

Influencia de la angina en la semana previa al primer infarto agudo de miocardio sobre su pronóstico intrahospitalario y a medio plazo

Manuel Jiménez-Navarro, Juan José Gómez-Doblas, Gemma Gómez, Ángel García Alcántara^a, José María Hernández García, Juan Alonso Briales, Antonio Domínguez Franco, Isabel Rodríguez Bailón, Alberto Barrera, Dolores Salva y Eduardo de Teresa Galván

Servicio de Cardiología. ^aServicio de Medicina Intensiva.
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Introducción y objetivos. Existe controversia sobre el efecto de la angina de reciente comienzo en el pronóstico de los pacientes que presentan un infarto agudo de miocardio. El objetivo de este estudio fue determinar si esta angina confiere protección respecto a las complicaciones intrahospitalarias y en el seguimiento a medio plazo en pacientes con un primer infarto agudo de miocardio.

Pacientes y método. Estudiamos a un total de 290 pacientes consecutivos ingresados con un primer infarto, 107 con angina de reciente comienzo en la semana previa y 183 sin ella, excluyendo a aquellos con antecedentes de cardiopatía isquémica de más de una semana de evolución o cardiopatía estructural de base. Estudiamos su pronóstico intrahospitalario y en el seguimiento a medio plazo (muerte e insuficiencia cardíaca).

Resultados. Los pacientes con angina de reciente comienzo previo al infarto presentaron un menor número de muertes (3,7 frente a 11,5%), insuficiencia cardíaca (4,6 frente a 15,8%) y su combinación (7,5 frente a 21,3%) ($p = 0,002$). Esta asociación se confirma en el seguimiento (4,1 frente a 13,2%; $p = 0,03$). En el análisis multivariado, la angina de reciente comienzo preinfarto constituía un factor predictor de presentar un menor número de muertes y de desarrollar insuficiencia cardíaca en la fase hospitalaria y en el seguimiento.

Conclusiones. La presencia de angina de reciente comienzo previa al primer infarto agudo de miocardio se asocia a una disminución del número de pacientes que mueren o presentan insuficiencia cardíaca, tanto en la fase hospitalaria como en el seguimiento a medio plazo.

Palabras clave: Angina inestable. Infarto de miocardio. Pronóstico.

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1161-1166)

The Influence of Angina the Week Before a First Myocardial Infarction on Short and Medium-Term Prognosis

Introduction and objectives. The implications of early angina on the prognosis of myocardial infarction are controversial. The aim of this study was to assess the effect of angina one week before the first myocardial infarction on short and medium-term prognosis.

Patients and method. A total of 290 consecutive patients (107 with previous angina and 183 without it) with the first myocardial infarction were studied to determine the effect of preceding angina on short and medium-term prognosis. Further criteria for inclusion were no previous history of angina > 1 week before the first myocardial infarction, and no evidence of prior structural cardiopathy. The end points studied were death and congestive heart failure in the acute phase of myocardial infarction and during the follow-up.

Results. Patients with a history of prodromal angina were less likely to experience in-hospital death, heart failure or combined end-point (3.7 vs 11.5%; 4.6 vs 15.8%; 7.5 vs 21.3%) ($p = 0.002$). There was also a difference between groups in the follow-up (4.1 vs 13.2%; $p = 0.03$). Multivariate analysis confirmed that the presence of preinfarction angina was an independent predictor of death and heart failure in the acute phase of myocardial infarction as well as in the follow-up.

Conclusions. The occurrence of angina one week before the first myocardial infarction protects against death and heart failure in the acute phase of myocardial infarction as well as in the medium follow-up.

Key words: Unstable angina. Myocardial infarction. Prognosis.

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1161-1166)

Correspondencia: Dr. M. Jiménez Navarro.
Servicio de Cardiología.
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria.
Campus de Teatinos, s/n. 29010. Málaga.
Correo electrónico: manolola@hotmail.com

Recibido el 11 de diciembre de 2000.
Aceptado para su publicación el 5 de abril de 2001.

INTRODUCCIÓN

Existe discrepancia acerca de la influencia de la historia de angina de reciente comienzo previa al infarto sobre su pronóstico. Encontramos en la bibliografía estudios que demuestran un efecto beneficioso^{1,2}, un efecto perjudicial³ y un efecto neutral⁴. Es conocido que los pacientes con angina previa de larga evolución

tienen más probabilidad de presentar enfermedad multivaso, infarto previo y una red colateral desarrollada⁵ y tienen una mayor frecuencia de angina postinfarto⁶ y un peor pronóstico a largo plazo⁷.

Se han implicado diversos mecanismos fisiopatológicos en el efecto de la angina de reciente comienzo preinfarto, entre ellos el desarrollo de colaterales⁸ o el preconditionamiento isquémico⁹; incluso hay autores que han encontrado un efecto beneficioso de ambos¹⁰.

El objetivo del presente trabajo es estudiar la asociación de la angina de reciente comienzo preinfarto, en la semana previa, sobre el pronóstico intrahospitalario y en el seguimiento a medio plazo de los pacientes que presentan un primer infarto agudo de miocardio sin historia de cardiopatía isquémica.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudiamos de manera retrospectiva a 290 pacientes ingresados en nuestro hospital entre enero de 1995 y diciembre de 1996 con un primer infarto agudo de miocardio; 107 pacientes (36,8%) habían presentado angina de reciente comienzo preinfarto, en la semana previa, mientras que los 183 restantes no la presentaron. Seleccionamos a enfermos con un primer infarto como criterio de inclusión para evitar sesgos de confusión en pacientes con historia previa de angina. El diagnóstico de infarto agudo de miocardio se basaba en la presencia de al menos dos de los 3 siguientes criterios: *a*) angina de más de 30 min de duración; *b*) electrocardiograma compatible con infarto agudo, y *c*) elevación de la creatinina al menos 2 veces por encima de los valores normales de referencia de nuestro laboratorio (195 U/l). Se excluyó a los pacientes con dolores torácicos compatibles con angina de más de una semana de evolución previa al infarto y pacientes con cardiopatía estructural de base (miocardiopatías o valvulopatías importantes).

La historia de angina de reciente comienzo preinfarto fue recogida en el ingreso por el médico del paciente mediante un cuestionario estándar. Durante el período del estudio ingresaron 598 pacientes en nuestro hospital con el diagnóstico de infarto agudo de miocardio, de los cuales se excluyó a 257 por angina crónica o infarto previo, 32 por presentar angina durante más de una semana previa al infarto y nueve por cardiopatía estructural. En 10 pacientes fue imposible probar una historia clínica clara y fueron excluidos del estudio. Se consideró angina de reciente comienzo preinfarto si la duración era menor de 30 min, y el inicio del infarto si la angina persistía más de 30 min, junto con los datos de la evolución electrocardiográfica y movilización enzimática. Recogimos los datos de la historia clínica, exploración física, laboratorio, estudio ecocardiográfico y electrocardiograma. Las mues-

tras de sangre para determinar las concentraciones plasmáticas de creatinina se determinaron en el momento del ingreso y cada 4 h hasta llegar al pico máximo.

Se estudiaron como complicaciones intrahospitalarias la combinación de muerte e insuficiencia cardíaca congestiva (presencia en > 50% de los campos pulmonares de estertores que no desaparecen con la tos y confirmación radiológica de congestión pulmonar), incluyendo el shock cardiogénico. También se estudió la presencia de isquemia residual, definida como infarto en extensión, reinfarto o angina recurrente tras el infarto. Asimismo, estudiamos la aparición de arritmias severas, como fibrilación ventricular y bloqueo auriculoventricular completo.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) fue determinada entre 6 y 8 días después del inicio del infarto, o antes si fue necesario llegar a una decisión clínica. Consideramos función ventricular deprimida si la fracción de eyección por eco-Doppler (Wingmed 750, Sonotrom, Noruega) estaba por debajo del 40%, determinada por estimación visual de un ecocardiografista experto. Durante el seguimiento se determinaron la frecuencia de muerte cardíaca o ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca de los pacientes que sobrevivieron a la fase hospitalaria. También estudiamos el reingreso hospitalario por angina inestable, infarto de miocardio, realización de revascularización coronaria mediante angioplastia o cirugía de *bypass*. El seguimiento se obtuvo mediante contacto directo en consulta externa o por entrevista telefónica. El seguimiento medio fue de 19 meses tras el primer infarto de miocardio.

Análisis estadístico

Todos los datos cuantitativos se expresan como media \pm desviación estándar y los datos cualitativos como porcentajes. Realizamos el análisis univariante de diferencias entre grupos con el test de la *t* de Student para variables continuas y el test de la χ^2 o el test exacto de Fisher para las variables discretas. Empleamos el análisis de regresión logística multivariante para evaluar los factores que contribuían al objetivo final combinado de muerte y fallo cardíaco en ambos grupos. Las variables incluidas en el modelo de regresión logística fueron variables de conocido valor pronóstico, como edad, sexo, localización del infarto, función ventricular deprimida, uso de tratamiento trombolítico y presencia de angina previa, y factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes y tabaco. El análisis de los acontecimientos en el seguimiento se realizó utilizando el método de Kaplan-Meier. Las diferencias fueron consideradas como estadísticamente significativas si $p < 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 7.0.

TABLA 1. Características basales según la presencia o no de angina de reciente comienzo preinfarto

	Angina de reciente comienzo preinfarto (n = 107)	Sin angina de reciente comienzo preinfarto (n = 183)
Edad (años)	61,9 ± 11,9	63 ± 12,1
Varones (%)	75,7	75,4
Factores de riesgo cardiovascular (%)		
Hipertensión	42,4	46,7
Tabaquismo	57,9	62,8
Diabetes mellitus	23,4	25,2
Hipercolesterolemia	34,6	25,1
Historia familiar de cardiopatía isquémica	10,3	9,3
Tipo de infarto y localización*		
Infarto anterior	38,3	34,4
Infarto sin onda Q	10,3	6,6
Tratamiento trombolítico	72,9	67,2

*Determinado por electrocardiografía. Los datos se expresan como el porcentaje del total de cada grupo o como medias ± desviación estándar.

TABLA 2. Complicaciones intrahospitalarias según la presencia o ausencia de angina en la semana previa

	Angina de reciente comienzo preinfarto (n = 107)	Sin angina de reciente comienzo preinfarto (n = 183)	p
LVEF < 40%	25 (23,4)	69 (39)	0,009
Complicaciones intrahospitalarias			
Muerte	4 (3,7)	21 (11,5)	0,02
Insuficiencia cardíaca/shock	5 (4,6)	29 (15,8)	0,004
Muerte/insuficiencia cardíaca/shock	8 (7,5)	39 (21,3)	0,002
Complicaciones mecánicas	0 (0)	8 (4,4)	0,02
Isquemia residual	9 (8,4)	20 (10,9)	NS
Arritmias	3 (2,8)	33 (18)	0,001
Bloqueo auriculoventricular completo	2 (1,9)	22 (12)	0,001
Fibrilación ventricular	1 (0,9)	15 (8,2)	0,007
Pico creatinina (U/l)	2.071 ± 1.737	2.445 ± 2.007	NS

Los datos se expresan como número de pacientes (porcentaje del total de cada grupo) o como medias ± desviación estándar. LVEF: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

RESULTADOS

Características clínicas

En la tabla 1 se resumen las características clínicas en ambos grupos de pacientes con y sin angina previa. De los 290 pacientes consecutivos con un primer infarto, 107 tenían antecedentes de angina previa (36,9%) y 183 no la presentaron (63,1%). No había diferencias significativas entre ambos grupos respecto a edad, sexo, factores de riesgo, localización del infarto, porcentaje de infartos sin onda Q y uso de tratamiento fibrinolítico.

Complicaciones intrahospitalarias

En la tabla 2 se exponen las complicaciones intrahospitalarias en cada subgrupo. Los pacientes con angina de reciente comienzo preinfarto presentaron una menor mortalidad hospitalaria (4/107; 3,7 frente a 21/183; 11,5%), y de insuficiencia cardíaca o shock cardiogénico (4,6 frente a 15,8%) y de su combinación

(7,5 frente a 21,3%) ($p = 0,002$). Asimismo, los pacientes con angina de reciente comienzo preinfarto presentaron un menor número de complicaciones mecánicas y de arritmias graves (fibrilación ventricular y bloqueo auriculoventricular completo) que aquellos que no la presentaron (2,8 frente a 18%). El número de pacientes con función ventricular deprimida tras el infarto que presentaron angina previa era significativamente menor que el de pacientes que no la presentaron (23,4 frente a 39%).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al número de pacientes que presentaron isquemia residual, infarto en extensión, reinfarto o angina recurrente, ni respecto al pico de creatinina de los pacientes con angina previa o sin ella.

La angina de reciente comienzo preinfarto constituye un factor independiente protector de presentar muerte o insuficiencia cardíaca durante la fase aguda del infarto (*odds ratio* [OR] = 0,35; intervalo de confianza [IC] del 95% = 0,14-0,86; $p = 0,02$) (tabla 3). También constituían factores predictores de complicaciones la edad ($p = 0,01$), el uso de fibrinólisis (p

TABLA 3. Análisis multivariado de factores predictores de muerte e insuficiencia cardíaca durante la fase aguda del primer infarto agudo de miocardio

	Odds ratio (IC del 95%)	p
Angina de reciente comienzo previa	0,35 (0,14-0,86)	0,02
Edad	1,04 (1,009-1,08)	0,01
Diabetes mellitus	1,45 (0,62-3,39)	0,38
Fibrinólisis	0,31 (0,11-0,75)	0,008
Función ventricular deprimida	0,30 (0,12-0,73)	0,008
Sin infarto anterior	0,94 (0,4-2,22)	0,89

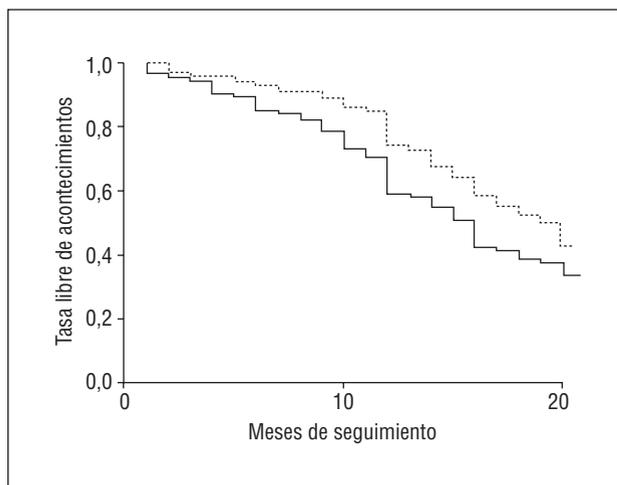


Fig. 1. Supervivencia libre de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca según la presencia de angina de reciente comienzo preinfarto (línea discontinua) o ausencia (línea gruesa).

= 0,008) y la función ventricular deprimida (p = 0,008).

Complicaciones en el seguimiento

Se llevó a cabo seguimiento de 250 de los 265 pacientes que fueron dados de alta tras su primer infarto agudo de miocardio (94,4%). No hubo diferencias en el número de meses de seguimiento en ambos grupos. Durante el seguimiento medio de 19 meses, el 4,1% de

los pacientes con angina de reciente comienzo preinfarto presentó muerte o insuficiencia cardíaca, frente al 13,2% de los pacientes sin angina (p = 0,03) (fig. 1). No se apreciaron diferencias en el porcentaje de pacientes que requirieron reingreso hospitalario (tabla 4). La angina de reciente comienzo preinfarto también constituía un factor protector de presentar muerte o insuficiencia cardíaca en el seguimiento (p = 0,02).

DISCUSIÓN

Diversos estudios^{1-4,11} han evaluado las implicaciones de la angina previa en el pronóstico del infarto agudo de miocardio. Algunos investigadores refieren un peor pronóstico clínico, y otros demuestran una menor mortalidad, especialmente en quienes reciben tratamiento fibrinolítico². Las diferencias en la selección de pacientes y los protocolos de estudio, así como la inconsistencia en la definición de angina previa, de larga o de corta evolución, podrían explicar estos resultados discordantes. Sin embargo, existen pocos estudios que valoren específicamente el efecto de la angina de reciente comienzo preinfarto sobre la incidencia de complicaciones en la fase aguda y en el seguimiento del primer infarto de miocardio¹².

En el presente estudio, la angina de reciente comienzo preinfarto, en la semana previa, se asoció a una menor incidencia de muerte y desarrollo de insuficiencia cardíaca, tanto en fase aguda como en el seguimiento, constituyendo la angina de reciente comienzo preinfarto un factor protector de desarrollar estas complicaciones. Asimismo, esta angina se asociaba a un menor número de otras complicaciones intrahospitalarias, como complicaciones mecánicas y de arritmias graves (fibrilación ventricular y bloqueo auriculoventricular completo), junto a una mayor preservación de la función ventricular izquierda postinfarto.

Era previamente conocido que la angina de reciente comienzo preinfarto reducía el número de complicaciones intrahospitalarias^{1,2}, como la muerte y la insuficiencia cardíaca en pacientes con antecedentes isquémicos. También la angina de reciente comienzo preinfarto disminuía la aparición de taquiarritmias ventriculares malignas y de bloqueo auriculoventri-

TABLA 4. Complicaciones durante el seguimiento según la presencia o ausencia de angina en la semana previa

	Angina de reciente comienzo preinfarto (n = 98)	Sin angina de reciente comienzo preinfarto (n = 152)	p
Muerte cardíaca	4 (4)	20 (13,1)	0,03
Insuficiencia cardíaca	2 (2)	8 (5,2)	0,3
Muerte e insuficiencia cardíaca	4 (4,1)	20 (13,2)	0,03
Reingreso hospitalario	22 (22,4)	37 (23,4)	0,8
Angina inestable	17 (17,3)	32 (21)	
Reinfarto	9 (9)	8 (5,2)	
Revascularización	5 (5)	14 (9,2)	

Los datos se expresan como número de pacientes (porcentaje del total de cada grupo).

cular de alto grado^{13,14}. Del mismo modo, en el presente estudio, la incidencia de fibrilación ventricular y bloqueo auriculoventricular completo era menor en pacientes con angina de reciente comienzo preinfarto. Varios investigadores han demostrado la asociación entre el bloqueo cardíaco completo y el tamaño del infarto¹⁵. Por tanto, la menor incidencia de bloqueo auriculoventricular completo en nuestros pacientes con angina previa puede reflejar el menor tamaño del infarto en estos enfermos. Además, la angina de reciente comienzo preinfarto puede dotar de alguna protección contra las posteriores cargas isquémicas en el nodo auriculoventricular. La reducción de estas arritmias graves puede favorecer la supervivencia en pacientes con angina de reciente comienzo preinfarto.

El análisis multivariante reveló que la ausencia de angina de reciente comienzo preinfarto era un predictor independiente de muerte intrahospitalaria o insuficiencia cardíaca congestiva. Con respecto al pronóstico a medio plazo, el presente estudio pone de manifiesto que la presencia de angina de reciente comienzo preinfarto se relaciona con el pronóstico a medio plazo. Éste es el primer trabajo que demuestra una asociación entre la angina de reciente comienzo preinfarto y menores mortalidad y desarrollo de insuficiencia cardíaca a medio plazo. Las razones para ello se centrarían en la población estudiada, pacientes con un primer infarto, en el que los beneficios a medio plazo de la angina de reciente comienzo pueden manifestarse claramente sin el sesgo de pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica conocida en los que la presencia de necrosis o isquemia podría implicar una historia natural diferente.

Un mecanismo potencial que podría explicar la asociación de angina de reciente comienzo preinfarto en la semana previa con un favorable pronóstico es el fenómeno de preconditionamiento isquémico¹⁰. Murry et al demostraron en perros que episodios breves de isquemia limitaban el tamaño del infarto resultante de una subsiguiente oclusión coronaria. Estudios clínicos sugerían que el preconditionamiento isquémico puede ocurrir en pacientes con inflados de balón repetitivos durante la angioplastia coronaria¹⁶. El fenómeno de preconditionamiento presenta, además, un mecanismo adaptativo tardío identificado en modelos experimentales¹⁷, aunque hay autores que lo dudan¹⁸. Por otra parte, es conocido que la angina crónica de al menos 2 semanas de evolución podría ayudar a preservar la integridad del miocardio por el desarrollo de circulación colateral⁸.

En un trabajo recientemente publicado^{4,19}, la presencia de angina de reciente comienzo preinfarto, en la semana previa, no ponía de manifiesto diferencias en el tamaño del infarto¹⁹ ni en las complicaciones a medio plazo (6 meses)⁴. Nuestro estudio difiere del de Iglesias et al en dos aspectos importantes. En primer

lugar, en su trabajo se estudian los pacientes con infarto agudo de miocardio de menos de 12 h de evolución sin ningún otro criterio de exclusión. En nuestro trabajo se excluye a los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica de más de una semana de evolución que presentan una diferente historia natural y en los que es improbable el posible efecto beneficioso de la presencia de isquemia silente actuando mediante el mecanismo de preconditionamiento, frente a los pacientes con antecedentes isquémicos en los que el número de estos episodios isquémicos parece ser mayor^{20,21} y podrían haber influido en los resultados. No obstante, el número de enfermos que presentaron angina previa es similar a pesar de ser poblaciones de estudio distintas, con diferencias en el porcentaje de factores de riesgo cardiovascular y sexo que no se aprecian en nuestro trabajo. En segundo lugar, Iglesias et al no estudiaron explícitamente las complicaciones intrahospitalarias y sólo disponemos de los resultados en el seguimiento a 6 meses.

Limitaciones del estudio

A veces es difícil determinar el momento exacto del inicio de un infarto agudo de miocardio en casos de angina inestable previa. Así, definimos el inicio del infarto si la duración de los síntomas era mayor de 30 min, junto a la evolución de las concentraciones de creatincinasa y los cambios temporales en el electrocardiograma.

Es imposible conocer el efecto de la isquemia silente. Nuestra población de estudio estaba libre de cardiopatía isquémica conocida y quizás esta variable no desempeñó un papel particularmente importante en estos pacientes. A veces es difícil determinar el porcentaje de enfermos con angina previa en un estudio retrospectivo; sin embargo, esta dificultad se superó principalmente gracias al uso de una encuesta específica.

El dato de la mejor preservación de la función ventricular podría estar sesgado ante la imposibilidad de determinarla en los pacientes más graves que fallecieron de forma precoz.

Queda por determinar qué tipo de angina previa puede ejercer el efecto del preconditionamiento. Kloner et al²² demostraron que la angina previa ocurrida incluso menos de 48 h antes del acontecimiento isquémico mayor puede tener un efecto favorable en el resultado clínico en pacientes con infarto de miocardio, aunque algunos autores^{12,14} consideran que el efecto beneficioso de la angina previa puede durar hasta 1 semana, a la vista de los resultados de algunos estudios experimentales²³. Finalmente, en este trabajo no se estudió la medicación previa que tomaban los enfermos antes de su ingreso hospitalario, aunque al no encontrar diferencias en los factores de riesgo cardiovascular es poco probable que pudieran ejercer un efecto de confusión.

En conclusión, la angina de reciente comienzo preinfarto, en la semana previa, parece proteger a los pacientes que la presentan durante la fase hospitalaria de una menor mortalidad, así como de sufrir una insuficiencia cardíaca, junto a una mayor preservación de su función ventricular. Este efecto protector parece prolongarse en el seguimiento medio de 19 meses.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, Davis V, Junio L, Matthews R et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? *Circulation* 1995; 91: 37-47.
- Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41021 patients. *Circulation* 1995; 91: 1659-1668.
- Iglesias Garriz I, Sastre Ibarretxe M, Delgado S, Garrote C, Corral F, Montes M et al. Influencia de la angina de reciente comienzo preinfarto a medio plazo tras infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1329-1334.
- 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: 619-624.
- Pierard LC, 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.
- Cupples LA, Gagnon DR, Wong ND, Ostfeld AM, Kannel WB. Pre-existing cardiovascular conditions and long-term prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125: 863-872.
- Fujita M, Sasayama S, Ohmo A, Nakajima H, Asanoi H. Importance of angina for development of collateral circulation. *Br Heart J* 1987; 57: 139-143.
- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischaemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-1136.
- Nakagawa Y, Ito H, Kitikaza M, Kusuoka H, Hori M, Kuzuya T et al. Effect of angina pectoris on myocardial protection in patients with reperused anterior wall myocardial infarction: retrospective clinical evidence of «preconditioning». *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1076-1083.
- Muller DW, Topol EJ, Califf RM, Sigmon KN, Gorman L, George B et al. Relationship between antecedent angina pectoris and short-term prognosis after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction (TAMI) study group. *Am Heart J* 1990; 119: 224-231.
- Anzai T, Yoshikawa T, Asakura Y, Abe S, Akaishi M, Mitamura H et al. Preinfarction angina as a major predictor of left ventricular function and long-term prognosis after a first Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 319-327.
- Tamura K, Tsuji H, Nishiue T, Tokunaga S, Iwasaka T. Association of preceding angina with in hospital life-threatening ventricular tachyarrhythmias and late potentials in patients with a first myocardial infarction. *Am Heart J* 1997; 133: 297-301.
- 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.
- Opolski G, Kraske T, Ostrzycki A, Zielinski T, Korewicki J. The effect of infarct size on atrioventricular and intraventricular conduction disturbances in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1986; 10: 141-147.
- Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, Hirshfeld JW, Hermann HC, Laskey WL. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation* 1990; 82: 2044-2051.
- Yang XM, Baxter GF, Heads RJ, Yellon DM, Downey JM, Cohen MV. Infarct limitation of the second window of protection in a conscious rabbit model. *Cardiovas Res* 1996; 31: 777-783.
- Martí SC, Pallarés V, Capdevilla C, Hernández A, Portolés M, Cosín J. Precondicionamiento isquémico. ¿Es siempre un fenómeno beneficioso? *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 429-436.
- Iglesias Garriz I, Sastre M, Garrote C, Delgado S, Corral F, Obaya JC et al. Efecto de la angina inestable preinfarto en el tamaño de la necrosis miocárdica. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 43-48.
- Nadamance K, Intarachot V, Josephson MA, Rieders R, Mody FV, Singh BN. Prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1-9.
- Langer A, Freeman MR, Armstrong PW. ST segment shift in unstable angina: pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1495-1502.
- Kloner RA, Shook T, Antman EM, Cannon CP, Przyklenk K, Yoo K, and the TIMI-9b Investigators. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome. *Circulation* 1998; 97: 1042-1045.
- Tang XL, Qiu Y, Park SW, Sun JZ, Kalya A, Bolli R. Time course of late preconditioning against myocardial stunning in conscious pigs. *Circ Res* 1996; 79: 424-434.