

Trabajos seleccionados

El desarrollo de infarto no Q posttrombólisis predice mayor reinfarto y muerte en los primeros seis meses posinfarto

CARLOS TAJER, JOSE SANTOPINTO, LUIS GUZMAN, CARLOS CUNEO, CARLOS BECKER, HECTOR LUCIARDI, RAFAEL DIAZ, ERNESTO PAOLASSO, FRANS VAN DE WERF
Estudios Colaborativos ECLA e International tPA/SK Mortality Trial

Estudio Multicéntrico

Dirección para separatas: Yerbal 2365, Buenos Aires, Argentina

Nuestro conocimiento sobre los infartos no Q se basa en series previas al uso de trombólisis y en análisis de grupos heterogéneos. Evaluamos la prevalencia, perfil clínico y pronóstico a 6 meses de los infartos no Q en los 7.663 pacientes dados de alta en el estudio internacional sobre mortalidad entre tPA y SK, que incluyó 723 pacientes de Argentina. Los sujetos recibieron trombolíticos con < 6 horas de evolución y presentaban elevación del segmento ST al ingreso. Se excluyeron del análisis 659 pacientes por bloqueo de rama izquierda, ausencia de elevación del segmento ST al ingreso o razones técnicas. Se diagnosticó infarto no Q en ausencia de ondas Q patológicas (> 0,03 seg) en el trazado de alta en aquellas derivaciones con elevación del segmento ST al ingreso. Menos del 6% (402/7.004 pacientes) no pudieron clasificarse como Q o no Q. Infarto no Q: prevalencia, 1.444 (20,6%); muerte, 66 (4,6%); reinfarto 90 (6,2%). Infarto Q; prevalencia, 5.158 (73,6%); muerte, 179 (3,5%); reinfarto, 189 (3,6%). Odds ratio - 95% con intervalo de confianza: muerte, 1,35 (1,01-1,810); reinfarto, 1,80 (1,22-2,66). El odds ratio con intervalo de confianza del 95% establecido en un modelo de regresión logística múltiple. Los infartos no Q mostraron mayor incidencia de infarto previo (20% versus 17,2%; $p < 0,05$), angina previa (51,2 versus 43,4%; $p < 0,001$), menos derivaciones con segmento ST al ingreso ($3,4 \pm 1,5$ versus 1,6; $p < 0,0001$) y menor pico de CK (750 ± 1.113 versus 1.436 ± 1.525 ; $p < 0,0001$). Los pacientes con reinfarto tuvieron una mortalidad del 29% contra el 2,6% en ausencia del mismo. El reinfarto precedió a la muerte en el 40% de los infartos no Q y en el 34,6% de los Q. En conclusión, la presencia de infarto no Q al alta luego del tratamiento con trombolíticos predice un mayor riesgo de reinfarto y muerte en el seguimiento a 6 meses. El incremento de la mortalidad podría explicarse en parte por la mayor tendencia a nuevos eventos isquémicos. Rev Arg Cardiol 1994; 62 (1): 17-28.

Palabras clave Infarto no Q - Trombolíticos - Pronóstico posinfarto

La comprensión de la importancia del papel fisiopatológico de la trombosis coronaria en las primeras horas de evolución del infarto¹ permitió aplicar tratamientos como la trombólisis coronaria, que a través de la restauración del flujo anterógrado coronario ha logrado reducir la morbimortalidad del infarto.^{2,3} Uno de los temores en la primera etapa de este tratamiento era que al limitar el tamaño del infarto e incrementar el porcentaje de arterias abiertas precozmente se generaran infartos menos "completos", con una mayor probabilidad de nuevos eventos isquémicos. Desde el punto de vista electrocardiográfico, la mejor manifestación de menor extensión transmural del infarto quizás sea la ausencia evolutiva de ondas Q patológicas.

De manera tradicional se denominaba infartos

no transmurales o subendocárdicos a aquellos sin onda Q, pero la variable relación con los hallazgos anatómicos y la heterogeneidad del grupo ha llevado a nuevas nomenclaturas,⁴ diferenciando los infartos con depresión inicial del segmento ST, denominados tipo depresión del ST, por su mayor mortalidad y falta de beneficio con la aplicación de trombolíticos, de aquellos con ausencia de cambios o imposibilidad de análisis, conocidos como indeterminados o sin cambios, con escaso beneficio con la trombólisis.⁵

En forma genérica, los infartos sin onda Q cursan en la mayor parte de las series con menor mortalidad intrahospitalaria, que se equilibra en la evolución alejada igualando o aun superando la mortalidad del infarto con onda Q.^{6,14} En

general se observa mayor mortalidad intrahospitalaria en los infartos con depresión del segmento ST y una elevada tasa de eventos isquémicos recurrentes en el resto de los infartos no Q. Esta mayor tasa de eventos isquémicos en el seguimiento explicaría en parte el mayor riesgo, si bien en general el infarto índice es de menor extensión. Sin embargo, incluir en un grupo similar infartos con depresión extensa del segmento ST desencadenados, por ejemplo, por una crisis hipertensiva, sin localización electrocardiográfica o con elevación marcada del segmento ST en fase aguda pero sin onda Q más adelante, lleva a una confusión de diferentes cuadros clínicos, con distinto pronóstico y base fisiopatológica.

Desde el advenimiento de la trombólisis, el grupo que despierta el mayor interés actual tal vez sea el de los infartos que durante las primeras horas de evolución presentan elevación del segmento ST como expresión de una lesión transmural, pero que por evolución espontánea o luego de la trombólisis no desarrollan nuevas ondas Q, evolucionando sin otros cambios o con ondas T negativas, denominándose en este caso infartos tipo T. Aunque se ha discutido mucho la implicancia evolutiva de este comportamiento en la era pretrombolítica, no existe literatura que haya analizado la significación de la ausencia de ondas Q luego de la trombólisis en pacientes con lesión transmural. La sospecha de que este comportamiento fuera manifestación de un infarto más incompleto y por lo tanto con mayor riesgo de nuevos eventos isquémicos, ha llevado incluso a aplicar conductas más agresivas para el diagnóstico y tratamiento de estos casos.¹⁵

El estudio internacional de efectos sobre la mortalidad del tPA *versus* estreptoquinasa (SK) (*International tPA/SK Mortality Trial*), que abarcó más de 8.000 pacientes, de los cuales 723 fueron randomizados en nuestro país, está constituido por una población homogénea en su presentación clínica (infartos con menos de 6 horas de evolución y elevación del segmento ST). La posibilidad de una lectura central de los electrocardiogramas en la República Argentina nos permitió elaborar un proyecto para clasificar prospectivamente los infartos de acuerdo con la presencia o no de ondas Q patológicas. El análisis de la prevalencia, los factores generales vinculados con el desarrollo de infartos no Q y su implicancia evolutiva en el seguimiento, constituyen un aporte significativo a la comprensión de la fisiopatología de este cuadro y la discusión de las conductas frente a su detección.

MATERIAL Y METODO

Se incluyeron prospectivamente 8.387 pacientes, que fueron tratados durante la fase aguda del infarto en forma randomizada en un diseño factorial de 2X2 con tPA *versus* SK, y cruzadamente con 12.500 unidades de heparina subcutánea cada 12 horas o control.^{17, 18} Dado que no se detectaron diferencias evolutivas entre los grupos de tratamiento, la población se analizó en forma global. Durante la etapa hospitalaria fallecieron 724 pacientes. Se solicitó la remisión de trazados electrocardiográficos de ingreso, de alta y en la circunstancia de muerte o reinfarcto. De los 7.663 pacientes dados de alta, en 659 no se pudo efectuar el análisis por falta de registro electrocardiográfico al ingreso o al alta. Los criterios de inclusión fueron la presencia de elevación del segmento ST $\geq 0,1$ mV en dos o más derivaciones contiguas, menos de 6 horas de evolución desde el comienzo del cuadro anginoso y la ausencia de contraindicación para drogas trombolíticas. Los datos clínicos y de laboratorio fueron registrados en una historia clínica común y los trazados electrocardiográficos se remitieron al Comité de Lectura Electrocardiográfica con sede en Buenos Aires. Para el informe electrocardiográfico se utilizó una ficha que consignaba la presencia de elevación o depresión del segmento ST por derivación, la presencia de ondas Q patológicas y trastornos de conducción. Se denominó onda Q patológica a aquella con una duración ≥ 30 msec en cualquier derivación diferente de aVR.

Definición de infarto Q o no Q

Se aplicó un algoritmo que denominaba como infarto Q a aquel que presentaba ondas Q patológicas al alta en las derivaciones que habían sido amenazadas con elevación del segmento ST al ingreso. De este modo se evitó considerar como infarto con ondas Q a aquellos en los que las mismas eran manifestación de infartos antiguos sin vinculación con el evento agudo. La presencia de onda Q patológica aislada en DIII o sólo en V1 fue considerada no significativa debido a la frecuencia de este hallazgo en la población normal. Luego de la aplicación del algoritmo, quedaron configurados tres grupos:

1) **Infarto con onda Q (IAM Q):** onda Q patológica al alta, en cualquier derivación diferente de aVR, V1 o DIII, siempre que la misma hubiera presentado elevación del ST en el trazado de ingreso.

2) **Infarto sin onda Q:** ausencia de ondas Q al alta en las derivaciones afectadas con eleva-

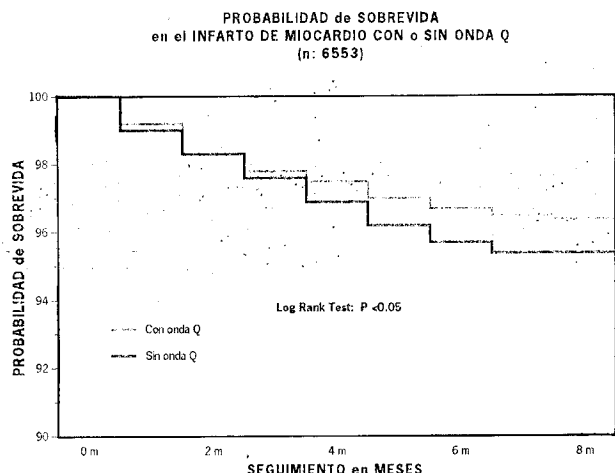


Fig. 1. Curva de sobrevida actuarial en los infartos con onda Q y sin ésta.

ción del ST al ingreso, o sólo ondas Q aisladas en DIII o V1.

3) **No clasificable:** ritmo de marcapasos, bloqueo de rama izquierda, ausencia de elevación del ST al ingreso que impedía establecer el área en riesgo.

El seguimiento a 6 meses fue efectuado en cada uno de los países participantes, en los que se consignó si habían presentado reinfarcto, muerte o intervenciones con cirugía o angioplastia.

Análisis de los resultados

La asociación de los infartos Q y no Q fue

comparada en forma univariada con los parámetros clínico-hemodinámicos al ingreso, tiempo de llegada, factores de riesgo, antecedentes e historia de cardiopatía, enzimas al ingreso y máximas, y con parámetros electrocardiográficos (número de derivaciones con elevación del ST al ingreso, presencia y número de ondas Q al ingreso, localización del infarcto).

Se analizó la relación con los eventos mayores (infarcto, muerte y procedimientos de revascularización) a 6 meses de una serie de variables de conocida relación con el pronóstico (edad, sexo, Killip, localización del infarcto, factores de riesgo, pródromos, antecedentes de enfermedad coronaria, etc.) y la presencia de infarcto Q versus no Q. Se efectuó luego un análisis de regresión logística múltiple para establecer el valor pronóstico independiente para la presencia o ausencia de ondas Q con respecto a otras variables. Para el análisis univariado se utilizó la prueba de chi cuadrado.

En el análisis de sobrevida se empleó la curva actuarial de Kaplan-Meier y para comparaciones entre grupos el *log-rank test* y Mantel-Haensel. El método multivariado utilizado fue la regresión logística múltiple incluida en el programa Statistica (CSS) para PC IBM o similares, y el análisis fue efectuado por el doctor Ulises Questa. Los resultados comparativos de la ausencia o presencia de una variable con el pronóstico se expresan en *odds ratio*, como manifestación del riesgo relativo de la aparición del evento. Como ejemplo, un *odds ratio* para mortalidad de 1,3 de la variable A versus B implica

Tabla 1
Antecedentes y variables al ingreso en los infartos Q y no Q

	Infartos Q (n: 5.158)	Infartos no Q (n: 1.444)	Valor de p
Edad	60,6 ± 11	60,5 ± 11,6	NS
Sexo masculino	4.068 (78,9%)	1.056 (73,2%)	< 0,01
Parámetros de ingreso:			
Killip A	4.334 (84 %)	1.230 (85,2%)	NS
Presión sistólica	135 ± 26	136 ± 26	NS
Frecuencia cardíaca	74 ± 17	75 ± 17	NS
Minutos de evolución	179 ± 101	179 ± 101	NS
Antecedentes:			
Diabetes	499 (9,7%)	157 (10,9%)	NS
Hipertensión arterial	1.600 (31 %)	451 (31,2%)	NS
Tabaquismo	2.343 (45,4%)	684 (47,4%)	NS
Hipercolesterolemia	956 (18,5%)	282 (19,5%)	NS
Angina previa	2.228 (43,4%)	736 (51,2%)	< 0,0001
Infarcto previo	887 (17,2%)	289 (20,0%)	< 0,015

Las cifras expresan media ± desvío estándar o número de casos.

Tabla 2
Datos electrocardiográficos y enzimáticos en los infartos Q y no Q

	<i>Infartos Q</i>	<i>Infartos no Q</i>	<i>Valor de p</i>
Derivaciones con elevación del ST al ingreso	4,02 ± 1,16	3,4 ± 2,3	< 0,0001
Derivaciones con Q al ingreso	1,43 ± 1,5	0,58 ± 1,05	< 0,0001
Derivaciones con Q y elevación del ST al ingreso	1,1 ± 1,2	0,23 ± 0,57	< 0,0001
Localización del ST:			< 0,05
Anterior	2.151 (41,7)	600 (42)	
Inferior	2.625 (51)	628 (43)	
Lateral	45 (1)	108 (7,5)	
Combinado	337 (7)	108 (7,5)	
CPK total al ingreso	150 ± 405	113 ± 227	< 0,0001
CPK máxima alcanzada	1.436 ± 1.525	750 ± 1.113	< 0,0001

Las cifras expresan media ± desvío estándar o número de casos y porcentaje entre paréntesis.

que los pacientes con A padecen una probabilidad de muerte en el seguimiento un 30% mayor que el grupo B.

RESULTADOS

Prevalencia

Como hemos comentado, de los 7.663 pacientes dados de alta, se excluyeron 659 por falta de trazados acordes con la lectura. La aplicación del algoritmo caracterizó a 5.158 sujetos (73,62%) como infartos con Q, a 1.444 (20,6%) como no Q y 402 pacientes adicionales (5,8%) no pudieron ser clasificados (fig. 1).

Parámetros clínicos, electrocardiográficos y enzimáticos

El análisis comparativo de los parámetros clínicos se resume en la tabla 1. Observamos que el desarrollo de infartos no Q fue mayor en el sexo femenino y en pacientes con historia de angina e infarto previos; no guardó relación con el resto de las variables analizadas. Los electrocardiogramas de los pacientes con infartos no Q (tabla 2) evidenciaron una menor

extensión de lesión en el trazado de ingreso, menor número de ondas Q patológicas en forma global y más bajo aun cuando se refería a las ondas Q en las derivaciones con elevación del ST al ingreso, descartando así las seculares. La creatina fosfoquinasa (CPK) al ingreso (tabla 2) fue menor en los infartos no Q, al igual que la CPK máxima alcanzada, sugiriendo en el primer caso una mayor precocidad evolutiva y en ambos una menor extensión miocárdica de la necrosis.

Evolución y complicaciones en el seguimiento

En los primeros 6 meses de evolución se evidenció una mayor tasa de mortalidad, reinfarto y aplicación de angioplastia en los infartos no Q (tabla 3). Dado que esta vinculación con mortalidad y reinfarto confirmada en el infarto no Q podría relacionarse con su asociación con otras variables, se efectuó un análisis pormenorizado de la mortalidad y reinfarto en forma uni y multivariada.

Análisis de la mortalidad

La mortalidad global en los primeros 6 meses

Tabla 3
Tasa bruta de eventos e intervenciones en el seguimiento en los infartos Q y no Q

	<i>Infartos Q</i>	<i>Infartos no Q</i>	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	<i>Valor de p</i>
Mortalidad	179 (3,5)	66 (4,6)	1,35 (1,01-1,81)	< 0,05
Reinfarto	189 (3,6)	90 (6,3)	1,80 (1,22-2,66)	< 0,001
Angioplastia	160 (3,1)	74 (5,2)	1,81 (1,32-2,48)	< 0,001
Cirugía cardíaca	294 (5,8)	79 (5,6)	0,96 (0,74-1,23)	NS

Bajo las columnas de infartos los números entre paréntesis marcan porcentajes. El *odds ratio* está expresado como valor de *odds* seguido entre paréntesis por los valores correspondientes al intervalo de confianza del 95%.

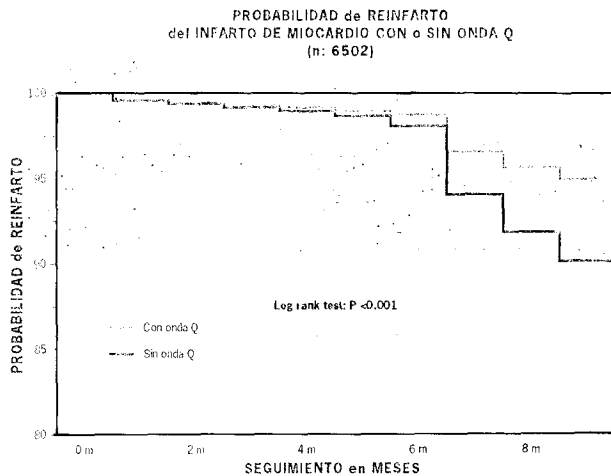


Fig. 2. Probabilidad actuarial de ausencia de nuevo infarto en los infartos con onda Q y sin ésta.

fue del 3,7% (245 pacientes). En la figura 2 se observa la curva actuarial de mortalidad diferenciando a los infartos Q y no Q. En los infartos no Q la tasa bruta de mortalidad fue de $4,5 \pm 1,07\%$ y la tasa ajustada de muerte mensual de $0,625 \pm 0,36\%$; en los infartos con Q los valores fueron de $3,5 \pm 0,50\%$ y $0,484 \pm 0,19\%$, respectivamente. El *log rank test* entre ambas curvas tuvo un valor de $p < 0,05$. En la tabla 4 se resumen los parámetros que en el análisis univariado alcanzaron significación estadística en la diferenciación entre pacientes fallecidos a los 6 meses y sobrevivientes. Al

aplicar el análisis multivariado de regresión logística múltiple se observó que persistieron con valor significativo en la predicción de mortalidad. En la tabla 5 se resumen los niveles de *odds* como expresión del riesgo relativo de fallecimiento en los pacientes con la variable analizada positiva en comparación con la ausencia de ésta. En el caso de la edad, al tratarse de una variable continua el *odds* expresa el riesgo adicional para cada año de incremento de la edad. Los infartos no Q siguieron asociados con mayor mortalidad, aunque con un poder predictivo menor que otras variables clásicas.

Análisis de reinfarcto

La incidencia global de reinfarcto fue del 4,2% (279 pacientes). En la figura 3 se observa la curva actuarial de reinfarcto comparando los infartos Q *versus* no Q. En los infartos no Q la tasa bruta actuarial de reinfarcto fue de $6,33 \pm 1,3\%$ y la tasa ajustada mensual fue de $0,87 \pm 0,37\%$ en los infartos no Q. En los infartos con Q los valores fueron $3,70 \pm 0,52\%$ y $0,51 \pm 0,19\%$, respectivamente. El *log rank test* entre ambas curvas tuvo un valor de $p < 0,0001$. En el análisis univariado, como se muestra en la tabla 6, las variables asociadas con reinfarcto fueron el infarto no Q, la mayor edad, el Killip de ingreso superior a A, los antecedentes de diabetes, tabaquismo, infarto previo, angina previa y la localización de cara inferior. Sólo 4 de estas variables se mantuvieron con significación al aplicar la prueba multivariada de regre-

Tabla 4
Variables asociadas con mortalidad en el seguimiento

	Fallecidos	Vivos	Valor de p
Prevalencia	245 (3,7)	6.357 (96,3)	
Edad	67 ± 10	60 ± 11	< 0,0001
Sexo femenino	75 (30,6)	1.403 (22,1)	< 0,002
Killip al ingreso > 1	87 (35,5)	951 (15)	< 0,0001
Frecuencia cardíaca	83 ± 19	74 ± 17,5	< 0,0001
Hipertensión	140 (42,9)	1.946 (30,6)	< 0,0001
Diabetes	46 (18,8)	610 (9,6)	< 0,0001
Angina previa	152 (62)	2.812 (44,2)	< 0,0001
Infarto previo	87 (35,5)	1.089 (17,1)	< 0,0001
Killip al alta > 1	55 (22,4)	480 (7,6)	< 0,0001
Número de Q al alta	3 ± 2,1	2,5 ± 1,8	< 0,0001
Accidentes cerebrovascular	7 (2,9)	52 (0,8)	< 0,006
Localización del infarto:			= 0,07
Anterior	116 (47,5)	2.635 (41,5)	
Inferior	101 (41,4)	3.152 (49,6)	
Lateral	6 (2,5)	147 (2,3)	
Combinado	21 (8,6)	416 (6,6)	

Las cifras expresan media ± desvío estándar o número de casos y porcentaje entre paréntesis.

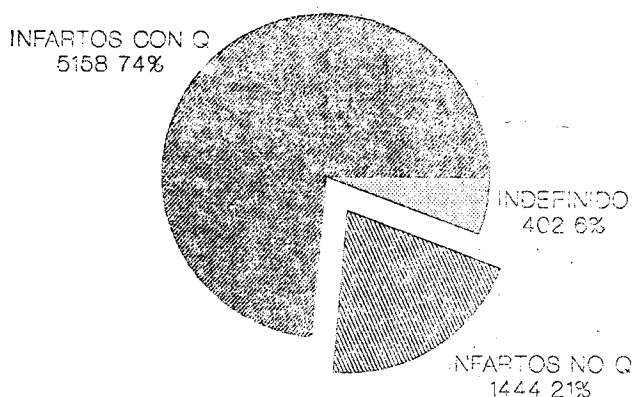


Fig. 3. Prevalencia de infartos no Q en la población analizada. Las cifras indican el número de pacientes y porcentaje sobre la población global.

sión logística múltiple. En la tabla 7 se enumeran las variables de acuerdo con la tasa de *odds*; el parámetro de mayor valor estadístico para la predicción de reinfarcto fue la presencia de infarcto no Q al alta.

El reinfarcto en los primeros 6 meses tuvo graves implicancias: fallecieron 81 (29%) de los 270 pacientes con reinfarcto contra 164 (2,6%) de 6.323 sin reinfarcto ($p < 0,0001$). Como se observó que los pacientes con infarcto no Q habían sido tratados con angioplastia en un mayor porcentaje en el seguimiento (tabla 3), se analizó la implicancia eventual de la angioplastia sobre la tasa de reinfarctos. La indicación general de este tratamiento fue baja (3,5%), refiriéndose 4,1% de reinfarcto en los pacientes sin angioplastia y 6,8% (16/234; $p = 0,07$) en aquellos con angioplastia; 11 pacientes pertenecían al grupo de

Tabla 6
Variables asociadas con reinfarcto en el seguimiento

	Sin reinfarcto	Reinfarcto	Valor de p
Prevalencia	6.323 (95,78)	279 (4,22)	
Edad	60,5 ± 11	63,6 ± 11	< 0,0001
Killip A ingreso	5.342 (84,5)	222 (79,6)	< 0,001
Diabetes	615 (9,7)	41 (14,7)	< 0,01
Tabaquismo	2.917 (46,1)	110 (39,4)	< 0,05
Angina previa	2.799 (44,3)	165 (59,1)	< 0,0001
Infarcto previo	1.094 (17,3)	82 (29,4)	< 0,0001
Infarcto no Q	1.331 (21,0)	90 (32,3)	< 0,0001
Localización:			< 0,02
Infarcto inferior	3.123 (49,5)	130 (46,6)	
Infarcto anterior	2.641 (41,8)	110 (39,4)	
Infarcto lateral	145 (2,3)	8 (2,9)	
Combinado	406 (6,4)	31 (11,1)	

Las cifras expresan media ± desvío estándar o número de casos y porcentaje entre paréntesis.

Tabla 5
Variables asociadas con mortalidad en el análisis multivariado ordenadas por nivel de *odds* (riesgo relativo)

	Odds ratio - IC 95%	Valor de p
Accidente cerebrovascular	10,9 (6,12-19,3)	< 0,0001
Killip de alta	2,42 (1,88-3,13)	< 0,0001
Historia de infarcto previo	2,12 (1,60-2,82)	< 0,0001
Diabetes	1,83 (1,30-2,59)	< 0,026
Killip de ingreso	1,83 (1,53-2,20)	< 0,0001
Historia de angina previa	1,62 (1,23-2,14)	< 0,0005
Hipertensión arterial	1,42 (1,00-1,85)	< 0,01
Infartos no Q	1,35 (1,00-1,81)	< 0,045
Edad (incremento por año)	1,06 (1,04-1,07)	< 0,0001

infartos con Q y 5 al grupo sin Q. Esta baja indicación reflejó que la tasa de reinfarcto en los pacientes sin angioplastia fue de 3,6% en los infartos con Q y 6,2% en los infartos sin Q ($p < 0,0001$), cifras similares a las de la población global, lo que descarta que una mayor indicación de angioplastia haya sido la causa de la mayor incidencia de reinfarctos.

DISCUSION

De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, después del tratamiento trombolítico el desarrollo de infarcto no Q constituye una eventualidad frecuente y con importantes implicancias para la evolución clínica en los primeros meses. Confirmando lo observado en las series sin trombólisis,⁶⁻¹⁴ la tasa de reinfarcto en este estudio fue un 80% mayor en los pacientes que no desarrollaron ondas Q, y la mortalidad un 30% mayor, ambos eventos independientes de otras variables analizadas. Discutiremos en detalle los antecedentes bibliográficos y las consecuencias fisiopatológicas y clínicas de estos hallazgos, que constituyen la serie más numerosa y homogénea de la literatura sobre infartos no Q en la era trombolítica.

Prevalencia y criterios de definición

Nuestros resultados evidencian una preva-

Tabla 7
Variables asociadas con reinfarcto en el análisis multivariado ordenadas por nivel de *odds*

	Odds ratio - IC 95%
Infartos no Q	1,80 (1,22-2,66)
Infarcto previo	1,58 (1,19-1,83)
Angina previa	1,51 (1,17-1,95)
Edad	1,02 (1,01-1,03)

lencia del 20,6% de infarto no Q luego del tratamiento trombolítico durante las primeras horas de evolución de un infarto con lesión transmural manifestada por elevación del segmento ST. En las series previas a la era trombolítica, la prevalencia era variable (15 al 35%), pero asociando como no Q una variedad de cuadros.⁶⁻¹⁴ Huey y colaboradores¹⁹ informaron sobre una serie con similares criterios electrocardiográficos de inclusión que la actual, elevación del segmento ST en las primeras horas de evolución, pero sin tratamiento trombolítico; de los 150 pacientes incluidos, 35 (22%) evolucionaron a no Q. Eisenberg y colaboradores²⁰ observaron que 60 de 201 pacientes (30%) no desarrollaron Q al ser tratados con tPA en las primeras horas de evolución. Si se exceptúa a los sujetos que ya tienen Q en las derivaciones con elevación del segmento ST al ingreso, el porcentaje puede aun aumentar al 37-43%.^{19, 21} Un análisis retrospectivo de nuestros datos mostró que de 2.901 pacientes que ingresaron sin onda Q, 968 (33,4%) fueron clasificados como no Q al alta, concordando con las cifras antes citadas. Las series que incluyen pacientes con clínica de infarto y trazados con depresión del segmento ST, sin cambios electrocardiográficos o con ingreso tardío, también manifestaron una prevalencia elevada de no Q (hasta 80%),²² pero no deben ser comparadas con la nuestra debido a la clara diferencia en los criterios de inclusión; lo mismo ocurre con los informes orientados a angina inestable y asociados con infartos no Q,²³ que implican la inclusión de pacientes con clínica de angina inestable y elevaciones enzimáticas breves o fugaces detectadas por métodos muy sensibles como la CK MB seriada.²⁴ La imposibilidad de comparar nuestros resultados con una serie numerosa con iguales criterios de inclusión y sin trombólisis hace difícil afirmar si la prevalencia de este cuadro se ha incrementado. Se ha comunicado que el aparente aumento del diagnóstico de infartos no Q se debe a una modificación de los criterios y a la utilización de CK MB seriada, y que utilizando criterios similares a los previos y excluyendo el criterio enzimático la tasa incluso ha disminuido. La comparación de nuestros datos con series que incluyen pacientes con depresión del ST o ingreso tardío, es obviamente inadecuada.

La prevalencia dependerá en particular de los criterios de definición; en este estudio se utilizó como criterio la presencia de ondas Q patológicas que definieran la localización del infarto al alta, en las mismas derivaciones o cara del infarto amenazada al ingreso. Excluimos

de la clasificación de infartos Q a la presencia aislada de ondas Q en DIII o V1, dada la frecuencia con que es observada en la población normal; en otras series,^{19, 21} el criterio propuesto fue de dos o más derivaciones contiguas con ondas Q patológicas, que en la práctica resultó similar al utilizado aquí. La discusión y evaluación prospectiva sobre la utilidad de tratar con trombólisis a los infartos no Q al ingreso, como en el estudio TIMI III,²⁵ no guarda relación con esta serie dado que se refiere a pacientes con clínica de angina inestable y elevación enzimática leve, y no a la sospecha de infarto transmural como en nuestro caso. La multiplicidad de términos que se incluyen bajo el de infartos no Q lleva a menudo a la confusión, y aun las clasificaciones más recientes: tipos Q, T y ST (referido a la depresión del segmento ST), no toman en cuenta el momento evolutivo. En la tabla 8 proponemos una lectura del problema a los fines de la interpretación de la literatura, que puede ser útil en la práctica clínica.

Los parámetros analizados aquí pertenecen al grupo de IAM no Q evolutivo luego de haber ingresado con elevación del ST y no guardan necesariamente una relación fisiopatológica con los otros cuadros.

Clínica de presentación y determinantes de la aparición de infartos no Q. Fisiopatogenia

Dentro de los múltiples parámetros analiza-

Tabla 8
Propuesta de clasificación. Procedencia de los infartos no Q y definiciones

1) Ingreso por sospecha de infarto

Primeras horas de evolución

Presentación	Diagnóstico Q versus no Q
a) Elevación del ST	Lesión transmural (con onda Q o sin ella)
b) Depresión del ST	Tipo ST (no Q)
c) Sin cambios y otros	Indeterminado (no Q)

Tardío o evolución posterior (más de 12 horas)

Con onda Q	Q (proveniente de a, b o c)
Sin onda Q	no Q (proveniente de a, b o c)
No Q tipo ST	(depresión persistente del ST)
No Q tipo T	(ondas T negativas)
No Q indeterminado	(sin cambios evolutivos)

2) Ingreso por angina inestable

(Por definición cambios transitorios del ST-T)

Evolución

- 2.1. Nuevo dolor prolongado sin cambios: igual análisis al de sospecha de infarto en fase aguda
- 2.2. sin nuevos dolores; elevación enzimática: Infarto no Q por enzimas subdividido de acuerdo con los cambios del ingreso o evolutivos

dos, los únicos relacionados con el desarrollo de infartos no Q fueron la historia de angina e infarto previos al episodio actual, en coincidencia con Huey,¹⁹ aunque en su informe la relación con angina previa (43 *versus* 32% de infartos no Q *versus* Q) no alcanzó significación estadística. La interpretación de este hallazgo puede parecer contradictoria. Se ha evidenciado que la tasa de permeabilidad de la arteria afectada por el infarto es menor en los pacientes con angina previa, tanto espontánea como en aquellos tratados con trombólisis²⁶⁻²⁸ y, por el contrario, se ha referido mayor permeabilidad en los infartos no Q,^{19, 29} así como una resolución más rápida de la elevación del segmento ST y aparición del pico enzimático, sugestivo de reperfusión espontánea precoz o inducida por las drogas trombolíticas. Para intentar conciliar estos hallazgos se propone que la ausencia de desarrollo de nuevas ondas Q como manifestación de una menor magnitud parietal de la necrosis se debería a la persistencia de flujo al área infartada, tanto por reperfusión (flujo anterógrado) o por circulación colateral (más frecuente en pacientes con angina e infarto previos).

En el trazado electrocardiográfico los pacientes con infarto no Q tenían evidencias de menor extensión de la isquemia: número más bajo de derivaciones con elevación del segmento ST, menor cantidad de ondas Q al ingreso, que se acentuaba al excluir las derivaciones sin elevación del segmento ST. El menor número de ondas Q al ingreso podría sugerir una mayor precocidad en el tratamiento, pero no existieron diferencias en el tiempo referido desde el comienzo del infarto. El ritmo de evolución a la necrosis, sin embargo, es muy variable y puede retardarse por la existencia de flujo colateral o intervenciones que disminuyan el consumo de oxígeno, como los beta-bloqueantes. Krucoff y colaboradores,³⁰ con el monitoreo continuo del ST en las primeras horas del infarto demostraron que existen tres comportamientos: ingreso con elevación marcada del segmento ST, observando mayor permeabilidad angiográfica en los de rápido descenso y mucho menor en los que se mantienen estables, y una tercera opción en la cual el segmento ST tenía escasa elevación y se mantenía así, con una elevada tasa de permeabilidad en la angiografía, sugiriendo reperfusión precoz. De manera similar, Huey¹⁹ observó que predominaba una elevación inicial del ST no mayor de 2 mm en los infartos que no desarrollaron ondas Q, mientras que en los que evolucionaban a Q predominaban niveles superiores a 3 mm. Es posible que la menor exten-

Tabla 9
Causas de muerte posinfarto

Población de alto riesgo inicial

- 1) Evento vinculado con el primer infarto, muerte súbita arritmica no isquémica, insuficiencia cardíaca progresiva
- 2) Nuevo evento coronario

Población de bajo riesgo inicial

(por ejemplo, no Q postrombólisis)

Nuevo evento coronario, reinfarto, muerte súbita isquémica

sión electrocardiográfica en nuestros pacientes con infartos no Q se base en parte en una mayor prevalencia de reperfusión espontánea precoz, pero la falta de control angiográfico o curva enzimática no nos permiten descartar otros mecanismos, como la presencia de circulación colateral o lesiones más distales.

En coincidencia con la menor extensión electrocardiográfica, el pico de CK fue menor en los infartos no Q. El pico de CK guarda relación con el tamaño del infarto y ha sido utilizado como criterio de beneficio en diferentes estudios de intervención terapéutica en fase aguda. A pesar de que la comprobación de menor pico de CK y extensión electrocardiográfica de la necrosis hacían esperar una mejor evolución alejada en términos de mortalidad, observamos un incremento de la misma, así como de la incidencia de reinfarto.

Mortalidad alejada e infarto no Q

La mortalidad global a los 6 meses fue del 3,7%, en concordancia con otras series recientes de la era trombolítica.³¹⁻³³ Las variables asociadas con mayor mortalidad en el análisis uni y multivariado fueron las clásicas, como edad, cronicidad de la patología, insuficiencia cardíaca y factores de riesgo cardiovasculares como diabetes e hipertensión. Resulta llamativo que el infarto no Q marcó una tendencia a mayor mortalidad que el infarto Q. En general, en las series de la era pretrombolítica existen informes contradictorios sobre la implicancia pronóstica del infarto no Q, señalándose una mayor tasa de eventos isquémicos precoces y en el seguimiento, con menor mortalidad durante la etapa hospitalaria y tendencia a la igualdad en el seguimiento.⁶⁻¹⁴ La asociación de infarto y angina previos con infarto Q podría sugerir que la mayor mortalidad se atribuiría a la cronicidad de la patología, pero la persistencia del valor de infarto no Q como variable independiente de ellas en el análisis multivariado sugiere una explicación alternativa.

La interpretación de la mortalidad después del infarto puede dividirse en dos grandes posibilidades:³⁴⁻³⁶

a) evolución natural de un evento necrótico inicial grave: arritmias (muerte súbita) e insuficiencia cardíaca progresiva en pacientes con infartos extensos y falla de bomba en la interacción;

b) nuevo evento coronario agudo en pacientes con aparente bajo riesgo. En esta serie el infarto no Q tuvo mayor capacidad para predecir reinfarto que muerte. Dado que 33% de las muertes fueron precedidas por un reinfarto diagnosticado y que el 29% de los reinfartos tuvieron evolución fatal, la contribución de los infartos no Q a la mortalidad parece asentarse en su asociación con nuevos eventos isquémicos.

Determinantes de reinfarto e infarto no Q

El reinfarto tiene como determinante fisiopatológico un nuevo evento coronario agudo que en los primeros meses asienta casi siempre en el mismo territorio del infarto inicial. Se ha postulado que los infartos "incompletos", es decir aquellos en que el territorio inicialmente amenazado no evoluciona en forma total a la necrosis persistiendo áreas viables normo o hipocontráctiles, tienen una mayor tendencia al reinfarto en el seguimiento, tomando como paradigma de ello el infarto no Q.¹⁵ Son numerosas las referencias de mayor tasa de reinfarto en el seguimiento, como la reciente comunicada por el estudio Framingham,³⁷ donde en un seguimiento a 10 años el *odds* para reinfarto fue de 1,8 comparando infarto no Q inicial (prevalencia 23%) *versus* infarto con Q, cifra coincidente con el riesgo relativo de nuestro estudio. La única variable que se asoció en ese estudio con reinfarto además del infarto no Q fue la hipertensión arterial. Cabe recalcar que las características de los sujetos incluidos en la mayor parte de estos estudios guarda sólo una correlación parcial con este grupo de pacientes. La predicción de reinfarto en general ha sido compleja y las determinantes asociadas con deterioro ventricular (falla de bomba, extensión del infarto, fracción de eyección, arritmias en el Holter) no guardan relación con él.³⁸⁻⁴¹ El resultado de la prueba ergométrica precoz posinfarto tampoco predice un nuevo evento coronario agudo, a pesar de la asociación de *angor* y/o ST con mayor extensión de la enfermedad coronaria.³⁸⁻⁴³

Existen ya informes del valor de la ergometría en pacientes con infartos no Q, similares a lo observado en los infartos Q: la falta de in-

cremento de la tensión arterial se asocia con mortalidad, por su correlación con falla cardíaca, y la positividad de las pruebas predice sólo angina en el seguimiento pero no reinfarto o muerte.^{32, 33, 44, 45} En las primeras comunicaciones con la utilización de trombólisis se había relatado mayor incidencia de reinfarto respecto del placebo, pero el estudio ISIS II² demostró que el agregado de aspirina neutralizaba totalmente dicho incremento. Asimismo, se ha hallado una mayor incidencia de reinfarto en los primeros años postrombólisis³² y el único parámetro predictivo fue la persistencia de una estenosis residual mayor del 90% en el vaso responsable del infarto.^{32, 33} Otras series no observaron ese incremento alejado del reinfarto. Tanto en el Estudio Cooperativo Europeo³³ como en la primera serie de Simoons,³² cerca del 40% de los pacientes fueron sometidos a angioplastia, por lo que la presencia de una estenosis residual al alta podría tener otra significación que la de la evolución natural. En un estudio con baja tasa de intervención, Rivers y colaboradores⁴⁶ analizaron una serie de 456 pacientes tratados con trombolíticos, que fueron estudiados con cinecoronariografía y ergometría al alta. La tasa de reinfarto fue del 4,7% en el primer año y ningún parámetro previo ni factores de riesgo, como tampoco ningún aspecto de la cinecoronariografía ni la ergometría fueron de valor pronóstico para reinfarto. La única variable vinculada fue el reinicio del consumo de tabaco dentro de las primeras semanas posteriores al infarto índice. En la que podría considerarse la serie mejor estudiada de la era pretrombólica,^{47, 48} 1.306 pacientes fueron seguidos y la tasa de necropsias en los fallecidos en el seguimiento fue del 80%. El 55% de las muertes a los 5 años estuvo vinculado con un nuevo infarto, y los parámetros clínicos predictivos fueron la diabetes, angina previa al infarto e hipertensión arterial, que en conjunto tuvieron menor valor que el único dato del tabaquismo posterior al episodio inicial.

Ante la limitación de los parámetros clínicos y angiográficos, adquiere mayor relevancia la información aportada por el diagnóstico de infarto no Q postrombólisis en nuestro estudio. Este hallazgo se relacionaría con la hipótesis de una menor extensión del infarto inicial, confirmado por la menor elevación enzimática y mayor tendencia a la recurrencia en igual área del infarto en los primeros meses. Esto coincide con el incremento porcentual luego de la trombólisis de la angina de reposo posinfarto con

isquemia "local" (angor con elevación transitoria del segmento ST en la zona del infarto) respecto de la isquemia "a distancia" (cambios electrocardiográficos en áreas diferentes de las del infarto, por lo regular con depresión del segmento ST).⁴⁹

Implicancias fisiopatológicas

Estos hallazgos sustentan la hipótesis de que la ausencia de desarrollo de nuevas ondas Q luego del tratamiento trombolítico implica un infarto de menor extensión, es decir, protección del área amenazada por la isquemia. Esto se contradice con la mayor tasa de mortalidad en el seguimiento. Una explicación posible es que aunque los mayores determinantes pronósticos de muerte son los parámetros indicativos de extenso daño ventricular, la mayor tasa de reinfartos en el seguimiento en los infartos no Q compensaría la menor extensión del episodio inicial. A menor riesgo de la población analizada, puede esperarse una mayor importancia de un nuevo evento isquémico como causa de muerte. El enigmático incremento de la mortalidad observado en el estudio CAST con encainida, flecainida y morixicina a pesar del control inicial de las arritmias y la ausencia de efecto proarrítmico en el estudio Holter, podría ser explicado sobre la base de un informe reciente de este grupo que compara el efecto en infartos Q con no Q.⁵⁰ El riesgo relativo de muerte fue 8,7 veces mayor en los infartos no Q medicados *versus* el placebo, en contraste con 1,7 veces en los infartos Q, lo que sugiere que uno de los mecanismos de la toxicidad de estas drogas se manifestaría ante la aparición de un nuevo evento isquémico, que como hemos comentado ocurre con mayor frecuencia en los infartos no Q.

La mayor tasa de reinfartos en los no Q implica a su vez que la placa residual debe contener alguna información sobre lo que ocurrirá en el seguimiento, dato al cual no podemos aún acceder a través de métodos que evalúan la gravedad de la estenosis o su comportamiento frente al esfuerzo, por lo que cabe vincularla con la alteración de la vasomotilidad o persistencia de desórdenes endoteliales que predisponen a la retrombosis o a un nuevo accidente local.

Implicancias clínicas

El reconocimiento del mayor riesgo de un nuevo evento isquémico en los infartos no Q no implica necesariamente la adopción de conductas invasivas de estudio y tratamiento. Tanto la aspirina como los bloqueantes cálcicos demostraron reducir la tasa de reinfartos en el primer

año de seguimiento en los infartos no Q,⁵¹⁻⁵⁴ y aunque los beta-bloqueantes no tuvieron un impacto similar al analizar los no Q como subgrupo en los estudios de seguimiento, puede considerarse igualmente válido el tratamiento en base a los resultados generales de mejoría en la morbimortalidad.⁵²⁻⁵⁴ La indicación de cinecoronariografía en ausencia de angina posinfarto o isquemia de esfuerzo grave aún es discutible. Las nuevas oclusiones coronarias ocurren de preferencia en áreas poco estenóticas⁵⁵ y la angiografía ha sido un método de escaso valor discriminativo para detectar el riesgo de reinfarto,^{46, 56, 57} comunicándose su asociación con lesiones más extensas. Con la hipótesis de que las estenosis residuales implicaban un peor pronóstico alejado, Ellis y colaboradores⁵⁸ intentaron un estudio prospectivo de angioplastia en pacientes que al alta permanecían con una lesión residual mayor del 90% en el territorio de la descendente anterior, aunque sin evidencias de isquemia. El grupo randomizado a angioplastia incrementó en tal medida el riesgo que llevó a la suspensión del proyecto. Por otro lado, la mortalidad quirúrgica en infartos recientes seguramente supera el 1 o 2% de diferencia en la mortalidad que hemos detectado y no se ha comprobado que previniera el reinfarto. Creemos que estos pacientes deben ser controlados con la mayor atención, con medicación preventiva y en búsqueda de manifestaciones de recomienzo de la actividad isquémica; por su prevalencia, su evaluación en estudios prospectivos de intervención guarda el mayor interés.

Conclusiones

La ausencia de nuevas ondas Q patológicas luego del tratamiento trombolítico es un hallazgo frecuente y guarda relación con antecedentes de angina e infarto previo, y con una menor extensión de la amenaza electrocardiográfica al ingreso. El menor pico máximo de CK en los infartos no Q indica menor extensión de la necrosis, a pesar de lo cual en el seguimiento el análisis multivariado mostró mayor tasa de reinfarto y muerte en este grupo. La mortalidad más elevada puede explicarse por el gran incremento en la tasa de reinfarto (*odds* 1,8) en los infartos no Q. En la revisión de la literatura es evidente la dificultad de pronosticar un nuevo evento coronario y la limitación de los estudios no invasivos e invasivos al respecto. En esta serie, la más numerosa y con la característica de una lectura prospectiva y centralizada de los electrocardiogramas para la subclasificación en infartos Q y no Q, queda establecida sin duda la entidad

del infarto no Q postrombólisis como un cuadro de mayor riesgo isquémico que requiere atención del cardiólogo tanto en la aplicación de medidas preventivas farmacológicas y el control de hábitos tóxicos como el tabaquismo, como en la elaboración de líneas de investigación de los mecanismos del reinfarcto, la actividad residual de la placa y eventuales intervenciones terapéuticas.

SUMMARY

NON Q WAVE MYOCARDIAL INFARCTION AFTER THROMBOLYTIC TREATMENT PREDICTS A HIGHER RATE OF REINFARCTION AND DEATH DURING FOLLOW-UP

Background and objectives

Our knowledge on non Q wave acute myocardial infarction (AMI) is based on trials completed before the thrombolytic era and on analysis of non-homogeneous patient groups. The purpose of our study was to establish the prevalence, clinical characteristics and prognosis at 6 months follow-up of patients (p) with non Q wave (nQ) AMI.

Methods and results

The 7605 patients included in the International tPA/SK Mortality Trial (723 patients were from Argentina) and discharged from hospital became our study population. All subjects had received thrombolytic therapy within 6 hours after onset of AMI symptoms and ST-segment elevation on admission electrocardiogram (ECG). A nQ-AMI was diagnosed on discharge ECG in absence of abnormal Q waves in the leads where ST-segment had been elevated at admission.

Results: 1444 (20.6 %) p had nQ-AMI, of whom 66 (4.6 %) died and 90 (6.2 %) presented reinfarction. In contrast, of the 5158 p with Q wave AMI, 179 (3.5 %) died and 189 (3.6 %) had reinfarction.

Patients with nQ-AMI frequently had a history of previous AMI (20 % vs 17.2 %; $p < 0.05$) or angina (51.2 % vs 43.4 %; $p < 0.001$), less number of leads with ST-segment elevation on admission ECG and lower peak levels of serum creatine kinase. The mortality rates in p with and without reinfarction were 29 % and 2.6 %, respectively. Reinfarction preceded death in 40 % of nQ and in 34.6 % of Q wave AMIs.

Conclusions

The diagnosis of nQ-AMI at hospital discharge after thrombolytic therapy are at greater risk of reinfarction and death at 6 months follow-up.

BIBLIOGRAFIA

- De Wood M, 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: 897-902.
- Grupo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
- Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2) Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
- Spodick D: Q wave infarction versus S-T infarction. Non-specificity of electrocardiographic criteria for differentiating transmural and nontransmural lesions. *Am J Cardiol* 1983; 51: 913-915.
- Collins R: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of results on mortality and major morbidity from the major randomized trials. *Lancet* 1993 (en prensa).
- Boden W: Electrocardiographic correlates of reperfusion status after thrombolysis: is the "incomplete" or interrupted infarction a non-Q wave infarction? *Am J Cardiol* 1991; 68: 520-524.
- Szklo M, Goldberg R, Kennedy HL, Tonascia J: Survival of patients with nontransmural myocardial infarction: a population based study. *Am J Cardiol* 1981; 48: 595-602.
- Maisel AS, Ahnve S, Gilpin E, Henning H, Goldberger AL, Collins D, LeWinter M, Ross H: Prognosis after extension of myocardial infarct: the role of Q wave and non-Q wave infarction. *Circulation* 1985; 71: 211-217.
- Cannom DS, Levy W, Cohen LS: The short and long-term prognosis of patients with transmural and nontransmural myocardial infarction. *Am J Med* 1976; 61: 452-458.
- Lekakis J, Katsoyanni K, Trichopoulos D, Tsitoutouris G: Q versus non-Q wave myocardial infarction: clinical characteristics and 6-month prognosis. *Clin Cardiol* 1984; 7: 283-288.
- Marmor A, Geltman EM, Schechtman K, Sobel B, Roberts R: Recurrent myocardial infarction: clinical predictors and prognostic implications. *Circulation* 1982; 66: 415-421.
- Hutter A, DeSanctis R, Flynn T, Yeatman L: 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: 595-602.
- Marmor A, Sobel B, Roberts R: Factors presaging early recurrent myocardial infarction ("extension"). *Am J Cardiol* 1981; 48: 595-602.
- Geltman E, Ehsani A, Campbell M, Schechtman K, Roberts R, Sobel B: The influence of location and extent of myocardial infarction on long-term ventricular dysrhythmia and mortality. *Circulation* 1979; 60: 805-814.
- Krone F, Friedman E, Thanavaro S, Miller J, Kleiger R, Oliver G: Long-term prognosis after first Q-wave (transmural) or non-Q wave (nontransmural) myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983; 52: 234-239.
- Goldberg R, Gore J, Alpert J, Dalen J: Non Q wave myocardial infarction: recent changes in occurrence and prognosis. A community-wide perspective. *Am Heart J* 1987; 113: 273-279.
- GISSI II: A factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus non heparin among 12890 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 65-71.
- International Study Group: In-hospital mortality and clinical course of 20891 patients with suspected acute myocardial infarction randomized between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990; 336: 71-76.
- Huey BL, Gheorghide M, Crampton R, Beller G, Kaiser D, Watson D: Acute non-Q wave myocardial infarction associated with early ST segment elevation: evidence for spontaneous coronary reperfusion and implications for thrombolytic trials. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 18-25.
- Eisenberg MJ, Barbash GI, Hod H, Roth A, Shachar A, Zolti L, Rabinowitz B, Kaplinsky E, Laniado S, Modan M: Prognostic importance of delayed Q-wave evolution to 3-24 hours after initiation of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 67: 231-235.
- Chouhan L, Hajar HA, George T, Pomposiello JC: Non-Q

- and Q-wave infarction after thrombolytic therapy with intravenous streptokinase for chest pain and anterior ST-segment elevation. *Am J Cardiol* 1991; 68 (5): 446-450.
22. Boden W, Gibson R, Schechtman K, Kleiger R, Schwartz D, Capone R, Roberts R: ST segment shifts are poor predictors of subsequent Q wave evolution in acute myocardial infarction. *Circulation* 1989; 79: 537-548.
 23. Wallentin - RISC Group: Risk for myocardial infarction and death in a randomized placebo-controlled study. *Circulation* 1989; 90: 11-419.
 24. Edlavitch SA, Crow R, Burke GL, Baxter J: Secular trends in Q wave and non-Q wave acute myocardial infarction. The Minnesota Heart Survey. *Circulation* 1991; 83 (2): 492-503.
 25. TIMI III A: Thrombolytics in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. Presentado en el Congreso de la American Heart Association 1992 (en prensa el informe definitivo).
 26. Bergelson B, Roucco N, Ryan T et al: Antecedent angina: a predictor of residual stenosis after thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 91-95.
 27. Sarmiento R, Bluguermann J, Rodríguez A et al: Possible link between acute myocardial infarction-related coronary artery narrowing and presence of a previous coronary event. *Am J Cardiol* 1987; 60: 721-722.
 28. Sarmiento R, Bluguermann J, González Mora R et al: Acute myocardial infarction-related coronary artery residual narrowing after intravenous streptokinase: relationship with previous coronary symptoms. *Am Heart J* 1989; 118: 888-892.
 29. De Wood M, Stifter W, Simpson C, Spores J, Eugster G, Jude T, Hinnen M: Coronary arteriographic findings soon after non-Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 315: 417-423.
 30. Krucoff M, Green C, Satler L: Noninvasive detection of coronary artery patency using continuous ST-segment monitoring. *Am J Cardiol* 1986; 57: 916-922.
 31. Wilcox R, Von der Lippe G, Olsson CG et al: Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. ASSET Study Group. *Lancet* 1988; 2: 525-530.
 32. Simoons M, Vos J, Tijssen J et al: Long-term benefit of early thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1609-1615.
 33. Arnold A, Simoons M, Detry J et al: Prediction of mortality after hospital discharge in patients treated with and without recombinant tissue plasminogen activator for myocardial infarction: Is there a need for coronary angiography? *In* Arnold A: Benefits and risks of thrombolysis in acute myocardial infarction, 1990; pp 135-153.
 - 33'. Arnold AER, Simoons ML, Detry JMR, Von Essen R, for the European Cooperative Study Group: Prediction of mortality after hospital discharge in patients treated with and without tissue plasminogen activator for myocardial infarction: Is there a need for coronary angiography? *In* Arnold A: Benefits and risks of thrombolysis in acute myocardial infarction, 1990, Chapter 8.
 34. Cigarroa RG, Lange RA, Hillis LD, Marcus F, Cobb L, Edwards J et al (MPRG): Mechanism of death and prevalence of myocardial ischemic symptoms in the terminal event after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 8-15.
 35. Hinckle LE, Thaler HT: Clinical classification of cardiac deaths. *Circulation* 1982; 65: 457-464.
 36. Davies M, Bland J, Hangartner J et al: Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischaemic death. *Eur Heart J* 1989; 10: 203-208.
 37. Berger CJ, Murabito JM, Evans JC, Anderson KM, Levy D: Prognosis after first myocardial infarction. Comparison of Q wave and non-Q wave myocardial infarction in the Framingham Study. *JAMA* 1992; 268 (12): 1545-1551.
 38. Tajer C, Prado N, Arce P, Gagliardi J: Pronóstico posinfarto en la era trombolítica. *Cardiología Clínica* 1993, T 5 (en prensa).
 40. Fiorenti P, Brower R, Simoons M et al: Relative value of clinical variables, bicycle ergometry, rest radionuclide ventriculography and 24 hours ambulatory electrocardiographic monitoring at a discharge to predict 1 year survival after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 40-49.
 41. The Multicenter Postinfarction Research Group: Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309: 331-335.
 42. De Busk R: Specialized testing after recent acute myocardial infarction. *Ann Int Med* 1989; 110: 470-481.
 43. Juneau M, Colles P, Theroux P, de Guise P, Pelletier G, Lam J, Waters D: Symptom-limited versus low level exercise testing before hospital discharge after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20 (4): 927-933.
 44. Mickley H, Pless P, Nielsen JR, Moller M: Residual myocardial ischaemia in first non-Q versus Q wave infarction: maximal exercise testing and ambulatory ST-segment monitoring. *Eur Heart J* 1993; 14 (1): 18-25.
 45. Juneau M, Theroux P, Colles P et al: Maximal versus low level exercise testing after Q and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 214A.
 46. Rivers J, White H, Cross D et al: Reinfarction after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction followed by conservative management: incidence and effect of smoking. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 340-348.
 47. Ulvestam G, Aberg A, Bergstrand R et al: Recurrent myocardial infarction. 1. Natural history of fatal and non fatal events. *Eur Heart J* 1985; 6: 294-302.
 48. Ulvestam G, Aberg A, Pennert K et al: Recurrent myocardial infarction. 2. Possibilities of prediction. *Eur Heart J* 1985; 6: 303-311.
 49. Schuster E, Bulkley B: Early post-infarction angina, ischemia at a distance and ischemia in the infarct zone. *N Engl J Med* 1981; 305: 1101-1105.
 50. Akiyama T, Pawitan Y, Greenberg H, Kuo C et al: Increased risk of death and cardiac arrest from encainide and flecainide in patients after non-Q wave acute myocardial infarction in the cardiac arrhythmia suppression trial. CAST Investigators. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1551-1555.
 51. Gheorghide M, Schultz L, Tilley B, Kao W, Goldstein S: Effects of propranolol in non-Q wave acute myocardial infarction in the beta-blocker heart attack trial. *Am J Cardiol* 1990; 66 (2): 129-133.
 52. Boden WE: Management of non-Q wave myocardial infarction: role of diltiazem versus beta-blocker therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl 6): S55-S60.
 53. Yusuf S, Wittes J, Probstfield J: Evaluating effects of treatment in subgroups of patients within a clinical trial: the case of non-Q wave myocardial infarction and beta-blockers. *Am J Cardiol* 1991; 67 (4): 330-332.
 54. Wing SC, Greenberg H, Hager WD, Dwyer EM Jr: Effects of diltiazem on recurrent myocardial infarction in patients with non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19 (7): 1421-1425.
 55. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ et al: Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78: 1157-1166.
 56. Kulik DL, Rahimtoola SH: Risk stratification in survivors of acute myocardial infarction: routine cardiac catheterization and angiography is a reasonable approach in most patients. *Am Heart J* 1991; 212: 641-656.
 57. Sanz G, Betriu A, Castañer A et al: Predictors of non-fatal ischemic events after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1988; 20: 73-86.
 58. Ellis S, Mooney M, George B et al: Randomized trial of pre-hospital discharge PTCA vs medical therapy after myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Circulation* 1991; 84: 2131A.
 39. Arce P, Prado N, Tajer C et al: Evaluación no invasiva luego del infarto agudo de miocardio en pacientes tratados con drogas trombolíticas. *Rev Arg Cardiol* 1990; 58 (2): S69 (abstract).