

Efecto de la angina inestable preinfarto en el tamaño de la necrosis miocárdica

Ignacio Iglesias Garriz, Mar Sastre Ibarretxe, Carmen Garrote Coloma, Silvia Delgado Fernández, Félix Corral Fernández, Juan C. Obaya Rebollar y María L. Fidalgo Andrés

Servicio de Cardiología. Hospital de León.

Introducción y objetivos. Estudios recientes sugieren que la angina preinfarto (AP) pudiera inducir menos necrosis miocárdica. El objetivo de este estudio es evaluar si los pacientes con angina preinfarto tienen infartos de miocardio más pequeños.

Métodos. Se incluyeron pacientes con infarto agudo de miocardio de menos de 12 h de evolución. Se definió la angina preinfarto como la angina inestable en reposo en los 7 días previos al infarto. Se evaluó el tamaño de la necrosis con el área bajo la curva de CK-MB en las primeras 24 h tras el comienzo del infarto.

Resultados. Se incluyeron 179 pacientes, 75 con angina preinfarto (41,9%). Hubo más pacientes varones en el grupo con angina preinfarto (el 89,3% frente al 70,2%; $p = 0,004$) y una mayor prevalencia de ex fumadores (el 38,7% frente al 19,2%; $p = 0,006$). No encontramos diferencias significativas en el tamaño del infarto entre los dos grupos, pero sí una interacción estadísticamente significativa entre las variables angina preinfarto y tratamiento previo con sulfonilureas ($p = 0,050$).

Conclusiones. En este estudio no se demuestra una reducción de la necrosis miocárdica en pacientes con angina preinfarto. Existe una interacción significativa entre la angina preinfarto y el tratamiento previo con sulfonilureas.

Palabras clave: Infarto. Angina inestable.

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 43-48)

The Effect of Pre-Infarction Unstable Angina on the Size of Myocardial Necrosis

Introduction and objectives. Recent studies suggest that preinfarction angina (PA) might induce less myocardial necrosis. The objective of this study is to evaluate whether patients with PA have smaller myocardial infarctions.

Methods. Patients with acute myocardial infarction of less than 12 hours since the onset symptoms were included. PA was defined as unstable angina at rest during the 7 days before the infarction. Infarct size was assessed with the area under the curve of CK-MB levels in the 24 hours following the onset of the infarct.

Results. One hundred-seventy nine patients were included, 75 (41.9%) with PA. There were more men in the group with PA (89.3% vs 70.2%, $p = 0.004$) and a higher prevalence of ex-smokers (38.7% vs 19.2%, $p = 0.006$). We did not find significant differences in myocardial infarction size between both groups, but a statistically significant interaction between PA and pre-treatment with sulfonilurea drugs was noted ($p = 0.050$).

Conclusions. Preinfarction angina does not seem to induce less myocardial necrosis in this study. There is a significant interaction between preinfarction angina and pre-treatment with sulfonilurea drugs.

Key words: Myocardial infarction. Unstable angina.

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 43-48)

INTRODUCCIÓN

Episodios transitorios de isquemia miocárdica previos a la oclusión coronaria aguda que produce el infarto agudo de miocardio (IAM) pueden tener un efecto beneficioso al disminuir el tamaño de la necrosis cardíaca¹⁻³, reducir la disfunción ventricular global y

regional⁴⁻⁸ y quizás induciendo un mejor pronóstico a corto plazo⁹⁻¹³. Estudios recientemente publicados sugieren que el efecto beneficioso de la angina preinfarto (AP) está confinado a los pacientes más jóvenes¹⁴ y a aquellos que tienen los episodios de isquemia transitoria en un plazo inferior a 24 horas antes del comienzo del infarto¹⁵. Sin embargo, los estudios publicados hasta la fecha no carecen de limitaciones. Algunos, incluso los más recientes, son retrospectivos, otros fueron diseñados con un fin distinto al de evaluar el efecto de la AP, el método de determinación del tamaño del infarto ha sido muy variado, algunos carecen de enfermos suficientes como para establecer conclusiones definitivas, y aún más importante, difieren entre sí en la definición de AP. En consecuencia, y con el fin de su-

Correspondencia: Dr. I. Iglesias Garriz.
Servicio de Cardiología. Hospital de León.
Altos de Nava, s/n. 24071 León.
Correo electrónico: med016340@nacom.es

Recibido el 7 de abril de 1999.

Aceptado para su publicación el 7 de junio de 1999.

perar estas limitaciones, hemos diseñado un estudio prospectivo que evalúa únicamente el efecto de la angina inestable en reposo previa al IAM sobre el tamaño de la necrosis en pacientes con menos de 12 h de evolución del infarto.

MÉTODOS

Se incluyeron prospectivamente pacientes con el diagnóstico de IAM que ingresaron en la unidad coronaria de nuestro centro, con menos de 12 h de evolución desde el comienzo de los síntomas, sin ningún otro criterio de exclusión. Se diagnosticó IAM cuando el paciente cumplió los tres requisitos siguientes: dolor, molestia u opresión torácica atribuible a isquemia miocárdica de, al menos, 30 min de duración; cambios en el electrocardiograma indicativos de isquemia miocárdica aguda (tanto elevación como depresión del segmento ST); elevación en las cifras de CK y de CK-MB al menos dos veces por encima del valor considerado por nuestro laboratorio como normal (195 U/l para la CK y mayor de 20 U/l para la CK-MB). El tamaño del infarto se determinó mediante las cifras de CK-MB por dos métodos: valores máximos alcanzados y área bajo la curva de CK-MB desde el ingreso hasta las 24 h siguientes, extrayendo muestras de CK-MB cada 6 h y siguiendo el método descrito por Kloner et al¹. Todos los pacientes fueron interrogados en el momento del ingreso para determinar si presentaron angina inestable antes del infarto. Se definió la AP como la presencia de dolor/opresión o molestia torácica en reposo en los 7 días previos al infarto. Una vez incluidos en el estudio, los pacientes fueron clasificados en dos grupos, aquellos que presentaban angina preinfarto (AP+) y aquellos que no la presentaban (AP-).

Además de las variables demográficas y los factores de riesgo cardiovascular que los pacientes presentaban en el momento del ingreso, se analizaron las siguientes variables: el tratamiento farmacológico que el paciente tomaba de forma continuada, siempre y cuando consumiera ese tratamiento en los 7 días previos al ingreso y siempre en las 24 h antes del comienzo del infarto.

Métodos estadísticos y cálculo del tamaño muestral

Se utilizaron tests paramétricos (t de Student) y no paramétricos (Mann-Whitney) para la comparación de variables cuantitativas entre los dos grupos (se prefirió utilizar los tests no paramétricos cuando la variable no seguía una distribución normal según el test de Kolmogorov-Smirnov). Las variables cuantitativas se compararon mediante el test de χ^2 o el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Se construyó un modelo de regresión lineal múltiple con la variable dependiente «tamaño del infarto» (transformada logarítmica-

TABLA 1. Diferencias en las características basales entre los dos grupos

	Sin angina preinfarto (n = 104)	Con angina preinfarto (n = 75)	p
Edad (años)	70 (58/77)	66 (54/70)	0,095
Sexo (varón)	73 (70,2)	67 (89,3)	0,004
HTA, n.º (%)	32 (30,8)	23 (30,7)	1,000
Tratamiento, n.º (%)	17 (53,1)	14 (60,9)	0,767
Diabetes mellitus, n.º (%)	14 (13,5)	9 (12,0)	0,950
Tratamiento (ADO/Ins)	14 (100)	7 (77,8)	0,142
Hipercolesterolemia n.º (%)	39 (37,5)	27 (36,0)	0,961
Tratamiento, n.º (%)	7 (17,9)	9 (33,3)	0,253
Fumador, n.º (%)	37 (35,6)	34 (45,3)	0,245
Número cigarrillos/día	20 (10/30)	20 (10/40)	0,582
Ex fumador, n.º (%)	20 (19,2)	29 (38,7)	0,006
Historia familiar, n.º (%)	10 (9,6)	5 (6,7)	0,667
Infarto previo, n.º (%)	9 (8,7)	6 (8,0)	1,000
ACTP previa, n.º (%)	1 (1,0)	2 (2,7)	0,774
Cirugía previa, n.º (%)	0 (0,0)	1 (1,3)	0,869

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; ADO: antidiabéticos orales; HTA: hipertensión arterial. Variables continuas expresadas con la mediana y entre paréntesis intercuartiles 25/75.

mente para conseguir una distribución normal), incluyendo en el modelo original (además de las variables de confusión), las variables de interacción que se han descrito en la bibliografía: angina preinfarto/edad¹⁴ (clasificando la edad en dos grupos, menores y de edad igual o superior a 65 años), angina preinfarto/tratamiento fibrinolítico¹⁶ y angina preinfarto/consumo de sulfonilureas¹⁷. Estas variables se excluyeron si su contribución parcial al modelo no era estadísticamente significativa. Se evaluaron inicialmente las variables de interacción, aplicando después el principio jerárquico de Bishop¹⁸. Se consideró que existía significación estadística cuando la p era menor de 0,05. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 8.0.

Para demostrar una reducción en el tamaño del infarto de al menos el 30% y con un error α de 0,05 y un poder estadístico de 0,8 y asumiendo los resultados de un estudio retrospectivo previo realizado en nuestro servicio¹⁹ con una prevalencia de angina preinfarto entre el 40-45%, se calculó que era necesario un tamaño muestral de 180 enfermos para alcanzar los objetivos planteados.

RESULTADOS

Se incluyeron 179 pacientes, 104 en el grupo AP- (58,1%) y 75 (41,9%) en el grupo AP+. Se encontraron diferencias importantes en las características basales entre los dos grupos (tabla 1). Los pacientes del grupo AP+ tienden a ser más jóvenes, y la proporción de varones es significativamente mayor (el 89,3 frente al 70,2%; p = 0,004). Además, el porcentaje de enfermos que abandonaron el consumo de tabaco al menos

TABLA 2. Tratamiento farmacológico antes del infarto de miocardio

	Sin angina preinfarto (n = 104)	Con angina preinfarto (n = 75)	p
β-bloqueantes, n.º (%)	1 (1,0)	5 (6,7)	0,0837
Antagonistas del calcio, n.º (%)	8 (7,7)	9 (12,0)	0,4767
Dihidropiridinas, n.º (%)	6	4	
Nitratos, n.º (%)	6 (5,8)	8 (10,7)	0,3566
Digoxina, n.º (%)	4 (3,8)	2 (2,7)	1,0000
IECA, n.º (%)	14 (13,5)	6 (8,0)	0,3660
Anticoagulantes, n.º (%)	6 (5,8)	1 (1,3)	0,2414
Amiodarona, n.º (%)	0 (0,0)	3 (4,0)	0,0718
Antiagregantes, n.º (%)	9 (8,7)	10 (13,3)	0,4491
Diuréticos, n.º (%)	8 (7,7)	6 (8,0)	1,0000
Sulfonilureas, n.º (%)	10 (9,6)	5 (6,7)	0,6678
Hipolipemiantes, n.º (%)	6 (5,8)	9 (12,0)	0,2259

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

TABLA 3. Características del infarto de miocardio

	Sin angina preinfarto (n = 104)	Con angina preinfarto (n = 75)	p
Retraso (min)	210 (128/360)	240 (150/345)	0,847
CK máx (U/l)	2.175 (1.128/3.195)	1.774 (1.211/2.732)	0,565
CK-MB máx (U/l)	241 (149/298)	215 (142/346)	0,518
Área-24 (U)	157 (104/226)	160 (98/221)	0,576
Fibrinógeno (mg/dl)	375 (315/456)	372 (321/462)	0,948
Localización IAM, N.º (%)			0,285
Inferior	40 (38,5)	35 (46,7)	
Anterior	37 (35,6)	25 (33,3)	
Sin onda Q	15 (14,4)	12 (16,0)	
Otros	12 (11,5)	3 (4,0)	
Killip > 1	34 (32,7)	16 (21,3)	0,133

Área-24: área bajo la curva de CK-MB en las primeras 24 h del infarto; CK: creatinincinasa; IAM: infarto agudo de miocardio.

un año antes del infarto que motivó su inclusión en el estudio es significativamente superior en el grupo AP+ (el 38,7 frente al 19,2%; $p = 0,006$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento farmacológico previo al IAM (tabla 2). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tamaño final del infarto por ninguno de los dos métodos utilizados (valores máximos de CK-MB y área en las primeras 24 h de CK-MB o área-24) (fig. 1). Aunque la distribución topográfica del IAM parece diferir entre los dos grupos, con más porcentaje de IAM inferior en el grupo AP+, la diferencia no llega a ser estadísticamente significativa. Aunque el grupo AP- tiene una mayor incidencia de Killip superior a 1 esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa (tabla 3).

El tratamiento administrado en la fase aguda (tiempo que va desde el ingreso hospitalario hasta 24 h des-

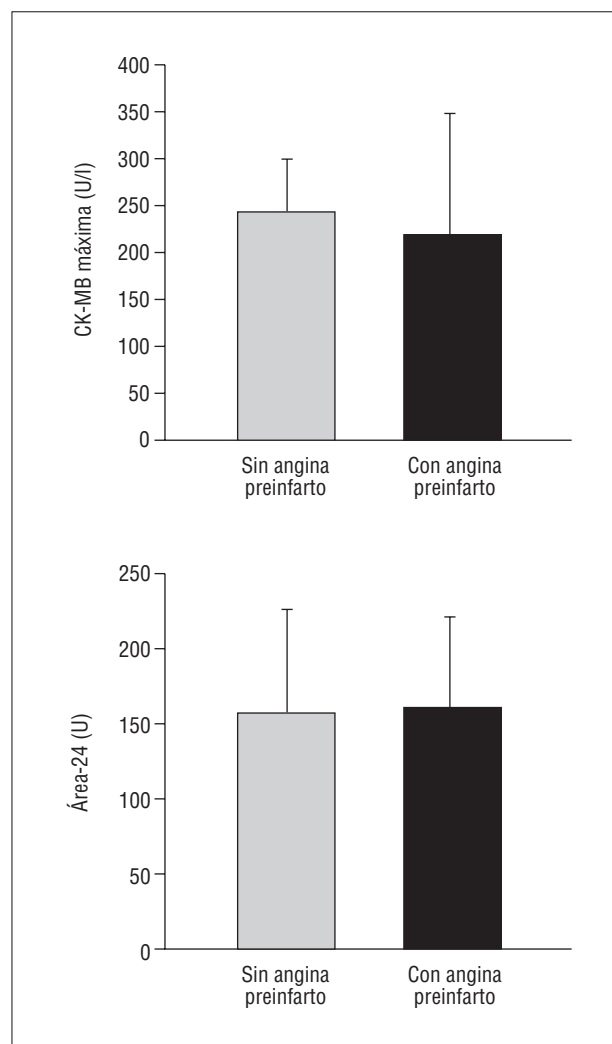


Figura 1. Comparación del tamaño del infarto de miocardio evaluado según los valores máximos de CK-MB alcanzados (superior) y área bajo la curva de CK-MB (inferior); $p = \text{NS}$. Se indican la mediana y el intercuartil 75.

pués), tampoco difirió significativamente entre los dos grupos (tabla 4). Aunque el grupo AP- tiene una mayor incidencia de Killip superior a 1 esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa ($p = 0,133$) (tabla 3).

Para construir el modelo de regresión lineal múltiple, se aplicó la transformación logarítmica de la variable área-24. El modelo final incluyó las variables que se especifican en la tabla 5. Las variables D1, D2 y D3 son ficticias y codifican las cuatro diferentes localizaciones del infarto. Obsérvese que la variable estudiada, angina preinfarto, no tiene significación estadística ($p = 0,930$) y que existe una interacción estadísticamente significativa entre la presencia de AP y el consumo previo de sulfonilureas (int3). El consumo de sulfonilureas se asocia a un incremento en el tamaño del infarto con un valor de $b = 0,382$ y *odds ratio* (OR) = 1,46, aunque este incremento no llega a ser signifi-

TABLA 4. Tratamiento en la fase aguda del infarto

	Sin angina preinfarto (n = 104)	Con angina preinfarto (n = 75)	p
Fibrinólisis, n.º (%)	62 (59,6)	47 (62,7)	0,797
Tipo FNL (SK/rtPA)	43/19	26/21	0,192
β-bloqueantes p.o., n.º (%)	23 (22,1)	19 (25,3)	0,747
β-bloqueantes i.v., n.º (%)	6 (5,8)	3 (4,0)	0,736
Antagonistas del calcio, n.º (%)	3 (2,9)	5 (6,7)	0,282
Nitratos, n.º (%)	72 (69,2)	60 (80,0)	0,149
Digoxina, n.º (%)	7 (6,7)	5 (6,7)	1,000
IECA, n.º (%)	21 (20,2)	16 (21,3)	1,000
Anticoagulantes i.v., n.º (%)	39 (37,5)	37 (49,3)	0,154
Amiodarona, n.º (%)	5 (4,8)	6 (8,0)	0,530
Antiagregantes, n.º (%)	97 (93,3)	71 (94,7)	0,763
Diuréticos, n.º (%)	25 (24,0)	12 (16,0)	0,261
Aminas, n.º (%)	3 (2,9)	0 (0,0)	0,266
Atropina, n.º (%)	12 (11,5)	6 (8,0)	0,600

FNL: fibrinólisis; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; i.v.: intravenosa; p.o.: oral; SK: estreptocinasa.

TABLA 5. Modelo final de regresión múltiple

	b	Intervalo de confianza del 95%	p
Angina preinfarto	$9,5 \times 10^{-3}$	-0,202/0,221	0,930
Sexo	-0,196	-0,464/0,071	0,148
D1	0,392	0,164/0,621	0,001
D2	-0,421	-0,733/-0,110	0,008
D3	-0,113	-0,500/0,274	0,560
Antiagregantes	$2,47 \times 10^{-2}$	-0,303/0,352	0,882
Nitratos	$-7,25 \times 10^{-2}$	-0,299/0,154	0,528
Anticoagulantes	0,123	-0,081/0,327	0,236
Sulfonilureas	0,382	-0,046/0,809	0,080
Int3	-0,717	-1,450/-0,016	0,050

D1, D2, D3: variables ficticias que codifican las diferentes localizaciones del infarto; Int3: interacción sulfonilureas/angina preinfarto.

cativo (tabla 5). El análisis de los «residuales» del modelo proporciona una media de la distribución de 0,0 y una desviación estándar de 0,97. No se encontró colinealidad entre ninguna de las variables independientes.

DISCUSIÓN

Uno de los mayores problemas que aparecen al estudiar en la práctica clínica diaria el posible efecto de la isquemia previa al infarto sobre el tamaño de la necrosis es la propia definición de isquemia preinfarto. Considerando únicamente los enfermos que presentan angina previa, se excluyen aquellos que sin presentar síntomas pudieran tener episodios de isquemia silente preinfarto²⁰ y en los que el efecto beneficioso inducido por el preacondicionamiento isquémico o el reclutamiento de circulación colateral puede tener lugar. Detectar a estos enfermos es una tarea difícil. Además, en

algunos grupos de pacientes, los síntomas inducidos por la isquemia miocárdica pueden ser muy atípicos, especialmente en mujeres²¹ y en ancianos²², lo que puede conducir a una errónea clasificación de estos pacientes y, en consecuencia, a extraer conclusiones no válidas del efecto de la angina preinfarto sobre el tamaño de la necrosis. Más aún, existe en la bibliografía una gran diversidad de definiciones del tiempo previo al infarto en el que debe aparecer angina para considerarla como preinfarto: desde más de 7 días antes del infarto^{4-6,9,23}, en los últimos 7 días^{10,14} o tan precoz como 24 h^{2,10,15}. Es por ello que la prevalencia de AP varía en la bibliografía desde un 14%¹⁵ hasta un 68%⁶. En nuestro trabajo, hemos definido angina preinfarto como la angina inestable en reposo que aparece en los siete días previos al comienzo del IAM. El diseño prospectivo del estudio ha permitido interrogar cuidadosamente al enfermo en el momento del ingreso sobre la presencia o no de angina en el período definido, sin tener que recurrir al historial clínico, con las evidentes limitaciones que esto conlleva. Definiendo así AP, no hemos encontrado diferencias significativas en el tamaño final de la necrosis en los pacientes con IAM según la presencia o ausencia de AP. Aunque la mayor parte de los estudios publicados hasta la fecha concluyen que la presencia de AP induce una necrosis miocitaria menor^{1-3,14-16,24}, otros no encuentran diferencias entre grupos^{14,25} o solamente encuentran diferencias en determinados subgrupos de pacientes, especialmente los más jóvenes¹⁴ y los que tienen AP muy cercana a la oclusión coronaria¹⁵. Además de las limitaciones intrínsecas de estos estudios que ya han sido señaladas con anterioridad, la muestra de cada uno de ellos difiere ampliamente, seleccionando algunos trabajos únicamente enfermos con infarto anterior^{2,10}, inferior²⁴ o infartos susceptibles de tratamiento revascularizador precoz^{10,16}. Establecer una relación causa/efecto entre AP y reducción de la necrosis es difícil. La investigación clínica realizada es evidentemente observacional, dividiendo en dos cohortes el grupo total de enfermos según la presencia o ausencia de AP. Ello induce una desigualdad basal entre grupos que se constata en la mayoría de las publicaciones. Así, los pacientes con AP tienen más prevalencia de factores de riesgo cardiovascular^{1,7,9,13,15,25,26}, tienen más edad^{25,26}, hay más prevalencia de mujeres²⁵ y tienen mayor prevalencia de IAM previo o consumo de fármacos antianginosos^{1,14}. En contra de lo publicado, en nuestro estudio hay más varones en el grupo con AP, que además tiende a ser un grupo más joven y una prevalencia significativamente mayor de ex fumadores. Sin embargo, estas variables pueden estar relacionadas entre sí. La edad media de los varones incluidos es de 63 años y la edad media de las mujeres de 72 años, es decir, existe un decalaje de 9 años, como se ha descrito en la bibliografía²⁷. El porcentaje de mujeres fumadoras y ex fumadoras es en nuestra muestra

del 10,3% y del 2,6%, claramente inferior a los porcentajes de los varones: el 47,9% y el 34,3%. Estas diferencias son altamente significativas. Además existe una tendencia clara al mayor consumo de β -bloqueantes a pesar de no existir diferencias significativas en la prevalencia de hipertensión arterial. Si estos pacientes tienen historia previa de cardiopatía isquémica antes del IAM, como ha sido referido en algunos estudios^{9,14} y por ello consumen más fármacos antianginosos y si esto puede influir en la percepción del dolor es desconocido. Sin embargo, no existen diferencias en el consumo de fármacos antiagregantes, por lo que las diferencias bien pudieran deberse al azar.

Mención especial requiere la localización del IAM. Se ha descrito que los pacientes con AP tienen una localización topográfica del infarto diferente, con una mayor incidencia de IAM anterior^{25,26}, sin onda Q^{7,14} y una menor extensión a ventrículo derecho en pacientes con IAM inferior²⁴. Aunque en nuestro estudio la distribución del IAM no difiere significativamente entre los dos grupos, existe una tendencia hacia una mayor incidencia de IAM inferior en el grupo con AP, probablemente como consecuencia de introducir la categoría «otras localizaciones» (posterior, lateral y no localizado) dentro de la variable «localización del infarto» (véase que 11,5% de los pacientes sin AP tienen esta localización frente al 4,0% de los pacientes con AP). Sin embargo, no existen diferencias en la administración de tratamiento fibrinolítico entre los dos grupos. Se ha descrito que la repermeabilización coronaria con estos fármacos es más rápida en presencia de AP¹⁶ y que esto puede limitar el área de necrosis. Sin embargo, es improbable que este factor haya influido de forma decisiva en los resultados de este estudio, al ser aplicado el tratamiento con la misma proporción en los dos grupos.

Uno de los mecanismos propuestos para explicar el efecto beneficioso de la AP es el preacondicionamiento isquémico mediado por la activación de los canales de potasio ATP-asa dependientes del sarcolema miocitario²⁸. Estos canales son bloqueados por las sulfonilureas. Existen evidencias clínicas^{17,29} que sugieren que estos fármacos, utilizados como antidiabéticos orales, pueden abolir el preacondicionamiento. Nuestro estudio es el primero en encontrar una interacción significativa, en estudios no experimentales, entre el consumo de sulfonilureas y la presencia de AP.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio plantean dudas sobre el posible efecto beneficioso de la AP sobre el grado de necrosis miocárdica. No se demuestra un menor tamaño de la necrosis y sí una mayor prevalencia de angina preinfarto inestable en reposo «típica» en determinados grupos de pacientes (especialmente en varones). Hemos encontrado una interacción significa-

tiva entre el consumo de sulfonilureas y la presencia de AP, que apoya, independientemente de que tenga o no un efecto beneficioso, la activación de los canales de potasio ATP-asa dependientes en los pacientes con AP. Sin embargo, los resultados de esta investigación deben ser corroborados en otros estudios con una muestra de pacientes más amplia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, Davis VG, Junio L, Matthews RV et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? *Circulation* 1995; 91: 37-47.
2. Ottani F, Galvani M, Ferrini D, Sorbello F, Limonetti P, Pantoli D et al. Prodromal angina limits infarct size. A role for ischemic preconditioning. *Circulation* 1995; 91: 291-297.
3. Anzai T, Yoshikawa T, Asakura Y, Abe S, Meguro T, Akaishi M et al. Effect of short-term prognosis and left ventricular function of angina pectoris prior to first Q-wave anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74: 755-759.
4. Cortina A, Ambrose JA, Prieto-Granada J, Moris C, Simarro E, Holt J et al. Left ventricular function after myocardial infarction: clinical and angiographic correlations. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 619-625.
5. Matsuda Y, Ogawa H, Moritani K, Matsuda M, Naito H, Matsuzaki M et al. Effects of the presence or absence of preceding angina pectoris on left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1984; 108: 955-958.
6. Hirai T, Fujita M, Yamanishi K, Ohno A, Miwa K, Sasayama S. Significance of preinfarction angina for preservation of left ventricular function in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1992; 124: 19-24.
7. Behar S, Reicher-Reiss H, Abinader E, Agmon J, Friedman Y, Barzilai J et al. The prognostic significance of angina pectoris preceding the occurrence of a first acute myocardial infarction in 4166 consecutive hospitalized patients. *Am Heart J* 1992; 123: 1.481-1.486.
8. Nakagawa Y, Ito H, Kitakaze M, Kusuoka H, Hori M, Kuzuya T et al. Effect of angina pectoris on myocardial protection in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction: prospective clinical evidence of preconditioning. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1.076-1.083.
9. Muller DWM, Topol EJ, Califf RM, Sigmon KN, Gorman L, George BS et al. Relationship between antecedent angina pectoris and short-term prognosis after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1990; 119: 224-231.
10. Ishihara M, Sato H, Tateishi H, Kaeagoe T, Shimatani Y, Kurisu S et al. Implications of prodromal angina pectoris in anterior wall acute myocardial infarction: acute angiographic findings and long-term prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 970-975.
11. Harper RW, Kennedy G, DeSanctis RW, Hutter AM. The incidence and pattern of angina prior to acute myocardial infarction: a study of 577 cases. *Am Heart J* 1979; 97: 178-183.
12. Cupples LA, Gagnon DR, Wong ND, Ostfeld AM, Kannel WB. Preexisting cardiovascular conditions and long-term prognosis after initial myocardial infarction: The Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125: 863-872.
13. Barbash GI, White HD, Modan M, Van de Werf F. Antecedent angina pectoris predicts worse outcome after myocardial infarction in patients receiving thrombolytic therapy: experience gleaned from the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase mortality trial. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 36-41.

14. Abete P, Ferrara N, Cacciatori F, Madrid A, Bianco S, Calabrese C et al. Angina-induced protection against infarction in adult and elderly patients: a loss of preconditioning mechanism in the aging heart? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 947-954.
15. Kloner RA, Shook T, Antman EM, Cannon CP, Przyklenk K, Yoo K et al. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome. An ancillary study in TIMI 9B. *Circulation* 1998; 97: 1.042-1.045.
16. Andreotti F, Pasceri V, Hackett DR, Davies GJ, Haider AW, Maseri A. Preinfarction angina as a predictor of more rapid coronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 334: 7-12.
17. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, Versaci F, De Paulis D, De Pepo AP et al. Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K⁺ channel blocker. *Circulation* 1994; 90: 700-705.
18. Bishop YMM, Fienberg SE, Holland PW. Discrete multivariate analysis: theory and practice. Cambridge, MA: MIT Press, 1975.
19. Iglesias I, Obaya JC, Fidalgo ML, Lastra JA, González Castro R, Rodríguez MA et al. Preinfarction angina and myocardial infarction size in patients non eligible for thrombolytic therapy [resumen]. *Eur Heart J* 1996; 17: 559.
20. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Quyang P, Mellits DE, Gerstenblith G. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986; 314: 1.214-1.219.
21. Kennedy JW, Killip T, Fisher LD, Alderman EL, Gillespie MJ, Mock MB. The clinical spectrum of coronary artery disease and its surgical and medical management. The coronary artery surgery study. *Circulation* 1982; 66: 16-23.
22. Bayer AJ, Chadha JS, Farag RR, Pathy MS. Changing presentation of myocardial infarction with increasing old age. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34: 263-266.
23. Fujita M, Sasayama S, Ohno A, Nakajima H, Asanoi H. Importance of angina for development of collateral circulation. *Br Heart J* 1987; 57: 139-143.
24. Shiraki H, Yoshikawa T, Anzai T, Negishi K, Takahashi T, Asakura Y et al. Association between preinfarction angina and a lower risk of right ventricular infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 941-947.
25. Pierard LA, Dubois C, Smeets JP, Boland J, Carlier J, Kulbertus HE. Prognostic significance of angina pectoris before first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 984-987.
26. Ruocco NA, Bergelson BA, Jacobs AK, Frederick MM, Faxon DP, Ryan TJ. Invasive versus conservative strategy after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in patients with antecedent angina. A report from the Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase II (TIMI II). *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1.445-1.451.
27. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96: 2.468-2.482.
28. Kloner RA, Shook T, Antman EM, Cannon CP, Przyklenk K, Yoo K et al. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome. An ancillary study in TIMI 9B. *Circulation* 1998; 97: 1.042-1.045.
29. Cleveland JC, Melrum DR, Cain BS, Banerjee A, Harken AH. Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. *Circulation* 1997; 96: 29-32.