

11205

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ"

1
Ej.

VALOR PRONOSTICO DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS EN ANGINA INESTABLE



SUBDIRECCION GENERAL
DE ENSEÑANZA

TESIS CON
FOLIOS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
E S P E C I A L I S T A EN
C A R D I O L O G I A
P R E S E N T A:
DR. RAUL AGUILERA ZARATE



DIRECTOR DEL CURSO: DR. IGNACIO CHAVEZ RIVERA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA: DR. EDUARDO SALAZAR D.
DIRECTOR DE TESIS: DR. BULO LUPI HERRERA

MEXICO, D. F.

1992



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.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCION	1
OBJETIVO	2
MATERIAL Y METODOS	2
RESULTADOS	7
DISCUSION	10
CONCLUSION	13
TABLAS	131
BIBLIOGRAFIA	14

VALOR PRONOSTICO DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS EN
ANGINA INESTABLE

I. INTRODUCCION

La Angina Inestable tambien conocida como Síndrome intermedio, Angina preinfarto y Angina acelerada, es una entidad clínica relevante por su naturaleza incapacitante y por la posibilidad de desarrollar Infarto agudo del miocardio (10-13%) o muerte (3-5%) durante el primer mes [1].

En estudios donde se analiza la fisiopatología en pacientes con este síndrome sugieren la participación de mecanismos tales como el vasoespasmo, la agregación plaquetaria y el trombo no oclusivo en el desarrollo de episodios isquémicos agudos en presencia un sustrato de enfermedad coronaria aterosclerosa [2].

Este síndrome engloba pacientes con formas de presentación y curso clínico diferentes [3]. Se ha sugerido que en aquellos con cardiopatía isquémica (angina estable, inestable o postinfarto) que presentan cambios electrocardiográficos transitorios (lesión o isquemia), corresponden a un subgrupo con pronóstico desfavorable [4-8].

II. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es evaluar la utilidad pronóstica temprana (1 mes) de alteraciones en el electrocardiograma (ECG) de superficie compatibles con lesión, isquemia o necrosis, así como la presencia de arritmias y trastornos en la conducción en los pacientes con diagnóstico de Angina Inestable a su ingreso a la Unidad Coronaria.

III. MATERIAL Y METODOS

Del mes de Marzo a Septiembre de 1990 se evaluaron prospectivamente 96 pacientes que acudieron de forma consecutiva al Servicio de Urgencias e ingresaron a la Unidad Coronaria con el diagnóstico de Angina Inestable. Esta se definió con historia de dolor torácico con duración menor a 30 minutos y elevación enzimática no mayor a dos veces del límite superior normal.

A todos los pacientes (independientemente de la presencia de angina en el momento de la toma) se les realizó ECG de superficie de 12 derivaciones, en posición de decúbito dorsal, se registró el trazado durante 60 segundos, estandarizándose a 10 mm/mV, con equipo PPG Cardiotest EK 41. Se analizaron la

presencia en dos o mas derivaciones alteraciones agudas compatibles con lesión (cambios primarios en el segmento ST) o isquemia (cambios primarios en la onda T), alteraciones crónicas compatibles con necrosis (ondas q patológicas) conforme a lo establecido en la literatura [9,10]. Se definió como:

- Lesión: Desnivel negativo (subendocárdica) o positivo (subepicárdica) del segmento ST ≥ 1 mm.

- Isquemia: Onda T simétrica y/o acuminada positiva (subendocárdica), negativa o aplanada (subepicárdica), con prolongación del intervalo QTc, en ausencia de otras causas metabólicas o farmacológicas.

- Necrosis: Ondas q patológicas (voltaje $>25\%$ de la onda R que le sigue con duración ≥ 0.04 segundos) o complejos QS.

Asi mismo se evaluó la presencia de alteraciones en la conducción y/o de arritmias [11,12].

El análisis de los trazos electrocardiográficos se realizó en forma independiente por 2 observadores. Cuando existió diferencia en el análisis, se revisó el trazado en forma conjunta, para definir la presencia y tipo de alteración.

Fueron excluidos los pacientes con diagnóstico de Infarto Agudo del Miocárdio (IAM) definido como historia de dolor torácico con duración mayor o igual a 30 minutos a pesar de tratamiento con nitratos, acompañado de cambios electrocardiográficos en el segmento ST o aparición de ondas q patológicas, así como elevación enzimática (CK) mayor de dos veces el límite superior normal.

Los enfermos fueron tratados de acuerdo a su evolución, según el criterio de los médicos especialistas en la Unidad Coronaria, y siguiendo los lineamientos terapéuticos convencionales (tratamiento farmacológico, angioplastia, revascularización quirúrgica).[1]

Para poder comparar y analizar los pacientes desde el punto de vista estadístico, se estudiaron sus características clínicas tales como el sexo, la edad, la forma de presentación de la angina, el antecedente de revascularización coronaria, el número de vasos enfermos y la fracción de expulsión (en los que se realizó cateterismo cardíaco). Se tomaron en consideración los siguientes factores de riesgo coronario:

- Hipertensión arterial sistémica (HAS). Definida de acuerdo con los criterios establecidos por el Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure [13].
- Hipercolesterolemia. Definida según el criterio del National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol [14].
- Historia de tabaquismo (no cuantitativa).
- Obesidad. Peso $\geq 30\%$ del peso ideal.
- Infarto antiguo del miocardio. Evidencia de ondas q patológicas en el ECG de superficie [9,10] o historia previa de infarto miocárdico.
- Diabetes mellitus II. Historia de cifras de glicemia en ayunas $\geq 140\text{mg/dl}$ en 2 o más determinaciones previas al ingreso o durante su internamiento.

Se realizó seguimiento de 1 mes con el fin de establecer la incidencia de los siguientes eventos finales:

- Muerte cardiaca. Fallecido como consecuencia de enfermedad cardiaca claramente identificada.
- IAM. Ya definido.
- Angina refractaria. Dolor torácico recurrente con cambios electrocardiográficos en el ST-T compatibles con lesión o isquemia [9,10] a pesar de máximo tratamiento (incluyendo Nitroglicerina y Heparina intravenosa).
- Necesidad de Angioplastia o Cirugía de revascularización coronaria.

Se seleccionó el período de un mes por ser el lapso en que ocurren la mayoría de los eventos cardíacos desfavorables [4].

Análisis estadístico.

Las variables continuas fueron analizadas mediante prueba t de Student y las categóricas utilizando prueba de chi-cuadrada. Se evaluó el valor predictivo utilizando análisis de función de riesgo de Cox, de las diferentes variables descritas (19).

En el análisis multivariado se examinó el riesgo relativo de presentación de eventos finales de cada variable en forma independiente y controlando con las otras variables.

La probabilidad acumulada en el tiempo de desarrollar algún evento final se estimó mediante análisis de Kaplan-Meier el cual evalúa los pacientes durante el seguimiento total (20).

En todos los casos el nivel de significancia se estableció en valores de $p < 0.05$. El riesgo relativo y los intervalos de confianza del 95% se estipulan para valorar la fuerza de la asociación.

La comparación entre grupos de variables continuas se realizó con análisis de varianza y para categóricas con el equivalente no paramétrico de Kruskal-Wallis (19).

Como instrumento estadístico se diseñó una escala numérica de valores con el fin de evaluar la ocurrencia de mas de un evento en cada paciente (teniendo en cuenta que cada paciente podía cursar con 1 o más eventos finales) así como la gravedad de éstos. De esta manera se asignó un puntaje a cada uno de ellos: angina refractaria = 1, necesidad de angioplastia = 2, necesidad de cirugía de revascularización coronaria = 3, infarto agudo del miocardio = 4 y muerte = 11); para obtener una sumatoria de peso en el primer mes y en el tiempo de seguimiento total.

IV. RESULTADOS

Las características clínicas de los 96 pacientes del estudio fueron las siguientes:

De los 96 pacientes del grupo total 71 (74%) tuvieron cambios electrocardiográficos agudos (Grupo I) a su ingreso a la Unidad Coronaria y 25 (26%) no se observaron (Grupo II).

No hubo diferencias en los dos subgrupos con relación a sexo, prevalencia de H.A.S., hipercolesterolemia, obesidad, tabaquismo, antecedente de infarto o revascularización previa, número de vasos afectados y fracción de expulsión. El grupo I fué de mayor edad 61 vs 54 años ($p < 0.01$), en el que hubo mayor prevalencia de diabetes 24 vs 1 ($p = 0.007$) y un número total de factores de riesgo discretamente mayor. Los pacientes del grupo I permanecieron mas tiempo en la Unidad Coronaria que los del grupo II, así mismo, tuvo un mayor número de sujetos que recibían tratamiento 50 vs 9 ($p = 0.005$) (tabla # 1).

De los 96 pacientes se tuvo un seguimiento al mes de 91 (94%), período durante el cual se presentaron los siguientes eventos finales : angina refractaria 17, I.A.M. 10, angioplastia 5, cirugía 27, muerte 10 y cualquiera de los eventos 48.

Todos los pacientes con angina refractaria ($p=0.0002$), 24 de los 27 que requirieron cirugía ($p=0.02$), 4 de los 10 que fallecieron ($p=0.03$), 9 de los 10 con I.A.M. (p NS) y 4 de los 5 a quienes se les realizó angioplastia (p NS) correspondieron al grupo I (tabla # 2).

De igual manera los pacientes del Grupo I tuvieron un valor mayor de peso al mes (3.7 vs 0.7, $p = 0.003$) y peso total (4.7 vs 1.4, $p = 0.005$).

Al evaluar el tipo de alteración electrocardiográfica mediante análisis univariado se observaron los siguientes resultados: un número mayor de episodios de angina refractaria el grupo con isquemia ($p=0.03$), mayor número de muertes en los grupos con lesión ($p=0.036$) y con trastornos en la conducción ($p=0.007$).

Así mismo al evaluar la incidencia de cualquiera de los eventos en conjunto se encontraron diferencias significativas en los grupos con lesión ($p=0.0005$) y con necrosis ($p=0.01$), y una tendencia mayor en el grupo con isquemia (p NS).

Al comparar el tipo de lesión o isquemia (subendo o subepicárdicas), no se encontraron diferencias significativas en la ocurrencia de eventos desfavorables.

Entre los pacientes que no tuvieron arritmias un número mayor fueron llevados a cirugía ($p=0.02$), y el número de

pacientes con angina refractaria en el grupo sin trastornos en la conducción fué significativamente mayor, sin embargo de los 17 pacientes, 10 tuvieron algún evento: muertes 5, infartos 2, cirugía 3. (Tablas # 2 a 7).

El análisis de Kaplan-Meier demostró que los pacientes con cambios electrocardiográficos agudos tuvieron mayor probabilidad de tener alguno de los eventos desfavorables (muerte, cirugía, angioplastia, infarto o angina refractaria) durante su seguimiento al compararlos con el grupo sin cambios ($p = 0.0001$).

El análisis multivariado de función de riesgo de Cox de todas las variables analizadas demostró que los predictores de algún evento desfavorable fueron en orden de importancia: presencia de cambios electrocardiográficos agudos con riesgo relativo (RR) de 4.2, de lesión con $RR = 2.8$ y número de vasos coronarios enfermos con $RR = 1.3$ (por cada vaso enfermo). Al evaluar la ocurrencia de cada evento en forma independiente se encontró que las variables predictoras fueron: de angina, cambios electrocardiográficos ($RR = 10.4$) e isquemia ($RR = 2.4$); de infarto, lesión ($RR = 2.5$) y tabaquismo ($RR = 2.9$), de cirugía, cambios electrocardiográficos agudos con $RR = 3.1$, lesión con $RR = 2.1$ y número de vasos enfermos ($RR = 1.8$); y de muerte, presencia de trastorno de la conducción ($RR = 3.6$) e infarto agudo del miocardio con RR de 5. (Tabla # 8).

V. DISCUSION

De acuerdo a los resultados obtenidos postulamos que el ECG de superficie al ingreso a la Unidad Coronaria es de valor pronóstico para enfermos con angina inestable, y que las alteraciones detectadas mediante este método deben aportar información adicional a la evaluación clínica.

El estudio por lo tanto se realizó para determinar si la presencia y tipo de alteraciones electrocardiográficas al ingreso a la Unidad Coronaria, eventualmente pudieran identificar pacientes con riesgo elevado.

Existen limitaciones del presente estudio. Es bien conocido que el electrocardiograma tiene una sensibilidad muy baja para el diagnóstico de isquemia (8,18) comparado con los estudios de Holter y Medicina Nuclear. Efectivamente se ha demostrado la utilidad de este método diagnóstico en el estudio de paciente con angina inestable. En el presente trabajo no comparamos los cambios electrocardiográficos con otros métodos diagnósticos, sin embargo estos procedimientos no son siempre accesibles en la mayoría de nuestros hospitales. Además de su costo, razón por la que el electrocardiograma de superficie en pacientes con angina inestable resulta de gran utilidad práctica.

El presente estudio demostró que pacientes con angina inestable que tienen cambios electrocardiográficos detectados en el electrocardiograma de superficie en el reposo y a su ingreso, tienen mayor probabilidad de desarrollar angina refractaria, de infarto, de requerir cirugía de revascularización y de ocurrir muerte, comparado con el grupo sin cambios electrocardiográficos al ingreso.

Al discriminar el tipo de cambio electrocardiográfico encontramos que la presencia de isquemia es un elemento predictivo de angina refractaria, pero no de los demás eventos cardiovasculares. A diferencia de Haines y cols. [5] quienes demostraron que la inversión de la onda T en pacientes con angina inestable, predecía la ocurrencia de infarto o muerte en el grupo estudiado por ellos.

Esta diferencia puede explicarse porque en el trabajo de ellos se detectó la inversión de la onda T en electrocardiogramas seriados y en el nuestro, tuvimos en cuenta únicamente el ECG de ingreso. Además de considerar la evolución que ha sufrido el manejo de la angina inestable a la fecha, con lo que se ha disminuido la incidencia de eventos cardiovasculares.

Por otro lado los pacientes en los que se identificó lesión (sin diferenciar si esta es subendocárdica o subepicárdica) tuvieron 2.8 veces más probabilidad de desarrollar algún evento, así como mayor frecuencia de infarto y de requerir cirugía. Estos hallazgos concuerdan con lo descrito en la literatura. DeMoulin

[15] demostró que la presencia de lesión predecía infarto agudo del miocardio intrahospitalario, siendo mayor en los pacientes que tenían lesión subepicárdica. Stentson y cols. [16] encontraron que los pacientes con angina post-infarto y elevación del segmento ST tenían elevada incidencia de reinfarto y de muerte al compararlos con los que tenían infradesnivel del ST o los que no tenían cambios. Sin embargo, Plotnick y Conti [17] no encontraron diferencias entre los que se les observó lesión subendo o subepicárdica, al igual que en el presente estudio.

Así mismo encontramos que los pacientes con necrosis antigua y trastornos en la conducción en el ECG de ingreso tienen mayor probabilidad de muerte.

Los hallazgos obtenidos con la presencia de arritmias no son interpretables dado el número limitado de estos pacientes.

Por último la ausencia de cambios electrocardiográficos agudos identificó un subgrupo de bajo riesgo de presentación de eventos.

VI. CONCLUSION.

Concluimos que los pacientes con angina inestable que tienen alteraciones electrocardiográficas, lesión, isquemia, necrosis antigua o trastorno en la conducción corresponden a un grupo de alto riesgo. El ECG de ingreso, independientemente de la presencia de angina en el momento de la toma, es un método eficaz y práctico para su identificación.

TABLA / 1

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES CON A.I.
COMPARACION DE LOS SUBGRUPOS CON Y SIN CAMBIOS ECG AGUDOS. ¹

	CON CAMBIOS ECG (n=71)	SIN CAMBIOS ECG (n=25)	p ²
EDAD (Años)	61.3±11.08	54.7±14.18	.01
SEXO (M/F)	40/31	18/7	NS
DIAS U. CORONARIA	4.2±2.11	3.08±1.32	.01
DIAS HOSPITAL	18.3±13.79	12.52±11.54	NS
# FACTORES RIESGO	1.99±1.02	1.52±1.05	.05
TABAQUISMO	29	7	NS
HIPERTENSION	42	15	NS
HIPERCOLESTEROLEMIA	8	4	NS
DIABETES	24	1	.007
OBESIDAD	6	1	NS
INFARTO PREVIO	34	10	NS
REVASCULARIZACION PREVIA	6	4	NS
# VASOS (≥70%) ³	(n=48)	(n=12)	NS
0	6	3	
1	8	4	
2	10	0	
≥3	24	5	
TROMBO (≥50%) ³	2	1	
FRACCION EXPULSION	56.4±13.3	55.8±14.7	NS
CON TRATAMIENTO	50	9	.005
PESO A 1 MES ⁴	3.75±4.62	0.75±1.59	.003
PESO TOTAL ⁴	4.7±5.02	1.42±3.49	.005
SEGUIMIENTO (Días)	215.41±187.7	244.16±220.5	NS

¹ (Promedio ± DE).

² Calculado mediante Prueba t de Student (Variables continuas) o Chi-cuadrado (Variables categóricas).

³ % de estenosis.

⁴ Sumatoria de peso de los eventos (Ver escala de valores en el texto).

TABLA # 2

EVENTOS FINALES DURANTE EL PRIMER MES
EN LOS PACIENTES CON A.I. DE LOS SUBGRUPOS
CON Y SIN CAMBIOS ELECTROCARDIOGRAFICOS AGUDOS.

EVENTO	CON CAMBIOS ECG (n=67)	SIN CAMBIOS ECG (n=24)	p ¹
ANGINA REFRACTARIA	17	0	.002
I.A.M. ²	9	1	NS
ANGIOPLASTIA	4	1	NS
CIRUGIA ³	24	3	.02
MUERTE ⁴	10	0	.03
ALGUN EVENTO ⁵	43	5	.0002

TABLA # 3

EVENTOS FINALES DURANTE EL PRIMER MES
EN LOS PACIENTES CON A.I. DE LOS SUBGRUPOS
CON Y SIN ISQUEMIA.

EVENTO	CON ISQUEMIA (n=49)	SIN ISQUEMIA (n=42)	p ¹
ANGINA REFRACTARIA	13	4	.03
I.A.M. ²	7	3	NS
ANGIOPLASTIA	2	3	NS
CIRUGIA ³	17	10	NS
MUERTE ⁴	6	4	NS
ALGUN EVENTO ⁵	30	18	NS

¹ Calculado por Prueba exacta de Fisher.

² Infarto Agudo del Miocardio.

³ Cirugía de Revascularización Coronaria.

⁴ Muerte de etiología cardíaca.

⁵ Cada paciente pudo tener 1 o mas eventos.

TABLA # 4

EVENTOS FINALES DURANTE EL PRIMER MES
EN LOS PACIENTES CON A.I. DE LOS SUBGRUPOS
CON Y SIN LESION.

EVEN TO	CON LESION (n=36)	SIN LESION (n=55)	p ¹
ANGINA REFRACTARIA	8	9	NS
I.A.M. ²	6	4	NS
ANGIOPLASTIA	3	2	NS
CIRUGIA ³	11	16	NS
MUERTE ⁴	7	3	.03
ALGUN EVENTO ⁵	27	21	.0005

TABLA # 5

EVENTOS FINALES DURANTE EL PRIMER MES
EN LOS PACIENTES CON A.I. DE LOS SUBGRUPOS
CON Y SIN NECROSIS.

EVEN TO	CON NECROSIS (n=37)	SIN NECROSIS (n=54)	p ¹
ANGINA REFRACTARIA	6	11	NS
I.A.M. ²	2	8	NS
ANGIOPLASTIA	3	2	NS
CIRUGIA ³	15	12	.06
MUERTE ⁴	5	5	.05
ALGUN EVENTO ⁵	25	23	.01

¹ Calculado por Prueba exacta de Fisher.

² Infarto Agudo del Miocardio.

³ Cirugía de Revascularización Coronaria.

⁴ Muerte de etiología cardiaca.

⁵ Cada paciente pudo tener 1 o mas eventos.

TABLA # 6

EVENTOS FINALES DURANTE EL PRIMER MES
EN LOS PACIENTES CON A.I. DE LOS SUBGRUPOS
CON Y SIN ARRITMIAS.

EVENTO	CON ARRITMIA (n=10)	SIN ARRITMIA (n=81)	p ¹
ANGINA REFRACTARIA	1	16	NS
I.A.M. ²	0	10	NS
ANGIOPLASTIA	0	5	NS
CIRUGIA ³	0	27	.02
MUERTE ⁴	2	8	NS
ALGUN EVENTO ⁵	2	46	NS

TABLA # 7

EVENTOS FINALES DURANTE EL PRIMER MES
EN LOS PACIENTES CON A.I. DE LOS SUBGRUPOS
CON Y SIN TRASTORNOS DE CONDUCCION.

EVENTO	CON T. CONDUCCION (n=17)	SIN T. CONDUCCION (n=73)	p ¹
ANGINA REFRACTARIA	0	17	.01
I.A.M. ²	2	8	NS
ANGIOPLASTIA	0	5	NS
CIRUGIA ³	3	24	NS
MUERTE ⁴	5	5	.007
ALGUN EVENTO ⁵	8	39	NS

¹ Calculado por Prueba exacta de Fisher.

² Infarto Agudo del Miocardio.

³ Cirugía de Revascularización Coronaria.

⁴ Muerte de etiología cardiaca.

⁵ Cada paciente pudo tener 1 o mas eventos.

TABLA # 8

VARIABLES PREDICTORAS DE EVENTOS DESFAVORABLES
ANALISIS MULTIVARIADO

EVENTO	VARIABLES	RIESGO RELATIVO	p
ANGINA REFRACTARIA	Cambios ECG	10.4	0.022
	Isquemia	2.4	0.053
INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO	Tabaquismo	2.9	0.031
	Lesión	2.58	0.054
CIRUGIA DE REVASCULARIZACION CORONARIA	Cambios ECG	3.1	0.034
	Lesión	2.14	0.034
	# de vasos	1.8	< 0.001
	Angina Refractaria	2.3	0.023
MUERTE	Trastorno de la Conducción	3.6	0.018
	Infarto Agudo del Miocardio	5	0.002
ALGUN EVENTO	Intensidad de Tratamiento	2.1	0.013
	Cambios ECG	4.3	0.001
	Lesión	2.84	0.04
	# de vasos	1.3	0.04

PROBABILIDAD ACUMULADA EN EL TIEMPO
DE ESTAR LIBRE DE EVENTOS
SEGUN CAMBIOS ELECTROCARDIOGRAFICOS

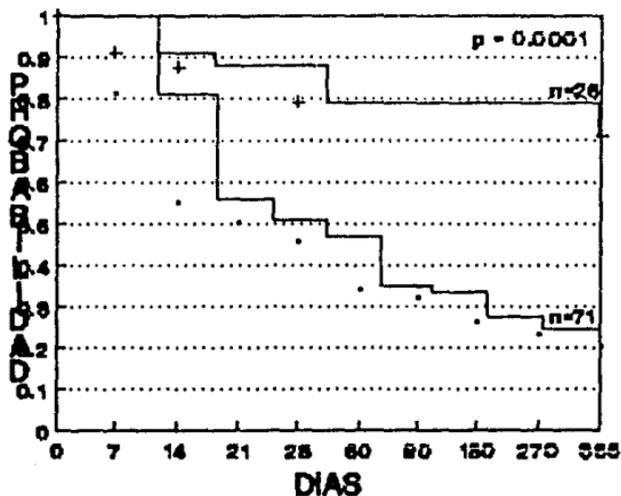


Figura # 1

BIBLIOGRAFIA

- [1] Rutherford JD, Braunwald E. Unstable angina. En: Braunwald E, ed. Heart Disease. Philadelphia: WB Saunders Co.;1992:1334-41.
- [2] Alpert JS. Coronary vasomotion, coronary thrombosis, myocardial infarction and the camel's back [Editorial]. J Am Coll Cardiol 1985;5:617-8.
- [3] Braunwald E. Unstable angina. A clasification. Circulation 1989;80:410-4.
- [4] Gazes PC, Mobley EM, Faris HM, Duncan RC, Humphries GB. Preinfarctional (Unstable) angina- A prospective study- Ten years follow up. Prognostic significance of electrocardiographic changes. Circulation 1973;48:331-37.
- [5] Haines DE, Raabe DS, Gundel WD, Wackers FJT. Anatomic and prognostic significance of new T-wave inversion in unstable angina. Am J Cardiol 1983;52:14-8.
- [6] Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Mellits ED, Gerstenblith G. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. N Engl J Med 1986;314:214-9.

[7] Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Mellits ED, Gerstenblith G. Silent ischemia predicts infarction and death during two year follow-up of unstable angina. J Am Coll Cardiol 1987;10:756-60.

[8] Kennedy HL, Wiens RD. Ambulatory (Holter) electrocardiography and myocardial ischemia. Am Heart J 1989;117:164-76.

[9] De Micheli A, Medrano GA. Acerca de las llamadas isquemia, lesion y necrosis. Arch Inst Cardiol Mex 1986;56:433-40.

[10] Sodi-Pallares D, Medrano GA, Bistení A, Ponce de León J. Generalidades acerca de los tejidos isquémico, lesionado y muerto. En Sodi Pallares D, ed. Electrocardiografía clínica. Análisis deductivo. México D.F.: Francisco Méndez Cervantes; 1988:132-166.

[11] De Micheli A, Medrano GA. Los trastornos de la conducción intraventricular. Arch Inst Cardiol Mex 1987;57:247-58.

[12] Cárdenas M. La clínica de las arritmias. 2a. edición. México D.F.: La Prensa Médica Mexicana;1987:145-299.

[13] Report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1988;148:1023-38.

[14] Report of the National Cholesterol Education Program on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Arch Intern Med 1988;148:36-

[15] DeMoulin JC, Bertholet M, Chevigne M, et al. Prognostic significance of electrocardiographic findings in angina at rest. Therapeutic implications. Br Heart J 1981;46:320-4.

[16] Stentson RE, Flamm MD, Zaret BL, McGowan RL. Transient ST-segment elevation with postmyocardial infarction angina: prognostic significance. Am Heart J. 1975;89:449-54.

[17] Plotnick GD, Conti CR. Transient ST-segment elevation in unstable angina. Circulation. 1975;51:1015-19.

[18] Marmur JD, Freeman MR, Langer A, Armstrong PW. Prognosis in medically stabilized unstable angina: Early Holter ST-segment monitoring compared with pre-discharged exercise thallium tomography. Ann Intern Med. 1990;113:575-9.

[19] Cox DR. Regression Models and Life Tables (with discussion). J Roy Stat Soc (B). 1972; 43: 187-220.

[20] Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimations from incomplete observations. J Am Stat Assoc. 1958; 53: 457-81.