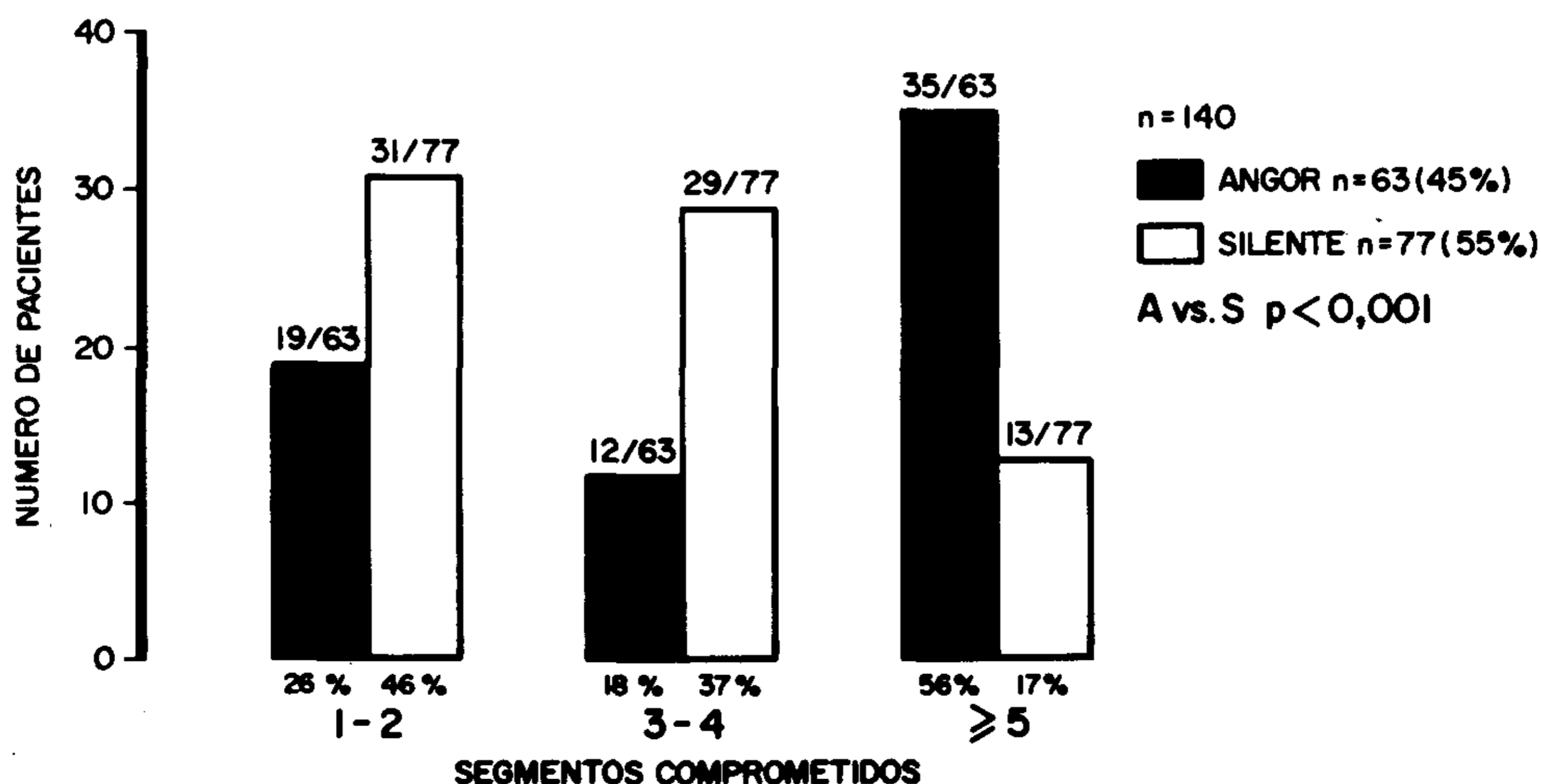


Fig. 2. Evaluación de la magnitud de la isquemia a través del número de segmentos comprometidos en ambos grupos de pacientes. La barra llena corresponde a pacientes con isquemia y angina. La barra vacía a los pacientes con isquemia silente.

segmentos necróticos fueron  $0,9 \pm 1,1$  en el Grupo A y  $0,35 \pm 0,6$  en el Grupo B ( $p < 0,05$ ). Es obvio que no se trata de una distribución normal de estas variables pues el desvío negativo cae por debajo del valor cero. De todos modos, el tamaño de la muestra permite el empleo de un método estadístico paramétrico como el test de la T de Student.

## DISCUSION

La existencia de episodios isquémicos, espontáneos o provocados, no acompañados de angina, es conocida desde hace tiempo. Sin embargo, recién se ha jerarquizado este hallazgo en los últimos años, intentándose establecer su significado en cuanto a severidad, extensión de enfermedad y pronóstico.

Varias teorías intentan explicar la presencia del síntoma angina en un episodio isquémico: 1) Debe existir un "sistema de alarma" íntegro, en el cual intervendrían factores culturales, psíquicos, neurológicos, metabólicos y humorales.<sup>8</sup> 2) Es necesaria la ausencia de anomalías en el umbral de percepción o en la tolerancia a estímulos dolorosos.<sup>9, 10</sup> 3) El patrón temporoespacial de Maliani, según el cual el dolor sería consecuencia de una excitación extrema de fibras aferentes simpáticas ordenadas según un esquema espacial determinado. 4) La presencia de angina depende de la magnitud (severidad y extensión) de la isquemia.<sup>12-14</sup>

La última teoría es la más atrayente pero es aún controvertida; no obstante eso, la coincidencia con la observación clínica habitual hizo

que fuera la hipótesis del presente trabajo.

En la isquemia desencadenada por el ejercicio, el desbalance entre aporte y demanda de oxígeno se debe fundamentalmente a un déficit de perfusión sanguínea en una determinada zona miocárdica. Este fenómeno puede ser detectado a través de imágenes de fotón único, con o sin tomografía, como el Talio 201, o bien con emisión de positrones.<sup>15, 16</sup> El primero de ellos es un estudio de rutina en nuestro medio y, empleado junto con el test de esfuerzo en banda, posee una excelente relación entre sensibilidad y especificidad para la evaluación de isquemia miocárdica. Por estas razones fue el método elegido para testear la hipótesis de trabajo enunciada antes.

La probabilidad pretest de enfermedad coronaria para la población estudiada puede calificarse como intermedia; la probabilidad posttest es superior a 90%, dada la alta especificidad del estudio y la exclusión de situaciones que pudieran producir falsos positivos. De todos modos, no es la intención del trabajo evaluar la aterosclerosis coronaria de los pacientes sino estimar la magnitud de la isquemia en relación con el síntoma angina.

El grupo con isquemia silente constituyó el 55% de nuestra población. Este porcentaje es levemente superior al de otros trabajos que oscilan entre un 46% y 47%.<sup>17-19</sup> Probablemente la razón de la diferencia es que estos investigadores incluyeron pacientes con patología más avanzada, como lo demuestra la mayor incidencia de infarto de miocardio y cirugía coronaria.

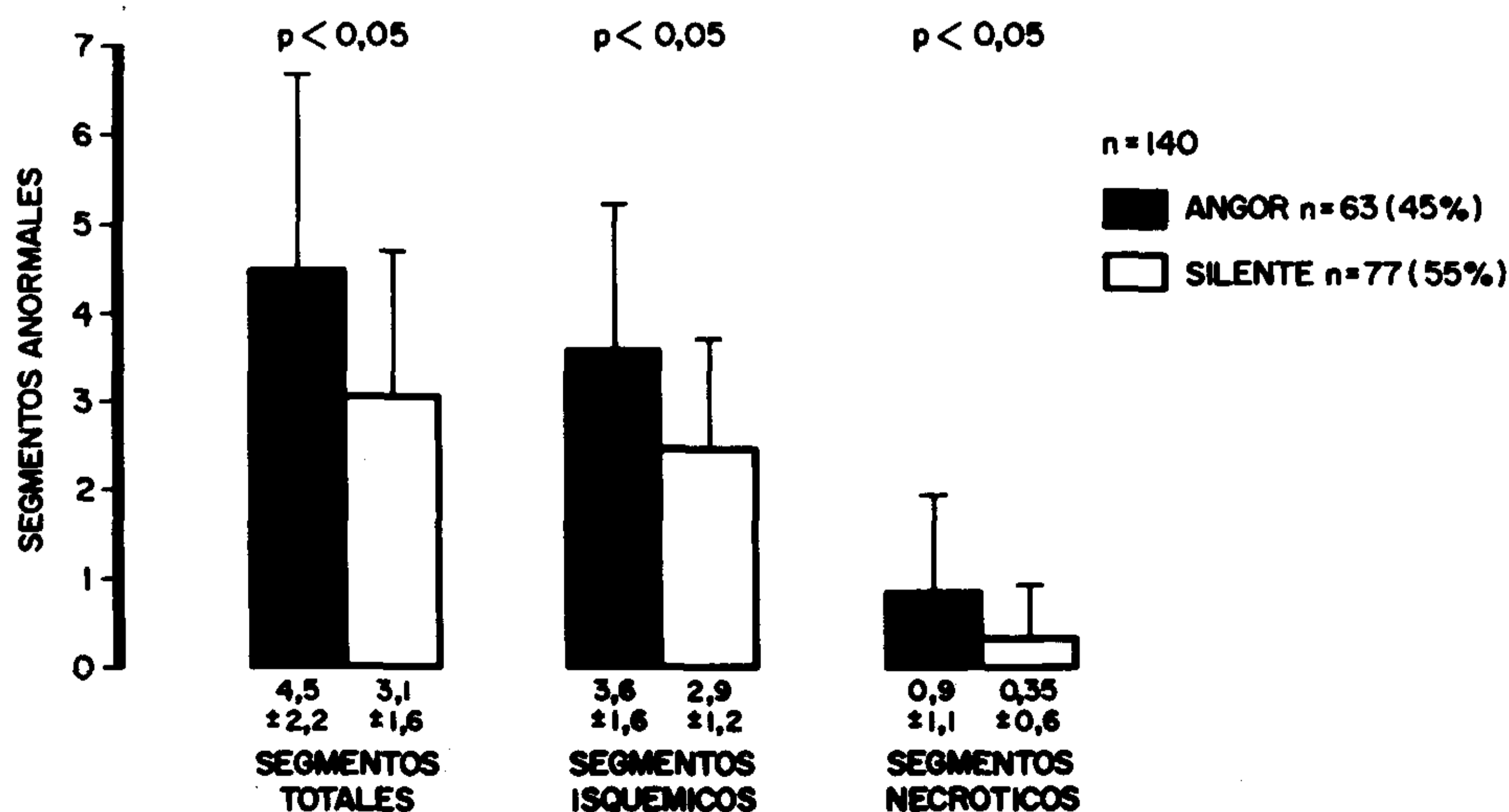


Fig. 3. Evaluación del promedio de segmentos comprometidos en la imagen inicial de perfusión con Talio 201. La barra llena corresponde a pacientes con isquemia y angina. La barra vacía a los pacientes con isquemia silente.

El empleo de la perfusión miocárdica combinada con test de ejercicio permitió obtener información sobre dos elementos, que son conceptualmente distintos y no necesariamente paralelos: "severidad" y "extensión" de isquemia miocárdica.

Coincidiendo con Berman,<sup>21</sup> para nuestro grupo la extensión de isquemia indica la cantidad de miocardio comprometido y la severidad mide la intensidad de la misma dentro de una zona sin considerar el tamaño involucrado. Fue parte del diseño metodológico del trabajo considerar ambos aspectos por separado.

La respuesta ergométrica fue la variable elegida para evaluar severidad. El Grupo A (con angina) desarrolló menor frecuencia cardíaca en pico de ejercicio, inferior carga de trabajo y menor doble producto, índice indirecto de consumo de oxígeno miocárdico, con respecto al Grupo B, o de isquemia silente (Tabla 2). Estos hallazgos son coincidentes con los de otras publicaciones y sugieren mayor severidad de la isquemia cuando se asocia al síntoma angina.<sup>17-19</sup>

Para el análisis de extensión se utilizó la cantidad de defectos de perfusión en la imagen de Talio 201, en esfuerzo y redistribución. Aunque no se emplearon técnicas cuantitativas para la medición de los mismos, la contabilización del número de segmentos anormales es suficientemente precisa para cumplir con el objetivo fijado. Un test discriminativo según el número de segmentos estableció que los pacientes con angina (Grupo A) tenían mayor cantidad de sectores isquémicos que los pacientes sin angina (Grupo B) (Tabla 3). Luego de definir que ambas poblaciones eran estadísticamente diferentes se intentó una clasificación de severidad de acuerdo con el número de segmentos afectados, habiéndose eliminado el riesgo de que las diferencias fueran atribuibles al modo arbitrario de agrupación. De este modo se pudo observar que la población con isquemia y angina presentó más segmentos comprometidos, tanto isquémicos como necróticos. En otras palabras, mayor extensión de isquemia miocárdica (Figs. 2 y 3). Coincidentes con estos hallazgos son los resultados publicados por Gibson<sup>20</sup> para pacientes con infarto de dos semanas de evolución.

Aunque no fue el objetivo de este trabajo evaluar si hay diferencias en el pronóstico de estos pacientes, es obvio que se trata de un elemento de máxima importancia y sobre el cual se focalizan las publicaciones más recientes.<sup>21, 22</sup> En ellas se trata de determinar el valor pronóstico

de elementos obtenidos en la prueba de esfuerzo y en la imagen de perfusión con Talio 201.

Rozansky y Berman<sup>21</sup> analizaron 1.689 pacientes con sospecha clínica de enfermedad coronaria sin infarto previo ni revascularización a los que se estudió con imagen de perfusión con talio. Los autores también establecieron parámetros de severidad y extensión. Dentro de las variables de severidad incluyeron el tipo de defecto, el ritmo de reversión del mismo y la frecuencia cardíaca máxima en la ergometría. Como variable principal de extensión consideraron el número de segmentos afectados. Partiendo de un esquema conceptual similar al empleado en este trabajo, el seguimiento de los pacientes permitió establecer que la frecuencia de eventos cardíacos aumenta en forma exponencial con el grado de severidad y extensión establecido en el estudio de perfusión.

Todas estas observaciones alientan la realización de trabajos prospectivos destinados a confirmarlas.

## CONCLUSIONES

Partiendo de la observación clínica se estableció la hipótesis de que los pacientes con isquemia de esfuerzo asociado a angina presentaban mayor severidad y extensión de la misma. El análisis de los resultados indicó que la población con angina tenía menor tolerancia al ejercicio y mayor cantidad de segmentos comprometidos (isquémicos y necróticos) en la imagen de perfusión con Talio 201 en comparación con la población con isquemia silente. Estos resultados tienden a confirmar la hipótesis del trabajo.

## SUMMARY

*A Tallium 201 exercise and distribution test was chosen because of its few false positives to determine whether patients with exercise induced ischemia and angina had a more extensive and severe form of the disease than patients with a silent angina response only. 140 patients with clearly ischemic myocardial perfusion were studied retrospectively and divided into two groups with and without exercise induced angina: Group A, with angina: 63 patients (45%); 43 patients (69%) with ST segment depression and 12 (21%) with a normal ST segment. Group B, with silent angina: 77 patients (55%); 55 (66%) with no changes in the ST segment and 22 (34%) with ST depression. The average age of this population was 55 ± 8 years and there were no significant differences between the two groups:*

*55 ± 7 as compared to 55 ± 8 for groups A and B respectively. Group B performed better during the exercise test reading a work load of 6.1 ± 1.5 mets as compared to 5.1 ± 1.6 mets (p < 0.05) for Group A; the heart rate was 137 for Group A and 123 for Group B (p < 0.05). To determine the extension of myocardial damage, the segments with reversible ischemia were counted (from 1 to 10) from the first to the last image in three different positions. Ischemia was divided into 3 groups according to the number of segments involved: a) mild (1-2 segments); 26% of patients were from Group A and 46% from Group B (p ≠ 0.001); b) moderate (3 to 4 segments) with 18.5% from Group A and 37% from Group B (p < 0.001). An overall study was also made of all the ischemic and necrotic segments involved in the initial images and it was found that the patients in Group A had an average of 4.5 ± 2.2 as compared to 3.1 ± 1.6 in Group B (p < 0.05). The average of ischemic segments was 3.6 ± 1.6 in Group A as compared to 2.9 ± 1.2 in Group B (p < 0.05). The average of necrotic segments was 0.9 ± 1.1 in Group A as compared to 0.35 ± 0.6 in Group B (p < 0.05). On the basis of these findings, the conclusion was drawn that the group with angina had less tolerance to exercise and a greater number of necrotic and ischemic segments involved than the group with silent ischemia.*

#### AGRADECIMIENTO

*Se agradece a la Srta. Perla Rafinet, secretaria académica de la División Cardiología, por la confección de este manuscrito.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. Iskandrian AS, Hakki AH: Left ventricular function in patients with coronary heart disease in presence or absence of angina pectoris during exercise radionuclide ventriculography. *Am J Cardiol* 53: 1239, 1984.
2. Colomba F et al: Clinical significance of exercise. Induced silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 9 (2): 295-299, 1987.
3. Feldman J, Nichols W, Pepine CJ: Hemodynamic significance of the length of a coronary arterial narrowing. *Am J Cardiol* 41: 865-871, 1978.
4. Cohn PF, Maddox DE: Effect of coronary collateral vessels on regional myocardial blood flow in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 46: 359-364, 1980.
5. White CW, Wright CB et al: Does visual interpretation of the coronary angiogram predict the physiologic importance of coronary stenosis? *New Engl J of Med* 310: 819-824, 1984.
6. Legrand V, Hodgson J et al: Abnormal coronary flow reserve and abnormal radionuclide exercise test in patients with normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 6: 1245-1253, 1986.
7. Ganz P, Alexander RW: New insights into the cellular mechanisms of vasospasm. *Am J Cardiol* 56 (Suppl): 11E-15E, 1985.
8. Cohn P: Silent myocardial ischemia in patients with a defective anginal warning system. *Am J Cardiol* 45: 697-702, 1980.
9. Drete Roskaman H: Experimental pain measurement in patients with asymptomatic myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1: 940-945, 1983.
10. Glazier JJ, Chierchia S, Brawn BG, Maseri A: Generalized defective perception of painful stimuli a cause of silent myocardial ischemia in chronic stable angina. *Am J Cardiol* 58: 667-672, 1986.
11. Malliani A: The elusive link between transient myocardial ischemia and pain. *Circulation* 73 (2): 201-204, 1986.
12. Maseri A, Chierchia S et al: Mechanisms of ischemic pain and silent myocardial ischemia. *Am J Med* 79 (3A): 7-11, 1985.
13. Gettes LS: Painless myocardial ischemia. *Chest* 66: 612-613, 1974.
14. Chierchia S: Impairment of myocardial perfusion and function during painless myocardial. *J Am Coll Cardiol* 1 (3): 924-930, 1983.
15. Rosanski A, Berman D: Silent myocardial ischemia. I. Pathophysiology frequency of occurrence, and approaches toward detection. *Am Heart J* 114 (3): 615-626, 1987.
16. Brunken R, Facc J et al: Positron emission tomography detects tissue metabolic activity in myocardial segments with persistent thallium perfusion defects. *J Am Coll Cardiol* 10: 557-567, 1987.
17. Weiner G et al: The predictive value of angina chest pain as indicator of coronary disease during exercise testing. *Am Heart J* 96: 458-462, 1978.
18. Borow R, Epstein S: Prognostic implications of symptomatic versus asymptomatic myocardial ischemia induced by exercise in mildly symptomatic and asymptomatic patients with angiographically coronary disease. *Am J Cardiol* 60: 778-783, 1987.
19. Berman JL, Wynne J, Cohn PF: A multivariate approach for interpreting treadmill exercise test in coronary artery disease. *Circulation* 58: 505-512, 1978.
20. Gibson R, Beller G: Prevalence and clinical significance of exercise induced painless ST segment depression two week post-information. *Circulation (Abst)* 70 (Suppl II): 60, 1984.
21. Ladenheim M, Rozanski A, Berman D et al: Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 7: 464-471, 1986.
22. Rozanski A, Berman D: Silent myocardial ischemia. II. Prognosis and implications for the clinical assessment of patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 114: 627-638, 1987.