

11205
58
251



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL SUR DE
ALTA ESPECIALIDAD

PEMEX

SINDROME ANGINOSO EN PACIENTES CON
ARTERIAS CORONARIAS NORMALES:
EXPERIENCIA EN H.C.S.A.E.
PEMEX

FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGIA
P R E S E N T A:
DR. NICOLAS SECO AGUILLON

ASESOR: DR. RAUL A. RIVAS LIRA

México D.F.

1992

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE :

	PAGINA
1.- ANTECEDENTES	1
2.- INTRODUCCION	3
3.- OBJETIVOS	20
4.- MATERIAL Y METODOS	21
5.- RESULTADOS	23
6.- GRAFICAS	26
7.- DISCUSION	46
8.- CONCLUSIONES	51
9.- BIBLIOGRAFIA	52

HISTORIA

En sus lecturas Lumleianas presentadas en Londres ante el Colegio Real de Medicos en 1910 (1), Sir William Osler definió a la angina de pecho como "una enfermedad, caracterizada por ataques paroxísticos de dolor, pectoral o extrapectoral, asociados con cambios en las paredes arteriales, orgánico o funcional... primariamente una afección del sistema arterial-de la bomba y de los tubos..." Para los estándares de hoy su definición pudiera juzgarse como mas liberal y mas limitada que nuestro punto de vista actual de este trastorno. Osler eligió incluir causas funcionales en una era donde se hacia énfasis en el escrutinio estrecho de la anatomia morbida.

La explicacion mas probable para esto es que Osler describió un caso de angina recurrente en un joven en quien encontró arterias coronarias normales en el estudio de necropsia. Concluyó que "en unos pocos casos fatales no suele encontrarse ninguna clase de lesión; debemos aceptar que la angina de pecho puede matar sin signos obvios de enfermedad del corazón o de los vasos sanguíneos." De este modo fué el primero que describio un fenómeno destinado a convertirse en un tenaz problema clínico en la actualidad.

Poco después del advenimiento de la angiografia coronaria ha sido claro que no todos los pacientes con un diagnostico de enfermedad de arterias coronarias tienen evidencia de enfermedad obstructiva aterosclerótica de las arterias epicárdicas. En 1967 Likoff y colaboradores (2) reportaron arteriogramas coronarios normales en 15 pacientes femeninos quienes tenían anormalidades

electrocardiográficas en el reposo o después del ejercicio y con dolor típico 9 y atípico 6. Ese mismo año Kemp y colaboradores (3) reportaron estudios efectuados en 50 pacientes con angina de pecho y anatomía coronaria normal. La evolución tecnológica de la arteriografía coronaria en los últimos 15 años ha permitido un alto grado de cuantificación entre la extensión y la distribución de la enfermedad coronaria y la presencia de angina de pecho. La cineangiografía se ha vuelto el "estándar de oro" aceptado para establecer la existencia de enfermedad arterial coronaria. El estado actual del conocimiento por consiguiente dicta que la ausencia de anomalías arteriográficas en el lecho vascular coronario excluye la presencia de enfermedad arterial coronaria.

Numerosos artículos han apoyado o refutado una causa cardíaca isquémica para el dolor precordial en los pacientes con coronarias normales. Aunque el denominador común de estos estudios ha sido un síndrome de dolor precordial en presencia de arterias coronarias angiográficamente normales, los estudios han diferido en relación al enfoque hacia pacientes con respuesta electrocardiográfica aparentemente isquémica con el ejercicio, angina de pecho típica contra atípica y la inclusión o exclusión de pacientes con varios factores de riesgo cardiovascular tales como HTAS o Diabetes. En el estudio de del Banco de datos cardiovasculares del Centro Médico de la Universidad de Duke (4) se reportan las características clínicas y seguimiento de 1491 pacientes con arterias coronarias angiográficamente normales entre los años 1969 y 1983. En este estudio se toman en cuenta las

características antes mencionadas.

ETIOLOGIA.

El término de angina de pecho el cual implica la presencia de enfermedad arterial coronaria oclusiva, parece en primera instancia ser una contradicción de terminos cuando se aplica a pacientes con dolor precordial y arteriogramas coronarios normales. Algunos autores (5,3) arguyen firmemente que los pacientes no solamente no tienen angina sino que además comprenden una población tan heterogénea y diversa que impide cualquier diagnóstico. Alternativamente se ha señalado que la presencia de arteriogramas normales no excluye categóricamente la presencia de enfermedad cardiaca isquémica. Como resultado de este dilema- y el frecuentemente difícil problema de diferenciar a los pacientes con angina y enfermedad arterial coronaria de los individuos con dolor precordial y arteriogramas coronarios normales- el término síndrome anginoso ha emergido como el campo común entre el complejo sintomático (dolor simulando angina) y la evidencia cineangiográfica de anatomía coronaria normal.

Debido a que el dolor es un síntoma y no un diagnóstico, no causa poca sorpresa que el clínico frecuentemente se enfrente a una multiplicidad de causas potencialmente somáticas y psicósomáticas cuando examina a un paciente que se queja de dolor precordial. A continuación se enlistan algunas de las causas del síndrome anginoso con coronarias normales.

CONSIDERACIONES GENERALES DIFERENCIALES EN EL DOLOR TORACICO

CAUSAS CARDIACAS

Angina.

Infarto al miocardio.

Enfermedad valvular Aórtica.

Pericarditis.

Prolapso valvular mitral.

Hipertrofia asimétrica septal.

Hipertensión pulmonar.

CAUSAS DE LA PARED TORACICA.

Herpes zoster.

Miositis pectoral y espasmo.

Enfermedad costocondral o esternocostal.

Enfermedad de la columna vertebral.

ARTRITIS Y BURSITIS.

CAUSAS TORACICAS VISCERALES.

Embolismo pulmonar.

Pleuresia.

Enfisema mediastinal.

Neumotórax.

Enfermedad esofágica.

Disección aortica.

CAUSAS VISCERALES ABDOMINALES.

Hernia hiatal.

Distensión Gástrica.

Enfermedad del tracto biliar.

Infarto esplénico.

Pancreatitis.

Distensión y espasmo del Colon.

CAUSAS PSICOGENAS.

Depresión.

Ansiedad y tensión.

Algunos autores proponen una definición del síndrome anginoso con coronarias normales (6):

1. Los pacientes deben dar una historia de angina primariamente de esfuerzo provocada por estímulos que se conoce que producen dolor precordial isquémico tales como frío, comidas, humedad.

2. Las fuentes extracardiacas de dolor precordial deben investigarse y excluirse en pacientes con dolor precordial atípico.

3. Se debe realizar un ECOcardiograma para excluir el prolapso mitral y la estenosis subaórtica hipertrófica idiopática en los pacientes con soplos sistólicos.

4. Los pacientes pueden tener una prueba de estrés positiva que indique una respuesta isquémica al ejercicio con depresión del ST, dolor precordial o arritmias.

5. La angiografía coronaria -con múltiples proyecciones de las arterias coronarias mayores- debe ser enteramente normal.

INCIDENCIA.

La anatomía coronaria normal se ha encontrado en cerca del 20% (rango del 6 al 31%) de todos los pacientes cateterizados para investigar el dolor precordial (10,39,8,35,34) .

El Estudio Colaborativo de Cirugía de las Arterias Coronarias (CASS: siglas de la abreviatura en inglés) (24) es un gran estudio multi-institucional del efecto de la cirugía de revascularización coronaria en la historia natural de la enfermedad supervisado por el National Heart Lung and Blood Institute (Institutos de Salud). Consiste en un estudio al azar relativamente pequeño y un gran registro. El registro contiene a todos los pacientes que sufren arteriografía coronaria por sospecha de enfermedad coronaria en las instituciones participantes de Agosto de 1976 a Junio de 1979. El número total de pacientes enrolados en el registro es de 21,487 pacientes, de los cuales 4,304 tuvieron arterias coronarias normales o cercanas a lo normal definiéndolas como aquellas que no tenían lesiones

segmentarias con una estenosis del 50% o mayor y sin anomalías en la contractilidad del VI. Tres mil ciento treinta y seis arteriogramas fueron completamente normales y los restantes 915 revelaron enfermedad leve con estenosis menores del 50% en uno o mas segmentos.

HISTORIA NATURAL.

Cuando se extrae la población estudiada de pacientes sometidos a coronariografía el promedio de edad está entre el final de la 5a década y alrededor de la mitad son hombres aunque algunos reportes han señalado una alta proporción de mujeres en este grupo(5, 39). La edad promedio en la mayoría de los estudios parece ser ligeramente mas joven que en pacientes con enfermedad arterial coronaria demostrada (14).

Se ha puesto mucha atención a las características del dolor en personas con arteriogramas normales. Frecuentemente los criterios utilizados para clasificar el dolor tanto en típico como atípico y esto es una potencial fuente de error. En la investigación de Day y Sowton 27 casos (60%) tenían dolor atípico mientras que solo el 40% era típico aunque el dolor durante el ejercicio solo se encontraba en el 17% (13). El dolor relacionado con las arterias coronarias normales comúnmente es del lado izquierdo y no reproducible durante el ejercicio.

Morbilidad cardiaca y mortalidad.

La incidencia de infarto al miocardio o muerte en pacientes con arterias coronarias normales es cero en los estudios a largo plazo(32,26). El análisis de las tablas de vida indica que la

longevidad de estos pacientes es similar al de la población en general. El infarto al miocardio ocurre en casi el 1% de los casos y la muerte cardiaca en 0.6%, después de un periodo de seguimiento de diez años(41,8). Por contraste los pacientes con enfermedad coronaria de un solo vaso en el estudio de la Administración de Veteranos(1) de tratamiento médico al azar tuvieron una mortalidad del 15% a los 48 meses y 35% a 11 años. En el grupo tratado médicamente en el Estudio de Cirugia de las Arterias Coronarias (CASS)(24) de pacientes con angina moderada a leve o quienes se encontraban sin dolor después de un infarto, la incidencia de un nuevo infarto fué de 8% a los 5 años y de muerte fué de 11%. El riesgo relativo de muerte cardiaca en pacientes con arterias coronarias casi normales es cerca del doble que la de aquellos con anatomía coronaria inequívocamente normal.

Incapacidad funcional.

La información acerca de la capacidad funcional es dispersa (26,21,4) pero casi tres cuartas partes continúan viendo a un médico la mitad continúa desempleado y la mitad menciona su vida con incapacidad significativa.

Solo un tercio o la mitad parece confiar en que no tienen enfermedad cardiaca importante. Cerca de tres cuartos (rango de 64 al 100%) reportan dolor precordial residual en el seguimiento y sólo un estudio reporta una incidencia menor (27%)(8).

Es de interés señalar que la mejoría en el dolor reportada inmediatamente después del cateterismo se atribuyó a la seguridad del hallazgo de las coronarias normales. Sin embargo, ocurre mejoría posterior a dos años del seguimiento la cual sugiere que

el apoyo psicologico por medicos interesados pudo haber sido importante.

Tanto como la mitad de los pacientes se mantienen con medicación antihipertensiva aunque ocasionalmente debida a HTAS coexistente.

De tal manera las actitudes tanto del medico como del paciente parecen interactuar y son probablemente mas importantes que cualquier característica clinica en determinar la persistencia de dolor en casos no seleccionados con dolor precordial y anatomía coronaria normal.

FACTORES DE RIESGO.

Kemp y colaboradores (25) en una revisión de 200 pacientes con síndrome anginoso y arteriograma coronario normal, encontró una baja prevalencia de factores de riesgo (HTAS, hipercolesterolemia, tabaquismo) comparado con una población de la misma edad con enfermedad de las arterias coronarias.

En el Estudio de Cirugía de las Arterias Coronarias (24) al analizar el efecto de nueve factores de riesgo sobre la sobrevida de los pacientes con coronarias normales mostró que sólo la edad, la historia de tabaquismo, la presencia o ausencia de enfermedad leve y la hipertensión tenían un valor predictivo para la sobrevida. Este último se relacionó positivamente con el riesgo de muerte al entrar al estudio en esta población.

Hiyamuta y colaboradores (20) en un estudio de 1029 pacientes en que relacionaban los hallazgos coronariográficos con

los factores de riesgo encontraron que en los pacientes con arteriogramas coronarios normales y casi normales (110 pacientes), mostraron una alta prevalencia de tabaquismo y valores altos de ácido úrico sérico comparado con un grupo control de 1029 personas sanas, estos mismos factores mas hiperlipidemnia, diabetes e HTAS estaban presentes en grupos de pacientes con diversos grados de aterosclerosis coronaria difusa y mas extensa. Estos hallazgos sugieren que el papel de los factores de riesgo en la patogénesis de la aterosclerosis coronaria no es uniforme sino variable dependiendo de la variabilidad de la aterosclerosis coronaria y de la patofisiología de la enfermedad cardiaca isquemica.

ELECTROCARDIOGRAMA:

El electrocardiograma de reposo es a menudo anormal en este grupo de pacientes. La anomalía más comunmente encontrada es la alteración no específica en la repolarización ST y onda T, observada en arriba del 50 al 60% de todos los individuos(6). Se han reportado otras anomalías incluyendo los bloqueo de rama del haz, el hemibloqueo y las arritmias. Las anomalías persistentes de la repolarización sin embargo son de limitado valor predictivo en el electrocardiograma de reposo dada la amplia y no específica naturaleza y prevalencia de las anomalías del ST y onda T en los trastornos cardiacos y extracardiacos.

El electrocardiograma de esfuerzo utilizando la prueba en banda sin fin, ha ganado una amplia aceptación como prueba de

detección para el diagnóstico de angina de pecho, y dependiendo de la población estudiada, los criterios empleados para determinar la positividad de una prueba de esfuerzo, y el protocolo utilizado la sensibilidad puede variar ampliamente. Algunos autores han reportado los patrones electrocardiográficos de isquemia durante el ejercicio en pacientes con el síndrome anginoso y arterias coronarias normales, y la incidencia de esta puede llegar a ser tan alta como 30% de los examinados(27). Estos datos sugieren que la prueba de esfuerzo puede ser de valor limitado en examinar la presencia de enfermedad de las arterias coronarias en paciente con dolor precordial no diagnóstico.

Mientras que la prueba de esfuerzo puede identificar la repolarización anormal en paciente con dolor precordial con sospecha de tener isquemia, los resultados de estos estudios de esfuerzo no siempre identifican aquellos pacientes con enfermedad coronaria.

GAMAGRAMA MIOCARDICO CON TALIO 201.

Las imágenes de perfusión miocárdica con Talio 201 proporcionan un método no invasivo útil para detectar la distribución del flujo sanguíneo miocárdico. La perfusión miocárdica ventricular izquierda normal en reposo se ha encontrada que es un buen predictor del miocardio normalmente funcionando, independientemente de la presencia y grado de enfermedad arterial coronaria. Diversos estudios han encontrado una buena relación entre las imágenes de perfusión miocárdica en el reposo y en el ejercicio con Talio 201 y los datos de la

arteriografía coronaria y del ventriculograma en pacientes con enfermedad coronaria. Un estudio realizado por Meller y colaboradores (27) encontró que ninguna prueba no invasiva era mas exacta en predecir la ausencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva en pacientes con dolor precordial que las imágenes solas de perfusión miocárdica en el reposo o durante el ejercicio o ambos. En su serie las imágenes de perfusión en el ejercicio con Talio 201 no descubrieron evidencia de distribución anormal del flujo coronario en 23 de 27 pacientes (85 %) con dolor precordial y arterias coronarias normales. La causa de las imágenes anormales de perfusión en los otros cuatro pacientes no fué clara. No se encontró evidencia de hipertrofia ventricular izquierda o de prolapso valvular mitral en la ECGcardiografía, y solo dos pacientes tuvieron una prueba de esfuerzo anormal. Aunque frecuentemente se han encontrado pequeñas inhomogeneidades en la captación del Talio 201 en personas normales, la mayoría de los investigadores no han encontrado imágenes de perfusión miocárdica que sean claramente anormales en pacientes similares. Okada reportó que entre 11 pacientes sin enfermedad coronaria, 1 paciente tuvo un estudio positivo y 2 tuvieron estudios equívocos.

Ninguno de los pacientes del estudio de Meller tuvo defectos de perfusión apicales. En los gamagramas de corazones caninos el ápex frecuentemente aparece mas delgado que el resto del miocardio, probablemente debido a la configuración del músculo ventricular mas que a disminución en la perfusión. En

humanos, un defecto apical es considerado un hallazgo normal.

Significado de una imagen de perfusión anormal: La imagen de perfusión anormal puede ser un falso hallazgo causado por una limitación de la técnica tal como la no-uniformidad de los campos o variaciones del patron normales con perfusión no uniforme en segmentos no isquémicos.

La imagen de perfusión miocárdica anormal puede ser también un verdadero hallazgo de un déficit de perfusión durante el ejercicio que no depende de una obstrucción arterial coronaria fija, tal como el aporte segmentario inadecuado de sangre, la hipertrofia segmentaria miocárdica o el espasmo arterial coronario. La imagen anormal puede ser también un verdadero hallazgo que indique una mala interpretación del angiograma coronario.

Korhola et al. encontraron anomalías en la perfusión regional en el gamagrama con Xenon-133 en 10 de 20 pacientes con angina, una Prueba de Esfuerzo Positiva y arterias coronarias normales, los pacientes pudieron tener verdadero compromiso del flujo mas bien que un defecto metabólico.

Un estudio de Talio normal no predice automáticamente la ausencia de enfermedad arterial coronario.

Los déficits de perfusión encontrados pueden revelar otras formas de enfermedad cardiaca isquémica diferentes a la aterosclerosis coronaria. Esta especificidad disminuida puede ser un factor limitante al evaluar a un paciente por aterosclerosis coronaria pero si tal gamagrama normal pudiera

correlacionarse con otra evidencia de isquemia miocárdica tal como la disfunción regional ventricular izquierda, la prueba tendría una mayor significancia en la evaluación de los pacientes con dolor precordial y angiograma coronario normal.

RESPUESTAS FISIOPATOLOGICAS Y MECANISMOS PATOLOGICOS PROPUESTOS

La isquemia miocárdica se produce cuando los requerimientos celulares de oxígeno no corresponden con el aporte de oxígeno. Esto causa una reducción en la saturación de oxígeno y, como resultado de una glucogenolisis incrementada, un incremento en la concentración de lactato de la sangre del seno coronario. La extracción del lactato es la diferencia en el lactato arterial y del seno coronario expresada como un porcentaje del nivel arterial. La extracción normal del lactato se ha tomado como del 10 al 60% (17) y una extracción de menos del 10% es indicativo de isquemia (11). La producción de lactato o una extracción menor del 10% ocurre durante la estimulación atrial en pacientes con estenosis coronarias(22). Se han reportado cambios similares en alrededor de una mitad de los pacientes con dolor precordial, y arterias coronarias normales (2,7, 12,19, 23, 28,30,31).

Alguna variabilidad en la incidencia del manejo de lactato anormal ocurre por la adopción de criterios de anormalidad más o menos estrictos. Un problema más importante es que la extracción de lactato es afectada por otras causas además de la isquemia. Es inhibida por ácidos grasos libres ó cuerpos cetónicos y esta

directamente relacionada al nivel de lactato arterial. Gertz y cols. (17) encontraron porcentajes de extracción de lactato menores del 10% en 7 de 16 (44%) sujetos normales en reposo o durante la estimulación. Aún en la presencia de verdadera isquemia, la oportunidad de la toma de la muestra venosa puede afectar el porcentaje de extracción debido a que los niveles de lactato venoso no son constantes. La isquemia causa un rapido incremento inicial seguido por un lento decremento en el nivel. Además, los niveles no estan directamente relacionados al grado de isquemia ó al volumen del miocardio involucrado. En miocardio severamente isquémico, la liberación de lactato disminuye debido a vasoconstricción local o disminución del flujo celular y la extracción medida es por lo consiguiente más relacionada a la tasa del uso de lactato en areas no isquémicas. La mezcla incompleta de la sangre de diferentes regiones del corazón, lo cual puede ocurrir en pacientes con estenosis coronaria, es improbable que sea un problema en los paciente con anatomia coronaria normal.

Por lo tanto, la extracción de lactato es un muy pobre indice de isquemia. Sin embargo la desaturación de oxigeno en el seno coronario ha sido medida directamente usando catéter fibroptico de monitoreo continuo. En un estudio que comparó pacientes con estenosis de la arteria descendente anterior y dos grupos de pacientes con anatomia coronaria normal, uno con dolor típico y depresión del segmento ST al ejercicio y otro con dolor atípico sin alteraciones del ST (12). Todos los pacientes con dolor atipico tuvieron saturaciones de oxigeno constantes durante

la estimulación atrial. De 10 pacientes con dolor típico y alteraciones del ST , 5 tuvieron saturaciones de oxígeno constantes, 2 (20%) desarrollaron una disminución en la saturación, y en 3 la saturación se incrementó. En comparación, 6 (55%) pacientes con estenosis coronaria mostraron desaturación de oxígeno. Esto nos hace ver que no existe evidencia convincente de isquemia en pacientes con dolor atípico sin depresión del ST.

Reserva coronaria disminuida: Angina microvascular. El flujo de reserva coronario es la diferencia entre el flujo basal autoregulado y el flujo con máxima vasodilatación coronaria. Ha sido sugerido que puede ocurrir isquemia miocárdica en pacientes con anatomía coronaria normal si las arteriolas precapilares ó las pequeñas arterias coronarias fallan para dilatarse adecuadamente en respuesta al ejercicio ó estimulación(15,33). Esto podría causar una reducción en el flujo de reserva similar a la encontrada en pacientes con estenosis de las grandes arterias coronarias. No existe umbral para flujo de reserva coronario anormal. Por esto, los estudios han comparado el flujo coronario en pacientes subdivididos con o sin dolor precordial, ó con manejo anormal de lactato durante la estimulación ó de acuerdo a los resultados del gammagrama nuclear. Así en el estudio de Cannon y colaboradores, la reserva coronaria anormal fué definida por el desarrollo de dolor precordial durante la estimulación y no por el flujo coronario. Las técnicas empleadas para medir el flujo ó inducir vasodilatación varían , haciendo difícil la comparación de los estudios.

Cannon y colaboradores (9) estudiaron 33 pacientes con Anatomía Coronaria Normal 26 (79%) de los cuales desarrollaron dolor precordial durante la estimulación atrial a 150 latidos por minuto. Estos tenían una velocidad de flujo promedio menor en la gran vena cardiaca medido por termodilución que aquellos pacientes que no desarrollaban dolor, y mas tuvieron respuestas anormales al ejercicio. Greenberg y colaboradores (19) encontraron que los pacientes con producción de lactato durante la estimulación atrial tuvieron un menor incremento en el flujo medido por termodilución que aquellos quienes manejaban un lactato normal. Sin embargo , 10 pacientes (59%) con lactato normal así como 9 pacientes (90%) con producción de lactato reportaron dolor durante la estimulación. Legrand y colaboradores midieron el flujo coronario utilizando angiografía por sustracción digital después de la vasodilatación inducida por el medio de contraste. El flujo fué menor en aquellos 7 casos con gamagramas nucleares anormales comparado con los 11 casos con gamagramas normales.

Existen un número de problemas con estos estudios. El flujo estimado por termodilución correlaciona pobremente con el flujo actual, probablemente debido a que el catéter se mueve dentro del seno coronario.

Los estudios que utilizan las técnicas mas seguras de lavado de argón, kriptón o xenón no han mostrado diferencias en el flujo coronario entre los pacientes con dolor precordial y arterias coronarias normales y sujetos normales, excepto en un estudio después de dipiridamol (19). La hipertrofia del VI causa

una reducción en la reserva del flujo, 11 casos (61%) en el estudio de Legrand y colaboradores y 16 (59%) en el de Greenberg tuvieron historia de hipertensión. Aunque no se observó hipertrofia del VI significativa, cambios menores en la compliance del VI pueden haber afectado la reserva de flujo en estos estudios. Cannon y colaboradores encontraron pequeños incrementos en la presión del VI al final de la diástole que pudieron haber causado una reducción en la reserva del flujo coronario.

En los sujetos normales, el flujo se incrementó cuatro a cinco veces en el ejercicio comparado con un incremento de solo dos veces en la estimulación. No está probado que las diferencias en el flujo coronario inducidas por la estimulación persistan con la vasodilatación fisiológica durante el ejercicio.

Existe mucha variabilidad en los resultados, parcialmente debido a pequeños cambios incontrolables en la presión aórtica y en la contractilidad del VI. En el estudio de Cannon (12) solamente un paciente en el grupo normal tuvo flujos coronarios después del dipiridamol que aumentaron sobre los flujos mas altos en el grupo anormal. Esto significa que la relación entre el dolor y el flujo coronario es débil y que la aplicación rutinaria de los resultados de los pacientes individuales no es posible.

La evidencia de que el flujo coronario puede ser inapropiadamente bajo en respuesta a los vasodilatadores no es fuerte. No existe una asociación confiable entre los cambios en el flujo coronario y el desarrollo de dolor ni criterios absolutos con diagnosticar a un paciente como portador de reserva

del flujo coronario disminuida. Sin embargo el concepto teórico permanece atractivo y puede proporcionar un nexo entre las anormalidades de la oxigenación del seno coronario y las anormalidades en la movilidad del VI.

TIPO DE ESTUDIO: Retrospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional.

OBJETIVOS: 1. Conocer la incidencia de anatomía coronaria normal en los pacientes con angina estudiados en nuestra unidad de hemodinamia.

2. Determinar los factores de riesgo presentes en la población estudiada.

3. Conocer el espectro electrocardiográfico, ergométrico y gamagrafio de este grupo de pacientes.

4. Evaluar el pronóstico en cuanto la clase funcional de la población estudiada.

5. Determinar la incidencia de entidades patológicas cardíacas y extracardiacas de este grupo.

HIPOTESIS :

HIPOTESIS DE NULIDAD: No es posible conocer la incidencia de anatomía coronaria normal en los pacientes con síndrome anginoso, ni su espectro clínico, electrocardiográfico, ergométrico y gamagrafio. La evolución de los pacientes es hacia el deterioro en su clase funcional.

HIPOTESIS ALTERNATIVA: Es posible conocer la incidencia de anatomía coronaria normal en los pacientes con síndrome anginoso y su espectro clínico, electrocardiográfico, ergométrico y gamagrafio. La evolución de estos pacientes es hacia la mejoría en su clase funcional.

DEFINICION DE LA POBLACION:

Se recabó la información de los expedientes clínicos, del laboratorio de hemodinamia y del gabinetes de cardiología relativa a los pacientes sometidos a coronariografía por angina en el Hospital Central Sur de Concentración Nacional con resultado de anatomía coronaria normal del 1 de Julio de 1985 al 31 de diciembre de 1991.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Se incluyó a todos los pacientes con síndrome anginoso y estudio angiográfico con coronarias normales y que contaban con expediente clínico completo.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Se excluyó a los pacientes con coronarias normales sin angina y a aquellos que no cuentan con un expediente clínico adecuado.

DEFINICION DE LAS VARIABLES.

Las variables estudiadas fueron:

1. Las características del dolor.
2. Los factores de riesgo.
3. Los hallazgos del electrocardiograma de reposo.
4. Las características de la prueba de esfuerzo.
5. El espectro del gamagrama miocárdico.
6. Las características de la coronariografía.
7. Los hallazgos en el ventriculograma.
8. Los diagnósticos finales.
9. La evolución funcional de la angina.

CAPTACION DE LA INFORMACION.

En el laboratorio de hemodinamia se recabaron en los archivos cada uno de los pacientes con angina y estudio coronariográfico normal. En un proyector tipo Tagarno se revisó cada uno de los estudios evaluando los hallazgos de la coronariografía y el ventriculograma.

En el archivo del gabinete de cardiología se revisaron las pruebas de esfuerzo y los gamagramas miocárdicos con Talio 201 de los pacientes con coronarias normales que contaban con dichos estudios.

Se revisaron los expedientes clínicos de este grupo de pacientes incluyéndose solo los que contaban con información adecuada para el estudio.

Con los datos obtenidos se elaboró una base de datos mediante un programa computarizado (DBASE II plus de Ashton-Tate, marca reg) a partir de la cual se procesó toda la información utilizando una computadora personal IBM compatible.

ANALISIS E INTERPRETACION DE LA INFORMACION.

Se utilizaron dos paquetes estadísticos PC compatibles para el análisis de la información, se utilizó la T de Student de datos no-pareados y la χ^2 para el análisis de la evolución funcional de la angina.

RESULTADOS.

De 1150 estudios coronariográficos realizados en el Laboratorio de Hemodinamia de este Hospital para la evaluación de pacientes con angina de pecho 145 (12.6%) se encontraron con anatomía coronaria normal o casi normal (figural).

Se estudió a 107 pacientes que contaban con expediente clínico completo y estudio coronariográfico, se excluyó a 38 pacientes que no contaban con coronariografía y/o expediente clínico completo, de los cuales 55.1% (59) fueron hombres y 44.9% (48) fueron mujeres. (figura 2).

El promedio de edad fue de 54.06 años con desviación estándar de 8.99 años siendo la edad mínima de 33 años y la máxima de 70 (figura 3 y 4), en cuanto a los grupos por edad y sexo el mayor porcentaje de pacientes se encontraba en la sexta década de la vida sin predominio respecto al sexo en ninguno de los grupos de edad.

Los factores de riesgo mas frecuentemente presentes fueron la obesidad, la hipertensión y la hipercolesterolemia (figura 5)

El dolor precordial se reportó como atípico en el 32.7% de los casos y la mayoría tenían un dolor característico (figura 6).

La mayoría de los pacientes (67.3%) presentaban algún tipo de alteración en el ECG de reposo que lo caracterizaba como anormal y una tercera parte tuvieron un ECG de reposo normal (figura 7)

Las anormalidades mas frecuentemente encontradas en el ECG de reposo fueron el BRIHH en 24 casos, BRDHH en 12, alteraciones en la onda T en 43, alteraciones en el ST en 22 y presencia de onda

Q en 10 pacientes (figura 8).

Noventa y cinco pacientes contaban con una Prueba de esfuerzo. 63.2% fueron catalogadas como positivas y el restante como negativas (figura 9), en la mayoría de las pruebas realizadas no se reprodujo la angina presentando angina solo un 23.2% de los pacientes durante la prueba (figura 10), en todos los pacientes con angina durante el esfuerzo existió positividad de la misma (figura 11).

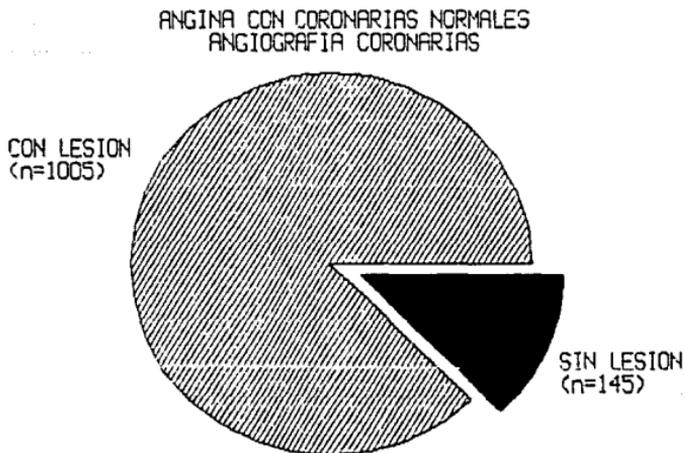
Un total de 74 pacientes fueron valorados mediante Gamagrama Perfusorio con Talio, 59 pacientes con Talio de Esfuerzo y 15 con Talio con Dipiridamol, en 55 pacientes (74.3%) el Gamagrama fue positivo y en 19 (25.7%) fue negativo (figura 12y 13) por defectos de perfusion en algún segmento del gamagrama, siendo la localización mas frecuente de los defectos de perfusión la septal (20 pacientes) seguida de la posterolateral (17) y lateral 12 (figura 14).

Como se mencionó previamente, de los 145 pacientes sólo se incluyó en el estudio a 107 de los pacientes por no contar con los datos del expediente el resto, de estos 100 no presentaban lesión y 7 tenían lesión menor del 30% (figura 15). De los pacientes con lesión menor del 30%, 4 tenían afectación de la arteria Descendente Anterior, 4 de la Coronaria Derecha y 2 de la Circunfleja (figura 16). El ventriculograma resulto normal en 97 pacientes (93.3%) y en 7 se detectó infarto del miocardio (figura 17). De los siete pacientes con Infarto en el ventriculograma 4 tenían infarto apical, 2 anterior y 1 inferior (figura 18).

De acuerdo a los hallazgos del expediente clínico, de las pruebas

de esfuerzo, el gamagrama miocárdico y el cateterismo, el diagnóstico final fue de Enfermedad de pequeños vasos en 55 pacientes, Valvulopatía en 16, Espasmo Coronario en 8, Crisis Hipertensiva en 8, hipertrofia del miocardio en 4, miocardiopatía dilatada en 4, enfermedad esofágica en 4, Prolapso de la Válvula mitral en 3, pericarditis en 2 pacientes, en 2 aneurisma aórtico y en seis pacientes se documentaron trastornos psicósomáticos (pánico, hiperventilación, etc.) (figura 19).

Mediante Chi cuadrada y T de Student se analizó la evolución clínica de los pacientes en cuanto a su clase funcional, encontrándose en el inicio 14 pacientes en clase I de la SCC, 42 en clase II, 17 en clase III y 31 en clase IV encontrando una diferencia estadística para la evolución sin angina de los 75 pacientes en relación a todas y cada una de sus clases funcionales 26 pacientes se encontraban en clase I al final del estudio, 1 en clase 2, 3 en clase 1 y 4 en clase 1. Solamente un paciente empeoró su clase funcional en el estudio pasando de clase I a clase II (figura 20).

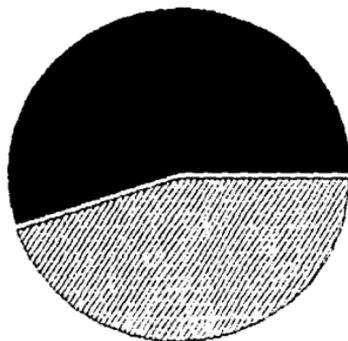


normales 12.6% ; con lesion 87.4%
(n=1150)

Figura No. (1)

Angina con coronarias normales
Distribucion por sexo.

Hombres 55.1%

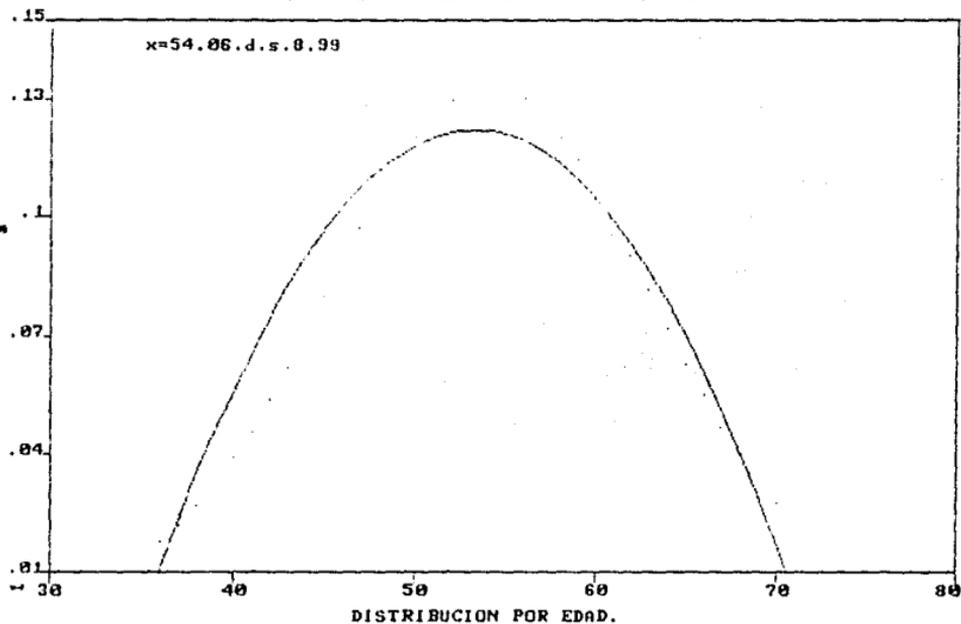


44.9% Mujeres

n=107, (Hombres 59, Mujeres 48)

Figura No. (2)

ANGINA CON ANATOMIA CORONARIA NORMAL



THE REGRESSION POLYNOMIAL OF LINE 1 -

$$(-8.032E-02) + (8.715E-01)*X + (-9.375E-01)*X^2$$

THE VARIANCE - 1.340E-04

Figura No. (3)

Angina con coronarias normales
Distribucion por edad y sexo.

No. de pacientes
(n=107)

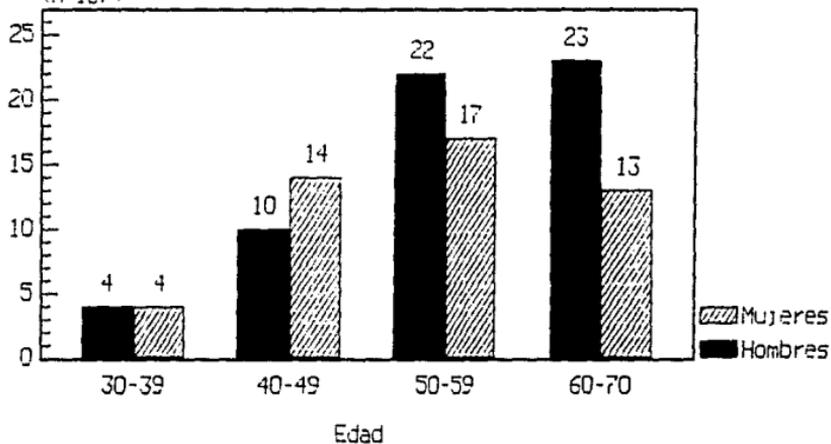


Figura No. (4)

ANGINA CON CORONARIAS NORMALES
Factores de riesgo

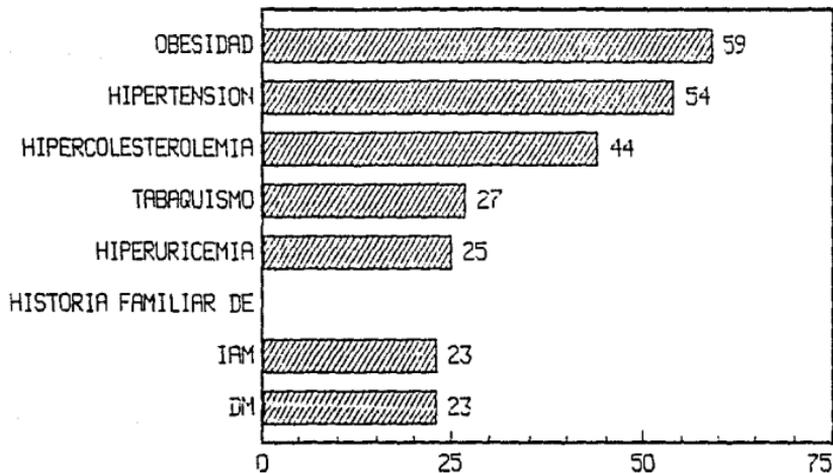
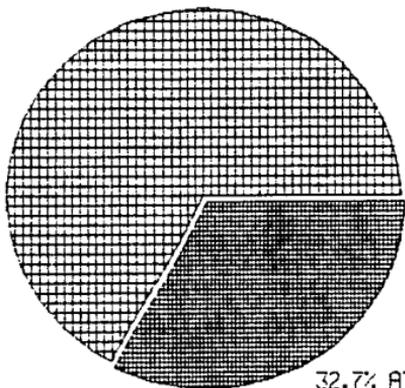


Figura No. (5)

ANGINA CON CORONARIAS NORMALES
Características del dolor

TIPICO 67.3%
(72)



32.7% ATIPICO
(35)

Figura No.(6)

ANGINA CON CORONARIAS NORMALES
Hallazgos en el EKG de reposo
(n=107)

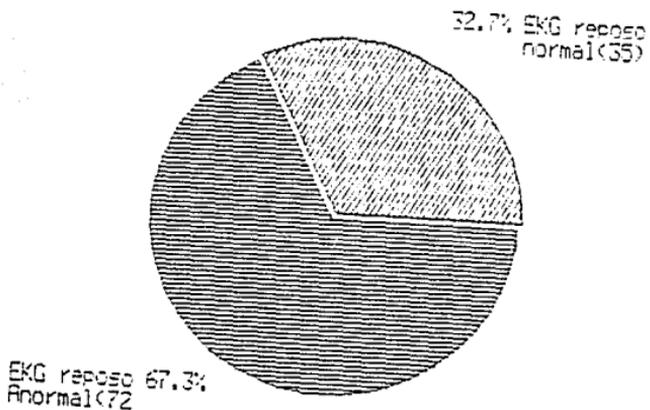


Figura No. (7)

ANGINA CON CORONARIAS NORMALES
Electrocardiograma de reposo

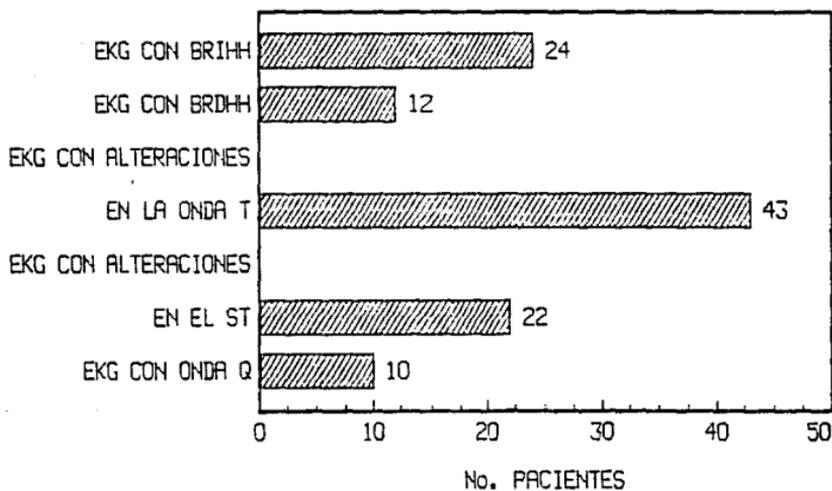
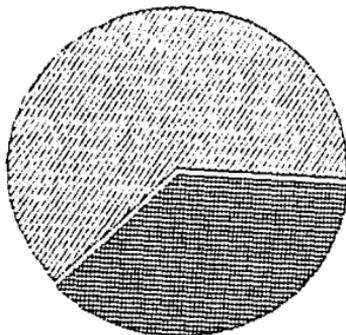


figura No. (8)

ANGINA CON CORONARIAS NORMALES
Prueba de esfuerzo
(n=95)

Positiva 63.2%
(60)



36.8% Negativa
(35)

Figura No. (9)

ANGINA CON CORONARIAS NORMALES
Angina en la PE

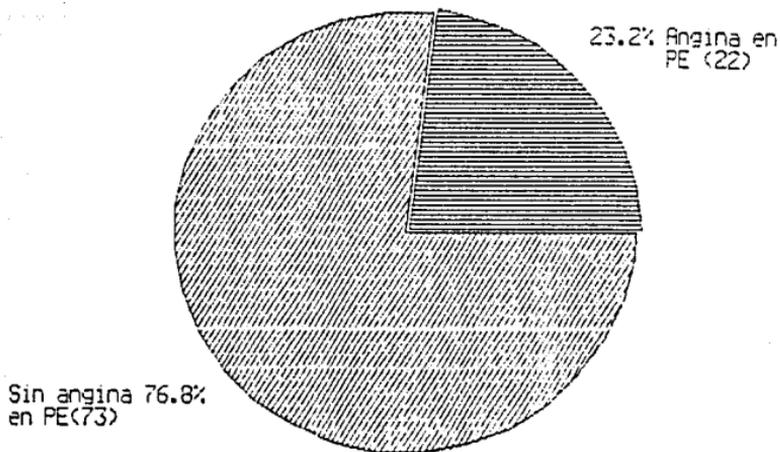


Figura No. (10)

ANGINA CON CORONARIAS NORMALES
PRUEBA DE ESFUERZO POSITIVA

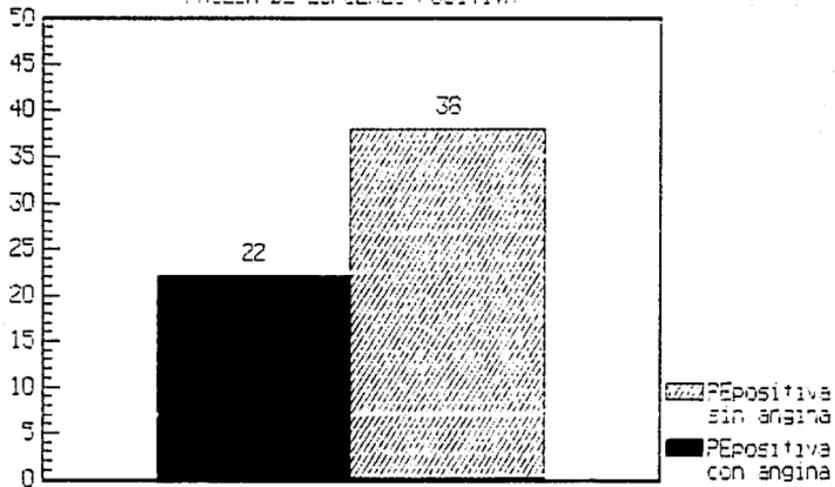
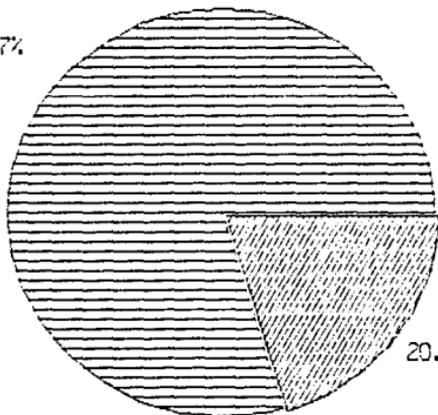


Figura NO. (11)

ANGINA CON CORONARIAS NORMALES

Talio
esfuerzo 79.7%



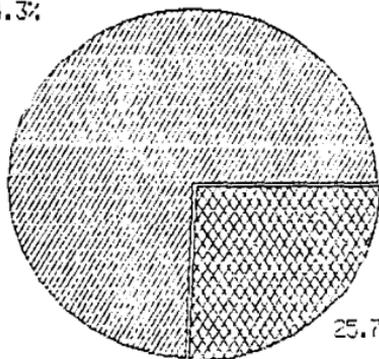
20.3% Talio
disipridamol

Talio de esfuerzo= 59
Talio Disipridamol= 15

Figura No. (12)

ANGINA CON CORONARIAS NORMALES
Gamagrama con Talio
(n=74)

Talio 74.3%
positivo



25.7% Talio
negativo

Talio positivo= 55
Talio negativo=19

Figura No. (13)

ANGINA CON CORONARIAS NORMALES
Localización de la isquemia
en el gammagrama con Talio

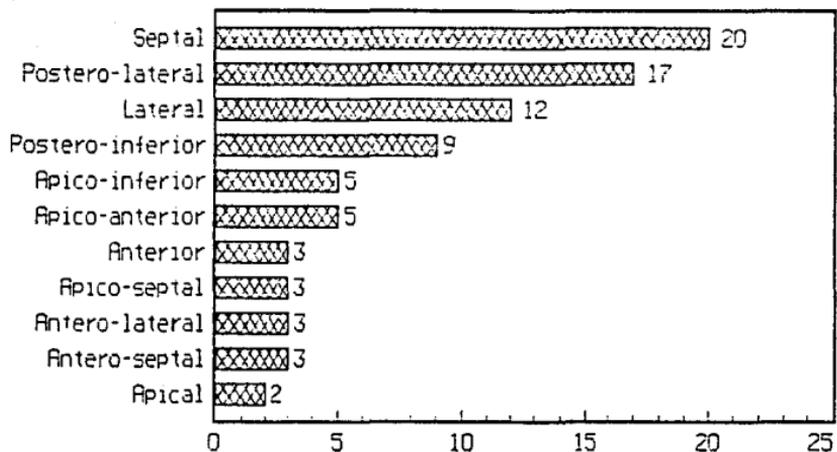
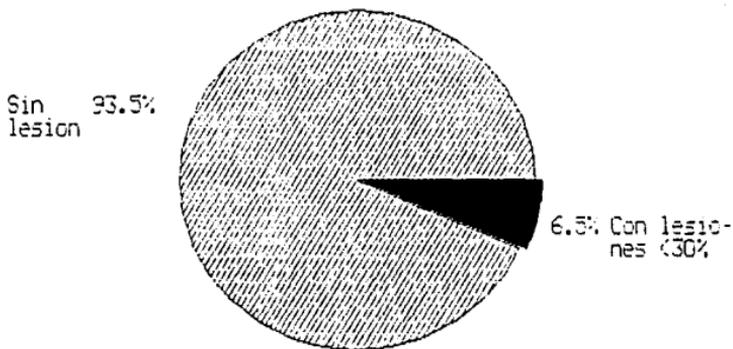


Figura No. (14)

ANGINA CON CORONARIAS NORMALES
Características de la coronariografía



Sin lesion = 100
Con lesion < 30% = 7

Figura No. (15)

ANGINA CON CORONARIAS NORMALES
Distribución de las lesiones
menores al 30%
(n=7)

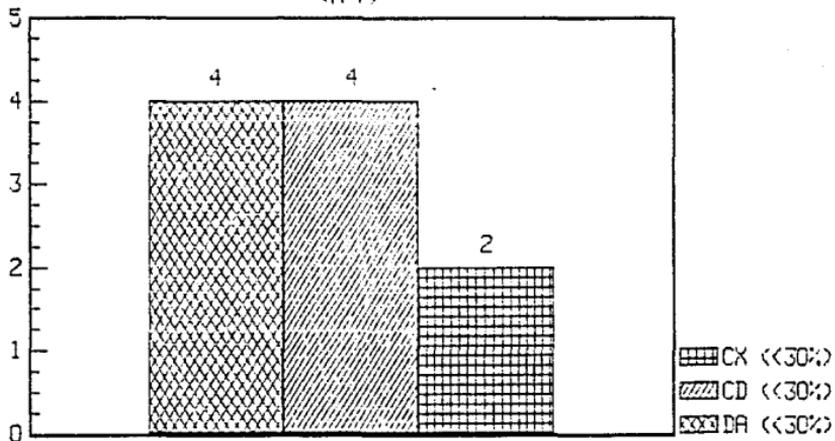


Figura No. 16

ANGINA CON CORONARIAS NORMALES
Características del ventriculograma

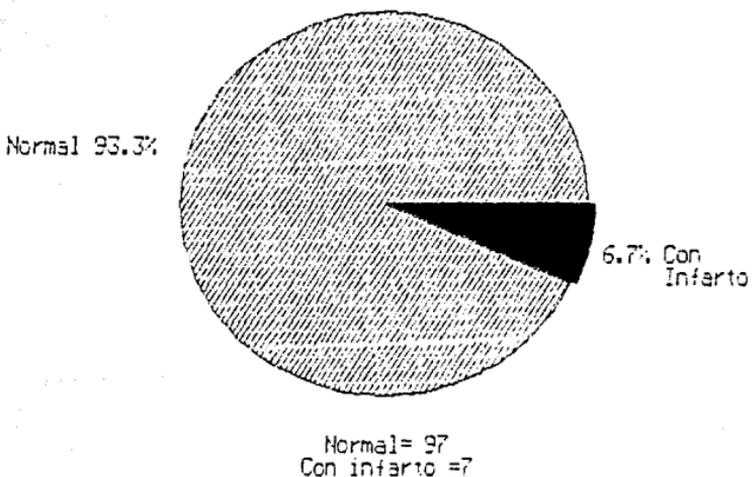


Figura No. (17)

ANGINA CON CORONARIAS NORMALES
Infarto en el ventriculoograma
(n=7)

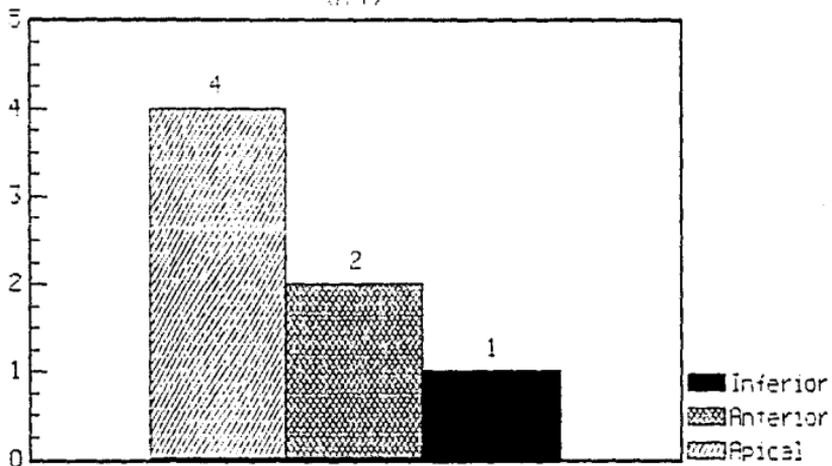


Figura No. (18)

ANGINA CON CORONARIAS NORMALES
DIAGNOSTICOS DEFINITIVOS

No. DE PACIENTES

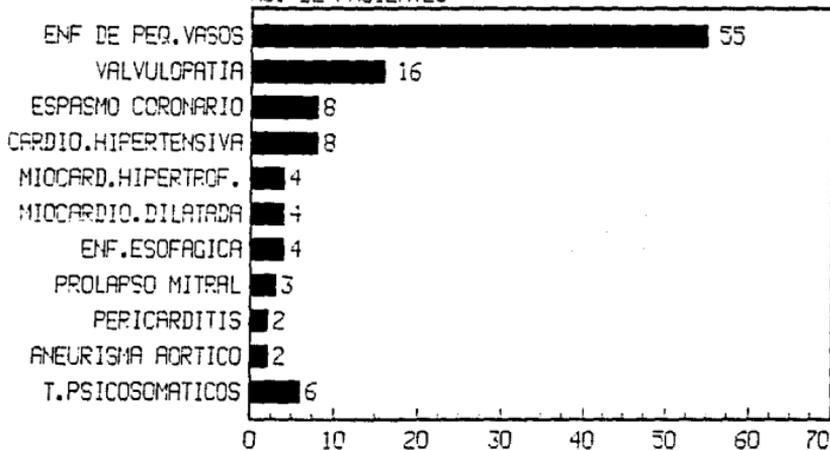
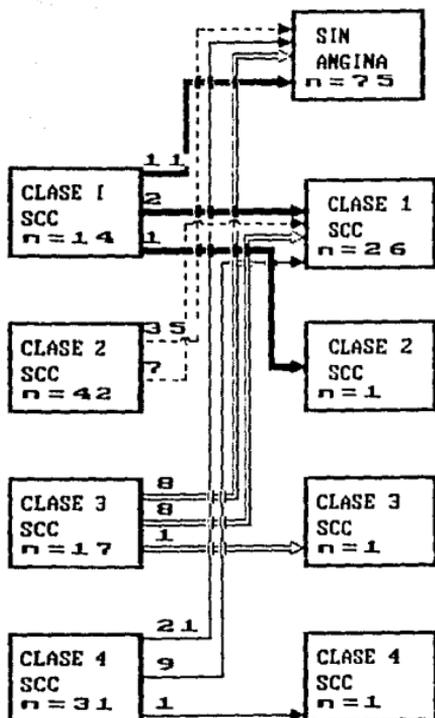


Figura No. (19)

Figura No. (20)



CLASE DE LA SOCIEDAD
CANADIENSE ANTES Y
DESPUES DEL CATETERIS-
MO.

DISCUSION.

Tomando en cuenta los estudios de coronariografía realizados en el laboratorio de hemodinamia de nuestro hospital desde el inicio de su funcionamiento hasta la fecha (1150 estudios) por la presencia de angina, el 12% resultaron con coronarias normales, esta prevalencia del hallazgo de coronarias normales en pacientes estudiados por síndrome anginoso está acorde con lo reportado por diversos autores en estudios multicéntricos (6,10,23,24). En el presente estudio se incluyó a pacientes con arterias coronarias casi normales (con lesiones menores del 30%), el grupo de estudio de cirugía de las arterias coronarias también incluye a pacientes con lesiones coronarias menores al 50% (23). En el presente estudio, el número de pacientes con lesiones no significativas fué muy pequeño (7pacientes) lo que impide establecer un inferencia al respecto.

Existe controversia sobre la distribución por sexo y edad en este grupo de pacientes con síndrome anginoso y arterias coronarias normales algunos estudios han mostrado un predominio de la prevalencia en mujeres jóvenes aunque existen datos recientes que sugieren una proporción igual de hombres y mujeres, en el presente estudio no se apreció predominio de alguno de los sexos y la edad promedio fué de 54 años superior a la reportada en los estudios mas recientes (6,23,24,37).

En base a las características clínicas se ha tratado de especificar la presencia de dolor típico o atípico sin lograr

establecer una cerrada relación entre los mismos y el hallazgo de anatomía coronaria normal, Day y Sowton (13) encontraron un 60% de pacientes con dolor típico y arterias coronarias normales, en los pacientes de nuestro hospital, hubo un 67.3% con dolor típico tenían anatomía coronaria normal. De tal manera que las características del dolor no permiten predecir la presencia de anatomía coronaria normal en los pacientes con síndrome anginoso. Se ha mencionado ampliamente la presencia de factores de riesgo en la enfermedad de las arterias coronarias sin embargo no ha sido posible relacionar estos factores y las características arteriográficas (19). En nuestro grupo los factores que más incidieron fueron hipertensión, obesidad, hipercolesterolemia. Existe una incidencia elevada de anomalías en el ECG de reposo las cuales suelen ser inespecíficas con un valor predictivo limitado por su naturaleza ampliamente inespecífica, en enfermedades cardíacas y extracardíacas (5,14,24) Nosotros apreciamos hasta un 60% de alteraciones en el ST y onda T de los pacientes estudiados.

El amplio uso de la prueba de esfuerzo para la detección de isquemia miocárdica en pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria con sospecha de enfermedad arterial coronaria lleva a la detección de cambios isquémicos en muchos sujetos a quienes subsecuentemente se les encuentran vasos epicárdicos angiográficamente normales (respuesta falsa positiva). Tales resultados usualmente son interpretados como que el dolor es de origen no cardíaco. En el presente estudio un 63.2% de las

pruebas fueron positivas por cambios isquémicos o presencia de síntomas y signos sugestivos de isquemia miocárdica. Algunos estudios que utilizan la medición del flujo en la gran vena caradiaca por termodilución han encontrado en pacientes con arterias coronarias normales y prueba de esfuerzo positiva un incremento en las resistencias coronarias por lo que se concluye que las pruebas de esfuerzo positivas no deben considerarse como falsas positivas solo por el hallazgo de coronarias angiográficamente normales y la posibilidad de afectación de la microvasculatura debe tener lugar y conducir a estudios apropiados. Se debe recordar además que la angiografía coronaria solo identifica enfermedad anatómica de los grandes vasos y no proporciona información fisiológica en relación a la isquemia miocárdica (13).

La información brindada por los estudios gamagráficos con Talio 201 en la evaluación de este grupo de pacientes es útil para enmarcar las alteraciones en la perfusión en relación a la presencia del síndrome anginoso y que conlleva a establecer aunado a los cambios en la prueba de esfuerzo y alpatron anginoso la afección de la microvasculatura coronaria. En el presente estudio se contó con 74 estudios de Talio, 55 de los cuales fueron positivos para defectos de perfusión reversibles ya sea en el dipiridamol o en el Talio de esfuerzo. Los hallazgos son compatibles con el estudio de Meller de 27 pacientes (28).

Aunque la presencia de una imagen de perfusión anormal puede ser un falso hallazgo causado por una limitación de la técnica tal

como no uniformidad del campo o variaciones del patron normal con perfusion no-uniforme en segmentos no isquémicos, al analizar en forma diaria la uniformidad de la fuente radiactiva, la no-uniformidad del campo es improbable. Los déficits de perfusión pueden revelar formas de isquemia distintas a la enfermedad por aterosclerosis. Esta especificidad disminuida puede ser un factor limitante al evaluar a un paciente para aterosclerosis coronaria pero si tales gamagramas anormales se pueden correlacionar con otra evidencia de isquemia miocárdica tal como disfunción regional del VI, a la prueba se le habrá añadido significancia en la evaluacion de los pacientes con dolor precordial y angiogramas coronarios normales. En un estudio multicéntrico en 190pacientes con angina, de 42 pacientes sin enfermedad coronaria significativa, tres tuvieron estudios falsos positivos definitivos (28). La mayoría de los pacientes con estudio de Talio positivo en nuestro estudio tuvieron prueba de esfuerzo en banda sin fin positiva y solo 5 pacientes con prueba de esfuerzo positiva tuvieron estudios de Talio negativos. Se identificó la presencia de infarto con arterias coronarias normales en 7 pacientes. En este pequeño grupo de pacientes se observó similar prevalencia de los factores de riesgo en relación al grupo sin infarto. Este hallazgo denota una prevalencia del 6.7% similar a la reportada por otros autores. La trombosis intravascular o sin espasmo o émbolos son los mecanismos mas probablemente involucrados en la patogénesis del infarto miocárdico en la mayoría de los pacientes.

El registro del estudio de cirugía de las arterias coronarias, que es el mas grande con pacientes con arterias coronarias normales sirvió para corroborar lo ya descrito por otros autores en relación al pronóstico benigno de los pacientes con síndrome anginoso y anatomía coronaria normal o casi normal mismo que pudimos corroborar en nuestro estudio con una baja incidencia de morbimortalidad en nuestro grupo (figura 17).

El síndrome anginoso sin afectación de los grandes vasos epicárdicos desde su descripción por primera ocasión por Sir William Osler a principios del siglo hasta la fecha continua siendo un desafío diagnóstico en la práctica clínica por la amplia gama de patologías implicadas y hacen necesario una investigación a fondo de las probables etiologías, con los métodos no invasivos e invasivos disponibles, el objetivo de tal investigación debe permitir al médico examinar las contribuciones de los factores orgánicos y psicológicos en la etiología del dolor. A todos los pacientes se les debe reafirmar el buen pronóstico en términos de mortalidad e infarto del miocardio.

El abordaje del paciente requiere un enfoque razonado y multidisciplinario para su problema de dolor precordial con anatomía coronaria normal, y siempre basados en una buena clínica, tratar de realizar procedimientos que nos permitan un mayor conocimiento de esta patología y a la vez realizar estudios sistemáticos y controlados para el tratamiento de esta entidad.

CONCLUSIONES.

- 1.- La coronariografía se realiza en un número importante de pacientes con arterias coronarias normales en presencia de síndrome anginoso.
- 2.- Si bien la presencia de factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria ha sido identificada. La relación de estos factores y las características angiográficas no están bien definidas.
- 3.- No es posible en base a resultados de los estudios no invasivos predecir hallazgo de anatomía coronaria normal en pacientes con síndrome anginoso.
- 4.- El pronóstico de los pacientes con síndrome anginoso y anatomía coronaria normal es bueno.
- 5.- El síndrome anginoso no significa una entidad clínica distinta como tal, sino más bien constituye una mezcla de condiciones no relacionadas que involucran una amplia gama de patologías cardíacas y extracardiacas.

BIBLIOGRAFIA.

1. Anon. New England Journal of Medicine. Vol 311. pg 1333-1339. 1984
2. Arbogast R. American Journal of Cardiology. Vol. 32. pg 257-263. 1972
3. Arkoff W. y colaboradores. American Journal of Cardiology. Vol 16. pg 159-164. 1965.
4. Bass C. y colaboradores. British Medical Journal. Vol 287. pg 1505-1508. 1983.
5. Bemiller C.R. Pepine C.J. Rogers A. K. Circulation Vol 47. pg 36-43. 1973
6. Bodem William E. Cardiovascular Review and Research. pg 12-21. Enero 1991.
7. Boudoulas H. American Journal of Cardiology. Vol 34. pg 501-505. 1974.
8. Brushke A.V.G. Proudfit W.L. Sones F.M. Circulation. Vol. 47. pg 936-945. 1973.
9. Cannon R.O. y colaboradores. Circulation. Vol. 71. pg 218-226. 1985.
10. Chambers John, Bass Christopher. Progress Cardiovascular Diseases. Vol 31. No 3. pg 161-184. Noviembre-Diciembre 1990.
11. Cohen L.S. y colaboradores. American Journal of Cardiology. Vol. 17. pg 153-168.
12. Crake T. British Heart Journal. Vol 59. pg 31-38. 1988.
13. Day L.J. Sowton E. Lancet. No. 2. pg 334-337. 1976.
14. Dwyer E.M. Jr. Wiener L. Cox J.M. American Journal of Cardiology. Vol. 23. pg 639-646. 1969.

15. Epstein S.E. Cannon R.D. Journal of the American College Cardiology. Vol 8. pg 459-461. 1986.
16. Epstein Stephen M.D., Richard O. Cannon III, Robert O Bonow. Circulation Suppl III, Vol 85, No 5. pg III-73-76 Mayo 1991.
17. Gertz E.N. Wisneki J.A. Nees J.A. y colaboradores. Circulation. Vol 61. pg 256-261. 1980.
18. Green L.H. British Heart Journal. Vol 40. pg 242-249. 1978.
19. Greenberg M.A. y colaboradores. Journal of American College of Cardiology. Vol 9. pg 743-751. 1987.
20. Hyamuta Koji. Japanese Circulation Journal. Vol 54. pg 442-447. Abril 1990.
21. Isner J.M. Salem D.N. American Heart Journal. Vol 102. pg 645-655. 1983.
22. Jackson G. y colaboradores. British Heart Journal. Vol 40. pg 979-983. 1978.
23. Jackson G y colaboradores. British Heart Journal. Vol 40. pg 976-979.
24. Kemp Harvey G. y colaboradores. Journal of the American College of Cardiology. Vol 7. No 3. pg 479-493. Marzo 1986.
25. Kemp H.G. Jr. American Journal of Medicine. Vol 54. pg 735-742. 1973.
26. Lantinga L.J. y colaboradores. American Journal of Cardiology. Vol 62. pg 209-213.
27. Lickoff W. Segal B.L. Kasparian H.N. New England Journal Medicine. Vol 276. pg 1063-1066. 1967.

- 28.Mammohanasing. American Heart Journal. Vol. 90.pg 355-361.
1975.
- 29.Meller Jose. American Journal of Cardiology. Vol.43. pg
717-723. Abril 1979.
- 30.Neil W.A. American Journal of Cardiology. Vol 29. pg
171-179.1972.
- 31.Neil W.A. New England Journal of Medicine. Vol 279.pg 789-792.
1968.
- 32.Ockene I.S. y colaboradores. New England Journal of Medicine.
Vol 303. 1249-1252. 1980.
- 33.Opherk D. y colaboradores. Circulation Vo. 63. pg 817-825.
1981.
- 34.Pappanaro Lav y colaboradores. American Journal of Cardiology.
Vol 58. pg 1181-1187. 1986.
- 35.Pasternak W.L. Brushke A.V.G. Sones F.M. American Journal of
Medicine. Vol 68. pg 813-817. 1980.
- 36.Proudfit W.L. Brushke A.V.G. Sones F.M. Circulation. Vol 62.
pg 712-717. 1980.
- 37.Raymund Russel et al. Journal of The American College of
Cardiology. Vol 11. No 3. pg 471-477. Marzo 1988.
- 38.Richardson P.J. Lancet. No 2. pg 667-680. 1974.
- 39.Rifkin R.D. Hood W.B. Jr. New England Journal of Medicine.Vol
297.pg 681-686.
- 40.Selzer A. American Journal of Medicine. Vol 63. pg
661-665.1977.
- 41.Wielgosz A.T. American Heart Journal. Vol 108. pg. 67-72,1984.