

## Evolución histórica comparativa de dos formas clínicas de angina inestable

ALFREDO C. PIOMBO, OSCAR O. CARLEVARO, ELISABET R. ULMETE\*, CARLOS A. BERTOLASI

División Cardiología, Hospital Municipal de Agudos "Dr. Cosme Argerich", Buenos Aires

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

Trabajo recibido para su publicación: 2/92. Aceptado: 4/92

Dirección para separatas: Almirante Brown 240, 2º piso, Buenos Aires, Argentina

Con el objetivo de analizar la evolución actual de la angina inestable y compararla con la historia natural de esta entidad, efectuamos un estudio prospectivo basado en el seguimiento de 136 pacientes consecutivos ingresados en la unidad coronaria con diagnóstico de angina de reciente comienzo (n: 57) o angina progresiva (n: 79) con un período de observación de cuatro meses. La incidencia de infarto de miocardio y la mortalidad fueron del 3,6 % y del 0 % para la angina de reciente comienzo *vs* 9,3 % y 5,3 % para la angina progresiva (p: NS). La necesidad de tratamiento invasivo por angina refractaria resultó mayor para la angina progresiva (29,3 % *vs* 14,5 % p < 0,05). Al comparar las cifras actuales de infarto y muerte con las observadas veinte años atrás, observamos una sensible reducción de las mismas para la angina de reciente comienzo (infarto, de 34 % a 3,6 %; muerte, de 8,5 % a 0 %), mientras que la evolución de la angina progresiva no mostró variaciones significativas. Concluimos que la notoria disminución de la incidencia de infarto y muerte producida en los pacientes con angina inestable en los últimos años se concentra particularmente en las formas de reciente comienzo. En la actualidad, un enfoque conservador para el manejo de esta forma clínica de angina inestable ha dado, según nuestra experiencia, resultados muy favorables.

La historia natural de la angina inestable, entendida como la evolución de la misma con escasa o nula intervención terapéutica, indica que es éste un síndrome de mal pronóstico, con una alta incidencia de infarto agudo de miocardio y muerte.<sup>1-7</sup>

Afortunadamente, la intervención médica ha permitido modificar en sentido favorable la evolución de la angina inestable, hecho fácilmente reconocible cuando se observan las cifras actuales de infarto y muerte publicadas en diversos estudios.<sup>8-12</sup> La internación sistemática de estos pacientes en unidades coronarias, el desarrollo de poderosas drogas antiisquémicas y la implementación racional de los tratamientos de revascularización han contribuido, en diverso grado, a modificar la historia natural de esta entidad.

Sin embargo, no conocemos aún con precisión en qué medida se ha modificado la evolución de cada uno de los distintos cuadros clínicos que integran el gran síndrome de la angina inestable. Dadas las significativas diferencias fisiopatológicas, anatómicas y pronósticas que

existen entre las distintas formas clínicas, no parece lógico pensar que el impacto terapéutico haya sido idéntico en todas ellas.

En el comienzo de la década del 70 analizamos la evolución "natural" de la angina inestable y definimos distintos subgrupos que se caracterizaban por presentar notorias diferencias en su evolución, en lo que hace a la incidencia de angina recurrente, infarto de miocardio y muerte. Dentro de estos subgrupos, la angina de reciente comienzo se caracterizó por un pronóstico desfavorable a corto plazo, mientras que la angina progresiva fue un cuadro más benigno, con una tendencia francamente menor a desarrollar eventos mayores.

Con el propósito de conocer la evolución actual y las modificaciones producidas por las intervenciones terapéuticas modernas sobre la historia natural de la angina inestable, efectuamos un seguimiento prospectivo de 136 pacientes con angina de reciente comienzo o angina progresiva internados en unidad coronaria y lo comparamos con el obtenido dos décadas atrás en nuestro Servicio de Cardiología.

## MATERIAL Y METODO

Se incluyeron en el estudio 136 pacientes consecutivos ingresados en unidad coronaria con diagnóstico clínico de angina inestable de reciente comienzo o progresiva, sin límite de edad. Aquellos casos en los que luego del ingreso se demostrara una causa extracardiaca como responsable del cuadro clínico (ejemplo: hipertiroidismo, anemia, etc.) fueron excluidos del análisis. Asimismo, se excluyeron los pacientes portadores de miocardiopatías (a excepción de la isquémica), valvulopatías o cardiopatías congénitas.

Se definió angina de reciente comienzo como el cuadro anginoso de menos de tres meses de evolución y angina progresiva como el agravamiento de una angina crónica estable, ya sea en la intensidad, frecuencia o modalidad de presentación del angor, ocurrido en los tres últimos meses. En ambos casos los pacientes debían hallarse en clase funcional III-IV y requerir internación en unidad coronaria.

Los pacientes fueron tratados con antiagregantes plaquetarios (aspirina) y nitratos en todos los casos. En ausencia de contraindicaciones se agregaron betabloqueantes, antagonistas cálcicos y heparina (subcutánea o endovenosa), prefiriéndose los primeros para los que presentaban infradesnivel del segmento ST o no habían experimentado cambios electrocardiográficos definidos y los dos últimos para aquellos que tenían supradesnivel del segmento ST durante el dolor. En caso de recurrencia de los síntomas se agregaron los medicamentos no administrados en primera instancia y si aun así no se obtenía respuesta el paciente fue derivado a cinecoronariografía para eventual tratamiento de revascularización (angina refractaria).

Los enfermos fueron seguidos durante su estadía hospitalaria y posteriormente al alta hasta completar cuatro meses de seguimiento mediante visitas hospitalarias o en su defecto por vía telefónica o por correspondencia. El seguimiento se dio por finalizado al cumplirse

el plazo referido o al producirse algunos de los siguientes eventos: a) infarto agudo de miocardio; b) indicación de cirugía de revascularización o angioplastia coronaria, o c) muerte.

Para el análisis estadístico se empleó el test de Student para comparación de variables continuas y el test exacto de Fisher para variables discretas. Se consideró significativo un nivel de  $p$  menor de 0,05.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 57 pacientes con diagnóstico de angina de reciente comienzo (ARC) y 79 con angina progresiva (AP) ingresados consecutivamente en unidad coronaria. La edad media fue de  $54,3 \pm 9$  años para los primeros y de  $60,8 \pm 14$  años para los últimos ( $p < 0,01$ ).

La evolución intrahospitalaria resultó de la siguiente manera (Tabla 1):

La incidencia de infarto fue de 1,8% en los pacientes con ARC y de 6,3% en los pacientes con AP ( $p$ : NS). La mortalidad resultó de 0% en la ARC y de 3,8% en la AP ( $p$ : NS). La necesidad de realizar tratamiento invasivo por angina refractaria fue superior en la AP (26,5%) que en la ARC (10,5%) ( $p < 0,05$ ).

En el ulterior seguimiento de cuatro meses se perdieron seis pacientes. En 55 enfermos con ARC y en 75 con AP se completó el período de observación, obteniéndose los siguientes resultados (se incluyen los eventos hospitalarios):

Dos pacientes con ARC desarrollaron infarto de miocardio (uno tipo Q y otro tipo T) (3,6%) contra siete con AP (9,3%) ( $p$ : NS). La mortalidad fue de 0% en la ARC contra 5,3% en la AP ( $p = 0,10$ ). La incidencia de tratamiento invasivo por angina refractaria resultó de 14,5% en la ARC y de 29,3% en la AP ( $p < 0,05$ ).

Al comparar los datos actuales con los obtenidos veinte años atrás en pacientes tratados médicamente (básicamente con nitratos y pro-

Tabla 1  
Evolución intrahospitalaria de la angina inestable

	Angina refractaria	Infarto	Muerte
ARC (n: 57)	10,5 %	1,8 %	0 %
AP (n: 79)	26,5 %	6,3 %	3,8 %
	$p < 0,05$	$p$ : NS	$p$ : NS

ARC: angina de reciente comienzo. AP: angina progresiva.

Tabla 2  
Evolución natural de la angina inestable

Autor y año	N	Seguimiento	Infarto (%)	Muerte (%)
Littman (1952)	59	1 mes	18	7
Levy (1956)	158	2 meses	39	32
Cutts (1957)	69	1 año	26	10
Beamish (1960)	100	5 meses	42	24
Papp (1960)	20	1 año	50	50
Vakil (1964)	346	3 meses	41	16

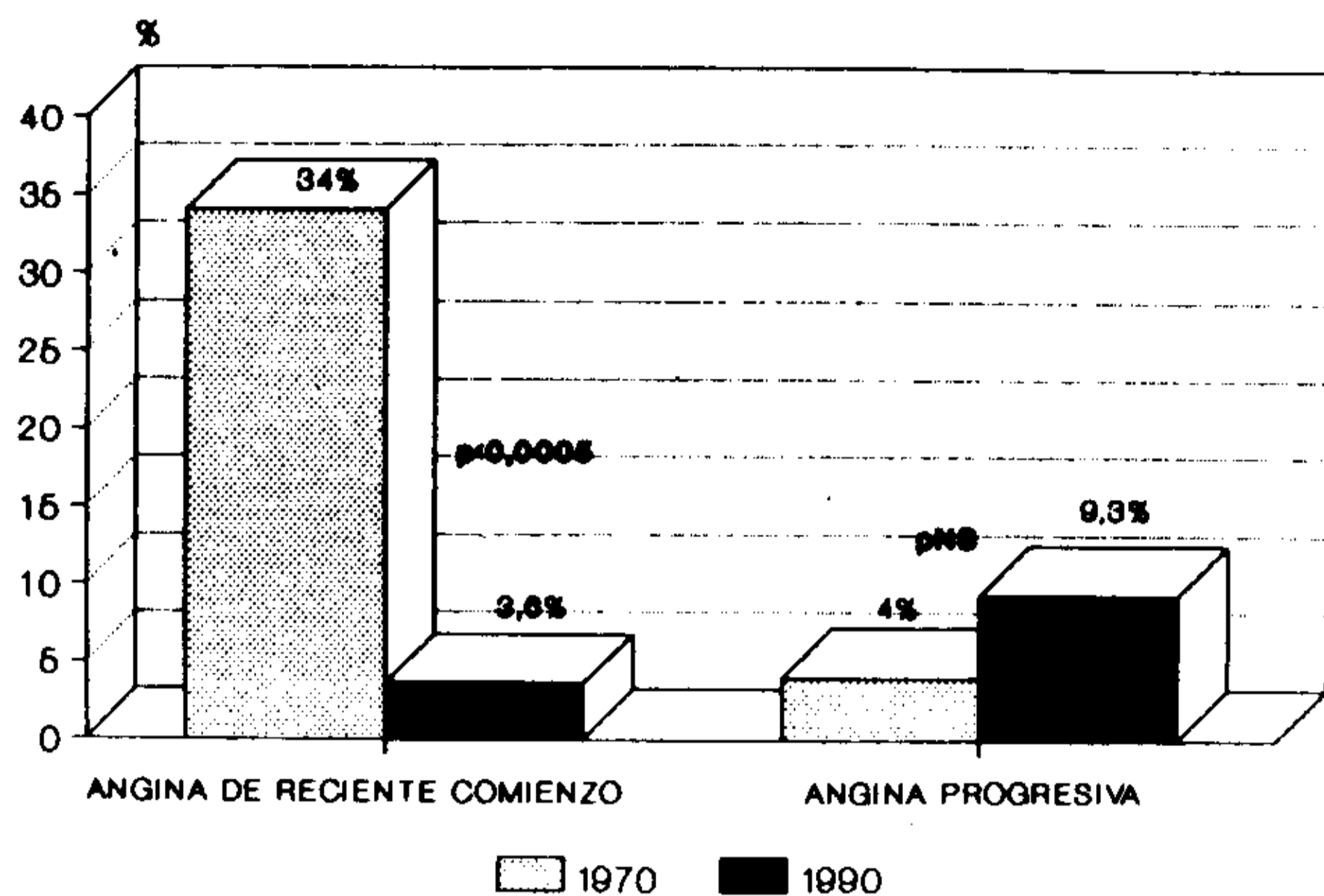


Fig. 1. Incidencia histórica y actual de infarto en la angina de reciente comienzo y en la progresiva.

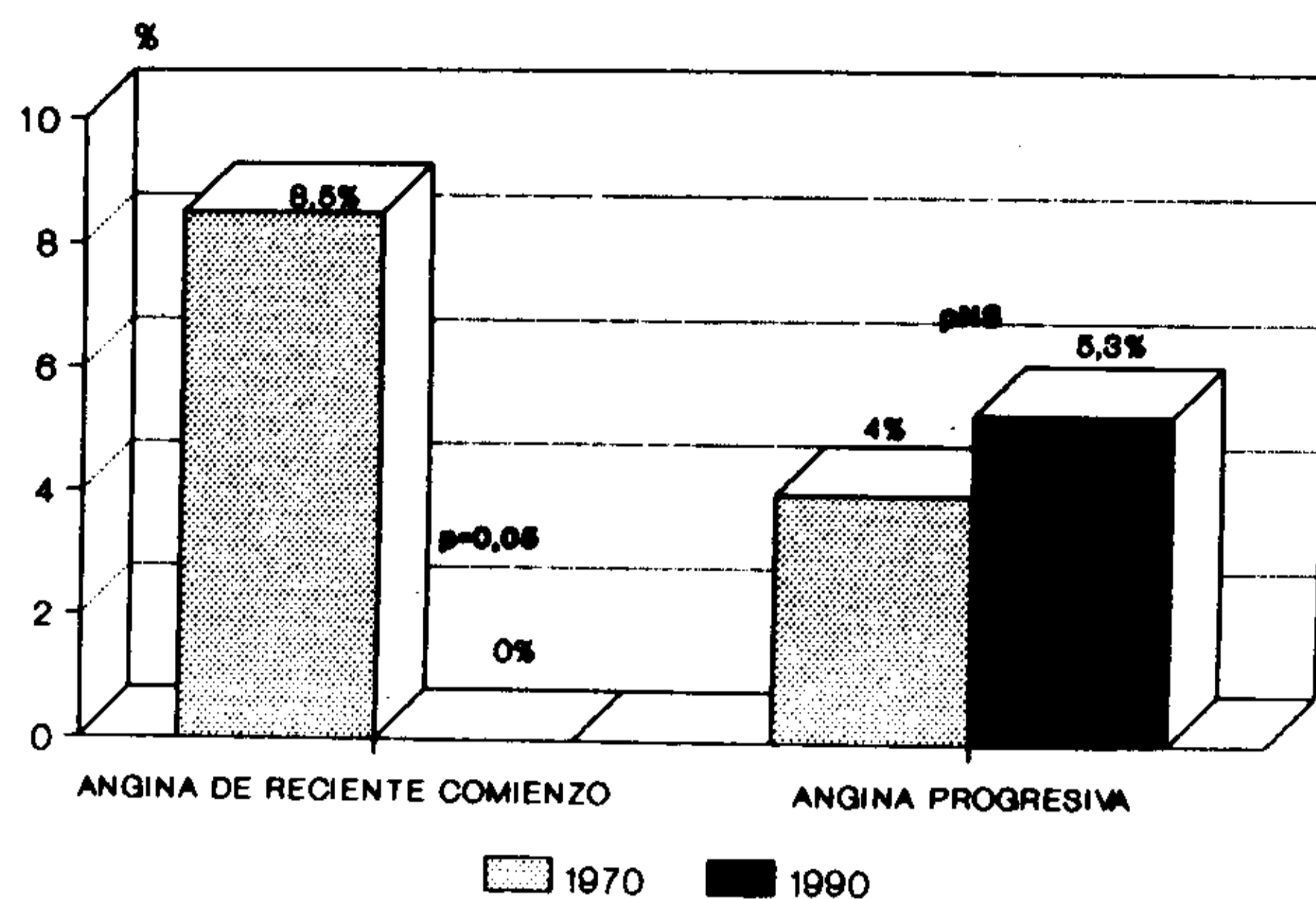


Fig. 2. Mortalidad histórica y actual en la angina de reciente comienzo y en la progresiva.

pranolol), y seguidos durante un cuatrimestre, se observó lo siguiente (Figuras 1 y 2):

Las cifras de evolución al infarto fueron significativamente menores en la actualidad para la ARC (3,6% vs 34%;  $p < 0,0005$ ). Se observó también una reducción en la mortalidad de estos enfermos (8,5% vs 0% ( $p = 0,05$ )).

La incidencia de infarto y muerte en la AP no mostró variaciones estadísticamente significativas entre la serie histórica y la actual (infarto: 4% vs 9,3%; muerte: 4% vs 5,3%) ( $p$ : NS).

### DISCUSION

Los primeros estudios publicados acerca de la evolución de los pacientes con angina inestable dieron cuenta del mal pronóstico que presentaban los mismos al quedar librados a su evolución natural.<sup>1-7</sup> Así, casi la mitad evolucionaba al infarto agudo de miocardio y alrededor de un tercio fallecía (Tabla 2).

La internación en unidades coronarias y la utilización de drogas antianginosas como los nitratos sublinguales y los betabloqueantes (propranolol, practolol) contribuyeron a modificar por primera vez la historia natural de la angina inestable. Los estudios publicados en las décadas del 70 y del 80 refieren cifras de infarto de miocardio cercanas al 15% y una mortalidad de alrededor del 10%<sup>13-27</sup> (Tabla 3).

En la década del 80 surge la primera demostración cabal de que una droga es capaz de alterar significativamente en forma favorable la historia natural de la angina inestable; nos referimos a la aspirina.<sup>9-12</sup> El impacto de esta droga ha sido tan notable que parece razonable hablar de una era "preaspirínica" y otra "aspirínica" en la angina inestable, en forma similar a la expresión "era trombolítica" o "pretrom-

bolítica" que se utiliza habitualmente en la literatura referente al infarto agudo de miocardio. Más recientemente se ha demostrado que la heparina endovenosa tiene un efecto al menos tan poderoso como el de la aspirina para reducir el desarrollo de eventos mayores en pacientes con angina inestable.<sup>11, 12</sup>

Si bien no ha sido demostrado, es posible también que la difusión del empleo de la nitroglicerina endovenosa haya impactado favorablemente en el pronóstico de este síndrome.

Los estudios randomizados que compararon el tratamiento médico con la cirugía de revascularización no lograron demostrar una reducción de la incidencia de infarto y muerte con la última, al menos a corto y mediano plazo,<sup>28, 29</sup>

Tabla 2  
Evolución de la angina inestable en la "era preaspirínica"

Autor y año	N	Seguimiento	Infarto (%)	Muerte (%)
Krauss (1972)	100	20 meses	14	23
Gazes (1973)	140	1 año	38	26
Bertolasi (1974)	146	4 meses	21	13
Duncan (1976)	251	6 meses	12	4
Heng (1976)	158	Hospitalario	13	4
Schroeder (1977)	170	18 meses	12	20
Norlander (1979)	193	1 año	12	9
Olson (1981)	150	2 años	13	20
Mulcahy (1981)	101	1 año	12	10
Gerstenblith (1982)	138	4 meses	9,5	8,5
Muller (1984)	126	Hospitalario	14	3
Gottlieb (1986)	81	1 mes	11	2
De Servi (1986)	439	Hospitalario	9,5	1,7
Waters (1986)	108	1 año	9	5,4

con la excepción de subgrupos de alto riesgo como el síndrome intermedio.<sup>31</sup>

En definitiva, todo parece indicar que en la "era aspirínica" la incidencia de eventos mayores se ha reducido notablemente hasta cifras cercanas al 5% (Tabla 4).

Si bien los cambios evolutivos que ha experimentado el gran síndrome de la angina inestable son universalmente aceptados, poco y nada se conoce acerca de cuál ha sido la variación relativa de los diferentes cuadros clínicos que integran esta polimorfa entidad.

En consecuencia, y aprovechando la experiencia obtenida por nuestro grupo a comienzos de la década del 70, decidimos efectuar un nuevo relevamiento epidemiológico de dos formas clínicas, la angina de reciente comienzo y la angina progresiva, para conocer su evolución actual y compararla con la de dos décadas atrás, que puede catalogarse como una auténtica historia natural.<sup>15, 30, 31</sup>

Los resultados muestran un notable descenso de las cifras de infarto y muerte en los pacientes con angina de reciente comienzo y prácticamente ningún cambio en la evolución de los pacientes con angina progresiva. La necesidad de realizar procedimientos de revascularización por angina refractaria al tratamiento médico fue mayor en la angina progresiva que en la de reciente comienzo.

Otros estudios de la era "preaspirínica" coinciden con los hallazgos comunicados por nuestro grupo en el sentido de que la angina de reciente comienzo es una entidad francamente más infartógena en el corto plazo que la angina crónica inestabilizada.<sup>18, 26, 32</sup> Así, Heng y colaboradores demostraron que uno de los principales factores asociados con infarto o muerte en la angina inestable era la ausencia de antecedentes de cardiopatía isquémica.<sup>18</sup>

¿Cómo pueden interpretarse nuestros resultados?

En primer lugar, debe aceptarse que los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en las diversas formas clínicas de la angina inestable varían en su importancia relativa. Las pruebas inductoras de espasmo arterial coronario resultan con mucha más frecuencia positivas en la angina de reciente comienzo que en la angina progresiva. En nuestra experiencia la hiperventilación resulta positiva en aproximadamente un 50% de los casos con angina de reciente comienzo contra solamente un 15% en la angina progresiva.

En un estudio angiográfico realizado en pacientes con angina inestable, encontramos una

Tabla 4  
Evolución actual de la angina inestable

Autor y año	N	Seguimiento	Infarto (%)	Muerte (%)
Telford (1981)	100	2 meses	7	0
Lewis (1983)	625	3 meses	3,4	1,6
Cairns (1985)	276	18 meses	6	2,1
Thérroux (1989)	361	7 días	1,9	0
Wallentin (1990)	206	3 meses	7	1,5

Nota: Se incluyen sólo los pacientes que recibieron aspirina y/o heparina.

prevalencia significativamente mayor de trombo coronario y de lesiones excéntricas de tipo II en enfermos con angina de reciente comienzo en comparación con la angina progresiva.<sup>33</sup>

El número y la severidad de las lesiones coronarias, por el contrario, resultan claramente mayores en los pacientes portadores de angina progresiva. Esto ha sido demostrado tanto desde un punto de vista funcional, mediante el empleo de la sobreestimulación auricular, como desde un punto de vista anatómico, con la cinecoronariografía.<sup>31, 33, 34</sup>

Puede deducirse entonces que es diferente el nivel en que cada uno de los mecanismos fisiopatológicos intervinientes participa en las dos formas clínicas que nos ocupan. En la angina de reciente comienzo predominarían los fenómenos "blandos" o "dinámicos" (espasmo, trombosis), mientras que en la angina progresiva sería de mayor significación el componente "duro" o "fijo", vale decir, la placa de ateroma que obstruye severamente la luz del vaso, en presencia frecuentemente de una circulación colateral insuficiente.

Aceptando esta hipótesis fisiopatológica, resulta razonable asumir que el impacto de drogas vasodilatadoras poderosas como la nitroglicerina o los antagonistas del calcio, por un lado, y las drogas antiplaquetarias o antitrombóticas como la aspirina y la heparina, sería más notable en el tratamiento de las formas anginosas de reciente comienzo que en las progresivas.

La posibilidad de que haya sido el tratamiento quirúrgico y no el médico el responsable del cambio evolutivo observado en la angina de reciente comienzo parece, en principio, baja. La tasa de intervenciones invasivas en este cuadro clínico no fue elevada en nuestra serie; de hecho, fue el doble de frecuente en la angina progresiva. Por otro lado, según ya comentamos, no ha podido demostrarse una reducción

de la incidencia de infarto con el tratamiento quirúrgico en la angina inestable en estudios realizados hasta la fecha.<sup>28, 29</sup>

## COMENTARIO

La clasificación de la angina inestable propuesta por nuestro grupo de trabajo hace veinte años incluía dos cuadros clínicos cuya vigencia actual merece ser revisada: la isquemia aguda persistente y el síndrome intermedio.

La isquemia aguda persistente consiste en una forma de angina de reciente comienzo (uno o dos episodios anginosos graves) que se caracterizan por presentar ondas T negativas en el electrocardiograma y un buen pronóstico por la inmediata estabilización del cuadro, lo que la diferencia de otras formas anginosas de corta evolución y grave pronóstico.

La sensible mejoría observada actualmente en la evolución de la angina de reciente comienzo explica que ya no tenga sentido diferenciar a los enfermos que desarrollan ondas T negativas (isquemia aguda persistente) del resto. Proponemos en consecuencia su eliminación de la clasificación original.

En cuanto al síndrome intermedio, el tratamiento intensivo actual que se brinda a los pacientes con angina inestable ha determinado que la frecuencia con que antiguamente se lo veía en las unidades coronarias se haya producido drásticamente hasta cifras muy poco significativas.

Con un criterio similar cabría proponer la unificación de ARC y de AP por no presentar diferencias marcadas en su evolución con el actual esquema terapéutico.

Sin embargo, no adoptamos este criterio porque la separación obedece a una clara diferencia fisiopatológica, con sus consecuencias terapéuticas y quizás epidemiológicas.

Hace veinte años no comprendíamos bien cómo un grupo de pacientes (ARC) aparentemente sanos enfermaban tan seriamente, pero si superaban el período crítico en su gran mayoría "cambiaban" hacia una evolución muy favorable.

El actual conocimiento fisiopatológico de los fenómenos de lesión endotelial, vasomoción y trombosis agregada explica y avala aquella observación clínica.

En cambio, la AP presentaba un mayor compromiso coronario y sintomatología isquémica previa, de larga data. Pese a ello la evolución en el período agudo era mejor mientras que el pronóstico alejado estaba vinculado con el grado de compromiso coronario crónico.

Esta interpretación fisiopatológica parece confirmada por la excelente respuesta de la ARC al tratamiento médico moderno.

Si tenemos en cuenta que uno de cada tres infartos ingresados en unidad coronaria presenta como antecedente inmediato una ARC y que la evolución de la misma hacia el infarto podría ser evitada en la mayoría de los casos, la consecuencia sería una reducción de la incidencia de infarto de miocardio.

Por lo tanto, vale la pena adelantar la hipótesis de que el tratamiento con esquemas rigurosos de la ARC implicaría que por primera vez se podría observar una neta reducción de la tasa de infarto en la comunidad.

En resumen, es nuestra propuesta que la clasificación actual de la angina inestable quede en la práctica, y en aras de la sencillez, limitada a tres cuadros clínica y fisiopatológicamente claramente diferenciados entre sí:

- A) Angina de reciente comienzo.
- B) Angina progresiva.
- C) Angina posinfarto de miocardio.

Si la experiencia futura confirma estas observaciones se habrá logrado al cabo de dos décadas un positivo avance en la angina inestable, un mejor conocimiento fisiopatológico, una conducta terapéutica racional y, lo que es más importante, una reducción de la morbimortalidad y quizá hasta una disminución de la población de pacientes con infarto agudo de miocardio.

## SUMMARY

In order to assess the present evolution of two clinical forms of unstable angina and to compare it with the natural history of the syndrome, we performed a prospective study consisting of the follow-up of 136 consecutive patients admitted to the coronary care unit with the diagnosis of new onset angina (n = 57) or progressive angina (n = 79). The observation period included both the in-hospital and the post-hospital phases and lasted four months. The incidence of myocardial infarction and death were 3.6 % and 0 % for new onset angina, and 9.3 % and 5.3 % for progressive angina respectively (p: NS). The need for invasive treatment because of refractory angina was higher for progressive angina (29.3 % vs 14.5 %; p < 0.05). When the figures for myocardial infarction and death were compared with those observed by our group twenty years ago, we found a significant reduction in the event rates for new onset angina (infarction, from 34 % to 3.6 %; death, from 8.5 % to 0 %) while no changes were seen in progressive angina. It is concluded that the remarkable reduction of major events observed in the global evolution of unstable angina in the last years is mostly explained by the changes occurred in

**new onset angina. In our experience, a conservative approach for the management of this clinical form of unstable angina has yielded promising results.**

#### BILIOGRAFIA

1. Levy H: The natural history of changing patterns of angina pectoris. *Ann Int Med* 1956; 44: 1123.
2. Littman D, Barr JH Jr: Acute atypical coronary artery insufficiency. *Circulation* 1952; 5: 189.
3. Cutts FB, Merlino F, Easton F et al: Chest pain with inverted T-waves, predominantly in precordial leads, as the only electrocardiographic abnormality. *Circulation* 1957; 16: 599.
4. Beamish R, Storrie V: Impending myocardial infarction. Recognition and management. *Circulation* 1960; 21: 1107.
5. Papp C, Smith K: Status anginosus. *Br Heart J* 1960; 22: 259.
6. Wood P: Acute and subacute coronary insufficiency. *Br Med J* 1961; 1: 1790.
7. Vakil R: Preinfarction syndrome-management and follow-up. *Am J Cardiol* 1964; 14: 55.
8. Telford A, Wilson C: Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981; 1: 1225.
9. Lewis H, Davis J, Archibald D et al: Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; 309: 396.
10. Cairns J, Gent M, Singer S et al: Aspirin, sulfinpirazone, or both in unstable angina. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369.
11. Theroux P, Ouimet H, Mc Cans J et al: Aspirin, heparin of both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105.
12. Wallentin L, for the RISC Study Group: Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827.
13. Krauss K, Hutter A, De Sanctis R et al: Acute coronary insufficiency. Course and follow-up. *Arch Int Med* 1972; 129: 808.
14. Gazes P, Mobley E, Faris H et al: Preinfarctional (unstable) angina: a prospective study, ten year follow-up. Prognostic significance of electrocardiographic changes. *Circulation* 1973; 48: 331.
15. Bertolasi C, Trongé J, Carreno E et al: Unstable angina: prospective and randomized study of its evolution with and without surgery. Preliminary report. *Am J Cardiol* 1974; 33: 201.
16. Selden R, Neill W, Ritzman L et al: Medical vs surgical therapy for acute coronary insufficiency: A randomized study. *N Engl J Med* 1975; 293: 1329.
17. Duncan B, Fulton M, Morrison S et al: Prognosis of new and worsening angina pectoris. *Br Med J* 1976; 1: 981.
18. Heng M, Norris R, Singh B et al: Prognosis in unstable angina. *Br Heart J* 1976; 38: 921.
19. Schroeder J, Lamb I, Harrison D: Patients admitted to the coronary care unit for chest pain: high risk subgroup for subsequent cardiovascular death. *Am J Cardiol* 1977; 39: 829.
20. Norlander R, Nyquist O: Patients treated in coronary care unit without myocardial infarction. Identification of a high risk subgroup for subsequent myocardial infarction and/or cardiovascular death. *Br Heart J* 1979; 41: 647.
21. Olson H, Lyon K, Aronow W et al: The high-risk angina patients. Identification by clinical features, hospital course, electrocardiographic and technetium-99 stannous pyrophosphate scintigraphy. *Circulation* 1981; 64: 674.
22. Mulcahy R, Daly L, Graham I et al: Unstable angina: Natural history and determinants of prognosis. *Am J Cardiol* 1981; 48: 525.
23. Muller J, Turi Z, Pearle D et al: Nifedipine and conventional therapy for unstable angina pectoris: a randomized, double-blind, comparison. *Circulation* 1984; 69: 728.
24. Mulcahy R, Awadhi A., De Buitleur et al: Natural history and prognosis of unstable angina. *Am Heart J* 1985; 109: 753.
25. Gottlieb S, Weisfeldt M, Ouyang P et al: Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedipine for unstable angina pectoris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1986; 73: 331.
26. De Servi S, Ghio S, Ferrario M et al: Clinical and electrocardiographic findings in angina at rest. *Am Heart J* 1986; 111: 6.
27. Waters D, Walling A, Roy D et al: Previous coronary artery bypass grafting as an adverse prognostic factor in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1986; 58: 465.
28. Unstable Angina Pectoris Study Group: Unstable angina pectoris: National cooperative study to compare surgical and medical therapy: II. In-hospital experience and initial follow-up results in patients with one, two and three vessel disease. *Am J Cardiol* 1978; 42: 839.
29. Luchi R, Scott S, Deupree R et al: Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1987; 316: 977.
30. Bertolasi C, Trongé J, Mong G et al: Clinical spectrum of unstable angina. *Clin Cardiol* 1979; 2: 113.
31. Bertolasi C, Trongé J, Riccitelli M et al: Natural history of unstable angina with medical or surgical therapy. *Chest* 1976; 70: 596.
32. Demoulin J, Bertholet M, Chevigne M et al: Prognostic significance of electrocardiographic findings in angina at rest. Therapeutic implications. *Br Heart J* 1981; 46: 320.
33. Gigena G, Piombo A, Sarmiento R et al: Un estudio angiográfico comparativo de dos formas clínicas de angina inestable (abstract). *Rev Arg Cardiol* 1991; 59: 343.
34. Kantounis L, Niazi K, Rizik D et al: De novo unstable angina with and without antecedent angina: a study of angiographic pathoanatomy (abstract). *Circulation* 1991; 84: II-345.