

Mortalidad intrahospitalaria y angina preinfarto temprana: metaanálisis de los estudios publicados

Ignacio Iglesias-Garriz, Carmen Garrote Coloma, Félix Corral Fernández y Cristina Olalla Gómez

Servicio de Cardiología. Hospital de León. León. España.

Introducción y objetivos. La presencia de angina preinfarto (AP) reduce el tamaño de la necrosis miocárdica e induce más cantidad de miocardio viable y una mejor función ventricular izquierda. Sin embargo, la asociación entre mortalidad y AP es controvertida. El objetivo de este estudio fue determinar si la AP se asocia con la mortalidad intrahospitalaria.

Método. Se realizó un metaanálisis (modelo de efectos fijos) de los estudios publicados hasta el momento en los que se analiza la mortalidad intrahospitalaria de pacientes con infarto agudo de miocardio según presenten o no AP, definida como la que acontece en las 24 h previas al comienzo del infarto. A partir de las bases de datos MEDLINE y EMBASE se realizó una búsqueda en junio de 2004 con los términos «*preinfarction angina or prodromal angina and mortality*» y se incluyeron finalmente 6 trabajos, con un total de 3.497 pacientes.

Resultados. En sólo uno de los estudios se encuentra una asociación beneficiosa estadísticamente significativa entre AP y mortalidad intrahospitalaria. Tras agrupar los datos se encontró una reducción significativa en la probabilidad de muerte intrahospitalaria en pacientes con AP (*odds ratio* = 0,61; intervalo de confianza del 95%, 0,48-0,78; $p < 0,0001$). No se encontró heterogeneidad significativa entre los estudios ($\chi^2 = 5,92$; $p = 0,31$).

Conclusiones. La presencia de angina en las 24 h previas al inicio del infarto de miocardio se asocia con una reducción significativa de la mortalidad intrahospitalaria del 39%.

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

In-Hospital Mortality and Early Preinfarction Angina: a Meta-Analysis of Published Studies

Introduction and objectives. The occurrence of preinfarction angina (PA) reduces the extent of myocardial necrosis, increases the volume of viable myocardium, and improves left ventricular function. However, there is no agreement about the effect of PA on mortality. The objective of this study was to determine whether PA is associated with in-hospital mortality.

Method. A meta-analysis (fixed effects model) of all published reports evaluating in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction according to the presence or absence of PA was performed. PA was defined as the occurrence of angina in the 24 hours before onset of the infarction. We searched the Medline and Embase databases in June 2004 using «*preinfarction angina or prodromal angina and mortality*» as search terms. Six studies involving a total of 3497 patients were finally identified.

Results. Only one study reported that PA had a statistically significant beneficial effect on in-hospital mortality. However, combining the data showed that the presence of PA was associated with a significant decrease in the probability of in-hospital death (*odds ratio*=0.61; 95% CI: 0.48-0.78; $P < .0001$). We did not detect any significant heterogeneity between the studies ($\chi^2=5.92$; $P=.31$).

Conclusions. The occurrence of preinfarction angina in the 24 hours before the onset of myocardial infarction was associated with a significant reduction in in-hospital mortality of 39%.

Key words: Unstable angina. Myocardial infarction. Prognosis. Meta-analysis.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. I. Iglesias-Garriz.
Servicio de Cardiología. Hospital de León.
Altos de Nava, s/n. 24071 León. España.
Correo electrónico: med016340@saludalia.com

Recibido el 21 de septiembre de 2004.
Aceptado para su publicación el 17 de febrero de 2005.

INTRODUCCIÓN

Los episodios de angina previos al comienzo de un infarto agudo de miocardio pueden enlentecer el proceso de muerte celular¹. Gracias a este hecho, si el flujo coronario es restaurado, la cantidad de células vivas en la zona de miocardio en riesgo es superior en los

ABREVIATURAS

AP: angina preinfarto.

OR: *odds ratio*.

pacientes con angina previa al infarto que en aquellos sin angina previa. Hay varios mecanismos que explican este fenómeno: el precondicionamiento isquémico¹, el desarrollo de circulación colateral² y una más temprana y eficaz reperfusión cuando se administra tratamiento fibrinolítico o se practica una angioplastia primaria³⁻⁵. Las consecuencias más importantes de la presencia de angina preinfarto (AP) son la mayor cantidad de miocardio viable⁶ y la mayor recuperación de la función ventricular a medio plazo tras el infarto⁷⁻⁹.

No hay datos concluyentes acerca de la asociación entre AP y mortalidad. Algunos estudios muestran una asociación beneficiosa en la mortalidad hospitalaria en pacientes que presentan AP^{4,10-13}, al menos en los más jóvenes¹³, aunque en otros la asociación es neutra¹⁴ o incluso perjudicial¹⁵. Resultados similares se encuentran cuando se analiza la mortalidad a medio/largo plazo^{4,10,14-19}. Las razones que explican esta discordancia son varias: el pequeño tamaño muestral de la mayor parte de las series, con un poder estadístico insuficiente para detectar diferencias, las distintas definiciones utilizadas de AP, el distinto uso de tratamiento reperfusor en la fase aguda y el diferente control de las variables de confusión entre los 2 grupos.

La realización de un estudio a gran escala en el que se evalúe la asociación entre AP y mortalidad es difícil. Requeriría un elevado tamaño muestral, con la consiguiente coordinación de varios centros, y una importante inversión económica que muchas entidades (agencias de financiación de investigación o industria farmacéutica) no estarían dispuestas a proveer. Por estos motivos hemos diseñado este metaanálisis, con el objetivo de evaluar la influencia de la AP en la mortalidad intrahospitalaria y las consecuencias clínicas derivadas de los resultados obtenidos.

MÉTODO

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron los trabajos publicados que analizaban la relación entre mortalidad y AP (aunque éste no fuera el objetivo primario de análisis). Se excluyeron los estudios que: *a*) proporcionaban información repetida; se eligió el que proporcionaba la información más actualizada o con mayor número de pacientes; *b*) no analizaban o no comunicaban específicamente la mortalidad total intrahospitalaria, y *c*) no definían la

AP como la que acontece en las 24 h previas al inicio del infarto. Si estos datos no estaban disponibles en el trabajo y no podían ser obtenidos tras contactar con el autor principal, el estudio era excluido. La elección o exclusión de un estudio original para el análisis fue realizada de manera independiente por 3 revisores y, en el caso de que hubiera desacuerdo entre ellos, se resolvió por consenso.

Búsqueda de estudios

Se buscó en las bases de datos MEDLINE y EMBASE utilizando los siguientes términos: «*preinfarction angina or prodromal angina and mortality*» en el mes de junio de 2004. Se realizó una selección inicial de los trabajos según el título y el resumen, y se excluyeron los que no parecían informar sobre la pregunta de investigación. Tres revisores leyeron el resto de los estudios independientemente y también analizaron la bibliografía de los trabajos. De cada uno de los estudios originales se extrajeron los siguientes datos: diseño, edad media de los pacientes y número de pacientes, porcentaje de pacientes tratado con fibrinólisis, angioplastia primaria o cirugía en la fase aguda del infarto, porcentaje de pacientes que tuvo AP, porcentaje de pacientes con un infarto sin onda Q y porcentaje de pacientes con infarto de localización anterior.

Análisis de los datos

La medida principal de la asociación fue la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%. Las OR de los estudios individuales se combinaron utilizando el modelo de efectos fijos mediante el método de Mantel-Haenszel^{20,21}. Como modelo de efectos aleatorios se utilizó el test de DerSimonian y Laird²². La heterogeneidad entre los estudios se valoró con el test de la χ^2 y la gráfica de Galbraith²³. Brevemente, en esta gráfica se representa en el eje y el estadístico *z* (mortalidad en cada estudio dividido por la raíz cuadrada de su varianza) y en el eje *x* el inverso del error estándar de cada estudio. Se construye una recta de regresión no ponderada obligada a pasar por el origen. Los estudios más alejados de esta línea, que tiene una desviación estándar (DE) = 1, o *outliers*, son los que más contribuyen a la heterogeneidad entre estudios. El análisis de la sensibilidad se realizó para evaluar la importancia de diferentes modelos estadísticos, el efecto del número de pacientes tratados con tratamiento reperfusor en la fase aguda del infarto, el efecto del diseño de los estudios y la influencia de cada uno de los estudios originales. Se utilizó el paquete estadístico RevMan 4.2 (Cochrane Collaboration Oxford, Reino Unido). La significación estadística para los efectos del tratamiento y la heterogeneidad se establecieron en $p < 0,05$ y $p < 0,1$, respectivamente.

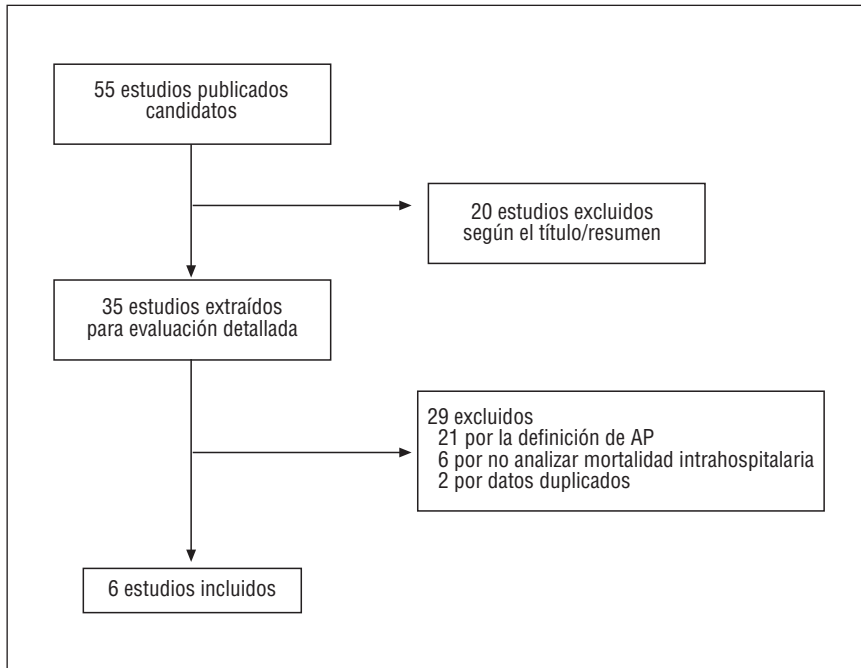


Fig. 1. Número de trabajos evaluados para su inclusión en el metaanálisis. Ver más información en el texto. AP: angina preinfarto.

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda

Los resultados de la búsqueda se resumen en la figura 1. En un principio se identificaron 55 estudios potencialmente candidatos a ser incluidos en el metaanálisis. Se excluyeron 20 estudios, según el título o el resumen, al no informar sobre mortalidad intrahospitalaria y AP. De los 35 estudios restantes, 21 se excluyeron por la definición utilizada de AP^{5,9-15,17,24-35}, 6 por no analizar la mortalidad intrahospitalaria^{16,36-40} y 2 por presentar datos duplicados^{4,41}. Finalmente, quedaron 6 trabajos en los que se analizaba la influencia de la AP en la mortalidad intrahospitalaria^{19,42-46}.

Hallazgos cualitativos

Tres de los 6 estudios incluidos finalmente en el análisis eran retrospectivos^{42,43,46} y otros 3, prospectivos^{19,44,45} (tabla 1). La edad media del estudio de Abe-

te et al⁴⁶ es superior a la del resto de los estudios porque se incluyó a pacientes ≥ 65 años de edad. A pesar de una definición uniforme de AP, el estudio de Abete et al⁴⁶ presenta un porcentaje mayor de pacientes con este síntoma (63%) respecto al resto de los estudios. También en este estudio el porcentaje de pacientes con tratamiento reperfusor en la fase aguda del infarto es menor (35%) que en los demás. En 2 estudios originales se indica la inclusión de pacientes con angina crónica y en 5 estudios se incluye a pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio previo^{19,42-44,46}. En 2 estudios se incluye a pacientes con el diagnóstico de infarto de miocardio sin onda Q^{43,46}.

Hallazgos cuantitativos

Solamente 1 de los estudios⁴⁴ comunica una reducción significativa en la OR de mortalidad intrahospitalaria en el grupo con AP, con una clara tendencia a la misma asociación en el estudio de Kosuge et al⁴³.

TABLA 1. Características principales de los estudios incluidos en el metaanálisis

	Diseño	Edad media (años)	N	Porcentaje de reperusión y método	Porcentaje de infarto anterior	Porcentaje de angina preinfarto	Porcentaje de infarto sin onda Q
Tamura et al ⁴⁵	P	61	140	59%, FNL, ICP	51	24	0
Gorecki et al ⁴⁴	P	66	331	100%, FNL	43	24	0
Kosuge et al ⁴³	R	66	913	100%, ICP	49	39	12
Tomoda et al ⁴²	R	63	613	69%, FNL, ICP	49	27	0
Ishihara et al ¹⁹	P	61	990	100%, FNL, ICP, CC	51	26	0
Abete et al ⁴⁶	R	73	510	35%, FNL, ICP	–	63	17

CC: cirugía coronaria; FNL: fibrinólisis; ICP: intervención coronaria percutánea; P: prospectivo; R: retrospectivo.

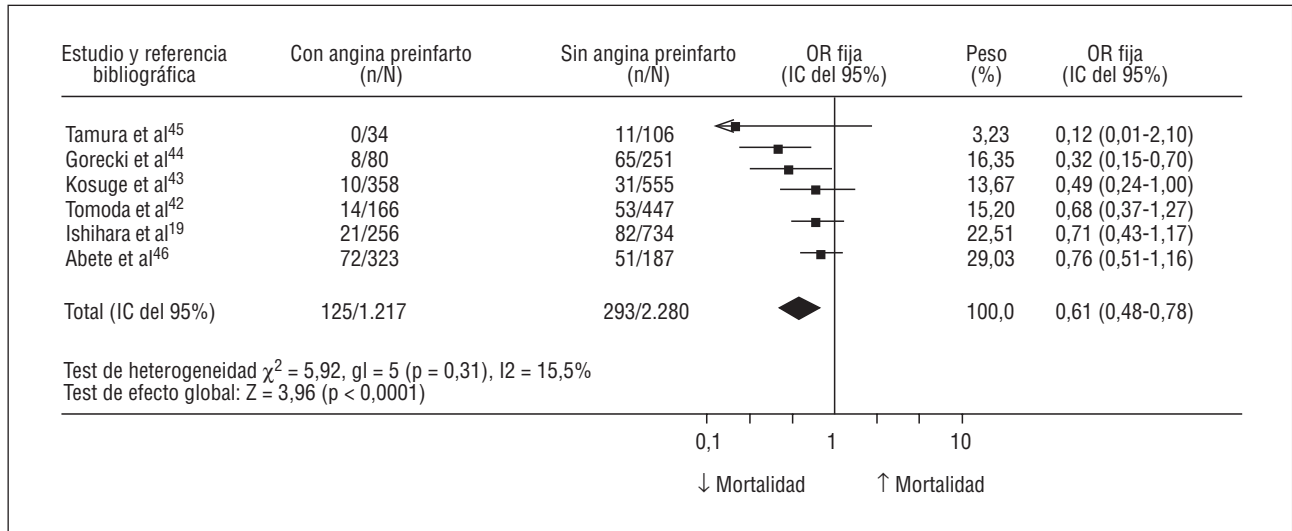


Fig. 2. Estimación de la asociación de la angina preinfarto sobre la mortalidad en los estudios individuales y tras su combinación.

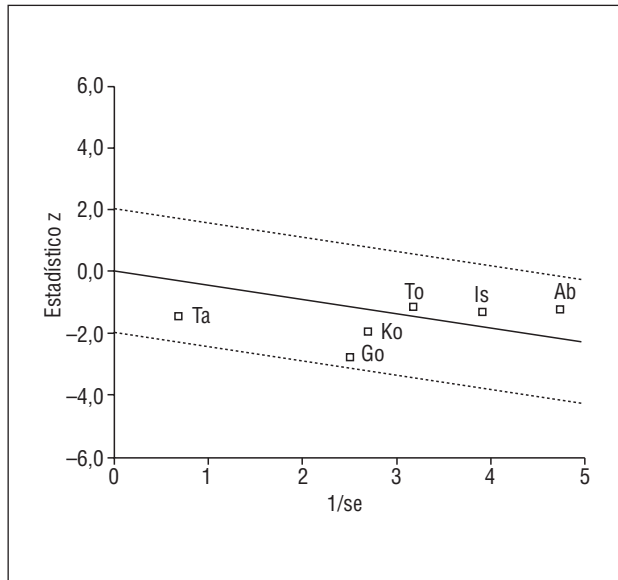


Fig. 3. Gráfica de Galbraith.
 Ab: Abete; Go: Gorecki; Is: Ishihara; Ko: Kosuge; Ta: Tamura; To: Tomoda.

Cuando se agruparon los datos (un total de 3.497 pacientes, de los cuales 1.217 tuvieron AP y se produjeron 125 muertes en el grupo con AP y 293 en el grupo sin AP), la presencia de angina en las 24 h que antecedieron al infarto se asoció con una significativa reducción en la OR de muerte total en el seguimiento intrahospitalario (OR = 0,61; IC del 95%, 0,48-0,78; p < 0,0001) (fig. 2). No se encontraron diferencias significativas en el test de heterogeneidad ($\chi^2 = 5,92$; p = 0,31). Tampoco se encontró heterogeneidad significativa en la gráfica de Galbraith (fig. 3), sin que se observaran valores extremos (más allá de 2 DE) alejados de la línea de regresión.

Análisis de sensibilidad

Con el fin de analizar la consistencia de los resultados se realizó el análisis de sensibilidad (tabla 2). En primer lugar se comparó en análisis efectuado mediante el método de efectos fijos y aleatorios. Los 2 modelos proporcionan una estimación similar de la OR. En segundo lugar, se analizaron por separado los estudios en los que el porcentaje de pacientes revascularizados en la fase aguda fue del 100% o < 100%, y se encontró una asociación más beneficiosa de la AP en la estimación puntual de la OR si la totalidad de los pacientes

TABLA 2. Análisis de sensibilidad de la asociación de la angina preinfarto sobre la mortalidad intrahospitalaria

	Número de estudios	Número de pacientes	OR de mortalidad (IC del 95%)
<i>Modelo estadístico</i>			
Efectos fijos	6	3.497	0,61 (0,48-0,78)
Efectos aleatorios	6	3.497	0,62 (0,46-0,82)
<i>Tratamiento revascularizador</i>			
Todos los pacientes	3	2.234	0,53 (0,37-0,76)
No todos los pacientes	3	1.263	0,70 (0,50-0,97)
<i>Diseño del estudio</i>			
Prospectivo	3	1.461	0,51 (0,34-0,78)
Retrospectivo	3	2.036	0,68 (0,50-0,92)
<i>Análisis excluyendo</i>			
Tamura et al ⁴⁵	5	3.357	0,62 (0,49-0,80)
Gorecki et al ⁴⁴	5	3.166	0,67 (0,51-0,86)
Kosuge et al ⁴³	5	2.584	0,63 (0,48-0,82)
Tomoda et al ⁴²	5	2.884	0,59 (0,45-0,78)
Ishihara et al ¹⁹	5	2.507	0,58 (0,44-0,77)
Abete et al ⁴⁶	5	2.987	0,54 (0,40-0,74)

OR: odds ratio.

eran reperfundidos en fase aguda (0,53 frente a 0,70), siendo en ambos casos estadísticamente significativa. Se evaluó la influencia del diseño de los estudios (prospectivos o retrospectivos) y en los 2 casos la asociación fue significativa, aunque con una asociación más marcada para los estudios prospectivos (0,51 frente a 0,68). Finalmente, para evaluar la influencia de cada uno de los trabajos individuales, fueron excluidos uno a uno del análisis. Las estimaciones puntuales de las OR varían, tras excluir uno a uno cada uno de los estudios originales, entre 0,54 y 0,67. Ninguno de los estudios tiene un impacto decisivo en la estimación global de la OR.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran una significativa reducción en la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con infarto agudo de miocardio, la mayor parte reperfundidos en la fase aguda, si presentan episodios de angina en las 24 h que preceden al inicio del infarto.

En estudios previos se ha descrito un efecto clínico beneficioso de la AP, ya que preserva la función ventricular izquierda y reduce la probabilidad de insuficiencia cardíaca^{11,26}; además, también se reduce la susceptibilidad para presentar arritmias ventriculares^{36,45}. Los mecanismos por los cuales la AP ejerce este beneficio tan marcado son varios. En primer lugar, y probablemente el más importante, un fenómeno bioquímico bifásico denominado preacondicionamiento isquémico; en recientes investigaciones se implica la apertura transitoria de un poro de transición mitocondrial (mPTP) que podría tener como componente al canal de potasio ATP-asa dependiente⁴⁷. Un segundo mecanismo es el desarrollo de circulación colateral desde las zonas no isquémicas. En 2 de los estudios incluidos en el metaanálisis^{19,42} se analiza la presencia de circulación colateral según el método de Rentrop et al⁴⁸, sin que se encuentren diferencias significativas entre los 2 grupos. Es probable que un tiempo de evolución de angina previo al infarto tan corto como el definido como criterio de inclusión en este trabajo no permita el desarrollo de circulación colateral macroscópica. Sólo en 2 de los estudios analizados en este trabajo se incluye a pacientes con angina crónica^{44,46}, con un total de 284 pacientes (el 8% del total de pacientes incluidos), por lo que es posible que un desarrollo importante de circulación colateral no explique definitivamente los resultados del metaanálisis. En tercer lugar, se ha propuesto como mecanismo del beneficio de la AP una mejor y más estable perfusión con el tratamiento fibrinolítico³ o la angioplastia primaria^{4,5}. En este metaanálisis, la mayoría de los pacientes recibe un tratamiento revascularizador en la fase aguda del infarto (globalmente, el 82% de los pacientes incluidos), por lo que este mecanis-

mo puede ser importante al intentar explicar los hallazgos encontrados. Más aún si se tiene en cuenta que, en el análisis de sensibilidad, la asociación con la mortalidad parece ser más marcada si se incluyen sólo los estudios con un porcentaje de perfusión del 100%. En cuarto lugar, un posible mecanismo de beneficio de la AP podría ser la reducción del daño microvascular⁵ y del daño por perfusión⁴⁹, aunque estos puntos no han sido investigados en profundidad. En quinto lugar, se ha descrito, además, una asociación entre la recanalización espontánea de la arteria causante del infarto y la AP, que puede contribuir al beneficio clínico observado al inducir una perfusión más temprana⁵⁰. Por último, es posible que la asociación beneficiosa entre AP y mortalidad esté relacionada con un diferente tratamiento farmacológico entre los 2 grupos antes del inicio del infarto. Esta hipótesis tampoco ha sido adecuadamente investigada.

En el metaanálisis se ha incluido a pacientes diabéticos, tratados con intervencionismo percutáneo en la fase aguda, y a enfermos ancianos, con un estudio en el que únicamente se incluía a pacientes ≥ 65 años⁴⁶. En estos 3 grupos de pacientes se ha puesto en duda el beneficio de la AP^{25,41,42,51,52}. No se sabe si la reducción de la mortalidad es todavía superior en los pacientes que no pertenecen a estos grupos y sería deseable realizar análisis específicos posteriores para determinarlo. Esta consideración es muy importante a la hora de interpretar los resultados del trabajo, pues del total de pacientes, un 26% era diabético y un 54% (1.884 pacientes) fue tratado en la fase aguda con intervencionismo percutáneo (el 65% del total de pacientes con tratamiento reperfusor en la fase aguda). Por ello, la asociación de la AP con la mortalidad podría ser más intensa en el grupo de pacientes no diabéticos y tratados mediante fibrinólisis intravenosa. El beneficio clínico de la AP en pacientes con angioplastia primaria está en discusión^{9,25}, aunque se ha descrito una asociación entre presencia de AP y la probabilidad de recanalización epicárdica completa de la arteria causante del infarto durante el procedimiento⁴ (este hecho es importante si se tiene en cuenta que en 5 de los 6 estudios incluidos en el metaanálisis se utilizó este método de revascularización en la fase aguda). Sin embargo, el diseño de los estudios o el número de pacientes incluidos plantean dudas acerca de la validez de los resultados. Un estudio prospectivo de nuestro grupo realizado en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST sometidos en la fase aguda a tratamiento con angioplastia primaria muestra una reducción significativa del tamaño del infarto evaluado mediante gammagrafía con ^{99m}Tc-sestamibi si los pacientes presentan AP (datos aceptados para publicación). No es posible descartar, por tanto, que el beneficio de la presencia de AP se mantenga también en los pacientes que se tratan con angioplastia primaria.

A raíz de los resultados del trabajo se plantea la cuestión de si sería necesario realizar un trabajo prospectivo en el que se incluyera a un elevado número de pacientes para analizar la influencia de la AP en el pronóstico. Se conoce que la concordancia para la dirección del efecto entre el resultado de metaanálisis y el de estudios a gran escala para analizar un efecto similar y realizados con posterioridad al metaanálisis es de aproximadamente el 80%⁵³. Por lo tanto, es muy probable que la dirección de la asociación de la AP sea para reducción de la mortalidad, aun cuando solamente 1 estudio original sugiere una reducción significativa de ésta.

Limitaciones del estudio

Debe tenerse en cuenta, a la hora de interpretar los resultados, la posible presencia de un sesgo de publicación. La presencia del sesgo de publicación se ha intentado evitar realizando una revisión exhaustiva del tema y analizando la gráfica del embudo (*funnel plot*), en la que se encontró una asimetría en la distribución de los estudios. Sin embargo, su utilidad es probablemente limitada por el bajo número de estudios incluidos en el metaanálisis. El hecho de que sólo se incluyeran trabajos publicados ha podido inducir un sesgo de selección de estudios candidatos para ser incluidos. Es posible que haya información relevante no publicada en revistas científicas que no ha sido incluida en el trabajo.

La inclusión de estudios individuales con diferentes diseños y criterios de inclusión y exclusión hace que la muestra de trabajos sea en apariencia heterogénea. Sin embargo, no hemos detectado la presencia de heterogeneidad significativa y en el análisis de sensibilidad realizado encontramos en todos los casos una relación AP y mortalidad similar y en la misma dirección. Sin embargo, es necesario tener en cuenta, a la hora de interpretar los resultados, las diferentes características de los pacientes incluidos en los trabajos individuales; en 2 estudios^{43,46} se incluye a pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST y hay una importante variación en la utilización en la fase aguda de tratamiento reperfusor. Estos dos datos son importantes si tenemos en cuenta que el beneficio de la AP debería limitarse al grupo de pacientes en los que la isquemia prolongada es interrumpida con tratamiento revascularizador en la fase aguda. Aunque hubiera sido deseable estimar de manera cuantitativa la calidad de los estudios para su análisis posterior, esto no se ha realizado por el bajo número de trabajos finalmente incluidos.

CONCLUSIONES

La presencia de AP se asocia con una significativa reducción de la mortalidad intrahospitalaria. Los mecanismos causantes de esta asociación beneficiosa pueden ser varios. Sería deseable realizar un estudio a

gran escala en el que se analizase exactamente la magnitud de este beneficio y sus mecanismos fisiopatológicos, en especial en pacientes con tratamiento fibrinolítico o tratados con intervención coronaria percutánea primaria, pues son los que más parecen beneficiarse.

BIBLIOGRAFÍA

- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74:1124-36.
- Billinger M, Fleisch M, Eberli FR, Garachemani A, Meier B, Seiler C. Is the development of myocardial tolerance to repeated ischemia in humans due to preconditioning or to collateral recruitment? *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1027-35.
- Andreotti F, Pasceri V, Hackett DR, Davies GJ, Haider AW, Maseri A. Preinfarction angina as a predictor of more rapid coronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1996;334:7-12.
- Ishihara M, Sato H, Tateishi H, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, et al. Implications of prodromal angina pectoris in anterior wall acute myocardial infarction: acute angiographic findings and long-term prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:970-5.
- Colonna P, Cadeddu C, Montisci R, Ruscazio M, Selem AH, Chen L, et al. Reduced microvascular and myocardial damage in patients with acute myocardial infarction and preinfarction angina. *Am Heart J*. 2002;144:796-803.
- Iglesias-Garriz I, Corral F, Rodríguez MA, Garrote C, Montes M, Sevillano E. Pre-infarction angina elicits greater myocardial viability on reperfusion after myocardial infarction: a dobutamine stress echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1846-50.
- Iglesias-Garriz I, Rodríguez MA, Garrote C, Corral F, Pascual C. Effect of preexisting angina pectoris on left ventricular function following acute myocardial infarction treated with thrombolysis or coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 2002;90:781-3.
- Nakagawa Y, Ito H, Kitakaze M, Kusuoka H, Hori M, Kuzuya T, et al. Effect of angina pectoris on myocardial protection in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction: retrospective clinical evidence of «preconditioning». *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1076-83.
- Noda T, Minatoguchi S, Fujii K, Hori M, Ito T, Kanmatsuse K, et al. Evidence for the delayed effect in human ischemic preconditioning: prospective multicenter study for preconditioning in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1966-74.
- Muller DW, Topol EJ, Califf RM, Sigmond KN, Gorman L, George BS, et al. Relationship between antecedent angina pectoris and short-term prognosis after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *Am Heart J*. 1990;119:224-31.
- Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, Davis VG, Junio L, Matthews RV, et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? *Circulation*. 1995;91:37-45.
- Anzai T, Yoshikawa T, Asakura Y, Abe S, Meguro T, Akaishi M, et al. Effect on short-term prognosis and left ventricular function of angina pectoris prior to first Q-wave anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1994;74:755-9.
- Abete P, Ferrara N, Cacciatore F, Madrid A, Bianco S, Calabrese C, et al. Angina-induced protection against myocardial infarction in adult and elderly patients: a loss of preconditioning mechanism in the aging heart? *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:947-54.
- Pierard LA, Dubois C, Smeets JP, Boland J, Carlier J, Kulbertus HE. Prognostic significance of angina pectoris before first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1988;61:984-7.
- Behar S, Reicher-Reiss H, Abinader E, Agmon J, Friedman Y, Barzilai J, et al. The prognostic significance of angina pectoris

- preceding the occurrence of a first acute myocardial infarction in 4166 consecutive hospitalized patients. *Am Heart J.* 1992;123:1481-6.
16. Iglesias-Garriz I, Sastre M, Delgado S, Garrote C, Corral F, Montes M, et al. Influencia de la angina preinfarto en la mortalidad a medio plazo tras infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:1329-34.
 17. Ruocco NA Jr, Bergelson BA, Jacobs AK, Frederick MM, Faxon DP, Ryan TJ. Invasive versus conservative strategy after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in patients with antecedent angina. A report from Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase II (TIMI II). *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1445-51.
 18. Cupples LA, Gagnon DR, Wong ND, Ostfeld AM, Kannel WB. Preexisting cardiovascular conditions and long-term prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1993;125:863-72.
 19. Ishihara M, Sato H, Tateishi H, Kawagoe T, Shimatani Y, Ueda K, et al. Beneficial effect of prodromal angina pectoris is lost in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2000;139:881-8.
 20. Robins J, Greenland S, Breslow NE. A general estimator for the variance of the Mantel-Haenszel odds ratio. *Am J Epidemiol.* 1986;124:719-23.
 21. Mantel H, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst.* 1959;22:719-48.
 22. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7:177-88.
 23. Galbraith RF. A note on graphical presentation of estimated odds ratios from several clinical trials. *Stat Med.* 1988;7:889-94.
 24. Kobayashi Y, Miyazaki S, Miyao Y, Morii I, Matsumoto T, Daikoku S, et al. Effect on survival of previous angina pectoris after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1997;79:1534-8.
 25. Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Seidl K, Bossaller C, et al. Effect of preinfarction angina pectoris on outcome in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty (results from the Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol.* 2001;87:1-6.
 26. Jiménez-Navarro M, Gómez-Doblas JJ, Alonso-Briaies J, Hernández García JM, Gómez G, Alcántara AG, et al. Does angina the week before protect against first myocardial infarction in elderly patients? *Am J Cardiol.* 2001;87:11-5.
 27. Ottani F, Galvani M, Ferrini D, Sorbello F, Limonetti P, Pantoli D, et al. Prodromal angina limits infarct size. A role for ischemic preconditioning. *Circulation.* 1995;91:291-7.
 28. Shiraki H, Yoshikawa T, Anzai T, Negishi K, Takahashi T, Asakura Y, et al. Association between preinfarction angina and a lower risk of right ventricular infarction. *N Engl J Med.* 1998;338:941-7.
 29. Harper RW, Kennedy G, DeSanctis RW, Hutter AM Jr. The incidence and pattern of angina prior to acute myocardial infarction: a study of 577 cases. *Am Heart J.* 1979;97:178-83.
 30. Barbash GI, White HD, Modan M, Van de Werf F. Antecedent angina pectoris predicts worse outcome after myocardial infarction in patients receiving thrombolytic therapy: experience gleaned from the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:36-41.
 31. Anzai T, Yoshikawa T, Asakura Y, Abe S, Akaishi M, Mitamura H, et al. Preinfarction angina as a major predictor of left ventricular function and long-term prognosis after a first Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:319-27.
 32. Neskovic AN, Pavlovski K, Bojic D, Popovic Z, Otasevic P, Vlahovic A, et al. Preinfarction angina prevents left ventricular remodeling in patients treated with thrombolysis for myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2001;24:364-70.
 33. Liuzzo G, Baisucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Buffon A, Rebuzzi AG, et al. Enhanced inflammatory response in patients with preinfarction unstable angina. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1696-703.
 34. Gundersen T, Kjekshus J. The importance of pre- and postinfarction angina on timolol-related reduction in mortality and reinfarction. *Clin Cardiol.* 1985;8:87-92.
 35. Jiménez-Navarro M, Gómez-Doblas J, Gómez G, García AA, Hernández JM, Alonso BJ, et al. Influencia de la angina en la semana previa al primer infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:1161-6.
 36. Gheeraert PJ, Henriques JP, De Buyzere ML, De Pauw M, Taeymans Y, Zijlstra F. Preinfarction angina protects against out-of-hospital ventricular fibrillation in patients with acute occlusion of the left coronary artery. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1369-74.
 37. Kloner RA, Shook T, Antman EM, Cannon CP, Przyklenk K, Yoo K, et al. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome: an ancillary study in TIMI-9B. *Circulation.* 1998;97:1042-5.
 38. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nishioka K, et al. Effect of prodromal angina pectoris on altering the relation between time to reperfusion and outcomes after a first anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;91:128-32.
 39. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nishioka K, et al. Effect of acute hyperglycemia on the ischemic preconditioning effect of prodromal angina pectoris in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;92:288-91.
 40. Lamfers EJ, Hooghoudt TE, Hertzberger DP, Schut A, Stolwijk PW, Verheugt FW. Abortion of acute ST segment elevation myocardial infarction after reperfusion: incidence, patients' characteristics, and prognosis. *Heart.* 2003;89:496-501.
 41. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nishioka K, et al. Diabetes mellitus prevents ischemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1007-11.
 42. Tomoda H, Aoki N. Comparison of protective effects of preinfarction angina pectoris in acute myocardial infarction treated by thrombolysis versus by primary coronary angioplasty with stenting. *Am J Cardiol.* 1999;84:621-5.
 43. Kosuge M, Kimura K, Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Asada Y, et al. Effects of preinfarction angina pectoris on infarct size and in-hospital mortality after coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;92:840-3.
 44. Gorecki A, Chamiec T, Bednarz B, Maciejewski P, Lukaszewicz R, Ceremuzynski L. Is preinfarction angina associated with better outcome after myocardial infarction? *Kardiol Pol.* 2003;58:457-68.
 45. Tamura K, Tsuji H, Nishiue T, Tokunaga S, Iwasaka T. Association of preceding angina with in-hospital life-threatening ventricular tachyarrhythmias and late potentials in patients with a first acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1997;133:297-301.
 46. Abete P, Ferrara N, Cacciatore F, Sagnelli E, Manzi M, Carnovale V, et al. High level of physical activity preserves the cardioprotective effect of preinfarction angina in elderly patients. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1357-65.
 47. Hausenloy D, Wynne A, Duchon M, Yellon D. Transient mitochondrial permeability transition pore opening mediates preconditioning-induced protection. *Circulation.* 2004;109:1714-7.
 48. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:587-92.
 49. Takahashi T, Anzai T, Yoshikawa T, Maekawa Y, Asakura Y, Satoh T, et al. Effect of preinfarction angina pectoris on ST-segment resolution after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;90:465-9.
 50. Lee CW, Hong MK, Lee JH, Yang HS, Kim JJ, Park SW, et al. Determinants and prognostic significance of spontaneous coronary recanalization in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2001;87:951-4.
 51. Lee TM, Su SF, Chou TF, Lee YT, Tsai CH. Loss of preconditioning by attenuated activation of myocardial ATP-sensitive potassium channels in elderly patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation.* 2002;105:334-40.
 52. Tomai F, Danesi A, Ghini AS, Crea F, Perino M, Gasparone A, et al. Effects of K(ATP) channel blockade by glibenclamide on the warm-up phenomenon. *Eur Heart J.* 1999;20:196-202.
 53. LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med.* 1997;337:536-42.