

# Contribución de los distintos métodos diagnósticos a la estratificación del riesgo post-infarto de miocardio

Josep Lluís Mont Girbau

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**Universidad de Barcelona**

**Facultad de Medicina**

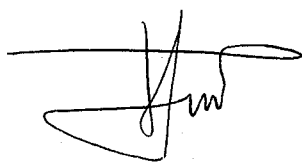
**CONTRIBUCION DE LOS DISTINTOS METODOS DIAGNOSTICOS A LA  
ESTRATIFICACION DEL RIESGO POST-INFARTO DE MIOCARDIO**

**Tesis realizada por:**

**Josep Lluís Mont Girbau**

**para optar al grado de**

**Doctor en Medicina y Cirugía**

A handwritten signature in black ink, consisting of a horizontal line followed by a stylized, cursive script that appears to be 'JLM'.

**A la Josefina**

**A la meva mare**

**INDICE**

	<u>Página</u>
<b><u>INTRODUCCION</u></b> .....	6
<b><u>REVISION DE LA BIBILIOGRAFIA</u></b>	
Epidemiología de la enfermedad coronaria.....	10
Pronóstico y evaluación del riesgo post-infarto.....	11
Factores demográficos e historia previa.....	13
Datos clínicos observados tras el infarto.....	13
Determinaciones bioquímicas.....	19
Valor pronóstico del electrocardiograma.....	20
Prueba de esfuerzo.....	22
Gammagrafía de esfuerzo con talio-201.....	26
Gammagrafía con talio-201 tras dipiridamol e.v....	32
Ecocardiograma.....	33
Ventriculografía isotópica de reposo.....	37
Ventriculografía isotópica de esfuerzo.....	39
Registro de Holter.....	41
Estudios electrofisiológicos tras el infarto.....	46
Cateterismo cardíaco.....	49
Comparación de métodos.....	50
<b><u>OBJETIVOS</u></b> .....	54
<b><u>MATERIAL Y METODOS</u></b>	
Protocolo de estudio	
Criterios de inclusión.....	57
Criterios de exclusión.....	57
Población estudiada.....	57
Evaluación clínica.....	59
Ecocardiograma.....	60
Registro de Holter.....	63
Ventriculografía isotópica.....	63
Cateterismo cardíaco.....	64
Prueba de esfuerzo y gammagrafía con talio-201...	65
Seguimiento.....	66
Registro de datos.....	67

Análisis estadístico	
Análisis univariado.....	72
Análisis de regresión logística.....	72
Curvas ROC.....	73
Punto de corte.....	74
<b><u>RESULTADOS</u></b>	
Hallazgos clínicos.....	76
Ecocardiograma.....	78
Ventriculografía isotópica.....	78
Registro de Holter.....	78
Cateterismo cardíaco.....	79
Prueba de esfuerzo y gammagrafía con talio.....	79
Evolución.....	80
Factores pronósticos de muerte	
Análisis univariado.....	83
Análisis de regresión logística.....	98
Factores pronósticos de eventos isquémicos no letales	
Análisis univariado.....	119
Análisis de regresión logística.....	120
<b><u>DISCUSION</u></b>	
Utilidad de la estratificación del riesgo.....	133
Predicción de muerte	
Variables clínicas.....	136
Pruebas no invasivas.....	137
Cateterismo cardíaco.....	145
Comparación de métodos.....	145
Predicción de eventos isquémicos no letales	
Variables clínicas.....	149
Pruebas no invasivas.....	151
Cateterismo cardíaco.....	153
Implicaciones clínicas.....	153
<b><u>RESUMEN Y CONCLUSIONES</u></b> .....	158
<b><u>BIBLIOGRAFIA</u></b> .....	162

**INTRODUCCION**

### Motivación personal

La enfermedad coronaria es una de las principales causas de muerte en las naciones desarrolladas y es el principal tema de investigación en el Servicio de Cardiología del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona desde la creación de la Unidad Coronaria en 1974. Este Servicio ha realizado importantes aportaciones al estudio de esta enfermedad, en especial el reconocimiento de la utilidad del cateterismo cardíaco en la estratificación del riesgo post-infarto (163). A lo largo de mi Residencia en Cardiología he tenido ocasión de participar en los diversos protocolos que se han llevado a cabo en el servicio y he podido seguir de cerca la rápida evolución de los métodos diagnósticos y terapéuticos en los últimos años con la introducción de los fármacos trombolíticos y la angioplastia coronaria entre otros. Sin embargo, a pesar de los grandes avances de la Cardiología en la última década seguimos sin poder contestar de forma satisfactoria a muchas preguntas que nos puede hacer un paciente tras sufrir un infarto de miocardio; por ejemplo: ¿Se puede hacer algo para evitar un nuevo infarto o la muerte?; ¿Es mejor someterme a una intervención de injerto aortocoronario?; ¿Es necesario que se me practique un cateterismo?. Podemos responder en parte a estas cuestiones pero quedan muchos aspectos por resolver y estos son los que nos han conducido a realizar el presente estudio con el ánimo de contribuir a aclarar alguno de ellos. Hay que tener en cuenta que en la mitad de los pacientes que superan la fase aguda del infarto la frecuencia de complicaciones es muy baja. Por lo tanto es de extrema importancia identificar correctamente los subgrupos de pacientes de bajo y alto riesgo para no realizar exploraciones costosas e innecesarias en los individuos de bajo riesgo y por otro lado, no dejar de tratar adecuadamente a los individuos de alto riesgo.



### Agradecimientos

La presente tesis se ha realizado bajo la dirección del Prof. Dr. G. Sanz Romero del Departamento de Medicina, Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria del Hospital Clínico y Provincial de la Universidad de Barcelona. Por su apoyo, ayuda constante e insistencia sin la cual no se hubiera realizado la presente tesis deseo expresarle mi agradecimiento. Asimismo deseo expresar mi gratitud al Prof.Dr. F. Navarro-López jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico y Provincial donde ha sido posible desarrollar el presente trabajo, así como a todos los miembros de dicho servicio (secretarias, enfermeras y médicos) que han participado activamente en el tratamiento, realización de exploraciones y seguimiento de estos enfermos, especialmente a la Dra Gloria Oller y al Dr Juan Sala. Finalmente debo agradecer la colaboración fundamental del Dr Tomás de Flores, Profesor del Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica de la Facultad de Medicina en el análisis estadístico así como las orientaciones y sugerencias del Dr. Joan Carles Reverter del Servicio de Hematología y del Dr. J. Sarmiento de la AVI del Hospital Clínico de Barcelona y del Dr. Eric Cobos del Departamento de Estadística de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona.

**REVISION DE LA BIBLIOGRAFIA**

## **EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD CORONARIA**

Desde que en 1912 J.B. HerrycK describió por primera vez el infarto agudo de miocardio (84) su diagnóstico ha sido cada vez más frecuente; en Estados Unidos cerca de 1 millón y medio de personas cada año sufren un infarto de miocardio y aproximadamente un cuarto de todas las muertes que se producen en aquel país son debidas a infarto (2). Afortunadamente en algunos países como los mismos E.E.U.U. se ha observado un descenso del 25% en la incidencia de infarto de miocardio en los últimos años(142).

El estudio prospectivo sobre la incidencia de cardiopatía coronaria realizado en la población de Manresa por el Servicio de Cardiología del Hospital de Sant Pau y el Centro de lucha contra las cardiopatías de Barcelona puso de manifiesto que la incidencia de cardiopatía coronaria en nuestro medio es similar a la media europea(188). En comparación con el estudio Seven Countries (97) la incidencia en el estudio de Manresa se sitúa en tercer lugar tras Finlandia y E.E.U.U. por delante de Holanda y de otros países mediterráneos lo que sugiere que la prevalencia de cardiopatía coronaria es también elevada en nuestro país.

El estudio de Framingham ha demostrado que entre los individuos libres de enfermedad coronaria al inicio del estudio el infarto de miocardio era la forma de presentación de la cardiopatía coronaria en aproximadamente el 50% de los casos y por tanto la manifestación inicial más frecuente (93).

## **PRONOSTICO Y EVALUACION DEL RIESGO POST-INFARTO**

El pronóstico inmediato y a largo plazo de los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio depende de diversos factores; los más importantes son el estado de la función ventricular, el grado de afectación de las arterias coronarias y la presencia de arritmias ventriculares (112, 135, 145, 182, 163); en definitiva está en relación con la cantidad de músculo cardíaco que ha sufrido daño, con el área de miocardio que se halla en riesgo de necrosis y con la existencia de un sustrato arritmógeno. A continuación analizaremos los distintos datos clínicos y los resultados de las diversas pruebas que se han implicado, en la literatura médica, en el pronóstico.

Tabla 1. Variables clínicas, radiológicas, de laboratorio y electrocardiográficas que se han relacionado con el pronóstico tras el infarto de miocardio.

---

Antecedentes:

Edad	EPOC
Sexo	Diabetes
Infarto previo	Tabaquismo
Angina previa	Hipertensión
Insuficiencia cardíaca	

Exploración física:

Frecuencia cardíaca	Hipoperfusión periférica
Presión sistólica	Shock
Frecuencia respiratoria	Ritmo de galope
Temperatura	Estertores
Hipertensión	Edema periférico
Hipotensión	

Radiología de torax:

Cardiomegalia	Congestión pulmonar
---------------	---------------------

Datos de laboratorio:

Recuento leucocitario	Creatinina
Nitrógeno ureico	Enzimas
Acido úrico	

Electrocardiograma:

Localización del infarto	Arritmias supraventriculares
Duración del QRS	Taquicardia sinusal
Depresión del ST	Arritmias ventriculares
Nº de ondas Q	
Transtornos de conducción	

---

Modificada de Gilpin EA.

## **FACTORES DEMOGRAFICOS E HISTORIA PREVIA**

La edad del paciente tiene una influencia significativa en el pronóstico post-infarto. El riesgo de mortalidad aumenta de forma exponencial tras los 55 años (171). Algunos autores han observado tras un infarto de miocardio peor pronóstico en las mujeres(5, 94, 138, 187); sin embargo estas diferencias han sido atribuidas por otros autores a la coexistencia de otras variables que inciden en el pronóstico(49).

La mortalidad es también mayor en los pacientes que se presentan con historia previa de infarto probablemente porque sufren un daño miocárdico más extenso según mostraron Norris y Peel(136). Por otra parte Vedin (196) comunicó una mortalidad al año del 8% en los pacientes sin infarto previo contra un 22% en los que si lo habían padecido. Otros autores han publicado resultados similares(123).

La presencia de angina previa es también un marcador de mal pronóstico como demostró Moss(122) en un estudio con un seguimiento de 3 años y Norris en otro con 6 años de seguimiento(135). Igualmente la presencia de diabetes o la historia de hipertensión son signos de peor pronóstico (79, 147, 175, 183).

## **DATOS CLINICOS OBSERVADOS TRAS EL INFARTO**

### Insuficiencia cardíaca:

La presencia de insuficiencia cardíaca tras el infarto tiene una influencia negativa en el pronóstico y refleja la extensión del area necrosada. Killip y Kimball(98) desarrollaron una clasificación de la insuficiencia cardíaca basada en la exploración clínica; la mortalidad del infarto durante la fase aguda oscilaba en esta

serie entre el 10% en los pacientes en clase I (sin signos de insuficiencia cardíaca) y el 80% en los enfermos en clase IV (shock cardiogénico). Norris(136) desarrolló índices pronósticos clínicos combinando datos de la historia, el electrocardiograma y los signos radiológicos que se correlacionaban bien con la mortalidad hospitalaria.

Los datos obtenidos mediante la medición de las presiones endocavitarias y del gasto cardíaco o añaden información pronóstica a los datos de la exploración física (62, 146, 156). Los pacientes con un índice cardíaco deprimido ( $<2.2\text{l/min/m}^2$ ) y una presión pulmonar elevada (18 mmHg) o presión arterial inferior a 100 mmHg de sistólica tienen un pronóstico peor. Forrester y cols. hallaron una mortalidad hospitalaria del 45% en los pacientes con un índice cardíaco inferior a  $2.2\text{l/min/m}^2$  y del 5% en los que lo tenían superior(62). Shell observó una mortalidad del 33% a los 30 días en los pacientes con una presión pulmonar enclavada superior a 18 mmHg y del 10% en los que era inferior a este valor. Forrester desarrolló una clasificación combina el índice cardíaco y la presión pulmonar enclavada y establece el riesgo de mortalidad en la fase aguda del infarto (tabla 2).

(Tabla 2)

Grupo	PCP>18 mmHg	IC<2.2L/min/m <sup>2</sup>	mortalidad %
I	NO	NO	3
II	SI	NO	9
III	NO	SI	23
IV	SI	SI	51

PCP = presión capilar pulmonar; IC = índice cardíaco.

### Angina post-infarto:

La angina post-infarto se define como aquella que aparece pasadas las primeras 24 horas del infarto y dentro del primer mes. El dolor puede acompañarse o no de cambios isquémicos en el ECG. La incidencia de angor post-infarto es de alrededor del 30% (4, 18, 20, 24, 27, 51, 58, 70, 108, 110, 114-116, 151, 180, 185, 203) dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados.

El significado pronóstico de la angina post-infarto ha sido analizado por diversos autores. En la tabla 3 se resumen los principales estudios sobre el tema.

En el estudio del MPIP (127) llevado a cabo entre 1979 y 1981 se detectó angina en el 33% de los pacientes antes del alta hospitalaria. La incidencia de reinfarto no fatal fue superior en los pacientes con angina que en los que no la presentaron (10 vs.4%), pero la mortalidad durante los 3 años posteriores no fue superior en el grupo con angina. Sin embargo Benhorim y cols. (6) revisaron los datos de este estudio posteriormente y vieron que si la angina era recurrente los pacientes tenían una mortalidad dos veces superior a la del resto (18 vs 7%), lo que pone en evidencia la importancia de los criterios diagnósticos utilizados. Hay que destacar que en este estudio no se exigía la presencia de cambios en el ECG como criterio diagnóstico de angina post-infarto. Figueras y cols. (58) no observaron un peor pronóstico en los pacientes que habían sufrido angina post-infarto, durante un seguimiento de 26 meses. Cabe señalar que los autores excluyeron de la muestra los infartos sin onda Q. Sanz y cols.(161) no hallaron diferencias significativas en el pronóstico de los enfermos con angina post-infarto respecto a los que no la presentaron pero en este estudio tampoco se exigía la presencia de cambios en el electrocardiograma como criterio de angor. Otros estudios sin embargo han señalado que la angina post-infarto tiene una influencia sobre el pronóstico tanto inmediato



como tardío; Chatuverdi y cols. (27) hallaron una mortalidad durante el primer año del 37% en los individuos con angina y del 7% en los que no la presentaron. En el estudio de Stenson (180) realizado en 1975, 7 de 9 pacientes con angina y elevación del ST tras el infarto sufrieron una extensión del mismo en comparación con 2 de 31 que no habían sufrido angor y elevación del segmento ST. En la serie publicada por Marmor y cols. (114) en la que se analizaban 200 pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio, los individuos con angina recurrente tenían una incidencia de reinfarto del 41% en comparación con el 6% de los que no la sufrieron. Un 21% de los pacientes estudiados por Baker y cols. (4) presentaron angina recurrente, el 50% de ellos sufrieron reinfarto de los cuales un 33% falleció. Sin embargo de los 56 pacientes sin angina post-infarto sólo 2 presentaron reinfarto y 1 murió.

En el estudio multicéntrico de prevención del reinfarto con diltiacem en pacientes con infarto sin ondas Q se vio que la extensión del infarto se acompañaba de una mayor mortalidad(70). Roca y cols. (151) hallaron una mortalidad del 12% en los pacientes con angina post-infarto. En una serie publicada por Taylor y cols. (182) la angina post-infarto fue un predictor independiente del pronóstico en el análisis multivariado junto con la hipertensión, la enfermedad de 3 vasos o el infarto previo. Hung y cols. (88) hallaron que la isquemia recurrente era predictiva de nuevos accidentes coronarios junto con la carga máxima en la prueba de esfuerzo y la disminución de la fracción de eyección al esfuerzo. Dwyer y cols. (51) hallaron que la angina tras el alta de la coronaria identificó a pacientes de alto riesgo de rehospitalización y reinfarto. En un estudio prospectivo llevado a cabo por Bosch y cols. (18) en 449 pacientes con infarto de miocardio que fueron sometidos a angiografía coronaria se objetivó una incidencia de angor postinfarto con cambios isquémicos en el ECG del 18%. La presencia de angor precoz tras el infarto fue

predictiva de extensión del infarto que tuvo lugar en el 28% de estos pacientes contra el 2% que no presentaban angor. El riesgo de reinfarto y muerte fue significativamente mayor en el seguimiento a 14 meses en los pacientes que presentaban angina post-infarto. Sin embargo los mismos autores han puesto de manifiesto que en los individuos con angina post-infarto sin cambios en el ECG el pronóstico era igual al de los pacientes sin angina(20).

Podemos concluir que pese algunos resultados contradictorios, la mayoría de estudios demuestran que la angina post-infarto se asocia a un pronóstico peor a corto y a largo plazo y que se presenta con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad de 3 vasos.

Tabla 3. Pronóstico de los pacientes con angina precoz tras infarto de miocardio modificada de Bosch).

Autor	año	pts con API	pts sin API	meses seg	muerte %	reinfarto %	cirugía %
Chatuverdi	1974	23	252	12	37 vs 7		
Sanz	1975	30	100	m=34	7 vs 7	7 vs 3	3 vs 3
Schuster	1981	70		6*	56	6	13
Figueras	1983	31		m=26	11	4	
Dwyer	1984	286	580	12	8.4 vs 7.1	10 vs 4	
Waters	1985	52	173	12	RR=3.4		
Roca	1987	43		12	14	14	50
Bosch	1987	79	370	m=14	17 vs 8	16 vs 12	39 vs 16

\* incluye fase hospitalaria; API: angina precoz postinfarto; m:media, RR:riesgo relativo.

## DETERMINACIONES BIOQUIMICAS

La determinación de la creatin-fosfocinasa (CPK) y su fracción MB, específica del músculo cardíaco, permiten una valoración cuantitativa del tamaño del infarto (150,172). Dado que el índice pronóstico más importante tras el infarto es la función ventricular que a su vez depende del tamaño del infarto este parámetro se ha utilizado en la evaluación del riesgo. La obtención de las muestras se debe realizar de forma seriada para obtener el perfil de liberación enzimático (102). Los pacientes con un pico de CPK mayor de 2000 UI muestran una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca y consecuentemente un peor pronóstico (102). El pronóstico a los 4 años tras el infarto se ha podido relacionar también con las curvas de tiempo-actividad de la CPK. Geltman (64) realizó un estudio en 173 pacientes con un primer infarto en el que demostró que el índice del tamaño del infarto valorado por este método fue mayor ( $46.5 \pm 5.8$  vs.  $21.4 \pm 1.4$ ) en los pacientes que fallecieron.

Se ha observado que la repermeabilización de la arteria coronaria bien sea espontánea o inducida por un agente trombolítico produce un pico más precoz de CPK por un fenómeno de lavado; y además el tamaño del infarto es generalmente menor en estos pacientes. Ong (139) dividió 52 pacientes con infarto con ondas Q en dos grupos de acuerdo con la velocidad de liberación: rápida o lenta ( $8.8 \pm 4.5$  vs.  $19 \pm 4.9$  horas), observando una mejoría de la fracción de eyección a lo largo del ingreso en los pacientes con una liberación rápida, lo que apoya que ésta es un marcador de reperfusión espontánea precoz que se acompaña de una reducción del tamaño del infarto.

## VALOR PRONOSTICO DEL ELECTROCARDIOGRAMA

El electrocardiograma practicado tras el infarto de miocardio añade información pronóstica a las características clínicas y enzimáticas antes reseñadas. Los pacientes con bloqueo aurículo-ventricular de 2º o 3º grado con trastornos de la conducción intraventricular de nueva aparición (bloqueo bifascicular o bloqueo de rama derecha) tienen peor pronóstico (31,126). El bloqueo de rama aparece en un 13% de los pacientes durante la fase aguda del infarto y este subgrupo de pacientes tiene una mortalidad del 28% (86). Probablemente el exceso de mortalidad se debe a que la aparición de estos trastornos de la conducción indican la existencia de un infarto más extenso. El mayor riesgo de muerte se mantiene durante el primer año de seguimiento (86,126).

La persistencia de la depresión del segmento ST en reposo es también un predictor de mayor mortalidad (35) y este hallazgo en el ECG previo al alta implica una mortalidad 4 veces superior durante el año siguiente (85). La depresión del segmento ST en derivaciones distintas a las que tienen ondas Q es también un signo de mal pronóstico. Así los pacientes con infartos inferiores que presentan depresión del ST en la cara anterior tienen un mayor índice de complicaciones en el seguimiento (54,66,124). No obstante se discute el valor de la depresión del segmento ST en cara anterior en este tipo de infarto. Algunos autores creen que se debe a la existencia de lesiones coronarias severas en la arteria descendente anterior, sin embargo la mayoría opinan que simplemente expresa la existencia de una necrosis inferior más extensa con mayor onda de lesión en la cara inferior. En una serie de 67 enfermos con infarto inferior analizada en nuestro servicio, Coll y cols. hallaron que los individuos con lesión subendocárdica anterior tenían infartos de mayor extensión (32).

La desaparición de las ondas Q del electrocardiograma en los meses siguientes al infarto se ha descrito como indicador de infartos de menor extensión. Así en un estudio realizado en nuestro servicio sobre una serie de 313 pacientes con infarto de miocardio, constatamos la desaparición de las ondas Q en 34. El pico de la CPK fue menor en estos pacientes y su fracción de eyección más elevada en comparación con aquellos con ondas Q (29).

Los pacientes con infarto sin onda Q en el ECG tienen durante su ingreso una mortalidad que es aproximadamente la mitad que la de los individuos con onda Q (89,115,131). Se trata de infartos de menor extensión y las arterias están ocluidas con menor frecuencia que en los infartos con onda Q; así pues sufren una menor incidencia de insuficiencia cardíaca y conservan una fracción de eyección mejor (46,131). Coll y cols.(30) en un estudio realizado en nuestro servicio incluyendo un total de 458 pacientes con infarto, hallaron una incidencia de infarto sin onda Q del 6%. Estos pacientes eran más jóvenes, la determinación pico de CPK fue inferior y su fracción de eyección fue superior a la de los infartos con ondas Q los que se halla en consonancia con los datos observados en la literatura (89,114,131). A pesar de el mejor pronóstico inicial de los infartos sin onda Q, alrededor de un 20% de estos pacientes desarrollan un infarto con ondas Q en los 3 meses siguientes (109) y alrededor de un 50% pueden sufrir angina inestable a lo largo del siguiente año (110). La historia natural del infarto sin ondas Q es distinta de la del infarto con ondas Q y la alta incidencia de nuevos accidentes coronarios en el seguimiento del primero, justifica en opinión de la mayoría de autores la práctica de una angiografía coronaria y procedimientos de revascularización si existe un territorio miocárdico en riesgo de isquemia.

Otra implicación pronóstica que se puede derivar del electrocardiograma es la estimación del tamaño del infarto y la función ventricular a partir de los datos del electrocardiograma. Selvester y cols. (169) desarrollaron una puntuación basada en la amplitud de las ondas Q y R del QRS. Palmeri y cols. (140) hallaron una correlación excelente ( $r=-0.88$ ) entre la puntuación del QRS y la fracción de eyección en un estudio realizado en 55 pacientes y otros autores han comunicado resultados parecidos(154,168). Sin embargo, posteriores intentos de utilizar este método no han conseguido reproducir esta correlación (31,123). En nuestro servicio calculamos la puntuación en una población de 224 infartos de miocardio que sobrevivieron a la fase aguda del infarto y encontramos una correlación muy discreta entre la puntuación del QRS y la fracción de eyección ( $r=-0.46$ ) (31). Por todo ello creemos que la utilidad de la puntuación del ECG en la valoración del tamaño del infarto es limitada .

## **PRUEBA DE ESFUERZO**

La capacidad de la prueba de esfuerzo para predecir nuevos accidentes coronarios en pacientes con angina estable ha sido ampliamente demostrada(23, 37, 52, 53) al igual que su utilidad en la detección de enfermedad coronaria difusa o de las lesiones del tronco común de la coronaria izquierda (28, 73, 74, 143, 206). Así se ha establecido que la depresión del segmento ST igual o mayor a 1.5 mm, una presión arterial máxima durante el esfuerzo menor de 130 mmHg, la aparición de arritmias ventriculares o la duración de la prueba, son variables que predicen un peor pronóstico.

Los primeros autores que contemplaron la realización de un programa de ejercicio bajo control del electrocardiograma en pacientes con infarto reciente fueron Cain y cols. (25) en 1961. Posteriormente Torkelson (190) en 1964 describió la respuesta al ejercicio de 10 pacientes a las 7 semanas del infarto. Kentala (96) estudió el valor pronóstico de la prueba de esfuerzo en un seguimiento de 6 años. Desde entonces se han realizado numerosos estudios en los que se ha practicado una prueba de esfuerzo post-infarto y se ha demostrado que se puede realizar con una morbilidad y mortalidad muy bajas. De una revisión de 22 estudios que comprendía 3300 pacientes se hallaron 5 casos de arritmias ventriculares y 2 fallecimientos (120). En algunos centros se ha realizado una prueba de esfuerzo a los 3 días del infarto en determinados grupos de pacientes (189). Los protocolos utilizados y el momento en el que debe practicar la prueba de esfuerzo son distintos según los centros. Algunos utilizan protocolos con cargas bajas que se limitan a una frecuencia cardíaca del 85% de la máxima o a 5 METS, otros realizan pruebas de esfuerzo limitadas por síntomas que son igualmente seguras.

A la hora de establecer el valor pronóstico de la prueba de esfuerzo se han analizado diversas variables que revisaremos a continuación:

#### Depresión del segmento ST

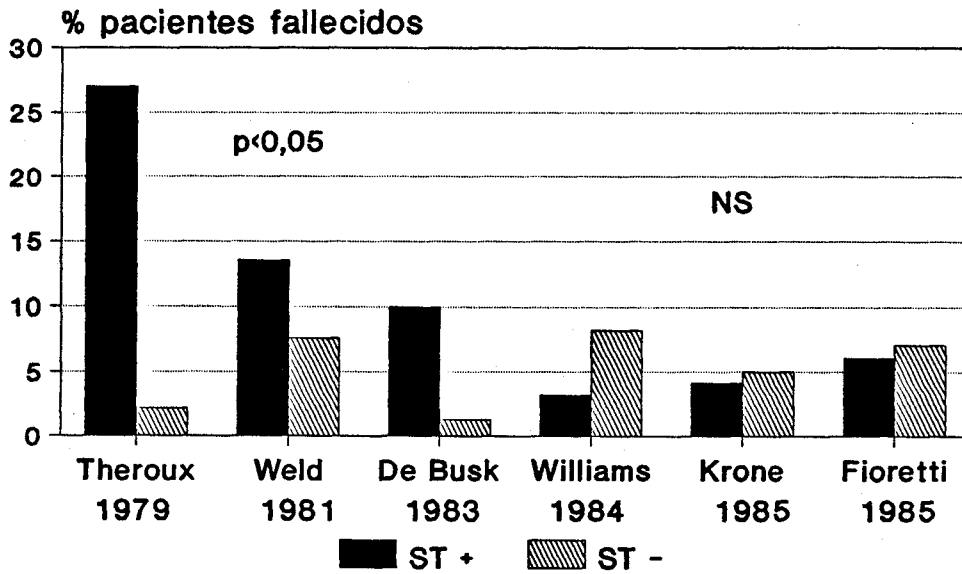
La utilidad de la depresión del segmento ST en la prueba de esfuerzo como marcador de mal pronóstico ha sido ampliamente estudiada y se han comunicado resultados contradictorios. Muchos estudios han descrito su utilidad pronóstica (38, 96, 99, 106, 111, 158, 174, 178, 179, 184, 198, 207) (Figura 1). Así en un estudio clásico llevado a cabo por Theroux y cols. (189) en el año 1979, demostraron una mortalidad superior en el primer año en aquellos pacientes que presentaron depresión del segmento ST durante la prueba de esfuerzo. El estudio se llevó a cabo en un grupo



de 210 pacientes y la prueba de esfuerzo se realizó a los 11 días del infarto y se limitó a una frecuencia cardíaca submáxima. También Smith y cols. (174) obtuvieron resultados similares, observando una mayor incidencia de muerte y reinfarto (30 vs 5%) en los pacientes con depresión del ST. Los trabajos realizados por el grupo de Stanford (158) han mostrado un peor pronóstico en los individuos con depresión del ST. En España Velasco y cols. (198) practicaron una prueba de esfuerzo con bicicleta ergométrica a 200 pacientes entre las 2 y 4 semanas del infarto. Aquellos individuos que presentaron angina, depresión del ST, respuesta anómala de la frecuencia cardíaca o de la presión arterial, tuvieron una mortalidad del 21,5% en comparación con el 4% de los que tuvieron una prueba de esfuerzo negativa. En otro estudio del mismo autor se realizó una prueba de esfuerzo limitada por síntomas a los 3-12 meses del infarto, observando una mortalidad del 20,5% en los individuos con depresión del segmento ST en comparación con el 9% en los que no la presentaron (197).

Otros autores no han conseguido establecer un relación entre la depresión del segmento ST en el ejercicio y la mortalidad (59, 88, 100, 179, 186, 207). Así por ejemplo Fioretti y cols. del Torax Center de Rotterdam (59) observaron que la respuesta tensional durante el ejercicio era la única variable con valor pronóstico y que el comportamiento del segmento ST carecía de él. Hay que señalar, no obstante, que la presencia de angina, depresión del ST y una respuesta tensional anómala aumentó la probabilidad de accidentes coronarios en comparación con una respuesta tensional anómala de forma aislada. De Feyter y cols. (42) hallaron una mortalidad superior en los pacientes con depresión del segmento ST pero la diferencia no alcanzó significación estadística (4.4% vs 2.3%).

## VALORACION DEL RIESGO POST IM PRUEBA DE ESFUERZO



(estudios > 200 pacientes)

Figura 1. Valor pronóstico de la depresión del segmento ST en la prueba de esfuerzo

### Angina

Diversos estudios han puesto de manifiesto también el valor pronóstico de la aparición de angina durante la prueba de esfuerzo. En el estudio de Theroux y cols. la angina durante la prueba de esfuerzo fue predictiva de angina post-infarto pero no de mortalidad (184). Williams y cols. (184) confirmaron este hecho y en el trabajo de Davison y DeBusK (38) la angina durante la prueba de esfuerzo fue predictora de la necesidad de cirugía de revascularización pero no de muerte o reinfarto. Sin embargo, otros autores si han observado una mayor incidencia de muerte y reinfarto en aquellos pacientes que presentaron angina durante la prueba de esfuerzo (179).

### Otras variables pronósticas derivadas de la prueba de esfuerzo.

Como ya se ha mencionado, la depresión de la función ventricular es un factor de mal pronóstico tras el infarto de miocardio; por lo tanto no es extraño que algunos datos obtenidos en la prueba de esfuerzo que se relacionan con ella tengan valor pronóstico. Así, diversos estudios han puesto de manifiesto que la incapacidad para realizar la prueba de esfuerzo es una de las variables con valor pronóstico independiente como mostraron Fioretti y cols. (59) Estos autores hallaron una supervivencia tan solo del 44% en los individuos en los que la prueba de esfuerzo estaba contraindicada por razones cardíacas, mientras que la supervivencia fue del 93% en los que la realizaron. Otros autores han confirmado estos hallazgos (85,186). Por otra parte, en el estudio de Fioretti y cols. (59) la variable con mayor capacidad para predecir la mortalidad entre los pacientes que realizaron la prueba de esfuerzo fue el grado de incremento de la presión arterial durante el ejercicio. Otros índices de mal pronóstico comunicados por diversos autores han sido la taquicardización, la duración del ejercicio, la aparición de arritmias ventriculares o la carga máxima alcanzada(54, 85, 100, 123, 158).

Diversos factores pueden explicar las discrepancias observadas en los diferentes distintos estudios en cuanto al valor pronóstico de las distintas variables, sobre todo de la depresión del segmento ST. Por un lado se han utilizado numerosos protocolos (Naughton, Bruce, etc.) e instrumental variable (cinta sin fin, bicicleta ergométrica); el momento de la realización de la prueba ha sido distinto y también los métodos de selección de pacientes y el tratamiento administrado. Según comenta Bosch en una revisión reciente (19) parece observarse una disminución del valor predictivo de la depresión del ST en los últimos años lo que según él, podría ser debido a una mejoría del tratamiento de la isquemia post-infarto con la utilización habitual de betabloqueantes, antagonistas del calcio o las técnicas de revascularización coronaria (cirugía o angioplastia). Estos tratamientos pueden alterar la historia natural de la enfermedad y hacer disminuir el valor pronóstico de la presencia de isquemia post-infarto en la prueba de esfuerzo.

Podemos concluir que la prueba de esfuerzo aporta una información importante para valorar el riesgo tras el infarto agudo de miocardio. La depresión del segmento ST durante el esfuerzo tiene valor pronóstico en muchos estudios a pesar de los resultados contradictorios, sin embargo, otras variables que se relacionan con la función ventricular son indicadores pronósticos más potentes.

### **GAMMAGRAFIA DE ESFUERZO CON TALIO-201**

El talio-201 es un isótopo radioactivo que es captado por las células miocárdicas normofuncionantes pero no por las células isquémicas. La obtención de una imagen gammagráfica durante el esfuerzo y su comparación con la obtenida posteriormente en reposo permite delimitar zonas de necrosis y zonas isquémicas al

esfuerzo que captan normalmente el trazador tras unas horas reposo (redistribución), lo que indica la existencia de isquemia reversible. Su utilización en la valoración del riesgo post-infarto puede identificar mejor a los pacientes con afectación de varios vasos y con zonas de miocardio susceptibles de padecer un reinfarto, sin embargo está en discusión su utilización sistemática dado su coste, por lo que es importante valorar hasta que punto puede ofrecer información pronóstica adicional a la obtenida por medios menos costosos.

Turner y cols. (191) realizaron una gammagrafía de esfuerzo con talio-201 a 32 pacientes antes del alta tras un infarto y observaron que la presencia de redistribución fue más útil que los cambios en el ST durante el esfuerzo para identificar afectación de varios vasos coronarios. Su utilidad, así como la de la prueba de esfuerzo simple, fue mucho más limitada en los individuos con infarto anterior. Gibson y cols. (69) realizaron un estudio con talio-201 en 42 pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio y a quienes practicaron también angiografía coronaria. La presencia de múltiples defectos de captación en la gammagrafía identificó al 88% de los pacientes con enfermedad multivaso, mientras que la depresión del segmento ST tan sólo identificó al 45%. Este mismo autor también describió que los pacientes que presentaban captación pulmonar del isótopo sufrían infartos más extensos. Otros autores han confirmado que la gammagrafía con talio al esfuerzo es útil en la identificación de los pacientes con enfermedad multivaso en el infarto inferior, pero que su utilidad es menor en los que sufren infarto anterior (50, 149, 165, 191, 193, 201).

Abraham y cols. (1) realizaron una prueba de esfuerzo y una gammagrafía con talio a 103 pacientes a los 24 días de un infarto no complicado y un cateterismo cardíaco. La sensibilidad, especificidad y valor predictivo para identificar a los

pacientes con enfermedad multivaso fue del 64%, 77%, y 64% para la depresión del ST en la prueba de esfuerzo, del 64%, 88% y 80% para la presencia de un defecto de captación a distancia del infarto en la gammagrafía con talio y del 42%, 96% y 88% para la combinación de las dos pruebas. El autor concluye que esta combinación tras un infarto no complicado permite distinguir los pacientes con afectación de varios vasos coronarios. En un estudio realizado en nuestro servicio por Roig y cols. (152) se practicó una coronariografía y una prueba de esfuerzo con talio a 32 pacientes dentro de los 30 días siguientes a un infarto. Se diagnosticó de probable afección de dos o tres vasos coronarios si se observaban defectos de perfusión en al menos dos segmentos correspondientes a territorios vasculares diferentes y se utilizaron un método visual y uno semicuantitativo. Se detectó lesión de dos o tres vasos con el método visual en el 53% de los pacientes afectados y en el 66% mediante el método semicuantitativo. Los autores concluyeron que la gammagrafía con talio tras el infarto tenía una sensibilidad relativamente baja para la detección de la enfermedad multivaso.

Existen pocos estudios que investiguen el valor pronóstico de la gammagrafía de esfuerzo con talio (Tabla 4). Brown y cols. (22) compararon esta técnica con la fracción de eyección estudiada por angiografía y con el número de vasos determinado a través de coronariografía, en un grupo de 138 pacientes con cardiopatía isquémica. En el análisis multivariado, la función ventricular en reposo fue el único predictor de nuevos accidentes coronarios. Si se excluían del análisis los datos obtenidos de la angiografía, el número de defectos de captación persistentes y la captación pulmonar del talio fueron las variables predictivas, que de hecho expresan indirectamente la función ventricular. Gibson y cols. (68) en una serie de 140 pacientes hallaron que la presencia de múltiples defectos de captación, redistribución o captación pulmonar se

asociaba con una mayor frecuencia de accidentes coronarios(muerte y reinfarto) en el seguimiento (94% vs 49%  $p<0.001$ ). Sin embargo a pesar de la alta sensibilidad de estos hallazgos (94%), la especificidad fue baja (51%). Wilson y cols. (210) han publicado recientemente un estudio en 97 pacientes con enfermedad de un solo vaso e infarto de miocardio. El número de segmentos con redistribución y el porcentaje de pacientes con redistribución en la zona del infarto fue significativamente más alto entre los individuos que sufrieron nuevos accidentes isquémicos, mientras que no se observaron diferencias en la presencia de angina o depresión del ST entre ambos grupos. Sin embargo, en un estudio llevado a cabo por Hung y cols. en 117 pacientes (88), la presencia de redistribución o defectos de captación a distancia de la zona del infarto no fue predictiva de nuevos accidentes coronarios, tan sólo una puntuación obtenida analizando la redistribución los defectos de captación persistentes fue significativamente más alta en el grupo de individuos con reinfarto o muerte. Abraham y cols. (1) en 103 pacientes no hallaron tampoco diferencias en la presencia de defectos de captación a distancia, o redistribución entre los pacientes con nuevos accidentes (muerte, infarto, angina inestable)

La exclusión en algunos de estos estudios de los pacientes que sufrieron complicaciones en el primer mes, así como la exclusión de los pacientes que eran sometidos a tratamiento quirúrgico y la valoración de distintos eventos pueden explicar las discrepancias observadas. Es posible que el número de defectos de captación persistentes sea marcador de mortalidad por su relación con la extensión de miocardio dañado, mientras que la presencia de redistribución lo sea de isquemia post-infarto; el análisis combinado de estos accidentes puede enmascarar el resultado. También hay que tener en cuenta que en las distintas series se han valorado parámetros distintos; así mientras en unas se utilizan parámetros semicuantitativos en

otras se valora la presencia o ausencia de redistribución de forma cualitativa. Por otro lado la utilidad para la detección de enfermedad multivaso en los individuos con infarto inferior queda plenamente demostrada. Son necesarios estudios prospectivos con un mayor número de pacientes, comparando diversas técnicas, que permitan determinar la información pronóstica adicional que proporciona la gammagrafía de esfuerzo con talio.



Tabla 4. Pronóstico de los pacientes post-infarto. Parámetros de la gammagrafía de esfuerzo con talio-201.

Autor	Pacientes	Eventos	Parámetros valorados en la gammagrafía		
Brown (1982)	38	IM Muerte	nº de segmentos con RED (NS)	nº de defectos persistentes*	CAP PULM *
Gibson (1983)	140	Ang, IM Muerte	RED, defectos a DIST o CAP PULM 94% vs 49% **		
Hung (1984)	117	IM, Muerte	punt. de defectos persistentes 379±290 vs 232±226*	punt. de RED 151±95 vs 81±71**	RED 63% vs 57% NS
Abraham (1986)	103	IM, Ang Muerte Revasc	defecto a DIST \$ 0.79 vs 0.88 NS \$\$ 1.8 NS	RED 0.87 vs 0.71 NS 1.1 NS	RED a DIST 0.80 vs 0.89 NS 1.4 NS
Wilson (1988)	97	IM, Ang	nº de segmentos con RED 1±1 vs 0.5±0.8 **		RED en la zona del IM 61% vs 39% *

Ang = angina; CAP PULM = captación pulmonar del talio; DIST = a distancia;  
 IM = Infarto de miocardio; NS = Diferencia no significativa; punt = puntuación;  
 RED = redistribución del talio; Revasc = Revascularización;  
 \$ = Probabilidad de supervivencia; \$\$ = Riesgo relativo; \* = p<0.05; \*\* = p<0.01

## **GAMMAGRAFIA CON TALIO TRAS DIPIRIDAMOL E.V.**

Recientemente se está investigando en pacientes con infarto el papel pronóstico de la gammagrafía con talio-201 obtenida tras la administración endovenosa de dipiridamol. La inyección del fármaco induce una vasodilatación de la microcirculación, taquicardia y discreta hipotensión, lo que contribuye a provocar isquemia en las zonas irrigadas por colaterales o por arterias severamente estenosadas, probablemente por un fenómeno de robo coronario. Leppo y cols. (104) estudiaron 55 pacientes 2 días antes del alta. Durante el dipiridamol, ocho individuos sufrieron angina y 7 depresión del ST. El 65% mostraron redistribución en la gammagrafía con talio tardía. En el seguimiento se contabilizaron 8 pacientes fallecidos y 4 reinfaros no fatales. En el análisis multivariado, la presencia de redistribución en la gammagrafía con talio fue la única variable predictiva en la regresión logística. A pesar del pequeño número de pacientes analizados en esta serie, este procedimiento puede ser de utilidad en el establecimiento del pronóstico post-infarto.

## ECOCARDIOGRAMA

El ecocardiograma bidimensional realizado en los primeros días de la convalecencia de un infarto se ha revelado como una técnica eficaz para detectar complicaciones agudas como la insuficiencia mitral por disfunción o rotura del músculo papilar, la presencia de trombos intraventriculares, el derrame pericárdico o las roturas subagudas. Por otra parte la capacidad de valorar la función ventricular a través del ecocardiograma ofrece la posibilidad de estudiar el pronóstico y establecer grupos de alto riesgo susceptibles de exploraciones invasivas.

La valoración de la función ventricular se ha realizado en algunos estudios por medio de una puntuación obtenida al considerar la motilidad de los 11 segmentos en que se divide el ventrículo izquierdo. A cada uno de estos se le asigna un valor según sean hipocinéticos, acinéticos o discinéticos; la suma de estos valores dividida por el número de segmentos permite obtener esta puntuación (figura 4).

Gibson y cols. (65) practicaron un ecocardiograma bidimensional a 75 pacientes consecutivos con infarto agudo y valoraron la función ventricular a través del método de puntuación descrito anteriormente. Con el fin de conocer si la puntuación del ECO era capaz de predecir la insuficiencia ventricular izquierda durante el ingreso, se incluyeron en un análisis discriminante las siguientes variables: Infarto previo, índice de Norris, Clase de Killip al ingreso, presión sistólica, signos de congestión en la RX de torax, localización del infarto, CPK y la puntuación del ecocardiograma. Esta última junto a la clase de Killip fueron las únicas variables con valor predictivo independiente, obteniéndose una clasificación correcta en el 91% de los casos. Estos autores también valoraron el significado de las alteraciones de la motilidad segmentaria en zonas distintas al infarto, hecho que se asoció a una mayor

mortalidad y mayor prevalencia de shock cardiogénico, reinfarto y angina. En el 93% de los 26 pacientes en los que se pudo relacionar el ECO con la coronariografía, la presencia de una zona de asinergia a distancia del infarto se correlacionó con afectación coronaria de más de un vaso.

Heger y cols. (82) demostraron el valor del ecocardiograma en la predicción del deterioro hemodinámico posterior. Otros autores han establecido la utilidad del ECO en la valoración del pronóstico (Tabla 5); así, Nishimura y cols. (134) practicaron un ecocardiograma a 46 pacientes que sobrevivieron al infarto de miocardio y calcularon una puntuación de la motilidad segmentaria. Diecisiete individuos sufrieron complicaciones cardíacas durante el seguimiento (muerte, reinfarto, insuficiencia cardíaca o angina clase III-IV). Los pacientes que sufrieron complicaciones, tuvieron una puntuación más elevada. Bhatnagar y cols. (10) practicaron ECO bidimensional a 47 pacientes antes del alta hospitalaria. Durante el seguimiento, 17 de ellos sufrieron nuevos accidentes coronarios (angina, infarto o muerte); la puntuación de la motilidad segmentaria fue también más elevada en los que sufrieron complicaciones. El análisis discriminante y la regresión logística escogieron la puntuación de la motilidad segmentaria y la clase de Killip como las dos variables más predictivas de nuevos accidentes coronarios entre otras variables como edad, localización del infarto y CPK. Van Reet y cols. (194) compararon la fracción de eyección determinada por ECO con la obtenida por medio de una ventriculografía isotópica en 95 pacientes, obtenida a las 48 horas y a los 10 días del infarto. Se observó una buena correlación entre ambos métodos de cálculo de la fracción de eyección ( $r=0.82$ ), y no se observaron diferencias entre la medición realizada en fase aguda y la practicada a los 10 días. No hubo mortalidad hospitalaria en los pacientes con una fracción de eyección superior al 40%. También la puntuación de la motilidad

segmentaria por ECO fue predictiva de mortalidad. La mortalidad a un año (17%) fue inferior en los individuos con FE superior a 49% y peor en los que tenían una FE inferior a 36% o una puntuación por debajo de 0,51. Según este autor, la ventriculografía isotópica y el ecocardiograma tienen una eficacia comparable en el estudio de la fracción de eyección y de la motilidad segmentaria en el infarto anterior. El ECO fue más sensible en la detección de anomalías de la contractilidad de la pared inferoposterior. Shiina y cols. (173) en la Mayo Clinic compararon la puntuación de la motilidad segmentaria obtenida por ECO y la obtenida por angiografía en 50 pacientes; observando una buena correlación entre ambos métodos. La supervivencia a 3 años fue significativamente menor en los individuos con una puntuación de 2,5 o mayor. Este estudio sugiere que se dispone de un método no invasivo y relativamente barato para obtener información pronóstica tras el infarto.

Kan y cols. (92) realizaron un ecocardiograma bidimensional durante las 12 primeras horas del ingreso a 370 pacientes y en 345 (93%) el registro fue de suficiente calidad para evaluar la puntuación de la contractilidad. Se observó que los pacientes fallecidos desde el ingreso hasta el año de seguimiento tenían una puntuación de la contractilidad significativamente más alta indicando un mayor grado de disfunción ventricular. Tomando como punto de corte una puntuación de 10 se podía predecir la muerte durante el ingreso o seguimiento con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 86%. El valor predictivo positivo era del 61% y el negativo del 97%.

De la revisión de la literatura se desprende pues que existen pocos estudios que establezcan el valor pronóstico de la puntuación de la contractilidad o de la fracción de eyección medida por ECO y la mayoría involucran un número relativamente bajo de pacientes. Además los eventos valorados y el período de

seguimiento son distintos en los diversos trabajos. Por otro lado no existen análisis comparativos con otras técnicas que permitan establecer definitivamente su utilidad .

Recientemente se ha utilizado el ecocardiograma de esfuerzo con la esperanza de que mejore el valor pronóstico del ECO realizado en reposo. Ryan y cols. (157) practicaron un ECO pre y post esfuerzo a 40 pacientes post-infarto y comparando el valor de estos con el de la prueba de esfuerzo para determinar el pronóstico. La prueba de esfuerzo fue negativa en 13 de 20 pacientes con buena evolución (especificidad del 65%) y positiva en 11 de 20 con mala evolución (muerte, reinfarto, angina inestable o cirugía), (sensibilidad del 55%). El ECO de esfuerzo no detectó empeoramiento de la motilidad segmentaria en 19 de 20 pacientes con buena evolución (especificidad del 95%) y detectó un empeoramiento en 16 de 20 con mala evolución clínica (sensibilidad del 80%). Según este estudio el ECO de esfuerzo es más sensible y específico que la prueba de esfuerzo en la predicción de nuevos accidentes coronarios, sin embargo, no existen estudios con un número suficiente de pacientes que permitan extraer conclusiones definitivas sobre la utilidad del ecocardiograma de esfuerzo en la valoración del pronóstico tras el infarto de miocardio.

Tabla 5. Valor pronóstico del ecocardiograma en los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio.

Autor	Pacientes	Eventos	Puntuación de contractilidad	Fracción de eyección
Nishimura (1984)	46	Muerte, IM, Ang, IC	2.2±0.4 vs 1.7±0.5 **	
Van Reet (1984)	95	Muerte hospitalaria Muerte seguimiento	Puntuación < 0.5 40% vs 2% ** 36% vs 13% *	FE < 35% 37% vs 2% ** 36% vs 8% **
Bhatnagar (1984)	47	Angina, IM, muerte	9.2±0.9 vs 3.7±0.4 **	
Shiina (1986)	50	Muerte	Puntuación > 2.5 33% vs 0% *	
Kan (1986)	346	Muerte	16±5.9 vs 6±3.9 **	

Ang = angina; IC = insuficiencia cardíaca; IM = infarto de miocardio  
\* = p<0.05; \*\* = p<0.01.

## VENTRICULOGRAFIA ISOTOPICA DE REPOSO

La severidad de la disfunción ventricular es el índice pronóstico más importante tras el infarto (85, 123, 163). La fracción de eyección en reposo medida a través de la ventriculografía con tecnecio es un método no invasivo muy difundido para la valoración de la función ventricular (164). Los datos aportados por el "Multicenter Post-Infarction Research Group" (127) en el que se practicó ventriculografía isotópica a 799 pacientes, ponen de manifiesto que la mortalidad aumenta exponencialmente cuando la fracción de eyección disminuye por debajo del 40%. Los pacientes con fracción de eyección inferior al 20% tenían una mortalidad de alrededor del 50%. El análisis multivariado de Cox identificó la fracción de eyección menor del 40% y la presencia de estertores en el tercio superior de los campos pulmonares durante la estancia en la unidad coronaria como los dos factores de riesgo más importantes. Dwyer y cols. (51) hallaron que una fracción de eyección inferior al 40% era un predictor independiente de rehospitalización por angina, insuficiencia cardíaca, arritmias o cirugía de revascularización. Sin embargo hay que considerar que a pesar de la buena sensibilidad de la fracción de eyección en la predicción de la mortalidad, un gran porcentaje de pacientes con fracción de eyección deprimida, sobreviven en el seguimiento por lo que el valor predictivo de mortalidad es bajo (78). Utilizando otras variables indicativas de insuficiencia cardíaca durante el ingreso se puede mejorar la capacidad de predicción de nuevos accidentes coronarios. Greenberg y cols. (78) pusieron de manifiesto que la presencia de estertores pulmonares en la fase aguda tiene una implicación pronóstica distinta que la presencia de una fracción de eyección deprimida y que probablemente esta relacionada con una disminución de la distensibilidad del ventrículo izquierdo de origen isquémico. De acuerdo con esta



teoría, Warnowitz y cols.(200) identificaron retrospectivamente 39 pacientes consecutivos que sufrieron edema pulmonar en la fase aguda del infarto. separandoles en dos grupos según su fracción de eyección fuese superior o inferior al 45%. Durante los 9 meses de seguimiento no se objetivaron diferencias en cuanto a la mortalidad o a la recurrencia de angina, reinfarto y edema pulmonar entre ambos grupos. De esta forma los pacientes con edema agudo de pulmón en la fase aguda del infarto forman un subgrupo de alto riesgo a pesar de tener una fracción de eyección normal en reposo. Nicod y cols. (133) han comunicado recientemente resultados parecidos en un estudio realizado en 972 pacientes en el que se demuestra que la presencia de signos clínicos o radiológicos de insuficiencia cardíaca durante la fase aguda del infarto es un predictor independiente del riesgo y su presencia aumenta de manera significativa el riesgo de mortalidad al año tanto en los pacientes con depresión de la fracción de eyección como en los que la tienen normal.

Otros autores han intentado identificar dentro de los individuos que presentan una fracción de eyección deprimida subgrupos de mayor riesgo. Schulze y cols. (165) observaron una supervivencia del 100% al año en los individuos con fracción de eyección superior al 40% y del 65% en aquellos con FE < 40%. Estos últimos se podían estratificar en grupos de distinto riesgo según la presencia de arritmias ventriculares; así, todos los pacientes que fallecieron habían presentado arritmias ventriculares graves en el ECG de Holter. La relación inversa ha sido también demostrada, de tal forma que los pacientes con fracción de eyección deprimida constituyen un grupo de alto riesgo de padecer arritmias y muerte súbita. Gomes y cols. (75) estudiaron 102 pacientes tras el infarto; en este estudio, la FE fue el factor predictivo más importante de la taquicardia ventricular o muerte súbita. En un seguimiento de un año, el 24% de los individuos con fracción de eyección disminuida

tuvieron algún accidente arrítmico, comparado con el 6% de los pacientes con fracción de eyección normal ( $p=0,001$ ). Kuchan y cols. (101) obtuvieron resultados similares en 210 individuos.

Podemos concluir que aunque la fracción de eyección obtenida mediante la ventriculografía isotópica es un método relativamente económico y asequible para la valoración del riesgo post-infarto, es probablemente necesario intentar definir subgrupos de mayor riesgo dentro de los individuos con fracción de eyección deprimida. Esto se puede lograr con la combinación de otras técnicas, sin embargo no está definido cual es el esquema a seguir.

## **VENTRICULOGRAFIA DE ESFUERZO**

Diversos estudios han puesto de manifiesto la utilidad de la ventriculografía de esfuerzo en la definición del pronóstico post-infarto (17, 33, 121). La ausencia del aumento normal de la FE durante el esfuerzo, su disminución o la presencia de nuevas anomalías de la contractilidad segmentaria son índices de mala función ventricular o isquemia.

Borer y cols. (17) que practicaron la ventriculografía de esfuerzo a 45 pacientes que habían sufrido un infarto, no pudieron demostrar su valor predictivo de la mortalidad durante un año de seguimiento. Sin embargo hay que señalar que la población estudiada tenía una FE basal baja que condicionaba un mal pronóstico, por lo que posiblemente la FE de esfuerzo no añadió nueva información en estos pacientes.

Otros autores en cambio han demostrado que el resultado de la ventriculografía de esfuerzo podía predecir complicaciones en el seguimiento. Morris

y cols. (121) practicaron una ventriculografía de esfuerzo a 102 pacientes a las 3 y 8 semanas tras el infarto con un seguimiento de 1 año. La fracción de eyección en reposo fue la variable con mayor poder predictivo de la mortalidad durante el primer año; por su parte, los cambios de la fracción de eyección durante el esfuerzo no predijeron la mortalidad pero si la combinación de varios accidentes coronarios, incluyendo la muerte, el reinfarto y la rehospitalización por angina o cirugía. Corbett y cols.(33) estudiaron 61 pacientes con un seguimiento de 10 meses; aquellos que presentaron accidentes coronarios mayores, tenían una reducción significativa de la FE durante el máximo ejercicio (44% en reposo contra 37% al esfuerzo), comparado con un aumento observado en los pacientes sin nuevos accidentes coronarios (66% vs 76% al esfuerzo).

Nicod y cols. (132) compararon el valor pronóstico de la ventriculografía de esfuerzo con la coronariografía en 44 pacientes. En los individuos con enfermedad de 3 vasos ambas pruebas tenían el mismo valor predictivo pero la ventriculografía de esfuerzo guardaba una mejor correlación con la aparición de accidentes coronarios en los enfermos con afectación de un solo vaso. Wasserman y cols. (201) estudiaron la posibilidad de detectar la afectación difusa (más de un vaso coronario) a través de la ventriculografía de esfuerzo en 74 pacientes. En los enfermos con infarto anterior no se observaron diferencias entre aquellos con enfermedad de uno o varios vasos con respecto a la FE de reposo, de esfuerzo o a su incremento durante el ejercicio. En los individuos con infarto inferior no se observó diferencia en la FE de reposo, pero esta fue significativamente mayor durante el esfuerzo en los individuos con enfermedad de un vaso ( $57 \pm 3\%$  vs  $45 \pm 2\%$ ). Al mismo tiempo el 64% de los enfermos con afectación difusa sufren una disminución de la FE al esfuerzo en comparación con sólo el 7.7% de los enfermos con afectación de 1 vaso ( $p < 0,001$ ). Al mismo tiempo se observó la

aparición de nuevas anormalidades en la contractilidad segmentaria durante el esfuerzo en 8 pacientes con infarto anterior y 11 con infarto inferior, todos con enfermedad de varios vasos. La sensibilidad y especificidad en la predicción de enfermedad difusa utilizando como criterio la aparición de una nueva anomalía de la contractilidad segmentaria o la disminución de la FE al esfuerzo fue del 80 y 92% para infarto inferior y del 69 y 40% en el infarto anterior. Este estudio pone de manifiesto la utilidad de la fracción de eyección durante el esfuerzo en la detección de la enfermedad de varios vasos en los pacientes con infarto inferior y constata las limitaciones existentes en el infarto anterior, como ocurre en otras pruebas como la prueba de ergometría o la gammagrafía con talio al esfuerzo.

## **REGISTRO DE HOLTER**

La práctica de un electrocardiogram de Holter durante la hospitalización tardía tras el infarto de miocardio permite la detección de arritmias ventriculares que pueden tener importancia pronóstica como analizaremos a continuación. Además pueden detectar episodios de isquemia silente es decir de elevación o depresión del segmento ST sin dolor anginoso.

### Isquemia silente

La detección de isquemia silente en el electrocardiograma de esfuerzo es un hecho frecuente y bien estudiado; recientemente ha cobrado interés la detección de isquemia silente mediante la electrocardiografía de Holter. Diversos estudios han mostrado que aproximadamente las dos terceras partes de los episodios isquémicos ocurren sin síntomas y tiene un comportamiento eléctrico, hemodinámico y metabólico igual al de la isquemia sintomática.

En los pacientes con angina inestable se ha demostrado que los individuos que sufrían episodios de isquemia silente tenían un peor pronóstico en comparación con aquellos que no la presentaban. Sin embargo no existen estudios específicamente diseñados para establecer el valor pronóstico de la isquemia silente tras el infarto de miocardio. Gottlieb y cols. (76) hallaron una mortalidad del 30% en los pacientes que habían presentado isquemia silente frente al 11% en los pacientes sin isquemia; sin embargo no se trataba de un estudio específicamente diseñado para poner de manifiesto la isquemia silente, sino para valorar la eficacia de la aprindina en la prevención de la muerte súbita. Serán necesarios nuevos estudios para establecer definitivamente el valor de la presencia de isquemia silente tras el infarto, sin embargo la evidencia acumulada sugiere que puede tener el mismo significado que la isquemia sintomática.

### Arritmias ventriculares

La presencia de extrasistolia ventricular frecuente tras el infarto de miocardio es un índice de mal pronóstico. Bigger y cols. (11) han demostrado que la curva de relación entre mortalidad y extrasistolia ventricular tiene una pendiente máxima a partir de 1 extrasístole ventricular por hora, llegando a la máxima mortalidad a partir

de 10 EV por hora (figura 2). Así, por debajo de 1 EV/hora la mortalidad a 2 años es de alrededor del 5% mientras que para 10 EV/hora asciende al 20%. Por encima de 10 EV la mortalidad sufre un incremento insignificante.

Además del número de extrasístoles, se han estudiado y propugnado otros signos de gravedad. Bigger ha puesto de manifiesto la importancia de las arritmias ventriculares repetitivas (parejas o salvos de extrasístoles ventriculares) en la predicción de la mortalidad. Así un análisis multivariado mostró que las formas repetitivas tenían importancia pronóstica independientemente de la frecuencia de la extrasistolia ventricular (11, 12).

A pesar de los trabajos antes mencionados, existen dudas sobre si la extrasistolia ventricular frecuente es un factor de riesgo independiente o si por el contrario refleja simplemente la existencia de una mala función ventricular. Dos estudios multicéntricos recientes han aportado pruebas de que la presencia de arritmias ventriculares potencialmente malignas son indicadores independientes de la mortalidad tras el infarto (tabla 6); El "Multicenter Post Infarction Program" (MPIP)(11) y el "Multicenter Investigation of the Limitation of Infarct Size" (MILIS) (125). En ambos estudios la presencia de extrasistolia ventricular repetitiva se relacionó con la mortalidad tras ajustar para la fracción de eyección menor del 40%. Por otra parte no existe evidencia de que el tratamiento antiarrítmico sea efectivo para disminuir la mortalidad. Tan solo la utilización de betabloqueantes tras el infarto disminuye la incidencia de arritmias y muerte (119,137).

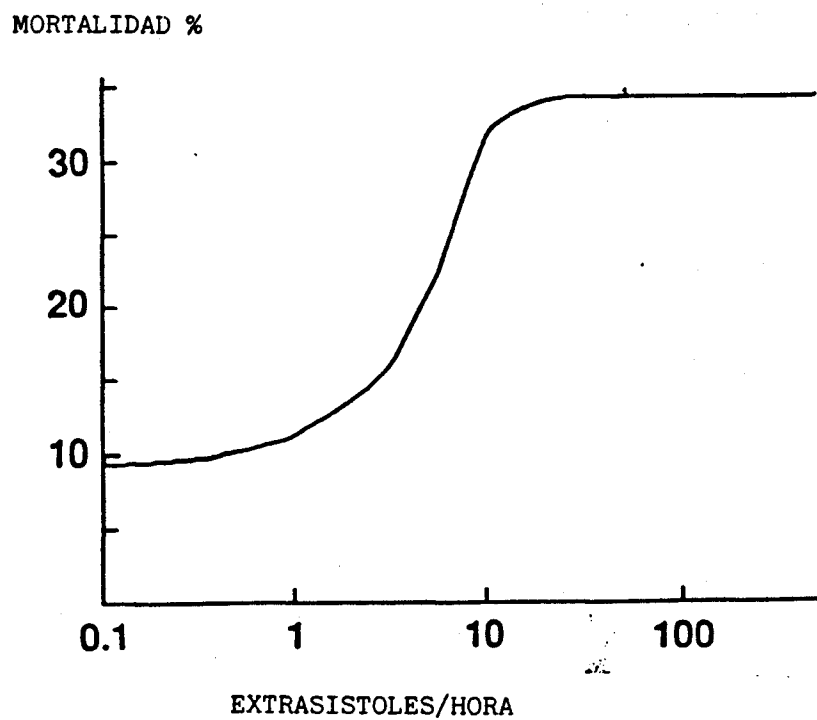


figura 2. Relación entre número de extrasístoles por hora y mortalidad. (Reproducido de Moss y cols).

Tabla 6 . Arritmias ventriculares, disfunción ventricular izquierda y mortalidad tras el infarto de miocardio (modificada de Moss y cols).

	MPIP	MILIS
Nº de pacientes	867	533
Seguimiento promedio	22	18
EV 10EV/h	20%	15%
FE < 40%	33%	34%
FE < 40%, EV 10EV/h	9%	8%
<u>Mortalidad</u>		
FE < 40%	19%	24%
EV 10EV/h	19%	29%
FE < 40%, EV 10EV/h	25%	40%
FE 40%, EV < 10EV/h	8%	5%

EV = Extrasístoles ventriculares; FE = Fracción eyección



## ESTUDIOS ELECTROFISIOLOGICOS TRAS EL INFARTO

La estimulación ventricular programada se utiliza habitualmente para el diagnóstico y evaluación de la eficacia terapéutica en los pacientes con taquicardia ventricular (TV) sostenida o fibrilación ventricular (FV). La imposibilidad de provocar la arritmia mediante extraestímulos tiene un valor alto para predecir la recurrencia de estas arritmias (87, 118, 144, 181, 211), sin embargo su especificidad es baja, puesto que en muchos pacientes en los que las arritmias continúan siendo inducibles, estas no recurren.

Los trabajos que evalúan la utilidad de los estudios electrofisiológicos en la predicción de la aparición de arritmias ventriculares malignas y muerte tras el infarto se han realizado en muestras pequeñas y sesgadas por la selección lo que dificulta la interpretación de los resultados (Tabla 7) (21, 43, 81, 113). En estos estudios se constata que en el 10 a 25% de pacientes se puede inducir TV, siendo esta prevalencia similar independientemente si el infarto es complicado o no. Spielman (176) estudió 58 pacientes con 10 o más EV por hora y FE menor del 50%, siendo capaz de inducir una TV en el 50%. Esta alta prevalencia sugiere que la capacidad de inducir la arritmia puede estar relacionada con el tamaño del infarto. Otros autores han podido establecer una relación entre la posibilidad de inducir arritmias en la estimulación ventricular programada y la mortalidad post-infarto (Tabla 7) (21, 43, 155). Richards y cols. (148) observaron una mortalidad del 26% en los pacientes con TV o FV inducibles vs el 6% en los que no se podía inducir la arritmia. Estos autores constataron sin embargo que la FV no tenía relación con la mortalidad posterior ya que probablemente la FV es una respuesta inespecífica a la estimulación. Breithardt (21) comunicó que los estudios electrofisiológicos antes del alta podían predecir la

aparición de TV; ésta se produjo en el 25% de los pacientes en los que la arritmia era inducible y en el 2% del resto de enfermos.

A pesar del valor pronóstico de la estimulación ventricular programada este tipo de estudios no se deben realizar de forma sistemática en la valoración del riesgo post-infarto por ser un procedimiento invasivo y costoso que debe reservarse en la valoración del paciente con arritmias ventriculares malignas.

Tabla 7. Estimulación programada precoz tras el infarto de miocardio. Series con más de 100 pacientes (modificado de Moss y cols).

	Breithardt	Roy	Denniss
Año	1985	1985	1985
Nº de pacientes	132	150	306
Días tras el infarto	22	12	10
Amplitud del estímulo (mA)	<2	<1.5	<2.2
Seguimiento (meses)	15±11	10±5	10±6
TVS inducible	21%	11%	20%
Nº de fallecidos	8	5	23
Mortalidad			
Con TVS inducible	3%	3%	21%
Sin TVS inducible	8%	4%	4%
TVS espontanea	9	2	6
TVS espontanea en el seguimiento			
Con TVS inducible	25%	3%	8%
Sin TVS inducible	2%	1%	0.4%

TVS = Taquicardia ventricular sostenida.

## CATETERISMO CARDIACO

La angiografía coronaria se puede practicar tras el infarto de miocardio con una mortalidad y morbilidad muy baja (7, 9, 46, 163, 182, 192) y proporciona una información pronóstica muy completa. El estudio llevado a cabo en nuestro servicio por Sanz y cols. (163) en un grupo de 259 pacientes a los que se practicó cateterismo 1 mes después del infarto, se demostró el valor pronóstico de la FE y del número de arterias coronarias afectadas. En el análisis de regresión de Cox la FE, el número de vasos y la presencia de insuficiencia cardíaca en la unidad coronaria fueron los únicos parámetros con valor predictivo independientes de la supervivencia. Este estudio mostró que los pacientes con fracción de eyección normal tenían buena supervivencia independientemente del número de vasos. Sin embargo la mortalidad fue más alta en el grupo de pacientes con FE entre el 21 y el 49% y enfermedad de 3 vasos que en aquellos con igual fracción de eyección y enfermedad de 1 o 2 vasos; ello permite definir un grupo de pacientes con depresión moderada de la función ventricular y enfermedad de 3 vasos con un riesgo alto de nuevos accidentes coronarios.

La cirugía de revascularización coronaria mejora la supervivencia en pacientes con angina crónica estable y afectación del tronco común o enfermedad de 3 vasos y disfunción ventricular (26, 55, 195). Sin embargo no existen datos definitivos sobre el beneficio en la mortalidad de la cirugía profiláctica en pacientes post-infarto con esta anatomía.

La indicación de cateterismo cardíaco tras el infarto se debería establecer en aquellos pacientes en que se baraja la posibilidad de cirugía de revascularización y especialmente cuando se sospecha la presencia de miocardio en riesgo de reinfarcto. Moss y cols. recomiendan la practica de cateterismo en:

- Angina post-infarto con cambios en el ECG.
- Infarto sin ondas Q.
- Infarto inferior con prueba de esfuerzo positiva.
- Infarto anterior con FE menor del 30%.

La angina post-infarto y el infarto sin ondas Q delimitan un grupo de pacientes con un riesgo alto de nuevos accidentes coronarios por la presencia de miocardio en riesgo. Por otra parte la prueba de esfuerzo simple o con talio tienen una sensibilidad suficiente para detectar enfermedad de varios vasos en el infarto inferior. En el infarto anterior o en presencia de disfunción ventricular severa la prueba de esfuerzo o la gammagrafía con talio no tienen suficiente sensibilidad por lo que probablemente este indicada la coronariografía en individuos con fracción de eyección deprimida por su elevado riesgo de nuevos accidentes coronarios. A pesar de estas orientaciones, está por demostrar que la detección y tratamiento de los pacientes con miocardio "en riesgo" por medio de procedimientos de revascularización mejore la supervivencia en los pacientes con disfunción ventricular.

## COMPARACION DE METODOS

A pesar de los numerosos trabajos que han estudiado el valor pronóstico de los hallazgos clínicos y de los parámetros obtenidos a partir de las diversas pruebas, muy pocos estudios han investigado el valor relativo de cada uno de ellos mediante un estudio comparativo en la misma población.

Mukharji y cols. (125) estudiaron 533 pacientes que sobrevivieron 10 días a un infarto de miocardio. Posteriormente al alta se practicó un registro de Holter y una

ventriculografía isotópica siguiendo a los pacientes durante 24 meses. De las múltiples variables relacionadas con el pronóstico: edad, sexo, tabaquismo, hipertensión, diabetes, infarto previo, insuficiencia cardíaca, angina, trastornos de conducción, uso de digital, arritmias y fracción de eyección, el análisis de regresión de Cox seleccionó tan sólo la presencia de EV frecuente (>10 por hora) y una FE <40% como las únicas con valor predictivo independiente de muerte súbita. Hung y cols. (88) compararon el valor pronóstico de la prueba de esfuerzo, la gammagrafía de esfuerzo con talio y la ventriculografía de esfuerzo de 117 pacientes por medio de un análisis de Cox. El máximo trabajo alcanzado en la prueba de esfuerzo y el cambio en la FE durante el esfuerzo fueron predictores independientes de nuevos accidentes coronarios. En este grupo de pacientes la información aportada por la ergometría y la ventriculografía de esfuerzo fue superior a la obtenida con la gammagrafía con talio.

Algunos estudios sugieren que las pruebas no invasivas añaden poca información pronóstica a las variables clínicas (61, 186). Tibbits y cols. del "Multicenter Postinfarction Research Group" (186) estudiaron 866 pacientes prospectivamente para determinar los parámetros con mayor valor predictivo del pronóstico a largo plazo. Se produjeron 65 muertes y 21 reinfartos no fatales en un seguimiento medio de 12 meses. De un total de 150 variables se escogieron 29 significativas en el análisis univariado, obtenidas de: 1) historia clínica y examen físico, 2) determinaciones bioquímicas, 3) Holter, 4) ventriculografía isotópica y 5) prueba de esfuerzo. Las variables se agruparon en estos 5 grupos atendiendo al momento de la evolución del enfermo en que se disponía de ellas. Se realizó un análisis multivariado en cada grupo secuencialmente incluyendo en cada análisis las que habían sido predictivas en el análisis del grupo previo. Las primeras variables que mostraron valor predictivo independiente fueron la presencia de estertores en la unidad coronaria, el bloqueo de

rama izquierda y la clase funcional antes del ingreso. Las variables bioquímicas y el Holter no mejoraron la capacidad de predicción. La fracción de eyección tuvo también valor predictivo independiente. En el grupo de variables de la prueba de esfuerzo tan sólo la imposibilidad de realizarla fue predictiva. A pesar de la contribución de la FE y de la incapacidad de realizar la prueba de esfuerzo, las curvas ROC mostraron que la mejoría de la sensibilidad y especificidad conseguida con la adición de estas pruebas fue clínicamente insignificante. Los autores se cuestionan la utilidad de las diversas técnicas empleadas de forma rutinaria tras el infarto de miocardio y consideran que añaden poca información pronóstica globalmente. En un estudio parecido llevado a cabo por Fioretti y cols. (61) se analizó el valor relativo de las variables clínicas, a la prueba de esfuerzo, la ventriculografía isotópica y el Holter en la predicción de la supervivencia al cabo de 1 año de 351 supervivientes de un infarto de miocardio. El análisis discriminante mostró que en los pacientes que podían practicar la prueba de esfuerzo, el grado de aumento de la presión arterial durante el ejercicio mejoró ligeramente el valor predictivo de las variables clínicas (infarto previo, insuficiencia cardíaca y utilización de digital al alta), sin embargo ni el Holter ni la ventriculografía isotópica mejoraron este pronóstico. En todo el grupo de pacientes, incluyendo los que no eran elegibles para la prueba de esfuerzo, el Holter y la ventriculografía isotópica añadieron un ligero valor pronóstico a las variables clínicas, pasando de un valor predictivo del 24 al 26%. Los autores concluyen que la utilización de variables clínicas y la realización de la prueba de esfuerzo son suficientes para la estratificación del riesgo post-infarto, debiendo reservar otros tests para los pacientes que no pueden realizar la prueba de esfuerzo.

El análisis de estos estudios pone de manifiesto la falta de acuerdo sobre qué pruebas contribuyen a mejorar la predicción de la mortalidad obtenida con las

variables clínicas, y cual debe ser la estrategia empleada en la valoración del riesgo post-infarto. La elección de una determinada estrategia de aplicación de pruebas tras el infarto tiene una gran importancia individual para el paciente y una gran trascendencia socioeconómica por la diferencia en el coste sanitario entre una u otra.



**OBJETIVOS**

Como se ha mencionado en el apartado anterior, a pesar de que se han publicado numerosos estudios sobre los factores que determinan el pronóstico en los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, no se conoce la información pronóstica que proporcionan las distintas exploraciones complementarias de las que disponemos, ni cuales se deben aplicar de forma sistemática para detectar los pacientes de alto riesgo.

Los estudios existentes muestran resultados contradictorios en lo que respecta a la utilidad de cada uno de los métodos y por otro lado no existen trabajos que comparen, en un número suficiente de pacientes las diferentes técnicas incruentas con el cateterismo cardíaco.

Por todo lo anterior, creimos necesario iniciar un estudio prospectivo que contase con un control y seguimiento adecuados. El presente estudio se planteó con los siguientes objetivos:

1. Identificar las variables clínicas (incluyendo datos electrocardiográficos y de laboratorio) que permiten conocer el pronóstico.
2. Identificar los parámetros obtenidos mediante pruebas incruentas que aportan información pronóstica independiente, complementando la obtenida de las variables clínicas.
3. Determinar si la información obtenida del cateterismo cardíaco mejora la predicción pronóstica realizada a partir de las variables clínicas y de las exploraciones incruentas.
4. Establecer la mejor pauta diagnóstica, utilizando diversas pruebas complementarias, con el fin de conseguir la mayor eficacia y el menor coste posible en la detección de los pacientes de alto riesgo tras el infarto.

**MATERIAL Y METODOS**

## **PROTOCOLO DE ESTUDIO**

### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

Se consideraron candidatos al estudio los pacientes de edad igual o inferior a 65 años, ingresados en la Unidad Coronaria con el diagnóstico de infarto agudo de miocardio . El diagnóstico de infarto se realizó por la presencia de, al menos dos, de los siguientes criterios: dolor torácico de tipo isquémico y duración superior a 20 minutos, curva enzimática característica con valores máximos superiores al doble de lo normal y aparición de ondas Q, con elevación aguda del segmento ST en el electrocardiograma.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

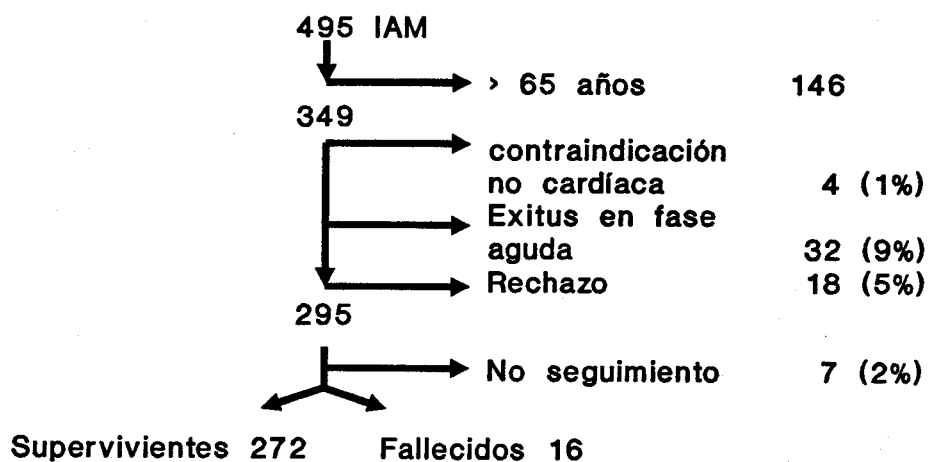
Se excluyeron del estudio los pacientes sometidos previamente a cirugía de revascularización coronaria y también aquellos remitidos desde otros hospitales por haber presentado alguna complicación del infarto. Por otro lado aquellos pacientes con enfermedades sistémicas terminales o que podían influir en la mortalidad a medio plazo así como los que rechazaron participar en el estudio fueron también excluidos.

### **POBLACION ESTUDIADA**

Desde el mes de Abril de 1984 hasta el mes de Noviembre de 1986 ingresaron 495 pacientes en la Unidad Coronaria del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona con el diagnóstico de infarto de miocardio. Este centro es un hospital general que atiende las urgencias procedentes de una amplia área de la ciudad de Barcelona y en general los pacientes no sufren ninguna selección

antes de consultar al Servicio de Urgencias. De los 495 pacientes 146 individuos fueron excluidos del estudio por tener más de 65 años y 4(1%) por padecer alguna enfermedad grave no cardíaca que imposibilitaba el seguimiento; un 9% de los pacientes (32) fallecieron antes del décimo día de evolución en que se practicó el cateterismo cardíaco y se iniciaba el seguimiento. Dieciocho (5%) rechazaron participar en el estudio . De los 295 supervivientes 7(2%) se perdieron en el seguimiento, quedando finalmente 288 individuos que forman la población estudiada (figura 3).

#### Pacientes ingresados con el diagnostico de IAM



## EVALUACION CLINICA

En el momento del ingreso se recogió en cada paciente información sobre los factores de riesgo y la historia previa de cardiopatía isquémica. Se consideró que el paciente sufría una diabetes mellitus si estaba siendo tratado por esta razón o bien si la glucemia en ayunas era superior a 120 mg/100 ml. De igual forma el diagnóstico de hipertensión arterial se basó en la determinación de una presión arterial igual o superior a 160/95 mmHg, o bien si el enfermo recibía previamente fármacos antihipertensivos. En todos los pacientes se determinaron los niveles séricos de colesterol y triglicéridos. Finalmente, se diagnóstico obesidad cuando el peso del paciente superaba en más de un 15% al considerado ideal según la altura.

En el momento del ingreso, y posteriormente todas las mañanas, se extrajeron muestras de sangre en ayunas para la determinación de enzimas. Se cuantificaron la transaminasa glutámico oxalacética (GOT), transaminasa glutámico pirúvica (GPT), creatinquinasa (CK), lactodehidrogenasa (LDH) e isoenzimas de esta última. Se consideraron diagnósticas de infarto cuando los valores máximos excedían el doble del valor normal y el cociente  $LDH_1/LDH_2$  era igual o superior a 0,9.

Todos los pacientes fueron monitorizados por lo menos 5 días en la Unidad Coronaria. Se utilizó lidocaína y heparina sódica a dosis profilácticas en todos los pacientes. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca se hizo de forma convencional, utilizando diuréticos, vasodilatadores y ocasionalmente digital.

La movilización se inició a partir del tercer día en los pacientes sin complicaciones, permitiéndoseles permanecer sentados durante 15-30 minutos dos veces al día. La movilización se interrumpió si la frecuencia excedía los 115 latidos por minuto o aparecían arritmias, especialmente ventriculares. En los enfermos con

insuficiencia cardíaca severa, shock cardiogénico, arritmias severas o angina postinfarto, la movilización se retrasó hasta 24-48 horas después de controlada la complicación. En la mayoría de los pacientes, se permitió la deambulacion progresiva a partir del quinto día.

## ECOCARDIOGRAMA

Entre el cuarto y quinto día de ingreso se practicó un ecocardiograma. Se utilizó un aparato Irex III-B con un transductor Phased Array de 2.5 Mhz., obteniéndose un registro en los modos M y bidimensional que incluía las proyecciones apical, paraesternal y subcostal. Se valoró la presencia de derrame pericárdico y trombos intraventriculares. Se calculó la fracción de eyección por el método de la regla de Simpson; para ello se dibujó el contorno del endocardio en sístole y en diástole, en dos proyecciones ortogonales apicales por medio de un digitizador conectado a un ordenador Cardio-80 (Kontron).

El análisis de la función ventricular global se realizó también mediante el método descrito por Heger y cols.(82) y modificado por Gibson y cols. (65) que divide el contorno del ventrículo izquierdo en 11 segmentos (figura 4). Las regiones basal y media ocupan los segmento 1 a 5 y 6 a 10 respectivamente, y se dividen de la siguiente forma: anterior (segmentos 1 y 6), lateral (segmentos 2 y 7), posterior (segmentos 3 y 8), inferior (segmentos 4 y 9) y septal (segmentos 5 y 10). El segmento 11 corresponde a la región apical. Cada segmento se evaluó como normal, hipocinético, acinético, discinético o hipercinético y se le asignó una puntuación según su motilidad; Normal = 0, hipocinesia = 1, acinesia = 2, discinesia = 3, hipercinesia = -1. La puntuación global de la función ventricular se obtuvo sumando

las puntuaciones parciales y dividiendo por el número de segmentos analizados. Así un ventrículo normal tendría una puntuación de 0 y el ventrículo con peor contractilidad posible tendría 3 puntos (todos los segmentos discinéticos). Los estudios ecocardiográficos fueron evaluados por dos observadores independientes y en caso de discrepancia se llegó a una interpretación consensuada.



**PROTOCOLO II**

**ANALISIS ECO FUNCION VI**

Nombre : ..... Edad :  N° PROTOCOLO : .....

Calidad examen : Buena  Regular  Mala  Obesidad :  Enfisema :

FECHA DE INGRESO: .....

TROMBO :  si  no DERRAME :  si  no Cantidad : Ligero  Moderado  Severo

I. MITRAL (DOPPLER) :  si  no  
 si  no

\* Marcar con X lo que proceda.

**MOTILIDAD SEGMENTARIA**

- 0 HIPERQUINETICO
- 1 NORMAL
- 2 HIPOQUINETICO
- 3 AQUINETICO
- 4 DISQUINETICO (Adelgazamiento y expansión sistólica paradójica)
- 5 ANEURISMA : (Deformidad diastólica con deformidad sistólica)

OBSERVACIONES : \_\_\_\_\_

N° ECO ..... 1 2  
N° VIDEO.....  
FECHA .....

1 ANTEROBASAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 LATEROBASAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 POSTEROBASAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 INFEROBASAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 SEPTALBASAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 ANTEROMEDIAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 LATEROMEDIAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 POSTEROMEDIAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 INFEROMEDIAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0 SEPTALMEDIAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 APICAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Suma Score    
N° Segmentos    
SCORE INDEX

**FRACCION EYECCION**

Area Longitud    
SIMPSON (2P)

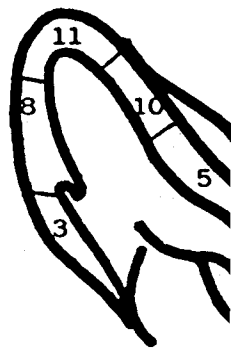
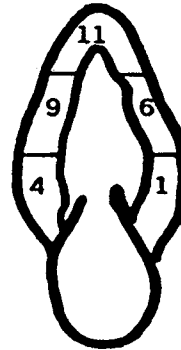
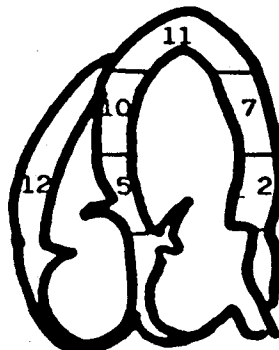
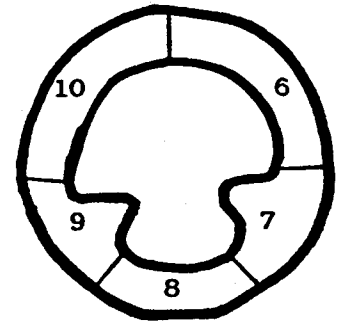
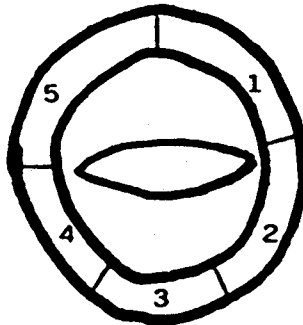
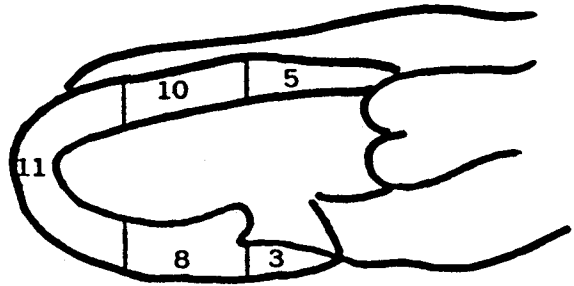


Figura 4. Valoración de la contractilidad segmentaria. (Modificado de Gibson y cols).

## **REGISTRO DE HOLTER**

Entre los días 8 y 10 se practicó un registro de electrocardiograma continuo durante 24 horas mediante un registrador Delmar Avionics. Los resultados se analizaron en un ordenador Dynamic electrocardioscanner DCG VII Delmar Avionics y se estudió la presencia de arritmias cuantificando el número de extrasístoles por hora, y el de formas repetitivas. También se analizó la presencia de trastornos de conducción.

## **VENTRICULOGRAFIA ISOTOPICA**

Se practicó una ventriculografía isotópica entre el 8º y el 10º. El estudio se realizó por medio de la técnica de equilibrio, marcando "in vitro" los hematies con 900 MBq (25 mCi) de tecnecio-99. Se utilizó una gammacámara Picker Dyna 5/15 con un colimador de baja energía y alta resolución acoplada a un ordenador Digital PDP 11. Se escogió la proyección oblicua anterior izquierda de 45º con una inclinación caudal de 10º hasta obtener una buena separación entre ambos ventrículos. El ciclo cardíaco se dividió en 20 imágenes con una tolerancia entre el 7 y 10%, adquiriéndose cuentas durante 600 ciclos. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se determinó por un método semiautomático con una sola región de interés en diástole.

## CATETERISMO CARDIACO

A los 10 días del infarto se practicó un cateterismo izquierdo que incluía la coronariografía selectiva. El examen se realizó durante la mañana con el enfermo en ayunas, ligeramente sedado con diazepam (10 mg v.o.). Bajo anestesia local con lidocaina se cateterizó, mediante técnica de Seldinger, la arteria femoral derecha, introduciéndose un catéter Pigtail 7F. Para la obtención de presiones, los catéteres se conectaron a transductores Statham p23 DB, registrándose los trazados en un multicanal Hewlett Packard. Tras el registro de presiones se procedió a realizar una ventriculografía izquierda en la proyección oblicua anterior derecha a 30°. Para ello se inyectaron 40 ml de contraste radiopaco a una velocidad entre 12 y 14 ml por segundo. La función ventricular se analizó mediante la fracción de eyección obtenida a partir de los volúmenes ventriculares, calculados por el método de Sandler y Dodge para un solo plano (159). La coronariografía se practicó utilizando catéteres preformados de Judkins. Se obtuvieron angiogramas en múltiples proyecciones incluyendo dobles oblicuidades en el plano sagital. Los angiogramas se obtuvieron a una velocidad de 50 imágenes por segundo en formato de 35 mm y fueron revisadas en un proyector Tagarno por dos observadores independientes. Se consideraron lesiones obstructivas aquellas que disminuían el diámetro del vaso en más del 50% y totales cuando distalmente a ellas no se observaba flujo anterógrado del material de contraste. Los pacientes se clasificaron de acuerdo con el número de arterias coronarias afectadas como portadores de enfermedad de 1, 2 o 3 vasos. Las obstrucciones de las ramas diagonales o marginales se consideraron lesiones de la arteria descendente anterior o de la circunfleja respectivamente.

## PRUEBA DE ESFUERZO CON TALIO-201

En los 30 días siguientes al cateterismo cardíaco se realizó una prueba de esfuerzo máxima con talio, utilizando una bicicleta ergométrica Elema Schonander EM 730. La prueba se detuvo por síntomas o por descenso de la presión arterial, pero no por depresión del segmento ST ni por alcanzar la frecuencia máxima. La carga inicial fue de 120 Kpm, aumentando igual carga cada minuto. Antes de la prueba se registró un ECG de 12 derivaciones con un aparato Schwarzer CS 3000. Durante el esfuerzo se monitorizaron de forma continua las derivaciones CM5, DII y DIII modificadas, obteniéndose registros cada 3 minutos. En el momento de máximo esfuerzo y a través de un catéter colocado previamente, se inyectaron 2 mC de talio-201 por vía intravenosa, seguido de un bolus de 10 ml de solución salina. El paciente continuó el esfuerzo durante 60 segundos más para permitir una adecuada captación del isótopo por el miocardio. A continuación y dentro de los 10 minutos siguientes se inició la gammagrafía cardíaca con una gammacámara Picker Dyna 4/15 de 37 fotomultiplicadores utilizando un colimador de baja energía y alta resolución conectado directamente a un ordenador Digital PDP 11. Se obtuvieron imágenes estáticas en tres proyecciones: anteroposterior, oblicua anterior izquierda a 45° y lateral, en placas de rayos X y en imágenes de ordenador; éstas se modificaron extrayendo un 30% de fondo. Las tres proyecciones se completaron antes de los 30 minutos de la administración del talio con un número de cuentas de 300.000 para cada proyección. A las 4 horas de la inyección del talio se practicó una nueva gammagrafía con las mismas proyecciones para valorar la existencia de redistribución. Para el análisis cada proyección se dividió en tres segmentos de la siguiente forma: la

anteroposterior en anterior, apical e inferior; la OAI en posterior, inferior y septal, y la lateral en inferior, apical y anterior. Cada imagen gammagráfica fue interpretada de forma independiente por dos observadores y si existían divergencias se llegó a una interpretación consensuada.

Para interpretar las gammagrafías se valoraron las imágenes de 0 a +2 según el grado de captación del talio. Los segmentos con actividad homogénea se consideraron normales (+2), los que presentaron una discreta reducción de la actividad se puntuaron con +1 y los que mostraban una ausencia total de actividad con un 0.; se consideró patológica una actividad igual o inferior a +1. Se estableció que existía redistribución del trazador cuando se produjo una mejoría en el grado de captación entre la gammagrafía obtenida inmediatamente tras el esfuerzo y la obtenida a las 4 horas.

Durante la prueba de esfuerzo se registraron una serie de variables: presencia de angina, depresión del segmento ST (depresión horizontal o descendente de por lo menos 1 mm y 0,08 seg de duración), carga máxima alcanzada (en watts), duración de la prueba de esfuerzo, presión arterial máxima, frecuencia cardíaca máxima, doble producto (presión arterial x frecuencia cardíaca máxima expresada en  $\text{mmHg} \times \text{min}^{-1} \times 10^2$ ) y presencia de arritmias ventriculares.

## SEGUIMIENTO

El seguimiento se consideró desde la práctica del cateterismo. Tras el alta del hospital, los pacientes se visitaron mensualmente durante los primeros tres meses y después cada trimestre hasta el año. En algunos pacientes que no acudieron a las citas programadas se realizó un seguimiento telefónico. A todos los enfermos se les

aconsejó una dieta hiposódica moderada y de bajo contenido en colesterol, abstención de tabaco y ejercicio moderado, consistente en caminar entre 4 y 6 Km diarios. La reincorporación al trabajo se permitió a partir del tercer mes según el tipo de ocupación y situación clínica del enfermo. Todos los enfermos recibieron instrucciones de como utilizar los nitritos de acción rápida. El tratamiento quirúrgico se reservó para aquellos pacientes con dolor anginoso rebelde al tratamiento médico o aquellos que presentaban lesiones del tronco común de la coronaria izquierda.

En cada visita se actualizó la historia clínica, interrogándose especialmente la presencia de dolor, disnea, síncope o palpitaciones, y sobre el seguimiento de la dieta, nivel de ejercicio físico y situación laboral. Además de la exploración física, se practicó un electrocardiograma de 12 derivaciones, determinándose ocasionalmente los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre. En caso de fallecimiento se interrogó sobre las circunstancias que rodearon al mismo, especialmente el tipo de síntomas que lo precedieron y la duración de los mismos.

## **REGISTRO DE DATOS**

Las variables generadas por la historia clínica, pruebas diagnósticas y seguimiento fueron recogidas en una hoja diseñada para facilitar la introducción de los datos en un ordenador. De entre los datos básicos se identificaron 63 descriptores que resumen los antecedentes, la historia clínica, el ecocardiograma, el registro de Holter, la ventriculografía isotópica, cateterismo cardíaco, la prueba de esfuerzo con talio y el seguimiento. Las 63 variables se detallan en la tabla siguiente:

**Tabla 8. Variables analizadas.**

---

**Antecedentes personales.**

Edad  
Sexo  
Profesión (manual o sedentaria)  
Situación laboral (Activo, paro, jubilado, etc.)  
Diabetes  
Hipertensión arterial  
Obesidad  
Dislipemia  
Tabaquismo  
Insuficiencia cardíaca previa  
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
Insuficiencia renal  
Accidente vascular cerebral previo  
Arteriopatía periférica  
Angor previo  
Infarto previo

---

**Tabla 9. Datos referentes al ingreso.**

---

Localización del infarto con onda Q  
IC (Clasificación de Killip)  
Hipotensión al ingreso  
TA sistólica al ingreso  
Frecuencia cardíaca  
Número de ondas Q en el ECG  
Tratamiento con estreptoquinasa  
Arritmias supraventriculares  
Arritmias ventriculares  
Bloqueo AV  
Bloqueo bifascicular  
Pericarditis  
Angina post-infarto en UCIC  
Reinfarto en UCIC  
Revascularización durante el seguimiento

Datos de laboratorio

Glicemia  
Creatinina  
Colesterol  
Triglicéridos  
Valor máximo de CPK  
Valor máximo de GOT  
Valor máximo de LDH  
Cociente LDH<sub>1</sub>/LDH<sub>2</sub>

---

IC = Insuficiencia cardíaca.



Tabla 10.  
Datos relativos al ecocardiograma, ventriculografía isotópica y Holter.

---

**ECOCARDIOGRAMA**

Presencia de trombos  
Derrame pericárdico  
Fracción de eyección  
Puntuación según contractilidad

**VENTRICULOGRAFIA ISOTOPICA**

Fracción de eyección

**HOLTER**

Extrasistolia ventricular:  
Menos de 10 extrasístoles ventriculares/h  
Más de 10 extrasístoles /h o multifocales  
Taquicardia ventricular  
Bloqueos

---

Datos relativos a la prueba de esfuerzo y gammagrafía con talio.

---

Resultado PE  
Angina y/o cambios ST  
Negativa  
No concluyente  
Carga máxima alcanzada en watts  
FC máxima (lat/min)  
TA sistólica máxima  
Doble producto (TA\*FC/100)  
Duración (min)  
Presencia de redistribución en la gammagrafía con talio

---

Tabla 10 (continuación)  
Datos relativos al cateterismo cardíaco.

-----  
Presión arterial sistólica  
Presión arterial diastólica  
Presión telediastólica del ventriculo izqdo. basal  
Presión telediastólica del ventriculo izqdo postangio  
Fracción de eyección  
Insuficiencia mitral  
Número de vasos  
Estenosis coronaria descendente anterior proximal  
Estenosis delTronco común  
Operabilidad  
-----

### ANALISIS ESTADISTICO

El objetivo del análisis estadístico fue identificar las variables capaces de predecir, por un lado el fallecimiento y por otro la aparición de nuevos accidentes coronarios no letales durante el seguimiento, analizando además si la utilización de pruebas, incruentas o no, mejoraba la información obtenida a partir de los datos clínicos. El análisis se llevó a cabo de forma escalonada y por separado para los dos objetivos ("end point") muerte cardíaca por un lado y reinfarto, angina refractaria o angina inestable que requiriera reingreso por otro.

## **ANALISIS UNIVARIADO**

Para cada uno de los objetivos ("end point") se practicó en primer lugar un análisis univariado estudiándose las diferencias entre ambos grupos (pacientes con y sin la complicación estudiada) con respecto a cada uno de las variables previamente detalladas. El análisis se llevó a cabo mediante el paquete estadístico BMDP disponible en el ordenador del Centro de Cálculo de la Universidad de Barcelona. Se empleó la prueba t de Student para el estudio de las variables continuas una vez evaluada la normalidad de la variable y la igualdad de varianzas entre ambas muestras. Para la valoración de las variables cualitativas se utilizó la prueba de chi cuadrado. Se consideró que la diferencia entre ambos grupos era significativa cuando se obtuvo un valor de p menor de 0,05.

## **ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA**

En segundo lugar se realizó un análisis de regresión logística de tipo escalonado (Stepwise logistic regression) (36) utilizando el programa BMDP PRL (16); Este análisis selecciona de entre un grupo de variables aquellas que aportan información pronóstica independiente. Con estas variables se establece una ecuación que indica la probabilidad de que ocurra el suceso considerado (por ejemplo muerte). En cada paso del análisis se analiza la significación estadística de una nueva variable añadida al modelo, seleccionando finalmente un grupo de variables que aportan información significativa. Este análisis no exige la normalidad de las variables utilizadas y permite asimismo analizar variables cuantitativas y cualitativas (46).

El modelo presenta la siguiente forma:

$$\ln (p/1-p) = b_0 + b_1 (x_1) + \dots + b_k (x_k)$$

donde  $p$  representa la probabilidad del suceso en el seguimiento, los  $b(1\dots k)$  son los coeficientes de la regresión y las  $x(1\dots k)$  representan las diferentes variables pronósticas.

El análisis de regresión logística se aplicó primero a las variables clínicas, de laboratorio y electrocardiográficas que habían resultado significativas en el análisis univariado. A las variables seleccionadas en este primer análisis de regresión se añadieron sucesivamente las variables derivadas de exploraciones complementarias, si estas habían resultado significativas en el análisis univariado, con el fin de identificar aquellas que añadían información pronóstica a los datos clínicos. Dado que no todos los pacientes habían realizado todas las exploraciones incruentas los sucesivos análisis se realizaron en el subgrupo de individuos que había realizado aquella determinada prueba (tabla 19). Finalmente se realizó un análisis global introduciendo todas las variables clínicas de base junto con las derivadas de las exploraciones complementarias utilizando el subgrupo de pacientes en el que se disponía de todas ellas.

## **CURVAS ROC DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD**

Para comparar de una forma gráfica la información adicional que las distintas pruebas complementarias aportaron, se trazaron curvas tipo ROC (receiver-operating characteristic). Las curvas ROC se utilizaron inicialmente en ingeniería (Statistical Research Group Columbia) sin embargo se vienen aplicando con frecuencia creciente en Medicina para representar gráficamente la sensibilidad y especificidad de los

métodos de diagnóstico y predicción (61, 56). La superposición de curvas correspondientes a distintas pruebas permite observar cual de ellas tiene una mayor sensibilidad y especificidad a lo largo de su recorrido.

El procedimiento utilizado para trazar las curvas fue el siguiente: En primer lugar se calculó una variable  $p=1/(1+(\exp(b_0+b_1x_1+\dots+b_kx_k)))$  aplicando la ecuación de regresión. Al dibujar el histograma de la variable  $p$  separando los pacientes con y sin eventos, se obtiene para cada valor de  $p$  el número de individuos bien y mal clasificados con lo que se deduce la sensibilidad y especificidad de este determinado valor de  $p$  y la capacidad de clasificar correctamente los individuos.

#### **ELECCION DEL PUNTO DE CORTE**

En las variables continuas se puede elegir un determinado valor con el que se consigue la clasificación óptima de los sujetos (ej. fracción de eyección del 40%). Una de las formas de obtener este punto de corte es tratar de minimizar la suma de falsos positivos y falsos negativos de la prueba. Utilizando cálculos matemáticos, se puede demostrar que este punto ocurre cuando la pendiente de la curva ROC es igual a  $n_2/n_1$  donde  $n_2$  es el número de individuos sin el evento y  $n_1$  el número de individuos con el evento. este punto coincide con el momento en que el porcentaje de falsos positivos empieza a superar a los falsos negativos. De esta forma se evitan los cálculos de la pendiente y se obtiene un punto de corte donde se puede calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y porcentaje de clasificación correcta para cada una de las ecuaciones de regresión obtenidas del análisis de regresión logística (56).

**RESULTADOS**

## **HALLAZGOS CLINICOS**

De los 295 pacientes que entraron en el estudio, 7 fueron excluidos del análisis porque carecían de seguimiento al año debido al cambio de domicilio. La edad media de los pacientes estudiados fue de  $54 \pm 8$  años, con unos valores máximos y mínimos de de 27 y 65. El grupo estaba formado por 263 varones y 25 mujeres; 41 pacientes (14%) eran diabéticos, 118 (41%) tenían historia de hipertensión arterial, 57 (20%) de obesidad, 93 (32%) dislipemia y 220 (76%) eran fumadores. En 182 pacientes (63%) existía historia previa de angor y en 52 (18%) de infarto de miocardio. La localización de la necrosis fue anterior en 85 enfermos (29%), inferior en 128 (44%), mixta en 16 (5,5%), sin ondas Q en 59 (20%). Diecinueve (6,5%) de los 128 pacientes con infarto inferior presentaron afectación de ventrículo derecho.

La incidencia de las complicaciones más frecuentes del infarto agudo se resumen en la tabla 11. La proporción de pacientes con grados avanzados de insuficiencia cardíaca es baja, ya que la mayoría de enfermos con shock cardiogénico fallecieron en la Unidad Coronaria y por lo tanto no entraron en el estudio.

Tabla 11. Complicaciones observadas durante la fase aguda.

Complicación	Incidencia %
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	
Sin insuficiencia (Clase I)	70
Moderada (Clase II)	19
Edema de pulmón (Clase III)	4
Shock (Clase IV)	0,7
Insuficiencia derecha	6
<b>Arritmias ventriculares</b>	
Extrasístoles	27
Taquicardia	26
Fibrilación	6
<b>Arritmias supraventriculares</b>	
Extrasístoles	7
Taquiarritmias	12
Bradicardia sinusal	8
Taquicardia sinusal	4
<b>Bloqueo AV</b>	
Grado I	4
Grado II	6,5
Grado III	6,5
<b>Bloqueos intraventriculares</b>	
Rama derecha	9
Rama izquierda	2,7
Subdivisión anterior	6,9
Bifascicular	3,1
Pericarditis	28
Angina post-infarto en UC	28
Reinfarto en UC	5,5



### ECOCARDIOGRAMA

Se practicó un ecocardiograma entre el 4º y 5º día del ingreso a un total de 231 pacientes (80%). En el 20% restante no se pudo realizar por tener una mala ventana ecocardiográfica. Se detectó la presencia de trombos intraventriculares en el 23% de los individuos y derrame pericárdico en 65 (28%). La fracción de eyección media fue de  $39 \pm 12$  y la puntuación de la contractilidad de  $1,71 \pm 0,46$ .

### VENTRICULOGRAFIA ISOTOPICA

Tan sólo se pudo realizar la ventriculografía isotópica en 120 pacientes (41%) ya que en los 100 primeros individuos estudiados la ventriculografía isotópica no formó parte de la valoración post-infarto por razones técnicas y de coordinación con el servicio de isótopos. No cabe esperar por lo tanto un sesgo por selección de determinado tipo de pacientes. La fracción de eyección media fue de  $48 \pm 14$ .

### REGISTRO DE HOLTER

Entre el día 8º y 10º del ingreso se practicó un registro del electrocardiograma durante 24 horas a 208 pacientes (71%) para la detección de arritmias tardías tras el infarto. El 66%, 138 individuos, no desarrollaron arritmias. Treinta pacientes (14%) presentaban menos de 10 extrasistoles unifocales por hora, 24 (11%) presentaron más de 10 extrasistoles ventriculares por hora incluyendo multifocales y fenómeno R sobre T. En 8 (4%) se detectaron salvas de taquicardia ventricular y 4 pacientes presentaron bloqueo auriculo-ventricular de 2º o 3º grado.

## CATETERISMO CARDIACO

Entre el 9º y 11º día del ingreso se realizó cateterismo cardíaco a los 288 pacientes incluidos en el estudio.

Presiones: La media de la presión aórtica sistólica fue de  $114 \pm 19$  mmHg y de la diastólica de  $67 \pm 10$  mmHg. La media de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI) en situación basal fue de  $13 \pm 6$  mmHg y tras la angiografía de  $19 \pm 7$  mmHg.

Ventriculografía izquierda: La fracción de eyección calculada por el método "area-longitud" fué de  $49 \pm 14\%$ . El 49% de los pacientes presentaban una fracción de eyección normal; disfunción moderada (FE 21-49%) el 48% y afectación grave de la función ventricular (FE < 20%) el 2%.

Se detectó insuficiencia mitral de grado leve en 22 individuos (7%), moderado en 5 (1%) y severo en 1 (0,3%).

Coronariografía: Quince pacientes (5%) no presentaban lesiones coronarias obstructivas (>50%), mientras que 107(37%) tenían afectación de una sola arteria coronaria, 100 (35%) de dos y 66 (23%) de los tres vasos principales. Siete pacientes (2%) presentaron lesiones obstructivas en el tronco común de la coronaria izquierda.

Desde el punto de vista quirúrgico, 171 pacientes (59%) eran susceptibles de una revascularización completa, 78 (27%) de revascularización incompleta y 34 (12%) no eran candidatos a cirugía coronaria dada la mala calidad de las arterias receptoras.

## PRUEBA DE ESFUERZO Y GAMMAGRAFIA CON TALIO

La prueba de esfuerzo se practicó al mes del alta en 194 pacientes (67%). Entre los enfermos que no realizaron la prueba 5 fallecieron y 38 fueron intervenidos, sufrieron angina refractaria o padecieron reinfarcto durante el primer mes. Doce pacientes (6%)

presentaron angina durante la prueba, 33 (17%) depresión del segmento ST igual o mayor a 1 mm y 7 (3%) ambas manifestaciones; tan sólo 1 paciente presentó arritmias ventriculares graves. Setenta y nueve (40%) alcanzaron la frecuencia cardíaca máxima o submáxima sin signos de isquemia y 64 (33%) no llegaron a alcanzar la frecuencia cardíaca submáxima. La carga máxima alcanzada fue de  $122 \pm 27$  watts, la frecuencia cardíaca de  $134 \pm 21$  latidos por minuto, el doble producto  $225 \pm 48$  y la presión arterial sistólica fue de  $166 \pm 22$  mmHg; la duración media de la prueba fue de  $6,6 \pm 3,5$  minutos.

La gammagrafía cardíaca con talio durante la ergometría se practicó a 184 pacientes (64%), Detectándose redistribución del trazador en un 25%.

## EVOLUCION

El período de observación de los pacientes se inició tras el cateterismo y se prolongó durante 1 año. Siete pacientes de los 295 iniciales (2%) se perdieron en el seguimiento. En la figura 6 se resume la situación de los pacientes al finalizar el estudio. Dieciseis (6%) fallecieron por muerte súbita, reinfarto o insuficiencia cardíaca, 8 de ellos (50%) durante los 3 primeros meses de evolución. Veintitrés (8%) sobrevivieron a un nuevo infarto, 115 (40%) sufrieron angor pectoris y 56 (19%) insuficiencia cardíaca; En 53 pacientes (17%) se practico cirugía de revascularización por angina refractaria o estenosis del tronco común y 1 de ellos (2%) falleció; Tres enfermos fueron sometidos a angioplastia coronaria .

## MORTALIDAD DURANTE EL SEGUIMIENTO

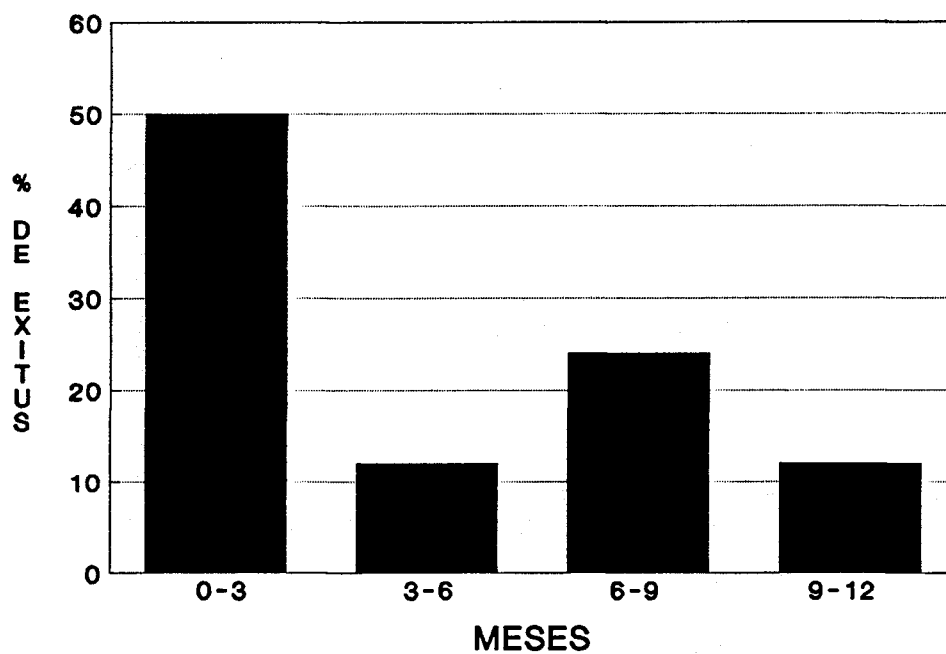


Figura 5. Distribución de la mortalidad durante el período de seguimiento.

### Situación clínica en el seguimiento

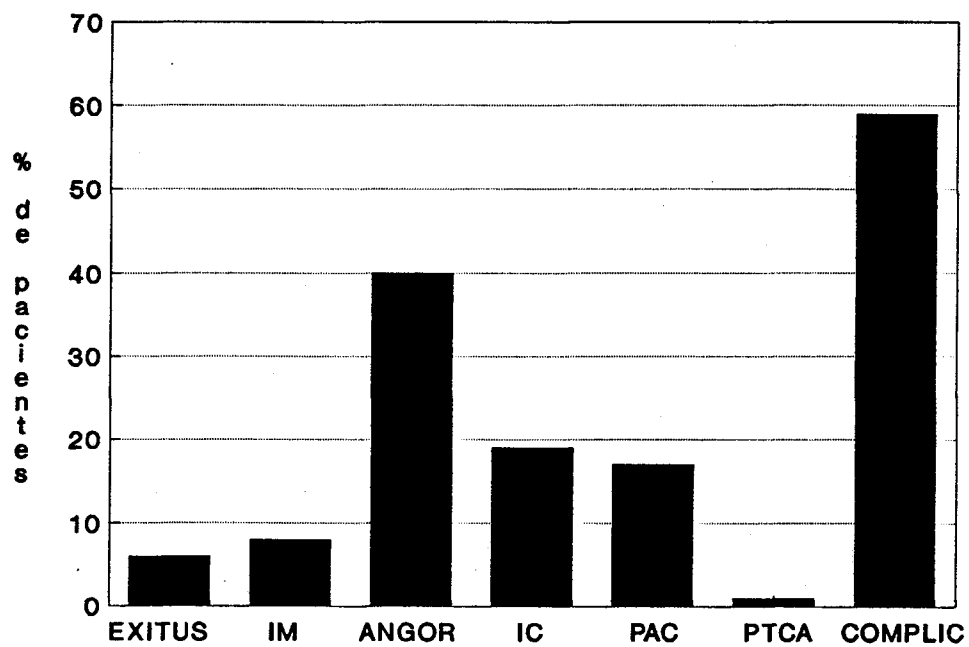


Figura 6. Situación clínica de los 288 pacientes al finalizar el seguimiento.

## **FACTORES PRONOSTICOS. PREDICCIÓN DE LA MUERTE**

### **ANÁLISIS UNIVARIADO**

En las tablas 12 a 18 se resumen los resultados del estudio univariado. Se analizaron las diferencias entre fallecidos y supervivientes para cada una de las 63 variables que aparecen en ellas.

#### **Antecedentes personales:**

En la tabla 12 se observa que el grupo de pacientes fallecidos tenían una edad más avanzada y que tan sólo un 16% de ellos se encontraban laboralmente activos previamente al infarto que motivó su entrada en el estudio. Entre sus antecedentes destacaba una mayor prevalencia de diabetes mellitus, insuficiencia renal, accidente vascular cerebral, insuficiencia cardíaca previa e infarto previo. No se observaron diferencias sin embargo con respecto a la presencia de hipertensión arterial, dislipemia o tabaquismo.

Tabla 12. Antecedentes personales (análisis univariado).

Variable	Vivos n(%)	Fallecidos n(%)	P
Número pacientes	272 (94)	16 (5.5)	
Edad (años)	54±8	58±6	0,03
Varones	248 (91)	14 (93)	NS
Profesión sedentaria	116 (45)	4 (28)	NS
Laboralmente activos	162 (66)	2 (16)	0,001
Diabetes	33 (12)	8 (50)	0,0001
Hipertensión arterial	111 (40)	7 (43)	NS
Obesidad	51 (18)	6 (37)	NS
Dislipemia	87 (32)	6 (37)	NS
Tabaquismo	210 (77)	10 (62)	NS
IC previa	5 (1)	3 (18)	0,0013
EPOC	46 (17)	3 (18)	NS
Insuficiencia renal	3 (1)	2 (13)	0,012
AVC previo	8 (2)	4 (25)	0,0003
Arteriopatía	32 (12)	5 (31)	NS
Angor previo	170 (62)	12 (75)	NS
Infarto previo	44 (16)	8 (50)	0,0021

EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica;. AVC = Accidente vascular cerebral; IC = Insuficiencia cardíaca. (Las cifras entre paréntesis indican porcentajes de pacientes en las variables dicotómicas y media+desviación estándar en las variables continuas).

Datos clínicos recogidos durante el ingreso:

De las distintas variables recogidas en la tabla 13 cabe destacar que tan sólo se detectaron diferencias entre supervivientes y fallecidos en el grado de insuficiencia cardíaca según la clasificación de Killip, así como en la frecuencia cardíaca al ingreso y en la presencia de bloqueo bifascicular que fue más frecuente entre los fallecidos. Se observó mayor prevalencia de infartos anteriores o mixtos entre los fallecidos y un mayor número de derivaciones con ondas Q en el electrocardiograma, sin embargo estas diferencias no alcanzaron significación.



Tabla 13. Localización del infarto y datos de ingreso y complicaciones en la unidad coronaria (UCIC) y revascularización.

Variable	Vivos n(%)	Fallecidos n(%)	P
Localización infarto con onda Q			
Anterior o mixto	96 (35)	5 (31)	
Infero-posterior	126 (46)	3 (18)	NS
Infarto sin onda Q	46 (17)	3 (27)	NS
Killip > II en UCIC	77 (28)	8 (50)	0,033
Hipotensión al ingreso	42 (15)	2 (12)	NS
TA sistólica al ingreso mmHg	139±30	139±47	NS
Frecuencia cardíaca lat/min	79±18	88±29	0,047
Número de ondas Q en el ECG	3,41±2	4,00±2	NS
Trat.con estreptoquinasa	46(17)	1(6)	NS
Arritmias supraventriculares			
No	198 (69)	12 (69)	
Extrasistolia supravent.	19 (7)	2 (12)	
Taquicardia supravent.	32 (16)	2 (18)	
Bradicardia sinusal	23 (8)	0	NS
Arritmias ventriculares			
No	111 (41)	3 (10)	
Extrasistolia ventr.	72 (26)	8 (50)	
Taquicardia ventr.	73 (27)	4 (25)	
Fibrilación ventr.V	16 (6)	1 (6)	NS
Bloqueo AV			
No	221 (81)	15 (93)	
Grado I	13 (5)	0	
Grado II	18 (7)	1 (6)	
Grado III	19 (7)	0	NS
Bloqueo bifascicular			
No	214 (79)	9 (56)	
Bloqueo de rama der.	25 (9)	1 (6)	
Bloqueo de rama izq.	6 (2)	2 (12)	
Bloqueo subdivision ant.	19 (7)	1 (19)	
BRD+BSA	8 (3)	3 (19)	0,033
Pericarditis	78 (29)	3 (19)	NS
Angor post IAM en UCIC	78 (29)	4 (25)	NS
Reinfarto en UCIC	15 (5)	1 (6)	NS
Revascularización durante el seguimiento			
	55 (20)	1 (6)	NS

Datos de laboratorio:

Entre los datos de laboratorio analizados se observó que la glucemia y la creatinina medias eran más altas en el grupo de pacientes que fallecieron. Es importante destacar que no se observaron diferencias en el valor de las enzimas marcadoras de necrosis miocárdica.

Tabla 14. Datos de laboratorio (mg/dl).

Variable	Vivos	Fallecidos	P
Glucemia	129±43	181±82	0,0001
Creatinina	1,07±0,2	1,38±0,4	0,0001
Colesterol	224±43	214±49	NS
Triglicéridos	119±65	117±87	NS
Valor máximo CPK	2103±1600	1861±1452	NS
Valor máximo GOT	226±168	222±217	NS
Valor máximo LDH	1737±1129	1728±1286	NS
Cociente LDH <sub>1</sub> /LDH <sub>2</sub>	1,1±2.9	1,0±2.4	NS

Datos relativos a la exploraciones incruentas:

Entre las variables derivadas del estudio ecocardiográfico tan solo la fracción de eyección media y la prevalencia de trombos intraventriculares mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. La fracción de eyección calculada a través de ventriculografía isotópica fue también inferior en los pacientes fallecidos (tabla 15) y la prevalencia de extrasistolia ventricular frecuente o arritmias ventriculares repetitivas fue mayor. De todas las variables analizadas en relación con la ergometría, tan sólo la presión arterial máxima alcanzada durante el esfuerzo fue significativamente inferior entre los fallecidos (tabla 16). Hay que destacar que la presencia de angina y/o cambios en el ST durante el esfuerzo no tuvieron valor predictivo de muerte durante el seguimiento. Tampoco la incidencia de redistribución en la gammagrafía cardíaca con talio fue distinta entre ambos grupos.

Tabla 15. Datos relativos al ecocardiograma, ventriculografía isotópica y Holter.

Variable	Vivos n(%)	Fallecidos n(%)	P
<b>ECOCARDIOGRAMA</b>			
Presencia de trombo	41 (21)	6 (46)	0,039
Derrame pericárdico	62 (28)	3 (23)	NS
Fracción de eyección	38±10	29±11	0,031
Puntuación de contractilidad	1,75±0.4	1,92±0.5	NS
<b>VENTRICULOGRAFIA ISOTOPICA</b>			
Fracción de eyección	48±14	33±16	0,0182
<b>HOLTER</b>			
No arritmias	136 (68)	2 (20)	
<10EV/h	27 (14)	3 (30)	
>10EV/h o multifocales	24 (12)	4 (40)	
Taquicardia ventricular	7 (3)	1 (10)	
Bloqueos	4 (2)	0	0,04
>10 EV/h o arritmias ventriculares repetitivas	31 (16)	5 (50)	0,02

Tabla 16 Datos relativos a la prueba de esfuerzo y gammagrafía con talio.

Variable	Vivos n(%)	Fallecidos n(%)	P
<b>Resultado PE</b>			
Angor y/o cambios ST	52 (27)	1 (16)	
Negativa	77 (40)	2 (33)	
No concluyente	61 (32)	3 (50)	NS
Carga máxima alcanzada en Watts	122±27	100±28	NS
FC máxima (lat/min)	134±21	132±22	NS
TA sistólica máxima	167±21	145±25	0,019
Doble producto (TA*FC/100)	225±47	193±49	NS
Duración (min)	6,6±3	5,8±1	NS
Presencia de redistribución en la gammagrafía con talio	44 (25)	2 (33)	NS

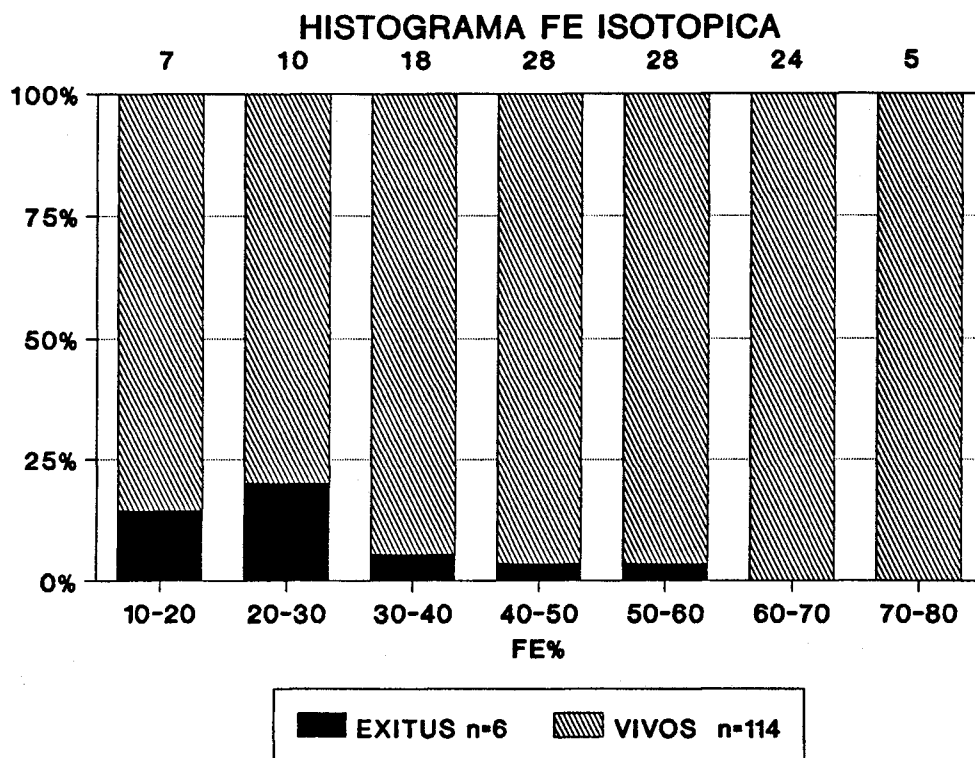


Figura 7. Histograma de la variable fracción de eyección isotópica. Sobre cada columna se muestra el número total de individuos comprendidos en el intervalo. las barras oscuras muestran el porcentaje de fallecidos y las rayadas el de supervivientes en cada intervalo.

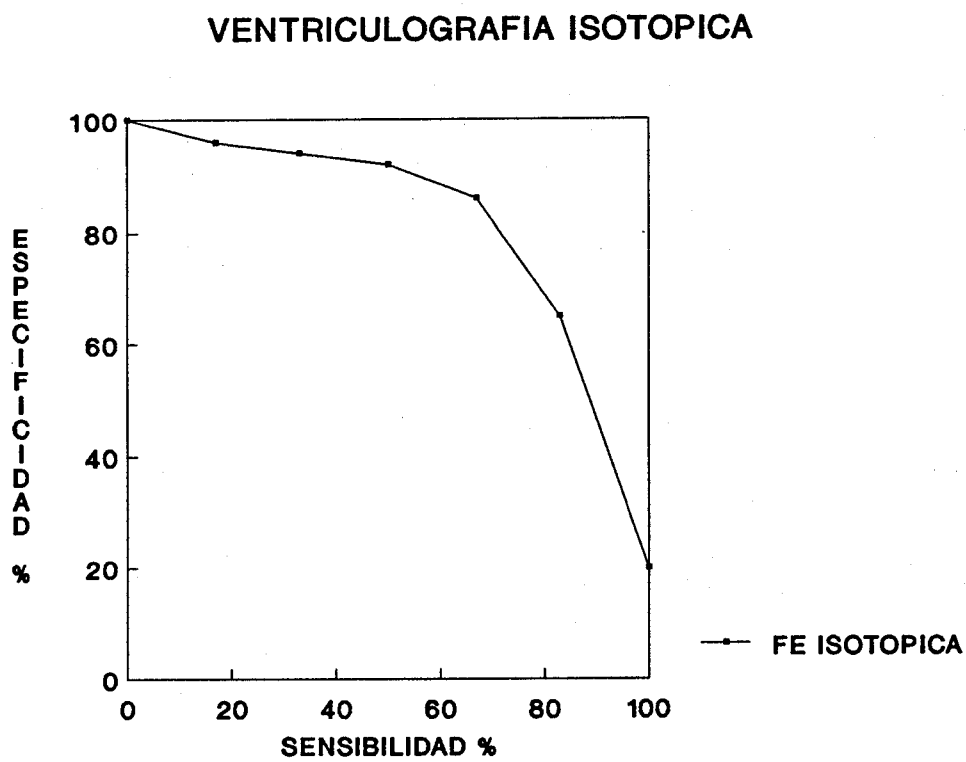


Figura 8. Curva ROC de sensibilidad y especificidad de la variable fracción de eyección isotópica para la clasificación de los pacientes en vivos y fallecidos.

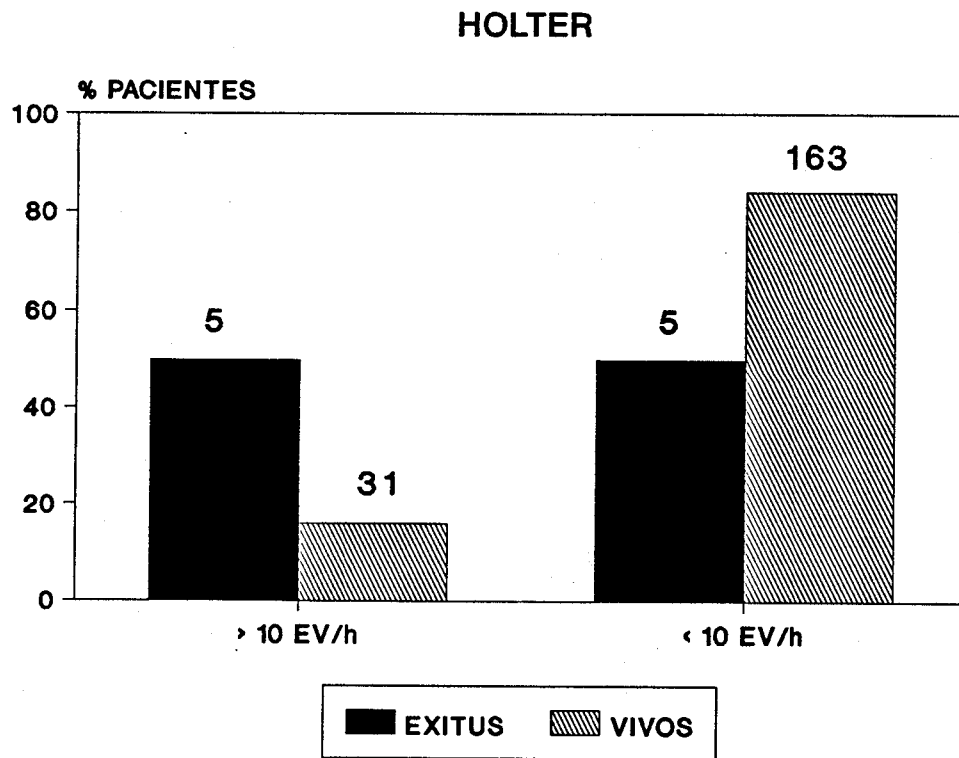


Figura 9. Porcentaje de pacientes vivos o fallecidos según presentaran extrasistólia ventricular frecuente o repetitiva en el Holter.

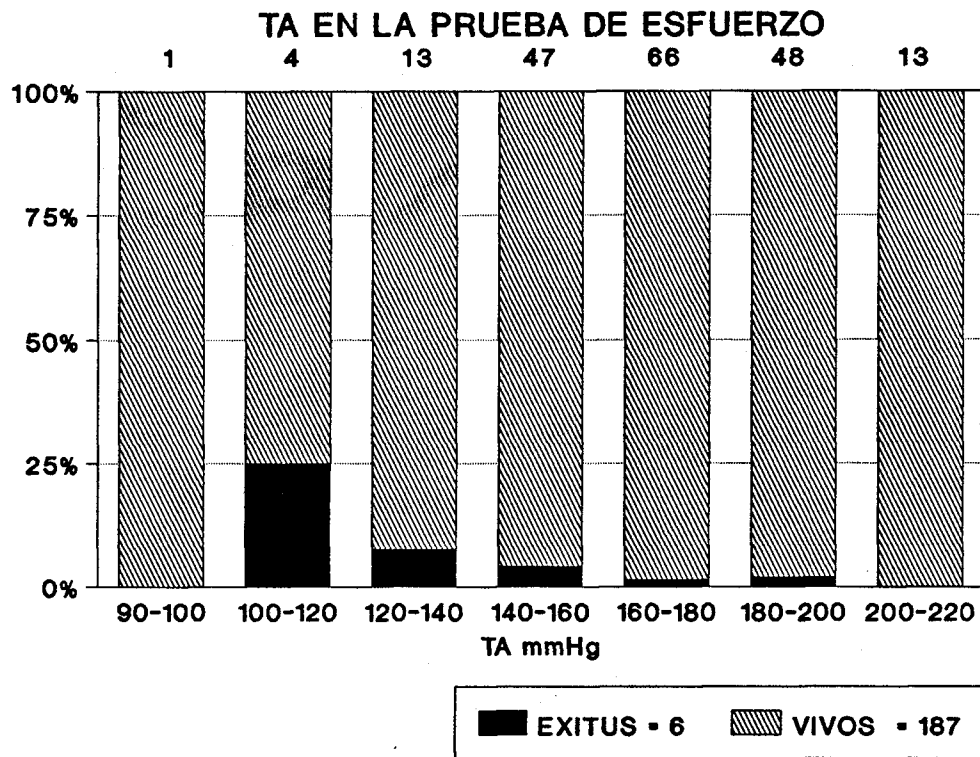


Figura 10. Histograma de la variable "presión arterial sistólica máxima en la prueba de esfuerzo". Sobre cada columna se muestra el número total de individuos comprendidos en el intervalo. Las barras oscuras muestran el porcentaje de fallecidos y las sombreadas el de supervivientes.



### TA SISTOLICA EN LA PRUEBA DE ESFUERZO

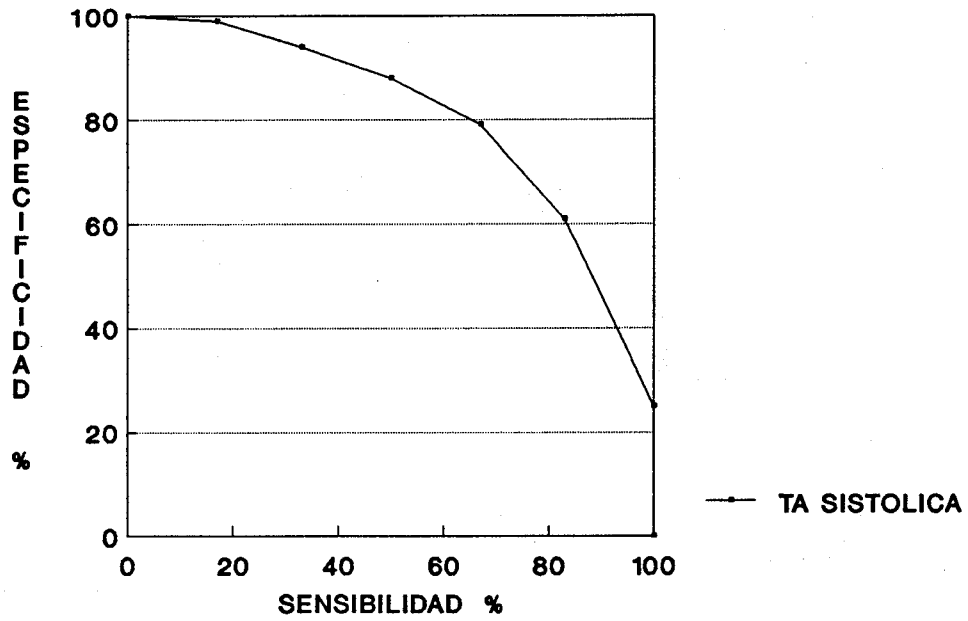


Figura 11. Curva ROC de la variable "Presión arterial sistólica en la prueba de esfuerzo" para la clasificación de los pacientes en vivos y fallecidos.

Cateterismo cardíaco (Tabla 17):

Las presiones telediastólicas en situación basal y tras la angiografía fueron más altas en los pacientes fallecidos en los que también la insuficiencia mitral fue más frecuente. Asimismo, los pacientes fallecidos tenían una fracción de eyección menor y mayor número de vasos coronarios afectados.

Tabla 17. Datos relativos al cateterismo cardíaco.

Variable	Vivos n (%)	Fallecidos n (%)	P
TA sistólica	114±19	118±21	NS
TA diastólica	67±10	67±7	NS
PTDVI basal	12±6	18±7	0,0082
PTDVI postangio	19±7	25±7	0,087
Fracción de eyección	49±13	33±17	0,0001
Insuficiencia mitral	22 (8)	6 (40)	0,0001
Número de vasos			
0	15 (5.5)	0	
1	106 (39)	1 (6)	
2	96 (35)	4 (25)	
3	55 (20)	11 (69)	0,0001
Est DA proximal	39 (14)	5 (33)	NS
Est. Tronco común	6 (2)	1 (6)	NS
Operabilidad			
No revascularizable	32 (11)	2 (12)	
revasc. incompleta	165 (26)	6 (50)	
revasc. completa	70 (62)	8 (37)	NS

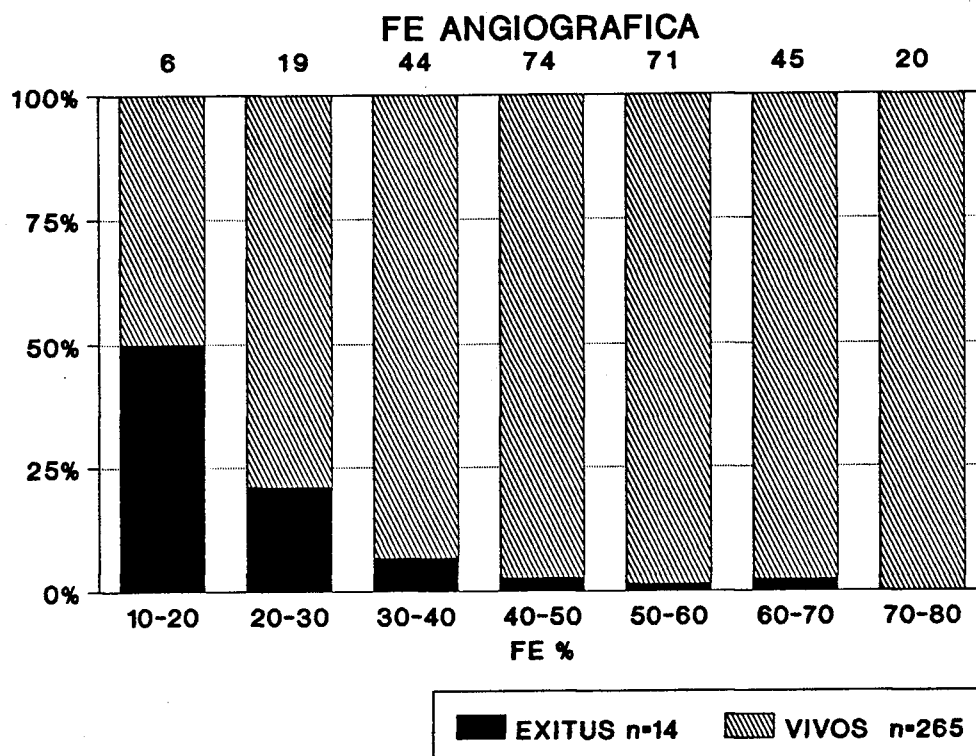


Figura 12. Histograma de la variable fracción de eyección angiográfica. Sobre cada columna se muestra el número total de individuos comprendidos en el intervalo. las barras oscuras muestran el porcentaje de fallecidos y las sombreadas el de supervivientes.

Tabla 18. Resumen de las variables que alcanzaron significación estadística en el análisis univariado y se incluyeron en los sucesivos análisis de regresión.

VARIABLES CLÍNICAS	VIVOS	FALLECIDOS	P
Edad	54±8	58±6	0,03
Diabetes *	12	50	0,0001
ICCV previa	1	18	0,0013
IM previo *	16	50	0,0021
FC al ingreso	79±18	88±29	0,047
Clase de Killip 2	28	50	0,033
Bloqueo bifascicular *	5	31	0,033
FE ECO	38±10	29±11	0,018
FE isotópica *	48±14	33±16	0,018
>10EV/h o arritmias ventriculares repetitivas en el Holter *	16	50	0,02
FE angiografía *	49±13	33±17	0,0001
Número de vasos *			
0	5.5	0	
1	39	6	
2	35	25	
3	20	69	0,0001
TA sistólica en la PE *	167±21	145±25	0,019

\* = variables que alcanzaron valor predictivo independiente en el análisis de regresión logística.

## ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA

Se realizaron varios análisis de regresión logística (stepwise logistic regression) que se detallan en la tabla 19. en los distintos subgrupos de pacientes en los que se disponía de las pruebas complementarias.

Tabla 19.

-----  
 Variables incluídas N° de pacientes variables elegidas  
 en la regresión  
 -----

### PACIENTES CON VENTRICULOGRAFIA ISOTOPICA

1.Variables clínicas	120 (6 exitus)	diabetes
2.Diabetes + FEIS.		diabetes+FEIS

### PACIENTES CON ELECTROCARDIOGRAMA DE HOLTER

1.Variables clínicas	204 (10 exitus)	diab+Bfasc
2.Diabetes + Bfasc + Holter		diab+Holter

### PACIENTES CON PRUEBA DE ESFUERZO

1.Variables clínicas	193 (6 exitus)	diabetes
2.Diabetes + TAsist		diabetes+TA sist

### PACIENTES CON PRUEBA DE ESFUERZO, HOLTER Y CATETERISMO

1.Var clin + FE + Holter + TAsist	147 (4 exitus)	diab+FE
2.Var clin + Holter + TAsist + NV		diab+FE+NV

### PACIENTES CON CATETERISMO

1.Variables clínicas	279 (14 exitus)	diab+Bfasc+IMP
2.diab+Bfasc+IMP + FE + NV		diab+FE+NV

-----  
 Holter = arritmias ventriculares frecuentes en el registro de Holter; Bfasc = bloqueo bifascicular; diab = diabetes; FE = fracción de eyección calculada por angiografía; FEIS = fracción de eyección calculada por ventrículo isotópica; IMP = infarto previo; NV = número de vasos; TAsist = Presión arterial sistólica máxima en la prueba de esfuerzo.

En primer lugar se realizó un análisis de regresión de las variables clínicas y la fracción de eyección ecocardiográfica que seleccionó tan sólo la diabetes como única variable que aportó valor predictivo independiente.

#### Variables clínicas + FE isotópica

Se seleccionaron a los 120 pacientes a los que se había practicado ventriculografía isotópica y se realizó un análisis de regresión logística con las variables clínicas y electrocardiográficas que habían resultado significativas en el univariado (Edad, diabetes, insuficiencia cardíaca previa, infarto previo, frecuencia cardíaca al ingreso, clase de Killip, bloqueo bifascicular). No se incluyeron aquellas en las que la información obtenida se consideró redundante (p. ej. diabetes y glucemia) ni aquellas que se consideraron de importancia marginal (p.ej. insuficiencia renal, avc previo) por el pequeño número de pacientes que las presentaban.

Tal como se detalla en la tabla 20, el análisis de regresión logística seleccionó la diabetes como la única variable clínica que aportó valor predictivo independiente. A continuación se realizó un nuevo análisis añadiendo la fracción de eyección isotópica a la diabetes. Tanto la diabetes como la fracción de eyección isotópica mostraron valor predictivo independiente de mortalidad. En la figura 14 se muestra la curva ROC derivada de la ecuación de regresión del análisis de la diabetes + fracción de eyección. En la figura 13 se muestra la distribución de los pacientes en los distintos intervalos de probabilidad de muerte al aplicar la ecuación de regresión. En la tabla 20 se detallan los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo y clasificación obtenidos al escoger el punto de corte más favorable que en este caso corresponde a una P de muerte de 0,12. Al comparar los valores de especificidad, sensibilidad, valor predictivo y porcentaje de pacientes bien clasificados con los obtenidos utilizando sólo la presencia de diabetes, puede observarse que la información adicional aportada por la variable FEIS mejora la sensibilidad pero disminuye la especificidad.

Tabla 20. Resultado del análisis de regresión logística incluyendo primero las variables clínicas y en segundo lugar la diabetes y fracción de eyección isotópica.

Variable	Coefficiente	Error estandar	p
1.Diabetes	-2,37	0,90	0,007
Constante	3,81	0,70	

Fórmula de regresión logística:

$$P=1/(1+(\exp(3,81-2,37 \times \text{Diab})))$$

Sensibilidad.....58%  
 Especificidad.....85%  
 V predictivo de muerte.....19%  
 V.predictivo de supervivencia..97%  
 Clasificación correcta total...83%

Variable	Coefficiente	Error estandar	P
1.Diabetes	-1,21	0,47	0,06
2.FE isotópica	0,068	0,033	0,029
Constante	-0,083	1,26	

Fórmula de regresión logística:

$$P=1/(1+(\exp(-0,083-1,21 \times \text{diab}+0,068 \times \text{FEis})))$$

Punto de corte P=0,12

Sensibilidad.....66%  
 Especificidad.....80%  
 Valor predictivo de muerte.....15%  
 Valor predictivo de supervivencia..98%  
 Clasificación correcta total.....79%

El análisis se realizó en los 120 pacientes con ventriculografía isotópica (6 fallecidos).

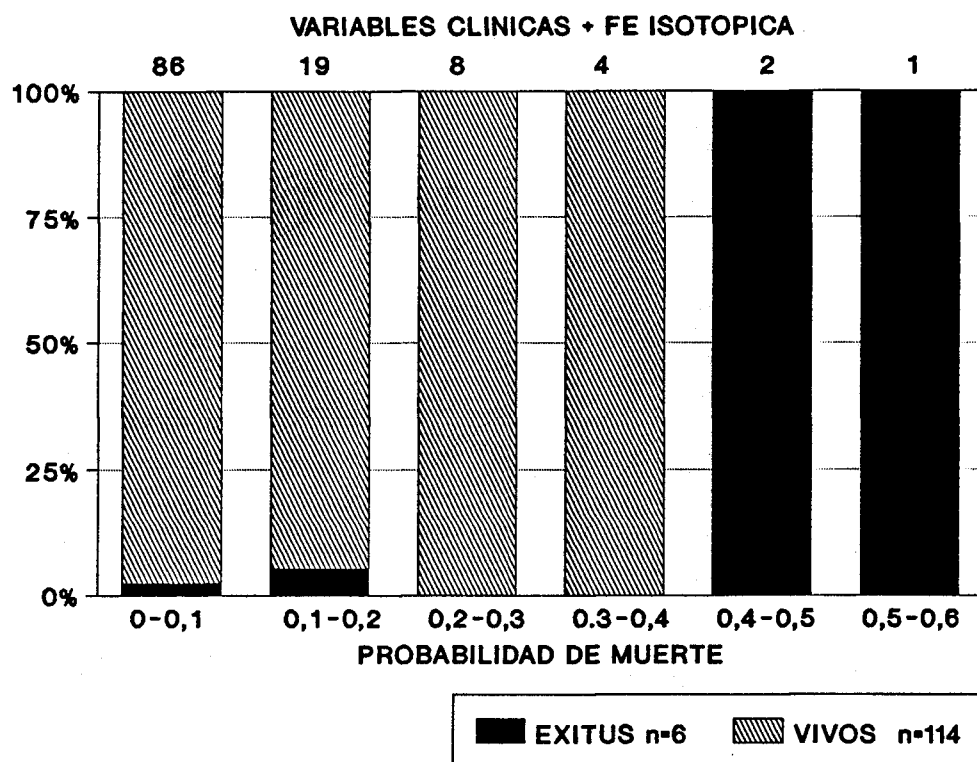


Figura 13. Histograma obtenido de la aplicación de la ecuación de regresión obtenida a partir de las variables diabetes y fracción de eyección isotópica. en cada intervalo de probabilidad se expresa el porcentaje de individuos vivos y fallecidos. Sobre las columnas el número total de individuos en cada intervalo.



## VENTRICULOGRAFIA ISOTOPICA

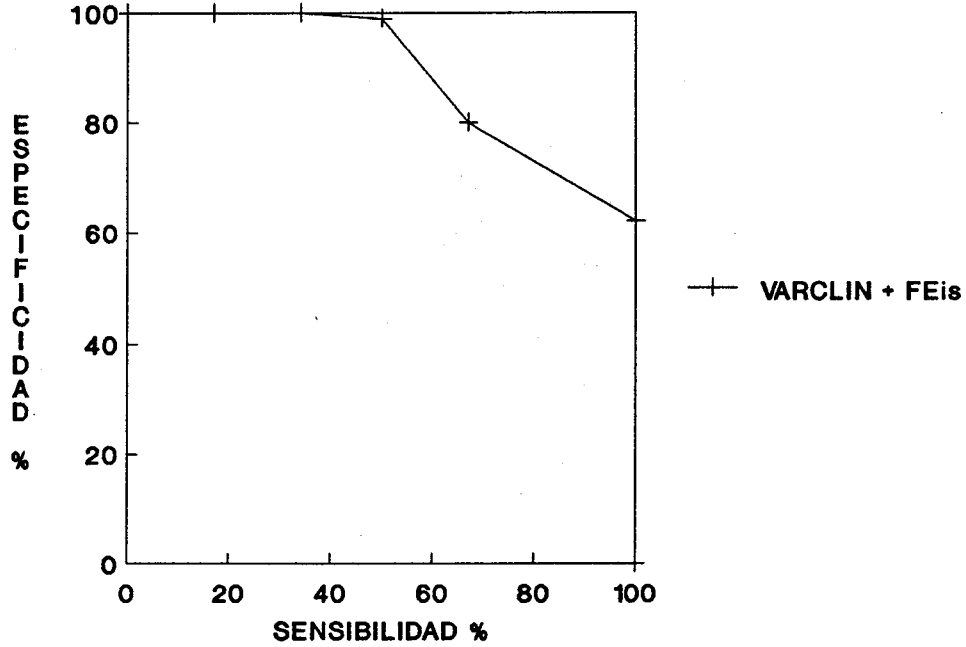


Figura 14. Curva ROC calculada a partir del histograma derivado de la ecuación de regresión. La curva expresa los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos de la aplicación de la ecuación de regresión que incluye las variables fracción de eyección isotópica y diabetes.

### Variables clínicas + Holter

En el siguiente análisis se incluyeron 208 pacientes a los que se había practicado un registro de Holter. Se introdujeron nuevamente las variables clínicas antes detalladas y entre ellas el análisis escogió la presencia de diabetes y de bloqueo bifascicular como las únicas con valor predictivo independiente. A continuación se realizó un nuevo análisis de regresión incluyendo estas dos variables junto con la variable "arritmias ventriculares en el Holter" como ha sido definida previamente. En este segundo análisis se seleccionó la presencia de arritmias ventriculares y la diabetes como las variables con valor predictivo independiente. A pesar de la mejoría en la predicción derivada de la utilización del Holter, al trazar las curvas ROC de sensibilidad y especificidad obtenidas de las variables clínicas y de las variables clínicas + Holter se comprueba que se superponen a lo largo del trazado por lo que la utilización del Holter no aporta una información pronóstica adicional de relevancia.

En la Tabla 21 se muestran los índices de sensibilidad, especificidad, valor predictivo y clasificación correcta obtenidos al elegir un punto de corte idóneo.

Tabla 21. Resultado del análisis de regresión logística incluyendo primero las variables clínicas y después las variables clínicas junto con la variable " presencia de >10EV x h. o arritmias ventriculares repetitivas en el registro de Holter (Holter)".

---

Variable	Coefficiente	Error estandar	p
1.Diabetes	-1,96	0,67	0,011
2.Bloqueo bifascicular	-1,44	0,70	0,051
Constante	3,50	0,48	

Fórmula de regresión logística:

$$P=1/(1+(\exp(3,50-1,96 \times \text{Diab}-1,44 \times \text{Bfasc})))$$

Punto de corte P=0,05

Sensibilidad.....58%  
 Especificidad.....74%  
 V predictivo de muerte.....12,5%  
 V.predictivo de supervivencia..97%  
 Clasificación correcta total...73%

---

Variable	Coefficiente	Error estandar	P
1.Holter	-0,83	0,34	0,014
2.Diabetes	-0,87	0,35	0,029
Constante	2,2	0,35	

Fórmula de regresión logística:

$$P=1/(1+(\exp(2,2-0,83 \times \text{Holter}-0,87 \times \text{Diabetes})))$$

Punto de Corte:P=0,1

Sensibilidad.....60%  
 Especificidad.....73%  
 Valor predictivo de muerte.....10%  
 Valor predictivo de supervivencia.97%  
 Clasificación correcta total.....72%

---

Análisis realizados en el grupo de 204 pacientes con Holter (10 fallecidos).

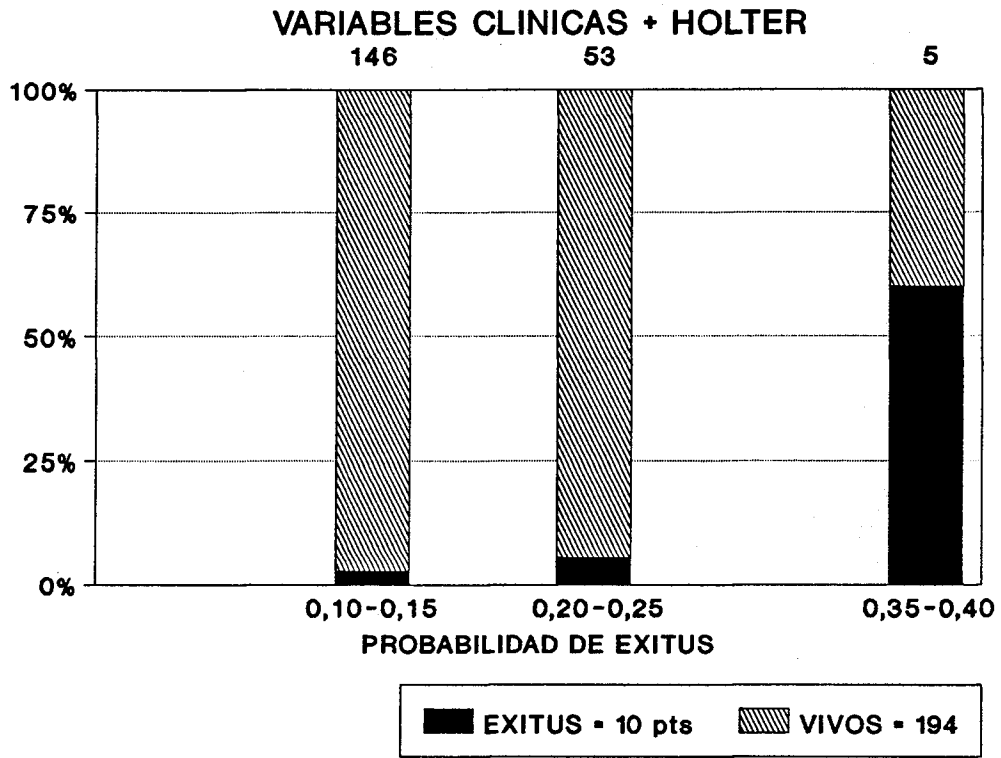


Figura 15. Histograma obtenido de la ecuación de regresión que incluye diabetes y Holter.

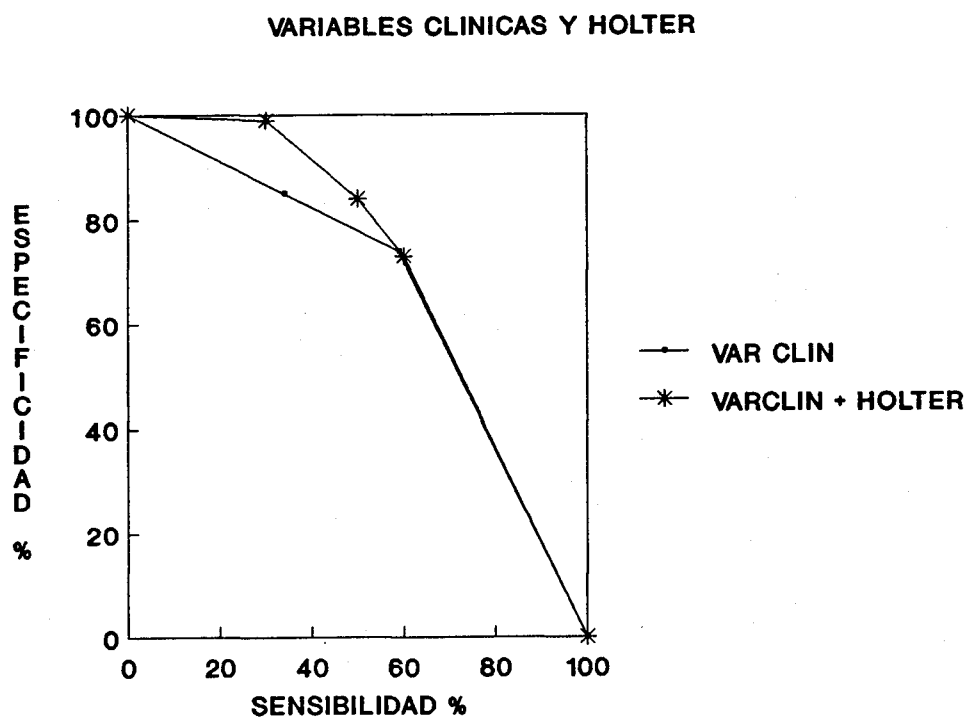


Figura 16. Curvas ROC calculadas a partir de los histogramas derivados de las ecuaciones de regresión. La curva con puntos representa la obtenida de las variables clínicas (diabetes, Bfasc) y la de asteriscos la del Holter.

### VARIABLES CLÍNICAS + TA EN LA PRUEBA DE ESFUERZO

El análisis conjunto de las variables clínicas con la variable "TA sistólica máxima en la prueba de esfuerzo" en los 193 pacientes en los que se había practicado, seleccionó esta última junto con la diabetes como las dos variables con valor pronóstico independiente (Tabla 22). El punto de corte más favorable fue una  $P = 0,12$  como se observa gráficamente en el histograma. En este punto se obtiene una sensibilidad baja pero una buena especificidad. La figura 18 muestra la curva ROC derivada de la ecuación de regresión obtenida de la aplicación de diabetes + TA sist. Nuevamente los índices obtenidos en un punto de corte adecuado, son muy parecidos a los derivados de la clasificación realizada por medio de la variable diabetes.

Tabla 22. Resultado del análisis de regresión logística incluyendo las variables clínicas primero y la diabetes junto con la presión arterial máxima en la prueba de esfuerzo en segundo lugar.

Variable	Coefficiente	Error estandar	p
1.Diabetes	-2,37	0,86	0,011
constante	3,91	0,58	

Fórmula de regresión logística:

$$P=1/(1+(\exp(3,91-2,37 \times \text{Diab})))$$

Sensibilidad.....50%  
 Especificidad.....92%  
 V predictivo de muerte.....17%  
 V.predictivo de supervivencia..98%  
 Clasificación correcta total...90%

Variable	Coefficiente	Error estandar	P
1.Diabetes	-1,32	0,46	0,009
2.TAsist	0,035	0,015	0,027
Constante	-2,78	2,32	

Fórmula de regresión logística:

$$P=1/(1+(\exp(-2,78-1,32 \times \text{diabetes}+0,035 \times \text{TAsist})))$$

Punto de corte P=0,1

Sensibilidad.....66%  
 Especificidad.....88%  
 Valor predictivo de muerte.....16%  
 Valor predictivo de supervivencia.98%  
 Clasificación correcta total.....87%

Análisis realizados en los 193 pacientes con prueba de esfuerzo (6 fallecidos).

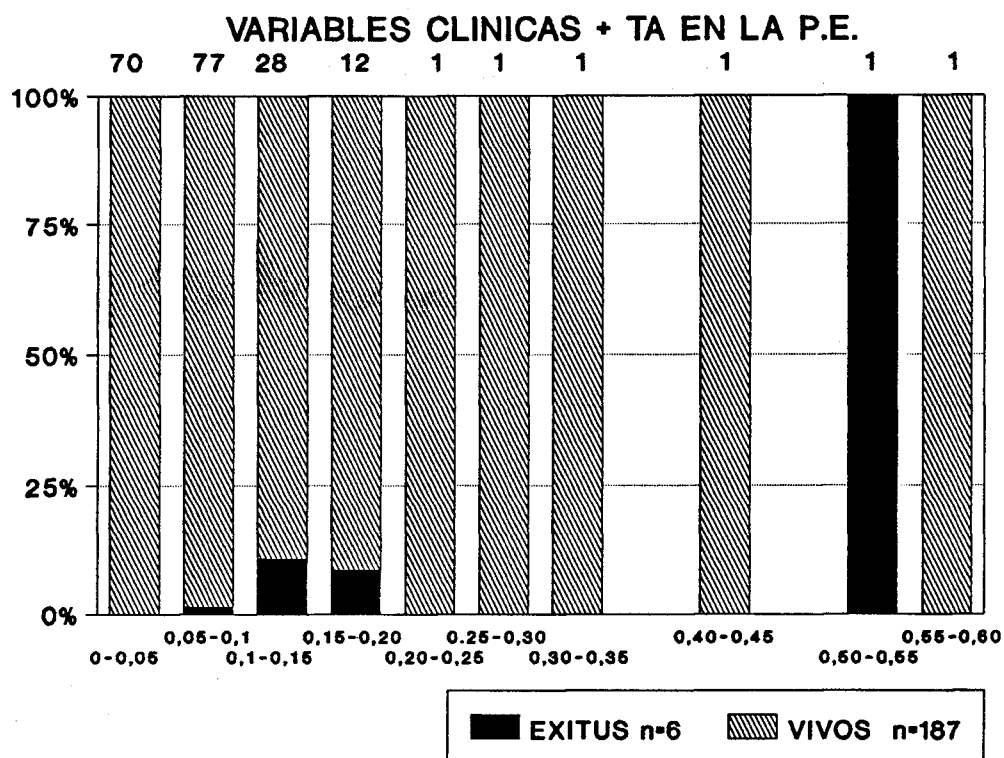


Figura 17. Histograma obtenido de la ecuación de regresión que incluye diabetes y presión arterial sistólica en la prueba de esfuerzo.



## VARIABLES CLINICAS Y ERGOMETRIA

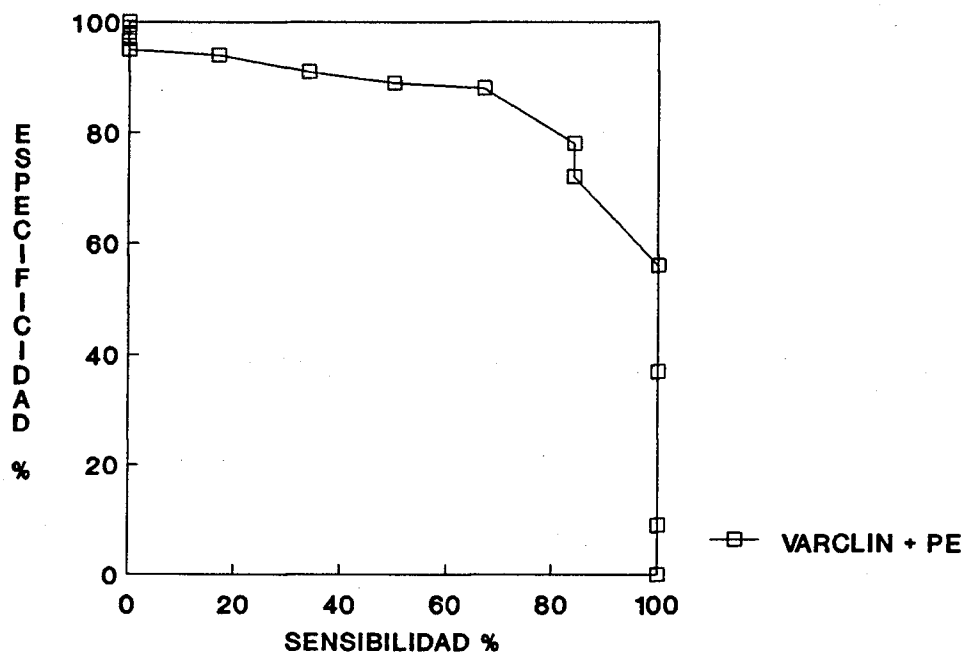


Figura 18. Curva ROC obtenida de la aplicación de la ecuación de regresión que incluye la presión arterial sistólica en la prueba de esfuerzo y la diabetes.

### VARIABLES CLÍNICAS + CATETERISMO CARDÍACO

A continuación se realizó un análisis de regresión logística incluyendo las variables clínicas en el grupo de 279 pacientes con cateterismo cardíaco. El resultado del análisis se detalla en la tabla 23. Como podemos observar la diabetes, la presencia de bloqueo bifascicular y el infarto previo contribuyeron de manera independiente al pronóstico en este grupo de pacientes. La figura 19 se muestra el histograma obtenido al aplicar la ecuación de regresión y clasificar los individuos en supervivientes y fallecidos. A continuación se realizó un análisis de regresión incluyendo diabetes, bloqueo bifascicular, infarto previo y las variables derivadas del cateterismo fracción de eyección y número de vasos. El análisis seleccionó la diabetes, seguida de la fracción de eyección y el número de vasos como las variables con valor predictivo de muerte independiente. En la tabla 23 se detallan los valores de sensibilidad, especificidad, etc. para un punto de corte  $p = 0.05$ . Estos índices de clasificación son claramente superiores a los obtenidos de la aplicación de la ecuación de regresión las variables clínicas. Asimismo la curva ROC derivada de la ecuación de regresión es claramente superior en todo su recorrido a la obtenida utilizando tan solo variables clínicas, por lo que el cateterismo cardíaco aporta en este caso información pronóstica relevante a la obtenida de las variables clínicas.

Tabla 23. Resultado del análisis de regresión logística incluyendo variables clínicas y el cateterismo cardíaco.

Variable	Coficiente	Error estandar	p
1.Diabetes	-0,92	0,29	0,001
2.Bloqueo bifascicular	-0,75	0,28	0,013
3.Infarto previo	-0,58	0,30	0,48
Constante	1,74	0,30	

Fórmula de regresión logística:

$$P=1/(1+(\exp(1,74-0,92 \times \text{Diab}-0,75 \times \text{Bfasc}-0,58 \times \text{IMP})))$$

Punto de corte P=0,24

Sensibilidad.....63%  
 Especificidad.....74%  
 V predictivo de muerte.....13%  
 V.predictivo de supervivencia..97%  
 Clasificación correcta total...74%

Variable	Coficiente	Error estandar	P
1.Diabetes	-2,58	0,70	0,001
2.FE	0,078	0,25	0,001
3.NV	-1,21	0,49	0,006
Constante	3,20	1,6	

Fórmula de regresión logística:

$$P=1/(1+(\exp(3,2-2,59 \times \text{diabetes}+0,078 \times \text{FE}-1,21 \times \text{NV})))$$

Punto de corte: P=0,05

Sensibilidad.....79%  
 Especificidad.....82%  
 Valor predictivo de muerte.....19%  
 Valor predictivo de supervivencia...99%  
 Clasificación correcta total.....82%

Análisis realizados en los 288 pacientes con cateterismo cardíaco (16 fallecidos).

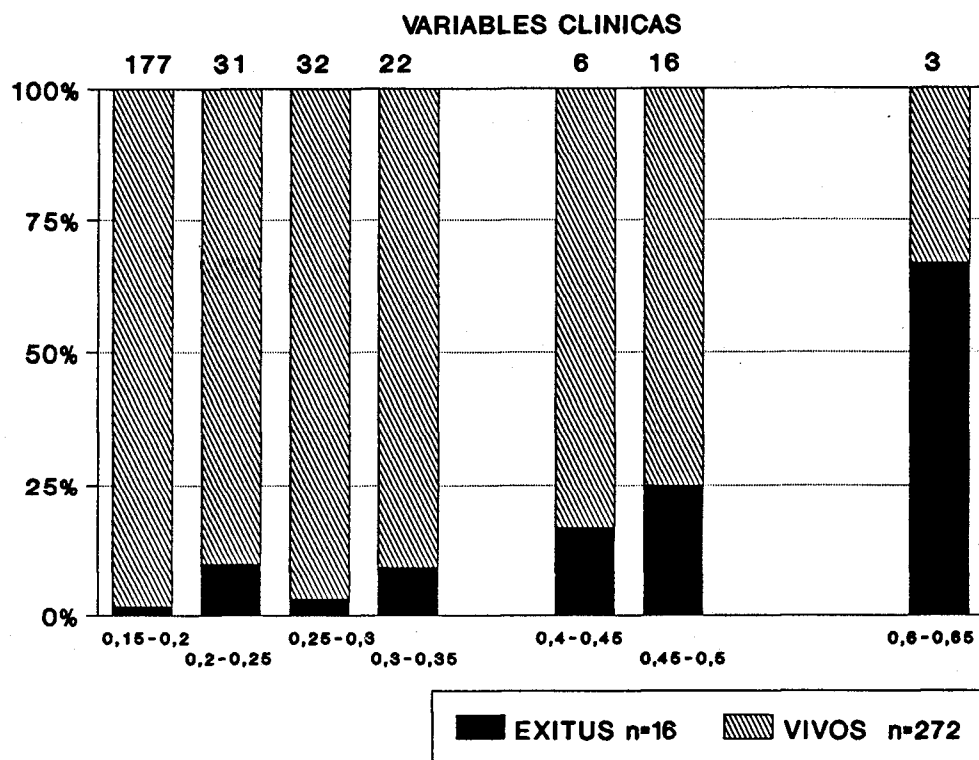


Figura 19. Histograma obtenido de la aplicación de la ecuación de regresión de las variables clínicas.

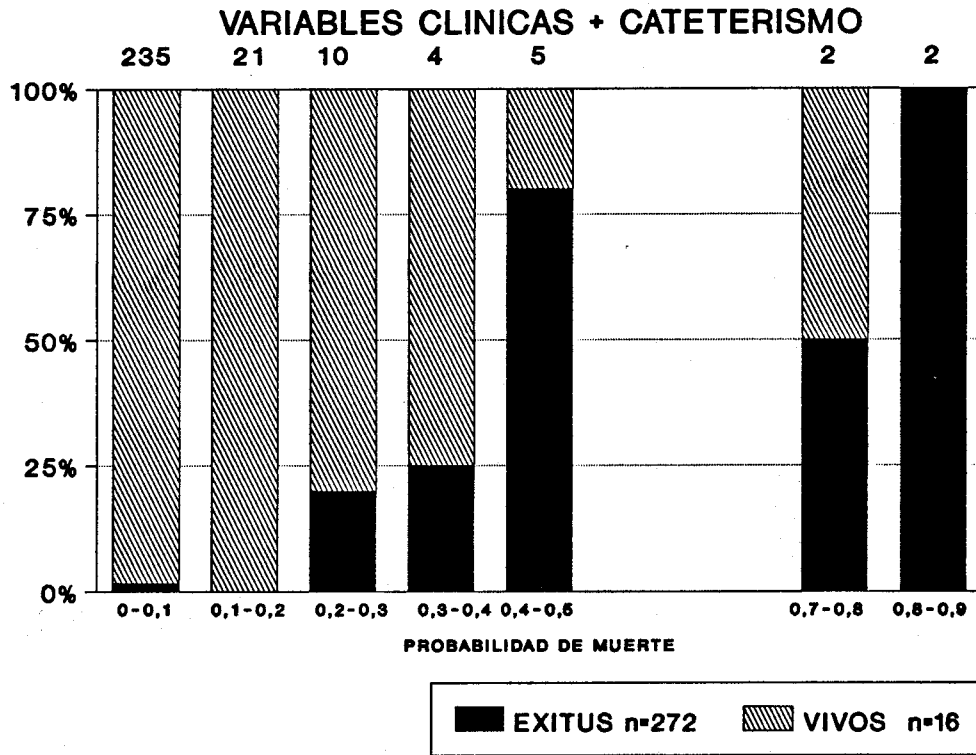


Figura 20. Histograma obtenido de la ecuación de regresión de las variables clínicas y el cateterismo.

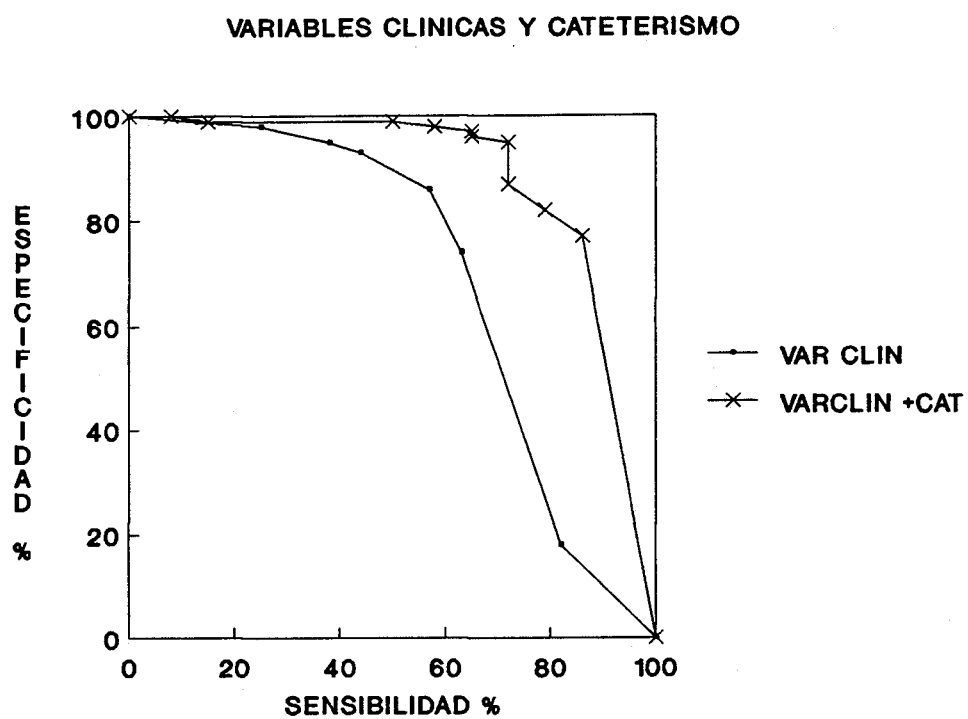


Figura 21. Curvas ROC. La curva con puntos representa las variables clínicas mientras que la curva con asteriscos expresa la curva obtenida de las variables clínicas y el cateterismo cardíaco.

### Comparación de los diversos métodos

#### Métodos no invasivos:

Se practicó un análisis de regresión logística en los 147 pacientes en los que se disponía de registro de Holter, prueba de esfuerzo y fracción de eyección; además se incluyeron en el análisis las variables clínicas con valor predictivo independiente (diabetes, bloqueo bifascicular, infarto previo). Tan sólo la fracción de eyección y la presencia de diabetes fueron seleccionadas como variables que aportaron valor predictivo independiente.

#### Métodos no invasivos + Cateterismo cardíaco:

El mismo análisis se repitió añadiendo el parámetro número de vasos y esta variable fue seleccionada junto con la diabetes y la fracción de eyección. Así la información derivada del cateterismo mostró una mayor utilidad pronóstica que la derivada de las pruebas no invasivas.

En la figura 22 se comparan las curvas ROC obtenidas en los análisis de regresión sucesivos con la salvedad de que no se trata de un mismo grupo de pacientes. Para obviar en parte esta limitación, se estudiaron las posibles diferencias en las variables consideradas importantes en el pronóstico (Edad, sexo, diabetes, HTA, Infarto previo, insuficiencia cardíaca previa, angina post-infarto, clasificación de Killip, Bloqueo bifascicular, frecuencia cardíaca al ingreso, fracción de eyección, número de vasos, mortalidad). las diferencias analizadas no fueron significativas.

Se puede observar en la figura 22 que la curva ROC derivada de las variables clínicas y cateterismo cardíaco es la que más se acerca al vértice y por lo tanto la que consigue unos mayores índices de sensibilidad y especificidad, siendo claramente superior a la obtenida de las variables clínicas y del Holter. Sin embargo tanto la curva derivada de las variables "TA sistólica en la prueba de esfuerzo + diabetes" como la derivada de las variables "fracción de eyección isotópica + diabetes" se superponen en diversos puntos a la curva del cateterismo, por lo que probablemente la

**mejoría del pronóstico derivada de la utilización del cateterismo cardíaco no sería de gran repercusión clínica.**



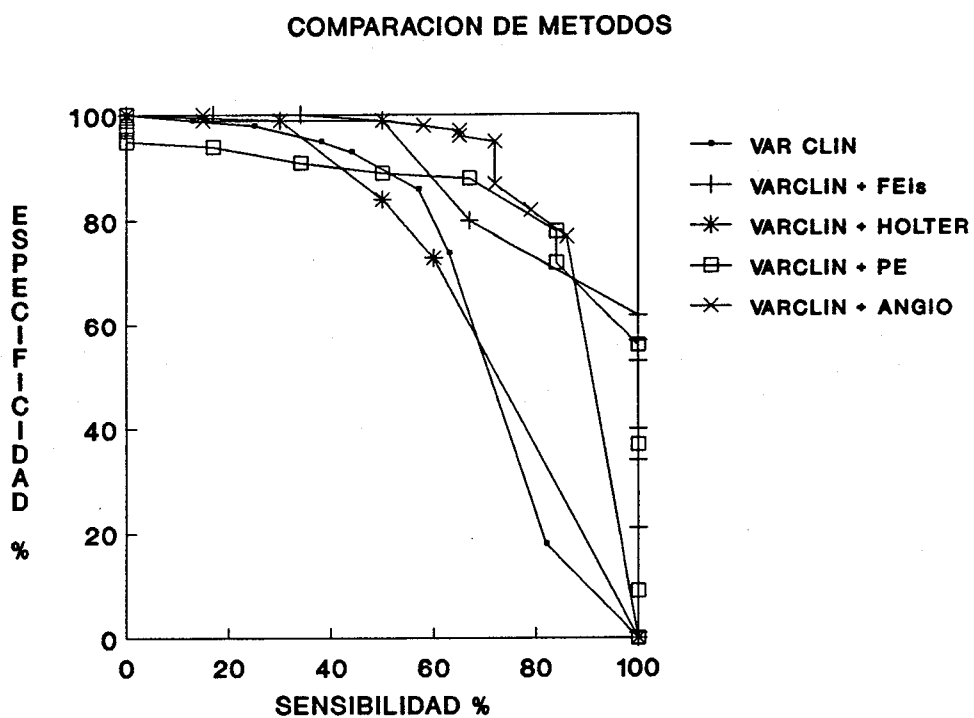


Figura 22. Superposición de las curvas ROC obtenidas de la aplicación de las distintas ecuaciones de regresión.

## **FACTORES PRONOSTICO DE ACCIDENTES ISQUEMICOS NO LETALES**

Tras el análisis de la mortalidad, se procedió a analizar los factores que permiten predecir la aparición de nuevos accidentes isquémicos no letales durante el seguimiento (reinfarto, angina refractaria que obligara a intervención antes del alta o angina inestable que requiriera reingreso). Se excluyeron del análisis 7 pacientes que fueron sometidos a cirugía de revascularización por presentar una estenosis del tronco común, así como 15 pacientes que fallecieron durante el seguimiento sin haber presentado en los meses previos reinfarto o angina inestable. La muestra se componía pues de 265 individuos, 204 sin accidentes isquémicos y 61 con eventos isquémicos graves no letales.

### **ANALISIS UNIVARIADO**

#### **Antecedentes personales (Tabla 24):**

En la tabla 24 se detalla el resultado de comparar mediante el análisis univariado los dos grupos, con y sin complicaciones isquémicas, con respecto a los antecedentes personales. Entre los factores de riesgo tan sólo la diabetes fue más frecuente en los pacientes con accidentes. Asimismo la presencia de angina o infarto previo al que motivó su inclusión en el estudio fue más frecuente en el grupo de individuos con accidentes isquémicos graves.

#### **Datos clínicos recogidos durante el ingreso (Tabla 25):**

Los pacientes con infarto anterior o mixto sufrieron un mayor número de eventos isquémicos en el seguimiento frente a los pacientes con infarto inferior. Los nuevos accidentes isquémicos fueron más frecuentes en el grupo de individuos con infarto sin ondas Q pero la diferencia no fue significativa. Por otra parte la presencia de infarto previo o de angina post-infarto en la unidad coronaria fue más frecuente en

el grupo de pacientes que posteriormente sufrió nuevos accidentes. Hay que destacar que un 68% de los individuos con eventos isquémicos se sometieron a revascularización tras sufrirlos, en su gran mayoría quirúrgica, mientras que sólo un 4% lo fue en el grupo sin nuevos eventos isquémicos. En este último grupo los pacientes fueron intervenidos por sufrir angina de esfuerzo estable.

Datos de laboratorio (tabla 26):

De las distintas variables analizadas la LDH y el cociente LDH<sub>1</sub>/LDH<sub>2</sub> fue significativamente menor en el grupo de pacientes con nuevos accidentes. También lo fueron las cifras máximas de CPK y GOT, pero la diferencia no fue significativa.

Datos relativos a exploraciones no invasivas (Tabla 27):

No se observan diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a ninguna de las variables obtenidas a partir del ecocardiograma bidimensional, la ventriculografía isotópica, el registro de Holter o la prueba de esfuerzo y la gammagrafía con talio. En relación con la prueba de esfuerzo cabe señalar que en 38 de los 61 pacientes que padecieron accidentes isquémicos estos ocurrieron antes de realizar la prueba de esfuerzo.

Cateterismo cardíaco (tabla 29):

Entre las distintas variables analizadas, tan sólo el número de vasos coronarios con lesiones obstructivas fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con nuevos eventos isquémicos.

## **ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA**

Variabes clínicas:

En primer lugar se realizó un análisis de regresión logística incluyendo las variables clínicas que habían mostrado diferencias significativas en el análisis univariado, es decir diabetes, infarto o angina previos, localización del infarto, angina

post-infarto y reinfarto precoz. De ellas tan sólo la aparición precoz de angina post-infarto y la existencia de un infarto previo contribuyeron de forma independiente al pronóstico. La tabla 31 y la figura 23, detallan el resultado del análisis de regresión logística así como el histograma obtenido a partir de la aplicación de la ecuación de regresión separando pacientes con y sin eventos.

VARIABLES CLÍNICAS Y CATETERISMO CARDÍACO (TABLA 32):

A continuación se realizó un análisis de regresión logística incluyendo las variables angina post-infarto, infarto previo y número de vasos coronarios con lesiones significativas. Las tres variables aportaron información pronóstica independiente. La más significativa fue el número de vasos seguida de la presencia de angina post-infarto y del infarto previo. En la figura 24 se detalla el histograma obtenido a partir de la aplicación de la ecuación de regresión y en la figura 25 se observan las curvas ROC de sensibilidad/especificidad de las variables clínicas y de las variables clínicas y número de vasos. Como podemos ver gráficamente la predicción mejora al añadir la variable número de vasos a la ecuación de regresión.

tabla 24. Antecedentes personales. Análisis univariado.  
(En las variables continuas se indica la media±desviación estandar).

Variable	No Isquemia n (%)	Isquemia n (%)	P
Número pacientes	204 (77)	61 (23)	
Edad (años)	54±8	52±7	NS
Varones	183 (91)	58 (95)	NS
Profesión sedentaria	89 (54)	24 (50)	NS
Laboralmente activos	100 (51)	27 (49)	NS
Diabetes	20 (10)	12 (20)	0,38
Hipertensión arterial	77 (38)	31 (51)	NS
Obesidad	38 (19)	11 (18)	NS
Dislipemia	60 (29)	23 (38)	NS
Tabaquismo	156 (76)	45 (73)	NS
EPOC	29 (14)	12 (20)	NS
Insuficiencia renal	2 (1)	1 (2)	NS
AVC previo	3 (1)	5 (8)	NS
Arteriopatía	9 (4)	1 (2)	NS
Insuficiencia cardíaca previa	3 (1)	3 (5)	NS
Angor previo	119 (58)	46 (75)	0,06
Infarto previo	24 (12)	20 (33)	0,001

Tabla 25. Localización del infarto, datos de ingreso, complicaciones en la unidad coronaria (UCIC) y revascularización.

Variable	No isquemia n(%)	Isquemia n(%)	P
-----			
Localización infarto con onda Q.			
Anterior o mixto	68 (40)	27 (60)	
Infero-posterior	102 (60)	18 (40)	0,016
Infarto sin onda Q	34 (17)	16 (26)	NS
Killip > II en UCIC	5 (3)	5 (8)	NS
Hipotensión al ingreso	29 (14)	11 (18)	NS
TA sistólica al ingreso	130±30	130±30	NS
Frecuencia cardíaca	79±18	78±29	NS
Número de ondas Q en el ECG	3,4±2	3,4±2	NS
Trat.con Estreptoquinasa	33 (16)	13 (22)	NS
Arritmias supraventriculares			
No	148 (72)	45 (73)	
ESV	16 (8)	2 (3)	
TSV	23 (11)	8 (13)	
BS	17 (8)	5 (8)	NS
Arritmias ventriculares			
No	83 (41)	23 (38)	
EV	52 (25)	17 (28)	
TV	57 (28)	16 (26)	
FV	12 (6)	5 (8)	NS
Bloqueo AV			
No	165 (81)	53 (87)	
Grado I	12 (6)	1 (2)	
Grado II	17 (8)	0 (0)	
Grado III	10 (5)	7 (11)	NS
Bloqueo bifascicular			
No	160 (78)	48 (79)	
BRD	19 (9)	5 (8)	
BRI	4 (2)	2 (3)	
BSA	14 (7)	5 (8)	
BRD+BSA	7 (3)	1 (2)	NS
Pericarditis	62 (30)	15 (24)	NS
API en UCIC	46 (22)	30 (49)	0,0001
Reinfarto en UCIC	8 (4)	8 (13)	0,019
Revascularización durante el seguimiento	8 (4)	41 (68)	0,0001

Tabla 26. Datos de laboratorio (mg/dl).

Variable	No Isquemia	Isquemia	P
Glicemia	129±44	127±41	NS
Creatinina	1,07±0,2	1,08±0,2	NS
Colesterol	226±45	218±38	NS
Triglicéridos	120±70	115±46	NS
Valor máximo CPK	2188±1604	1796±1662	NS
Valor máximo GOT	232±169	203±169	NS
Valor máximo LDH	1811±1137	1482±1141	0,049
Cociente LDH <sub>1</sub> /LDH <sub>2</sub>	1,1±0,3	1,0±0,2	0,02

Tabla 27. Datos relativos al ecocardiograma, ventriculografía isotópica y Holter.

Variable	No Isquemia n(%)	Isquemia n(%)	P
<b>ECOCARDIOGRAMA</b>			
Presencia de trombo	28 (19)	10 (24)	NS
Derrame pericárdico	48 (29)	12 (25)	NS
Fracción de eyección	39±10	37±11	NS
Score de contractilidad	174±42	179±37	NS
<b>VENTRICULOGRAFIA ISOTOPICA</b>			
Fracción de eyección	48±14	46±16	NS
<b>HOLTER</b>			
No arritmias	107 (67)	25 (60)	
<10EV/h	22 (14)	6 (16)	
>10EV/h o multifocales	20 (12)	5 (13)	
TV	7 (4)	1 (3)	
Bloqueos	3 (2)	1 (3)	NS
>10 EV/h o arritmias ventriculares repetitivas	27 (17)	6 (16)	NS

Tabla 28. Datos relativos a la prueba de esfuerzo y gammagrafía con talio.

Variable	No Isquemia n (%)	Isquemia n (%)	P
Resultado PE			
Angor y/o cambios ST	46 (28)	6 (23)	
Negativa	66 (40)	14 (54)	
No concluyente	53 (32)	9 (35)	NS
Carga máxima alcanzada en Watts	122±27	120±22	NS
FC máxima (lat/min)	134±21	134±17	NS
TA sistólica máxima	167±21	165±20	NS
Doble producto (TA x FC/100)	225±48	223±43	NS
Duración (min)	6,7±4	6,6±1	NS
Presencia de redistribución en la gammagrafía con talio	38 (24)	7 (40)	NS

Tabla 29 Datos relativos al cateterismo cardíaco.

Variable	No Isquemia n (%)	Isquemia n (%)	P
TA sistólica	115±17	110±18	NS
TA diastólica	67±10	66±12	NS
PTDVI basal	13±6	13±7	NS
PTDVI postangio	19±7	21±8	NS
Fracción de eyección	50±13	47±15	NS
Insuficiencia mitral	16 (8)	6 (10)	NS
Número de vasos			
0	15 (7)	0	
1	92 (45)	11 (18)	
2	68 (33)	26 (43)	
3	29 (14)	24 (39)	0,0001
Est DA proximal	25 (12)	11 (18)	NS
Operabilidad			
No revascularizable	30 (15)	3 (5)	
revasc. incompleta	50 (25)	20 (53)	
revasc. completa	119 (60)	38 (62)	NS



Tabla 30. Variables que alcanzaron significación estadística en el análisis univariado.

Variable	No Isquemia n (%)	Isquemia n (%)	P
Diabetes *	20 (10)	12 (20)	0,038
Angina previa	119 (58)	46 (75)	0,016
IM previo *	24 (12)	20 (33)	0,0001
Localización anterior	68 (40)	27 (60)	0,016
Angor postMI en UCIC	46 (22)	30 (49)	0,0001
Reinfarto en UCIC	8 (4)	8 (13)	0,019
LDH	1811±1137	1482±1141	0,049
LDH 1/2	1,1±0,3	1,0±0,2	0,02
Número de vasos *			
0	15 (7)	0	
1	92 (45)	11 (18)	
2	68 (33)	26 (43)	
3	29 (14)	24 (39)	0,0001

\* = variables que tuvieron valor predictivo independiente en el análisis de regresión logística.

Tabla 31. Resultado del análisis de regresión logística para la predicción de eventos isquémicos graves.

VARIABLES CLÍNICAS

Variable	Coefficiente	Error estandar	p
1. Angina post-infarto	-1,10	0,32	0,000
2. Infarto previo	-1,09	0,38	0,005
Constante	1,85	0,21	

Fórmula de regresión logística:

$$P = 1 / (1 + (\exp(1,85 - 1,10 \times \text{APIUCI} - 1,09 \times \text{IMP})))$$

APIUCI = Angina post-infarto en la unidad coronaria;  
IMP = Infarto previo.

Punto de corte P=0,31

Sensibilidad.....	66%
Especificidad.....	70%
V predictivo de isquemia.....	40%
V.predictivo de no isquemia....	87%
Clasificación correcta total...	69%

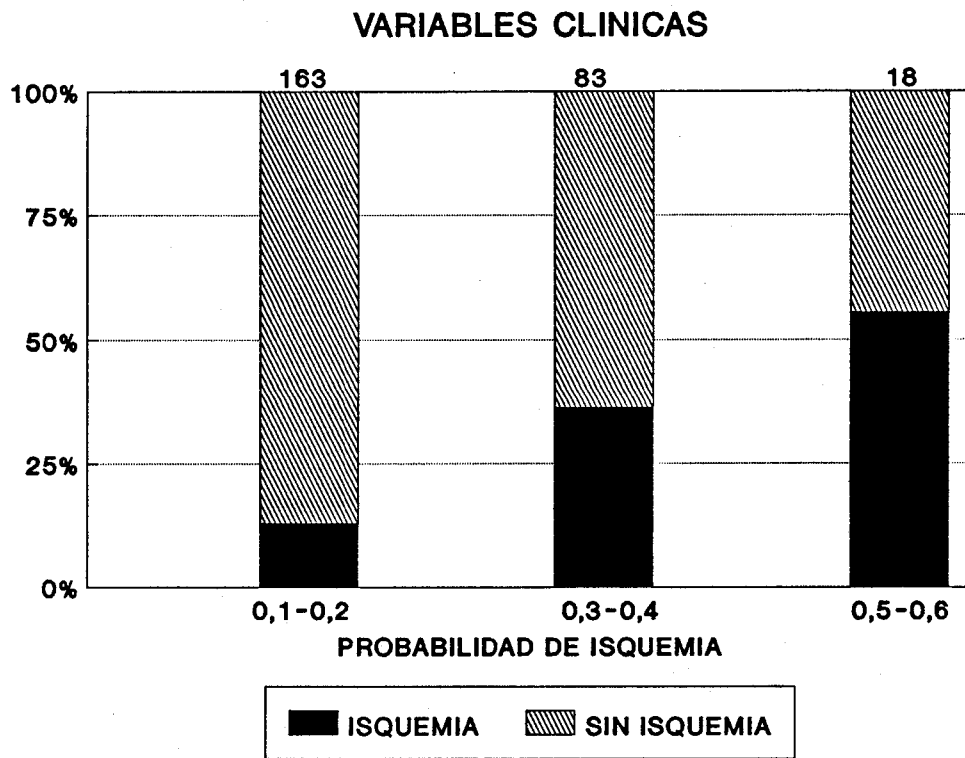


Figura 23. Histograma obtenido de la aplicación de la ecuación de regresión incluyendo las variables APIUCI y IMP.

Tabla 32. Resultado del análisis de regresión logística obtenido al incluir las variables "angina post-infarto" (APIUCI), "infarto previo" (IMP) y "número de vasos" (NV).

Variable	Coefficiente	p
1. Número de vasos.	-0,87	0,001
2. Angina post-infarto	-1,04	0,001
3. Infarto previo	-0,76	0,005
Constante	3,39	

Fórmula de regresión logística:

$$P = 1 / (1 + (\exp(3,39 - 0,87 \times NV - 1,04 \times \text{APIUCI} - 0,76 \times \text{IMP})))$$

Punto de corte  $P = 0,30$

Sensibilidad.....	60%
Especificidad.....	76%
V predictivo de isquemia.....	42%
V.predictivo de no isquemia....	86%
Clasificación correcta total...	72%

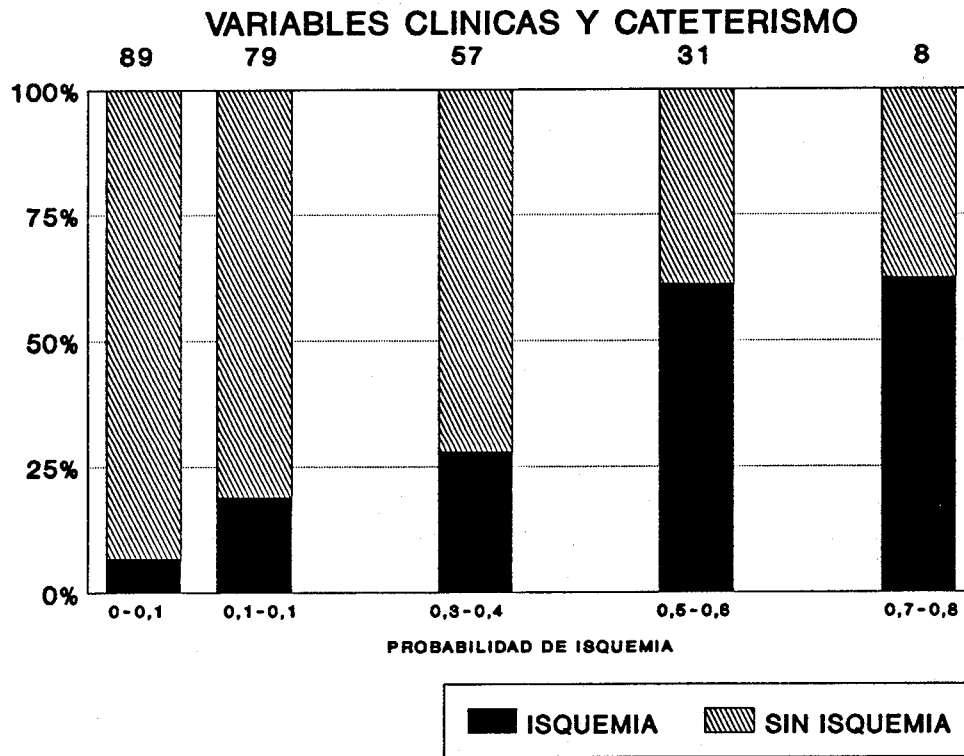


Figura 24. Histograma obtenido de la aplicación de la ecuación de regresión incluyendo las variables NV, APIUCI, IMP.

## VARIABLES CLINICAS Y CATETERISMO

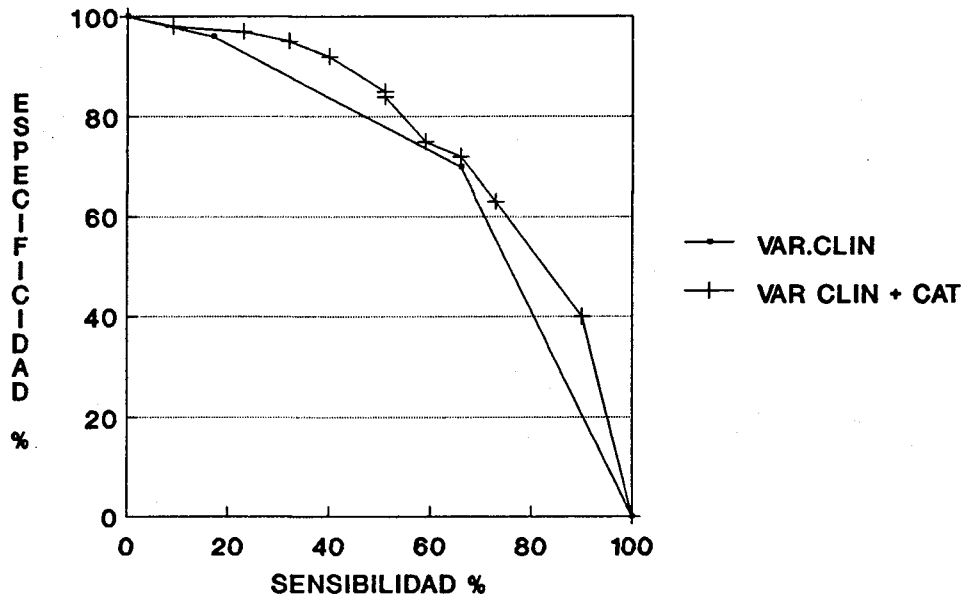


Figura 25. Curvas ROC para la predicción de isquemia grave obtenidas de las dos ecuaciones de regresión mencionadas anteriormente.

## **UTILIDAD DE LA ESTRATIFICACION DEL RIESGO POST-INFARTO**

La disfunción ventricular, las arritmias ventriculares o la isquemia residual son factores que condicionan la supervivencia y la aparición de nuevos accidentes coronarios tras el infarto . Para conocer el riesgo en un determinado paciente y valorar la indicación de las técnicas de revascularización: cirugía y angioplastia, se han utilizado diferentes pruebas diagnósticas; Sin embargo existe cierta controversia sobre se deben practicar de forma sistemática Los estudios realizados hasta el momento no son concluyentes e sugieren que la información pronóstica aportada por estos pruebas incruentas cuando se compara con la obtenida de variables clínicas y electrocardiográficas es mínima y no justifica el aumento del coste que producen.

Para que una determinada prueba tenga utilidad clínica en la detección de grupos de alto riesgo debe reunir varias condiciones. En primer lugar debe tener un nivel de sensibilidad y especificidad suficientes; en segundo lugar la relación coste/eficacia debe ser razonable, dado el gran número de individuos a los que se deberá aplicar. Además las pruebas y técnicas que se aplican con este fin deben añadir información pronóstica a la obtenida por los métodos más económicos y sencillos como son la historia clínica, las determinaciones analíticas o el electrocardiograma. la mortalidad y morbilidad de estas pruebas debe ser lo suficientemente baja para que el beneficio que el paciente obtiene supere el riesgo al que se somete. Finalmente, la información obtenida debe ser importante y debe condicionar una actitud terapéutica que mejore las expectativas de vida del paciente.

La pregunta que se plantea inmediatamente, tras las consideraciones antes apuntadas, es: ¿disponemos en este momento de una terapéutica adecuada para disminuir la mortalidad en los pacientes con los factores de riesgo comentados: función ventricular deprimida, arritmias ventriculares o isquemia residual?. En caso

negativo sería totalmente innecesaria la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo tras el infarto.

La utilización de betabloqueantes tras el infarto de miocardio disminuye la mortalidad, si bien no se conocen los mecanismos a través de los cuales actúan. Aunque se recomienda su utilización en todos los pacientes que sobreviven al episodio agudo, la relación coste/eficacia de esta política es discutible. Así, la detección de los pacientes con función ventricular anormal y mayor riesgo de muerte, permitiría su administración selectiva.

Se ha demostrado que los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina mejoran la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca grave y se ha sugerido que su administración tras el infarto evitaría el proceso de expansión y remodelación que sigue al mismo. No obstante su efecto sobre la mortalidad no se ha estudiado todavía.

No existe evidencia de que el tratamiento antiarrítmico sistemático tras el infarto de miocardio mejore el pronóstico. Los únicos pacientes que se benefician claramente del tratamiento antiarrítmico son aquellos que han padecido una fibrilación ventricular durante la fase tardía del infarto o los que han sufrido taquicardias ventriculares sostenidas y sintomáticas.

Por lo que respecta a la isquemia residual tras el infarto de miocardio, un factor de riesgo reconocido en numerosos estudios, disponemos en la actualidad de diversos tratamientos como ciertos fármacos, la cirugía de revascularización y la angioplastia coronaria. Al margen de los betabloqueantes, no hay pruebas de que su aplicación sistemática mejore el pronóstico, excepto en subgrupos determinados de enfermos. En pacientes con angina crónica que tienen afección del tronco común de la coronaria izquierda o de los tres vasos principales y función ventricular deprimida la cirugía de revascularización prolonga la supervivencia (26,45,55). Hay que destacar sin embargo que el beneficio inicial obtenido disminuye a lo largo de los años,



igualándose la supervivencia de los que han recibido tratamiento quirúrgico o médico a los 11 años (183). Por otro lado en el estudio multicentrico europeo en enfermos con angina crónica (55), se demostró un beneficio en la supervivencia en los pacientes con enfermedad de tres vasos y buena función ventricular. Asimismo, los pacientes de edad más avanzada, aquellos con infarto previo en el electrocardiograma, respuesta isquémica marcada en la prueba de esfuerzo, afección de la arteria descendente anterior proximal o arteriopatía periférica tuvieron una menor mortalidad con tratamiento quirúrgico. El beneficio de la cirugía coronaria no ha sido demostrado específicamente en los enfermos que han sufrido un infarto de miocardio pero se considera que la eficacia de la revascularización es similar en ellos.

En resumen la identificación de los pacientes con isquemia grave por lesiones en el tronco común de la coronaria izquierda o con enfermedad de tres vasos y función ventricular deprimida determina una actitud terapéutica más agresiva que puede mejorar su supervivencia. De ello se desprende que la estratificación del riesgo sería útil si se dispusiera de una estrategia diagnóstica adecuada. En este sentido el presente estudio pretende aportar datos sobre el valor relativo de las diversas pruebas incruentas o no, comparando la información obtenida con las variables clínicas sencillas.

## **PREDICCIÓN DE MUERTE**

### **VARIABLES CLÍNICAS**

Las variables derivadas de la historia clínica, de los datos de laboratorio o del electrocardiograma que mostraron tener valor pronóstico en el análisis univariado coinciden en líneas generales con las referidas en la literatura. Así la presencia de diabetes y de accidente vascular previo, variables que se asocian a una mayor extensión de la enfermedad aterosclerosa, fueron más frecuentes entre los pacientes fallecidos, al igual que la historia de infarto, insuficiencia cardíaca previa o durante el ingreso y de bloqueo bifascicular, que se relacionan con mala función ventricular.

El hecho de que la aparición de angina post-infarto no aporte información sobre la probabilidad de muerte en esta serie de pacientes, merece un comentario. A diferencia de otros estudios que demostraron una buena correlación entre la angina post-infarto y el pronóstico a largo plazo, en el nuestro no se exigieron cambios en el electrocardiográficos para establecer el diagnóstico (20). Por otro lado en nuestra serie un 68% de los pacientes con accidentes isquémicos graves se sometieron a procedimientos de revascularización, lo que sin duda puede influir favorablemente en la mortalidad de estos pacientes. La prevalencia de infarto sin ondas Q no fue distinta entre los supervivientes y los fallecidos lo que concuerda con los datos de la literatura que sugieren que el pronóstico a largo plazo de ambos tipos de infarto es igual. Es de destacar que los valores máximos de las enzimas marcadoras de necrosis miocárdica (CPK, GOT, LDH) fueron similares, lo que puede indicar indirectamente que la extensión de la necrosis no difería entre ambos grupos.

En el análisis de regresión logística utilizando exclusivamente las variables clínicas (Tabla 19) se puso de manifiesto la importancia de la diabetes mellitus como factor de mal pronóstico. Esta variable sin embargo no aparece en otras series de la

literatura como factor predictivo independiente. Por el contrario los otros dos parámetros clínicos identificados: historia de infarto previo y bloqueo bifascicular, aparecen citados frecuentemente en las series más importantes (61, 186). El análisis de regresión no seleccionó la insuficiencia cardíaca catalogada según la clase de clínica de Killip, aún cuando en diversos estudios, incluyendo otro realizado en nuestro servicio había mostrado valor predictivo independiente (61, 163, 186). Estas variaciones entre distintas series son comprensibles y debidas a las diferencias en la población estudiada; además la información aportada por la clase clínica puede ser redundante con la que proporcionan la variable infarto previo o bloqueo bifascicular.

La sensibilidad y especificidad calculada de la ecuación de regresión obtenida de las variables clínicas: diabetes, infarto previo, bloqueo bifascicular es relativamente baja (tabla 23) al igual que el valor predictivo de muerte. Este hecho significa que por un lado la probabilidad de muerte global es baja y por otro, que en el punto de corte elegido existe superposición entre los supervivientes y fallecidos. No obstante, la mortalidad entre los diabéticos en nuestra población fue del 20%, los que presentaban bloqueo bifascicular tuvieron una mortalidad al año del 26% y en los que habían sufrido un infarto previo esta fue del 15%; Así, con sólo 3 parámetros clínicos sencillos y objetivos podemos identificar un grupo de pacientes de alto riesgo.

## **PRUEBAS NO INVASIVAS**

### **Ecocardiograma**

En el ecocardiograma practicado en la Unidad Coronaria durante el 4º o 5º día del infarto se detectó una mayor prevalencia de trombos entre los fallecidos. Dado que la muerte no se produjo por embolias, este hecho refleja probablemente la asociación entre la mayor extensión del infarto y la presencia de trombos. A pesar de

que la contractilidad ventricular valorada por ecocardiografía fue peor (puntuación más elevada) en el grupo de fallecidos, la diferencia no llegó a ser significativa. En otras series este parámetro alcanzó significación (10, 134, 173) y tenía valor pronóstico independiente, aportando información pronóstica adicional (10). Sin embargo las series descritas recogen un número mucho menor de pacientes que el presente trabajo. La calidad del ecocardiograma depende de la imagen que proporciona el ecocardiógrafo utilizado y también de un factor subjetivo: la experiencia del observador. Ambos factores determinan diferencias entre las distintas series. La fracción de eyección fue significativamente más baja entre los fallecidos. El valor de este parámetro como marcador del pronóstico cuando se calcula por medio del ecocardiograma bidimensional ya ha sido puesto de manifiesto por otros autores (194). No obstante, en el análisis de regresión logística, este dato no tenía valor predictivo independiente ni añadió información pronóstica a la proporcionada por las variables clínicas (Diabetes, IMP, Bbfasc). No hemos hallado ningún estudio en la literatura que compare el valor pronóstico relativo de la fracción de eyección calculada por medio de ecocardiograma bidimensional con la información obtenida de las variables clínicas. El hecho de que la fracción de eyección calculada por isotópos aporte valor pronóstico independiente y no la obtenida por ECO bidimensional, probablemente traduce una menor fiabilidad del método. Es probable que la aparición de nuevos equipos con mejor definición de la imagen y la posibilidad de realizar el cálculo directamente sobre la pantalla, mejoren la fiabilidad y utilidad práctica de la fracción de eyección por ecocardiografía.

#### Ventriculografía isotópica

La ventriculografía isotópica añade información independiente sobre el pronóstico; el valor predictivo de muerte no obstante es bajo, un hecho ya recogido en la literatura (51, 61, 78, 127) y que, como ya se ha señalado previamente al comentar

los resultados de las variables clínicas, se debe a la baja mortalidad de esta serie y a que además existe un determinado número de individuos con fracción de eyección baja que sobreviven más allá del primer año. Greenberg llamó la atención sobre un subgrupo de pacientes con fracción de eyección normal y alto riesgo(78). En su estudio estos pacientes se identificaron por la presencia de edema pulmonar en fase aguda del infarto. En nuestra serie la variable clase clínica de Killip no alcanzó significación estadística en el análisis univariado y no fue incluida en este análisis de regresión.

En el trabajo publicado por Mukharji y cols.(186) con los datos del estudio MILIS (Multicenter Investigation of the Limitation of Infarct Size), la fracción de eyección isotópica y las arritmias ventriculares tuvieron valor predictivo independiente de mortalidad mientras que otras variables clínicas entre las que se hallaba la diabetes no lo tuvieron. En este estudio sin embargo el evento estudiado era la muerte súbita lo que favoreció el valor pronóstico de las variables que ofrecían mayor información sobre arritmias como el registro de Holter o la fracción de eyección. Por otra parte la importancia de la diabetes probablemente está en función de su prevalencia en la población estudiada.

En el trabajo realizado por Tibitts y cols. del Multicenter Postinfarction Research Group la fracción de eyección isotópica añadió valor pronóstico a las variables clínicas estudiadas (Clase clínica según la NYHA, estertores pulmonares, signos radiológicos de congestión pulmonar y bloqueo de rama izquierda). Sin embargo, tras comparar visualmente las curvas de sensibilidad/especificidad de las variables clínicas con la obtenida al incorporar la fracción de eyección, los autores concluyeron que la información que proporciona esta variable no es de relevancia clínica puesto que ambas curvas se superponen prácticamente en todo su recorrido. También Fioretti y cols. del Thoraxcenter (61) obtuvieron resultados parecidos; así aunque la fracción de eyección isotópica añadió valor predictivo a las variables

clínicas seleccionadas en el análisis discriminante (uso de digital en el momento del alta, infarto previo, insuficiencia cardíaca tardía), la representación gráfica en la curva de sensibilidad/especificidad muestra que esta mejoría en la capacidad de predicción era de escasa magnitud. En nuestro caso se pudo observar que al añadir la fracción de eyección a la variable clínica diabetes mejoraba ligeramente la sensibilidad, aunque con un descenso de la especificidad y el valor predictivo de muerte. Sin embargo, no hay que olvidar que la variable fracción de eyección es una variable continua que nos permite establecer diversos intervalos de riesgo, lo que no se puede obtener con una variable dicotómica.

#### Registro de Holter

La presencia de arritmias ventriculares repetitivas o más de 10 EV/h junto con la diabetes tenía valor predictivo independiente de muerte en el análisis de regresión logística; sin embargo, las curvas de sensibilidad/especificidad obtenidas se superponen en gran parte de su trayecto, de forma que la información derivada del registro de Holter no mejoró la predicción obtenida con las variables clínicas. (Figura 16).

Numerosos estudios han puesto de manifiesto que la extrasistolia ventricular frecuente o repetitiva tras el infarto es un índice de mal pronóstico. En estudios comparativos entre diversos métodos diagnósticos. Mukharji y cols. del MILIS (125) observaron que la EV frecuente y la presencia de taquicardia ventricular en el registro de Holter fueron predictores independientes de muerte súbita, mientras que ninguna de las variables clínicas estudiadas aportó información pronóstica adicional. Sin embargo, en el estudio de Tibitts y cols. (186) en el que el punto final era la mortalidad global al año, el análisis de regresión incluyendo variables clínicas electrocardiográficas y las variables "número de extrasístoles por hora" y "presencia

de taquicardia ventricular", demostró que estas dos últimas carecían de valor pronóstico. El diferente tratamiento estadístico de los datos al separar en dos variables la información del Holter puede explicar las diferencias con nuestros resultados. En el estudio de Fioretti (61) la presencia de arritmias ventriculares repetitivas fue significativamente más alta entre los fallecidos; la adición de las variables FE isotópica y arritmias ventriculares en el Holter, aportaba información independiente en el análisis discriminante cuando se consideraba la población global pero no cuando se analizaban por separado los pacientes que podían realizar prueba de esfuerzo, probablemente porque aquellos pacientes con fracción de eyección más deprimida no realizaron esta.

Como varios autores han puesto de manifiesto, la presencia de arritmias ventriculares se asocia con una función ventricular deteriorada, por lo que la información que proporciona el Holter puede ser redundante con la obtenida de la ventriculografía isotópica o de otros marcadores de mala función ventricular. Sin embargo tanto el estudio MILIS(125) como el MPIP(11) pusieron de manifiesto que la presencia de EV repetitiva o frecuente se asocia a una mayor mortalidad incluso cuando se ajusta para la fracción de eyección. Nuestros resultados coinciden en líneas generales con los aportados por Tibitts (186) y Fioretti (61) en el sentido de que, aún cuando la información derivada del Holter aportó valor pronóstico independiente, su importancia es pequeña y tiene escasa repercusión clínica.

### Prueba de esfuerzo

De todas las variables analizadas en relación con la prueba de esfuerzo practicada al mes del alta, tan sólo la presión arterial sistólica máxima alcanzada fue significativamente distinta en ambos grupos. Cuando se realizó el análisis de regresión logística, incluyendo las variables clínicas y la TA sistólica máxima durante

el esfuerzo, los parámetros seleccionados como predictores independientes fueron la diabetes y la TA sistólica. Si comparamos los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo y porcentaje de clasificación correcta obtenidos con la aplicación de las fórmulas de regresión (diabetes y diabetes + TAsist. en la prueba de esfuerzo) (tabla 22), se observa que al añadir la variable "presión arterial máxima en la prueba de esfuerzo" mejora la sensibilidad con una muy ligera disminución en los demás parámetros.

La incidencia de angina o depresión del segmento ST fue similar entre los fallecidos y los supervivientes; ello se debe a que tan sólo un paciente de los 6 fallecidos que realizaron la prueba de esfuerzo tuvo alguna de estas alteraciones. En múltiples estudios la presencia de isquemia en la prueba de esfuerzo careció de valor predictivo (59, 88, 179, 186, 207). Esto puede deberse, al menos en parte, a que los pacientes con isquemia se intervinieron con mayor frecuencia. No se puede excluir sin embargo, que la utilización de otros tratamientos como betabloqueantes en los individuos con prueba de esfuerzo positiva pueda modificar el pronóstico y determinar su escaso valor predictivo. En nuestra serie la falta de relación entre la isquemia en la prueba de esfuerzo y la supervivencia puede deberse también a que 5 pacientes (30% de los fallecidos) murieron durante el primer mes, antes de poder realizar la prueba de esfuerzo. Por otro lado, 38 pacientes (13%) sufrieron eventos isquémicos graves también durante el primer mes antes de realizar la ergometría.

Diversos autores han puesto de manifiesto que la respuesta de la presión arterial durante la prueba de esfuerzo es mejor marcador del pronóstico que la depresión del ST o la presencia de angor (42, 61, 100, 186, 207, 208). Los resultados obtenidos en nuestro caso concuerdan con estos hallazgos previos.

En el estudio de Fioretti y cols. (61) el incremento de la presión arterial durante el esfuerzo fue la única variable que aportó información pronóstica adicional a la obtenida con las variables clínicas en el análisis discriminante. En el estudio de



Tibbits (186), a pesar de que la presión arterial sistólica máxima fue significativamente más baja en el grupo de pacientes fallecidos, esta variable no fue seleccionada en el análisis de regresión logística que incluía los datos clínicos, de laboratorio, del registro de Holter y de la ventriculografía isotópica. Sin embargo no se analizó aisladamente si la variable presión arterial máxima en la prueba de esfuerzo aportaba información pronóstica independiente a la obtenida de variables clínicas y electrocardiográficas.

En comparación con las diversas variables contempladas habitualmente en la prueba de esfuerzo, la presión arterial sistólica máxima aporta una información pronóstica importante, sin embargo su valor está limitado por el uso de betabloqueantes o antagonistas del calcio que pueden enmascarar la respuesta tensional. De esta forma, si se realiza una prueba de esfuerzo post-infarto con finalidad pronóstica es aconsejable realizarla sin tratamientos antianginosos o antihipertensivos que puedan enmascarar el resultado.

Es interesante que en los dos estudios mencionados, la contraindicación para realizar la prueba de esfuerzo fue entre los datos obtenidos de la prueba de esfuerzo la variable con mayor valor pronóstico. En nuestra población no se recogió específicamente este dato.

#### Gammagrafía con talio

En nuestra serie de pacientes, se valoró de forma cualitativa la presencia o no de redistribución del trazador en la gammagrafía con talio. No se observaron diferencias significativas entre el grupo de supervivientes y el de fallecidos, con una incidencia de redistribución del 25% y 33% respectivamente. Esta variable no fue estudiada por tanto en el análisis de regresión logística.

Existen numerosos estudios que analizan la utilidad de la gammagrafía con talio para detectar afección aterosclerosa de varios vasos (1, 50, 69, 149, 191, 193, 201) y se considera que su utilidad es más alta en los pacientes con infarto inferior que en aquellos con infarto anterior. Sin embargo pocos estudios han intentado establecer el valor pronóstico de la gammagrafía de esfuerzo con talio. Brown y cols. (22) hallaron en un grupo de 136 pacientes, que el número de defectos de captación persistentes y la captación pulmonar del isótopo correlacionaban con la aparición de nuevos accidentes coronarios; Sin embargo la presencia de redistribución no tenía valor.

En el estudio llevado a cabo por Hung y cols. (88), ni la redistribución en la zona del infarto o en zonas distintas (isquemia a distancia) se asoció a una mayor incidencia de accidentes coronarios. Por el contrario al utilizar un método semicuantitativo para analizar la redistribución, se observaron diferencias significativas entre los pacientes sin nuevos accidentes y los que sufrieron muerte o reinfarto. Cuando se realizó un análisis de regresión múltiple de Cox, considerando la puntuación obtenida con el método semicuantitativo, las variables ergométricas y la ventriculografía de esfuerzo, tan sólo la carga máxima alcanzada y el incremento de la fracción de eyección al esfuerzo aportaron información pronóstica independiente.

Podemos concluir por lo tanto que el análisis cualitativo de la gammagrafía con talio no aporta en nuestra serie ni en la literatura revisada información pronóstica. Aunque con los métodos semicuantitativos puede mejorarse la información obtenida, otras variables que no reflejan isquemia residual sino la mala función ventricular, por ejemplo captación pulmonar de talio o número de defectos de captación persistentes aportan mayor información pronóstica. Esta sin embargo puede ser redundante con la obtenida por otros métodos más económicos.

## CATETERISMO CARDIACO

La presión telediastólica basal y tras la angiografía, la presencia de insuficiencia mitral, la fracción de eyección y el número de vasos fueron las variables que en el análisis univariado mostraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes fallecidos y el de supervivientes. En el análisis de regresión logística se incluyeron las variables clínicas diabetes, infarto previo, bloqueo bifascicular junto con las angiográfica fracción de eyección y el número de vasos. Las variables seleccionadas como predictores independientes de muerte fueron la diabetes, la fracción de eyección y el número de vasos. Podemos comprobar que la curva ROC obtenida a partir de la ecuación de regresión que combina las variables clínicas y de cateterismo es superior en todo su recorrido a la obtenida de las variables clínicas solas. Por otra parte, los valores de sensibilidad, especificidad y clasificación correcta son altos, aunque el valor predictivo de muerte sigue siendo bajo por la escasa mortalidad.

Los resultados obtenidos son superponibles a los observados en una serie previa estudiada en nuestro servicio por Sanz y cols.(163). Así la fracción de eyección y el número de vasos fueron predictores independientes de muerte. En el estudio previo la variable "clase clínica de Killip" en la unidad coronaria fue la única variable clínica escogida en el análisis multivariante. En nuestro caso ha sido la diabetes. Ello puede ser debido a que la serie previa constaba solamente de varones jóvenes y probablemente la importancia de la diabetes en este grupo era menor.

## COMPARACION DE METODOS

Los estudios que comparan diversos métodos en una misma población son muy escasos. En nuestra serie, un análisis de regresión logística en el que se incluían las variables clínicas y las obtenidas de pruebas no invasivas:(arritmias ventriculares

en el Holter, TA en la prueba de esfuerzo y fracción de eyección) seleccionó la diabetes y la fracción de eyección. Del análisis se desprende que esta es la variable derivada de las pruebas no invasivas que aporta mayor información pronóstica. Cuando se repitió el análisis añadiendo una variable obtenida en el cateterismo, número de vasos, el análisis volvió a seleccionar las dos mencionadas previamente junto con el número de vasos que por lo tanto aportó información pronóstica independiente; Así pues las variables obtenidas a través del cateterismo junto con la diabetes son las que permiten una mejor clasificación, de tal forma que la información derivada del registro de Holter o de la prueba de esfuerzo son redundantes.

Al superponer las curvas de sensibilidad/ especificidad obtenidas en los sucesivos análisis de regresión logística puede observarse que la curva ROC derivada de la ecuación de regresión que incluye las variables diabetes y TA en la prueba de esfuerzo, se superpone en el area intermedia (de máxima sensibilidad para máxima especificidad) con la derivada de la combinación de diabetes y variables del cateterismo. De esta forma la mejoría en la clasificación de los pacientes obtenida con el cateterismo es mínima. Esta comparación se puede considerar tan sólo orientativa ya que no es metodológicamente correcto comparar índices de sensibilidad y especificidad en poblaciones distintas.

En el estudio comparativo de Tibbits y cols. (186) se realizó un análisis de regresión logística escalonado incluyendo en cada paso las variables que resultaron significativas en el análisis previo. Esta metodología aunque permite conocer qué pruebas diagnósticas no invasivas son las más útiles para valorar el pronóstico no permite identificar la información aportada por cada una respecto a las variables clínicas. Los autores de este estudio concluyen que la mejoría de la clasificación pronóstica obtenida con la aplicación de diversas pruebas no invasivas tras el infarto (Holter, ventriculografía isotópica, prueba de esfuerzo) sobre la obtenida a partir de

las variables clínicas es insignificante y se manifiestan en contra de la realización sistemática de pruebas para la predicción de muerte y reinfarto.

En otro estudio similar comparando diversos métodos no invasivos realizado por Fioretti y cols. (61), el incremento de la presión arterial al esfuerzo fue la única variable que añadió valor pronóstico de muerte. Hay que señalar como siempre que se utiliza la prueba de esfuerzo, que se trata de un grupo de pacientes seleccionado sin contraindicación para la realización de una ergometría. En este estudio ni el registro de Holter ni la FE isotópica mejoraron la predicción. Si comparamos la curva de sensibilidad/especificidad obtenida con las variables clínicas con la obtenida de la combinación de variables clínicas e incremento de la TA en la prueba de esfuerzo vemos que la diferencia entre ambas es pequeña. En el punto de corte escogido, la sensibilidad no mejora, pasando la especificidad y el porcentaje de clasificación correcta del 67 al 75% y el valor predictivo de muerte del 12 al 15%. A partir de estos datos los autores concluyen que la prueba de esfuerzo debe realizarse en todos los pacientes post-infarto y que la ventriculografía isotópica y el registro de Holter se deben practicar en los individuos con contraindicaciones para realizarla.

En nuestro estudio se pone de manifiesto que la información obtenida a partir del Holter no aporta una mejoría de la predicción realizada con las variables clínicas. Ello se debe probablemente a que en la mayoría de los casos la presencia de arritmias graves se asocia a mala función ventricular por lo que la información aportada por el Holter puede ser en parte redundante con la obtenida de otras variables. La fracción de eyección isotópica aporta una mejoría de la clasificación que sin embargo es inferior a la derivada de la presión arterial sistólica máxima en la prueba de esfuerzo, por lo que su determinación deba limitarse probablemente a aquellos individuos que presentan contraindicación a la ergometría. La información pronóstica derivada del cateterismo cardíaco es la que tiene un mayor valor predictivo, sin embargo podemos observar que la curva sensibilidad/especificidad derivada de las variables presión

arterial y diabetes se superpone en parte de su trayecto con la derivada de las variables del cateterismo, a pesar de que parte de los pacientes de mayor riesgo de muerte no llegaron a practicar la prueba de esfuerzo por haber fallecido o presentar alguna contraindicación. Esto supone, que la predicción derivada de la prueba de esfuerzo es razonablemente buena. Por otra parte, el alto coste y mortalidad/morbilidad del cateterismo cardíaco no justifican su empleo sistemático en la valoración del riesgo post-infarto por lo que su realización debe limitarse a los pacientes de riesgo alto identificados por otros métodos.

### **PREDICCIÓN DE EVENTOS ISQUEMICOS NO LETALES**

Los grandes estudios epidemiológicos han demostrado una incidencia elevada de nuevos accidentes coronarios no fatales tras el infarto de miocardio (94,117). Por ejemplo, el estudio de Framingham mostró una incidencia de reinfarto del 13% a los 5 años y de angina del 33% (94). Más recientemente algunos estudios diseñados para valorar los efectos del tratamiento betabloqueante, como el estudio noruego (137) o el beta-blocker heart attack trial (8) han confirmado estos datos. Sin embargo, pocos estudios se han centrado específicamente en los factores que determinan la aparición de nuevos eventos isquémicos no fatales tras el infarto (51, 70, 182, 185) y aún en algunos de estos estudios se agrupan infarto y angina de cualquier clase. En nuestro estudio nos propusimos analizar las variables que nos permitiesen identificar aquellos pacientes que tras el infarto van a sufrir angina precoz refractaria, angina inestable grave durante el seguimiento o un nuevo infarto de miocardio. Creemos que la detección antes del alta de los individuos que pueden sufrir angina de esfuerzo durante el seguimiento o que serán intervenidos no tiene importancia puesto que la actitud diagnóstica y terapéutica no va a cambiar durante el ingreso, por el contrario, el identificar a los pacientes que van a sufrir accidentes isquémicos graves permite

utilizar en ellos las técnicas de revascularización que puedan mejorar su pronóstico. Asimismo la separación de los eventos a valorar en muerte por un lado e isquemia grave por otro nos parece adecuada dado que estamos valorando dos situaciones distintas en las que agrupar la información puede llevar a confundir el valor de las distintas variables en la predicción.

## VARIABLES CLINICAS

La presencia de angina pre y post-infarto y la existencia de infarto previo y reinfarto fueron junto con la localización de la necrosis, la diabetes, la tasa de LDH, y el cociente  $LDH_1/LDH_2$ , las variables clínicas predictoras de nuevos accidentes. El análisis de regresión logística seleccionó la angina post-infarto precoz como marcador más potente. Diversos autores han señalado el valor pronóstico de la angina y su importancia como marcador de angina y reinfarto en el seguimiento (180). En la serie analizada por Taylor y cols. (184), la hipertensión, la angina post-infarto y el infarto previo fueron predictores independientes de reinfarto. Marmor y cols. (115) observaron que la incidencia de reinfarto en un grupo de 200 pacientes era del 41% entre los que presentaban angina post-infarto y del 6% en los que no la padecieron. En el estudio de Bosch y cols. (18) realizado en 449 pacientes con infarto, la presencia de angina previa correlacionó con la aparición de angina post-infarto; a su vez, la angina precoz post-infarto correlacionó con la extensión del infarto. Esta complicación tuvo lugar en un 28% de los pacientes con angina precoz contra un 2% entre los que no la presentaron. En el estudio realizado por Sanz y cols. (162) en nuestro servicio sobre un total de 403 pacientes se analizaron por separado la incidencia de infarto y angina durante el seguimiento. En el análisis univariado, la historia de infarto previo y la hipertensión arterial fueron predictores de reinfarto pero no la angina previa. Ninguno de estas variables fue seleccionada cuando se realizó un análisis de regresión de Cox

introduciendo la variable número de vasos. Cuando se analizó la presencia de angina en el seguimiento, tan sólo la angina previa fue predictora, sin embargo no se analizó como variable la angina post-infarto precoz.

En resumen en nuestro estudio la angina post-infarto precoz fue la variable clínica más potente para predecir nuevos eventos isquémicos graves. También la presencia de infarto previo aportó información independiente.



## PRUEBAS NO INVASIVAS

Ninguna de las variables derivadas de la aplicación de las pruebas no invasivas tuvo valor pronóstico en la predicción de eventos isquémicos graves. El valor pronóstico del ecocardiograma y la ventriculografía isotópica se deben fundamentalmente a su capacidad de detección de pacientes con depresión de la función ventricular, de esta forma tienen utilidad en la predicción de muerte o de eventos isquémicos combinados que incluyan exitus. Al estudiar la incidencia de eventos isquémicos graves no fatales, la función ventricular deja de ser un marcador, por lo que no es de extrañar que estos dos métodos diagnósticos no aporten información útil.

La detección de arritmias ventriculares en el registro de Holter es un factor pronóstico de muerte que se relaciona con la mala función ventricular pero no ayuda en la detección de los individuos que van a sufrir nuevos accidentes isquémicos no fatales.

En nuestra serie ni la presencia de angina o la depresión de 1mm del segmento ST en la prueba de esfuerzo, ni la redistribución en la gammagrafía de esfuerzo con talio fueron significativamente distintos en el grupo de individuos con nuevos eventos isquémicos graves; hay que señalar, sin embargo, que 38 de 61 individuos con eventos (62%) los sufrieron antes de poder realizar la prueba de esfuerzo y además los pacientes con estenosis significativa del tronco común de la coronaria izquierda fueron intervenidos antes de realizarla y excluidos de este análisis, por lo que el poder de clasificación de estos dos tests podría haberse infravalorado. Numerosos estudios han analizado el valor de la isquemia durante la prueba de esfuerzo, sin embargo, la mayoría incluyen la muerte como objetivo del estudio y pocos han estudiado específicamente los eventos isquémicos no fatales. Sami y cols. (158) realizaron una prueba de esfuerzo a las 3 semanas del infarto; El 64% de los individuos que fueron

intervenidos en el seguimiento por angina severa habían presentado depresión de más de 2 mm del segmento ST durante la ergometría. Ross y cols. (153) han puesto también de manifiesto las diferencias observadas considerando la prueba positiva por depresión de 1 mm o 2 mm. El haber escogido la depresión de 1 mm como marcador de positividad podría explicar en parte la falta de sensibilidad pronóstica. Existen datos contradictorios en la literatura respecto al valor pronóstico de la depresión del segmento ST como ya se comentó en la revisión bibliográfica. En el estudio realizado por Sanz y cols. (162) en nuestro servicio, ninguna de las variables derivadas de la prueba de esfuerzo realizada a los 6 meses fue predictora de reinfarcto lo que concuerda en parte con nuestros resultados, por otra parte la positividad de la prueba de esfuerzo por angina o depresión del ST fue predictora de angina en el análisis univariado pero no aportó información pronóstica independiente en el multivariado.

Aunque existen numerosos estudios en la literatura que establecen la utilidad relativa del talio en la detección de enfermedad multivaso especialmente en los individuos con infarto inferior (69, 149, 152, 191, 193, 203), muy pocos analizan el valor pronóstico del talio y ninguno de ellos se centra específicamente en la predicción de reinfarcto y angina grave. En nuestro estudio de un total de 178 pacientes que realizaron la prueba de esfuerzo con talio tan sólo 19 tuvieron eventos isquémicos no letales. Un 37% de los que padecieron angina presentaron redistribución en la gammagrafía frente a un 31% de los que no la presentaron; así pues existe una selección de los pacientes ya que la mayoría presentaron eventos antes de llegar a realizar la prueba de esfuerzo con talio como ya se ha comentado previamente.

## **CATETERISMO CARDIACO**

En nuestra serie el número de vasos coronarios afectados fue el factor que mejor correlacionó con el reinfarto y la angina inestable en el análisis de regresión logística. Ninguna otra variable del cateterismo cardíaco aportó información pronóstica. Este hallazgo concuerda plenamente con otras series de la literatura. En el estudio de Sanz y cols. (162) realizado en nuestro servicio sobre un total de 403 pacientes, el número de vasos afectados fue la única variable escogida en el análisis de regresión de Cox como predictora de infarto y fue elegida junto con la presencia de angina previa como marcadora de angina post-infarto. Taylor y cols. (182) también demostraron que el número de vasos era predictor independiente de reinfarto. DeFeyter (42) documentó que era más frecuente la enfermedad de 3 vasos en los pacientes con angina post-infarto. Bosch y cols. (18) sobre un total de 449 pacientes demostraron también que el número de vasos afectados fue predictor independiente de angina post-infarto.

## **IMPLICACIONES CLINICAS**

Como se ha comentado en los apartados anteriores, las exploraciones complementarias aportan información sobre el pronóstico probablemente a través de la detección de los individuos con mala función ventricular. Por el contrario, la angina post-infarto precoz, la presencia de infarto previo y el número de vasos coronarios afectados fueron las únicas variables que aportaron información pronóstica independiente en predicción de reinfarto, angina refractaria antes del alta o angina inestable en el seguimiento.

Existe la tendencia en la literatura médica a agrupar la muerte con otros eventos isquémicos cuando se analiza el pronóstico tras un infarto de miocardio. Sin embargo, este trabajo pone de manifiesto que cuando el análisis se dirige

exclusivamente a predecir accidentes isquémicos graves, excluyendo la muerte, las variables significativas son las que indican la existencia de zonas de miocardio en riesgo, es decir irrigadas por vasos con lesiones severas.

El 62% de los eventos isquémicos se produjeron durante el primer mes y un elevado porcentaje antes del alta por lo que es imprescindible la valoración precoz del riesgo post-infarto. De nuestros resultados, y del estudio de Senaratne y cols.(170) recientemente publicado en el que se demuestra que la prueba de esfuerzo tardía (6 semanas) no es superior en cuanto a la información a la realizada precozmente, puede sugerirse que la ergometría debe realizarse dentro de la segunda semana del infarto.

En la mayoría de los estudios analizados la utilidad de las distintas pruebas para valorar el riesgo post-infarto se establece analizando globalmente la población; la mayoría de estos trabajos tienen resultados positivos y concluyen que una determinada prueba aporta información adicional. Sin embargo, en la práctica, es más útil considerar la relación coste/eficacia de distintas pautas diagnósticas para identificar los pacientes de alto riesgo que deberán ser sometidos a cateterismo a través de un algoritmo que permita decidir la aplicación o no de una determinada prueba en función de la información obtenida previamente con otra más sencilla. De este modo se puede limitar el número de pruebas a realizar.

De los datos obtenidos en este estudio podemos concluir que la presencia de diabetes, bloqueo bifascicular, infarto previo o angina post-infarto, delimita un grupo de pacientes con un riesgo elevado de padecer accidentes isquémicos durante el año siguiente y que por tanto son candidatos a la práctica de cateterismo, sin necesidad de otras pruebas. En la figura 26 se muestra la estrategia de diagnóstico recomendada actualmente por la mayoría de autores que está de acuerdo con nuestros hallazgos. Consiste en la realización inicialmente de una prueba de esfuerzo precoz en aquellos pacientes que no tuvieran ninguno de los factores de riesgo clínico comentados. Aunque la información derivada de la prueba de esfuerzo y de la ventriculografía

isotópica son prácticamente superponibles en nuestro estudio, la primera puede ofrecer ventajas adicionales en la valoración de isquemia post-infarto. La práctica de una ventriculografía isotópica quedaría por tanto limitada a aquellos individuos que no pueden realizar la prueba de esfuerzo y que no presentan ninguno de los factores de riesgo antes comentados. Además, la utilización de la ergometría como la primera prueba a realizar para seleccionar los pacientes candidatos a cateterismo es el enfoque con mejor relación coste/eficacia .

## ESTRATIFICACION DEL RIESGO POST INFARTO

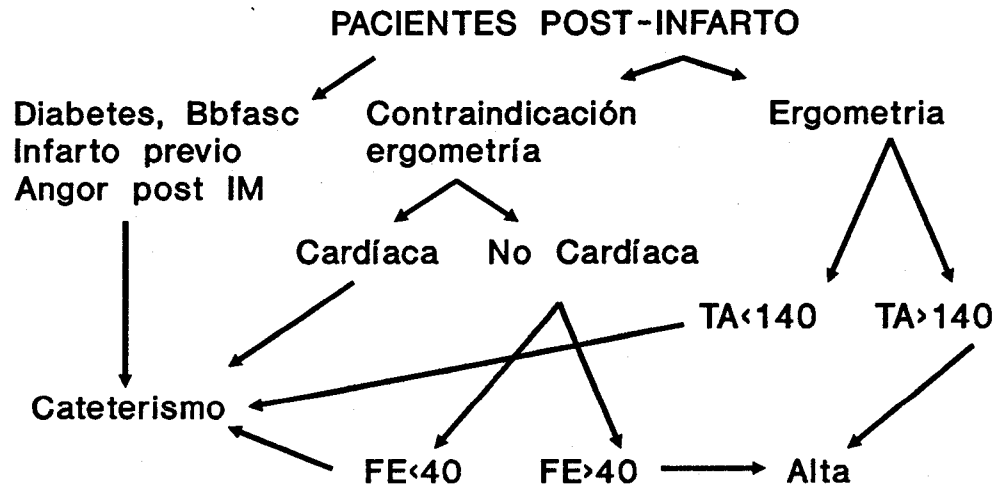


Figura 26. Algoritmo de estratificación del riesgo post-infarto. Bbfasc = bloqueo bifascicular; FE = fracción de eyección; IM = infarto de miocardio; TA = presión arterial sistólica durante la ergometría.

Tabla 33. incidencia de mortalidad o isquemia grave en los distintos grupos de riesgo delimitados según el esquema anterior.

---

	MORTALIDAD
DIABETES	20%
BLOQUEO BIFASCICULAR	26%
INFARTO PREVIO	15%
TA SISTOLICA < 140 mmHg	13%
FEis < 40%	13%

---

	ISQUEMIA GRAVE
ANGINA POST-INFARTO	39%
INFARTO PREVIO	45%

---

**RESUMEN Y CONCLUSIONES**



El presente trabajo analiza la utilidad de los parámetros clínicos y de los datos proporcionados por las exploraciones complementarias para conocer el pronóstico de los pacientes que han padecido un infarto de miocardio. El estudio se realizó en una serie de 288 pacientes en los que se practicó sistemáticamente ecocardiograma, registro de Holter, ventriculografía isotópica, ergometría con talio y cateterismo cardíaco tras el infarto agudo de miocardio, y cuyo seguimiento se prolongó durante 1 año. En concreto los objetivos fueron los siguientes: (1) Identificar las variables clínicas que permiten conocer el pronóstico. (2) Conocer los parámetros obtenidos mediante pruebas incruentas que aportan información pronóstica independiente, complementando la obtenida de las variables clínicas. (3) Determinar si la información obtenida del cateterismo mejora la predicción pronóstica realizada a partir de las variables clínicas y de las exploraciones incruentas. (4) Establecer la mejor pauta diagnóstica, utilizando diversas pruebas complementarias, con el fin de conseguir la mayor eficacia y el menor coste posible en la detección de los pacientes de alto riesgo tras el infarto de miocardio.

## CONCLUSIONES

1. Las variables clínicas que mostraron mayor correlación con la mortalidad fueron la presencia de diabetes mellitus, el bloqueo bifascicular y el infarto previo. En el estudio multivariado, estas tres variables mostraron valor predictivo independiente.
- 2a. Ni el ecocardiograma bidimensional ni la gammagrafía cardíaca con talio realizada al mes del infarto aportaron información independiente en este estudio, por lo que no pueden ser recomendadas como exploraciones sistemáticas para valorar el riesgo de muerte durante el seguimiento de un infarto de miocardio.
- 2b. La información obtenida a partir del registro continuo del electrocardiograma (Holter) aportó información independiente a la obtenida con las variables clínicas antes mencionadas, pero esta aportación fue de escasa importancia por lo que probablemente no está justificada su práctica sistemática en la evaluación del riesgo post-infarto.
- 2c. La fracción de eyección calculada mediante ventriculografía isotópica mostró también poseer valor predictivo independiente.
- 2d. La única variable ergométrica capaz de aportar información independiente fue el comportamiento de la presión arterial sistólica durante el esfuerzo. Esta variable constituye pues el dato más importante de la prueba de esfuerzo para la predicción de muerte tras el infarto. La presencia de isquemia durante la prueba no correlacionó con la muerte ni con los accidentes isquémicos no fatales. La alta incidencia de estos eventos durante el primer mes post-infarto hace recomendable la práctica precoz de la ergometría.

3. La información que se obtiene a partir del cateterismo contribuye de forma independiente a la predicción del riesgo incluso cuando se incluyen en el análisis las variables clínicas y todas las pruebas no invasivas. Sin embargo, dado su elevado coste y la morbilidad y mortalidad que conlleva, su realización debe limitarse al grupo de individuos que son candidatos a revascularización y que pueden seleccionarse previamente con las variables clínicas o las pruebas complementarias.
4. En la predicción de accidentes isquémicos no fatales, tan sólo la angina post-infarto precoz, la existencia de infarto previo y el número de vasos aportaron información pronóstica. No obstante, este estudio puede infravalorar la importancia de la prueba de esfuerzo y la gammagrafía con talio, ya que un 62% de los accidentes isquémicos ocurrieron antes de realizar la ergometría. Hay que destacar la poca utilidad de las pruebas no invasivas realizadas habitualmente en la predicción de accidentes isquémicos no fatales en el seguimiento.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Abraham RD, Freedman SB, Dunn RF, et al. Prediction of multivessel coronary artery disease and prognosis early after acute myocardial infarction by exercise electrocardiography and Thallium-201 myocardial perfusion. *Am J Cardiol* 1986;58:423.
2. American Heart Association: 1987 Heart Facts. Dallas. American Heart Association National Center.
3. Arnim TV, Gerbig HW, Krawietz W, Höfling B. Prognostic implications of transient, predominantly silent, ischemia in patients with unstable angina pectoris. *Eur Heart J* 1988;9:435.
4. Baker JT, Bramlet DA, Lester RM, Harrison DG, Roe CR, Cobb F. Myocardial infarct extension: incidence and relationship to survival. *Circulation* 1982;66:415.
5. Bengtson C. Ischaemic heart disease in women. *Acta Med Scand* 1973; 549(suppl):1.
6. Benhorin J, Andrews ML, Carleen ED, Moss AJ, the Multicenter Postinfarction Research Group. Early postinfarction angina: incidence, characteristics and prognostic significance. *Circulation* 1987;76: IV-171.
7. Bertrand ME, Lefebvre JM, Laisne CL, et al. Coronary arteriography in acute transmural myocardial infarction. *Am Heart J* 1979;97:61.
8. Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group: A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982;247:1707.
9. Betriu A, Castañer A, Sanz GA, et al. Angiographic findings 1 month after myocardial infarction: A prospective study of 259 survivors. *Circulation* 1982;65:1099.

10. Bhatnagar SK, Moussa MA, Al-Yussuf AR. The role of prehospital discharge two-dimensional echocardiography in determining the prognosis of survivors of first myocardial infarction. *Am Heart J* 1985;109:472.
11. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R et al: The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984;69:250.
12. Bigger JT Jr, Weld FM, Coromilas J, et al. Prevalence and significance of arrhythmias in 24-hour ECG recordings made within one month of acute myocardial infarction, in Kulbertus H, Wellens HJJ eds. *The first year after a myocardial infarction*. Boston. Martinus Nijhoff 1983:161.
13. Bigger JT Jr, Weld FM: Analysis of prognostic significance of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. Shortcoming of Lown grading system. *Br Heart J* 1981;45:717.
14. Birk Madsen E, Gilpin E, Ahnve S, Henning H, Ross J Jr. Prediction of functional capacity and use of exercise testing for predicting risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985;56:839.
15. Birk Madsen E, Gilpin E. How much prognostic information do exercise data add after myocardial infarction? *Int J Cardiol* 1984;4:15.
16. BMDP Statistical Software. Berkeley, Calif, University of California Press, 1985.
17. Borer JS, Dosing DR, Miller RH, et al. Natural history of left ventricular function during 1 year after acute myocardial infarction, comparison with clinical, electrocardiographic and biochemical determinations. *Am J Cardiol* 1980;46:1.
18. Bosch X, Theroux P, Waters DD, Pelletier GB, Roy D. Early postinfarction ischemia: Clinical, angiographic, and prognostic significance. *Circulation* 1987;75:988.

19. Bosch X. Isquemia residual después del infarto (I). Métodos de detección y valor pronóstico. *Rev Esp Cardiol* 1988;41:552.
20. Bosch X, Théroux P, Pelletier GB, Waters DD. Clinical, angiographic and prognostic significance of early postinfarction angina with and without electrocardiographic signs of transient ischemia (en prensa).
21. Breithardt G, Borggrefe M, Haerten K. Role of programmed ventricular stimulation and noninvasive recording of ventricular late potentials for the identification of patients at risk of ventricular tachyarrhythmias after acute myocardial infarction, en Zipes DP y Jalife J eds. *Cardiac electrophysiology and arrhythmias*. Orlando, Fla, Grune & Stratton, 1985:553.
22. Brown KA, Boucher CA, Okada RD, Newell J, Strauss HW. The prognostic value of serial exercise Thallium-201 imaging in patients presenting for evaluation of chest pain: Comparison to contrast angiography, exercise electrocardiography and clinical data. *Am J Cardiol* 1982;49:967.
23. Bruce RA, Derouen T, Peterson BR, et al. Non-invasive predictors of sudden cardiac death in men with coronary heart disease. Predictive value of maximal stress testing. *Am J Cardiol*. 1977;39:833.
24. Buda AJ, MacDonald IL, Dubbin JD et al. Myocardial infarct extension: prevalence, clinical significance, and problems of diagnosis. *Am Heart J* 1983;4:261.
25. Cain HD, Frasher WG, Tivelman R. Graded activity program for safe return to self-care after myocardial infarction. *JAMA* 1961;177:111.

26. CASS Principal Investigators and Their Associates. Coronary artery surgery study (CASS): A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 1983;68:939.
27. Chatuverdi NC, Walsh MJ, Evans A, Munro P, Boyle DM, Barber JM. Selection of patients for early discharge after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1974;36:533.
28. Cohn K, Kamm B, Fetiah N, Brand R, and Goldschlager N. Use of treadmill score to quantify ischemic response and predict extent of coronary disease. *Circulation* 1979;59:286.
29. Coll S, Betriu A, De Flores T, et al. Significance of Q-wave regression after transmural acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:739.
30. Coll S, Castañer A, Sanz G, et al. Prevalence and prognosis after a first nontransmural myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983;51:1584.
31. Coll S, Mont Ll, Navarro-López F. El electrocardiograma en la cardiopatía isquémica: su relación con el pronóstico y los hallazgos angiográficos. En: Bayés de Luna A, ed. *Avances en electrocardiología*. Barcelona, Doyma 1987:222.
32. Coll S, Sala J, Azqueta M, Paré JC, Betriu A, Sanz G. Significado de la lesión subendocárdica anterior en el infarto agudo de miocardio inferior. *Rev Esp Cardiol* 1985;38(Supl II):34.
33. Corbett JR, Dehmer GJ, Lewis SE, et al. The prognostic value of submaximal exercise testing with radionuclide ventriculography before hospital discharge in patients with recent myocardial infarction. *Circulation* 1981;64:535.
34. Coronary Drug Research Group. Factor influencing long-term prognosis after recovery from myocardial infarction: three year findings of the Coronary Drug Project. *J Chron Dis* 1974;27:267.



35. Coronary Drug Research Group. The prognostic importance of the electrocardiogram after myocardial infarction: Experience in the Coronary Drug Project. *Ann Intern Med* 1972;77:677.
36. Cox D. Regression models and life tables. *J Stat Soc (B)* 1971;34:187.
37. Dagenais GR, Rouleau JR, Christen A, and Fabia J. Survival of patients with a strongly positive exercise electrocardiogram. *Circulation* 1982;65:452.
38. Davidson DM, and DeBusk RF. Prognostic value of a single exercise test 3 weeks after uncomplicated myocardial infarction. *Circulation* 1980;61:236.
39. Deanfield JF, Maser A, Selwyn P et al. Myocardial ischemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 1983;1:753.
40. De Busk RF, Kraemer HC, Nash E, Berger WE, Lew H. Stepwise risk stratification soon after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983;52:1161.
41. Deckers JW, Fioretti P, Brower RW, Baardman T, Beelen A, Simoons ML. Prediction of 1-year outcome after complicated and uncomplicated myocardial infarction: Bayesian analysis of predischARGE exercise test results in 300 patients. *Am Heart J* 1987;113:90.
42. DeFeyter PJ, Van Eenige MJ, Dighton DH, Visser FC, De Jong J, Roos JP. Prognostic value of exercise testing, coronary angiography and left ventriculography 6-8 weeks after myocardial infarction. *Circulation* 1982;66:527.
43. Denniss AR, Baaijens H, Codi DV, et al. Value of programmed stimulation and exercise testing in predicting one-year mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985;56:213.

44. Dennis AR, Richards DA, Cody DV et al: Comparable prognostic significance of delayed potentials and inducible ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 1985;72:III-359.
45. DeRouen TA, Hammermeister KE, Dodge HT. Comparison of the effects on survival after coronary artery surgery in subgroups of patients from the Seattle Heart Watch. *Circulation* 1981;63:537.
46. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897.
47. Dixon WS. BMDP Statistical software. Berkeley. University of California press. 1983.
48. DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS et al. Coronary arteriographic findings soon after non-Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1986;315:417.
49. Dittrich H, Gilpin A, Nicok P, Cali G, Henning H, Ross JJr. Acute myocardial infarction in women: Influence of gender on mortality and prognostic variables. *Am J Cardiol* 1988;62:1.
50. Dunn RF, Freedman B, Bailey L et al: Non-invasive prediction of multivessel disease after myocardial infarction. *Circulation* 1980;62:726.
51. Dwyer EM Jr, McMaster P, Greenberg H. Multicenter Postinfarction Research Group: Non-fatal cardiac events and recurrent infarction in the year following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:695.
52. Ellestad MH, and Wan MKC. Predictive implications of stress testing. Follow-up of 2700 subjects after maximum treadmill stress testing. *Circulation*, 1975;51:363.

- 53.Ellestad MH, Cook BM, and Greenberg PS. Stress testing: Clinical applications and predictive capacity. *Prog Cardivasc Dis.* 1979;21:431.
- 54.Ericsson M, Granath A, Ohlson E, Sodermark T, and Volpe U. Arrhythmias and symptoms during treadmill testing three weeks after myocardial infarction in 100 patients. *Br Heart J* 1973;35:787.
- 55.European Coronary Surgery Study Group. Prospective randomized study of coronary bypass surgery in stable angina pectoris. Second interim report. *Lancet* 1980;2:491.
- 56.Feinstein AR. Diagnostic and spectral markers en Feinstein AR eds. Saunders. Philadelphia 1985:597.
- 57.Ferguson DW, Pandian N, Kioschos JM, Marcus ML, White CW. Angiographic evidence that reciprocal ST-segment depression during acute myocardial infarction does not indicate remote ischemia. Analysis of 23 patients. *Am J Cardiol* 1984;53:55.
- 58.Figueras J, Cinca J, Valle V, Rius J. Prognostic implications of early spontaneous angina after acute transmural myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1983;4:261.
- 59.Fioretti P, Brower RW, Simoons ML, Bos RJ, Baardman T, Beelen A, Hugenholtz PG. Prediction of mortality during the first year after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985;56:213.
- 60.Fioretti P, Brower RW, Simoons ML, et al. Prediction of mortality in hospital survivors of myocardial infarction. Comparison of pre-discharge exercise testing and radionuclide ventriculography at rest. *Br Heart J* 1984;52:292.
- 61.Fioretti P, Brower RW, Simoons ML. et al. Relative value of clinical variables, bicycle ergometry, rest radionuclide ventriculography and 24 hour ambulatory

- electrocardiographic monitoring at discharge to predict 1 year survival after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:40.
62. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJC. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977;39:137.
63. Fuller CM, Raizner AE, Verani M, Nahormek PA, Chahine RA, McEntee CW, Miller RR. Early postmyocardial infarction treadmill testing. *Ann Intern Med* 1981;94:734.
64. Geltman EM, Ehsani AA, Campbell MK, Schechtman K, Roberts R, Sobel BE. The influence of location and extent of myocardial infarction on long-term ventricular dysrhythmia and mortality. *Circulation* 1979;60:805.
65. Gibson RS, Bishop HL, Stamm RB, Crampton RS, Beller GA, Martin RP. Value of early two dimensional echocardiography in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1982;49:1110.
66. Gibson RS, Crampton RS, Watson DD, et al. Precordial ST-segment depression during acute inferior myocardial infarction: Clinical, scintigraphic and angiographic correlations. *Circulation* 1982;66:742.
67. Gibson RS, Taylor GJ, Watson DD, et al. Predicting the extent and location of coronary artery disease during the early post-infarction period by quantitative Thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol* 1981;47:1010.
68. Gibson RS, Watson DD, Carbello BA, Holt ND, and Beller GA. Clinical implications of increased lung uptake of thallium-201 during exercise scintigraphy 2 weeks after myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1982;49:1586.
69. Gibson RS; Watson DD, Craddock GB, et al. Prediction of cardiac events after uncomplicated myocardial infarction.: A prospective study comparing pre-

discharge exercise thallium-201 scintigraphy and coronary angiography. *Circulation* 1983;310:1014.

70. Gibson RS, Young PM, Boden WE, Schechtman K, Roberts R, the Diltiazem Reinfarction Study Group. Prognostic significance and beneficial effect of diltiazem on the incidence of early recurrent ischemia after non-Q-wave myocardial infarction: results from the multicenter diltiazem reinfarction study. *Am J Cardiol* 1987;8:203.
71. Gibson RS, Boden WE, Théroux P et al. Diltiazem and reinfarction in patient with non-Q-Wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med* 1986;315:423.
72. Gilpin EA, Karliner JS, Ross J Jr. Risk assessment after acute myocardial infarction en Karliner JS y Gregoratos G eds. *Coronary Care*. Churchill Livingstone. New York, 1981:1041.
73. Goldman S, Tselos S, Cohn K. Marked depth of ST-segment depression during treadmill exercise testing. Indicator of severe coronary disease. *Chest*, 1976;69:729.
74. Goldschlager N, Selzer A, Cohn K. Treadmill stress tests as indicators of presence of severity of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1976;85:277.
75. Gomes JA, Winters SL, Stewart D, Horowitz S, Milner M, Barecca P. A new noninvasive index to predict sustained ventricular tachycardia and sudden death in the first year after myocardial infarction: based on signal -averaged electrocardiogram, radionuclide ejection fraction and holter monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:349.
76. Gottlieb SO, Gottlieb SH, Achuff SC et al. Silent ischemia on Holter monitoring predicts mortality in high-risk postinfarction patients. *JAMA* 1988;259:1030.

77. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Mellits ED, Gerstenblith G. Silent ischemia as a marker for early unfavourable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986;314:1214.
78. Greenberg H, McMaster P, Dwyer EM, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: results of a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:867.
79. Gwilt DJG, Petri M, Lewis PW, Natrass M, Pentecost BL. Myocardial infarct size and mortality in diabetic patients. *Br Heart J* 1985;54:466.
80. Hakki AH, Nestico PF, Heo J, Unwala AA, Iskandrian AS. Relative prognostic value of rest Thallium-201 imaging, radionuclide ventriculography and 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:25.
81. Hamer A, Vohra J, Hunt D et al: Prediction of sudden death by electrophysiologic studies in high risk patients surviving acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1982;50: 223.
82. Heger JJ, Weyman AE, Wan LS, et al. Cross-sectional echocardiographic analysis of the extent of left ventricular asynergy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1980;61:113.
83. Henry RL, Kennedy GT, Crawford MH. Prognostic value of exercise-induced ventricular ectopic activity for mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59:1251.
84. Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 1912;59:2015.

- 85.Higginson LAJ, Williams WL, Baird MG, Davies RA, Beanlands DS. Prediction of outcome following acute myocardial infarction using noninvasive techniques, en
- 86.Hindman MC, Wagner GS, Jaro M, et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. *Circulation* 1978;58:679.
- 87.Horowitz L, Josephson M, Farshidi A et al: Recurrent sustained ventricular tachycardia. 3. Role of the electrophysiologic study in selection of antiarrhythmic regimens. *Circulation* 1978;58:986.
- 88.Hung J, Goris ML, Nash E, et al. Comparative value of maximal treadmill testing, exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy and exercise radionuclide ventriculography for distinguishing high- and low-risk patients soon after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984;53:1121.
- 89.Hutter AM Jr, DeSanctis RW, Flynn T, and Yeatman LA. Nontransmural myocardial infarction: A comparison of hospital and late clinical course of patients with that of matched patients with transmural anterior and transmural inferior myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1981;48:595.
- 90.Jelinek VM, McDonald IG, Ryan WF et al. Assessment of cardiac risk ten days after uncomplicated myocardial infarction. *Br Med J* 1982;284:227.
- 91.Jennings K, Reid DS, Hawkins T et al: Role of exercise testing early after myocardial infarction in identifying candidates for coronary artery surgery. *Br Med J* 288: 185-187, 1984.
- 92.Kan G, Visser CA, Koolen JJ, Dunning AJ. Short and long term predictive value of admission wall motion score in acute myocardial infarction. A cross sectional echocardiography study of 345 patients. *Br Heart J* 1986;56:422.

93. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham Study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972;29:154.
94. Kannel WB, Sorlie P, McNamara PM. Prognosis after initial myocardial infarction: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1979;44:53.
95. Kannel WB. Some recent lessons from Framingham. *Update III* 1980;85.
96. Kentala E. Discrimination between subsequent sudden and non-sudden death with post infarction exercise testing. *Scand J Rehabil Med* 1976;8:73.
97. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970;4 (suppl 1):1.
98. Killip T, Kimball JT. A survey of the coronary care unit: Concepts and results. In: Friedberg CK, ed. *Acute myocardial infarction in the coronary unit*. New York, Grune and Stratton 1969;281.
99. Koppes GM, Kruyer W, Beckman CH, and Jones FG. Response to exercise early after uncomplicated myocardial infarction in patients receiving no medication. Long term follow up. *Am J Cardiol* 1980;46:764.
100. Krone RJ, Gillespie JA, Weld FM et al: The Multicenter Post-infarction Research Group. Low level exercise testing after myocardial infarction: Usefulness in enhancing clinical risk stratification. *Circulation* 71: 80-89, 1985.
101. Kuchar DL, Thorburn CW, Sammel NL. Prediction of serious arrhythmic events after myocardial infarction-signal-averaged electrocardiogram, holter monitoring and radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:531.
102. Lee TH and Goldman. Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*;1986;105:221
103. Legrand V, Albert A, Rigo P, Kulbertus HE. Complementary role of thallium-201 scintigraphy to pre-discharge exercise electrocardiography for patients stratification after a first myocardial infarction. *Eur Heart J* 1986 7:644.



104. Leppo JA, O'Brien J, Rothender JA, Getchell JD, Lee VW. Dipyridamole-thallium-201 scintigraphy in the prediction of future cardiac events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;68:321.
105. Lew AS, Weiss AT, Shah PK, et al. Precordial AT-segment depression during acute inferior myocardial infarction. Early thallium-201 scintigraphic evidence of adjacent posterolateral or inferoseptal involvement. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:203.
106. Lindwall K, Kaijser L. Early exercise test after uncomplicated acute myocardial infarction before early discharge from hospital. *Acta Med Scand* 1981;210:257.
107. Little WC, Rogers EW, and Sodums MT. Mechanisms of anterior ST-segment depression during acute inferior myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1984;100:26.
108. Lofmark R. T wave changes and postinfarction angina pectoris predictive of recurrent myocardial infarction. *Br Heart J* 1981;45:512.
109. Madias JE, Chahine RA, Gorlin R, and Blacklow DJ. A comparison of transmural and nontransmural acute myocardial infarction. *Circulation* 1974;49:498.
110. Madigan NP, Rutherford BD, Frye RL. The clinical course, early prognosis and coronary anatomy of subendocardial infarction. *Am J Med* 1976;60:634.
111. Madsen EB, Rassmussen S, Svendsen TL. Multivariate long-term prognostic index from exercise ECG after myocardial infarction. *Eur J Cardiol* 1980;11:435.
112. Madsen EB, Hougaard P y Gilpin E. Dynamic evaluation of prognosis from time-dependent variables in acute myocardial infarction. *Circulation* 1980;62:690.
113. Marchlinski FE, Buxton AE, Waxman HL et al: Identifying patients at risk of sudden death after myocardial infarction: Value of the response to programmed

- stimulation, degree of ventricular ectopic activity and severity of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1983;52: 1190.
- 114.Marmor A, Sobel BE, Roberts R. Factors presaging early recurrent myocardial infarction extension. *Am J Cardiol* 1981;48:603.
- 115.Marmor A, Geltman EM, Schechtman K, Sobel BE, Roberts R. Recurrent myocardial infarction: Clinical predictors and prognostic implications. *Circulation* 1982;66:415.
- 116.Martin JC, Califf RMM, Harell FE et al. Postinfarction angina: a high risk presentation of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1986;2:211A.
- 117.Martin CA, Thompson PL, Armstrong BK, Hobbs MST, Klerk N. Longterm prognosis after recovery from myocardial infarction: a nine year follow-up of the Perth Coronary Register. *Circulation* 1983;68:961.
- 118.Mason JW, Winkle RA: Electrode-catheter arrhythmia induction in the selection and assessment of antiarrhythmic drug therapy for recurrent ventricular tachycardia. *Circulation* 1978;58:971.
- 119.May GS, Eberlein KA, Furberg CD, et al. Secondary prevention after myocardial infarction: A review of long-term trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1982;24:331.
- 120.Mille DH, Borer JA. Exercise testing early after myocardial infarction: risks and benefits *Am J Med* 1982;72:427.
- 121.Morris KF, Califf RM, Sebastian T, et al. Significance of serial rest and exercise radionuclide angiography after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1982;49:901 (Abstract)
- 122.Moss A, DeCamilla J, Engstrom F, Hoffman W, Odoroff C y Davis H. The posthospital phase of myocardial infarction. *Circulation* 1974;49:460.

123. Moss AJ, Bigger JT Jr, Odoroff CHL. Postinfarct risk stratification. *Prog Cardiovasc Dis* 1987;29:389.
124. Mukharji J, Murray S, Lewis SE, et al. Is the anterior ST-depression with acute transmural inferior infarction due to posterior infarction?. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:28.
125. Mukharji J, Rude RE, Poole WK et al: Risk factors for sudden death after acute myocardial infarction: Two-year follow-up. *Am J Cardiol* 54: 31-36, 1984.
126. Mullins CB, and Atkins JM. Prognosis and management of ventricular conduction blocks in acute myocardial infarction. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1976;45:129.
127. Multicenter Post-infarction Research Group: Risk stratification after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;309:331.
128. Nademanee K, Intarachot W, Josephson MA et al. Prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1987;19:1.
129. Nadigan NP, Rutherford BD, and Frye RL. The clinical course, early prognosis and coronary anatomy of subendocardial infarction. *Am J Med* 1976;60:634.
130. Nair R, Allan K, Reg N, Baird MG, Beanlands DA, and Higginson LA. A comparison of clinical treadmill predictors of prognosis following acute myocardial infarction. 1983;1:717.
131. Nicholson Mr, Roubin GS, Bernstein L, Harris PJ, and Kelly DT. Prognosis after an initial non-Q-Wave myocardial infarction related to coronary arterial anatomy. *Am J Cardiol* 1983;52:462.

132. Nicod P, Corbett JR, Firth BG, et al. Prognostic assessment after myocardial infarction: Comparison between coronary angiography and submaximal exercise testing with radionuclide ventriculography. *Am J Cardiol* 1982;49:991 (Abstract).
133. Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, et al. Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:1165.
134. Nishimura RA, Tajik AJ, Shub C, Miller FA Jr, Ilstrup DM, Harrison CE. Role of two dimensional echocardiography in the prediction of in-hospital complications after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:1080.
135. Norris RM, Barnaby PF, Brandt PWT et al. Prognosis after recovery from first acute myocardial infarction: Determinants of reinfarction and sudden death. *Am J Cardiol* 1984;53:408.
136. Norris RM, Brandt PWT, Caughey DE, Lee AJ, Scott PJ. A new coronary prognostic index. *Lancet* 1969;1:274.
137. Norwegian Multicenter Study Group: Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:801.
138. Oliver MF. Ischaemic heart disease in young women. *Br Med J* 1974;2:253.
139. Ong L, Reiser P, Coromilas J et al. Left ventricular function and rapid release of creatine kinase MB in acute myocardial infarction: Evidence for spontaneous reperfusion. *N Engl J Med* 1983;309:1.
140. Palmeri ST, Harrison DG, Cobb FR, et al. A QRS scoring system for assessing left ventricular function after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1982;306:4.
141. Peel AAF, Semple T, Wang I, Lancaster WM and DallJLG. A coronary prognostic index for grading the severity of infarction. *Br Heart J* 1962;24:745.

142. Peli S y Fayerweather WE. Trends in the incidence of myocardial infarction and in associated mortality and morbidity in a large employed population, 1957-1983. *N Engl J Med* 1985;312:1005.
143. Podrid JP, Graboyes TB, and Lown B. Prognosis of medically treated patients with coronary-artery disease with profound ST-segment depression during exercise testing. *N Engl J Med* 1981;305:1111.
144. Podrid PJ, Schoeneberger A, Lown B et al: Use of nonsustained ventricular tachycardia as a guide to antiarrhythmic drug therapy in patients with malignant ventricular arrhythmia. *Am Heart J* 1983;105:181.
145. Rappaport E y Remedios P: The high risk patient after recovery from myocardial infarction: Recognition and management. *J Am Coll Cardiol* 1983;51:1579.
146. Ratshin RA, Rackley CE, Russell RO. Hemodynamic evaluation of left ventricular function in shock complicating myocardial infarction. *Circulation* 1972;45:127.
147. Rennert G, Saltz-Rennerts G, Wanderman K, Weitzman S. Size of acute myocardial infarcts in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1985;55:1629.
148. Richards DA, Cody DV, Dennis AR, et al. Ventricular electrical instability: A predictor of death after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983;51:75.
149. Rigo P, Bailey IK, Griffith LSC, et al. Stress Thallium-201 myocardial scintigraphy for the detection of individual coronary arterial lesions in patients with and without previous myocardial infarctions. *Am J Cardiol* 1981;48:209.
150. Roberts R, Henry PD, Sobel BE. An improved basis for enzymatic estimation of infarct size. *Circulation* 1975;52:743.

151. Roca J, Domínguez JM, García J, Castellá X, Manito M. Angor postinfarto precoz: implicaciones pronósticas. *Rev Lat Cardiol* 1987;75:988.
152. Roig E, Abelló R, García A et al. Sensibilidad y especificidad de la gammagrafía de esfuerzo con talio para detectar a pacientes con afección de dos o tres vasos tras infarto de miocardio. Utilización de un método semicuantitativo. *Rev Esp Cardiol* 1985;38:255
153. Ross J Jr, Gilpin E, Madsen EB, et al. A decision schemo for coronary angiography after acute myocardial infarction. *Circulation* 1989;79:292.
154. Roubin GS, Shen WF, Kelly DT, et al. The QRS scoring system for estimating myocardial infarct size: Clinical, angiographic and prognostic correlations. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:38.
155. Roy D, Marchand E, Theroux P et al: Programmed ventricular stimulation in survivors of an acute myocardial infarction. *Circulation* 1985;72: 487.
156. Rutherford BD, McCan WD, O'Donnovan TPB. The value of monitoring pulmonary artery pressure for early detection of left ventricular failure following myocardial infarction. *Circulation* 1971;43:655.
157. Ryan T, Armstrong WF, O'Donnell JA, Feigenbaum H. Risk stratification after acute myocardial infarction by means of exercise two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1987;114:1305.
158. Sami M, Kramer H, and Debusk RF. The prognostic significance of serial exercise testing after myocardial infarction. *Circulation* 1970;6:1238.
159. Sandler H, Doge HT. The use of single plane angiocardiograms for the calculation of left ventricular volume in man. *Am Heart J* 1965;75:325.
160. Santarelli P, Belloci F, Loperfido F, et al. Ventricular electrical instability in acute myocardial infarction. *Circulation* 1985;72:487.

- 161.Sanz G, Betriu A, Salvador MJ et al. Angor postinfarto. Estudio prospectivo clínico y angiográfico. Rev Esp Cardiol 1981;34:339.
- 162.Sanz G, Betriu A, Castañer A, et al. Predictors of non-fatal ischemic events after myocardial infarction. Int J Cardiol. 1988;20:73.
- 163.Sanz G, Castañer A, Betriu A et al. Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction. A prospective clinical angiographic study. N Engl J Med 1982;306:1065.
- 164.Schelbert H, Verba J, Johnson A, et al. Nontraumatic determination of left ventricular ejection fraction by radionuclide angiocardiology. Circulation 1975;52:1006.
- 165.Schulze RA Jr, Rouleau J, Rigo P et al: Ventricular arrhythmias in the late hospital phase of acute myocardial infarction: Relation to left ventricular function detected by gated cardiac blood pool scanning. Circulation 1975;52:1006.
- 166.Schulze RA Jr, Strauss HW, Pitt B. Sudden death in the year following myocardial infarction. Am J Med 1977;62:192.
- 167.Schuster EH, Bulkley BH. Early post-infarction angina. Ischemia at a distance and ischemia in the infarct zone. N Engl J Med 1981;305:1101.
- 168.Seino Y, Staniloff HM, Shell WE, et al. Evaluation of a QRS scoring system in acute myocardial infarction: Relation to infarct size, early stage left ventricular ejection fraction , and exercise performance. Am J Cardiol 1983;52:37.
- 169.Selvester RH, Kalaba R, Collier CR, et al. A digital computer model of the vectocardiogram with distance and boundary effects: Simulated myocardial infarction. Am Heart J 1967;74:792.

170. Senaratne MPJ, Hsu L, Rossall RE, Kappagoda T. Exercise testing after myocardial infarction: relative values of the low level pre-discharge and the post-discharge exercise test. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1416.
171. Shapiro E, Weinblatt E, Frank C. The HIP study of incidence and prognosis of coronary heart disease in The health insurance plan of greater New York. New York 1970.
172. Shell W, Peter T, Mickle D et al. Prognostic implications of reduction of left ventricular filling pressure in early transmural acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1981;102:334.
173. Shiina A, Tajik AJ, Smith HC, Lengyel M, Seward JB. Prognostic significance of regional wall motion abnormality in patients with prior myocardial infarction: a prospective correlative study of two-dimensional echocardiography and angiography. *Mayo Clin Proc* 1986;61:254.
174. Smith JW, Dennis CA, Gassman A, et al. Exercise testing three weeks after myocardial infarction. *Chest* 1979;75:12.
175. Smith JW, Marcus FI, Serokman R, with the Multicenter Postinfarction Research Group. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984;54:718.
176. Spielman SR, Greenspan AM, Kay HR et al: Electrophysiologic testing in patients at high risk to sudden death. Nonsustained ventricular tachycardia and abnormal ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:31.
177. Spielman SR, Yacone LA, Greenspan AM et al. Electrophysiologic testing in high risk patients with nonsustained ventricular tachycardia and abnormal ventricular function. *Circulation* 1983;68:III-56(suppl 3).



- 178.Srinivasan M, Young A, Baker G et al. The value of postcardiac infarction exercise stress testing: identification of a group at high risk. *Med J Aust* 1981;1:466.
- 179.Starling MR, Crawford MH, Kennedy GT, and o'Rourke RA. Exercise testing early after myocardial infarction : Predictive value for subsequent unstable angina and death. *Am J Cardiol* 1980;46:909.
- 180.Stenson RE, Flamm MD, Zaret BL et al. Transient ST-segment elevation with postmyocardial infarction angina: prognostic significance. *Am Heart J* 1975;89:449.
- 181.Swerdlow CD, Winkle RA, Mason JW: Prognostic significance of the number of induced ventricular complexes during assessment of therapy for ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1983;68:400.
- 182.Taylor GJ, Humphries JO, Mellits ED, et al. Predictors of clinical course, coronary anatomy and left ventricular function after recovery from acute myocardial infarction. *Circulation* 1980;62:960.
- 183.The Coronary Drug Project Research Group. Blood pressure in survivors of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:1134.
- 183 bis. The Veterans administration coronary artery bypass surgery cooperative study group. Eleven-year survival in the veterans administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N Eng J Med* 1984; 311:1333.
- 184.Théroux P, Waters DD, Halphen P, Debaisieux JC, and MizgalaHF. Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1979;301:341.

185. Théroux P, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD, Kouz S, Roy D. Clinical importance of early ischemia after acute myocardial infarction. *Am J Coll Cardiol* 1986;7:66A.
186. Tibbits PA, Evaul JE, Goldstein RE et al and the Multicenter Postinfarction Research Group. Serial acquisition of data to predict one-year mortality rate after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;60:451.
187. Toffler GH, Stone PH, Muller JE et al. and the MILIS study group. Effects of gender and race on prognosis after myocardial infarction. Adverse pronostic for women, particularly black women. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:473.
188. Tomas L, Balaguer I, Bernades E. Factores de riesgo e incidencia de nuevos casos en el estudio prospectivo de la cardiopatía isquémica en Manresa. *Rev Esp Cardiol* 1976;29:127.
189. Topol EJ, Juni JE, O'Neill, et al. Exercise testing three days after onset of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;60:958.
190. Torkelson LO. Rehabilitation of the patient with acute myocardial infarction. *J Chronic Dis* 1964;17:685.
191. Turner JD, Schwartz KM, Logic JR et al: Detection of residual jeopardized myocardium 3 weeks after myocardial infarction by exercise testing with thallium-210 myocardial scintigraphy. *Circulation* 1980;61:729.
192. Turner SD, Rogers WJ, Mantle JA, et al. Coronary angiography soon after myocardial infarction. *Chest* 1980;77:58.
193. Upton MT, Palmeri ST, Jones RH, et al. Assessment of left ventricular function by resting and exercise radionuclide angiocardography following acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1982;104:1232.

194. Van Reet RE, Quinones MA, Poliner LR, et al. Comparison of two-dimensional echocardiography with gated radionuclide ventriculography in the evaluation of global and regional left ventricular function in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:243.
195. Varnauskas E, and the European Coronary Surgery Study Group. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med* 1988;319:332.
196. Vedin A, Wilhelmsen L, Wedel H et al. Prediction of cardiovascular deaths and non-fatal reinfarctions after myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1977;201:309.
197. Velasco J, Tormo V, Ferrer LM et al. Early exercise test for evaluation of long-term prognosis after uncomplicated myocardial infarction. *Eur Heart J* 1981;2:401.
198. Velasco JA, Tormo V, Ridocci F et al. Early load-limited versus symptom limited exercise testing: prognostic value in 200 myocardial infarction patients. *Cardiology* 1981 (supl2);68:44.
199. Visser CA, Kan G, Meltzer RS, Koolen JJ, Dunning AJ. Incidence, timing and prognostic value of left ventricular aneurysm formation after myocardial infarction: a prospective, serial echocardiographic study of 158 patients. *Am J Cardiol* 1986;57:729.
200. Warnowitz MA, Parker H, Cheitlin MD. Prognosis of patients with acute pulmonary edema and normal ejection fraction after acute myocardial infarction. *Circulation* 1983;67:330.

201. Wasserman AG, Katz RJ, Cleary P et al: Noninvasive detection of multivessel disease after myocardial infarction by exercise radionuclide ventriculography. *Am J Cardiol* 1982;50:1242.
202. Waters DD, Bosch X, Bouchard A, et al. Comparison of clinical variables and variables derived from a limited predischage exercise test as predictors of early and late mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1.
203. Waters DD, Thérroux P, Halpehen C, Mizgala HF. Clinical predictors of angina following myocarial infarction. *Am J Med* 1979;66:991.
204. Waugh R; Wagner G, Haney T, Rosati R, and Morris J. Immediate and remote prognostic significance of a fascicular block during acute myocardial infarction. *Circulation* 1973;47:765.
205. Weimblatt E, Shapiro S, FRank CW et al. Prognosis of men after first myocardial infarction: mortality and first recurrence in relation to selected parameters. *Am J Public Health*. 1968;8:1329
206. Weiner DA, Mccabe CH, Ryan TJ. Identification of patients with left main and three-vessel coronary disease with clinical and exercise test variables. *Am J Cardiol* 1980;46:21.
207. Weld FM, King-Lee C, Bigger TJ, and Romitzky LM. Risk stratification with low level of exercise testing two weeks after acute myocardial infarction. *Circulation* 1981;64:306.
208. Williams WL, Nair RC, Allan KA, Baird MG, Higginson LA, Beanlands DS. Comparison of predischage and three month exercise tests for three year mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1985;72(supl 3):III-462.

209. Williams WL, Nair RC, Higginson LA, Baird MG, Allan K, Beanlands DS. Comparison of clinical and treadmill variables for the prediction of outcome after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:477.
210. Wilson WW, Gibson R, Nygaard TW, et al. Acute myocardial infarction associated with single vessel coronary artery disease: An analysis of clinical outcome and the prognostic importance of vessel patency and residual ischemic myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:223.
211. Zipes DP, Prystowsky EN, Heger JJ: Electrophysiologic testing of antiarrhythmic agents. *Am Heart J* 1982;103:610.