Tratamiento médico de las formas clínicas de la angina de pecho

F. Malpartida de Torres*

A pesar de que la descripción de la angina de pecho realizada por Heberden[1] por primera vez hace más de dos siglos, persiste en la actualidad en sus datos más esenciales, otra cosa muy diferente son las distintas formas de presentación del angor. Numerosas clasificaciones han pretendido discernir las variedades de este síndrome, sin que hasta la actualidad los diferentes autores se hayan puesto de acuerdo.

Obviamente, si pretendemos realizar un tratamiento médico adecuado, primero tendremos que reconocer las distintas variedades, para así saber cuál va a ser su evolución. De entre los numerosos trabajos que existen publicados, uno de los estudios más serios es el de Bertolasi y cols.[2], cuya clasificación y posterior estudio randomizado, nos hace pensar que se ha dado un paso importante en este sentido. Sin embargo, quizá esta clasificación tiene el inconveniente de ser demasiado exhaustiva. Clasificaciones del angor recientes han sido realizadas principalmente por Chahine[3] y Hultgren[4]. Ultimamente la sección de unidades coronarias de la Sociedad Española de Cardiología, basándose en los estudios anteriores, ha elaborado una clasificación que no pretende ser definitiva, pero sí que sirva de base para estudios posteriores, ya que se llegó a la conclusión de que tener una clasificación perfecta y definitiva es prácticamente imposible. Dicha clasificación se especifica en la tabla I.

Se entiende como angina estable el dolor cardíaco isquémico, que dura menos de 15 minutos cuando desaparece el factor desencadenante, cede con vasodilatadores sublinguales, aparece con factores desencadenantes conocidos y lleva más de tres meses consecutivos de evolución. A su vez el angor estable se divide en 4 grados según la limitación de la capacidad física, de acuerdo con las normas dadas por la Canadian Cardiovascular Society.

Tabla I. CLASIFICACION DEL ANGOR

A. **Angor pectoris estable.**
B. **Angor pectoris inestable.**
   1. Angor de reciente comienzo { Progresivo / No progresivo }
   2. Angor progresivo.
   3. Angor prolongado.
   4. Angor variable (Prinzmetal).
   5. Isquemia aguda persistente.
C. **Angor post-infarto agudo.**

Se considera angor inestable a todo aquel que sufre cambios en sus características. El angor de reciente comienzo, que aparece en los últimos tres meses, ya sea o no progresivo, ha sido reconocido por la mayoría de los autores como una forma clínica que debe ser claramente individualizada por sus características y pronóstico. Angor progresivo, cuando aumentan en intensidad y frecuencia las crisis. Angor prolongado (síndrome intermedio, angina preinfarto, angina acelerada o amenaza de infarto), cuando el angor dura más de 15 minutos, es recurrente, cede mal a los vasodilatadores de acción rápida y produce alteraciones de la repolarización en al menos una de las crisis. En dicha clasificación se apuntaron dos apartados que no son definitivos y que serán sometidos a posteriores estudios para ver si es o no conveniente el individualizarlos. Se trata del angor variante de Prinzmetal y de la isquemia aguda persistente. El primero de ellos se refiere al angor descrito por primera vez por Prinzmetal[5]; se trata de un angor de reposo, en ausencia de esfuerzos, con relación horaria, que produce elevación del espacio ST mientras dura el dolor y ocasionalmente síncopes (por arritmias o bloqueos A-V) y cede con los vasodilatadores de acción rápida. La isquemia aguda persistente descrita por Battle y Bertolasi[6], se refiere a cambios de la onda T que se hace negativa durante el dolor anginoso prolongado, haciéndose después positiva, con enzimas normales o elevados al 50 %.

Por último, el angor post-infarto agudo, que ya no es considerado como una angina inestable y que se presenta en el curso de un infarto agudo del miocardio después de 24 horas del inicio del dolor, siempre que éste haya remitido y hasta un mes después del episodio agudo y que se hayan eliminado otras causas del dolor.

Fisiopatología

La angina de pecho, en cualquiera de sus variedades, se produce cuando se altera la relación entre el aporte y el consumo de oxígeno por el mio-

* Consultor del Departamento Cardiovascular y Torácico. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

cardio. Lógicamente, en todo enfermo coronario, por su alteración anatómica, tiene limitado el aporte de oxígeno al miocardio; por tanto cualquier incidente que exija al corazón un mayor consumo de oxígeno, producirá una alteración en el balance aporte-demanda, apareciendo el angor.

El consumo de oxígeno del miocardio depende de varios factores; los determinantes mayores son la frecuencia cardíaca, la tensión intramiocárdica, que a su vez depende del volumen y de la presión ventricular, y de la contractilidad miocárdica[7]. Por consiguiente, las drogas usadas en el tratamiento de la angina de pecho, van a actuar en algunas de estas variables. Indudablemente que, al menos en teoría, el otro punto sobre el que puede ir dirigida la medicación es a aumentar el aporte de oxígeno del miocardio, pero sobradamente es conocida la dificultad de conseguir un aumento del flujo en coronarias endurecidas por la aterosclerosis[8, 10].

Tratamiento médico

Angina estable

En el tratamiento de la angina estable existen multitud de fármacos que han sido utilizados y se utilizan en la actualidad. No vamos a entrar aquí en la profilaxis, ni en la eliminación de los factores de riesgo, temas que han sijo tratados en otro apartado de esta monografía. Aquí vamos a enfocar el tema únicamente sobre el tratamiento farmacológico.

Actualmente en nuestro departamento, casi exclusivamente, el tratamiento médico-farmacológico de la angina de pecho estable se limita a la utilización de vasodilatadores (nitritos), ya sean de acción rápida o prolongada y a los agentes betabloqueantes, y a la asociación de ambas drogas, es decir nitritos y bloqueadores beta-adrenérgicos.

Vasodilatadores de acción rápida (sublinguales). En este grupo incluimos a la nitroglicerina o trinitrina y al dinitrato de isosorbide de 5 mg sublingual. Ambos preparados son virtualmente idénticos, con las mismas acciones hemodinámicas; quizá el dinitrato de isosorbide actúa ligeramente más retrasado (2 a 5 minutos) que la nitroglicerina (alrededor de 1 minuto) y tiene una discreta mayor duración (2 horas y media)[11, 12].

El mecanismo de acción de los nitritos de acción rápida aún continúa en controversia. Todos los autores están de acuerdo en que disminuye el consumo de oxígeno del miocardio debido a la vasodilatación de la circulación periférica[13] que produce disminución de la presión y del volumen ventricular, es decir disminuye la tensión de la pared ventricular, uno de los determinantes mayores del consumo de oxígeno por el miocardio. Esta acción parece ser que es la más beneficiosa en el alivio del ataque anginoso. En cambio, en lo que los autores no están de acuerdo es en si tiene o no un efecto vasodilatador de las arterias coronarias, con disminución de la resistencia y aumento del flujo coronario. Estudios coronariográficos han demostrado que estas drogas producen vasodilatación de las arterias coronarias principales en sujetos sanos[14]; sin embargo, este efecto no se produce en las arterias coronarias con ateroesclerosis importante[8, 9]. Por otra parte Knoebel y cols.[15], usando rubidio 84 encuentran un aumento en el flujo colateral administrando nitroglicerina sublingual y Harrison y Reeves[16] insisten que la dilatación de las arterias coronarias proximales de gran calibre y de sus colaterales, llevan la sangre a la zona isquémica, siendo ésta la acción fundamental de la nitroglicerina sublingual. Hay que decir, además, que estos fármacos resultan útiles para la prevención del dolor previsible, es decir, que deben ser usados profilácticamente.

Los efectos secundarios, tales como cefalea e hipotensión, son derivados de sus acciones y pueden ser evitados disminuyendo la dosis. Estas drogas no producen hábito y se pueden repetir cada 4 ó 5 minutos hasta un máximo de 3-4 comprimidos.

Vasodilatadores de acción prolongada. Con estos preparados la controversia es aún mayor, ya que su verdadero valor terapéutico no ha sido determinado[17], puesto que su efecto beneficioso se produce aproximadamente en el 30 % de los pacientes, cifra que también se logra con un placebo. Sea o no útil en el tratamiento de la angina de pecho estable, lo que sí es cierto es que no sustituyen a los nitritos de acción rápida y deben ser usados solamente como un suplemento. Recientes estudios sugieren que dosis orales mayores que las que se recomiendan corrientemente pueden ser efectivas[18].

De la gran variedad de nitritos de acción prolongada, nosotros utilizamos primordialmente el *dinitrato de isosorbide* por vía oral, ya que tiene la ventaja sobre otros nitritos de ser más solubles y tener mayor absorción, con una desintegración más lenta en el tubo digestivo. Se ha considerado eficaz en aproximadamente el 75 % de los pacientes con angina severa[6]. Desde luego parece ser que la efectividad de estos preparados depefe de la rapidez con que se eliminan por el hígado[19]. Por supuesto que existen trabajos donde se demuestra que no hay beneficios tras la administración de dinitrato de isosorbide oral[19a]. Existen otros vasodilatadores de acción prolongada, como el *tetranitrato de pentaeritritol* o el *tetranitrato de eritriol*, de los que personalmente no hacemos uso. De cualquier forma no hay ninguna prueba que demuestre que cualquiera de los fármacos citados sea intrínsicamente superior a los demás.

Harrison y Reeves[16] opinan que los vasodilatadores de acción prolongada se deben indicar en aquellos pacientes que tengan episodios dolorosos imprevisibles y en aquéllos otros que después de un infarto agudo del miocardio, quedan con molestias precordiales no típicas.

Bloqueadores beta-adrenérgicos. El empleo de beta-bloqueadores para el tratamiento de la angina de pecho estable, ha obtenido en los últimos años amplia difusión[11, 20, 21]. Desde la utilización del primer betabloqueador clínicamente eficaz, el *propranolol*, han sido aislados gran cantidad de compuestos del mismo grupo, dando pruebas evidentes de eficacia en el tratamiento de la angina de pecho estable. Frecuentemente se ha supuesto que las propiedades farmacológicas de estos fármacos, tales como la actividad simpaticomimética intrínseca, el efecto anestésico local o su cardioselectividad, son factores importantes para su eficacia como antianginoso; no obstante existen argumentos basados en hechos que desmienten tal afirmación; así parece confirmarse de recientes revisiones sobre el mecanismo de acción de los beta-bloqueantes[22]. Parece más factible asegurar que el efecto antianginoso de estos fármacos, está en razón a la reducción del consumo de oxígeno por el miocardio, ya que disminuyen la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y la contractilidad miocárdica. Nosotros, recientemente[23], hemos realizado un estudio clínico con un nuevo beta-bloqueador, el maleato de timolol (MK-950), en un grupo de pacientes seleccionados con angina de pecho estable. Nuestros resultados indican que este beta-bloqueante es eficaz a la dosis de 25-30 mg en dicha enfermedad, entendiendo como tal la disminución de las crisis de dolor, en relación lógica con la disminución del consumo de tabletas de 1 mg de trinitrina (fig. 1), siendo estadísticamente significativo tanto el descenso de las crisis de angor ($p < 0,01$), como la disminución de tabletas de trinitrina ($p < 0,05$) en la semana 12.ª de tratamiento.

EVOLUCION DE LAS MEDIDAS Y NIVELES DE SIGNIFICANCIA ESTADISTICA DE LAS CRISIS DE ANGOR Y CONSUMO DE T.N.T.

Semanas	0	2	4	6	8	10	12
X̄ Crisis A	16,17±4,68	10,91±5,29	8,25±4,28	4,27±2,09	7,60±3,48	3,08±1,52	1,70±0,73
X̄ Consumo TNT	3,83±1,24	1,91±0,98	1,33±0,71	0,73±0,33	1,50±0,70	0,80±0,70	0,70±0,42
Crisis A	–	<0,5 >0,4	<0,30 >0,20	<0,05 >0,02	<0,20 >0,10	<0,02 >0,01	<0,01 >0,001
P. Consumo TNT	–	<0,3 >0,2	<0,1 >0,05	<0,05 >0,02	<0,2 >0,1	>0,05 <0,02	>0,05 <0,02

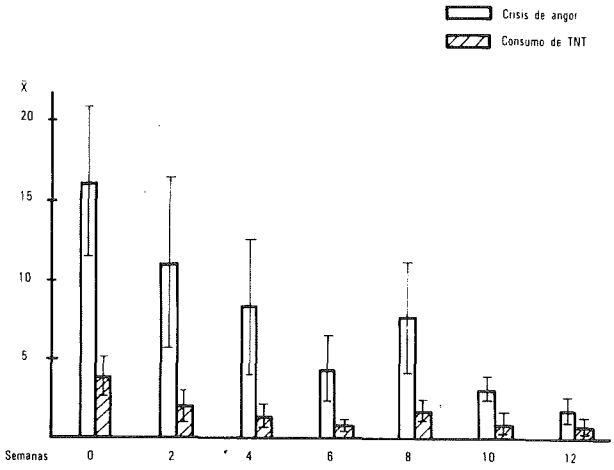

Fig. 1.—*En la parte superior de la figura se representan los valores medios hallados con la desviación standard del número de crisis anginosas y de consumo de TNT en las distintas semanas que duró el estudio, con MK-950.*

En la parte inferior están representados gráficamente los valores anteriores. Las rayas verticales indican la desviación standard.

Los beta-bloqueadores que utilizamos más asiduamente, a parte del *propranolol* cuya eficacia ha sido sobradamente demostrada[24, 25] está el *oxprenolol*[26], que tiene menor efecto inotrópico negativo, quizá debido a su mayor actividad simpaticomimética intrínseca. Una comparación general entre estos productos muestra que los porcentajes de respuesta positiva son similares[25]. Es por lo tanto bueno disponer de varios beta-bloqueadores en vez de uno, especialmente porque su tolerabilidad individual puede variar de paciente a paciente.

Los beta-bloqueadores están contraindicados en la insuficiencia cardíaca, bloqueo A-V de grado avanzado, bradicardia sinusal, bronconeumopatía crónica, hipotensión, estados de acidosis y diabetes descompensada.

Asociación de beta-bloqueadores y vasodilatadores. De acuerdo con lo desarrollado anteriormente, las acciones hemodinámicas de los vasodilatadores y beta-bloqueantes son potencialmente sinérgicos, por lo que dicha asociación resulta más beneficiosa que el empleo por separado de ambos fármacos[27]. La taquicardia producida por los vasodilatadores puede ser controlada por los bloqueantes beta-adrenérgicos y éstos tienen una acción de aumentar la resistencia vascular coronaria, con lo que reducen el flujo sanguíneo coronario, acción que puede ser contrarrestada por los vasodilatadores. El aumento de la tolerancia al ejercicio ha sido hasta cuatro veces mayor que el obtenido con cada droga por separado[28].

Otros fármacos. Otros fármacos de uso menos frecuente, pero que tienen un lugar en el tratamiento de este tipo de pacientes son: el *dipiridamol*, que es un potente vasodilatador coronario por disminución de la resistencia coronaria, con lo que aumentaría el flujo coronario total. Sin embargo, estudios con doble ciego no han mostrado beneficio en la angina de pecho[29], aunque parece ser que con dosis superiores a las habituales se obtiene un 55 % de éxitos[30]; la *nifedipina*, un antagonista del calcio, ha sido utilizada en la angina de Prinzmetal con buenos resultados[31]. En nuestro departamento se realizó una experiencia en 47 enfermos con *oxifedrina*[32], un agonista parcial, observándose buenos resultados, sobre todo en aquellos pacientes con períodos de eyección (medido por tiempos sistólicos) disminuidos.

Recientemente ha sido demostrado que el *maleato de perhexilina* produce disminución de la isquemia miocárdica, disminuyendo la frecuencia de la angina de pecho[33].

La *digital* puede ser de ayuda cuando se asocia insuficiencia cardíaca o dilatación ventricular

izquierda y está indicado preferentemente en los ataques nocturnos de la angina de decúbito. Sobre el tratamiento *anticoagulante* resulta difícil realizar una evaluación correcta[6]. Habitualmente no los utilizamos en la angina de pecho estable.

Angina inestable (AI)

Ante un paciente con diagnóstico de AI, entendida como tal aquella angina que cambia en su forma de presentación, se deben tener precauciones puesto que en un principio no podemos conocer su evolución y pronóstico, ya que van a depender éstos del curso que tome dicha angina. Nuestra pauta ante toda AI (tabla II) es indicar inmediatamente reposo absoluto en cama, mejor (pero no imprescindible) en una unidad de cuidados intensivos coronarios para mantenerlo monitorizado, sedarlo, administrarle oxígeno y vasodilatadores de acción rápida si persisten las crisis, y tratar de corregir lo más pronto posible los factores coadyuvantes que, como la anemia, tirotoxicosis, hipertensión arterial, arritmias, etc., contribuyen a modificar la evolución natural.

Tabla II. TRATAMIENTO DE LA ANGINA INESTABLE

1.ª Fase

Reposo absoluto en cama (UCIC electivo).
Oxígeno.
Sedación.
Vasodilatadores de acción rápida.
Eliminar factores coadyuvantes.

2.ª Fase

Continuar con las medidas anteriores.
Asociación de { Vasodilatadores de acción prolongada (dosis↑) / Bloqueadores beta adrenérgicos.
Anticoagulantes (?) → Heparina I/V.

3.ª Fase

Morfina o derivados → mejor pentazocina.
Suspensión de los bloqueadores beta adrenérgicos.
Balón de contrapulsación intraaórtico.
Revascularización coronaria directa.

Si con estas medidas no conseguimos controlar las crisis anginosas, se debe comenzar con la asociación de vasodilatadores de acción prolongada a dosis elevadas y el bloqueante beta-adrenérgico que empleemos de elección, en nuestro medio solemos utilizar el oxprenolol a dosis de 160-240 mg por día. Por supuesto que se debe continuar con las medidas primeramente mencionadas. En cuanto a la utilización o no de anticoagulantes es muy difícil tomar una postura concreta. Parece ser que en este tipo de enfermos, los anticoagulantes pueden dar algún beneficio al evitar la trombosis posterior a la oclusión coronaria[6]. Desde luego si se emplean los anticoagulantes se debe iniciar con heparina intravenosa[35, 36], siempre que no existan las contraindicaciones formales para el uso de ellos, y pasar posteriormente a la administración de anticoagulantes orales que requieren varios días para obtener su efecto máximo.

Hasta aquí se podría considerar que son las normas terapéuticas generales para la AI independientemente de sus variedades. Con estas medidas probablemente podamos obtener que muchos pacientes con angina de reciente comienzo o angina progresiva queden libres de síntomas e incluso aquéllos con AI prolongada[37]. Si con estas medias no se consigue aliviar el dolor, todas las variedades de AI se convierten en angor prolongado (recuérdese que una de las características del angor prolongado es que el dolor no cede o cede mal a los vasodilatadores de acción rápida), por lo que debemos utilizar morfina o sus derivados en pequeñas dosis. Nosotros empleamos preferentemente el *clorhidrato de pentazocina* por vía intravenosa o subcutánea, porque es menos depresor que la morfina, menos hipotensor y además es en cierta medida antiarritmógeno.

Si el dolor no cede, según diversos investigadores, entre 4-7 días[4, 38], se debe plantear la cinecoronariografía y la intervención quirúrgica por medio de revascularización coronaria directa.

A pesar de que Ross[39] indica que el tratamiento quirúrgico de la AI es una emergencia y por tanto no debe existir un tratamiento médico previo, nos parece más racional instaurar previa a la cirugía la pauta terapéutica médica antes referida[6, 38, 40]. Además es posible que la intervención quirúrgica pueda ser más efectiva y con menos incidencia de infarto per-operatorio si se precede de un tratamiento médico intenso[37, 41]. Los beneficios de la revascularización coronaria directa en la AI no se ponen hoy en duda, existiendo numerosos trabajos que avalan este procedimiento[6, 38, 40, 42, 43].

Nuestra pauta es instaurar el balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA), como una especie de puente entre el tratamiento médico yquirúrgico, tal y como propugna el grupo quirúrgico del hospital general de Massachusetts[40, 44]. Las razones para ello son que el BCIA reduce la postcarga, aumenta el flujo coronario y disminuye el consumo de oxígeno por el miocardio, con lo que se produce un aumento del índice de oxigenación del miocardio[45]; efectos todos estos beneficiosos para un corazón isquémico. Además, según apunta Sanders[46] y Watson[47], el BCIA estaría indicado en la AI porque el aumento diastólico de la presión podría producir la formación y elevación del flujo en las colaterales. Otra razón para su indicación sería que sirve de ayuda para el sostenimiento hemodinámico del postoperatorio inmediato. Nosotros hemos añadido una indicación más del BCIA en este tipo de enfermos; cuando un paciente no responde al tratamiento médico y se decide la intervención quirúrgica, topamos con un problema de difícil solución con el efecto residual de los beta-

bloqueantes en el postoperatorio inmediato. Los pacientes con cardiopatía isquémica tienen peor reserva coronaria e inmediatamente después de la revascularización coronaria, depende de la estimulación simpática y de las catecolaminas circulantes para mantener un gasto cardíaco adecuado[48], y los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden inhibir esta respuesta. Viljoen[49] refiere 4 fallecimientos en 5 pacientes que habían recibido propranolol previamente a la intervención y el 5.º tuvo fallo cardíaco y bradicardia resistente a la isoprenalina, mejorando con digital y calcio. Nosotros, antes de la era del BCIA, tuvimos un fallecimiento en el postoperatorio inmediato por fallo cardíaco intratable, achacable al propranolol preoperatorio, que no respondió a ninguna catecolamina. Por esta razón, si después de no responder al tratamiento médico se decide la intervención, se suspenden los beta-bloqueantes y en su lugar se instaura el BCIA, con lo que el paciente no sólo no se deteriora, sino que incluso puede mejorar (fig. 2). Este se mantiene durante 72-96 horas, tiempo suficiente para que el efecto beta-bloqueador desaparezca y pueda ser intervenido con mayores garantías.

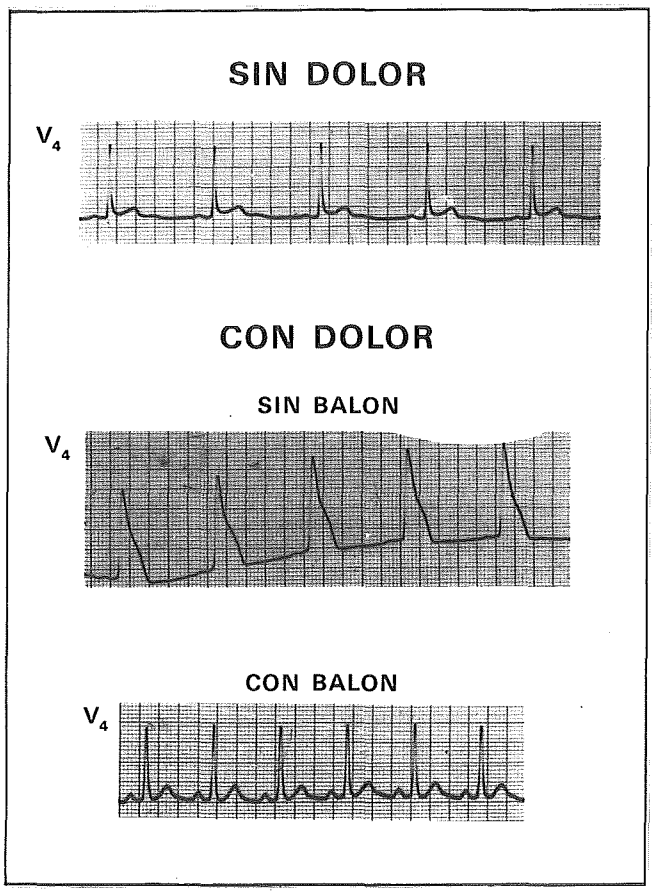

Fig. 2.—*Evolución ECG de un paciente con angina inestable.*
Arriba: ECG basal (V_4). Discreta elevación del ST.
En medio: ECG en el momento del dolor, mostrando una gran elevación del ST.
Abajo: El mismo paciente una vez colocado el BCIA. A pesar de presentar dolor, el espacio ST no se modifica.

Gold[50] dice que el uso del BCIA ha facilitado claramente el manejo de este grupo de pacientes críticos, en términos de seguridad del estudio angiográfico y de seguridad en la inducción de la anestesia. Sin embargo, nuestra rutina es realizar primero la cinecoronariografía y, si existe indicación quirúrgica, colocar el BCIA. Esto lo hacemos así debido a que existen pacientes no operables y que se pueden hacer balón-dependiente, con lo que al no disponer nada más que de una unidad de contrapulsación, nos limitaría sensiblemente su utilización. Por esta circunstancia no empleamos el BCIA en aquellos pacientes que previamente no han sido seleccionados para la cirugía.

Con esta medida intermedia del BCIA la cirugía de revascularización en los pacientes con AI prolongada no tiene mayor riesgo operatorio que la revascularización electiva, ya que convertimos una intervención de emergencia en otra perfectamente programada.

Para finalizar, nos quedan las dos entidades, que como hemos indicado al principio están sometidas a discusión en el sentido de si deben ser o no individualizadas; nos referimos a la angina variante de Prinzmetal y a la isquemia aguda persistente. Sobre la primera de ellas, algunos autores han demostrado la presencia de espasmo coronario, ya sea sobre coronarias normales[51], como sobre coronarias previamente estenóticas[52]. Si esto es así el tratamiento quirúrgico no es factible y cuando se ha realizado ha sido ineficaz[31]. Estos pacientes responden perfectamente a los vasodilatadores de acción rápida y es poco efectivo el empleo de bloqueadores beta-adrenérgicos. En cambio, la *nifedipina* dada a 27 pacientes con angina variante de Prinzmetal consiguió la abolición completa de los síntomas en 25[31]. En cuanto al problema de la isquemia aguda persistente, la pauta terapéutica no está aún definida, ya que su comprensión fisiopatológica se halla aún en el terreno de la hipótesis[6]. En principio debería ser tratada en una unidad de cuidados intensivos coronarios, igual que un infarto agudo del miocardio.

Angor post-infarto agudo

El tratamiento médico es similar al de la AI prolongada, con la salvedad de que el empleo de los bloqueadores beta-adrenérgicos deben ser administrados con precaución o no administrarlos, puesto que el paciente puede ser privado de una correcta respuesta a las catecolaminas circulantes. Creemos que el uso del BCIA está especialmente indicado en este tipo de pacientes porque el dolor queda abolido y puede producir una mejoría hemodinámica evidente. Se ha observado que al suspender el BCIA, el dolor y los cambios del ST

reaparecen antes de los 10 minutos[40]. Quizá si el BCIA es efectivo se debe prolongar su uso durante más tiempo que en la AI, debido a que cuanto mayor espacio de tiempo medie entre la revascularización y el inicio del infarto agudo del miocardio, menor riesgo habrá, ya que la mortalidad es elevada en estos pacientes.

Bibliografía

1. Heberden, W. *Some account of a disorder of the breast.* Med. Trans. College of Physicians. London, 2:59, 1972.
2. Bertolasi, CA., Tronge, JE., Carreño, CA., Jalon, J. y Vega, MR. *Unstable angine-prospective and randomized study of its evolution, with an without surgery, preliminary report.* Am. J. Cardiol, 33:201, 1974.
3. Chahine, RA. *Unstable angina. The problem of definition.* Brit. Heart. J., 37:1.246-1.249, 1975.
4. Hultgren, HN. *Medical versus surgical treatment of unstable angina.* Am. J. Cardiol., 38:479-487, 1976.
5. Prinzmetal, M., Kennamer, R., Merlis, R., Wada, T. y Born. *Variant form of angina pectoris. Preliminary report.* Am. J. Med., 27:375, 1959.
6. Battle, FF. y Bertolasi, CA. *Cardiopatía isquémica.* Intermédica. Buenos Aires, 1974.
7. Sonnenblick, EH. y Skelton, CL. *Consumo de oxígeno del corazón: principios fisiológicos e implicaciones clínicas.* Concept. Mod. Enf. Cardiovasc., 40:13, 1971.
8. Gorlin, R., Brachfeld, N., MacLeod, C. y Bopp, P. *Effect of nitroglycerin on the coronary circulation in patients with coronary artery disease or increased left ventricular work.* Circulation, 19:705, 1959.
9. Hollander, W., Madoff, IM. y Chobanian, AV. *Local myocardial blood flow as indicated by the disappearance of NaI^{131} from the heart muscle; studies at rest, during exercise and following nitrite administration.* J. Pharmacol. Exp. Ther, 139:53, 1963.
10. Horwitz, D., Gorlin, R., Tayler, WJ. y Kemp, HG. *Effects of nitroglycerin on regional myocardial blood flow in coronary artery disease.* Clin. Res., 18:312, 1970.
11. Goldstein, RE., Rosing, DR., Redwood, DR., Beiser, GD. y Epstein, SE. *Clinical and circulatory effects of isosorbide dinitrate, comparison with nitroglycerin.* Circulation, 43:629, 1971.
12. Klaus, AP., Zaret, BL., Pitt, BL. y Ross, RS. *Comparative evaluation of sublingual long-acting nitrates.* Circulation, 48:519, 1973.
13. Robinson, BF. *Mode of action of nitroglycerin in angina pectoris.* Brit. Heart. J., 30:295, 1968.
14. Gensini, GG., Kelly, AE., Da Costa, BC. y Huntington, PP. *Cuantitative angiography; the measurement of coronary vasomotility in the intact animal and man.* Chest., 60:522, 1971.
15. Knoebel, SB., McHenry, PL., Bonner, AJ. y Phillips, JF. *Myocardial blood flow in coronary artery disease. Effect or right atrial pacing and nitroglycerin.* Circulation, 47:690, 1973.
16. Harrison, TR. y Reeves, TJ. *Enfermedades isquémicas del corazón.* Salvat editores, S. A. Barcelona, 1970.
17. Logue, BR. y Robinson, PH. *Medical management of angina pectoris.* Circulation, 46:1.132, 1972.
18. Hodgman, JR. *Modern medical management of angina pectoris in Cleveland clinic cardiovascular consultations.* Cardiovascular clinics 7/1. Davis Company. Philadelphia. Pág. 47, 1975.
19. Needleman, P., Lang, S. y Johnson, EM. Jr. *Organic nitrates: relationship between biotrans formation and rational angina pectoris therapy.* J. Pharmacol. Exp. Ther., 181:489, 1972.

19a. Goldbarg, AN., Moran, JF., Butterfield, TK., Nemickas, R. y Bermúdez, GA. *Therapy of angina pectoris with propranolol and long acting nitrates.* Circulation, 40:847, 1969.

20. Elliot, WC. y Stone, JM. *Beta-adrenergic blocking agents for the treatment of angina pectoris.* Prog. Cardiovas. Dis., 18:83, 1969.
21. Lesch, M. y Gorlin, R. *Pharmacological therapy of angina pectoris.* Mod. Conc. Cardiovasc. Dis., 42:45, 1973.
22. Taylor, SH. *Mecanismo de acción de los antagonistas de los receptores beta en la angina de pecho, en Beta-bloqueadores, presente y perspectivas futuras.* Sadagcolor. Barcelona, pág. 68, 1976.
23. Malpartida, F., Honorato, J., Martí-Massó, R. y Mouritz. *Estudio clínico lineal de un nuevo beta-bloqueante, el maleolato de Timolol (MK-950) en la enfermedad anginosa.* Rev. Esp. Cardiol. (En prensa), 1977.
24. Amsterdam, EA., Gorlin, R. y Wolfson, S. *Evaluation of long-term use of propranolol in angina pectoris.* J. A. M. A., 210:103, 1969.
25. Rivier, JL. *Beta-bloqueadores en el tratamiento del angor pectoris, en Beta-bloqueadores, presente y perspectivas futuras.* Sadagcolor. Barcelona, pág. 89, 1976.
26. Sandler, G. y Pistevos, A. *Clinical evaluation of oxprenolol angina pectoris.* Brit. Heart, J., 34:874, 1972.
27. Russeck, HI. *Propranolol and isosorbide dinitrate synergism in angina pectoris.* Am. J. Cardiol, 21:44, 1968.
28. Battock, DJ., Alvarez, H. y Chidsey, CA. *Effects of propranolol and isosorbide dinitrate on exercise and adrenergic activity in patients with angina pectoris.* Circulation, 39:157, 1969.
29. Sbar, S. y Schlant, RC. *Dipyridamole in the treatment of angina pectoris: a double-blind evaluation.* J. A. M. A., 201:865, 1967.
30. Garcés, MA., Ladrón de Guevara, HR. y López González, A. *Dipiridamol en la insuficiencia coronaria crónica.* Sem. Méd. Méx., 54:692, 1967.
31. Endo, M., Kanda, I., Hosoda, S., Hayashi, H., Hirosawa, K. y Konno, S. *Prinzmetal's variant form of angina pectoris. Reevaluation of mechanisms.* Circulation, 52:33, 1975.
32. Martínez Ubago, JL., Alegría, E., Loma, A. y Martínez Caro, D. *Acción de la oxifedrina en la cardiopatía coronaria. Estudio clínico y fonomecanocardiográfico.* VII Congreso Hispano-Portugués de Cardiología. Valencia. Libro de Resúmenes, pág. 21, octubre, 1973.
33. Pepine, CJ., Schang, SJ. y Bemiller, CR. *Effects of perhexiline on coronary hemodynamic and myocardial metabolic responses to tachycardia.* Circulation, 49:887, 1974.
34. Krauss, KR., Hutter, AM. y DeSanctis, RW. *Acute coronary insufficiency: course and follow-up.* Circulation (Suppl. I) 45, 46:66, 1972.
35. Nichol, ES., Phillips, WC. y Casten, GG. *Virtue of prompt anticoagulant therapy in impeding myocardial infarction: experiences with 318 patients during a 10 year period.* Ann. Intern. Med., 50:1.158, 1959.
36. Valkil, RJ. *Preinfarction syndrome: management and follow-up.* Am. J. Cardiol., 14:55, 1964.
37. Fischl, S., Herman, M. y Gorlin, R. *The intermediate coronary syndrome. Clinical, angiography and therapeutic aspects.* N. Engl. J. Med., 288:1.193, 1973.
38. Brockman, SK., Brest, AN. y Majid, NK. *Surgery for impending myocardial infarction, acute evolving myocardial infarction, and complications of myocardial infarction, en Innovations in the diagnosis and management of acute myocardial infarction.* Cardiovascular clinics 7/2. Davis Company. Philadelphia, pág. 291, 1975.
39. Ross, J. Jr. *Early revascularization after coronary occlusion.* Circulation, 50:1.061, 1974.
40. Mundth,ED., Buckley, MJ., Leinbach, RC., Gold, HK., Daggett, WM. y Austen, WG. *Surgical intervention for the complications of acute myocardial ischemia.* Ann. Surg., 178:379, 1973.
41. Theroux, P. y Campeau, L. *The influence of timing of surgery on mortality and incidence of myocardial infarction following aortocoronary vein graft surgery in crescendo angina. (Abstr.).* Am. J. Cardiol., 31:162, 1973.

42. Cohn, LH. *The surgical treatment of acute myocardial ischemia.* Futura Publishing Company. New York, pág. 65, 1973.

43. Cheanvechai, CU y Effler, DB. *Surgical treatment of acute coronary insufficiency (Impending myocardial infarction), in Cleveland Clinic cardiovascular consultations.* Cardiovascular Clinics 7/1. Davis Company. Philadelphia, pág. 69, 1975.

44. Austen, WG., Buckely, MJ., Mundth, ED., Leinbach, RC. y Gold, HK. *Intra-aortic balloom counterpulsation: Current applications. Innovations in the diagnosis and management of acute myocardial infarction.* Cardiovascular Clinics 7/2. Davis Company Philadelphia, pág. 285, 1975.

45. Malpartida, F. *Shock cardiogénico experimental con tórax cerrado, su tratamiento con el balón de contrapulsación intraaórtico sólo o asociado con dopamina.* Tesis doctoral. Pamplona, 1975.

46. Sanders, CA., Buckley, MJ., Leinbach, RC., Mundth, ED. y Austen, WG. *Mechanical circulatory assistance. Current status and experience with combining circulatory assistance, emergency coronary, angiography, and acute myocardial revascularization.* Circulation, 45:1.292, 1972.

47. Watson, JT., Willerson, JT., Fixler, DE., Browning, RM. y Sugg, WL. *Changes in collateral coronary blood flow distal to a coronary occlusion during intra-aortic balloom pumping.* Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs., 19:402, 1973.

48. Viljoen, JF. *Anesthesia for internal mammary implant surgery.* Anesthesia, 23:515, 1968.

49. Viljoen, JF., Estafanous, FG. y Kellner, GA. *Propranolol and cardiac surgery.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 64:826, 1972.

50. Gold, HK., Leinbach, RC., Sanders, CA., Burkley, MJ., Mundth, ED. y Austen, WG. *Intra-aortic balloom pumping for control of recurrent myocardial ischemia.* Circulation, 47:1.197, 1973.

51. King, SB., Mansour, KA., Hatcheh, CB., Sunehman, HF. y Haht, NC. *Coronary artery spasm producing Prinzmetal's angina and myocardial infarction in the absence of coronary atherosclerosis.* Ann. Thorac. Surg., 16:337, 1973.

52. Kerin, M. y MacLeod, CA. *Coronary artery spasm associated with variant angina pectoris.* Brit. Heart. J., 36:224, 1974.