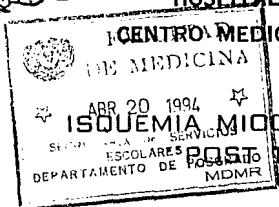


11205
N=18
2Ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES



CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

DE MEDICINA

★ APR 20 1994 ★
SECCION DE SERVICIOS
ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO
MDMR

ISQUEMIA MIOCARDICA SILENCIOSA
TROMBOLISIS

TESIS DE POSTGRADO

REGISTRADO ANTE EL COMITE LOCAL
DE INVESTIGACION Y ACEPTADO CON
EL No. 930991

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

P R E S E N T A

DR. RAUL ISAAC MARQUEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA

DR. ELIAS BADUI

ASESORES DE TESIS: DR. ELIAS BADUI

DR. ARTURO ESPINOSA



IMSS

MEXICO, D. F. FEBRERO 1994

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.

Dr. ARTURO ROBLES PARAMO

Jefe de la División de
Enseñanza e Investigación.

Hospital de Especialidades
Centro Médico "La Raza".

Instituto Mexicano del
Seguro Social.

Dr. ELIAS BADUI

Jefe de la División de
Cardiología y Angiología.

H.E. C.M.R. - I.M.S.S.

Profesor Titular del Curso.

U. N. A. M.

Hospital de Especialidades

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

Dr. LUIS LEPE MONTOYA.

Jefe del Servicio de
Cardiología.

H.E. C.M.R. - I.M.S.S.

Dr. RAUL A. ESPINOSA VAZQUEZ

Jefe del servicio de
Electrodiagnóstico.

H.E. C.M.R. - I.M.S.S.

Aseror de Tesis.

Agradecimiento

Este trabajo representa un triunfo, es el final de muchos años de esfuerzo, de lucha y superación diaria y constante, la culminación de un sueño, el inicio de una nueva etapa. Pero este triunfo no es solo mío, sino de todas aquellas personas que me apoyaron y permanecieron a mi lado aún en los momentos más difíciles, por eso ahora digo:

GRACIAS PADRE, por permanecer siempre atento a mis necesidades.

GRACIA MADRE, por tu apoyo incondicional, por tus consejos, por esa fe ciega en mí, y por sobretodo, por ese inmenso amor que me profesas en cada momento; nuevamente gracias.

GRACIAS HERMANOS por su comprensión y ayuda desinteresada.

GRACIAS mujer, por tu cariño, por tu comprensión, por tu compañía, por iluminar mi camino; gracias Luz del Carmen.

GRACIAS DIOS MIO, por permitirme llegar a este punto del camino, por la realización de un sueño, por la culminación de una etapa llena de esfuerzos y sacrificios; gracias, mil gracias. Y te pido Señor, de la manera más humilde, me cobijes y guíes por el trecho que me reste por andar.

Dedico este trabajo a ese ser que siempre ocupa
mi pensamiento.

A ese ser inspiración de superación.

A ese pequeño ser que tan injustamente
el destino ha alejado de mí.

A ti, querido hijo, que hoy no compartes
estos momentos conmigo.

A ti RAUL NASSIF con todo mi amor.

" No es posible

Hacer oídos sordos

Al ruido que hace

La Isquemia miocárdica

Silenciosa "

Indice

INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	4
RESULTADOS	7
DISCUSION	15
CONCLUSION	19
BIBLIOGRAFIA	20

Introducción

1

Recientemente ha cobrado gran interés el estudio de la Isquemia Miocárdica Silenciosa por su alta prevalencia así como por el factor pronóstico adverso en pacientes portadores de tal. Se define a la Isquemia Miocárdica Silenciosa (IMS) como la evidencia objetiva de isquemia miocárdica (por medios directos e indirectos de FEVI, perfusión, metabolismo, y/o actividad eléctrica) en pacientes sin angina y/o equivalentes usuales de la misma (1 - 3).

Episodios de IMS han sido reportados en todos los espectros clínicos conocidos de la Cardiopatía Isquémica (1 - 4), y tal es su importancia que se menciona que los episodios isquémicos asintomáticos ocurren 3 a 4 veces más frecuentemente que los sintomáticos, ocupando arriba del 80% de todos los eventos isquémicos siendo incluso catalogada como la manifestación más común de la enfermedad coronaria (1).

El estudio Framingham reportó una incidencia de infarto del miocardio asintomático de 27.7% en hombres y 34.7% en mujeres, así mismo con las pruebas de esfuerzo submáximas tempranas post infarto se ha mostrado una incidencia de IMS de 18% en aquellos con infarto transmural y de 60% con infarto subendocárdico (1).

Los pacientes post infarto frecuentemente cursan con isquemia residual y esta suele ser silente, como lo muestran estudios previos en que de 100 pacientes asintomáticos al momento del egreso hospitalario, 20 a 30 de ellos tendrán isquemia inducida y 50 a 60 serán totalmente asintomáticos (5).

La isquemia miocárdica persistente post infarto ha sido reportada como factor de riesgo para eventos coronarios subsecuentes y este pronóstico adverso parece estar relacionado a la presencia de isquemia y no a la de angina (4 - 5), como lo demuestra el estudio realizado por Theroux que reporta una mortalidad de 27% a un año post infarto en aquellos con isquemia inducida en la prueba de esfuerzo, independiente de la presencia o no de angina, siendo sólo del 2% para aquellos sin evidencia de isquemia (5 - 6).

Actualmente la terapia trombolítica es considerada en el manejo de rutina en los pacientes con Infarto Agudo del Miocardio, ya que disminuye el tamaño del infarto, la disfunción ventricular y la mortalidad a corto y largo plazo; efectos derivados principalmente de una rápida disolución del trombo oclusivo, convirtiendo al menos hipotéticamente un infarto transmural en un infarto subendocárdico.

En condiciones ideales la apertura del vaso relacionado con el infarto se alcanza en el 80 a 85% a los 90 minutos con los trombolíticos de uso común, sin embargo a las 72 horas post Tx trombolítico, la reoclusión coronaria puede ocurrir en más de un 20% de pacientes, aún con Tx coadyuvante (antiagregantes plaquetarios e inhibidores de trombina). Los agentes fibrinolíticos son capaces de lizar grandes porciones de trombos intraluminales especialmente si están constituidos por fibrina y eritrocitos (trombo rojo), pero los trombos intramurales ricos en plaquetas y fibrina (trombo blanco) son relativamente resistentes al trombolítico, por lo que estando el regimen terapéutico dirigido solamente a la etapa final del proceso trombótico es común la persistencia de placa residual, la cual suele crecer rápidamente, por lo que el sustrato patológico permanece intacto: exposición de agentes trombogénicos subendoteliales, trombo mural e intramural, alteraciones locales que

favorecen la interacción plaquetaria, sin perder de vista que la trombolisis per se tiene tendencia procoagulante por activación plaquetaria directa, liberación de trombina durante la disolución del coágulo y exposición de tromboplastina tisular. Por lo tanto la recanalización exitosa de la arteria relacionada con el infarto puede resultar en una severa estenosis residual y predisponer a isquemia recurrente y/o reoclusión. Estudios previos muestran que aproximadamente 60% de pacientes con reoclusión experimentan síntomas compatibles con isquemia recurrente y en un 40% la reoclusión es silente (7 - 8).

Existe acuerdo general en la literatura acerca del mal pronóstico que implica la presencia de isquemia recurrente post infarto independientemente sea silente o no. Con el advenimiento del uso generalizado del Tx trombolítico las implicaciones pronósticas de la isquemia miocárdica adquiere mayor relevancia pues existe controversia en relación al efecto que este regimen terapéutico tiene sobre la incidencia de la Isquemia Miocárdica Silenciosa.

El objetivo del presente trabajo es determinar, en nuestra población derechohabiente; la incidencia y características de la Isquemia Miocárdica Silenciosa post Infarto Agudo del Miocardio transmural (Q), en pacientes sometidos a Tx trombolítico.

De los pacientes admitidos a la Unidad Coronaria con criterios Dx indudables (clínicos, electrocardiográficos y enzimáticos) de Infarto Agudo del Miocardio transmural (Q) se formaron dos grupos: Grupo A: 25 pacientes sometidos a Tx trombolítico (Estreptocinasa 1 500 000 UI IV + Acido Acetilsalicílico 150mg/día) en un periodo no mayor de 6 horas de iniciada la sintomatología, y con al menos 2 de 4 de los criterios clínicos habituales de Trombolisis exitosa (disminución del ST, lavado enzimático temprano, disminución del dolor, arritmias de reperfusión). Grupo B: 25 pacientes que no reunieron los criterios convencionales para la aplicación del trombolítico.

Todos los pacientes realizaron una prueba de esfuerzo submáxima (70% de la frecuencia cardíaca máxima esperada para la edad) temprana (8 - 12 días) en una banda sin fin computarizada Q 3000. A todos aquellos con prueba de esfuerzo positiva, se les practicó posteriormente un Monitoreo Electrocardiográfico Ambulatorio Continuo (Holter) por 24 horas (Hewlett-Packard New Wave Holter 386/25 de dos canales) a fin de valorar la presencia y características de los episodios isquémicos. A todos se les realizó un estudio Ecocardiográfico modo M, B y doppler color (Toshiba Sonolayer 270 A) para cuantificar la fracción de eyección ventricular izquierda y alteraciones concomitantes.

PRUEBA DE ESFUERZO: Se consideró positiva con un desnivel negativo horizontal o descendente de 1mm o mayor del ST por debajo de la línea base (segmento P-Q) a 80 ms del punto J; así mismo una depresión ascendente del ST si esta es de 1.5mm o mayor a 60ms del punto J y/o un desnivel positivo del ST si

este es mayor de 2mm de la línea base en derivaciones diferentes a la de la zona de infarto y/o ante la presencia de angina durante la prueba.

HOLTER: Cada paciente llevó un registro de la actividad desarrollada, síntomas y uso de Nitroglicerina. Se consideró cada depresión del ST con las siguientes características: descenso horizontal o descendente mayor o igual a 1 mm de la línea basal (segmento P-Q) a 80msg del punto J y/o igual o superior a 2mm si la línea basal del ST se encontrara a menos de 1 mm. Los episodios de depresión del ST deberán ser iguales o mayores a 1 minuto y estar separados de otros episodios como mínimo 1 minuto. Los cambios en el ST se identificaron mediante un algoritmo automático y todos los episodios (al igual que las pruebas de esfuerzo) fueron revisadas por tres experimentados lectores ajenos al trabajo. Se registraron los siguientes datos: hora de inicio, número de episodios, duración del episodio, presencia o ausencia de síntomas, uso de Nitroglicerina y frecuencia cardíaca al inicio del episodio. La magnitud y/o severidad en la alteración del ST se definió de la siguiente manera: leve si es de 1 a 1.5mm, moderada de 1.5 a 2.5mm y severa si es mayor de 2.5mm.

Se consideraron criterios de no inclusión: la presencia de Fibrilación Auricular, enfermedad valvular importante, signos electrocardiográficos de trastornos de conducción y/o hipertrofia ventricular izquierda, así como medicamentos tales como digoxina que puedan alterar el trazo electrocardiográfico. Se excluyeron del estudio aquellos con prueba de esfuerzo y/o Holter dudoso y a los que no alcanzaron el 70% de la Fc máxima esperada para la edad.

El análisis estadístico se realizó mediante Chi cuadrada considerando significativa una $p < .05$.

Resultados

7

Se estudiaron 50 pacientes; 40 masculinos y 10 femeninos. En las tablas 1, 2 y 3 se comparan las características de los dos grupos, ambos similares en cuanto a edad, sexo, localización del infarto, Killip-Kimbal al ingreso, FEVI y factores de riesgo coronarios.

13 (26%) resultaron con Prueba de Esfuerzo positiva; siendo 11 (27.5%) del sexo masculino, 9 de los cuales se encontraban en el grupo B y 2 en el A. Así mismo 2 (20%) mujeres resultaron con Prueba de Esfuerzo positiva, ambas en el grupo B. Todos alcanzaron el 70% de la Frecuencia Cardíaca Máxima esperada para la edad ($220 - \text{edad}$) sin presentar angina, al respecto cabe mencionar que 48 a 72 horas previas a la prueba se retiró todo medicamento antianginoso.

A los 13 se les realizó ECG Ambulatorio Continuo (Holter) por 24 horas, la gran mayoría en forma intrahospitalaria y durante la rehabilitación última en espera de la Coronariografía, igualmente sin medicamento antianginoso (nadie lo requirió) durante el estudio. Tres varones; 2 del grupo B y 1 del A reunieron los criterios de isquemia leve (desnivel negativo ST de 1 - 1.5mm), los tres totalmente asintomáticos, con similar número de episodios (un paciente cursó con desnivel negativo ST de 1 mm durante la mayor parte del estudio, con ligero acentuamiento alrededor de la 14 a 15:00 horas), frecuencia cardíaca al inicio de los episodios isquémicos, así como de la duración y hora de presentación de los mismos.

Tabla 4.

De los 13 pacientes 1 no aceptó el cateterismo cardiaco, 5 no han podido cateterizarse por diversas razones y otro falleció previo al estudio a causa de un nuevo evento isquémico, cabe mencionar que este último paciente fué uno de los tres con Prueba de Esfuerzo y Holter positivos.

De los 6 cateterizados 3 presentaron enfermedad de un solo vaso, 1 enfermedad de dos vasos y 2 enfermedad de tres o más vasos siendo estos dos últimos pacientes con Prueba de Esfuerzo y Holter positivos. Tabla 5.

	GRUPO A	GRUPO B
EDAD	38 - 68 a (\bar{x} 49)	38 - 65 a (\bar{x} 46)
SEXO	20 H (80%)	20 H (80%)
HAS	8 (32%)	17 (68%)
DM	8 (32%)	12 (48%)
TABAQUISMO	22 (88%)	20 (80%)
COLESTEROL Mayor o igual a 200 mg	12 (48%)	11 (44%)
OBESIDAD	15 (60%)	17 (68%)

GRUPO A = TX TBL

GRUPO B = SIN TBL

TABLA NO. 1

INFARTO	GRUPO A	GRUPO B
ANTEROSEPTAL	7 (28%)	7 (28%)
INFERIOR	5 (20%)	5 (20%)
POSTEROINFERIOR	8 (32%)	7 (28%)
LATERAL	2 (8%)	5 (20%)

GRUPO A = CON TBL

GRUPO B = SIN TBL

TABLA NO. 2

		GRUPO A	GRUPO B
KK 1		24 (96%)	25 (100%)
TBL		1 - 5.5 HS (\bar{x} 2.2)	
ECO	50%	18 (72%)	19 (76%)
	40 - 50%	3 (12%)	4 (16%)
	30 - 40%	4 (16%)	2 (8%)

GRUPO A = CON TBL

GRUPO B = SIN TBL

TABLA NO. 3

ISQUEMIA	PACIENTES		
	NO. 1	NO. 2	NO. 3
HORA DE INICIO	14 : 51	09 : 49	13 : 00
NO. DE EPISODIOS	1	* —	1
DURACION	9 MIN	*	5 MIN
SINTOMAS	---	---	---
FC INICIAL	85/MIN	75/MIN	80/MIN
TNT	---	---	---
DESNIVEL ST	1 MM	1.2 MM	1 MM

NO. DE PACIENTES CON HOLTER POSITIVO.

*
— DEPRESION CONSTANTE ST DE 1 MM QUE SE ACENTUA 1.2 MM A LAS 14 HS.

TABLA NO. 4

CATETERISMO	P. ESFUERZO	FEVI	HOLTER
C.D.	+	62%	-
C.D. Y Cx	+	55%	-
C.D.	+	56%	-
D.A., Cx Y C.D.	+	72%	+
D.A., C.D., Cx Y DIAGONAL	+	52%	+
C.D.	+	75%	-
FALLECIDO	+	43% ECO	+

HALLAZGOS DE CATETERISMOS.

C.D. : CORONARIA DERECHA

Cx : CIRCUNFLEJA

D.A. : DESCENDENTE ANTERIOR

TABLA NO. 5

	P. ESF. POSITIVA	P. ESF. NEGATIVA
HAS	8 (61%)	14 (39%)
DM	8 (61%)	15 (40%)
OBESIDAD	10 (76%)	30 (81%)
COLESTEROL *	9 (69%)	15 (40%)
TABAQUISMO	10 (76%)	32 (86%)

* MAYOR O IGUAL A 200 MG

TABLA NO. 6

EDAD	P. ESF. POSITIVA	P. ESF. NEGATIVA
30 - 40 A	2 (15%)	2 (5%)
40 - 50 A	2 (15%)	10 (27%)
50 - 60 A	5 (38%)	16 (43%)
60 - 70 A	4 (30%)	9 (24%)

TABLA NO. 7

	P. ESF. POSITIVA	P. ESF. NEGATIVA
FEVI *	12 (92%)	33 (89%)

* MAYOR O IGUAL AL 50% POR ECO

TABLA NO. 8

El objetivo del presente estudio es valorar la incidencia y características de la Isquemia Miocárdica Silenciosa en nuestra población derechohabiente, así como determinar si existe alguna diferencia al respecto entre los pacientes con Infarto Agudo del Miocardio transmural (Q) tratados con trombolítico y aquellos que no lo reciben.

En estudios como el GISSI-1 se mostró que si bien la incidencia de angina post infarto fue similar, los pacientes tratados con Estreptocinasa presentaron el doble de re infartos comparados con el grupo placebo (4% vs 2% $p < 0.00001$), resultados similares se obtuvieron en el ISIS-2 e ISIS-3, además de la observación de que la isquemia recurrente y el re infarto fueron más frecuentes conforme más temprano se inició el Tx trombolítico, sugiriendo esto que la preservación del miocardio es un prerequisite para episodios isquémicos subsecuentes (7).

Si bien el Tx trombolítico brinda grandes beneficios en la etapa inicial del Infarto Agudo del Miocardio, al estar dirigido a resolver solamente la etapa final del proceso trombótico, dejando intacto el substrato anatomofisiopatológico y debido al fenómeno de la reoclusión así como a la tendencia trombogénica del fibrinolítico, es evidente que dicho tratamiento no reduce la incidencia de isquemia recurrente y/o infarto, como se muestra en estudios como el TAMI y el TIMI que reportan una incidencia de isquemia recurrente y/o infarto de 18 a 26%. La falta de los agentes trombolíticos para disminuir la incidencia de isquemia recurrente post infarto puede explicarse por una lisis exitosa del trombo dejando una lesión residual importante que continúa siendo el lugar propicio para la retrómbosis (8).

Nuestros resultados muestran una incidencia del 26% de IMS en pacientes post Infarto Agudo del Miocardio transmural (Q), lo que resulta acorde a lo reportado en la literatura mundial, con la observación de que la isquemia recurrente fué en su totalidad silenciosa, ya que no hubo episodios isquémicos acompañados de angina.

Si bien se encontró predominio de IMS en el grupo B (9 (69%) vs 4 (31%)) esta diferencia no fué estadísticamente significativa ($p > 0.05$). Así mismo ninguno de los factores de riesgo coronario aquí considerados tuvo significancia para ser considerado como factor pronóstico aislado para IMS, a diferencia de lo que se ha mencionado en otros estudios en donde existe preponderancia de DM, edad avanzada y tabaquismo entre otros.

En relación al ECG Ambulatorio Continuo (Holter) se reporta que es positivo para isquemia en 33% de pacientes con Prueba de Esfuerzo positiva, independiente de las variables del estudio (inicio de isquemia, duración y severidad de los cambios, doble producto, etc.) (9). El Holter es considerado de poca utilidad en cuanto a la información diagnóstica de isquemia miocárdica (sensibilidad 54%) no así para el pronóstico de los pacientes pues análisis de multivarianza han mostrado que la presencia de cambios en el ST en el Holter es uno de los predictores más importantes de morbi-mortalidad a un año, seguido del Killip-Kimball al ingreso. Por lo tanto, en presencia de Prueba de Esfuerzo y Holter positivos se incrementa el riesgo de un nuevo evento isquémico (51 vs 20%), a diferencia de si la Prueba de Esfuerzo es negativa, es innecesario el Holter pues es extraordinariamente raro un Holter positivo en esta condición (7 - 10).

Nosotros encontramos un 23% de *Hollers* positivos en presencia de Prueba de Esfuerzo positiva, siendo algo menor a lo reportado, lo cual podría encontrar explicación en lo siguiente:

1.- Los criterios de positividad utilizados, pues la mayoría de los pacientes presentaron algún grado de cambio en el ST (0.2 - 0.8mm). Pequeñas áreas de isquemia pueden escapar a esta técnica electrocardiográfica relativamente insensible.

2.- El número de derivaciones y/o canales utilizados en el estudio, pues a mayor derivaciones utilizadas mayor sensibilidad. Nuestros estudios se realizaron con dos derivaciones.

3.- Isquemia localizada *vg*: la cara lateral alta puede no detectarse incluso en estudios de tres derivaciones.

4.- La presencia de fuerzas isquémicas "balanceadas" originadas por un vaso que supe dos áreas opuestas del miocardio lo que puede resultar en el ocultamiento del fenómeno isquémico.

5.- Reclutamiento de colaterales.

6.- La enfermedad de un solo vaso ha mostrado tener alto grado de falsos negativos a diferencia de la enfermedad de vasos múltiples (10).

7.- Se sabe que 24 horas es el tiempo mínimo deseado para la detección de isquemia en el Holter, y que un lapso mayor (48 a 72 horas) brinda una mayor seguridad y sensibilidad del estudio, sin embargo dicha situación es poco probable de realizar en nuestro servicio dada la dinámica requerida por el mismo.

De hecho los Holvers que resultaron positivos fueron en pacientes con enfermedad de vasos múltiples (2) y en un paciente que falleció el cual muy probablemente cursaba con ese mismo patrón de afección coronaria, reflejando lo anterior el pronóstico adverso que implica la positividad en dicho estudio.

Al respecto de las características de los episodios isquémicos, estos ocurrieron cerca del medio día, en reposo, y a frecuencias cardíacas de 75 a 85 por minuto, similar a lo reportado en la literatura, sin encontrarse mayores diferencias entre el paciente del grupo A y los dos del grupo B.

Conclusiones

1.- La Incidencia de Isquemia Miocárdica Silenciosa post Infarto Agudo del Miocardio Transmural (Q) en nuestra población derechohabiente es de 26%.

2.- La Isquemia Miocárdica Silenciosa es la manifestación predominante de Isquemia recurrente post Infarto Agudo del Miocardio Transmural (Q).

3.- La incidencia de Isquemia Miocárdica Silenciosa es similar en los pacientes con Infarto Agudo del Miocardio Transmural (Q) tratados con Estreptocinasa comparados con aquellos que no reciben tratamiento trombolítico.

4.- Ninguno de los factores de riesgo coronario per se pueden ser considerados como factores pronósticos aislados para Isquemia Miocárdica Silenciosa.

5.- Un estudio ECG Ambulatorio Continuo (Holter) en presencia de una Prueba de Esfuerzo positiva añade un pronóstico adverso en la morbi-mortalidad del paciente.

Referencias

- 1.- Valle G., Lemberg L.: SILENT ISCHEMIA: A CLINICAL UPDATE.
Chest 1990; 97:186-91.
- 2.- Coy K., Lambert Ch., Pepine C.: SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA DURING DAILY ACTIVITIES IN ASYMPTOMATIC MEN WITH POSITIVE EXERCISE TEST RESPONSES. *Am J Cardiol* 1987; 59:45-49.
- 3.- Berman D., Rozansky A., Knoebel S.: THE DETECTION OF SILENT ISCHEMIA: CAUTIONS AND PRECAUTIONS. *Circ* 1989 (suppl IV):IV-68-IV-73.
- 4.- Parmley W.: PREVALENCE AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA. *Circ* 1989 (suppl IV):IV-68-IV-73.
- 5.- Yeung A., Barry J., Selwyn A.: SILENT ISCHEMIA AFTER MYOCARDIAL INFARCTION. *Circ* 1990; 82 (suppl II):II-143-II-148.
- 6.- Cohn P.: SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA.
Ann Int Med 1988; 109:312-317.
- 7.- Becker R.: RECURRENT MYOCARDIAL ISCHEMIA FOLLOWING THROMBOLYTIC THERAPY: GUIDELINES FOR PRACTICING CLINICIANS.
Am Heart J 1992; 124:183-192.

- 8.- Ouyang P., Shapiro E., Gottlieb S.: THROMBOLYSIS IN POSTINFARCTION ANGINA. *Am J Cardiol* 1991; 68:119B-124B.
- 9.- Tzivoni D., Gavish A., Zin D.: PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ISCHEMIA EPISODES IN PATIENTS WITH PREVIOUS MYOCARDIAL INFARCTION. *Am J Cardiol* 1988; 62:661-64.
- 10.- Shandling A., Kennedy L., Ellestad M.: EFFICACY OF THREE-CHANNEL AMBULATORY ELECTROCARDIOGRAPHIC MONITORING FOR THE DETECTION OF MYOCARDIAL ISCHEMIA. *Am Heart J* 1992; 123:310.