

# Artículos originales

## Una nueva teoría para relacionar las manifestaciones clínicas con el sustrato fisiopatológico en la enfermedad coronaria

DOMINGO F. TURRI, CARLOS BARRERO, MIGUEL A. RICCITELLI, COLOMA PARISI, LUIS A. VIDAL, JORGE BLUGUERMAN, RICARDO SARMIENTO, ALBERTO O. RAMOS, CARLOS A. BERTOLASI

División Cardiología, Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", Buenos Aires

*"Las enfermedades son de lo más antiguo y nada acerca de ellas ha cambiado. Somos nosotros los que cambiamos al aprender a reconocer en ellas lo que antes no percibíamos" (Charcot).*

La enfermedad coronaria plantea inquietantes dificultades para comprender el mecanismo íntimo de los diversos acontecimientos clínicos que jalonan su evolución natural. Allanado el camino hacia el ordenamiento de los cuadros clínicos mediante el conocimiento de su riesgo futuro, el aumento del consumo miocárdico de oxígeno frente a la restricción del flujo por la obstrucción coronaria fue insuficiente para entender la fisiopatología de muchos cuadros y, probablemente, esto sólo satisfaga la explicación de la angina de pecho crónica.

La valoración del riesgo en los enfermos coronarios ofrece pautas definidas que, aplicadas en grandes grupos de pacientes, señalan a aquellos con mayor riesgo. Ello se fundamenta en la detección y valoración de la gravedad de la isquemia miocárdica. A mayor isquemia peor pronóstico, y en el otro extremo de la enfermedad, cuanto mayor necrosis peor pronóstico. Los cardiólogos nos acostumbramos a manejar bien el concepto de riesgo isquémico y de riesgo necrótico, pero nunca pudimos ponderar aquellos factores que gobiernan la impredecibilidad de un caso dado.

En los esfuerzos realizados para investigar los indicadores pronósticos, la predictibilidad depende pues de la cantidad actual de miocardio isquémico o necrótico. En la impredecibilidad intervienen los errores y limitaciones de cada método (falsos negativos y falsos positivos), y los acontecimientos fisiopatológicos inesperados que tuercen el rumbo de una evolución.

Creemos elaborar el pronóstico cuando solamente trabajamos con datos actuales y asignamos a éstos toda la responsabilidad del futuro. Esto es

cierto para una parte de los enfermos coronarios, y cuanto más graves sean los indicadores de isquemia más razón tiene la evaluación actual.

Nuestra preocupación es continuación de una línea de investigación clínica, iniciada en los primeros años del '70. Nos pareció que la angina de pecho reflejaba bastante bien la severidad de la isquemia miocárdica y, en consecuencia, quien parecía hallarse peor asumíamos que estaba realmente peor. Simultáneamente, la difusión de la cinecoronariografía demostraba que todos los enfermos coronarios poseían obstrucciones en uno, dos o tres vasos y un enfoque morfológico pretendió sostener que todos los enfermos coronarios eran iguales. Desde este ángulo, el conocimiento pronóstico se alcanzaba siempre con una cinecoronariografía. Las distribuciones de uno, dos o tres vasos era cierta para el corte transversal de la coronariopatía (aunque luego se pudieron identificar algunos pocos cuadros clínicos con patente anatómica propia).

Pero, si bien nos acostumbramos a interpretar la angina por su modalidad evolutiva, todos los coronarios presentaban similares obstrucciones porque por entonces ignorábamos cuál era el grado y tipo de obstrucción de donde provenía cada uno de los cuadros clínicos. Así fue hasta que se aprendió a "leer" la morfología de la lesión, hecho ocurrido recién en los últimos tres años; la misma cinecoronariografía patológica podría corresponder a cualquier cuadro de la cardiopatía isquémica.

Por lo tanto, hasta hace muy poco tiempo, distintos síndromes parecían tener el mismo sustrato anatómico y, por lo tanto, se deberían diferenciar por su fisiopatología. El concepto dominante encumbrió a la estenosis fija y el desbalance ocasionado por el aumento del consumo miocárdico de oxígeno sirvió muy bien al esquema de comprensión de la angina de pecho estable. El espasmo coronario se integró a la fisiopatología de la angina

inestable, y el vasotono contribuyó a explicar el umbral variable en la angina crónica; mientras tanto, la trombosis coronaria era el campo del infarto agudo de miocardio.

En todos los cuadros de angina de pecho inestable o de reciente comienzo "algo nuevo pasaba", y si bien lo reconocimos clínicamente, no se tuvo más fundamento que la presunción teórica para postular una patogénesis diferente en el ritmo de crecimiento de la placa aterosclerótica. Debemos recordar que siempre estuvo presente este elemento como una de las hipótesis para comprender la enfermedad, cuando mencionábamos la "velocidad variable en la progresión de la lesión".

Los dilemas de la anatomía patológica permanecieron exclusivamente en el campo de los anatomopatólogos, y la cardiología, tras madurar en el reconocimiento de las formas clínicas, el conocimiento de la evolución natural, la valoración del pronóstico y el efecto de los diferentes tratamientos, actualmente está en busca del nexo de comprensión entre la anatomía patológica coronaria y la forma clínica en que se expresa. Recientemente, ocurrieron avances significativos porque se constataron hechos nuevos en la observación angiográfica de alta resolución y en la angioscopia coronaria, y se elaboran nuevas hipótesis para explicar cuadros clínicos definidos. Siempre se ansía la explicación fisiopatológica, pero la enfermedad coronaria en su totalidad ha sido muy esquiva hasta ahora. Algunas veces nos hemos preguntado ¿por qué esta enfermedad no funcionará de manera más lógica? En realidad, es la falta de información lo que perturba nuestra tranquilidad de conciencia fisiopatológica. En términos más globales, este conocimiento es también necesario para aplicar los tratamientos en forma racional, e imaginar nuevas vías terapéuticas, pues como al decir de Starling, "la fisiología de hoy será la medicina de mañana".

Cuando, en 1972, nos introdujimos en la cardiopatía isquémica a través de la angina de pecho, resultó muy interesante el comportamiento de la angina de reciente comienzo grave, sin infarto previo.<sup>1</sup> Se halló alta incidencia de muerte (8,5%), y de infarto agudo de miocardio (34,2%), en el primer cuatrimestre del seguimiento; luego los sobrevivientes gozaban de buen pronóstico, y muchos de ellos (45%) se encontraban asintomáticos al cabo de dos años.<sup>1</sup> ¿Por qué motivos irrumpe de improviso la isquemia miocárdica grave en un sujeto sin pasado coronario? ¿Era predecible la enfermedad por algún medio poco antes de su manifestación? ¿Cómo se explica la aparente "curación" de quienes superaron la crítica etapa

aguda?

En el otro extremo, la angina estable muestra un curso más predecible a largo plazo en la mayoría de los pacientes; incluso cuando se agrava reveló un comportamiento "coherente". En efecto, la angina progresiva tras una mortalidad del 3,7% para el primer cuatrimestre, e igual incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM), en ese período, al cabo de dos años tuvo una tasa de muerte del 22% y de IAM del 11%, con sólo 18% de sujetos asintomáticos.<sup>1</sup>

¿Por qué aquéllos reaccionan como "curados" luego de un tiempo, y éstos siguen "enfermos"? Para los fines que trataremos en este trabajo, es muy ilustrativo recordar las características angiográficas con las que se identificó habitualmente la ARC: lesión significativa de un solo vaso coronario, buen ventriculograma y ausencia de circulación colateral, mientras que la angina progresiva demostró predominio de lesiones múltiples, peor ventriculograma y circulación colateral desarrollada. Motivos suficientes para pensar que no todos los coronarios son iguales.

Este comportamiento disímil nos permitía afirmar en 1972 que mientras la evolución a largo plazo de individuos enfermos dependía en gran medida del daño anatómico, el pronóstico de los "períodos inestables" se vincula a factores anatómicos o funcionales pero todos ellos con la potencialidad "transitoria" que le impone un sello exclusivo. Quince años después el círculo se va cerrando; los últimos y sofisticados resultados de la investigación avalan el antiguo producto de la mera observación clínica.

Para elaborar teóricamente la hipótesis que propondremos partimos de la observación de numerosos pacientes luego que un evento mayor, el infarto agudo de miocardio, los homogeneizaba en cuanto a disponer de un punto de partida similar.

Diversos indicadores pronósticos demostraron buena correlación con la probabilidad futura de IAM cuando se aplicaron a grandes poblaciones con enfermedad coronaria crónica. Esta es una manera "predecible" de llegar —o no— al IAM. Si en lugar de una población enferma, estudiada durante su curso estable, analizamos todos los que ya desarrollaron IAM, se constata que existen algunos con aquellos antecedentes crónicos, y otros —que en realidad son mayoría— que poseen un pasado clínicamente silencioso e inexpressivo.

A raíz del número de los que padecen IAM o muerte súbita en forma totalmente inesperada, es que proliferaron estudios con pruebas de esfuerzo en individuos sanos asintomáticos para observar

si la positividad discriminaba a los prevalentes. La ergometría positiva identificó los que desarrollarían la enfermedad, pero sólo en la forma de angina de pecho.<sup>2</sup> Hasta el presente, no es posible anticipar la ocurrencia de un IAM con algún método en forma rutinaria entre individuos asintomáticos.

Cabe pensar entonces que entre ellos también "algo nuevo" pasó muy recientemente. Pero, si la trombosis coronaria asienta sobre lesiones coronarias severas, ¿por qué no hubo antes expresión de isquemia miocárdica?, ¿eran coronarios con isquemia silenciosa?, ¿eran coronarios sin isquemia?, ¿o, simplemente, no eran coronarios?

Los pródromos que ocurren en un número apreciable de individuos, así como la aceleración de la angina en quienes sufren un angor estable, sugieren que antes del IAM podría haber hechos fisiopatológicos nuevos. La inestabilidad clínica es fácil de identificar, pronosticar la resolución es más difícil. Ayuda para ello el conocimiento de cuadros de alto y bajo riesgo dentro de la angina inestable; pero, de todos modos, hoy cuesta aceptar que el paciente con angina inestable o que está en camino de desarrollar un IAM posee una placa aterosclerótica "estable".

Estas observaciones clínicas enseñan que la enfermedad coronaria tiene dos maneras de avanzar: una lenta, donde los acontecimientos se suceden con cierto orden y "respetan" la progresión de la gravedad a lo largo del tiempo, y otra rápida, "a saltos", a veces tan bruscos que el paciente pronto se encuentra en estadios muy avanzados de compromiso coronario como el IAM o la muerte súbita.

El pronóstico después del IAM ha sido objeto reciente de nuestra preocupación, y a poco de analizar los resultados que se obtuvieron con distintos métodos de evaluación, coincidimos en discriminar los que tenían un pasado silencioso de aquellos que habían estado asintomáticos.

En 1984 planteamos la hipótesis sobre la existencia de diferentes mensajes clínicos por parte de la enfermedad en su manera de arribar a un evento agudo. Podría haber uno claro, con manifestaciones estables y exámenes positivos, para elaborar una probabilidad de evento más o menos discernible, que correspondería a la evolución lenta de una placa aterosclerótica significativa, y otro oscuro e inaparente, inexistente o quizás por ahora sólo indescifrable, que correspondería a una lesión no significativa que en un momento de su evolución se complica y crece rápidamente hasta obstruir el flujo coronario de manera crítica o total, intermitente o continua.

Esto implica que las complicaciones del atero-

ma (ulceración, hemorragia y trombosis) afectarían no sólo a las placas responsables de estenosis severas, sino también a las estenosis leves y moderadas.<sup>3</sup> En este último caso, en la obstrucción culpable del IAM debería haber un trombo fresco ocupando un área muy significativa de la luz coronaria, o un crecimiento muy rápido de la placa por una hemorragia subintimal.

Al concepto tradicional de angina estable-inestable, en los últimos años se sumó el de placa estable-inestable. Levin y Fallon<sup>4</sup> pudieron determinar que lesiones ateroscleróticas complicadas o estables pueden detectarse mediante características angiográficas (configuración de la estenosis, aspecto de los bordes, imágenes radiolúcidas en la luz). Poco después, Ambrose y colaboradores<sup>5</sup> verificaron la correlación de las imágenes de "placas complicadas" con la angina inestable, y las de "placas no complicadas" con la angina de pecho estable.

La complicación —acontecimiento que caracteriza la "inestabilidad" de la placa— pudo ser observada recientemente en forma directa mediante angioscopia coronaria,<sup>6</sup> constatándose que la angina inestable coincide con erosiones o ulceraciones del endotelio, mientras que la angina estable presenta una placa lisa con indemnidad de la superficie endotelial.

Este cúmulo de información nueva otorga un fuerte fundamento anatomopatológico a la concepción clínica de angina estable-inestable. Como discutiremos en este trabajo, las implicancias se extienden a nuevas hipótesis patogénicas del crecimiento de la placa aterosclerótica, a una interpretación fisiopatológica más precisa de los cuadros de angina inestable, a la aseveración de que el trombo es causa y no epifenómeno del IAM, o a que otros mecanismos como el espasmo resultan integrados y no desechados. Finalmente, a que si —como también lo comunicó Gregg Brown<sup>7</sup> hace poco más de un año— el IAM tiene con frecuencia una estenosis coronaria previa de menos del 50% de su luz, existiría un estadio preclínico con probabilidad de terminar en un evento coronario agudo, sin que nada hasta ahora pudiera predecirlo.

El estado actual del conocimiento nos lleva a reflexionar cómo puede abordarse desde distintos enfoques. Siempre y antes que nada, la observación. Después, el razonamiento y la verificación. Como médicos estamos apremiados por el tiempo corto de los pacientes que se van. Como clínicos, a veces no contamos con más demostración que la práctica diaria. Como investigadores rudimentarios de la superficie debemos esperar de quienes bucean en aguas más profundas. La clínica, tantas veces

sorprendida por la anatomía patológica; la anatomía patológica, tantas veces sin respuestas convincentes ante la diversidad de cuadros clínicos; una fisiopatología insuficiente e inasible, y por fin, tantas controversias cinecoronariográficas... Hoy nos entusiasmos viendo cómo convergen en el entendimiento de la cardiopatía isquémica aquellos conceptos clínicos, otro modo de "mirar" la cinecoronariografía y una nueva forma de verificarlos mediante la angioscopia.

### HIPOTESIS GENERAL

En este trabajo se presentan los resultados de cinco estudios que responden a una hipótesis general.

Esta propone dos maneras de arribar a un IAM: como corolario de la evolución lenta de una lesión coronaria significativa, o como progresión rápida y súbita de una placa aterosclerótica precoz.

Se postula que la modalidad clínica de evolución con anterioridad al IAM es representativa de este sustrato, y se caracterizó cada IAM como evento "con tiempo" cuando estaba precedido por síntomas crónicos de isquemia miocárdica, y "sin tiempo" si se instalaba más o menos bruscamente, como expresión del crecimiento rápido de una placa aterosclerótica hasta entonces no significativa, y por lo tanto silenciosa.

Todos los estudios son prospectivos, y se elaboraron a partir de observaciones realizadas en el primero de ellos.

El primer estudio se propuso identificar los indicadores pronósticos que tienen valor durante el año siguiente a un IAM. Su información tuvo la originalidad de servir de base para el segundo estudio, donde se intenta demostrar la existencia de dos grupos entre los pacientes que tuvieron mal pronóstico. Uno fácilmente identificable por la suma de antecedentes clínicos o por alguno de los métodos complementarios ("con tiempo"), y otro cuyos eventos son imposibles de pronosticar ("sin tiempo").

En el tercer estudio se programó realizar estudios cinecoronariográficos pocas semanas después del IAM para observar si la permanencia de obstrucción total responsable del IAM corresponde a un evento "con tiempo"; y si, en cambio, los mayores grados de permeabilidad en esa arteria coinciden con eventos "sin tiempo". Ello se fundamenta en que la lisis endógena del trombo permitiría mayor desobstrucción cuando la oclusión coronaria está predominantemente formada por material trombótico. Numerosos trabajos destacaron la existencia de arterias reperfundidas después del IAM, pero jamás se correlacionó este hecho con el cuadro clínico previo.

Si esta hipótesis fuera cierta, los resultados en ambos grupos deberían exagerarse mediante el empleo de fibrinolíticos. Esto fue motivo del cuarto estudio, donde la administración de la estreptoquinasa persiguió diferenciar en forma más significativa los eventos "con" y "sin tiempo".

Los hallazgos cinecoronariográficos pueden ser metodológicamente útiles para convalidar las hipótesis propuestas, pero la correlación anatomopatológica es fundamental para la confirmación de los conceptos aquí expuestos, de modo que se diseñó el último estudio en los fallecidos por infarto, que tendió a observar si las autopsias de los pacientes con eventos "sin tiempo" revelaban una obstrucción por placa fibrosa menor del 75% y complicada agudamente por hemorragia en su interior o trombosis reciente, y si el examen necróscico de los casos con eventos "con tiempo" mostraba, por el contrario, una estenosis previa igual o mayor del 75% con las mismas complicaciones agudas, en el vaso responsable del cuadro fatal.

### ESTUDIO 1

#### ESTRATIFICACION PRONOSTICA LUEGO DE UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO. APLICACION DE DIFERENTES INDICADORES EN UN MISMO PACIENTE

La evaluación del pronóstico luego de un infarto agudo de miocardio (IAM) es de importancia capital a fin de establecer el tratamiento más apropiado para cada paciente.

Después de un IAM, la evolución en el primer año depende fundamentalmente de: 1) el grado de disfunción ventricular izquierda que, a su vez, comprende a la necrosis reciente y al estado del miocardio remanente; 2) la presencia de isquemia miocárdica, que puede depender de la misma arteria que causó el IAM (necrosis incompleta) o de otra; y 3) la presencia de arritmia ventricular grave.

Actualmente contamos con estudios complementarios de fácil reproducibilidad que permiten evaluar el estado cardíaco luego de un infarto. La experiencia para establecer diferentes niveles de riesgo es controvertida, probablemente debido a diferentes rasgos poblacionales, tratamiento estadístico o protocolos empleados.

En nuestro Servicio de Cardiología se emprendió un estudio prospectivo en paciente egresados de la Unidad Coronaria luego de un IAM, con el objeto de evaluar la capacidad predictiva de una serie de variables de riesgo, seleccionadas en función de criterios clínicos y de otros obtenidos de estudios complementarios no invasivos, efectuados



a cada paciente: ergometría, ecocardiograma, Holter y ventriculograma radioisotópico. Luego de analizar cada variable, y una vez seleccionadas aquellas con capacidad predictiva, se efectúa un análisis multivariado para conocer cuánto agrega cada estudio efectuado a la información disponible previamente.

#### MATERIAL Y METODO

Fueron ingresados 443 pacientes consecutivos entre marzo de 1982 y febrero de 1987; 418 (94%) fueron del sexo masculino y 25 del femenino, con una edad promedio de 54,2 años (rango de 22 a 65 años). El seguimiento clínico promedio fue de 11,2 meses (4 a 12 meses).

El diagnóstico de IAM se basó en la presencia de por lo menos dos de los siguientes criterios: 1) angina prolongada, 2) cambios electrocardiográficos evolutivos típicos y 3) elevación enzimática compatible. Se consideró infarto transmural al que presentaba en el ECG una nueva onda Q mayor de 0,04 seg, con una profundidad mayor del 25% de la amplitud de la onda R y acompañada de cambios evolutivos del segmento ST y de la onda T. Se definió como infarto no transmural al sub-endocárdico (infradesnivel persistente del segmento ST  $\geq$  2 mm) y al tipo T (inversión persistente de la onda T), sin desarrollo de nuevas ondas Q y acompañados de los otros dos criterios.

Se consideraron infartos anteriores a los que presentaban cambios electrocardiográficos en las derivaciones DI, aVL, y/o V1 a V6, e inferiores a los que abarcaban las derivaciones DII, DIII y aVF, o presentaban alteraciones sugestivas de compromiso de cara posterior (relación RS  $>$  1 en V1 o V2). Se diagnosticó infarto combinado cuando los cambios abarcaban las derivaciones de la cara anterior e inferior. Por último, se definió como infarto indeterminado cuando en el ECG no se observaban alteraciones compatibles con una necrosis en curso, o bien existían trastornos de conducción que imposibilitaban el diagnóstico ECG (bloqueo de rama izquierda).

Fueron excluidos los pacientes mayores de 65 años; los portadores de valvulopatías, cardiopatías congénitas o miocardiopatías no ateroscleróticas; los que padecían neoplasias o una enfermedad pulmonar obstructiva crónica y aquellos casos de expresa negativa del paciente a participar en el estudio o imposibilidad de efectuar un seguimiento confiable.

Una vez ingresados al estudio, se elaboró la historia clínica, y al egreso de la Unidad Coronaria se confeccionaron los índices de Killip y Kimball (grupos A, B, C y D) y de Peel (grupos I, II,

III y IV).

El tipo de IAM fue transmural en 403 pacientes (91%), no transmural en 28 (6%) e indeterminado en 12 (3%). La localización correspondió a la cara inferior en 268 casos (60,5%), anterior en 145 (32,5%), combinada en 18 pacientes (4%) e indeterminada, como ya vimos, en 12 (3%).

Sesenta y seis pacientes presentan historia de infarto previo (15%) y 175 evidenciaron pródromos antes del IAM (39,5%) distribuidos como sigue: angina de reciente comienzo 128 (29%), angina progresiva 37 (8%), disnea como equivalente de angina 4 (1%), síndrome intermedio 4 (1%) y angina posinfarto agudo 2 (0,5%).

El 89% egresó de la Unidad Coronaria con índices de Peel I-II (Peel I 66% y II 23%), mientras que el 11% restante lo hizo con índices III-IV (Peel III 9% y IV 2%) (Tabla 1). El 89,5% de los pacientes no presentó insuficiencia cardíaca en la Unidad Coronaria (índice de Killip A), mientras que el 10,5% restante presentó algún signo de falla de bomba (Killip B 8,5% y C 2%). Ningún paciente padeció shock cardiogénico (Killip D) (Tablas 1 y 2).

Sobre el total de 443 pacientes admitidos, 2 fueron perdidos y 6 enviados a cirugía de revascularización miocárdica.

Entre la segunda y tercera semanas de evolución, y antes del alta hospitalaria, a cada paciente se le efectuó una prueba ergométrica precoz, un electrocardiograma dinámico de 24 horas (tipo Holter), un ecocardiograma bidimensional y un ventriculograma radioisotópico con Tc<sup>99</sup>.

Como uno de los objetivos del estudio fue conocer la capacidad predictiva de los indicadores para eventos coronarios, se definieron diferentes categorías de riesgo en forma prospectiva de acuerdo a variables seleccionadas por los responsables de cada estudio, en base a la experiencia previa y a la de las publicaciones disponibles.

En consecuencia, para cada método se estableció

**Tabla 1**  
Índices pronósticos  
Distribución de la población según los grupos del índice de Peel y del índice de Killip y Kimball (K y K)  
(n: 443)

Peel	n	%	K y K	n	%
I	290	66	A	395	89,5
II	102	23	B	38	8,5
III	41	9	C	10	2
IV	10	2	D	—	—

Tabla 2

## Índice de Peel

Tabla comparativa entre dos poblaciones evaluadas en diferentes períodos. Distribución y mortalidad de acuerdo al índice de Peel

Índice de Peel	Período 69/74			Período febrero 82/marzo 87		
	n: 580	Prevalencia	Mortalidad	n: 443	Prevalencia	Mortalidad
I	162	(28 %)	4,9%	290	(66 %)	1,4%
II	235	(40 %)	8,5%	102	(23 %)	7 %
III	150	(26 %)	15,3%	41	( 9 %)	15 %
IV	33	( 5,7%)	42,2%	10	( 2%)	60 %

una categoría de "alto riesgo" y otra de "bajo riesgo"; ante variables en las que no era posible presumir el riesgo se consideró "riesgo indeterminado".

La prueba ergométrica precoz se efectuó con cicloergómetro, previa movilización del paciente, empleando un protocolo escaleriforme continuo con etapas de 3 minutos cada una (precalentamiento, 75 kgm/min y luego incrementos de 150 kgm/min), efectuándose controles tensionales basales, al finalizar cada carga, en el momento del esfuerzo máximo y al 1º, 2º, 3º, 6º y 9º minutos del pos-esfuerzo. Se empleó el sistema de 12 derivaciones, bipolar con electrodo negativo en V6R para las transtorácicas. Se obtuvieron registros ECG cada minuto, y en el pos-esfuerzo cada minuto hasta los 10 minutos o la normalización de las alteraciones ECG.

La prueba fue detenida por: a) angina +++/4, agotamiento muscular, disnea, claudicación de miembros inferiores o signos de insuficiencia vasculocerebral; b) caída de la tensión arterial (TA) > 10 mmHg (comportamiento paradójico de la TA (CPTA) o falta de incremento de las mismas en dos cargas consecutivas cuando no supera los 130 mmHg de sistólica (comportamiento anómalo de la TA); c) arritmias ventriculares de grado III-IV de la clasificación de Lown; d) arritmias supraventriculares con alta respuesta ventricular; e) trastornos de conducción.

Hasta marzo de 1985 los criterios de detención incluyeron la frecuencia cardíaca máxima de 140 pm y/o la carga de 450 kgm/min; luego, las pruebas fueron limitadas por síntomas y se consideran en conjunto porque no varió la distribución de resultados ergométricos ni la de estratificación de riesgo.

Se consideraron pruebas positivas a las que presentaron angina +++/4 y/o infradesnivel del segmento ST horizontal o descendente > 1 mm a 0,08 seg del punto J.

Las contraindicaciones absolutas para realizar

la prueba comprendieron: angina posinfarto, dificultad o imposibilidad de interpretar adecuadamente los registros (fibrilación auricular, bloqueo de rama izquierda, tratamiento con digital, registros deficientes), insuficiencia cardíaca grave, arritmias ventriculares graves en el momento de la prueba, enfermedad pulmonar o musculoesquelética que limite el ejercicio y toda otra condición de alto riesgo clínico que hubiera sufrido el paciente durante la fase aguda (tromboembolismo pulmonar, síndrome de Dressler, etc.).

Las pruebas fueron clasificadas de la siguiente forma: a) alto riesgo: positivas por angina y/o infradesnivel del segmento ST, o con taquicardia o fibrilación ventriculares o desarrollo de supradesnivel del segmento ST en derivaciones sin onda Q patológica; b) bajo riesgo: prueba negativa (FCMx > 140 latidos por minuto y sin otra alteración); c) riesgo indeterminado: prueba insuficiente (FCMx < 140 lat/min) o con supradesnivel del segmento ST en derivaciones con onda Q de necrosis.

En el *ecocardiograma bidimensional* se evaluaron los siguientes cortes: eje largo paraesternal, eje corto a nivel de la aorta, válvula mitral y músculos papilares, cuatro cámaras desde la punta y ocasionalmente el eje corto subxifoideo, valorando los segmentos convencionales.

El riesgo se clasificó así: a) alto riesgo: compromiso de la motilidad septal desde la base, disquinesia ventricular izquierda, dilatación ventricular izquierda (diámetro sistólico > 55 mm), distancia mitroseptal aumentada (> 10 mm) o asinergia remota a la zona del infarto; b) bajo riesgo: hipo o aquinesia de hasta dos segmentos o motilidad normal, riesgo indeterminado: hipo o aquinesia de tres o más segmentos.

En el *registro Holter* el riesgo se estratificó así: a) alto riesgo: fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (tres o más extrasístoles ventriculares a una frecuencia > 100 latidos/minuto), o asocia-

ción de extrasístoles ventriculares frecuentes (más de 30/hora), apareadas o QT corregido  $> 440$  msec (por lo menos dos de estos tres criterios); b) bajo riesgo: extrasístoles ventriculares poco frecuentes (menos de 30/hora), polimorfos, arritmias supraventriculares o ausencia de arritmias; c) riesgo indeterminado: QT corregido prolongado, extrasístoles ventriculares frecuentes o apareadas (uno solo de estos criterios).

En el *ventriculograma radioisotópico* se emplearon eritrocitos marcados con  $Tc^{99}$ , obteniéndose imágenes en posiciones OAI anterior, en reposo y durante el esfuerzo, con el mismo protocolo que para la prueba ergométrica. Se analizó la motilidad parietal y la fracción de eyección (FE), en reposo y en esfuerzo máximo. El riesgo fue categorizado como: a) alto riesgo: FE en reposo  $< 37\%$ , o caída durante el esfuerzo de la FE  $> 10\%$ , o  $< 10\%$  asociada a trastornos remotos de la motilidad parietal y a menos de 2 mets de esfuerzo; b) bajo riesgo: FE  $> 37\%$  sin deterioro durante el esfuerzo; c) riesgo indeterminado: formación aneurismática de la pared anterior del ventrículo izquierdo con FE normal.

Durante el *período de seguimiento* los pacientes fueron controlados clínicamente en un consultorio especializado; se consideró punto final del seguimiento cumplir un año del mismo, la cirugía de revascularización miocárdica y la muerte.

Eventos coronarios (EV) mayores fueron la muerte y el reinfarto, y EV menores la aparición de angina, insuficiencia cardíaca (IC) y arritmia ventricular grave.

La muerte de causa cardíaca se dividió en súbita (dentro de las 24 horas de iniciados los síntomas) y no súbita (consecuencia final de un cuadro sintomático cardiovascular) y se identificó la muerte extracardíaca. El nuevo infarto se definió con los mismos criterios empleados al ingreso de los pacientes, la IC por disnea de esfuerzo y signos de retención hidrosalina, la angina por dolor precordial típico con gravedad evaluada según la clasificación de la New York Heart Association, y la arritmia ventricular grave por el compromiso hemodinámico, el síncope o los signos de insuficiencia vasculoencefálica como consecuencia de taquicardia o aleteo ventriculares.

Si en un mismo paciente ocurría un EV menor y otro mayor, sólo se consideró al mayor para la evaluación del valor pronóstico y al menor como pródromo del anterior. Si en un paciente sucedieron dos EV mayores, ambos fueron tabulados.

Los pacientes sintomáticos durante la evolución se trataron según criterio médico con las drogas habituales para cada caso.

En el *análisis estadístico* de los resultados se emplearon pruebas cuantales (chi-cuadrado y prueba de Fisher).

La capacidad de predicción de cada variable se expresó como valor predictivo. Así, al evaluar a los pacientes con variables de alto riesgo o pruebas positivas, se definió como valor predictivo positivo (VP+) a la probabilidad de que sucedieran eventos cuando se hallaba presente la variable en estudio (1). En cambio, al analizar a los sujetos con pruebas negativas o de bajo riesgo, se definió al valor predictivo negativo (VP negativo) como la probabilidad de que no ocurrieran eventos cuando la variable en cuestión fuera de bajo riesgo o se hallara ausente (2).

Finalmente se efectuó un análisis logístico de regresión múltiple con objeto de evaluar la asociación de variable con la aparición de extrasistolia ventricular. En un primer paso, se seleccionó la variable de mayor significación mediante análisis univariado; luego se comparó el porcentaje de EV padecidos por los pacientes poseedores de esa variable, con el resto de la población mediante la prueba de chi-cuadrado. Si el resultado era significativo, la variable escogida se combinaba con las restantes, una a una, calculándose la significación de cada asociación. Se seleccionó la asociación más significativa constituida en una variable de mayor valor, la que se comparó con el resto de la población en cuanto a la proporción de EV ocurridos. Si el resultado era significativo, el procedimiento continuaba, incorporándose variables (una a una) a la asociación hasta no hallar significación estadística.

$$(1) VP (+) = \frac{\text{Número de pacientes con EV}}{\text{Total de pacientes con variable de AR o prueba positiva}}$$

$$(2) VP (-) = \frac{\text{Número de pacientes sin EV}}{\text{Total de pacientes con variable de BR o prueba negativa}}$$

Mediante este procedimiento, se seleccionan variables que aportan nueva información a la contenida en las previamente escogidas. Por ello, el valor de cada variable en este análisis comprende no sólo su relación con la producción de EV, sino además su independencia de otras variables.

#### ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

El 30% de la población presentó algún EV durante la evolución; hubo 46 EV mayores (10,4%) en 45 pacientes: 22 muertes (5%), 13 de las cuales fueron súbitas y 24 reinfartos (5,4%).

Los EV menores fueron 93 (20,6%), angina 65 (14,6%), insuficiencia cardíaca 22 (5%) y arritmia ventricular grave 6 (1%) (Tabla 3).



**Tabla 3**  
Eventos luego del IAM - Incidencia global de eventos

Pronóstico posIAM (n: 443 - Seguimiento: 11,1 m)			
Eventos - n: 139 (31%)			
Angor	65 - 14,6%	ReIAM	24-5,4%
IC	22 - 5%	Muertes	22-5%
AVS	6 - 1%		
Eventos menores	20,6%	Eventos mayores	10,4%

Abreviaturas: ReIAM: reinfarto; IC: insuficiencia cardíaca; AVS: arritmia ventricular severa.

a) *Predictividad de las variables clínicas*

El índice de Peel de permanencia definió poblaciones con diferente incidencia de EV en la evolución alejada. Así, el grupo de pacientes de Peel III-IV (50 casos) presentó 38 EV globales, incluidas 11 muertes. El VP (+), tanto para EV globales como mayores, fue el más elevado de todas las variables clínicas analizadas (76% y 33% respectivamente).

En contraste, los pacientes con Peel I-II (393 casos) presentaron sólo 100 EV globales, incluidas 11 muertes. Aquí el VP (-) para EV globales fue de 75% y para EV mayores del 93%.

Las diferencias de estas poblaciones divididas según el índice de Peel fueron de gran significación, tanto para EV globales como para mortalidad ( $p < 0,0005$ ) (Tabla 4).

Al analizar la incidencia de insuficiencia cardíaca, 396 pacientes correspondieron al grupo A de la clasificación de Killip y Kimball (ausencia de falla de bomba). De ellos, 105 presentaron algún EV en la evolución alejada, incluyendo 12 muertes. El VP (+) de este grupo para EV globales fue del 74% y para mortalidad de 97%.

Por su parte, los pacientes que presentaron algún grado de insuficiencia cardíaca (Killip B y C: 47 casos) sufrieron 32 EV globales, incluidas 10 muertes. Aquí el VP (+) fue del 69% para EV globales y del 21% para mortalidad. Las diferencias entre el grupo A y el B y C en cuanto a EV globales y mortalidad fueron significativas ( $p < 0,0005$ ) (Tabla 4).

Se verificó infarto previo en 66 casos; 39 presentaron algún EV en la evolución (12 muertes) (Tabla 5). El VP (+) de esa variable para EV globales fue 60%, y para EV mayores fue del 24%.

Estos pacientes mostraron una incidencia de EV globales y una mortalidad significativamente mayor ( $p < 0,0005$ ), como así también una edad promedio más elevada que la de la población general (Tabla 5).

En cuanto a la localización del infarto, de los 145 de cara anterior, 57 presentaron EV durante el seguimiento con un VP (+) del 39% y una mortalidad del 7,5%. La incidencia de EV globales fue significativamente mayor en los infartos anteriores que en los inferiores ( $p < 0,005$ ), si bien no hubo diferencias en la mortalidad entre ambos grupos (Tabla 6).

El grupo de infartos indeterminados (12 casos)

**Tabla 4**  
Pronóstico posIAM - Índices clínicos - Valor predictivo de los índices clínicos e incidencia de eventos

	Peel				KK			
	I-II (n: 392)		III-IV (n: 51)		A (n: 395)		B y C (n: 48)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Angor	56	14,2	9	17,5	60	15,2	5	10,5
ReIAM	17	4,3	6	12	19	4,8	4	8,4
Muerte	11	2,8	11	21,5	12	3	10	20,8
IC	9	2,2	13	25,5	8	2	14	29,2
AVS	6	1,5	—	—	6	1,5	—	—
Sin eventos	293	75	12	23,5	290	73,5	15	31,2
	VP (-) 75%		VP (+) 76,5%		VP (-) 73,5%		VP (+) 69%	
	$p < 0,005$ para eventos globales y mortalidad				$p < 0,0005$ para eventos globales y mortalidad			

Abreviaturas: KK: Killip y Kimball; otras, ver Tabla 3.



**Tabla 5**  
Pronóstico posIAM - Infarto previo  
Valor predictivo e incidencia de eventos del infarto previo

	Con infarto previo (n: 67)		Sin infarto previo (n: 376)	
	n	%	n	%
Angor	15	22,4	50	13,3
Reinfarto	4	6	19	5,1
Muerte	12	18	10	2,6
IC	9	13,4	13	3,4
AVS	—	—	6	1,6
Sin eventos	27	40,2	278	74
	VP (+) 60%		VP (-) 74%	

p < 0,001 para eventos y mortalidad

Abreviaturas: VP(+): valor predictivo positivo; VP(-): valor predictivo negativo; otras abreviaturas, ver Tabla 3.

arrojó algunos resultados llamativos que sin embargo deberán analizarse a la luz del hecho de tratarse de un grupo pequeño cuyas características deberán confirmarse en el futuro. De los 12 casos, 8 presentaron EV, 4 de los cuales fueron mayores (tres reinfartos y una muerte). El VP (+) fue del 67%, comprobándose tendencia a una mortalidad mayor en este grupo, en comparación con los infartos anteriores e inferiores. La incidencia de EV globales no arrojó diferencias significativas, pero hubo mayor incidencia de reinfarto (p < 0,0005).

Finalmente, al analizar los pródromos del IAM, la angina progresiva reveló algunos datos interesantes. Así, sobre 37 casos con este pródromo, 20 presentaron algún EV en la evolución con 6 muertes. El VP (+) para EV globales fue del 77%, para EV mayores del 24% y mortalidad del 16%.

#### b) Predictividad de la prueba ergométrica precoz

Sobre un total de 405 pacientes que aceptaron la prueba de esfuerzo, fueron excluidos 68 (17%) por los criterios ya establecidos; 337 sujetos realizaron la prueba ergométrica, que fue positiva en 72 casos (21%), negativa en 69 (20%) e insuficiente en 196 (59%). No hubo complicaciones serias inmediatas.

La respuesta isquémica predominante correspondió a la depresión del segmento ST (62/72; 86%); la angina se observó en 20 pacientes (28%); en 10 de los cuales se asoció a depresión del segmento ST.

La incidencia del comportamiento paradójico de la TA fue elevada (77/337; 23%), asociada en una

**Tabla 6**  
Pronóstico posIAM - Localización del infarto  
Distribución de eventos de acuerdo a la localización del IAM

	Anterior (n: 145)		Inferior (n: 268)		Indeterminado (n: 12)		Combinado (n: 18)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Angor	22	15	42	16	2	17	—	—
Reinfarto	10	7	10	3,7	3	25	—	—
Muerte	11	7,5	10	3,7	1	8	—	—
IC	13	9	7	3	2	17	2	11
AVS	1	0,7	4	1,6	—	—	—	—
Sin evento	88	60,8	195	72	4	33	16	89

Abreviaturas: Ver Tabla 3.

pequeña proporción a alteraciones isquémicas (7/77; 9%).

Sobre 72 pruebas positivas, 28 casos presentaron algún EV durante la evolución (39%) (incluidos 4 muertes y 3 reinfartos), lo que arroja un VP (+) para EV globales del 39%, para EV mayores del 10% y para mortalidad aislada del 10%, en este grupo que se consideró apriorísticamente de alto riesgo.

Entre los 69 pacientes con prueba negativa, los 11 presentaron algún EV en la evolución (16%); no se observaron muertes y 5 pacientes presentaron un nuevo infarto. Así, el VP (-) del bajo riesgo ergométrico para EV globales fue del 84%, para EV mayores del 92% y para la mortalidad del 100%.

Se hallaron diferencias significativas entre las pruebas positivas y negativas con respecto a incidencia de EV globales (p < 0,005), pero no para mortalidad (Tabla 7).

Tuvieron pruebas insuficientes 196 pacientes (riesgo indeterminado); 50 presentaron algún EV evolutivo (25,5%), incluidas 5 muertes y 9 reinfartos.

La sensibilidad y especificidad de la prueba de esfuerzo precoz para la detección de EV globales fue del 72% y 57% respectivamente. Para la mortalidad, fueron del 100% y 50% respectivamente (Tabla 8).

#### c) Predictividad de la exclusión de la prueba ergométrica precoz

De 70 pacientes excluidos, 49 sufrieron algún EV en la evolución, lo que arrojó un VP (+) de la exclusión al esfuerzo para EV globales del 70%; 19 casos correspondieron a EV mayores (13 muertes y 6 reinfartos; 27%).

Por su parte, el VP negativo de poder efectuar

Tabla 7

## Pronóstico posIAM - Ergometría

Valor predictivo e incidencia en eventos de acuerdo a las distintas categorías de riesgo (n: 337)

	Alto riesgo (n: 72)		Bajo riesgo (n: 69)		Riesgo indeterminado (n: 196)	
	n	%	n	%	n	%
Angor	20	28	3	4,4	24	18,3
ReIAM	3	4,2	5	7,2	9	4,6
Muerte	4	5,5	—	—	5	2,5
IC	1	1,2	3	4,4	7	3,6
AVS	—	—	—	—	5	2,5
Sin eventos	44	61	58	84	146	74,5
	VP (+) 39%		VP (-) 84%			

Abreviaturas: Ver Tabla 3.

la prueba, es decir la capacidad de predicción de la ausencia de EV en los pacientes aptos para la ergometría, fue del 74% (Tabla 9).

Si en la población con ergometría contraindicada se consideran solamente los excluidos por causa cardiovascular (61 casos), y se descartan las alteraciones musculoesqueléticas, las dificultades para interpretación del estudio, etc., el VP positivo para EV globales ascendió al 75,5% para EV mayores. Esta población se caracterizó por un riesgo altísimo de presentar episodios coronarios, con una mortalidad del 22% en el primer año de evolución (Tabla 9).

#### d) Predictividad del ecocardiograma bidimensional

Entre los 315 estudios realizados, 63 correspondieron a lo que prospectivamente se consideró de alto riesgo (20%), 278 a estudios de bajo riesgo (75,5%), y en 14 el riesgo fue indeterminado (4,5%).

En el grupo de alto riesgo, 28 pacientes padecieron algún EV en la evolución, incluyendo 10 muertes. El VP positivo de alto riesgo ecocardiográfico para padecer cualquier EV fue del 44% y para EV mayores del 21%. La mortalidad de este grupo fue del 16% (Tabla 10).

En el grupo de bajo riesgo, 65 pacientes presentaron algún EV, incluyendo dos muertes. El VP negativo de esta categoría para la ausencia de EV globales fue del 73%, mientras que para EV mayores fue del 95% y para mortalidad del 99% (Tabla 10).

No hubo diferencia significativa entre ambos

Tabla 8

## Pronóstico posIAM - Métodos no invasivos

Tabla comparativa de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de cada método para la detección de eventos y mortalidad. A título comparativo se agregan los excluidos de la miniprueba

	Holter (%)	Eco (%)	Cámara gamma (%)	Minipeg (%)	Excluidos (%)
Eventos:					
Sensibilidad	58	30	71	72	35,5
Especificidad	67	83	57	57	92
Mortalidad:					
Sensibilidad	78,5	83	82	100	59
Especificidad	60	82	50	50	85
Eventos:					
VP (+)	48	44	40	39	70
VP (-)	15	73	83	84	73,5
Mortalidad:					
VP (+)	11	16	7	5,5	18,5
VP (-)	98	99	98,5	100	97

Abreviaturas: Ver Tabla 3.

grupos en la incidencia de EV globales; en cambio sí en la mortalidad (10/63 vs 2/238;  $p < 0,0005$ ) (Tabla 10).

El pequeño grupo de riesgo indeterminado mostró una incidencia del 36% de EV globales, con tres muertes. No es factible extenderse en mayores consideraciones en un grupo tan reducido.

La sensibilidad del método fue baja para la detección de EV globales, pero la especificidad fue alta (84%). Tanto la sensibilidad como la especificidad para la mortalidad fueron aceptablemente elevadas (83% y 78% respectivamente). Por último el VP positivo del alto riesgo fue bajo, tanto para la mortalidad (16%) como para los EV mayores (21%) y en cambio el VP negativo del bajo riesgo para esos EV fue muy elevado.

#### e) Predictividad del registro Holter

Sobre 346 registros Holter, 98 correspondieron a alto riesgo (28%), 136 al bajo riesgo (40%) y 112 al riesgo indeterminado (32%).

En el alto riesgo, 47 pacientes presentaron EV en la evolución (48%), para mortalidad del 11% y para EV mayores del 17%.

En el grupo de bajo riesgo, 34 pacientes padecieron algún EV (25%), con 3 muertes. Así el VP negativo del bajo riesgo para la ausencia de EV globales fue del 75%, de EV mayores del 92% y de muerte de 98%.

La diferencia en la incidencia de EV globales



Tabla 9

## Pronóstico posIAM - Miniprueba ergométrica

Tabla comparativa del valor predictivo entre el grupo de pacientes excluidos de la miniprueba y aquellos que efectuaron el esfuerzo (n: 398)

	Excluidos (n: 61)		Realizados (n: 337)	
	n	%	n	%
Angor	16	26,2	47	14
ReIAM	6	10,3	17	5
Muerte	13	21,3	9	2,7
IC	10	16,2	11	3,2
AVS	1	1,5	5	1,5
Sin evento	15	24,5	248	73,6
	VP (+) 75,5%		VP (-) 73,6%	

p < 0,0005 para eventos; p < 0,0005 para mortalidad

Abreviaturas: Ver Tabla 3.

entre estos dos grupos fue significativa (p < 0,005), y también lo fue al considerar la mortalidad (11/98 vs 3/136 casos; p < 0,005) (Tabla 11).

En el grupo de riesgo indeterminado, se observó baja mortalidad (3/114; 3%) y una incidencia relativamente alta de eventos anginosos (20/114; 18%).

No hubo ningún caso de fibrilación ventricular. La taquicardia ventricular presentó una incidencia del 9,5%, con un VP positivo para EV globales del 42%; la mortalidad de este grupo fue del 9%.

Se hallaron extrasístoles ventriculares apareadas en 63 registros, y fue la alteración que sola o combinada se halló presente en los pacientes fallecidos del grupo de alto riesgo. Como alteración aislada, se observó en 15 casos, con un fallecimiento. El VP positivo de esta alteración para EV globales fue del 51%, y para mortalidad del 14%. Si se analiza la presencia de extrasístoles apareadas como alteración aislada, su VP positivo desciende al 33% para EV globales, y al 7% para mortalidad.

La extrasistolia frecuente y el intervalo QT corregido prolongado mostraron un VP positivo menor, tanto para EV globales como EV mayores, al considerar los casos de estas alteraciones en forma aislada.

El VP positivo más elevado (62,5%) para detectar EV globales correspondió a la asociación de extrasístoles apareadas y QTc prolongado (62,5%). Empero, la predicción más alta de EV mayores correspondió a la triple asociación de extrasístoles

Tabla 10

## Pronóstico posIAM - Ecocardiograma

Valor predictivo e incidencia de eventos de acuerdo a las distintas categorías de riesgo (n: 317)

	Alto riesgo (n: 63)		Bajo riesgo (n: 238)		Riesgo indeterminado (n: 14)	
	n	%	n	%	n	%
Angor	7	10,7	46	19	—	—
ReIAM	4	6,1	11	5	1	7
Muerte	10	15	2	0,8	3	21
IC	9	13,8	5	2,1	1	7
AVS	—	—	1	0,4	—	—
Sin eventos	35	54	173	72,7	9	64
	VP (+) 46%		VP (-) 72,7%			

P: NS para eventos - p < 0,005 para mortalidad

Abreviaturas: Ver Tabla 3.

frecuentes, apareadas y prolongación del intervalo QR corregido.

Los registros de alto riesgo arrojaron una predictibilidad modesta tanto para EV globales como para los mayores. En cambio, fue alta la predictibilidad negativa, es decir la ausencia de EV (sobre todo los mayores) en los sujetos con estudios de bajo riesgo.

Tabla 11

## Pronóstico posIAM - Holter

Valor pronóstico e incidencia de eventos de acuerdo a las distintas categorías de riesgo (n: 348)

	Alto riesgo (n: 98)		Bajo riesgo (n: 136)		Riesgo indeterminado (n: 114)	
	n	%	n	%	n	%
Angor	18	18,4	17	12,5	20	17,5
ReIAM	5	5	8	6	5	4,4
Muerte	11	11,2	3	2	3	2,6
IC	12	12,3	4	3	1	0,9
AVS	1	1	2	1,5	1	0,9
Sin eventos	51	52	102	75	84	73,7
	VP (+) 48%		VP (-) 75%			

Abreviaturas: Ver Tabla 3.



### f) Predictibilidad del ventriculograma radioisotópico

Se efectuaron estudios en reposo y durante el esfuerzo en 310 pacientes; excluidos aquellos con una fracción de eyección (FE) igual o menor del 37% (en quienes no se evaluó comportamiento con esfuerzo, 41 casos), quedaron finalmente 269 pacientes para el análisis.

El grupo de alto riesgo comprendió 138 pacientes, 57 de los cuales padecieron algún EV en la evolución (9 muertes y 13 reinfartos). El VP positivo para EV globales fue entonces del 41%, y para EV mayores del 16%.

Al discriminar las diferentes variables que integran este grupo, entre aquellos con una FE < 37% (92 pacientes), 43 padecieron EV (incluidos 8 muertes y 9 reinfartos); el subgrupo con una FE > 37%, pero con una caída > 10% durante el esfuerzo, comprendió a 44 casos, 12 de los cuales padecieron EV (una muerte y tres reinfartos). Por ello el VP positivo para EV globales fue del 48% y 27%, y para EV mayores del 17% y 9% respectivamente. Es decir que la FE baja mostró una capacidad predictiva de EV superior al de una FE mayor aunque no se incrementara con el esfuerzo.

El grupo de bajo riesgo incluyó 131 pacientes, 22 de los cuales presentaron EV (2 muertes y 2 reinfartos). El VP negativo de este grupo para EV globales fue del 83%, y para EV mayores del 98% (Tabla 12).

Se halló una diferencia significativa entre los grupos de alto y bajo riesgo en cuanto a la aparición de EV globales ( $p < 0,005$ ), pero no para mortalidad.

Finalmente, la sensibilidad de este método para detectar EV globales fue del 71% y la especificidad del 57%, para la mortalidad las cifras fueron del 82% y 50% respectivamente (Tabla 8).

### g) Predictibilidad posinfarto de las variables mediante el análisis de regresión logística múltiple

Para predecir el curso individual de cada paciente y no sólo su pertenencia a grupos de alto o bajo riesgo, encaramos el análisis de las variables tanto en forma aislada (análisis univariado) como asociadas (análisis multivariado).

Los primeros 279 pacientes fueron incluidos en este análisis con el objetivo de determinar la probabilidad del riesgo individual de muerte y de nuevos eventos coronarios, como así también evaluar el grado de información aportada por cada una de las condiciones analizadas. Hasta el presente, disponemos de los resultados de la estimación

Tabla 12  
Pronóstico posIAM - Cámara gamma  
Valor predictivo e incidencia de eventos de acuerdo a las distintas categorías de riesgo  
(n: 269)

	Alto riesgo (n: 138)		Bajo riesgo (n: 131)	
	n	%	n	%
Angor	21	15	15	11,5
ReIAM	13	9,5	2	1,5
Muerte	9	6,5	2	1,5
IC	11	8	3	2,3
AVS	3	2	—	—
Sin eventos	81	59	109	83,2
	VP (+) 41 %		VP (-) 83 %	

Abreviaturas: Ver Tabla 3.

de mortalidad; los relacionados con la aparición de eventos están en proceso de computación.

Se tomaron en consideración 65 variables, en un análisis de regresión logística múltiple, 12 de las cuales correspondieron a indicadores clínicos: edad, sexo, pródromos del IAM, tipo y localización del mismo, infarto previo, índice de Peel de permanencia, índice de Killip y Kimball, y una serie de elementos que, a pesar de hallarse contenidos en el índice de Peel, fueron considerados independientemente para investigar su capacidad de predicción (historia de enfermedad cardiovascular previa; insuficiencia cardíaca y alteraciones en el ECG de ingreso).

El estudio univariado reveló que seis variables tenían significación. En orden decreciente figuran: el índice de Peel ( $p < 0,0009$ ), el infarto previo ( $p < 0,0028$ ), los pródromos ( $p < 0,0133$ ), los antecedentes de enfermedades cardiovasculares ( $p < 0,028$ ), la localización del IAM ( $p < 0,037$ ) y el tipo de IAM ( $p < 0,052$ ).

El paso siguiente fue la inclusión del índice de Peel como la "variable de mayor valor", y en el análisis de sus cuatro categorías se observó que el mayor peso correspondió a la clase IV y en menor grado a la III, mientras que las clases I y II arrojaron coeficientes negativos, indicando la falta de relación con la mortalidad.

Posteriormente, el índice de Peel fue ligado a cada una de las otras variables clínicas, una por vez, y la mayor significación se obtuvo para el tipo de IAM ( $p < 0,0156$ ). En este caso, el IAM indeterminado fue el de mayor coeficiente y por lo tanto el más relacionado con los eventos fatales.



El último elemento de la historia clínica que agrega información pronóstica es el pródromo del IAM. Entre las seis categorías consideradas, la angina progresiva fue la de mayor asociación con la mortalidad.

Por lo tanto, a pesar de que seis condiciones clínicas poseen relación con la mortalidad pos-IAM, cuando se analizan asociadas, solamente tres agregan información pronóstica, y de ellas la más relevante corresponde al índice de Peel de permanencia.

Una vez incorporados el índice de Peel, el tipo de IAM y los pródromos como elementos de base del modelo de regresión logística, se estudió su asociación con los datos aportados por los métodos complementarios.

Para determinar cuáles eran las variables más significativas, se ejecutó el programa uniendo los indicadores clínicos con cada uno de los estudios en forma individual (por ejemplo: indicadores clínicos + Holter; indicadores clínicos + ecocardiograma, etc.). Una vez identificados los elementos de mayor valor de cada grupo, se los estudió asociados (indicadores clínicos + ecocardiograma + Holter + miniprueba, etc.).

De las seis variables de riesgo analizadas en el ecocardiograma, solamente la dilatación del ventrículo izquierdo aportó información adicional ( $X^2 = +9,58$ ;  $p < 0,0002$ ), es decir, mejoraba la capacidad predictiva para mortalidad de los indicadores clínicos.

En el estudio Holter, las extrasístoles polifocales se correlacionaron significativamente con los eventos fatales ( $X^2 = +12,59$ ;  $p < 0,0001$ ), y en mucho menor grado ( $p < 0,08$ ) el intervalo QT<sub>c</sub> prolongado.

Ninguno de los elementos considerados en la miniprueba ni en la ventriculografía radioisotópica fueron significativos al estudiarlos en forma individual junto con los indicadores clínicos y, por lo tanto, no fueron inicialmente incorporados al modelo. Este fue modificándose, ya que el agregado de nuevas variables modificaba el valor estadístico de las otras y algunas que fueron rechazadas en los primeros pasos del estudio entraron luego al mismo.

Ese fue el caso de la fracción de eyección en reposo determinada por el ventriculograma radioisotópico, cuya incorporación al modelo luego del ecocardiograma y el Holter fue significativa ( $FE < 37\% = X^2 = 5,54$ ;  $p < 0,01$ ).

El modelo de regresión logística final indicó que los elementos más importantes para la predicción de mortalidad eran, en orden decreciente: 1) el índice de Peel de permanencia (III, IV); 2) el

tipo de IAM (indeterminado); 3) la angina progresiva como pródromo; 4) la dilatación del ventrículo izquierdo evaluada por el ecocardiograma; 5) las extrasístoles polifocales; y 6) la fracción de eyección de reposo menor del 37%.

El análisis multivariado permite la ponderación individual de las variables seleccionadas y la estimación del grado de información pronóstica que cada una contiene. Por otra parte, la confección de tablas de probabilidad estimada de riesgo (no presentadas aquí por razones de simplificación y de objetivos del trabajo) posibilita la predicción de eventos o mortalidad en cada paciente, con una elevada especificidad.

#### CONCLUSIONES

La evolución del paciente que superó la etapa aguda de un infarto constituye una preocupación creciente para el médico tratante. Detectar aquellos pacientes con mayores probabilidades de nuevos eventos, evaluar la necesidad de tratamientos profilácticos con diversas drogas, decidir qué tipo de estudios deben efectuarse y, más importante aun, interpretar correctamente sus resultados, son algunos de los aspectos no aclarados completamente del complejo manejo de la cardiopatía isquémica.

Numerosos trabajos han sido publicados tendientes a mostrar las ventajas e inconvenientes de los diversos métodos de estudio complementarios actualmente disponibles. En el presente análisis, la intención fue primariamente evaluar la capacidad pronóstica de ciertos indicadores clínicos, así como de cuatro estudios no invasivos habitualmente utilizados para la estimación del riesgo en la población coronaria.

Cada uno de los expertos en el tema definió, de acuerdo con su juicio personal y con la información bibliográfica disponible entonces, las variables indicadoras de alto y bajo riesgo, y en aquellos casos en que no podían emitir opinión, el riesgo intermedio. Este tipo de clasificación permite interpretar los resultados mediante el cálculo de probabilidades que tiene cada paciente de presentar nuevos eventos al integrar las categorías de alto o bajo riesgo.

Nuestros resultados indican que el grupo de alto riesgo clínico fue el de mayor valor predictivo positivo para eventos globales y mortalidad. De las variables utilizadas, el índice de Peel de permanencia fue el más significativo, conjuntamente con los datos clínicos que determinaron la exclusión de la miniprueba ergométrica.

En lo atinente a EV globales, la sensibilidad de los diferentes métodos empleados varió entre el



30% (Peel I, II y Eco) y el 70% (cámara gamma y prueba ergométrica precoz).

La dispersión se debe a la distinta especificidad de las variables empleadas para conformar cada categoría de riesgo. Así, la sensibilidad elevada de la cámara gamma y la ergometría indica que muchos pacientes con respuestas consideradas de "alto riesgo" no sufrieron EV en su evolución. Esto probablemente corresponda al hecho de que se emplearon criterios de riesgo distribuidos en toda la población, lo que se halla avalado por la circunstancia de que ambos métodos presentaron una baja especificidad (57%), es decir que las variables de alto riesgo apuntan a la aparición ulterior de EV en una proporción baja de casos.

Por el contrario, el criterio "exclusión de la prueba de esfuerzo", lo mismo que el alto riesgo ecocardiográfico, arrojaron baja sensibilidad pero una alta especificidad, indicando que la presencia de esos criterios favorece el padecimiento ulterior de EV, aunque otros pacientes que sufrieron EV no presentaron esos criterios (baja sensibilidad).

La capacidad pronóstica de cada método se expresa más adecuadamente mediante el VP. Como ya se dijo, el VP positivo indica la proporción de pacientes portadores de una variable de riesgo que sufrirá algún EV en la evolución. Por el contrario, el VP negativo señala el porcentaje de sujetos en riesgo bajo que no sufrirá EV alguno.

Los VP positivos más elevados correspondieron a datos clínicos. El grupo de Peel III-IV y los pacientes excluidos del esfuerzo presentaron valores del 56% y 70% respectivamente, muy superiores a los de los métodos complementarios, entre los que el Holter sobresalió con un 48%.

Por el contrario, el VP negativo fue elevado para todos los métodos, como suele ocurrir en poblaciones con baja incidencia de los EV a considerar. Valores que oscilan entre el 73% y 84% confirman que es muy poco probable que los pacientes ubicados en las categorías de bajo riesgo padezcan algún EV evolutivo (Tabla 13).

Al analizar la utilidad de estos métodos para pronosticar mortalidad, se halló que la mayoría de ellos presentaban una sensibilidad elevada. Esto no fue así para los pacientes excluidos de la prueba ergométrica, pues existían muchos fallecidos fuera del grupo de excluidos (falsos negativos).

Aquí la especificidad fue otra vez mayor para las variables clínicas que para los métodos complementarios, destacando que la mayoría de las muertes ocurrió dentro de esas categorías clínicas. La única excepción fue el ecocardiograma, que arrojó sensibilidad y especificidad elevadas y en grado similar.

**Tabla 13**  
Pronóstico posIAM - Variables de riesgo y eventos  
Incidencia de eventos de acuerdo a las variables de riesgo

	Presente			Ausente			p
	Total	n	%	Total	n	%	
IAM previo	67	40	60	376	98	26	*
A. progresiva (P)	37	21	57	137	45	33	
KK B o C	48	33	68,7	395	105	26,5	*
Peel III-IV	51	39	76,4	392	99	25,2	*
Indeterminado	12	8	66,6	431	130	30	
Anterior	145	57	39,3	268	73	27	**
Excluidos PEG	70	49	70	337	89	26	*
Eco AR	65	30	46	238	65	27	
Holter AR	98	47	48	136	34	25	**
Miniprueba AR	72	28	39	69	11	16	**
C. gamma AR	138	57	41	131	22	17	**

\* p < 0,05. \*\* p < 0,001.

*Abreviaturas:* A. progresiva: angina progresiva; P: pródromo; KK: Killip y Kimball; Eco: ecocardiograma; C. gamma: cámara gamma; AR: alto riesgo; PEG: prueba ergométrica graduada.

Nuevamente, la escasa mortalidad de la población general determinó que los VP positivos para ese EV, tanto de las variables clínicas como de los métodos complementarios, fueran bajos, y los VP negativos cercanos al 100%. Ello indica que la probabilidad de muerte es bajísima cuando los pacientes están en los grupos de bajo riesgo. Empero, una vez más los indicadores clínicos mostraron los VP positivos más altos (18,5% para los sujetos excluidos de la prueba de esfuerzo y 21,5% para el grupo de Peel III-IV) (Tabla 14).

La asociación de FEy < 37% con arritmia ventricular compleja presentó una mortalidad del 17% (5/29), mientras que aquellos otros sin arritmia ventricular compleja, pero con una FEy similar, evidenciaron una mortalidad del 2% (1/49).

Además, el VP positivo para EV globales del primer grupo fue del 55% y el del segundo del 39%, con una diferencia significativa, tanto para EV globales como para la mortalidad (p < 0,0005) (Tabla 15). Al estudiar las arritmias ventriculares graves, se constató que si la FEy se hallaba conservada, la mortalidad era del 8% (3/37), en contraste con el 17% (5/29) cuando la FEy se hallaba deprimida (diferencia no significativa). Por último, los pacientes con una buena FEy y ausencia de arritmia grave presentaron baja mortalidad (2%) y un elevado VP negativo (83%) para EV globales.

En síntesis, los pacientes con registros de Holter



**Tabla 14**  
Pronóstico posIAM - Variables de riesgo y mortalidad  
Incidencia de mortalidad de acuerdo a las variables de riesgo

	Presente			Ausente			p
	Total	Fallecidos	%	Total	Fallecidos	%	
IAM previo	67	7	15	376	10	2,6	*
A. progresiva (P)	37	6	16	137	5	3,6	*
KK B o C	48	10	20,8	395	12	3	*
Peel III-IV	51	11	21,5	392	11	2,8	*
Indeterminado	12	1	8,3	431	21	4,8	
Anterior	145	11	7,6	268	10	3,7	
Excluidos PEG	70	13	18,5	337	9	2,6	*
Eco AR	65	10	15	238	2	0,8	*
Holter AR	98	11	11	136	3	2,2	*
Miniprueba AR	72	4	5,5	69	0	0	
C. gamma AR	138	9	6,5	131	2	1,5	

\* p < 0,001. - Abreviaturas: Ver Tabla 13.

**Tabla 15**  
Pronóstico posIAM - Asociación de métodos  
Incidencia de eventos y mortalidad según la fracción de eyección  
y las categorías de riesgo en el Holter

	Holter alto riesgo				Holter bajo riesgo			
	Mortalidad		EV		Mortalidad		EV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
FE ≤ 37 %	29	17	5	55	49	2	1	39
FE > 37 %	37	8	3	43	154	2	3	23

Abreviaturas: FE: fracción de eyección; EV: eventos.

de bajo riesgo presentaron baja mortalidad, sin importar el grado de deterioro de la función ventricular evaluada por cámara gamma. En cambio, en los casos de arritmia ventricular grave, la mortalidad fue muy elevada cuando la función ventricular se hallaba deteriorada, y menos elevada (diferencia no significativa) cuando la FEy se hallaba conservada.

## ESTUDIO 2

### PROBABILIDADES DE IDENTIFICAR EVENTOS MAYORES POS-IAM.

### CARACTERIZACION DEL PERFIL DE RIESGO

Los resultados del trabajo anterior sugieren que no todos los eventos graves que acontecen durante el

primer año de evolución de un infarto tienen la misma probabilidad de ser pronosticados.

Un perfil de riesgo definido parece identificar a un grupo de ellos, pero un pequeño número —de riesgo bajo según los indicadores del alta— sufrirán muerte o reinfarto (reIAM).

También hemos observado que eventos menores, como la aparición de síndrome anginoso, de insuficiencia cardíaca o arritmias ventriculares severas, a menudo preceden a la muerte o al reIAM. En tales condiciones actuarían también como predictores del evento más grave.

Si el evento menor sobreviene en pacientes que habían sido calificados con "riesgo alto" al alta del IAM, dicha impresión está reforzada, y se cuenta "con tiempo" suficiente para adecuar el tratamiento. Lo mismo acontece si el paciente fue dado de alta sintomático y permanece como tal.

Si el evento menor ocurre en pacientes calificados con "riesgo bajo", hay tiempo para reconsiderar el pronóstico, y si aparece una complicación grave, no será "inesperada".

El objetivo de este estudio es examinar si existen diferencias capaces de identificar en la evaluación del alta hospitalaria pos-IAM a aquellos que egresaron asintomáticos, y permanecieron con una evolución silenciosa hasta que fueron sorprendidos por la muerte o el reIAM de manera inesperada.

### MATERIAL Y METODO

De los 443 pacientes con diagnóstico de IAM egresados de la Unidad Coronaria entre febrero de 1982 y mayo de 1987 y que fueron exhaustivamente analizados en el estudio anterior, se seleccionaron los que padecieron muerte o reIAM durante el seguimiento de un año.

Se determinó el valor de las variables clínicas y de la prueba ergométrica precoz, la ventriculografía radioisotópica, la ecocardiografía y la electrocardiografía dinámica.

La población fue dividida según la modalidad de evolución clínica entre el alta hospitalaria y la aparición del evento, a saber:

1) *Pacientes con evento "con tiempo"*: son los que presentaron síndrome anginoso, insuficiencia cardíaca o arritmia ventricular grave durante la evolución previa a la muerte o al reIAM.

2) *Pacientes con evento "sin tiempo"*: son los que tuvieron un transcurso asintomático antes de la muerte o del reIAM.

Se tomó como grupo testigo al conjunto de los pacientes asintomáticos que completó el período de seguimiento sin complicaciones graves.

## EVOLUCION LUEGO DEL IAM (n:443)

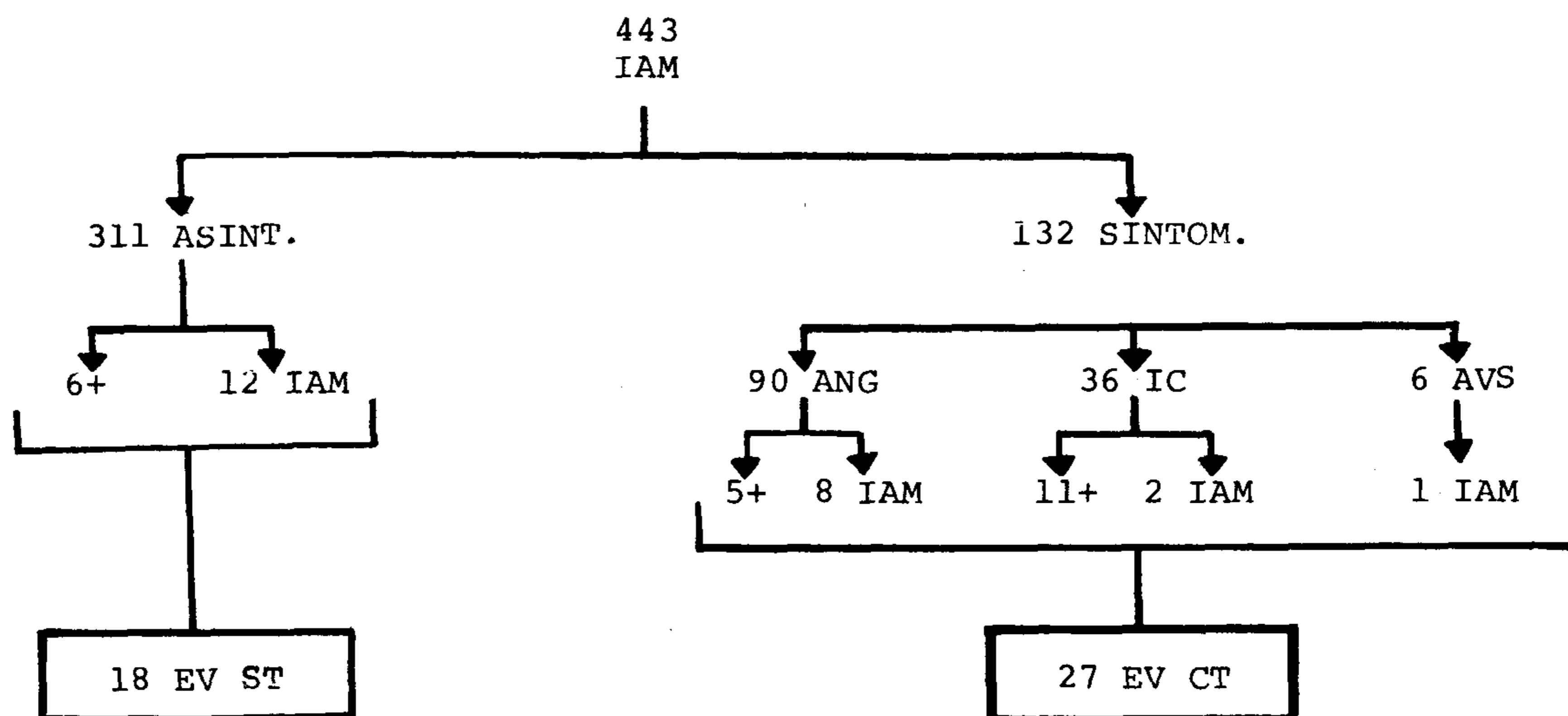


Fig. 1. Evolución luego del IAM (n: 443). Evolución de la población egresada de la Unidad Coronaria luego de un infarto ( $\bar{X}$ : 11,2 meses). ASINT.: asintomáticos. SINTOM.: sintomáticos. +: muertos. ANG: angina. IC: insuficiencia cardíaca. AVS: arritmia ventricular severa. EV ST: eventos "sin tiempo". EV CT: eventos "con tiempo".

## ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

De los 443 pacientes, 45 (10,2%) sufrieron una complicación mayor. Hubo 22 muertes (una precedida por reIAM) y 23 infartos (5,2%).

Permanecieron asintomáticos 293 pacientes (66%); el resto presentó angina de pecho, insuficiencia cardíaca o arritmia ventricular grave.

En 27 pacientes los EV mayores estuvieron precedidos por algún EV menor (grupo CT), correspondiendo a 16 muertes y 11 nuevos infartos. Los restantes 18 EV mayores se produjeron en sujetos asintomáticos (grupo ST), comprendiendo 6 muertes y 12 reIAM (Fig. 1).

## Variables clínicas

Se investigó la probabilidad de EV mayores en cada grupo de acuerdo a los siguientes indicadores clínicos: angina progresiva (como pródromo del IAM original), antecedente de infarto, insuficiencia cardíaca en la Unidad Coronaria (clases de Killip B y C), índices de Peel III-IV y exclusión de la prueba de esfuerzo precoz por causa cardíaca.

La Tabla 16 muestra la distribución de los pacientes asintomáticos y sin eventos, de los pacientes "sin tiempo" y "con tiempo". Se observa que todos los indicadores clínicos de riesgo alto están presentes en un porcentaje importante en los pacientes "con tiempo". En cambio, tanto los asintomáticos sin eventos, como los pacientes "sin tiempo", poseen dichos indicadores en una pro-

porción muy reducida. Si bien el grupo "sin tiempo" tiene un porcentaje algo mayor de pacientes con clínica de riesgo alto, la diferencia no alcanza a ser estadísticamente significativa con el grupo de asintomáticos.

Por el contrario, la presencia de los indicadores clínicos de riesgo alto tiene una diferencia significativa cuando se comparan los pacientes "con tiempo", tanto con los "sin tiempo" como con los asintomáticos sin eventos.

Tabla 16

Eventos mayores posIAM - Variables clínicas de riesgo  
Distribución de los pacientes asintomáticos (A), con eventos "sin tiempo" (ST) y "con tiempo" (CT) en los diversos grupos clínicos de riesgo

	A (n: 305) (%)	ST (n: 18) (%)	CT (n: 27) (%)
AP	5	5,5	29,6
IP	9	16	55,6
IC - UC	5	5,5	48
Peel I-II	96	83	48
Peel III-IV	4	17	52
Exc. E.	5	5,5	70

Abreviaturas: AP: angina progresiva; IP: infarto previo; Exc. E.: excluidos de la miniprueba ergométrica.



Se analizaron las características clínicas de las poblaciones a las que pertenecían los enfermos que desarrollaron cada tipo de eventos. Se comprobó que los pacientes "sin tiempo" provienen del grupo de asintomáticos en el seguimiento —que son la gran mayoría—, y los "con tiempo" del grupo que se tornó sintomático con algún evento menor (desarrollo de angina, insuficiencia cardíaca o arritmia ventricular grave).

La incidencia de muerte o reIAM fue muy diferente en ambas poblaciones: en el primer caso, de 311 asintomáticos, 18 presentaron un evento mayor; en el segundo, de 132 sintomáticos, 27 sufrieron muerte o reIAM (5,8% *versus* 20,4%;  $p < 0,001$ ) (Fig. 1). La diferencia en mortalidad es aún más notoria, pues ocurrió en sólo 6/311 asintomáticos, y en 16/132 sintomáticos (1,9% *versus* 12%;  $p < 0,001$ ).

Este peor pronóstico también se comprueba en la distribución de variables clínicas de riesgo entre la población con eventos mayores y la que no los presentó (Tabla 17).

De acuerdo con estos resultados los enfermos que sufren un evento mayor "con tiempo" durante la evolución, pertenecen a una categoría de riesgo elevado identificable de antemano con indicadores clínicos sencillos. En cambio, los pacientes con los denominados eventos "sin tiempo" forman parte del amplio grupo que en la evaluación del alta se consideró de riesgo bajo.

#### Variables de estudios complementarios

La Tabla 18 muestra que los indicadores de riesgo alto en los estudios complementarios están presentes en un porcentaje muy importante de los pacientes "con tiempo" (desde el 59% para las variables del Holter, hasta el 81% para las variables del ventriculograma radioisotópico). En contraste, una reducida cantidad de asintomáticos y de pacientes "sin tiempo" presentaron riesgo alto en los métodos no invasivos (desde el 14% para la prueba ergométrica precoz hasta el 26% para la cámara gamma en los asintomáticos, y desde el 8% para el ecocardiograma bidimensional y hasta el 46% para el ventriculograma radioisotópico en los pacientes "sin tiempo").

Si bien en estos últimos los porcentajes fueron algo mayores que los del grupo asintomático, la diferencia no fue significativa, por lo que ambas poblaciones presentaron características homogéneas, igual que lo observado para los hallazgos clínicos.

Por el contrario, la diferencia entre estos dos grupos y el de los pacientes "con tiempo" fue muy significativa ( $p < 0,001$ ). Resulta claro entonces

**Tabla 17**  
Eventos mayores posIAM - Variables clínicas de riesgo  
Distribución de variables clínicas en la población con y sin eventos mayores

Variables clínicas	Muertos (n: 22)	ReIAM (n: 23)	Resto de la población (n: 396)
Edad	54,5 a	52,9 a	52,2 a
AP (pródromos)	13 (59 %)	1 (4 %)	51 (13 %)
IP	6 (27 %)	3 (13 %)	27 (7 %)
Peel I-II	11 (50 %)	17 (74 %)	364 (92 %)
Peel III-IV	11 (50 %)	6 (26 %)	32 (8 %)
IC en UC	11 (50 %)	4 (17 %)	31 (8 %)
<b>Localización</b>			
Anterior	9 (41 %)	10 (43 %)	93 (23,5 %)
Inferior	10 (45 %)	10 (43 %)	247 (62 %)
Indeterminado	1 (4,5 %)	3 (13 %)	8 (2 %)
Excluidos de la E	13 (59 %)	6 (26 %)	49/377 (13 %)

Abreviaturas: Ver Tabla 16.

que también al aplicar procedimientos no invasivos los sujetos con eventos "con tiempo" se localizan mayoritariamente en las categorías de riesgo alto, y los pacientes asintomáticos o con eventos "sin tiempo" lo hacen en las de riesgo bajo.

En forma análoga a lo acontecido con las variables clínicas, la población con eventos mayores se concentró principalmente en las categorías de riesgo alto en los métodos complementarios (Tabla 19).

El VP positivo de cada método para eventos mayores se concentró principalmente en aquellos pacientes con evento "con tiempo" (Tabla 20).

**Tabla 18**  
Eventos mayores posIAM - Métodos complementarios  
Distribución de la población asintomática (A), "sin tiempo" (ST) y "con tiempo" (CT) en las categorías de alto riesgo de cada método complementario

	A (n: 305) (%)	ST (n: 18) (%)	CT (n: 27) (%)
E <sup>+</sup>	14	18,5	62,5
FE ≤ 37%	26	31	65
Cámara gamma	26	46	81
Holter	17	28,5	59
Eco	16	8	68

Abreviaturas: E<sup>+</sup>: ergometría positiva; FE: fracción de eyección; Eco: ecocardiografía bidimensional.



**Tabla 19**  
Eventos posIAM - Métodos complementarios  
Distribución de eventos mayores de acuerdo con las categorías de alto riesgo de los diferentes métodos complementarios

Estudios complementarios	Muertos	ReIAM	Resto de la población
E+ (n: 337)	4/9 (44%)	5/17 (29 %)	51/311 (16 %)
Eco (n: 315)	10/13 (77%)	4/17 (23,5%)	49/285 (17 %)
Holter (n: 392)	11/18 (61%)	5/17 (29 %)	82/357 (23 %)
Cámara gamma (n: 308)	9/16 (56%)	12/15 (80 %)	115/277 (41,5%)

Abreviaturas: Ver Tabla 18.

Así por ejemplo el ecocardiograma bidimensional, que arrojó el VP positivo para eventos mayores más elevado (20%), evidenció un VP positivo para eventos "con tiempo" del 18% y para eventos "sin tiempo" de sólo el 1,6%. La misma tendencia se comprobó para el resto de los métodos no invasivos, lo que muestra que la predictibilidad de estos procedimientos para un nuevo infarto o muerte depende y está dirigida fundamentalmente a los eventos "con tiempo".

#### CONCLUSIONES

Los métodos complementarios definen una población de mayor riesgo dentro de la cual se producen los eventos "con tiempo", y otra de riesgo bajo donde se sitúan mayoritariamente los eventos "sin tiempo".

La muerte o el reIAM que se desarrollan en ínfima proporción entre los pacientes de riesgo bajo no pueden anticiparse por los datos clínicos ni por los exámenes complementarios.

Dentro de cifras de VP positivo bajas para los métodos complementarios, la mayor proporción

**Tabla 20**  
Eventos posIAM - Métodos complementarios  
Valor predictivo positivo para eventos (EV) globales, EV mayores, EV "con tiempo" (CT) y EV "sin tiempo" (ST) de las categorías de alto riesgo de los diferentes métodos complementarios

VP (+) (%)	EV globales	EV mayores	EV CT	EV ST
E+	39	10	6	4
Holter	48	17	13	4
Cámara gamma	41	16	12	4
Eco	46	20	18	1,6

Abreviaturas: Ver Tabla 18.

de la predictibilidad para eventos mayores está conformada por los eventos "con tiempo".

Cuando los procedimientos distinguen poblaciones de mayor riesgo relativo, concentran la información en los pacientes sintomáticos, por lo que la información agregada a la clínica es relativamente escasa, sólo útil en casos seleccionados y de ínfima predictibilidad en las poblaciones asintomáticas.

### ESTUDIO 3

#### PREDICCIÓN CLÍNICA DE LA OBSTRUCCIÓN CORONARIA RESIDUAL POS-IAM.

##### I. OBSERVACIÓN CINECORONARIOGRÁFICA A LOS 20 DÍAS DE LA EVOLUCIÓN NATURAL

Nuestra experiencia —ya comentada— en el seguimiento clínico de los pacientes que sufrieron un IAM muestra que entre los que desarrollan muerte o reinfarto dentro del primer año existe un grupo con riesgo identificable, y otro inaccesible a la predicción clínica o a la de los exámenes complementarios de evaluación. Como ya vimos, estos últimos, denominados pacientes con evento "sin tiempo", no se diferencian antes del alta hospitalaria, ni en la evolución posterior hasta llegar al evento, de la gran masa de enfermos asintomáticos y con parámetros de bajo riesgo.

Ello sugirió la posibilidad de que el evento "sin tiempo" estuviese relacionado con mayor frecuencia a la trombosis aguda de una estenosis coronaria previa poco significativa, y por lo tanto no inductora de isquemia miocárdica.

Dedicados a estudiar este hecho, la hipótesis debería demostrarse observando cuál era el estado anatómico de las arterias coronarias previamente a la instalación del infarto. A raíz de la imposibilidad metodológica y ética que implica estudiar angiográficamente un grupo de pacientes y esperar que produzcan el evento para repetir la cinecoronariografía (dificultades fundamentalmente relacionadas a la incidencia baja del evento), decidimos estudiar el IAM ya instalado, y examinar si los mayores grados de reapertura espontánea del vaso responsable coincidían con los que habían llegado "sin tiempo" al evento.

La formación de un trombo oclusivo sobre la fractura o ulceración de una placa es la causa más frecuente de IAM.<sup>8,9</sup> La oclusión total por la trombosis tiene una incidencia progresivamente menor a medida que transcurre más tiempo entre el inicio de los síntomas y la muerte,<sup>10</sup> admitiéndose que la lisis espontánea del trombo es la explicación de este hecho.

Parece obvio que el vaso afectado por la estenosis severa o crítica de una placa fibrosa tendrá escaso margen de reapertura después de que sea asiento de un trombo oclusivo. En cambio, la lisis espontánea dejaría permeable mayor porcentaje de luz en aquellos vasos cuya estenosis fibrosa es poco significativa y donde el trombo predomina en la obstrucción aguda.

Fueron estudiados 145 pacientes en forma prospectiva y consecutiva entre octubre de 1985 y abril de 1987. La admisión tuvo lugar en la Unidad Coronaria, al constatar el cuadro de infarto agudo con los siguientes requisitos: 1) dolor de pecho de más de 30 minutos, compatible con IAM; 2) ECG demostrativo de infarto agudo transmural, con sobreelevación del ST por lo menos de 1 mm medida a 80 mseg del punto J, en dos o más derivaciones de la cara inferior o anterior; 3) persistencia de estas alteraciones luego de administrar nitroglicerina sublingual; 4) curva enzimática positiva y típica.

A poco de ingresar los pacientes fueron clasificados en una de dos categorías clínicas según la modalidad evolutiva antes del IAM. El grupo A (119 pacientes) no presentó síntomas, o angina de pecho solamente desde 5 días antes (grupo "sin tiempo"). El grupo B (26 pacientes) se integró con pacientes que padecían angina de pecho estable por lo menos de un año de antigüedad, con o sin progresión antes del IAM (grupo "con tiempo"). Los pacientes no incluidos en ninguna de estas dos categorizaciones clínicas conformaron un tercer grupo sobre el que no informamos en este trabajo. El grupo A arrojó una edad promedio de  $53 \pm 9$  años, con 92% de varones, y el grupo B de  $54 \pm 12$  años, todos pertenecientes al grupo masculino (Tabla 21).

A todos se les realizó una cinecoronariografía. Las proyecciones radiográficas empleadas para la coronaria izquierda fueron la oblicua anterior izquierda en  $60^\circ$  (OAI), craneal en  $15^\circ$ , lateral izquierda, frente, oblicua anterior derecha en  $30^\circ$  (OAD), y para la coronaria derecha la proyección lateral izquierda, OAI, craneal en  $15^\circ$ , y OAD.

Dos observadores independientes, un médico cardiólogo y un hemodinamista, efectuaron el examen por estimación visual y por calibración con vernier (en ausencia de acuerdo se dictaminó el porcentaje por consenso). Se definió a la oclusión total como la ausencia completa de flujo anterógrado, visualizado a través de la sustancia de contraste, y subtotal a la estenosis igual o mayor del 90%, con un flujo anterógrado disminuido juzgado por una atenuación del medio de contraste distal a la lesión. Las lesiones menores del 70% de la luz

Tabla 21  
Descripción de la población

	Grupo A ("con tiempo") (n: 119)	Grupo B ("sin tiempo") (n: 26)
Edad	$53 \pm 9$ años	$54 \pm 12$ años
Sexo:		
Varones	109 (91,5%)	26 (100%)
Mujeres	10 (8,5%)	—
Localización IAM:		
Anterior	53 (44,5%)	8 (31%)*
Inferior	66 (55,5%)	18 (69%)*

\* p: NS.

del vaso se interpretaron como leves. En todos los casos desconocieron la asignación clínica al grupo "con tiempo" o "sin tiempo".

Se examinó en particular el vaso responsable para dictaminar si permanecía totalmente ocluido o no, y en este último caso, si la estenosis remanente era significativa (mayor del 70% de la luz) o no. El grupo A se estudió a los  $24 \pm 19$  días, y el grupo B a los  $25 \pm 15$  días.

La localización del infarto en el grupo A correspondió a la cara anterior en un 44,5% (53/119), y en el grupo B esta ubicación apareció en el 30% de los casos (8/26). No existen diferencias significativas en la prevalencia de aparición de infartos de cara anterior y diafragmática entre ambos grupos (Tabla 21).

El vaso responsable del infarto en los pacientes "con tiempo" se mostró totalmente ocluido en el 84,6% de los casos y permeable solamente en el 15,4%. Entre los pacientes "sin tiempo" esta distribución fue mucho más pareja, ya que el 46,2% se mantuvo ocluido y el 53,8% permeable (Fig. 2).

Todos los pacientes "con tiempo" permanecieron con lesión significativa en la arteria responsable (Fig. 3). La Figura 4 muestra que, en los pacientes "con tiempo", cuando el vaso responsable estuvo permeable, la estenosis tiene 70%-88% (5% del total) o más del 90% de obstrucción (11% del total).

Cuando el vaso estuvo permeable, en el grupo "sin tiempo", hubo 16% de pacientes con estenosis menores del 70%, 12% con estenosis entre el 70% y el 88% y 25% con 90% o más de obstrucción.

La Tabla 22 ilustra el número de vasos enfermos en ambos grupos. La prevalencia de enfermedad aterosclerótica de uno y de dos vasos no tuvo



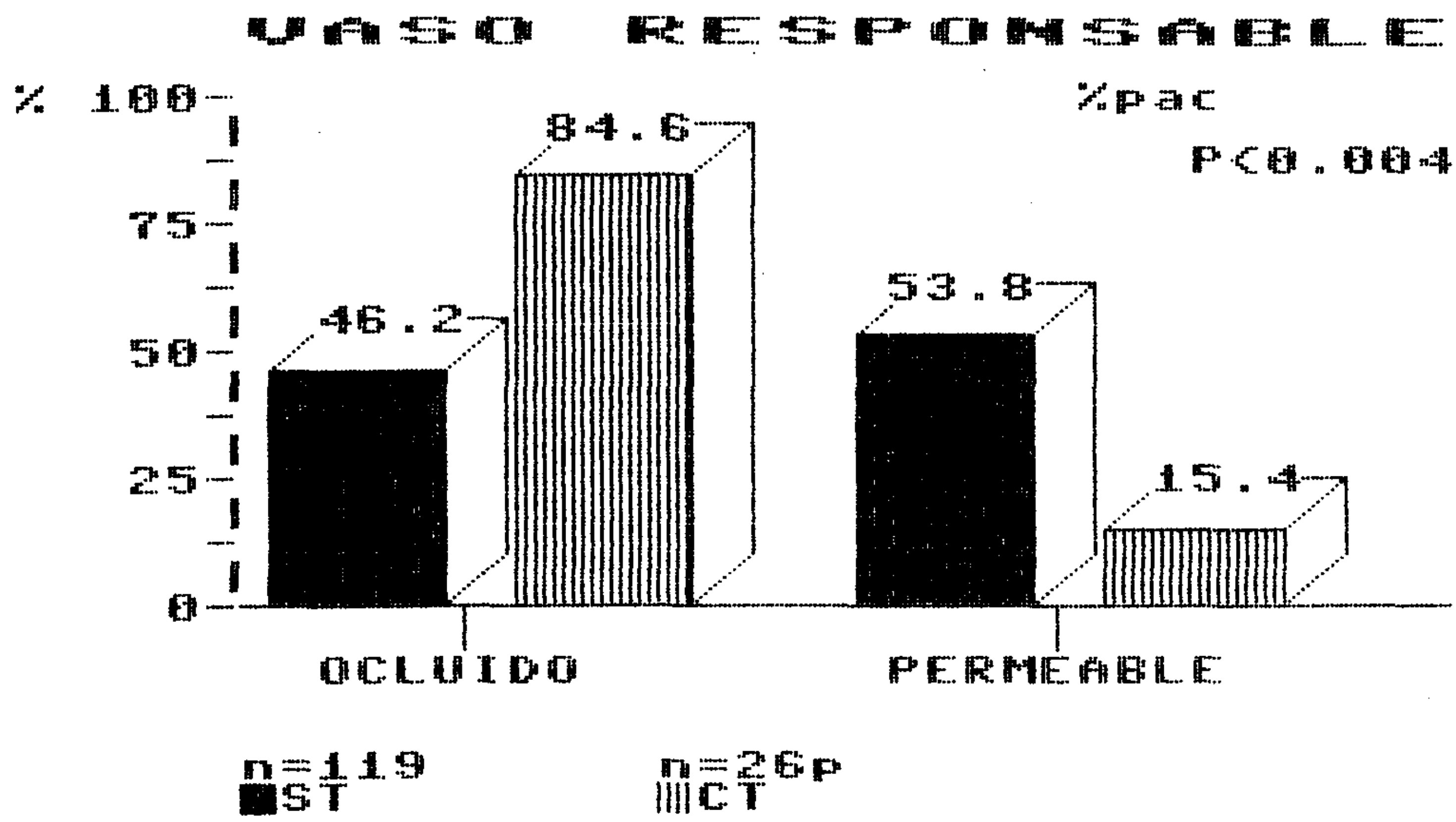


Fig. 2. Vaso responsable.

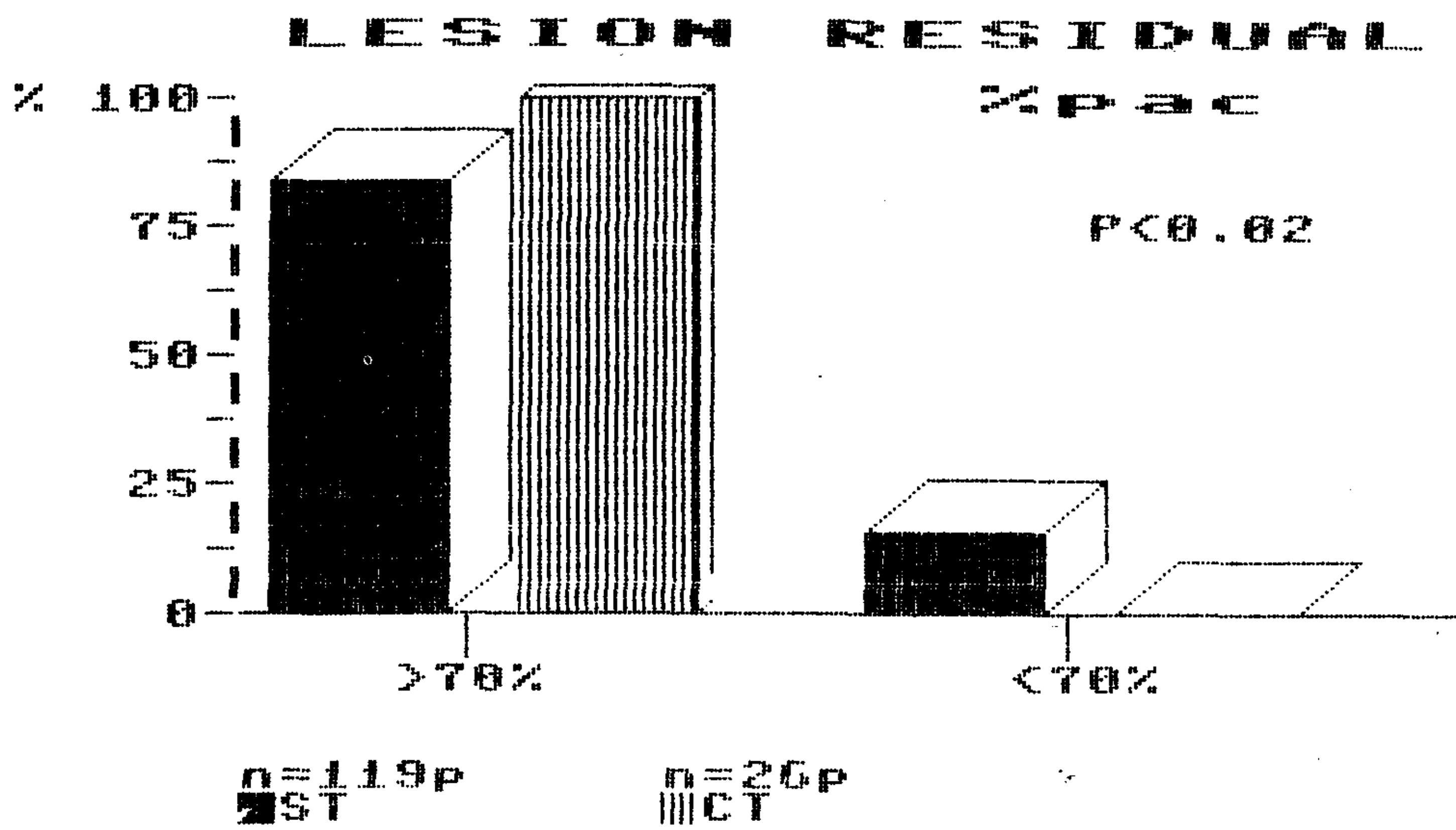


Fig. 3. Lesión residual.

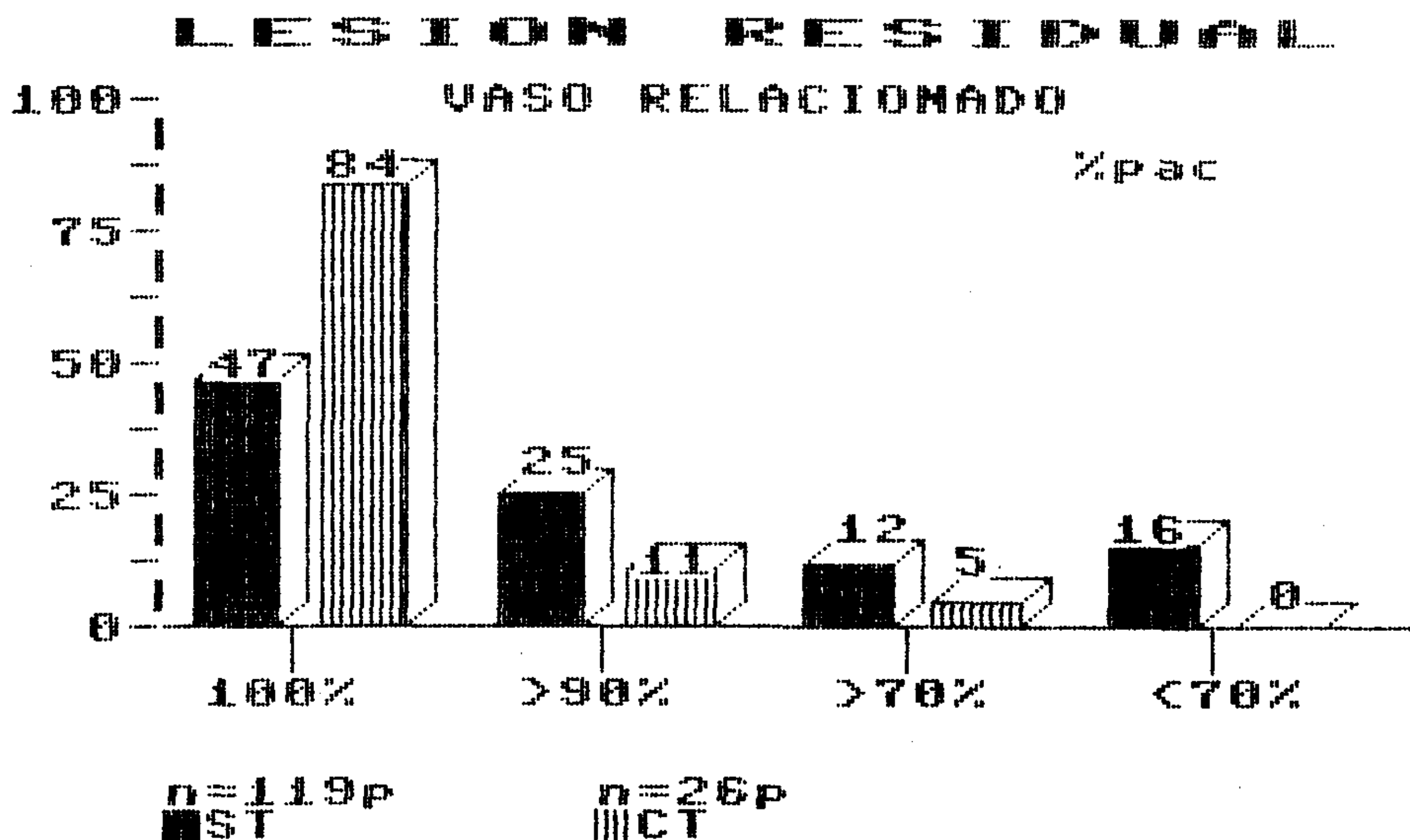


Fig. 4. Lesión residual.  
Vaso relacionado.



Tabla 22  
Número de vasos enfermos

	Grupo A ("sin tiempo") (n: 119)	Grupo B ("con tiempo") (n: 26)	
Un vaso	47 (39%)	7 (27%)	p: NS
Dos vasos	40 (34%)	11 (42%)	p: NS
Tres vasos	15 (13%)	8 (31%)	p < 0,02
Lesiones no signific.	17 (14%)	—	p < 0,04

diferencias significativas entre ambos grupos, y quedaría por confirmar con mayor número de casos la tendencia de la enfermedad de un vaso a ser más prevalente en el grupo "con tiempo". Todos los pacientes "con tiempo" tuvieron por lo menos una lesión significativa, mientras que 17 pacientes "sin tiempo" presentaron lesiones no significativas en la cinecoronariografía realizada después del infarto.

Como la cinecoronariografía evidenció que algunas lesiones agudas involucionaron hasta porcentajes muy poco significativos de obstrucción, clasificamos nuevamente la enfermedad por cantidad de vasos afectados, adicionando las lesiones residuales no significativas junto con las significativas de un vaso, y las comparamos con la enfermedad de múltiples vasos. Se observa entonces (Fig. 5) que más de la mitad de los pacientes "sin tiempo" (53,7%) egresa del infarto agudo sin le-

siones significativas o con lesión significativa de un solo vaso, mientras la gran mayoría de los pacientes "con tiempo" lo hace con lesiones significativas de dos o tres vasos.

Estos valores muestran, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,008$ ), que antes de un evento "sin tiempo" hay menor afectación anatómica del árbol coronario.

La proclividad de los pacientes "con tiempo" a permanecer predominantemente con lesiones en dos o tres arterias se reflejó en el índice de afectación de vasos por paciente, que resultó 2,04 en este grupo, *versus* 1,44 en el grupo "sin tiempo".

El grupo de pacientes "sin tiempo" reveló una fracción de eyección más elevada que la de los pacientes "con tiempo" ( $54,9 \pm 13$  vs  $47,6 \pm 10$ ;  $p < 0,01$ ), probablemente debido a la menor afectación del número de vasos en el árbol coronario y al mayor porcentaje de reaperturas del vaso responsable (en cantidad y en magnitud) (Fig. 6).

#### CONCLUSIONES

El IAM que ocurre durante la evolución de una angina de pecho estable de más de un año de antigüedad demostró con frecuencia oclusión total del vaso relacionado con el infarto. Por el contrario, el infarto agudo que irrumpe durante un curso silencioso y asintomático, o precedido por síntomas solamente desde muy pocos días antes, presenta a la arteria responsable reabierto en la mitad de los casos 20 días después.

Cuando hay desobstrucción, el porcentaje de luz con reapertura, estimado en la cinecoronariografía, es mucho más significativo en los pacientes

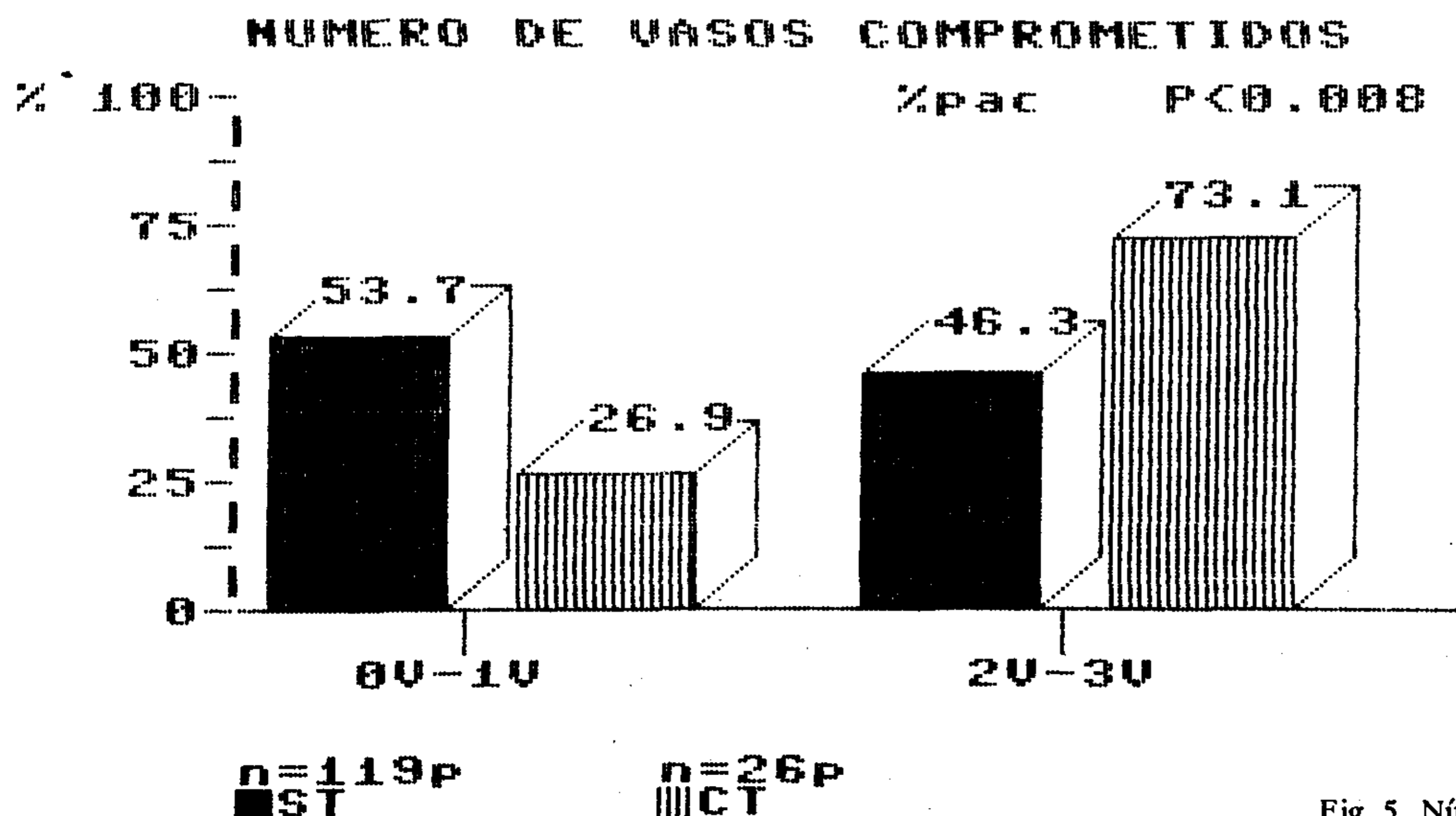


Fig. 5. Número de vasos comprometidos.

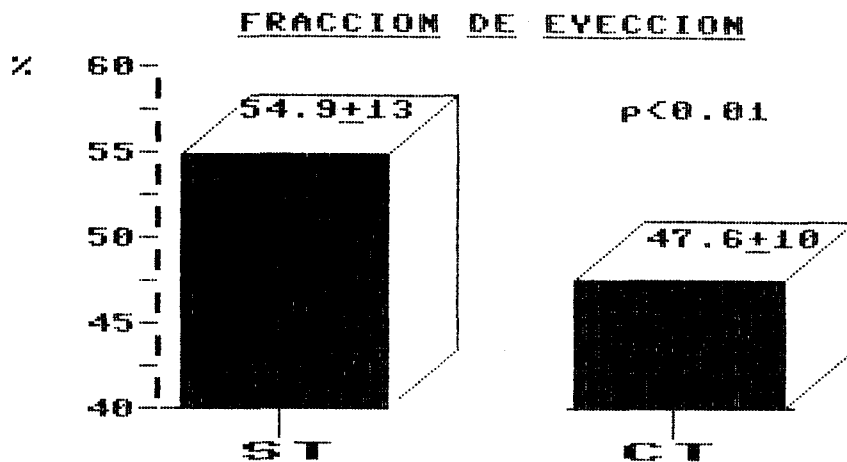


Fig. 6. Fracción de eyección.

“sin tiempo”.

Muy probablemente debido a que la enfermedad aterosclerótica compromete menor cantidad de arterias, a que la cantidad de vasos responsables reabiertos es mayor, y a que el porcentaje de luz permeable en cada arteria responsable es más significativo, el grupo de pacientes “sin tiempo” demostró mejor índice de función ventricular después de la necrosis.

Todo ello sugiere que los eventos “sin tiempo” ocurren con mayor probabilidad sobre una estenosis previa menos significativa, y como la trombosis aguda es el componente fisiopatológico obstructivo más relevante, es posible que este tipo de pacientes sean los que obtengan mayor éxito con el uso de los fibrinolíticos.

Cuando pacientes con sintomatología clínica antigua desarrollaron IAM, la lesión responsable tendió a evidenciar una obstrucción aterosclerótica previa significativa, y probablemente por aquel motivo la enfermedad comprometió más frecuentemente los tres vasos coronarios.

#### ESTUDIO 4

##### PREDICCIÓN CLÍNICA DE LA OBSTRUCCIÓN CORONARIA RESIDUAL POS-IAM.

##### II. OBSERVACIÓN CINECORONARIOGRÁFICA A LOS 20 DÍAS DE LA ADMINISTRACIÓN DE FIBRINOLÍTICOS

Durante el infarto agudo y subagudo la fibrinólisis endógena es un factor importante en la repermeabilidad de arterias que se encontraban obstruidas y que fueron responsables del IAM.

Como la repermeabilización de la lesión es más

notoria en los eventos “sin tiempo” —según acabamos de demostrar—, proyectamos convalidar los hallazgos del trabajo anterior mediante la exageración del fenómeno fisiológico que en definitiva estableció aquellas diferencias.

Recurrimos así al empleo de una sustancia fibrinolítica, no para demostrar utilidad terapéutica —objetivo en el que están empeñados muchos centros en el mundo, y para el que se requiere un número muy grande de pacientes—, sino para completar un estudio clínico-fisiopatológico. El objetivo continúa siendo la relación entre el tiempo de inicio de los síntomas durante el período anterior al IAM y el grado de estenosis causado por la placa fibrosa, sobre el que asienta el trombo culpable del evento agudo.

Los centros que comunicaron resultados sobre tratamiento trombolítico informan diferente porcentaje de éxitos, y no se ha discutido hasta el presente la influencia del grado de estenosis previa en relación al modo clínico de evolución con que se arriba al IAM.

Entre julio de 1986 e igual mes de 1987 se admitieron 51 pacientes en forma consecutiva que arribaron a la Unidad Coronaria del Hospital Argerich y de la Policlínica Bancaria, cumpliendo los mismos criterios de aceptación mencionados en el trabajo anterior, y además: 1) edad menor de 70 años, 2) evolución menor de 6 horas desde el inicio del cuadro de IAM, 3) respuesta negativa a la nitroglicerina, 4) ausencia de contraindicaciones para la administración de fibrinolíticos o anticoagulantes.

Se excluyeron quienes presentaron antecedentes de hemorragia digestiva, cirugía reciente, accidente cerebrovascular, hipertensión arterial maligna o



reanimación cardiopulmonar reciente.

Todos los pacientes fueron interrogados por un observador clínico, ajeno al grupo de hemodinamia, para dictaminar si el paciente había sufrido un evento "con tiempo" o "sin tiempo" (según las definiciones enunciadas en el protocolo anterior).

Dentro de las primeras 6 horas, todos los pacientes recibieron 750.000 a 1.500.000 unidades de estreptoquinasa en infusión intravenosa continua de 30 a 60 minutos de duración; fue regla administrar previamente 100 mg de hidrocortisona por vía endovenosa.

El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas del IAM hasta el comienzo de la infusión de estreptoquinasa fue de  $2,8 \pm 1,1$  horas, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Inmediatamente después comenzaron a recibir heparina en dosis anticoagulante, y luego de varios días, al egresar de la Unidad Coronaria, dicumarínicos por vía oral.

Después de haber transcurrido 20 días, se efectuó una cinecoronariografía, poniendo especial énfasis en evaluar la obstrucción de la arteria responsable del IAM. El procedimiento y los criterios de valoración fueron similares a los del trabajo anterior, y también aquí los médicos que examinaron los cateterismos ignoraron la asignación clínica "con tiempo" o "sin tiempo" de cada paciente.

El grupo A ("sin tiempo") comprendió 40 pacientes, con una edad promedio de  $48,3 \pm 10,8$  años, y el grupo B ("con tiempo") se integró con 11 pacientes, con una edad promedio de  $59,6 \pm 6,2$

años ( $p < 0,05$ ). Dos pacientes en cada grupo tenían antecedentes de haber padecido un infarto con anterioridad.

La cinecoronariografía realizada 20 días después de la administración del fibrinolítico demostró que en el grupo de eventos "sin tiempo" 31 pacientes presentaban reapertura de la arteria relacionada con el infarto; esta circunstancia apareció en 5 pacientes del grupo "con tiempo". Representó un 78% de permeabilidad para las arterias responsables en el primer grupo y un 45% para las del segundo ( $p < 0,05$ ) (Fig. 7).

La estenosis residual fue menor del 70% de la luz en 15 pacientes con evento "sin tiempo", mientras que en todos los sujetos del grupo "con tiempo" fue mayor del 70% ( $p < 0,05$ ) (Fig. 8).

La consideración del número de arterias coronarias enfermas por obstrucción igual o mayor del 70% arrojó que en el grupo A había 23 pacientes con aterosclerosis significativa de un vaso, 8 pacientes de dos vasos y 9 pacientes de tres vasos (Fig. 9). En este grupo, la arteria relacionada con el infarto agudo fue la descendente anterior en 17 casos, circunfleja o lateroventricular en 8 casos y la arteria coronaria derecha en 15 casos.

En el grupo B había enfermedad de un solo vaso en 3 pacientes, de dos vasos en 4 pacientes y de tres vasos en otros 4. En este grupo la arteria relacionada con el infarto agudo fue la descendente anterior en 8 casos, circunfleja o lateroventricular en 2 casos y arteria coronaria derecha en un caso. Los grupos no se diferenciaron en cuál era la arteria responsable del infarto.

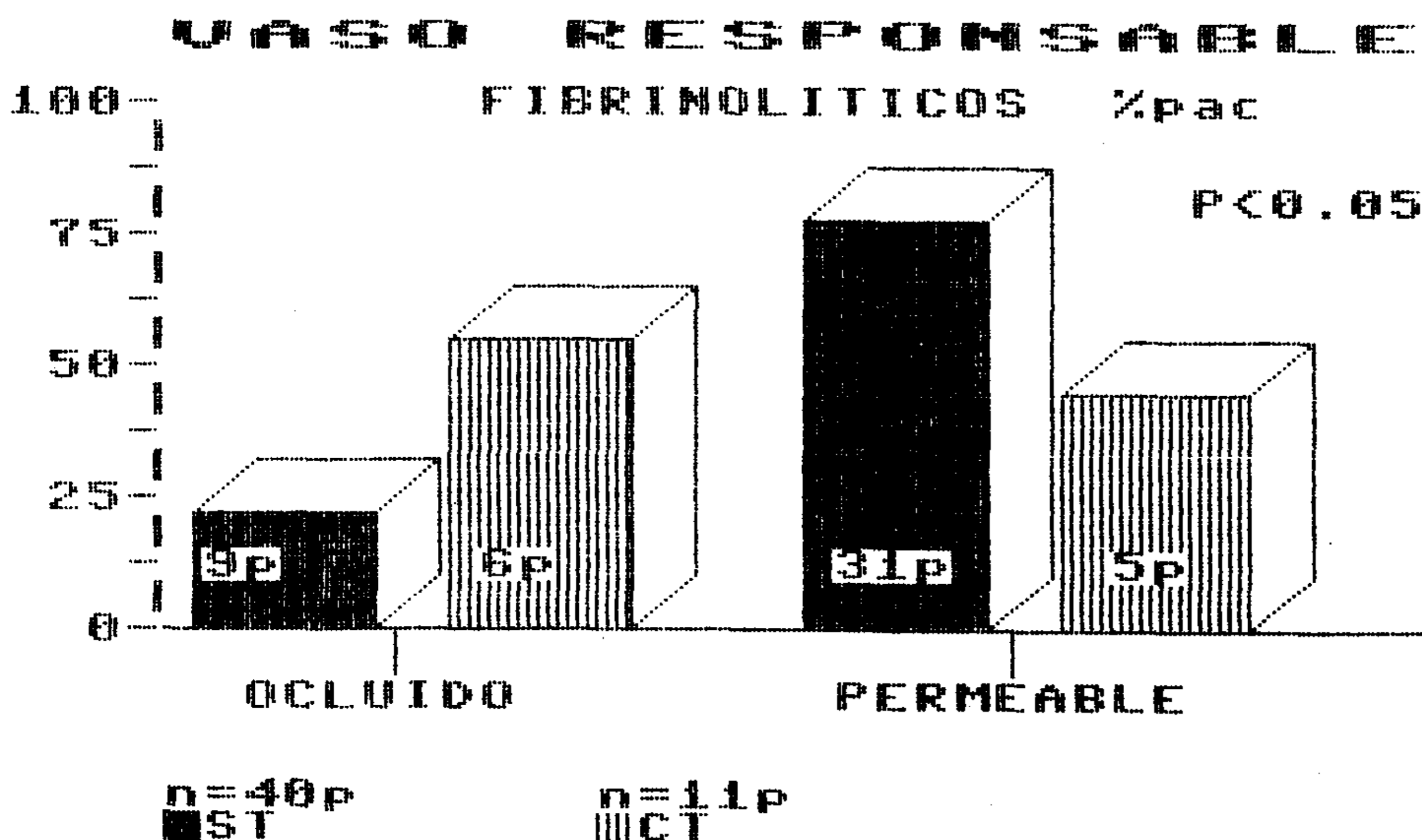


Fig. 7. Vaso responsable.

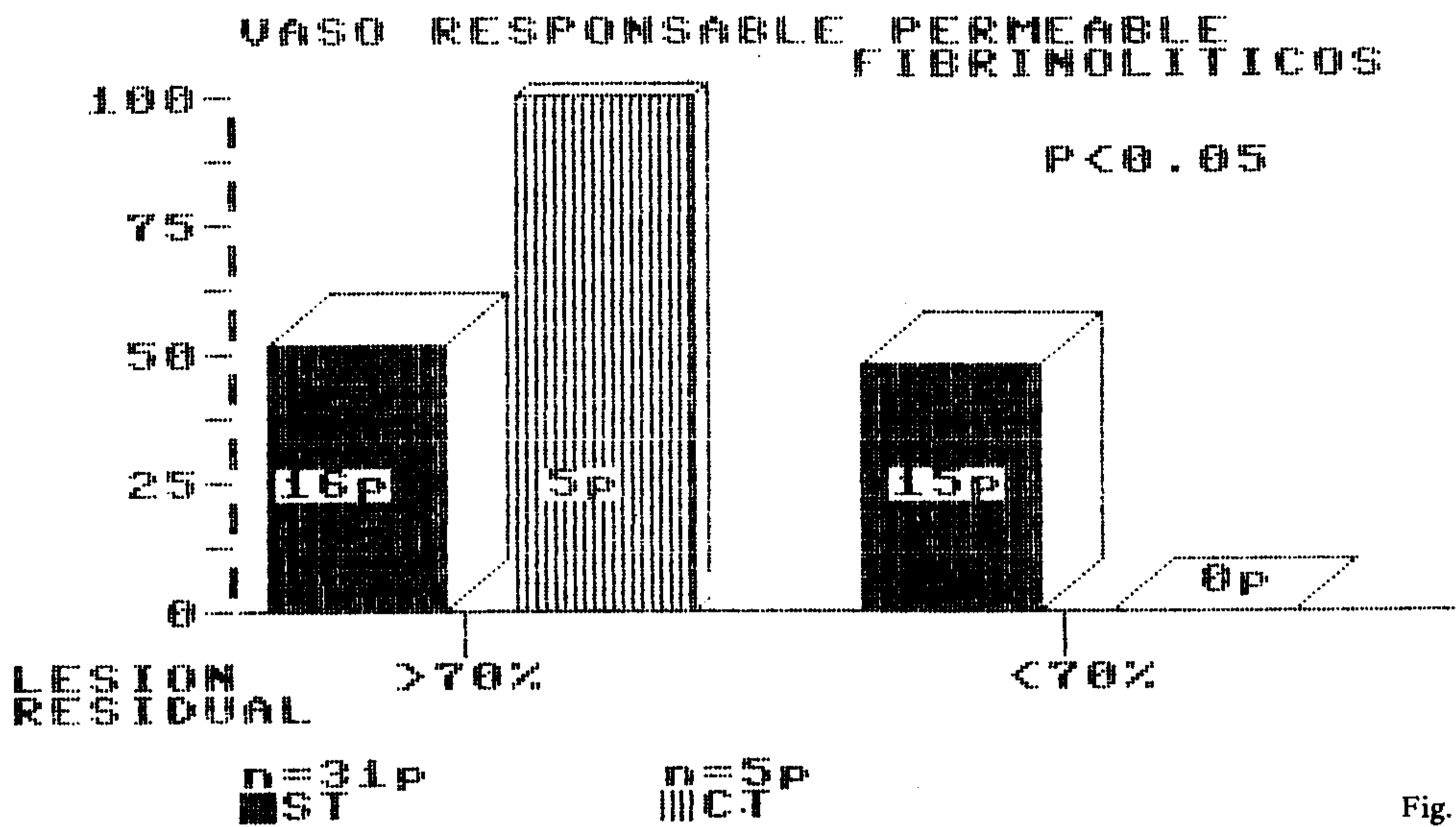


Fig. 8. Vaso responsable permeable.

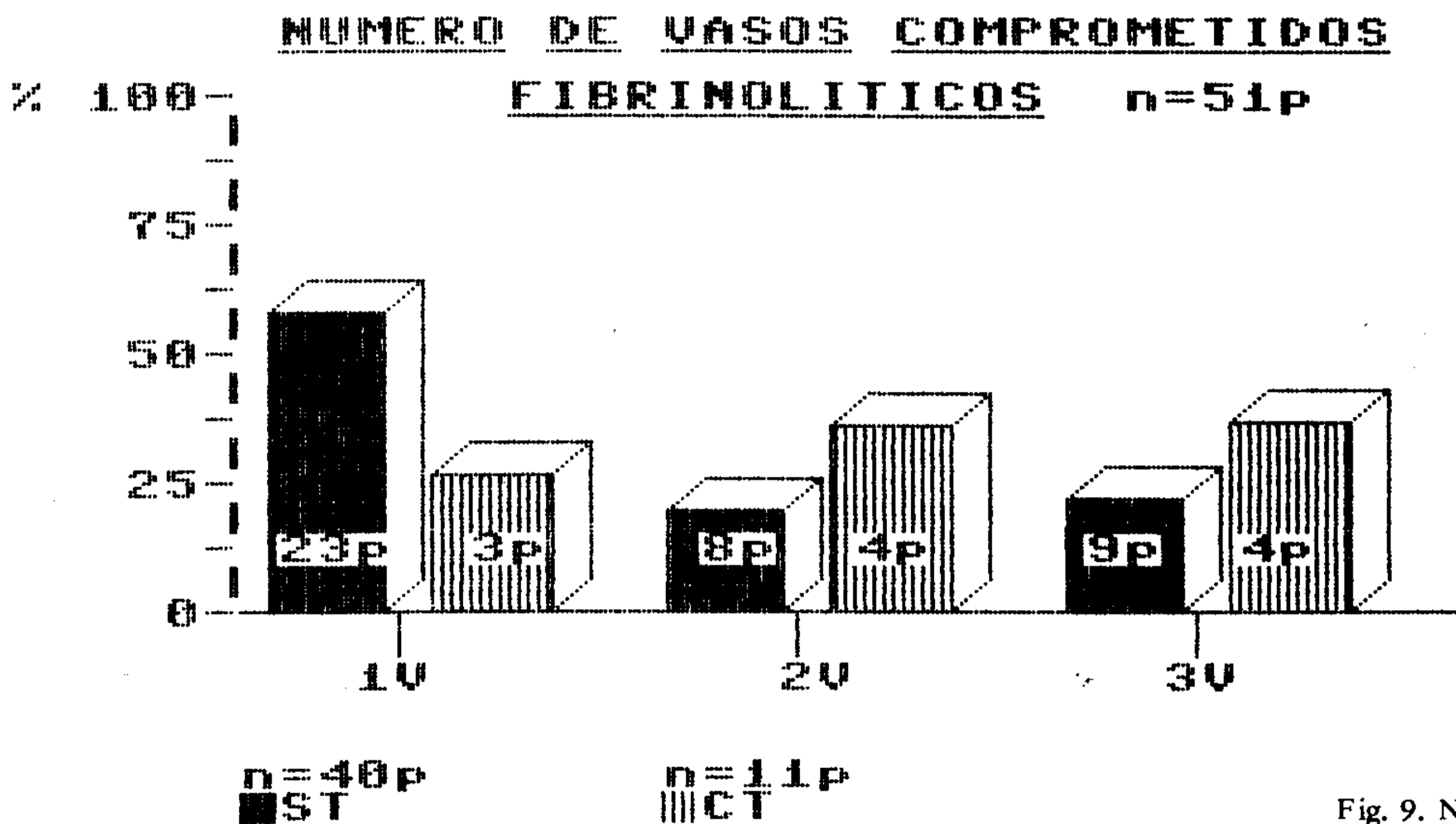


Fig. 9. Número de vasos comprometidos.

**CONCLUSIONES**

Nuestros resultados sugieren que los pacientes con IAM sin antecedentes de angina de pecho, o con angina sólo desde pocos días antes, poseen mayor porcentaje de vasos permeables a los 20 días de recibir fibrinolíticos. En los vasos que están permeables, la estenosis a menudo es sólo de grado leve a moderado.

Los pacientes que desarrollaron IAM tras un período de angina de más de un año de evolución muestran menor porcentaje de repermeabilización, con una obstrucción residual habitualmente severa en el vaso responsable.

**ESTUDIO 5**

**PREDICCIÓN CLÍNICA DE LA OBSTRUCCIÓN CORONARIA RESIDUAL POST-IAM.**

**III. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO**

Las comprobaciones anatomopatológicas han dejado bien sentado que en el infarto agudo de miocardio existe una trombosis coronaria reciente vinculada a una estenosis severa, y que esta lesión aguda produce la oclusión total o casi total de la arteria.<sup>11</sup> En la gran mayoría de los casos se puede identificar una solución de continuidad del endotelio con grados variables de profundidad, como



expresión de la fisura o rotura de la placa, interpretando que esta complicación es el fenómeno antecedente y la causa de la formación de un trombo mural u oclusivo.<sup>8,9,11</sup>

En un número muy reducido de casos fallecidos por infarto de miocardio no se halla trombosis, sino una placa severamente estenosante. La hemorragia intraplaca habitualmente acompaña a la fisura y a la trombosis, pero en ocasiones es el único fenómeno que ocasiona el aumento abrupto del tamaño de la lesión. Finalmente, deseamos tener presente que de manera muy esporádica no se encuentran obstrucciones en la arteria que debería ser responsable del infarto, existiendo comprobaciones cinecoronariográficas de que el vaso es totalmente normal o con irregularidades mínimas que no superan el 30%-40% de la luz.<sup>12</sup>

Un enfoque novedoso y no desarrollado hasta el momento es relacionar los hallazgos de la anatomía patológica con el tipo de evolución clínica anterior al momento del infarto. Por otro lado, los trabajos que documentan la obstrucción trombótica aguda de las arterias coronarias no han intentado cuantificar qué porcentaje de la obstrucción pertenece a la placa aterosclerótica y qué porcentaje se debe a la trombosis o hemorragia como fenómenos de complicación aguda. Es posible que ambos hechos tengan alguna relación, y en tal sentido establecimos la hipótesis de que la modalidad clínica de arribar al infarto puede ser un indicador de ciertos hallazgos anatomopatológicos en el árbol coronario.

Esta línea de investigación es la de elaboración más reciente y persigue comprobar las tendencias observadas en los estudios clínico-angiográficos mediante observación directa en la anatomía patológica de los pacientes fallecidos.

Si el seguimiento de los que sufrieron un IAM revela que algunos pacientes repiten otro infarto o fallecen sin que indicadores clínicos y otros más complejos puedan preanunciarlo con cierto tiempo, y si la coronariografía muestra que son precisamente los que llegan hasta él en forma silenciosa, los que poseen los grados mayores de reapertura del vaso responsable (por lisis espontánea del trombo o favorecida por fibrinolíticos), es coherente plantear la hipótesis de que las autopsias de los denominados pacientes "sin tiempo" evidencien lesiones responsables donde la placa aterosclerótica no ocupa la luz más allá del límite de lo significativo, con un trombo reciente y/o una hemorragia intimal que hayan sido determinantes en forma amplia de la oclusión total. Así podría producirse un IAM de manera más o menos súbita por la complicación de una placa, que por su

escasa significación no tendría condiciones para generar isquemia previamente.

Este estudio se propone entonces observar en la anatomía patológica de los pacientes fallecidos por IAM si existe correlación entre la caracterización clínica "sin tiempo" con obstrucciones previas del vaso responsable no mayores del 75%, y si la caracterización "con tiempo", por el contrario, se correlaciona con obstrucciones previas por placas mayores de esa magnitud en el vaso responsable.

Se evaluaron 29 necropsias consecutivas, correspondientes a pacientes divididos en dos grupos: a) "sin tiempo" (19 casos), definido en su característica clínica como en los protocolos anteriores, y b) "con tiempo" (10 casos), caracterizado, como ya se dijo, por el antecedente de angina de pecho crónica estable de más de un año de duración, con o sin progresión antes del IAM. Esta clasificación fue realizada por el grupo de cardiólogos, y desconocida por los anatomopatólogos en el momento de realizar la autopsia.

En el examen anatomopatológico se consideró "obstrucción previa menor del 75%" a la placa con su núcleo ateromatoso y fibrosis que no ocupaba más del 75% del área luminal, complicada en forma aguda por trombosis o hemorragia intraplaca que ocluía el resto del lumen. Se consideró "obstrucción previa mayor del 75%" a la placa con su componente ateromatoso y fibroso ocupando más del 75% de la luz, complicada o no por hemorragia o trombosis.

La trombosis coronaria se dividió en reciente y organizada (recanalizada o no), y en mural y oclusiva. Se consideró trombo reciente al constituido por fibrina y elementos formes de la sangre, adherido al endotelio vascular. Se asumió la posibilidad de no poder determinar con exactitud en todos los casos la individualización de una trombosis mural organizada, debido al proceso crónico de fibrosis e incorporación a la pared del vaso con endotelización de su superficie. Se consideró trombo organizado al constituido por tejido laxo con vasos de neoformación, a veces recanalizado.

La hemorragia intraplaca se definió como la disgregación del núcleo ateromatoso por elementos formes de la sangre y por fibrina; según el tiempo de evolución se clasificó como aguda u organizada, y su magnitud en leve, moderada y severa. Se consideró responsable a la hemorragia intraplaca aguda severa del aumento rápido del tamaño de la placa (ello se observa por lo general sólo en placas constituidas por núcleo ateromatoso sin fibrosis subendotelial). Se examinó el endotelio en busca de rupturas en su superficie con el trombo

concomitante, determinándose si en éste coexistía material ateromatoso.

La edad promedio de todo el grupo fue 65,8 años (entre 45 y 88 años); en el grupo "sin tiempo" fue de 66,1 años y en el grupo "con tiempo" de 65,3 años, sin diferencias significativas (Tabla 23). El promedio del tiempo de internación transcurrido hasta la muerte fue de 4 días y evaluado en horas correspondió a 112 horas (2,30 a 600 horas).

En el examen anatomopatológico se procedió a desauricular el corazón en fresco, lavarlo y fijarlo en formol al 20% durante 72 horas. Con posterioridad se disecaron las arterias coronarias para determinar el tipo de dominancia (izquierda o derecha); en caso de necesidad se descalcificaron, y tras el lavado constante con agua corriente se procedió finalmente a obtener secciones de corte transversal del vaso cada 2 milímetros.

El estudio macro y microscópico de las arterias coronarias se realizó ordenadamente de la siguiente forma:

a) Descripción de las obstrucciones existentes en todos los fragmentos.

b) Inclusión para estudio histológico con números correlativos desde el origen de cada coronaria, de todos los fragmentos con obstrucciones iguales o mayores del 40%-50% de la luz.

Se incluyeron también los fragmentos con estenosis parcial u oclusión parcial por trombosis; las obstrucciones trombóticas dudosas también fueron incluidas.

c) Se compararon en forma macroscópica y microscópica los fragmentos incluidos, considerando como valedera la inclusión del estudio histológico. Se determinó si la obstrucción aterosclerótica previa era mayor o menor del 75% de la luz, tomando en consideración el área ocluida por componentes de fibrosis y núcleo ateromatoso, y se cuantificó el área del calibre arterial ocupado por trombosis o hemorragia intraplaca agudas.

d) Las lesiones fueron planimetradas para estimar la participación relativa de la placa no

complicada, del trombo y/o de la hemorragia intraplaca en la obstrucción total. Para minimizar el error planimétrico se proyectaron a mayor aumento los cortes histológicos o sus fotografías de transparencia. Esta estimación permitió determinar con una confiabilidad aceptable el porcentaje de obstrucción previo a la complicación.

e) En caso de que un trombo asentara sobre una lesión aterosclerótica no significativa, se pesquisó la existencia de una lesión significativa proximal o distal a la zona trombosada.

Se preparó el estudio de los ventrículos con cortes transversales, el primero a 2 cm del surco auriculoventricular, y los siguientes separados por una distancia de 1 cm entre sí, obteniéndose un total de cinco o seis cortes ventriculares de sección horizontal. En cada corte se constató la existencia de áreas de fibrosis o de necrosis recientes. Por lo menos tres cortes de cada corazón se incluyeron para estudio histológico. Cada uno fue dividido en ocho fragmentos para el examen de su superficie, a saber: septum anterior, cara anterior, cara lateral, cara posterior y septum posterior en el ventrículo derecho, cara lateral y cara anterior.

En el examen anatomopatológico se consideró que el infarto era transmural cuando ocupaba 2/3 más del espesor de la pared ventricular o del tabique interventricular, subendocárdico cuando se limitaba como máximo al tercio interno de la pared, e intramural cuando se ubicaba en el tercio medio sin contactar con el endotelio ni con el epicardio.

En sus hallazgos, la anatomía patológica identificó 25 necrosis transmurales y 2 subendocárdicas. El 72% de los infartos transmurales (18 casos) había presentado una evolución "sin tiempo". Esta distribución estuvo invertida en los subendocárdicos (3 casos "con tiempo"), pero el grupo es sumamente pequeño para establecer diferencias en este sentido. Once pacientes presentaron además fibrosis miocárdica secuelar en otras zonas, siendo más frecuente este hallazgo en los pacientes "con tiempo" (70%) que en los "sin tiempo" (21%). En 7 necropsias se observó que el infarto agudo estaba asociado con ruptura cardíaca (interna y/o externa); esta complicación ocurrió en pacientes con edad significativamente mayor (74 años promedio), distribuyéndose 6 de los 7 casos en el grupo "sin tiempo" (Tabla 23).

La Tabla 24 correlaciona el cuadro clínico con el porcentaje de obstrucción de la estenosis responsable previa al infarto agudo. Puede observarse que en el grupo "sin tiempo" hay un predominio evidente (15/19, 79%) de placas ateroscleróticas que

Tabla 23  
Características de la población

	No	Edad (años)	Infarto previo	Ruptura cardíaca
Grupo "ST"	19	66,1 (45-88)	4 (21 %)	6 (31,5 %)
Grupo "CT"	10	65,3 (48-80)	7 (70 %)	1 (10,0 %)
Total	29	65,8 (45-88)	11 (37,9 %)	7 (24,1 %)



**Tabla 24**  
Lesiones coronarias según cuadro clínico previo al IAM

	Nº	Obstrucción previa en el vaso responsable	
		< 75 %	> 75 %
"Sin tiempo"	19	15	4
"Con tiempo"	10	3	7

previamente al infarto ocluían la luz arterial en menos del 75 % de la luz. Las Figuras 10 y 11 ejemplifican uno de estos casos.

En cambio, el grupo "con tiempo" sólo tuvo 3 casos de este tipo, y el 80 % reveló obstrucciones previas mayores del 75 % (Fig. 12).

En el 84 % de los casos, las obstrucciones previas menores del 75 % de la luz fueron del tipo "sin tiempo". La sensibilidad de la evolución "con tiempo" para detectar lesiones mayores del 75 % en el

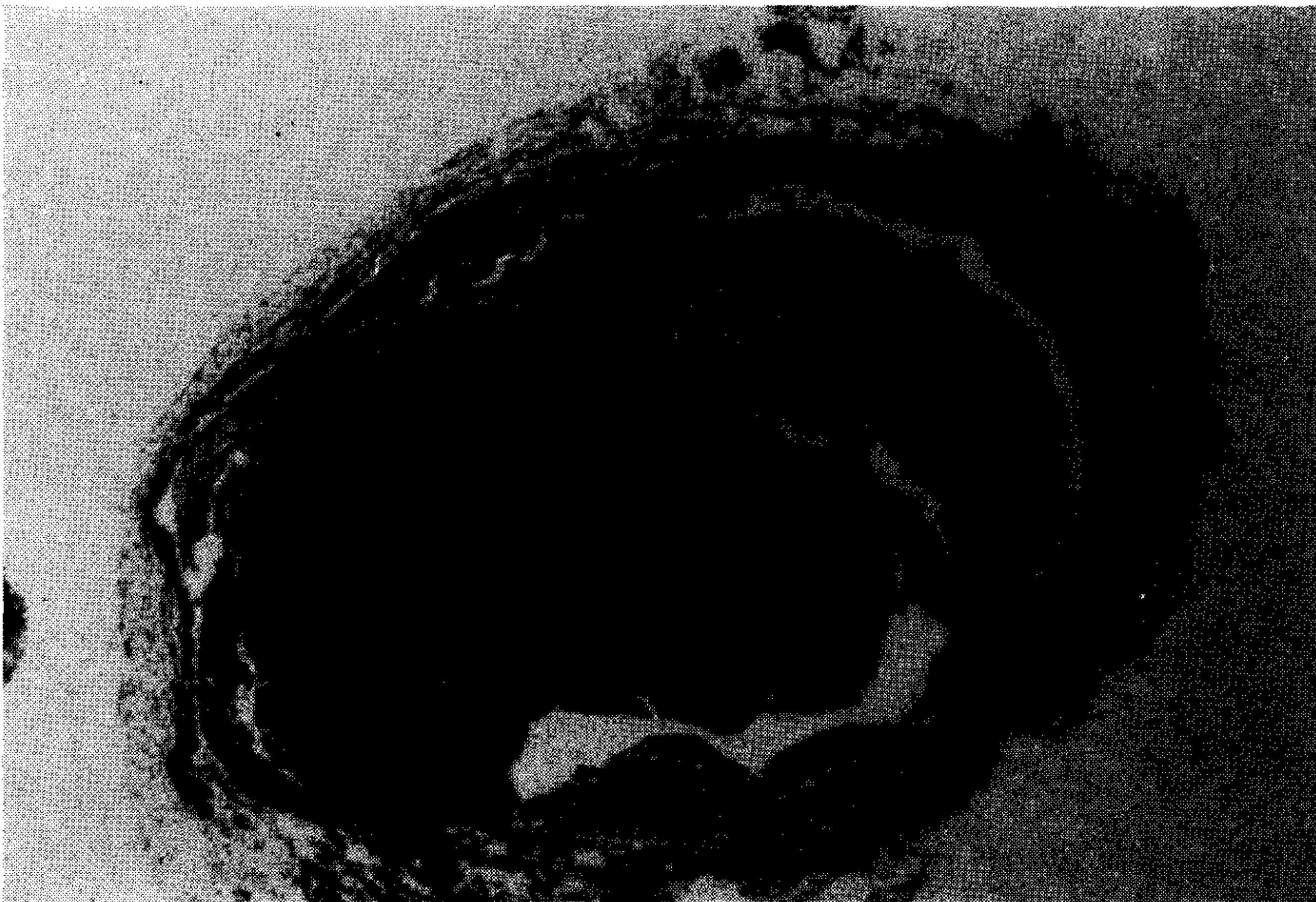


Fig. 10. Sección transversal de arteria coronaria derecha. Hemorragia intraplaca (HIP) que aumenta el tamaño del ateroma. Hay fracción del endotelio y un trombo reciente (T) que ocluye la luz.

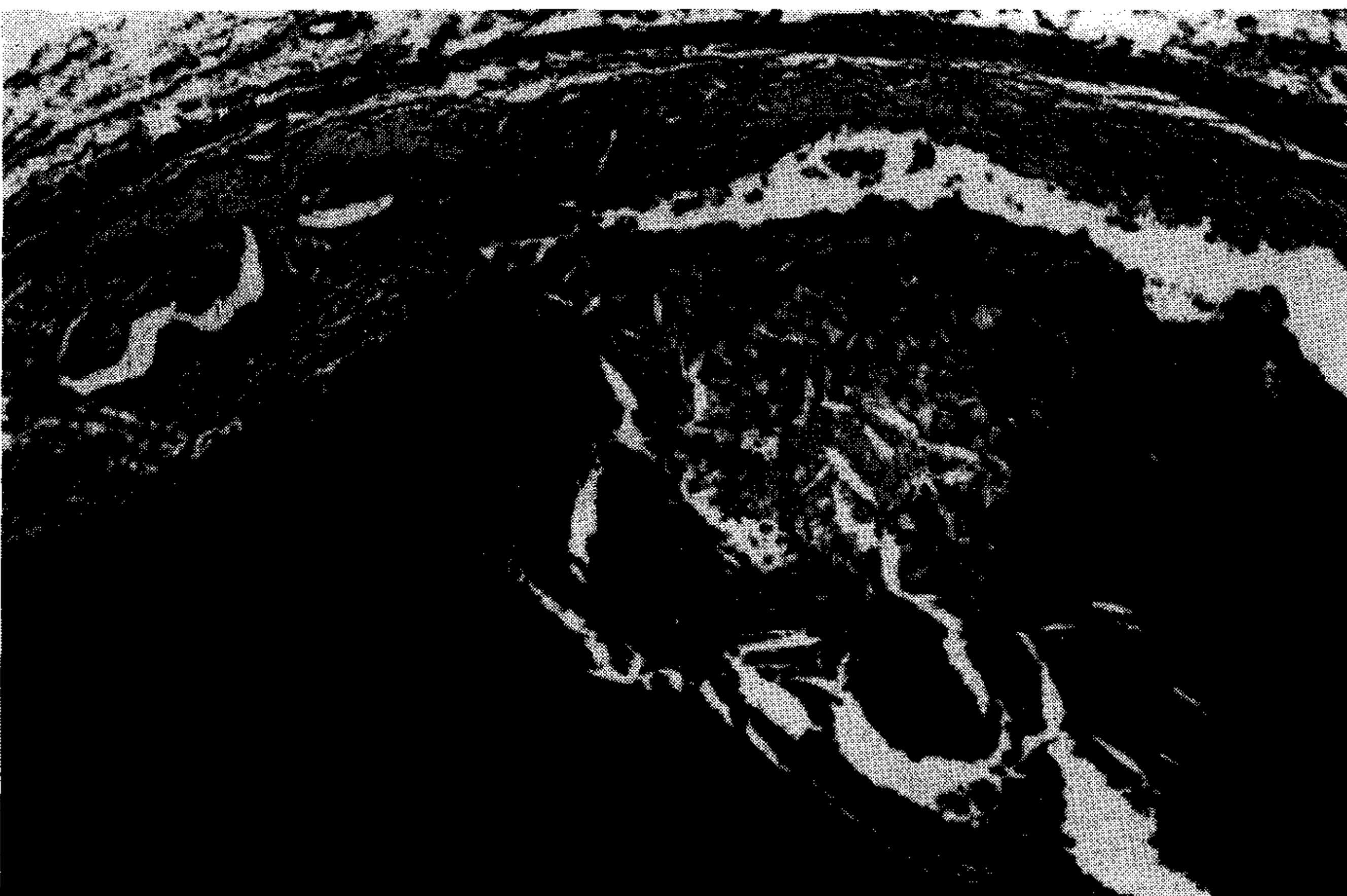


Fig. 11. Detalle a mayor aumento (25 x) de la microfotografía anterior. Hemorragia intraplaca que disgrega el núcleo ateromatoso.

vaso responsable fue menor (64%).

En el grupo "sin tiempo" la extensión de la enfermedad aterosclerótica en el árbol coronario tuvo una distribución muy homogénea, con una cantidad similar de pacientes que tenían lesiones de uno, dos o tres vasos (Tabla 25). El grupo "con tiempo" mostró, en cambio, predominio de casos con lesión de tres vasos (70%).

En 22 necropsias se observaron hemorragias intraplaca y correspondieron 15 al grupo "sin

**Tabla 25**  
Extensión de la enfermedad coronaria posIAM por obstrucción > 75 %

	Nº	Un vaso	Dos vasos	Tres vasos
"Sin tiempo"	19	6	7	6
"Con tiempo"	10	1	2	7
Total	29	7	9	13

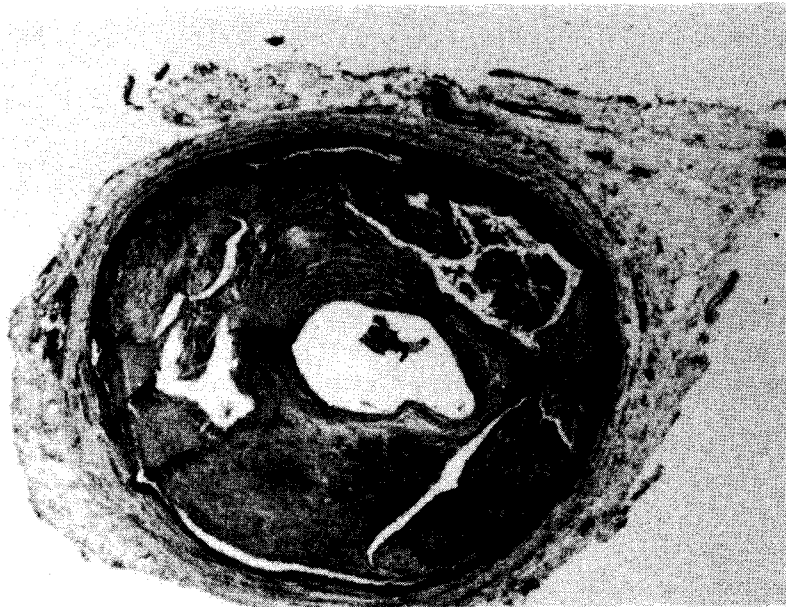


Fig. 12. Sección transversal de arteria coronaria descendente anterior. Oclusión mayor del 75% del área por placa fibrosa, con calcificaciones (Ca) y leve hemorragia intraplaca aguda (25 x).



Fig. 13. Sección transversal de coronaria derecha. Marcada hemorragia intraplaca (HIP) que determinó la reducción aguda de la luz. Vista panorámica.



tiempo" y 7 al "con tiempo". En más de la mitad de los casos (15) ocurrieron en pacientes con un solo vaso enfermo.

Las Figuras 13 y 14 muestran una hemorragia intraplaca severa que produjo rápido crecimiento de la lesión hasta ocluir el vaso.

La Tabla 26 muestra que se identificó un trombo coronario reciente en 21 casos (73%); 15 eran del grupo "sin tiempo" y 6 del "con tiempo". El primer grupo conformó pues un 79% y el segundo

Tabla 26

	Nº	Trombosis coronaria reciente	Hemorragia intraplaca aguda
Grupo "ST"	19	15 (79%)	15 (79%)
Grupo "CT"	10	6 (60%)	7 (70%)
Total	29	21 (73%)	22 (76%)

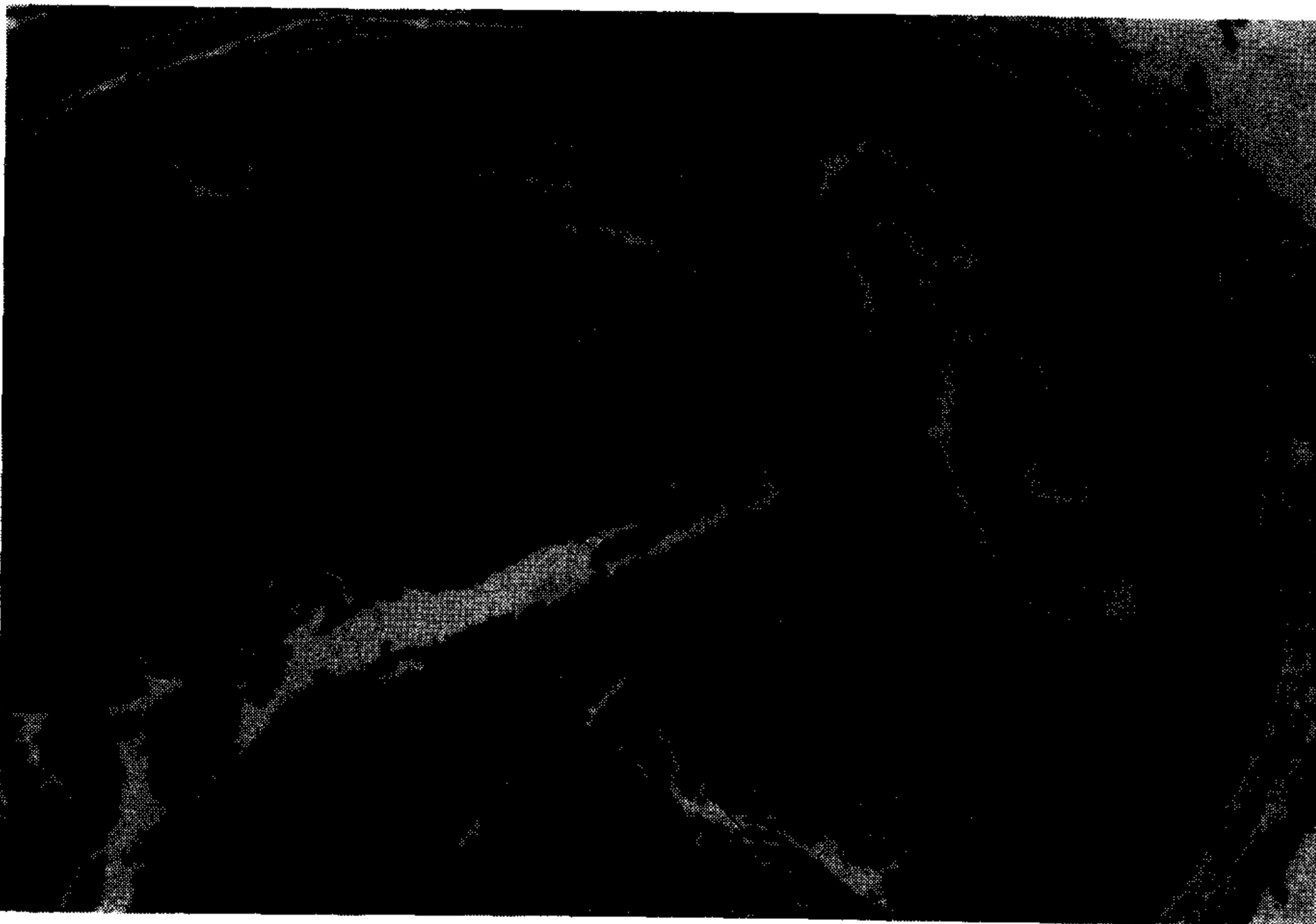


Fig. 14. Vista de la imagen anterior a mayor aumento. Se visualiza la disgregación del núcleo ateromatoso por la hemorragia intraplaca (HIP), cristales de colesterol y lipófagos incluidos en los elementos firmes de la sangre y fibrina (25 x).

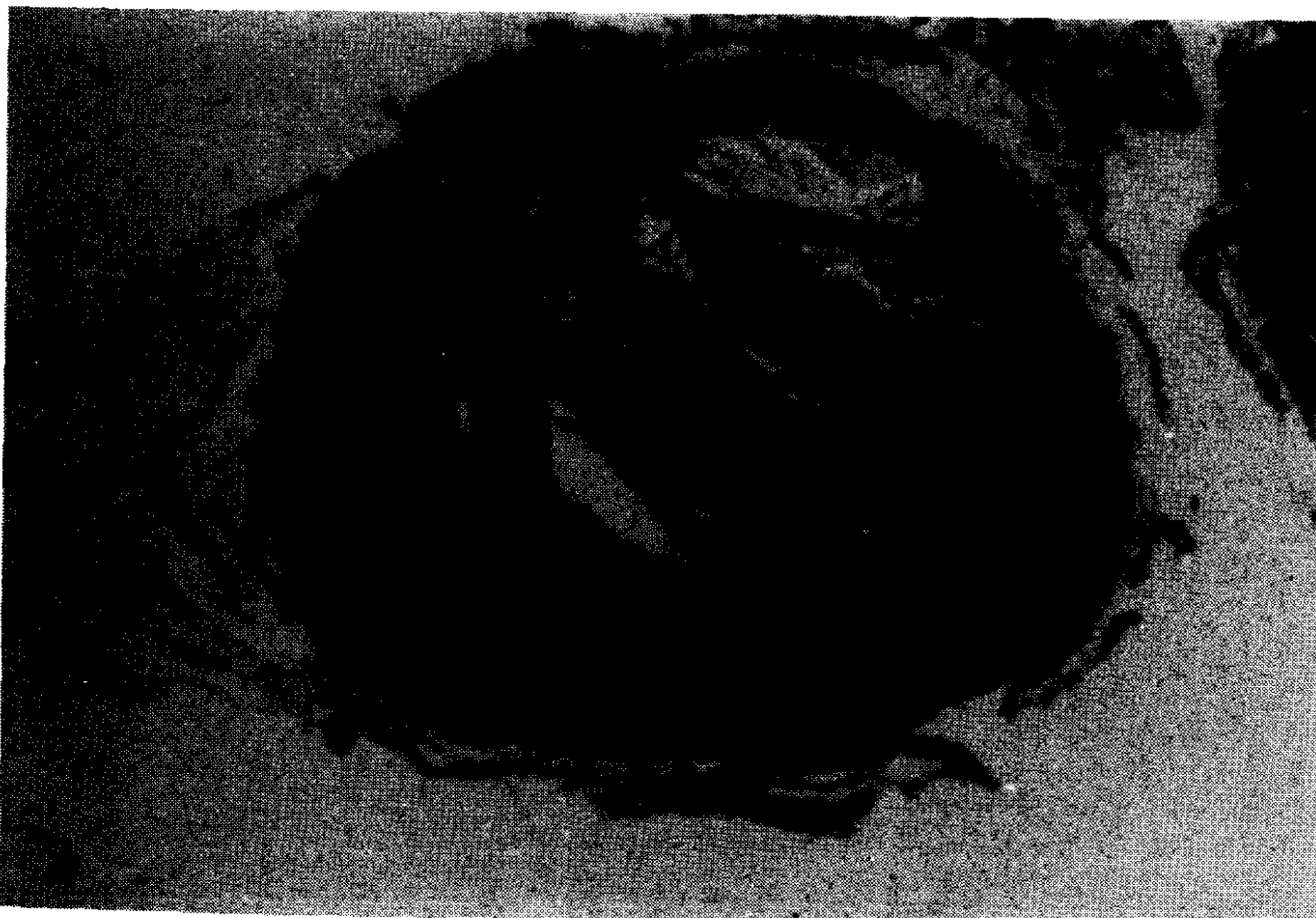


Fig. 15. Sección transversal de arteria descendente anterior. Aumento del espesor de la pared por placa fibrosa. Pequeño núcleo ateromatoso (NA) con depósito de calcio (Ca). El resto de la luz se halla ocupado por un trombo mural reciente (T). Paciente con sintomatología anginosa de más de un año antes del IAM.

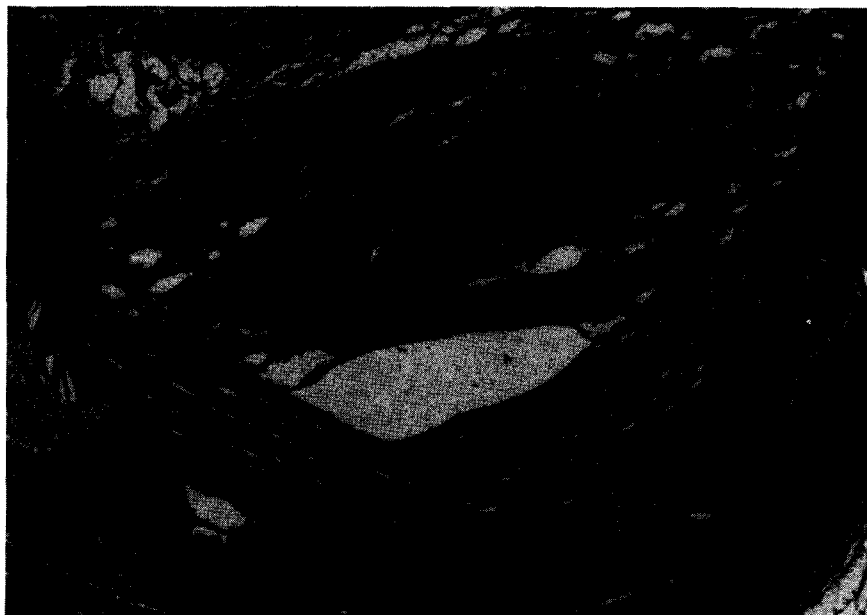


Fig. 16. Sección transversal de la arteria descendente anterior a mayor aumento (25 x).

un 60% de trombosis agudas. Un caso presentó trombosis reciente simultáneamente en dos vasos, y 3 casos evidenciaron más de un trombo reciente en el mismo vaso.

Las Figuras 15 y 16 muestran un trombo mural reciente que asienta sobre una placa avanzada responsable de una estenosis severa.

#### CONCLUSIONES

El antecedente clínico representado por la forma de evolución anterior al IAM resultó un buen predictor para estimar la significación de la obstrucción previa en la arteria responsable del evento. La patente anatomopatológica más frecuente en los pacientes que cursaron "sin tiempo" fue una placa aterosclerótica previa poco estenosante, que ocluyó la arteria por el agregado de un trombo agudo o de una hemorragia intraplaca. Los pacientes con sintomatología clínica antigua anterior al IAM mostraron con frecuencia una obstrucción aterosclerótica previa significativa.

Por último, deseamos destacar que la estimación *post-mortem* del grado de obstrucción coronaria que existía previamente al episodio trombótico agudo puede no ser totalmente exacta. En efecto, resulta imposible descartar que tras la efracción del endotelio, parte del contenido caseoso no se vierte en el torrente sanguíneo, disminuyendo el porcentaje relativo del componente "duro".

Sin embargo, ello no constituiría un sesgo metodológico, ya que su tratamiento da un error sis-

temático, y por lo tanto afectaría por igual a ambos grupos.

Concluiremos que aunque el porcentaje real pudiera variar en algo, conserva cualitativamente la relación hallada entre la placa "dura" o fibrosa (obstrucción previa mayor del 75%) y la presentación "con tiempo" por un lado, y la placa "blanda" y la característica clínica "sin tiempo".

#### DISCUSION DE LOS CINCO ESTUDIOS

En los estudios que acabamos de exponer se demuestra que luego de un IAM existen indicadores capaces de establecer un pronóstico confiable para el año siguiente de evolución.

Cinco métodos de valoración complementaria a través de gran cantidad de variables no hicieron en ese sentido un aporte tan significativo como la clínica. Casi toda la información pronóstica estuvo contenida en datos clínicos recogidos durante la internación en la Unidad Coronaria, o en antecedentes como la existencia de infarto previo o el pródromo de angina progresiva. Los pocos datos complementarios valiosos están referidos a la magnitud del compromiso contráctil, como la dilatación ventricular en el ecocardiograma o la fracción de eyección menor del 37% en el ventriculograma radioisotópico.

La utilidad de los métodos complementarios radicó sobre todo en certificar el pronóstico bueno cuando sus resultados arrojaron bajo riesgo isquémico, necrótico y eléctrico.



La incertidumbre se apropia del pronóstico de aquellos enfermos de riesgo bajo al alta del IAM y que siguieron asintomáticos, pero terminaron en un reinfarcto o en la muerte. Desde el punto de vista asistencial constituyen un dilema, pues no habría modo de prevenir ese fin.

Los dos estudios cinecoronariográficos y el estudio anatomopatológico sugieren de manera bastante convincente —aunque aún por ratificar por parte de otros autores— que los eventos en la mayoría de esos pacientes en realidad no podrían haber sido previstos, porque derivan de la complicación de una placa anatomopatológicamente precoz y hemodinámicamente no significativa.

Quizás la medicina del futuro desentrañe los mecanismos primarios que desembocan en la complicación aguda de la placa, cuándo ocurrirán y de qué manera podrán prevenirse. Por ahora, creemos que avanzamos algo en la interpretación fisiopatológica de los distintos cuadros clínicos y en los mecanismos patogénicos que intervienen en el crecimiento de la placa aterosclerótica.

Para ubicar el tema en su marco adecuado, comenzaremos por repasar conceptos conocidos sobre la génesis del ateroma y vincular su progresión a las manifestaciones clínicas de la cardiopatía isquémica. La progresión máxima —oclusión total— está casi siempre vinculada a la trombosis coronaria aguda; se discutirán estas complicaciones en el enfoque tradicional como interurrencia en una estenosis severa o crítica, pero también como posibilidad evolutiva de una placa con obstrucción leve o moderada. Esto también plantea —como veremos— una alternativa diferente para el crecimiento del ateroma a lo largo de los años.

Más adelante analizamos el traslado de la problemática de los eventos “sin tiempo” a la etapa preclínica de la enfermedad, y finalizamos la discusión con el examen pronóstico de los pacientes que han superado un IAM, justamente aquellos que dieron origen a esta serie de consideraciones.

Hemos dicho muchas veces que la enfermedad coronaria “no funciona como una única enfermedad”. Aun separando la miocardiopatía necrótica que se acerca mucho más a las miocardiopatías en general, los distintos cuadros de miocardio isquémico tendrían diferencias fisiopatológicas, en gran parte debidas a un sustrato anatomopatológico distinto en la placa aterosclerótica, que reconoce a las alteraciones del endotelio como un mediador frecuentemente necesario. Estos hechos, que se están comenzando a comprobar mediante la angioscopía coronaria, constituyen una discusión que nosotros consideramos iniciada hace quince

años, cuando se estableció una “Clasificación clínica de la angina de pecho”.

## EL CRECIMIENTO Y LA EVOLUCION “ESTABLE” DE LA PLACA ATEROSCLEROTICA

La etiopatogenia de la aterosclerosis constituye un proceso muy complejo, concibiéndose desde hace tiempo como hipótesis más probable la respuesta del endotelio arterial a una injuria (Virchow). La aterosclerosis es una enfermedad de las arterias coronarias epicárdicas (extramurales) que asienta en particular en los tramos proximales de dichos vasos.

La turbulencia y el aumento de la velocidad del flujo sanguíneo que existe normalmente en determinadas zonas del árbol arterial coronario representan factores mecánicos locales que vulneran el endotelio y terminan por alterar su función anti-trombótica. Las alteraciones de la dinámica sanguínea aparecen frecuentemente en zonas de curvas, cercanías de orificios de emergencias de ramas y bifurcaciones, lugares donde la pérdida del flujo laminar provoca impactación de las células sanguíneas en remolino contra el endotelio y una fuerza o estrés de fricción.

Esta alteración localizada de la mecánica vascular origina y termina por coexistir con otro fenómeno: la adherencia de las plaquetas a la superficie endotelial. Plaquetas y monocitos con las células endoteliales conforman un complejo biológicamente activo para producir el factor de crecimiento, sustancia que determina la migración de las células musculares lisas desde la media hacia la íntima, e individualiza uno de los estadios más precoces de la placa aterosclerótica: la hiperplasia de la íntima. Además de la migración hacia la íntima de células musculares lisas que atraviesan la membrana elástica interna, otras también proliferan por mitosis en ese lugar.

En la íntima comienza a aparecer colesterol, indispensable para la síntesis de las membranas celulares; el colesterol ingresa en forma pasiva y se deposita en las miocélulas, y cuando se saturan ocupa el intersticio.

Las células musculares lisas, además de proliferar, sintetizan fibras colágenas, y este tejido conectivo es una respuesta fisiológica reparadora. La íntima de la pared arterial es invadida por un foco de fibrosis, miocélulas proliferativas con acúmulo de colesterol, células espumosas y depósito lipídico en el intersticio. Este componente de la placa, que está cubierto por el endotelio, se denomina “capa fibrosa”.

Por debajo, con el tiempo se acumulan restos

necróticos celulares, cristales de colesterol y calcio formando el "núcleo ateromatoso". El crecimiento de la capa fibrosa y del núcleo ateromatoso da origen a la estenosis que en estadios avanzados obstruye el flujo de sangre al miocardio.

La predisposición de ciertos segmentos arteriales para iniciar estas modificaciones puede entenderse como un fenómeno biológico habitual de las personas sanas o normales, ya desde la segunda o tercera década de la vida, y no implica necesariamente el concepto de enfermedad. Como otros trastornos orgánicos o funcionales por desgaste, estas lesiones tempranas no ocasionan repercusión actual, y el proceso puede quedar para siempre detenido en esos estadios.

Es difícil decir cuándo estos cambios dejan de ser un proceso biológico de desgaste y comienzan a comportarse bajo cánones patológicos, y no estamos muy seguros de que ello ocurra siempre mucho antes de que se observen las manifestaciones clínicas.

La placa precoz o lesión aterosclerótica temprana sería un fenómeno común. Entre una gran masa de población con estas alteraciones iniciales de la pared arterial, algunos sujetos aproximadamente entre los 30 y los 40 años sufren una aceleración del crecimiento de la placa debido a la influencia aislada o combinada de los factores de riesgo coronario. La hipertensión, el exceso de tabaco y la concentración aumentada de colesterol en la sangre son hallazgos clínicos habituales y frecuentes en los adultos jóvenes que desarrollan aterosclerosis coronaria. Si se descartan las etiologías no ateroscleróticas, cuanto menor es la edad con que aparece la cardiopatía isquémica, mayor es la asociación

con los factores de riesgo, y prácticamente casi todos los enfermos coronarios menores de 35-40 años los poseen en abundancia. En una serie de 94 pacientes menores de 36 años con infarto de miocardio, los factores de riesgo fueron muy abundantes, y la mayor frecuencia correspondió en orden descendente al tabaquismo, historia familiar de coronariopatía, dislipidemia, hipertensión y diabetes.<sup>13</sup>

En grupos de mayor edad el antecedente familiar pierde relevancia, y en los jóvenes con historia genética positiva, se comprueba no pocas veces que consultan aproximadamente a la misma edad en que algún familiar sufrió muerte súbita o un evento cardíaco.

Estos pacientes con factores de riesgo o con fuerte predisposición genética pasan más rápidamente del estadio de placa precoz al de placa avanzada. El crecimiento de la fibrosis y del núcleo ateromatoso protruye cada vez más en la luz vascular hasta que la instalación de un gradiente de presión transestenótico significativo reduce el flujo de sangre.

Es habitual que el proceso lento y paulatino de estenosis no tenga manifestaciones clínicas desde el comienzo, porque la irrigación insuficiente del miocardio pone en marcha la autorregulación local de las arteriolas intramiocárdicas y subendocárdicas, que mediante la vasodilatación reducen la resistencia distal y compensan el flujo nutritivo en las zonas comprometidas. Un apremio como el esfuerzo físico puede desenmascarar la isquemia, pero esto no es rutinario en la etapa preclínica de la enfermedad, pues si bien la magnitud de la estenosis influye en la reducción del flujo, también

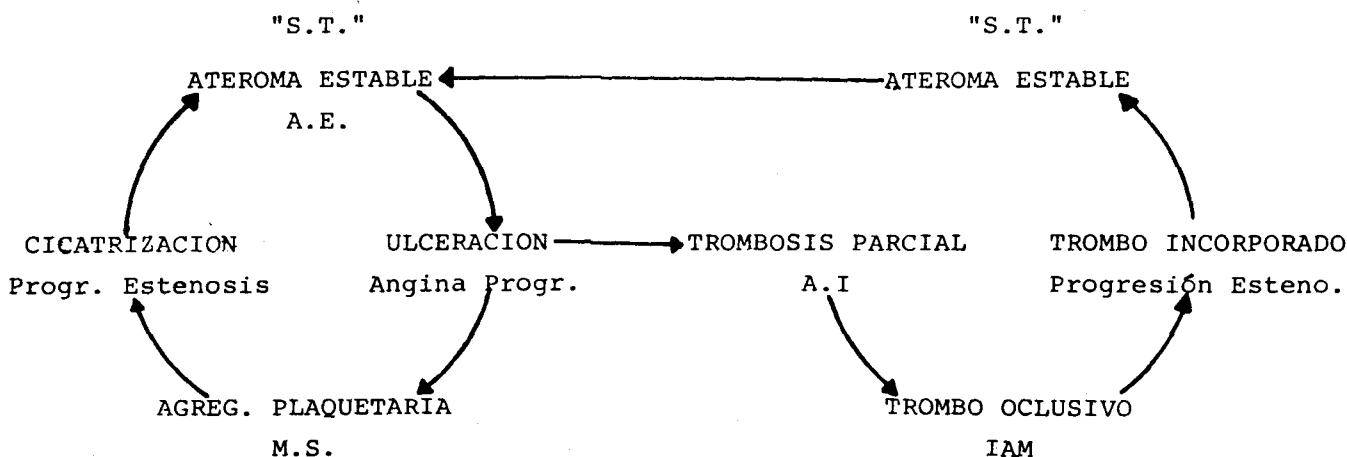


Fig. 17. Esquema evolutivo de la placa de ateroma, según Forrester<sup>25</sup>. Tanto en la progresión como en el accidente agudo, intervendría la patología del endotelio y trastornos hemáticos.



puede intervenir la circulación colateral para aumentar en forma indirecta pero efectiva la reserva coronaria. Coincidentemente, la reserva coronaria en general es mejor cuando hay sólo un vaso coronario afectado de manera significativa, y ésta sería la situación más frecuente en los adultos jóvenes en la etapa preclínica. Luego de cierto tiempo, la enfermedad puede manifestarse como angina de pecho o evidenciarse funcionalmente bajo cualquier método de apremio.

En ausencia de los factores de riesgo existe una modalidad evolutiva más lenta y justifica la presencia clínica de la enfermedad a edades más avanzadas. La observación clínica nos enseña que en estos casos predomina la distribución de lesiones en dos o en los tres troncos coronarios, y también es más común la existencia de varias lesiones en un mismo vaso. Es lógico suponer que el ritmo de crecimiento retrasado de la placa dé tiempo para que otras aparezcan y se desarrollen.

En algunos pacientes la enfermedad comienza sin sobresaltos y continúa estable. En ellos, el inicio de los síntomas suele estar perdido en la historia pasada y permanecer vago, impreciso y difícil de identificar. Suele ser así porque la angina inicial perturbó poco la actividad habitual y el paciente tardó en concederle atención por su carácter ocasional, tolerable y por presentarse con esfuerzos desusados. Este cuadro se reconoce como angina de reciente comienzo sin pérdida de la capacidad funcional y sin infarto previo. Es lógico aceptar que así debutan quienes poco a poco llegaron a comprometer la reserva coronaria con una placa avanzada.

Por el contrario, otros individuos poseen un comienzo clínico muy florido, evidenciando compromiso isquémico severo del miocardio en un curso evolutivo acelerado, o directamente mediante un infarto agudo, sin que nada hiciera sospechar el evento hasta entonces.

Si el crecimiento lento de la obstrucción coronaria conduce inexorablemente a la isquemia miocárdica, las únicas razones fisiopatológicas de su inexpresividad son la compensación por la circulación colateral o las causas invocadas para justificar la isquemia silenciosa. Esto podría justificar algunos casos, pero no todos. Por lo tanto, si las trombosis agudas asientan casi siempre en estenosis severas,<sup>11, 15</sup> ¿por qué es común que tantos individuos arriben al infarto agudo sin manifestar antes angina de pecho o, incluso, con pruebas de esfuerzo negativas? Una vía para la respuesta es explorar el ritmo de progresión de la enfermedad aterosclerótica.

## ¿QUE SABEMOS SOBRE LA PROGRESION DE LA ENFERMEDAD?

Una vez que la cardiopatía isquémica se evidenció clínicamente y alcanzó el compromiso de por lo menos dos arterias, la observación durante cinco años mostró que, cuando hay progresión de la enfermedad, en el 62% de los casos se debe al crecimiento de lesiones previas y el 23% representa lesiones nuevas en arterias enfermas. La progresión de la enfermedad ocurre más frecuentemente en los segmentos proximales, luego en los medios y menos frecuentemente en los distales.<sup>14</sup> En períodos más largos de seguimiento, como el de Bourassa y colaboradores,<sup>16</sup> que llega hasta 12 años, también se observa que la progresión de estenosis preexistentes es más frecuente que la aparición de otras nuevas. En este trabajo, el ritmo de progresión en arterias no operadas fue del 6% en el primer año, del 31% entre 5 y 7 años y del 47% a los 10 y 12 años. Pareciera que la progresión futura de la enfermedad está relacionada con la severidad actual de las estenosis, y las que tendrían mayor probabilidad de crecer serían las que obstruyen la luz en más del 90%.

Estos resultados informan sobre la tasa de progresión al cabo de un período, pero pocas conclusiones pueden ser extraídas acerca de los mecanismos patogénicos o de las implicancias clínicas. Una demostración divergente afirma que las placas menos severas son las que más progresan, vinculándose este hecho a la interurrencia de episodios de inestabilidad clínica.<sup>17</sup> Haft y Bachik<sup>18</sup> informaron que en sujetos anginosos con cinecoronariografía normal era infrecuente la progresión hacia lesiones significativas en cuatro años de observación; en cambio, los pacientes con angina de pecho con lesiones leves, iguales o menores del 20% de la luz, tuvieron una progresión similar a la de quienes poseían lesiones significativas. Resultaron también muy ilustrativos los trabajos de Moise y colaboradores, quienes constataron que la progresión en la magnitud de la obstrucción coronaria estaba vinculada al padecimiento de una angina inestable.<sup>19, 20</sup> Conviene, pues, examinar también la forma rápida de progresión a través de las complicaciones de la placa aterosclerótica.

## PROGRESION Y OBSTRUCCION CORONARIA POR COMPLICACIONES DE LA PLACA

Estas complicaciones son la ulceración, la hemorragia dentro de la placa y la trombosis. La ulceración puede ser un proceso predominantemente de la superficie endotelial o afectar las capas más profundas, en cuyo caso se trata de una rotura de la placa, con o sin vuelco de material ateromatoso

a la luz del vaso.

Si muchas son las dificultades para conocer los vínculos de las complicaciones con cada uno de los cuadros clínicos, muchas más existen para precisar cuál o cuáles son los mecanismos que desencadenan la inestabilidad de una placa.

El depósito de colesterol y, más adelante, la calcificación, predisponen a la fractura de la placa. La dinámica de la vasomoción normal, así como las fuerzas originadas en la distensión vascular pasiva del flujo pulsátil, o de la hipertensión arterial, pueden originar grandes fracturas o pequeñas fisuras, particularmente en los bordes (zona de transición con la pared vascular normal).

La erosión de la superficie con pérdida de un área de células endoteliales privaría también al vaso —específicamente al segmento comprometido— del factor de relajación y de prostaciclina,<sup>21</sup> producidos en aquellas células y necesario para el equilibrio del tono vascular. El tono arterial coronario así patológicamente exacerbado, puede generar distintos cuadros clínicos (angina de Prinzmetal, “anginas primarias”, anginas inestables y de reposo, anginas de precalentamiento matinal y de umbral variable que anteceden a cuadros más severos, reestenosis posangioplastias), producir una fractura de placa con formación de un trombo oclusivo (cualquiera de los cuadros antes mencionados que termina en IAM), o aparecer o persistir después de esta última complicación (angina posIAM).

La fisura o fractura también podría iniciarse desde la luz arterial, a modo de disección de los bordes que disgrega y separa los componentes de la placa, dando origen a una hemorragia intimal con o sin trombosis oclusiva. Menos probable sería el origen de la fractura o disgregación por una disección desde adentro de la pared hacia la luz por rotura de los vasa vasorum, debido a que la presión en el interior del vaso es mayor e impediría el avance de la sangre desde aquéllos. Sin embargo, este mecanismo bien podría provocar pequeñas hemorragias,<sup>22</sup> que en individuos con estenosis críticas puede ser el último factor determinante de la oclusión total.

La fisura o fractura de la placa es una complicación severa, porque potencialmente brinda las condiciones ideales para la rápida formación de un trombo oclusivo. Los estudios histopatológicos de pacientes con infarto agudo de miocardio o muerte súbita demuestran que en la gran mayoría de los casos la trombosis coronaria coincide con ulceraciones o fisuras en la placa.<sup>8,9</sup> Cuando no es posible demostrarla, es que los cortes transversales del vaso no englobaron el fenómeno, o real-

mente la trombosis tuvo otra patogenia.

Si bien es cierto que, al examinar corazones de pacientes fallecidos por IAM, las fisuras y trombosis son prácticamente constantes<sup>11</sup> cuando la estenosis es muy severa (más del 95%), y son muy frecuentes entre 70% y 95% de estenosis, un número más reducido de casos iniciaría el proceso de trombosis sin erosión del endotelio, por causas fundamentalmente hemodinámicas y reológicas. La caída muy grave de presión que ocurre en las estenosis muy severas reduce la velocidad del flujo sanguíneo en forma crítica, de manera que en el tramo inmediatamente distal se generan corrientes de turbulencia donde las plaquetas —células sanguíneas más pequeñas— son empujadas por los glóbulos rojos hacia la periferia de la corriente de avance de la sangre, y se adhieren al endotelio para agregarse luego entre sí y formar con el agregado de fibrina un trombo. Un fenómeno muy similar, sin que haya ninguna evidencia de que se altere primariamente el endotelio, ocurre en el segmento proximal de las arterias operadas con puente aorto-coronario: tanto segmentos con algún grado de estenosis como los considerados normales tienen rápida progresión y alta incidencia de oclusión total.

La hemorragia subintimal puede ocasionar rápido crecimiento del volumen de la placa, y abombamiento de la capa fibrosa hacia el interior del vaso. La posibilidad de oclusión total o subtotal por este mecanismo depende de la relación proporcional entre la magnitud de la hemorragia y el porcentaje de estenosis preexistente.

#### VIAS ALTERNATIVAS PARA EL CICLO DE CRECIMIENTO DE LA PLACA

Cabe considerar como dos aspectos separados el crecimiento de la placa (en el concepto etiopatogénico) y lo que en términos globales es el crecimiento de la obstrucción. Esto último implica probables interurrencias agudas —hemorragia intraplaca o trombosis— que impulsan la progresión de la estenosis en forma muy rápida (pocos días, horas o minutos).

No existen dudas de que la placa avanzada, a partir del momento en que comienza a ser objeto de complicaciones, posee mecanismos adicionales de crecimiento que le imprimen un ritmo más acelerado. La progresión por este mecanismo puede deducirse si existen eventos agudos, pero no puede descartarse en el curso estable de una angina de pecho o aun durante una evolución asintomática, no sólo debido a que existen trombos oclusivos con infartos silenciosos o sin infarto de miocardio,<sup>23</sup> sino también por la posibilidad de



que las complicaciones de la placa sean leves. En efecto, ¿por qué suponer que las fracturas o erosiones terminan siempre en una trombosis severa? ¿No será posible que durante la evolución de una placa ocurrieran periódicamente complicaciones menores, ulceraciones endoteliales sin mayor consecuencia que su reparación cicatrizal, pequeños trombos murales luego incorporados, o pequeñas hemorragias subintimales? El hecho de que ningún paciente con angina estable haya presentado erosión del endotelio durante la observación coronariográfica<sup>6, 24</sup> no descarta esta posibilidad, pues el número de observaciones hasta el presente es escaso y la misma índole del mecanismo planteado supone un proceso accidental y asintomático.

Hemos estado siempre inclinados a pensar que las complicaciones aparecen en las placas avanzadas, en general cuando la estenosis ya es "significativa", y mejor aún cuando es "crítica". Esto es así porque las estenosis severas conjugan condiciones propicias para la trombogénesis local. Como ya vimos, el enlentecimiento del flujo favorece la adherencia plaquetaria a la pared vascular, y por otro lado las tensiones internas del material acumulado en el interior de la placa generan fracturas con mayor facilidad.

Sin embargo, no podemos dejar de considerar la posibilidad de que también ocurran complicaciones durante la evolución de una placa menos estenótica. Es novedoso plantear que grados menores de estenosis posean una incidencia de complicaciones

menores y que, además, sean más "benignas" (menor repercusión anatomopatológica y clínica). Hay fundamentos para suponer que dicha "benignidad" se basa en que la menor incidencia de calcificación y/o el menor volumen del núcleo ateromatoso produciría sólo fisuramiento de escasa monta y una vez producida la ulceración del endotelio, las condiciones hemodinámicas sobre una estenosis muy poco o poco significativa no son favorables para la instalación de un trombo estable, pues no hay un gradiente transtenótico que enlentezca el flujo.

El proceso de coagulación que se inicia con la adhesión de las plaquetas a la superficie del vaso tendría las mayores posibilidades orientadas a la formación de un trombo intermitente, o solamente mural, o sólo plaquetario, que puede desaparecer por lisis debido a los factores antitrombóticos de la sangre y a la ausencia de enlentecimiento del flujo. Si la lisis es parcial, láminas de trombos murales podrían superponerse e incrementar "de a pequeños saltos" la magnitud de la obstrucción; si la lisis es total o no hay trombosis, la reparación fibrosa de la ulceración endotelial produciría el mismo resultado.

La posibilidad de que ocurran complicaciones durante la evolución de una placa precoz tiene implicancias en la comprensión fisiopatológica, en la interpretación de la etapa preclínica que termina con una presentación aguda, y probablemente también en las decisiones terapéuticas.

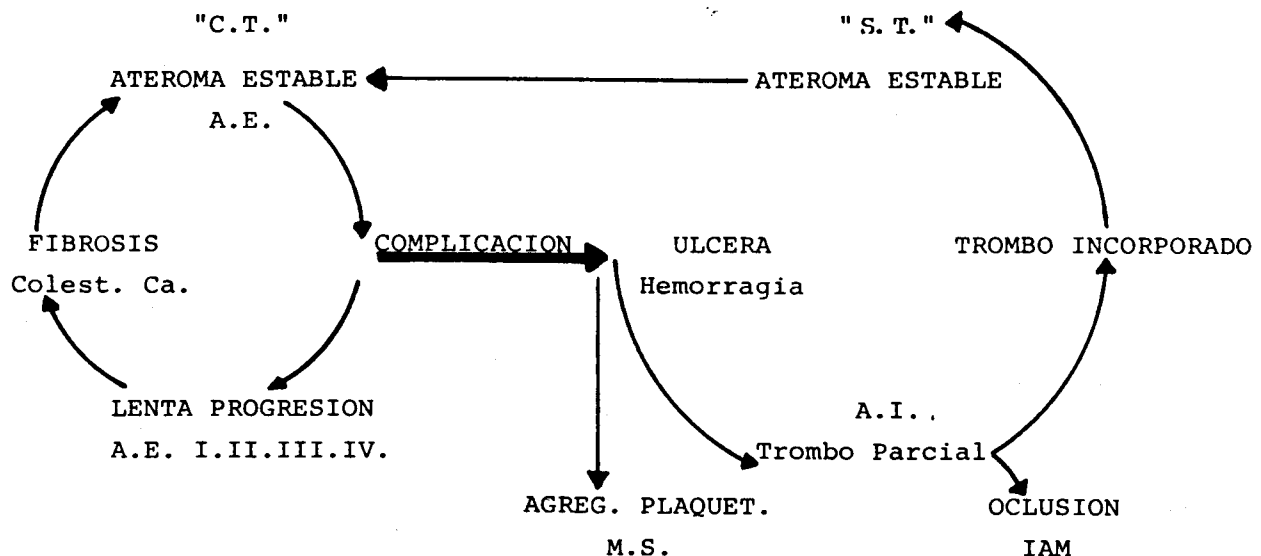


Fig. 18. Esquema de acuerdo a nuestra interpretación patogénica. La "complicación" de la placa actuaría muy frecuentemente como factor "acelerador" del proceso. La evolución "estable" estaría condicionada por la lenta progresión en la génesis natural de la placa.

De este modo, las complicaciones "benignas" podrían tener un rol en el crecimiento lento de la placa desde estadios tempranos. La estenosis coronaria sería el resultado del desarrollo progresivo del núcleo ateromatoso y de la fibrosis en conjunción con sucesivos procesos de reparación fibrosa de pequeñas ulceraciones o incorporaciones de trombos murales o hemorragias subintimales.

Esta modalidad de crecimiento lento no responde al concepto de progresión de la placa "estable" por engrosamiento de las estructuras internas que le dieron origen. La Figura 17 esquematiza el concepto de Forrester,<sup>25</sup> consistente en un ciclo continuo de estabilidad clínica interrumpido por episodios agudos de inestabilidad y basado exclusivamente en el avance por accidentes del endotelio. La diferencia fundamental entre una placa estable y otra inestable es que la primera posee la capa de endotelio indemne, en tanto que en la segunda el endotelio está alterado y presenta soluciones de continuidad. La Figura 18 muestra nuestra interpretación del ciclo de crecimiento de la estenosis coronaria, que compatibiliza los mecanismos de progresión lenta y crecimiento "a saltos" por accidente endotelial.

La incorporación de trombos murales en la placa para aumentar el grado de estenosis ha sido reconsiderada por Falk<sup>11</sup> y deseamos enfatizar que esa modalidad de crecimiento puede fundarse en períodos de "estabilidad" alternando con episodios de "inestabilidad" de la placa.

#### PLACAS NO SIGNIFICATIVAS RESPONSABLES DE UN IAM INESPERADO COMPROBADAS EN AUTOPSIAS

Algunas complicaciones de las placas precoces serían más graves y terminarían en la oclusión total del vaso. No estamos en condiciones de establecer un paralelismo de límites precisos entre el concepto anatomopatológico de placa precoz-avanzada y el concepto hemodinámico-angiográfico de estenosis no significativa-significativa, pero lo que queremos decir es que la fisura y la trombosis oclusiva también pueden sobrevenir en una placa que aún no ha crecido lo suficiente para obstaculizar el flujo de sangre y ocasionar síntomas. El resultado es la oclusión aguda de un vaso hasta entonces muy poco enfermo y el cuadro clínico es la presentación inesperada de un infarto agudo de miocardio o la muerte súbita, sin estado previo de patología clínica ni posibilidades de revelar la enfermedad por ningún método.

Después de la interrupción de la circulación coronaria, la precocidad y la magnitud de la trombolisis, junto a las características de mayor o menor

fijeza del trombo, determinarían la reapertura del vaso o aun la regresión a niveles no significativos de estenosis.

Por ese mecanismo de progresión se acortan rápidamente las etapas de la enfermedad y aparecen signos graves de isquemia o de necrosis miocárdica, en medio de un curso asintomático.

Wissler y Vesselinovitch<sup>26</sup> llamaron la atención sobre el peligro de ciertas placas por la predisposición a la ruptura de su capa fibrosa: son placas excéntricas, relativamente pequeñas, con núcleo muy rico en lípidos y capas fibrosas muy gruesas, que demostraron no ser detectables en la angiografía. Cuestionan si no es más importante la cantidad relativa de los componentes que el volumen de la placa para desencadenar un evento clínico.

Muchos estudios anatomopatológicos coinciden en que los trombos oclusivos del IAM asientan sobre estenosis coronarias significativas.<sup>11, 27, 28</sup> Nuestros resultados necrópsicos no son concordantes, ya que 18 de 29 casos (62%) poseían una estenosis preexistente al IAM no significativa. En dos series que estudian la fractura de la placa en el evento fatal, ese porcentaje fue del 20%<sup>27</sup> y del 38%<sup>11</sup>. La diferencia con estos dos últimos trabajos podría residir en que sus autores no restaron el porcentaje correspondiente a la hemorragia intraplaca. Adelantamos que nuestra serie es consecutiva (no está sesgada por la búsqueda particular de casos "sin tiempo") y no tiene aún un número comparable de casos.

Lo cierto es que la caracterización "sin tiempo" del período previo al IAM tuvo una capacidad predictiva cercana al 80% para identificar la complicación severa de la estenosis no significativa. El prolongado período silencioso que antecede al evento agudo se correspondería con una placa precoz que no compromete la reserva coronaria. Por el contrario, la mayoría de los infartos precedidos por un año o más de angina estable (enfermos que habían tenido tiempo para manifestar la cardiopatía isquémica y valorar su riesgo futuro) poseían una lesión preexistente mayor del 75% de la luz del vaso responsable.

En el IAM "sin tiempo" fue más frecuente hallar corazones con un árbol coronario comparativamente menos enfermo. Cuando el evento estuvo precedido por angina de pecho estable predominó la enfermedad de tres vasos, mientras que en los que llegaron asintomáticos la afectación de uno, dos o tres vasos fue homogénea. Vale destacar que en esta diferencia no intervino la edad de los pacientes, que fue similar en ambos grupos.

Para Falk, la hemorragia intimal aislada usualmente no causa deterioro agudo apreciable de la



luz, y en su serie no halló ninguna hemorragia intimal oclusiva. En nuestro registro existen 22 casos de hemorragia, de las cuales 15 ocurrieron dentro de una placa precoz coronaria; fue el único hallazgo oclusivo reciente en 9 casos.

Como resumen del conocimiento actual, el mismo autor dice que en la coronariopatía aterosclerótica fatal la trombosis prácticamente no existe si no hay: 1) una lesión intimal subyacente, y 2) una placa con severa estenosis. Nuestra observación difiere, ya que el infarto fatal con estenosis menor del 75% y trombosis oclusiva no sólo existió sino que alcanzó una prevalencia llamativa. Estos pacientes no necesitaron una estenosis severa para generar trombosis cuando fracturaron la placa, y en ellos funcionó la hipótesis de que podrían ser identificados clínicamente.

Falk observó que si la estenosis es menor del 75% de la luz, la ruptura de la placa causará hemorragia intimal sin trombosis significativa, y si la obstrucción es mayor, el trombo tiene una frecuencia progresivamente más elevada. Haciendo la salvedad de que nuestro trabajo no divide la población por porcentaje de estenosis, sino por el carácter de "con y sin tiempo", nosotros hallamos una distribución bastante pareja de hemorragia entre el grupo "sin tiempo" (79%) y el grupo "con tiempo" (70%), así como de trombosis recientes (79% y 60%, respectivamente).

Cabe estar prevenido contra la tentación de asignar la complicación de la placa precoz exclusivamente a la edad de los adultos jóvenes. De hecho, el crecimiento anticipado de la aterosclerosis en jóvenes con carga genética o con abundancia de factores de riesgo puede terminar pronto en una trombosis aguda complicando una placa no significativa, pero esta población es minoritaria. Adultos mayores o aun ancianos pueden transcurrir toda su vida con placas insignificantes hasta que, por motivos aún desconocidos, se produce el infarto agudo por oclusión total de una arteria coronaria hasta entonces muy poco enferma. Sometidos al análisis clínico, estos sujetos serían más sospechosos de una coronariopatía severa o de múltiples vasos; sin embargo, el examen anatomopatológico demuestra que tenían poca aterosclerosis coronaria hasta el día antes del evento agudo.

En el infarto agudo de miocardio, así como existen corazones demasiado sanos para morir, porque la necrosis es pequeña pero se complica con bloqueo AV completo o con fibrilación ventricular, del mismo modo también existen arterias demasiado "sanas" para ocluirse.

Los resultados de nuestro estudio anatomopatológico, obtenidos en un número limitado de casos,

sugieren que las complicaciones de la placa aterosclerótica a menudo ocurren independientemente de la magnitud de la obstrucción coronaria y del número de vasos enfermos.

#### CINECORONARIOGRAFIA POSIAM. RELACION DEL GRADO DE ESTENOSIS REMANENTE CON LA ANTIGÜEDAD DE LOS SINTOMAS CLINICOS

La oclusión coronaria total responsable del IAM a veces involuciona en forma espontánea y permite nuevamente el flujo sanguíneo por esa arteria.

No es extraño hallar en la cinecoronariografía que el vaso relacionado con un infarto ocurrido tiempo atrás está permeable. Ello podría vincularse al espasmo coronario como causa transitoria de la oclusión total, a la lisis espontánea parcial o total del trombo, o a la recanalización lenta que puede desarrollarse después de la organización del trombo. El flujo anterógrado también se puede restablecer mediante circulación colateral homocoronaria, pero no se trata de una reapertura de la lesión. Muchos trabajos reportaron que la terapia fibrinolítica en las primeras horas del IAM logra reperfundir el vaso ocluido.

El Cuadro 1 enumera las causas que pueden restablecer el flujo anterógrado a través de una lesión coronaria que se obstruyó totalmente.

El espasmo coronario tiene un rol indiscutible entre los mecanismos que producen el IAM<sup>12, 29, 30</sup> y algunas arterias ocluidas se abren con la infusión de NG antes de administrar estreptoquinasa.<sup>7, 31, 32</sup> Sin entrar a discutir si el espasmo es causa primaria del infarto,<sup>29, 33, 34</sup> o si es secundario a una complicación de la placa, lo cierto es que la mayoría de los IAM se vinculan a un trombo oclusivo reciente.<sup>9, 10</sup>

Tal incidencia oscila entre 45% y 97,5%<sup>10, 30, 35</sup> y parecería que el tiempo entre el inicio del IAM y la muerte es determinante en la reducción de dicho porcentaje.<sup>10</sup> Como ya hemos mencionado, los

Cuadro 1  
Causas de la reapertura de un vaso ocluido después de un IAM

ESPONTANEA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oclusión transitoria por espasmo</li> <li>• Trombolisis endógena</li> <li>• Recanalización tardía por neoformación vascular</li> <li>• Organización y retracción de hemorragia intraplaca oclusiva</li> </ul>
INDUCIDA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombolisis por fibrinolíticos</li> <li>• Angioplastia transluminal</li> </ul>

factores antitrombóticos de la sangre actuarían eficazmente bajo ciertas condiciones ("trombo lábil", mayor proporción de fibrina en la composición, grado de activación del plasminógeno) y permitirían la recanalización progresiva del vaso hasta un máximo de apertura que está fundamentalmente limitado por el grado de estenosis previa de la placa fibrosa. La comparación de cinecoronariografías realizadas inmediatamente después de la infusión de estreptoquinasa con las obtenidas algunas semanas después también revela que el diámetro de la recanalización inducida puede aumentar aún más poco tiempo después.<sup>7, 36</sup>

Hemos referido ya que nuestro examen de necropsias muestra un número significativo de casos (62%) donde la estenosis previa sobre la que asienta el trombo (o la hemorragia intraplaca aguda) es menor del 75% de la luz. Este hallazgo es contrario a las comunicaciones que hallan la trombosis aguda mayoritariamente asentada sobre estenosis severas.<sup>11</sup> En nuestros estudios cinecoronariográficos, en 19 de 145 pacientes (13%), mediante fibrinólisis espontánea, y en 15 de 54 pacientes (28%), cuando administramos estreptoquinasa, encontramos una estenosis residual del vaso responsable menor del 70%.

Aparte se observa una tendencia muy coherente entre las tres maneras con que hemos estudiado el fenómeno: con el proceso trombolítico librado a su evolución espontánea y natural, en el paciente vivo, la cinecoronariografía muestra un pequeño porcentaje de casos con lesiones remanentes no significativas; este valor se duplicó al intervenir una sustancia fibrinolítica y, finalmente, la constatación necrótica (de metodología fiel para discriminar la estenosis fibrosa del trombo) muestra que son más de la mitad los que llegaron al IAM fatal con una placa no significativa. Obviamente las poblaciones de estos tres estudios no son las mismas, por lo que no puede establecerse una relación lineal, pero la tendencia es clara.

Empleando angiografía cuantitativa con magnificación de las lesiones coronarias, Brown y colaboradores<sup>7</sup> comunicaron que 21 de sus 32 pacientes sometidos a trombolisis por estreptoquinasa (66%) tenían estenosis previas que ocluían la arteria en menos del 60% de la luz, y sólo en el 15% éstas eran mayores del 70%. Estos autores enfatizaron que la mayoría de los segmentos arteriales estaban sólo leve o moderadamente enfermos de aterosclerosis antes de ser ocluidos totalmente en forma aguda. La cantidad de casos de estenosis menor del 70% por ellos comunicada (85% de sus pacientes) tiene la misma tendencia alta que nuestros resultados en la anatomía patológica (62%).

Es en el trabajo de este autor donde se menciona por primera vez en la literatura (año 1986) la vinculación entre el infarto de miocardio que ocurre en sujetos previamente asintomáticos con la documentación de estenosis previas no significativas. Brown y colaboradores mencionan el hecho clínico como respaldo de su trascendental comprobación angiográfica, pero no establecieron las correlaciones clínicas correspondientes. Sáenz y colaboradores<sup>37</sup> analizaron parámetros predictivos de reperfusión de arterias responsables de IAM por fibrinolíticos y hallaron que los pacientes con historia de angina de pecho tenían los menores índices de reperfusión.

El trabajo iniciado por nosotros en 1985 partió en cambio de la observación clínica de eventos "sin tiempo" y estableció la hipótesis prospectiva de su correlación con estenosis no significativas ocluidas súbitamente por una complicación, que resultó positiva al demostrarse que sólo los pacientes "sin tiempo" poseían lesiones remanentes menores del 70% en la arteria responsable, veinte días después del IAM.

En los sujetos asintomáticos o con angina sólo desde cinco días antes del IAM el porcentaje de casos con lesiones no significativas se elevó del 16% en la evolución espontánea al 37% al favorecer el fenómeno con la infusión fibrinolítica. La falta de significación hemodinámica de estas lesiones en la circulación coronaria determinó que no fueran identificables y que los pacientes evolucionaran de manera silenciosa todo el tiempo anterior a sufrir una complicación.

Es probable que la proporción de pacientes con caracterización clínica "sin tiempo" y oclusión trombótica de una placa no significativa sea mayor que el porcentaje mencionado debido a que el trombo puede no lisarse, o la lisis ser parcial. En efecto, hay trombos muy fijos difíciles de remover con estreptoquinasa (el vuelco de sustancia necrótica proveniente del núcleo ateromatoso otorgaría mayor consistencia y resistencia al trombo). Es probable que con drogas fibrinolíticas más eficaces (como el activador del plasminógeno), en etapas precoces y con períodos de infusión más prolongados,<sup>38</sup> el porcentaje de éxitos sea más elevado.

Los resultados de nuestras correlaciones cinecoronariográficas concuerdan con los hallazgos anatómopatológicos también en asignar menor compromiso aterosclerótico del árbol coronario a quienes sufren un IAM tras una evolución asintomática.

#### VARIABLES PREDICTORAS DE LA EVOLUCION POS-IAM

Discutiremos a continuación los resultados que



obtuvimos al aplicar datos clínicos y de exámenes complementarios con el fin de estratificar el riesgo luego del alta de un infarto agudo de miocardio. Las consideraciones emergentes fueron las que originaron la hipótesis general de este trabajo, cuando se examinaron a la luz de algunos interrogantes.

Hace mucho tiempo que el curso clínico posterior a un IAM concentra la atención médica.

Inicialmente, se centró la preocupación en cuantificar la necrosis, en prevenir la extensión del daño necrótico y en tratar los trastornos del ritmo y la insuficiencia cardíaca. Así aparecieron los índices de Peel y Killip,<sup>39, 40</sup> destinados a determinar el riesgo del paciente infartado al egreso de la Unidad Coronaria.

En nuestro Servicio de Cardiología nos hemos interesado en el pronóstico posinfarto hace ya algunos años, al seguir durante cinco años un grupo de 580 pacientes.<sup>41</sup> En ese estudio se comprobó que si el puntaje de Peel se confeccionaba no al ingreso a la Unidad Coronaria sino con todos los eventos ocurridos en la misma (Peel de permanencia), la mortalidad al primer año también era significativamente diferente en los distintos grupos (Peel I 4,9%; Peel II 8,5%; Peel III 15,3% y Peel IV 42,2%). Luego del año, los porcentajes se equiparaban alrededor del 4% por año.<sup>41</sup> En 1974, la mortalidad general del primer año fue del 11,2%, mientras que en el presente trabajo, trece años después, es del 5%, diferencia que coincide con el hallazgo de otros autores.

Ello podría explicarse porque la internación cada vez más precoz del IAM y el manejo más adecuado de sus complicaciones aumentaron el número de pacientes en las categorías de bajo riesgo. Otro factor que podría influir es el protocolo de nuestro estudio actual, que sólo incluyó pacientes menores de 65 años.

La incidencia de reinfarcto (reIAM) fue del 5%, similar a la de otras series.<sup>42-45</sup> El 36% de estos pacientes presentó angina de pecho antes del reIAM y, por otro lado, el 9% de los anginosos tuvo un nuevo infarto, en contraste con el 3% de los asintomáticos. Estos datos destacan que durante el año siguiente a un IAM la aparición de la angina de pecho es predictiva de reIAM.

Otra variable que mostró elevada incidencia de reIAM fue el infarto indeterminado. Este tipo de infarto, que es poco frecuente, tiene baja sensibilidad pero elevada especificidad para reIAM.

La angina de pecho fue el evento más prevalente durante el seguimiento (15%), aunque menos que lo hallado por otros autores que informaron cifras de alrededor del 40%.<sup>43, 47</sup> Durante la evolución, los anginosos tuvieron baja mortalidad pero

elevada incidencia de reIAM. Moss y colaboradores también hallaron que la angina de pecho era la variable más predictiva de un nuevo infarto.<sup>46</sup>

Por último, 21 pacientes presentaron insuficiencia cardíaca en la evolución, lo que se asoció a una mortalidad elevada (39%).

#### *Variables clínicas*

El *antecedente de infarto previo* fue un indicador definido de pronóstico desfavorable luego del infarto actual.<sup>42, 47, 50</sup> La incidencia de esta variable fue del 15%; quienes la presentaron tuvieron una elevada incidencia de muerte, insuficiencia cardíaca y eventos globales; eran sujetos con edad promedio superior a la del resto de la población. El VP positivo para eventos globales fue del 60%, y la ausencia de infarto previo arrojó un VP negativo para eventos globales del 74%. Los pacientes que presentaron *insuficiencia cardíaca* en la Unidad Coronaria (clases de Killip B y C) tuvieron una mortalidad alejada muy superior a la del resto de la población, en coincidencia con otros autores.<sup>51, 52</sup> La incidencia de eventos globales también fue significativamente mayor, lo que también ya fue informado.<sup>53</sup>

Cualquier grado de falla de bomba en la Unidad Coronaria incrementó 2,8 veces el riesgo de muerte al año, y 6,5 la incidencia de eventos en general.

Otra variable analizada fue la *localización del infarto*. Los infartos anteriores tuvieron una incidencia de eventos globales superior a la de los infartos inferiores, y con relación a la mortalidad, aquéllos tendieron a elevarla, aunque no en forma significativa.

En el reducido grupo de *infartos indeterminados* hubo elevada incidencia de reIAM. Se trata principalmente de infartos no transmurales que por oclusión coronaria incompleta, completa transitoria, o por presencia de circulación colateral, resultaron "incompletos", es decir, con un territorio isquémico susceptible de sufrir nuevas necrosis en la evolución.

Al analizar la influencia de los pródromos en la evolución, se comprobó que sólo la angina progresiva se relacionó en forma significativa con mayor mortalidad.

Esto podría explicarse porque los pacientes con angina progresiva tienen coronariopatía más extensa y también mayor incidencia de infarto previo.

Restan por discutir los acontecimientos evolutivos según el *índice de Peel de permanencia*.

Los pacientes con escasas complicaciones en la Unidad Coronaria (Peel I-II) se diferenciaron claramente de los otros situados en las categorías de Peel III-IV. Fue así que la mortalidad del primer

año en el primer grupo fue de 2,8%, y en el último de 21,5%. El riesgo de muerte es 7,6 veces mayor para el grupo de Peel III-IV con respecto al I-II. También se observaron diferencias significativas para la incidencia de EV en general.

En la detección de eventos globales, el índice de Peel tuvo buen valor predictivo positivo en las categorías III-IV y buen valor predictivo negativo en las categorías I-II.

Para identificar los pacientes de riesgo alto luego de un IAM es indudable que los datos clínicos, fáciles de obtener en todos los casos, posibilitan la primera aproximación pronóstica, de gran valor.

Las exclusiones de la prueba ergométrica precoz se debieron en la gran mayoría a contraindicaciones clínicas (angina posinfarto, insuficiencia cardíaca, empleo de digital). Si sólo éstas y no otras contraindicaciones se toman para el análisis (alteraciones musculoesqueléticas, etc.), queda constituido un grupo de altísimo riesgo de padecer nuevos EV y de morir durante el primer año de evolución del infarto.

El solo hecho de excluir a un paciente de la ergometría incrementó su probabilidad de padecer EV en cinco veces con relación a sujetos que se hallaban en condiciones de realizarla. La mortalidad de ese grupo fue 18,5%, *versus* el 2,6% de quienes la efectuaron.

Otros autores, como Madsen y Gilpin,<sup>53</sup> hallaron resultados coincidentes con una mortalidad del 28% para los sujetos excluidos de la prueba de esfuerzo precoz posIAM, en contraste con el 6,6% del grupo de sujetos que la habían efectuado. Además, para dichos autores las variables de esfuerzo analizadas sólo mejoraron la información pronóstica de un nuevo infarto, y no la predicción de mortalidad.

#### *Prueba de esfuerzo precoz*

El significado pronóstico de la respuesta "isquémica" en la prueba ergométrica precoz es controvertido. Para numerosos autores el infradesnivel del segmento ST es el mejor indicador pronóstico de nuevos eventos coronarios.<sup>43, 54, 57</sup> Starling y colaboradores informaron menor sobrevida alejada (54%) cuando aparece angina durante la prueba ergométrica,<sup>42</sup> y otros señalaron esta respuesta como predictora de eventos clínicos<sup>58</sup> o clínico-quirúrgicos.<sup>59</sup>

Sin embargo, otros estudios le restaron jerarquía pronóstica a la prueba positiva, sobre todo al compararla con las variables clínicas.<sup>44, 45, 53, 54, 60, 64</sup>

En el presente estudio, la prevalencia de depresión ST fue del 18%, en concordancia con la literatura, cuyas cifras oscilan entre el 17% y el

27%.<sup>42, 47, 55</sup> La angina presentó una incidencia algo menor (6%) que la referida en otros trabajos.<sup>47, 57</sup> A la depresión ST le correspondió el 86% de las respuestas isquémicas.

El VP positivo de la depresión ST para EV globales fue del 30% y el de la angina del 80%. El VP global del grupo de alto riesgo fue sólo del 39%, pero no obstante, el riesgo de sufrir algún EV fue 1,8 veces mayor que para el grupo de pruebas negativas, diferencia muy significativa. En cambio, esto no se comprobó para la mortalidad.

Estos hallazgos coinciden con los que asignan baja capacidad de predicción a la respuesta isquémica de la prueba ergométrica debido a la elevada proporción de pacientes con esta respuesta que no presentan EV en la evolución (resultados positivos falsos).

Un hallazgo de la prueba ergométrica no mencionado hasta ahora es "comportamiento paradójico de la tensión arterial (CPTA)". Algunos informes, como el de Starling y colaboradores,<sup>42</sup> le asignan gran valor de predicción de eventos en general, y asociada a la angina inducida o a la taquicardia desproporcionada al esfuerzo,<sup>42, 60</sup> se le adjudicó la capacidad de identificar mayor mortalidad alejada. Sin embargo, en nuestra primera experiencia de 236 pacientes que realizaron la prueba, se comprobó un VP positivo muy bajo, tanto para eventos en general como para mortalidad; todo ello a pesar de una elevada prevalencia (20%).

La explicación de estos hallazgos no ha sido posible de desentrañar, pero el hecho de que el CPTA es un fenómeno bastante frecuente al efectuar una prueba ergométrica poco después de un IAM, y que no se asocia a eventos ulteriores, indicaría que esta respuesta sería más bien consecuencia de un trastorno de la regulación periférica de la tensión arterial durante el esfuerzo, antes que la expresión de un daño miocárdico importante. Podría corresponder a un modo particular de reacción ante el esfuerzo de los sujetos convalescientes de un IAM, y por ende "desentrenados". Por este motivo, eliminamos al CPTA como criterio de alto riesgo en la prueba de esfuerzo, y así se presentan los resultados aquí.

El elevado porcentaje de pruebas insuficientes (58%) constituyó una limitación adicional del método.

Finalmente, la prueba de esfuerzo se reveló como un procedimiento de gran utilidad cuando es negativa, porque correspondió a una población de bajo riesgo con excelente sobrevida y una evolución prácticamente libre de eventos.



### *Ecocardiograma bidimensional*

Mediante esta técnica se obtiene una visualización tomográfica del ventrículo izquierdo para evaluar la motilidad parietal y la función ventricular. Ello posibilita la estimación del deterioro miocárdico y sus consecuencias.

Las variables ecocardiográficas seleccionadas como alto riesgo constituyeron parámetros de deterioro contráctil indudable. Esto explica su baja prevalencia y elevada especificidad para EV (sobre todo mortalidad).

No obstante, la capacidad de predecir EV del alto riesgo ecocardiográfico fue baja (46%), es decir que no todos los pacientes con esas variables presentaron EV evolutivos.

Es probable que la selección de las variables incida en estos resultados. La única variable relacionada con isquemia miocárdica fue la presencia de asinergia distante al área del infarto. Stamm<sup>65</sup> detectó esta anomalía con más frecuencia durante las primeras horas del IAM, y la mayoría de los casos normalizaron la motilidad en los registros de la segunda y tercera semanas. Dado que los pacientes de nuestro estudio fueron analizados en ese período, podría explicarse así la baja incidencia de esta variable de riesgo.

Diversos trabajos<sup>66-69</sup> asignan un valor predictivo variable para mortalidad o para los EV en general, dependiendo de los indicadores empleados. En el presente estudio, el alto riesgo ecocardiográfico presentó elevada sensibilidad y especificidad, aunque la primera fue baja para EV globales. En cambio, como ya vimos, el VP positivo fue bajo, lo que indica que las variables ecocardiográficas de riesgo, si bien poco prevalentes, se hallaban también en sujetos que no sufrirían EV (falsos positivos). Pero además muchos sujetos padecieron EV sin haber presentado estas variables (falsos negativos). La mortalidad se concentró mayoritariamente en el grupo de alto riesgo ecocardiográfico (elevada sensibilidad y especificidad).

Por último, el grupo de bajo riesgo presentó una bajísima mortalidad en el primer año (0,8%).

### *Registro Holter*

Numerosos estudios<sup>70-74</sup> destacaron la importancia de las arritmias ventriculares en la etapa hospitalaria (segunda a tercera semanas de evolución del IAM) y su relación con el aumento de las complicaciones y la mortalidad.

En el presente estudio, el hallazgo de un Holter de alto riesgo arrojó un VP positivo bajo, tanto para EV globales (48%) como para mortalidad (11%). No obstante, fue mayor que el VP positivo de los otros métodos (salvo el ecocardiograma).

La mayor capacidad de predicción correspondió a las extrasístoles ventriculares apareadas, como alteración aislada, o asociada a otras anomalías. El VP positivo más elevado para EV globales (62,5%) perteneció a la asociación de extrasístoles apareadas frecuentes e intervalo QT corregido prolongado, que duplicó la posibilidad de muerte al año.

Bigger<sup>70</sup> analizó la relación entre arritmia ventricular, disfunción ventricular izquierda y mortalidad luego de un IAM, estableciendo que una fracción de eyección disminuida (< 30%) evidencia la mayor capacidad pronóstica de sobrevida (aumentó el riesgo relativo de muerte en 3,5 veces), seguida de la extrasistolia ventricular (riesgo 1,9 veces mayor). La asociación de las tres variables aumentó la mortalidad 13 veces.

La fracción de eyección disminuida reveló mayor predictibilidad para la mortalidad temprana, mientras que la arritmia ventricular compleja lo hizo para la tardía (segundo semestre posinfarto).

A la extrasistolia ventricular polimórfica se le adjudicó valor para detectar complicaciones en el primer cuatrimestre posIAM.<sup>73</sup> En nuestro estudio, el hallazgo de esta variable fue frecuente, pero incapaz de detectar un número importante de eventos coronarios o mayor mortalidad.

Moos y colaboradores<sup>73</sup> hallaron que las variables más predictivas para mortalidad fueron el infarto previo, la disfunción ventricular izquierda, una o más extrasístoles ventriculares por hora y el infarto de cara anterior. En ese estudio, la arritmia ventricular fue variable independiente de riesgo, es decir, con valor pronóstico aun en ausencia de insuficiencia cardíaca. En poblaciones más pequeñas, como las de De Busk<sup>75</sup> o Bigger,<sup>70</sup> no se comprobó mayor mortalidad para la arritmia ventricular sin disfunción ventricular izquierda. Sin embargo, en sujetos con insuficiencia cardíaca duplica la mortalidad, como comprobamos en nuestro estudio.

El intervalo QT corregido prolongado fue la variable de mayor prevalencia, pero su VP positivo fue escaso en forma aislada (24%), aumentando sólo al asociarse a la extrasistolia ventricular frecuente o apareada. Otros estudios<sup>76</sup> demostraron que esta variable es predictiva de mortalidad a largo plazo, si bien fueron efectuados en poblaciones de edad avanzada con incidencia alta de insuficiencia cardíaca. Este no fue el caso de nuestra población, que era menor de 65 años y con una incidencia de insuficiencia cardíaca del 11% durante el IAM.

Nuestra incidencia de taquicardia ventricular (9,5%) fue similar a la de Olson y colaboradores,<sup>72</sup>

menor a la encontrada por otros investigadores.<sup>77, 78</sup> Bigger<sup>79</sup> refirió una mortalidad elevada (38%) para los sujetos infartados que presentaban taquicardia ventricular en la etapa tardía del infarto.

Por el contrario, nuestra población con taquicardia ventricular tuvo una mortalidad del 9%. El VP positivo para EV globales fue del 42%. Esto coincide con los resultados de Anderson y De Camila,<sup>78</sup> quienes adjudican una significación limitada a la aparición de taquicardia ventricular en la fase subaguda del infarto de miocardio.

Por último, nuestra experiencia, al igual que la de la mayoría de los autores, señala que la ausencia de arritmia ventricular compleja define un grupo de pacientes con excelente pronóstico y sobrevida luego del IAM.

#### *Ventriculograma radioisotópico*

Numerosos autores coinciden en la importancia del deterioro de la función ventricular izquierda para predecir complicaciones en la etapa alejada del infarto.<sup>45, 70, 71, 77, 80, 81</sup> Becker y colaboradores<sup>77</sup> informaron que una FE basal menor de 35% identifica un reducido grupo de pacientes con mortalidad cercana al 60%.

Otros autores no otorgaron valor a la FE en reposo para detectar eventos coronarios. Corbet<sup>47</sup> estableció que sólo la caída durante el esfuerzo de la FE mayor de 5% diferencia a los pacientes que presentarían complicaciones, y según Hung<sup>57</sup> el pronóstico se halla más relacionado con la aparición de nuevas áreas isquémicas durante el ejercicio que con el grado de disfunción ventricular izquierda en reposo.

En nuestro estudio hallamos una FE < 37% en el 30% de los casos, de manera similar a lo informado por otros autores.<sup>57, 76</sup>

El VP positivo de este hallazgo para EV en general fue del 48% y no se incrementó significativamente cuando se asoció a una caída de la FE < 10% durante el ejercicio. Esto evidencia que el comportamiento anómalo de aquella durante el esfuerzo no incrementa la predictibilidad de una FE disminuida en reposo.

Partiendo de una FE en reposo > 37%, el 14% de la población presentó una caída > 10% durante el esfuerzo, lo que arrojó un VP positivo para EV globales del 27%.

La prevalencia de trastornos de la motilidad parietal en áreas alejadas del infarto, como evidencia de isquemia remota, fue baja, en coincidencia con otros autores.<sup>82</sup>

De esta forma, el VP positivo de alto riesgo radioisotópico (tomando todas las variables en con-

junto) fue del 41% para EV globales. Esto arrojó una diferencia significativa con el grupo de bajo riesgo (pacientes con una FE 37% y que no cae con el esfuerzo); sin embargo, en lo atinente a la mortalidad alejada no se hallaron diferencias pronósticas de significación entre ambos grupos.

Dewhurst<sup>76</sup> refirió un valor predictivo similar para pacientes con una FE < 30%; sin embargo, este autor halló mayor predictibilidad del ventriculograma radioisotópico de esfuerzo, e identificó el 88% de las muertes súbitas ocurridas al año en pacientes con infarto anterior, y el 44% de las ocurridas en el grupo de infartos inferiores.

Donde ciertamente existe coincidencia entre los autores es acerca de las ventajas de poseer una FE basal normal levemente disminuida, y una respuesta normal durante el ejercicio. En nuestro estudio, el VP para la ausencia de EV fue del 83% y para mortalidad del 97%.

En el análisis conjunto del ventriculograma radioisotópico y del Holter, Schulze<sup>71</sup> halló que la mortalidad se duplica en los pacientes con una FE basal disminuida y arritmia ventricular compleja. Empero, la mortalidad no es afectada cuando la arritmia ventricular grave coincide con función ventricular izquierda normal. Otros autores también observaron que la asociación de disfunción y arritmias ventriculares graves triplica el riesgo de muerte alejada en pacientes portadores de un infarto.<sup>48, 70, 72</sup>

En nuestra experiencia, los pacientes con la función ventricular deteriorada en el ventriculograma radioisotópico y un estudio Holter con arritmia ventricular grave elevaron la mortalidad del 2% al 17%.

Los pacientes con función ventricular conservada y arritmia ventricular compleja tuvieron una mortalidad del 8%, que si bien correspondió a la mitad de la observada en el grupo con función ventricular deteriorada, no alcanzó significación estadística. Esto tal vez se debió al escaso número de pacientes, pero evidenció una tendencia similar a la informada por Schulze.<sup>71</sup>

Por último en el grupo de pacientes sin arritmia ventricular compleja y con una buena función ventricular, la mortalidad anual fue muy baja (2%) y el VP negativo para EV globales muy elevado (83%).

Concluimos que las variables clínicas antes del alta pueden identificar aquellos grupos con una mayor incidencia de eventos coronarios en general y mortalidad.

Por otra parte, el valor predictivo positivo de las categorías de alto riesgo de los métodos complementarios fue inferior al de los indicadores clínicos. Las categorías de alto riesgo del ecocardiogra-



ma y del Holter evidenciaron una mayor incidencia de muerte y nuevo infarto que la población general.

Por otro lado, los grupos de bajo riesgo de cualquiera de los indicadores analizados arrojaron una mortalidad anual menor del 3%. En esta población, con una baja prevalencia de eventos, los indicadores clínicos fueron los de mayor valor para estratificar el riesgo relativo de cada grupo.

Finalmente, los métodos complementarios son útiles para identificar al alto riesgo en grupos previamente seleccionados en base a los parámetros clínicos.

#### EVENTOS "CON Y SIN TIEMPO" LUEGO DE UN IAM

Los datos presentados coinciden con la hipótesis de que, entre los pacientes que desarrollan muerte o nuevo infarto en el primer año siguiente a un IAM, existen dos modalidades evolutivas diferentes: una con características al alta hospitalaria que preanuncian el alto riesgo futuro, y otra con un perfil clínico de riesgo bajo y excelentes resultados de los métodos complementarios. Es en la evolución donde las complicaciones surgen de manera abrupta, inesperada y sin el preanuncio clínico de insuficiencia cardíaca o coronaria (eventos "sin tiempo").

En el primer grupo de pacientes complicados, la valoración clínica al alta (índice de Peel, antecedente de insuficiencia cardíaca en la Unidad Coronaria, angina posIAM) es suficiente para identificar el riesgo, y los estudios complementarios brindan información coincidente y de escaso valor adicional.

La distinción clínica del riesgo fue reconocida hace muchos años,<sup>39-41</sup> en base a criterios sencillos (rales pulmonares, cardiomegalia, índices de Peel, Killip y Norris, bloqueos de rama, angina posIAM).

La evaluación ergométrica, la ecocardiografía bidimensional, las técnicas radioisotópicas y la electrocardiografía dinámica intentaron definir el riesgo con más precisión, pero la información adicional no es relevante. Por el contrario, nuestros hallazgos indican que los métodos complementarios tienen una capacidad de predicción aun menor.

Por otro lado, aun cuando un determinado hallazgo complementario alcanza relevancia estadística, su importancia se reduce notablemente, pues existen elementos clínicos más sencillos que indican un riesgo mayor, o también porque el evento futuro será precedido por signos o síntomas clínicos (insuficiencia cardíaca, angina de pecho) fácilmente detectables en la consulta.

Esta primera diferenciación en base a la clínica

brinda enseñanzas interesantes, ya que la sola existencia de variables clínicas de riesgo incrementa la posibilidad de complicaciones ulteriores graves.

Al analizar el curso de nuestros pacientes luego del IAM, según presentaran síntomas (angina, insuficiencia cardíaca) o no, comprobamos que el grupo sintomático evidenciaba un riesgo significativamente mayor de padecer eventos graves (muerte o IAM) que el grupo asintomático. Esta diferencia fue aún más acentuada en la mortalidad (12% vs 1,9%;  $p < 0,001$ ), explicable en parte porque, durante el primer año, ésta depende más del daño estructural causado por la necrosis que de la isquemia residual o de nueva isquemia miocárdica. En cambio, el desarrollo de un nuevo infarto se relacionaría más con la isquemia residual o con una nueva isquemia que con el grado de disfunción ventricular del primer infarto.

Si se analiza ahora el aporte de los métodos complementarios a la estratificación del riesgo posIAM, se observa que, por ejemplo, la prueba ergométrica precoz presenta datos controvertidos. Diversos autores<sup>44, 45, 53, 60</sup> informaron de su escaso valor pronóstico para eventos mayores cuando se considera la depresión del segmento ST o la angina inducida. En cambio, la capacidad de predecir el desarrollo de angina de pecho es buena. En nuestra experiencia, el valor predictivo para eventos mayores fue el más bajo de todos los métodos complementarios. Asimismo, Fioretti y colaboradores<sup>62</sup> hallaron que los indicadores de isquemia de la prueba de esfuerzo carecen de predictibilidad significativa, y, en cambio, la exclusión de la ergometría (en base a criterios clínicos) tiene significación pronóstica, a semejanza de nuestros hallazgos.

La escasa capacidad de una prueba positiva para predecir complicaciones mayores sugiere que la isquemia de esfuerzo no está vinculada mayormente al desarrollo de un nuevo infarto o muerte, si se exceptúan los pacientes que ya refieren angina de reposo o ante mínimos esfuerzos en el primer mes del infarto.

Al aplicar los métodos no invasivos a la población sobreviviente de un IAM, se comprueba que las categorías de alto riesgo de cada procedimiento se concentran mayoritariamente en los sujetos que quedan sintomáticos o con indicadores clínicos de riesgo. En esta población la aparición de eventos mayores es predecible "con tiempo" por la existencia de un gran daño estructural o de isquemia residual, como lo confirman los indicadores clínicos o complementarios de alto riesgo.

En cambio, las técnicas no invasivas no revelaron riesgo aumentado en los pacientes que quedaron asintomáticos luego del IAM. En ellos hay

mayoritaria ausencia de gran daño necrótico o de isquemia residual que explicara el curso desfavorable. Por lo tanto, el desarrollo de un reIAM o muerte en esta población debería necesariamente explicarse por la aparición de un fenómeno nuevo ("sin tiempo") y por tanto impredecible con los métodos disponibles.

Esta información, obtenida del seguimiento clínico, permitió inferir que el reinfarto o la muerte después de un IAM son complicaciones mayores que pueden dividirse así: 1) eventos "sin tiempo": aparecen en sujetos asintomáticos sin evidencias relevantes de daño estructural o isquemia residual del miocardio. Serían consecuencia de la complicación de una placa ateromatosa no significativa, en algún sector del árbol coronario y, por lo tanto, no son predecibles por ninguno de los indicadores habituales; 2) eventos "con tiempo": aparecen en sujetos sintomáticos y con evidencias de daño estructural significativo o isquemia residual. Son esperables porque aparecen en una población que indicadores clínicos y complementarios catalogaron de alto riesgo. En algún porcentaje no se deberían a la complicación de una placa ateromatosa, sino a la magnitud del daño necrótico del primer infarto, a la isquemia residual o a alteraciones circulatorias locales en el sitio de la estenosis coronaria significativa que no impliquen obligatoriamente un accidente endotelial.

Los resultados de este estudio poseen algunas limitaciones. En primera instancia, nuestra población abarcó sólo a los menores de 65 años y, por lo tanto, las conclusiones no pueden extenderse a grupos etarios mayores. Una segunda limitación consiste en la ausencia de estudios angiográficos sistemáticos, que eventualmente detectarían lesiones coronarias insospechadas y pasibles de complicaciones ulteriores inesperadas. Norris<sup>83</sup> ha señalado que, si bien los pacientes que presentan un nuevo infarto no evidencian datos clínicos que permitan predecirlo, sí son portadores de lesiones coronarias más graves. Sin embargo, los estudios angiográficos luego del infarto en general no han brindado un aporte pronóstico y menos aún en los pacientes que no presentan deterioro de la función ventricular izquierda. Sanz y colaboradores<sup>51</sup> sostienen que el determinante pronóstico en pacientes infartados es la función ventricular izquierda y no la extensión de la enfermedad coronaria (salvo en los casos de disfunción moderada).

Esta discrepancia aparente puede entenderse si postulamos que el nuevo evento es la consecuencia de un accidente, que puede ocurrir en vasos coronarios sin estenosis significativas o en áreas poco afectadas de vasos enfermos, tal como lo desta-

caron Ambrose y colaboradores.<sup>5</sup>

Podría postularse que los pacientes asintomáticos que se complican llegan a los eventos mayores "sin tiempo" por tener isquemia silenciosa, y su detección constituiría un marcador pronóstico importante. Si bien es imposible con los datos actuales estimar la prevalencia e implicancias de la isquemia silenciosa luego de un IAM, por la incidencia baja de estudios positivos para isquemia (prueba de esfuerzo, cámara gamma), es poco probable que este fenómeno fuera frecuente, por lo menos al alta hospitalaria.

¿Cómo predecir un evento mayor súbito luego de un IAM?

Para los eventos "con tiempo" sería útil aplicar los diversos métodos complementarios, con una selección efectuada a partir de los hallazgos clínicos. Todo ello con la finalidad de obtener información adicional en una población de alto riesgo intrínseco.

En cuanto a los eventos "sin tiempo", como no dependerían de las secuelas del primer infarto sino de la complicación de una placa antes no significativa, serían impredecibles, y carecería de sentido emplear procedimientos en estos pacientes.

¿Cómo prevenir estos eventos súbitos?

En la población sintomática se trataría de obtener información adicional para corregir las situaciones que empeoran el pronóstico (isquemia, disfunción ventricular, arritmia ventricular, etc.).

En cambio, en los pacientes asintomáticos, la posibilidad de prevenir un evento mayor consistiría en evitar las complicaciones de placa y mantener la integridad endotelial.

Aquí las cosas se complican; por el momento, sólo la corrección de los factores de riesgo y el empleo de sustancias que antagonizan la agregación plaquetaria, tal vez favorezcan el curso de estos pacientes.<sup>84</sup>

#### LIMITACIONES EN LA PREDICTIBILIDAD DE LOS INDICADORES PRONOSTICOS

Hemos tratado de explicar que el crecimiento de la aterosclerosis coronaria participa de dos modalidades: una lentamente progresiva y otra "de a saltos". El modo en que interactúan a lo largo del tiempo origina muchas posibilidades fisiopatológicas y clínicas de evolución.

Una población general de enfermos coronarios está conformada por individuos con muy distinto grado de compromiso de la función ventricular, con diversas magnitudes de obstrucción en sus estenosis, con distinto número de vasos afectados, distinta localización y número de lesiones en cada uno de los troncos principales, con diferente de-



sarrollo y eficacia de la circulación colateral; en fin, con distinto grado de compromiso isquémico y necrótico. Todas estas condiciones de anatomía y función tienen un perfil más o menos definido en los resultados de los exámenes evaluativos para la cardiopatía isquémica, pero el cuadro clínico actual y su historia evolutiva pueden establecer un pronóstico en la mayoría de los casos.

En gran parte de los pacientes con angina de pecho y de aquellos con infarto crónico, con o sin isquemia revelable, es posible establecer "con tiempo" la proclividad a un evento coronario futuro, pero cuando la trombosis coronaria aguda proviene directamente de la etapa preclínica, se originan tres condiciones obvias de imprevisión médica: 1) no existe diagnóstico previo, 2) no puede haber valoración anticipada del riesgo mediante isquemia inducida, y 3) no se pueden intentar esfuerzos de prevención individual, a excepción de la modificación de los factores de riesgo coronario. Nuestro concepto de eventos "con tiempo" en el primer tipo de población y "sin tiempo" en el segundo parece funcionar, pero con algunas limitaciones. Proviene en particular de que el concepto está relacionado con la "placa" y no con el conjunto de arterias enfermas. El modelo encuentra la mejor aplicación cuando hay un solo vaso con una lesión precoz que complica, o en el otro extremo, cuando hay uno o varios vasos enfermos con isquemia miocárdica, y es el vaso o los vasos responsables de la isquemia los que se complican.

Pero al observar ciertos casos de nuestra serie comprendemos que existen otras posibilidades, en las que las previsiones clínicas de eventos "sin tiempo" y "con tiempo" no se cumplen.

Un hecho curioso fue la observación de un infarto agudo de miocardio con lesiones ateroscleróticas severas en dos vasos coronarios, ambas sin complicaciones y con el endotelio indemne, en tanto que otra no significativa y poco estenosante en el tercer vaso presentaba fisura y trombosis, con el infarto en su área de distribución correspondiente.

Debido a las lesiones severas, y a la isquemia crónica resultante, se trata de un paciente "con tiempo"; sin embargo, desarrolló un típico evento "sin tiempo". Si contáramos con una cinecoronariografía previa, se aseguraría que el infarto se produjo sobre alguna de las estenosis severas. Si el curso clínico previo hubiera sido asintomático, o con escasa angina o con indicadores funcionales de bajo riesgo, este evento contradeciría aquella evaluación. El curso futuro de las placas por el momento es impredecible, y el cuadro clínico actual está determinado por las que alcanzaron ya una obs-

trucción significativa.

Eventos "sin tiempo" también pueden estar provocados por estenosis significativas de placas avanzadas, con trombosis o hemorragias de escasa participación en la oclusión. Estos pacientes existen en nuestra casuística, pero se trata de enfermedad de un solo vaso. La etapa preclínica de la enfermedad posee lesiones predominantemente en uno o dos vasos coronarios,<sup>85</sup> y por definición se manifiesta sólo —con todo no siempre— cuando se realiza una prueba de esfuerzo máxima de pesquisa.

¿Sería lógico plantear que la posibilidad de complicación en las placas precoces torna inútil la valoración del riesgo, y el futuro impredecible? Esto sería contrario a la demostración siempre vigente de que el pronóstico de los anginosos es diferente y empeora en forma creciente según posean enfermedad de uno, dos o tres vasos.

En la mayoría de los pacientes con angina de pecho crónica los indicadores pronósticos funcionan bien para diferenciar alto y bajo riesgo. Si los que poseen mayores grados de isquemia evolucionan peor, es justificado aceptar que, cuando hay lesiones significativas, sean las más severas las que posean mayor probabilidad de complicaciones. En este grupo, algunos pocos complicarán placas precoces, pero no alcanzarán a ensombrecer el valor predictivo positivo de los indicadores (obviamente, en el pronóstico también intervienen el empeoramiento y las complicaciones por la isquemia miocárdica, pero esto no es tema de esta discusión).

Los individuos aparentemente sanos que imprevisiblemente desarrollan un IAM nos plantean, pues, varios interrogantes: ¿Son útiles los esfuerzos para pronosticar el riesgo? ¿Es frecuente la trombosis oclusiva durante la evolución silenciosa de estenosis leves o moderadas? ¿Es erróneo que las complicaciones son más frecuentes cuanto mayor es la severidad de la estenosis?

Un buen camino para obtener respuestas es examinar la población de donde provienen los eventos agudos.

Hemos dicho que las lesiones ateroscleróticas tempranas son comunes en la población general y como fenómeno masivo están presentes en una cantidad inmensamente grande de personas. La probabilidad de complicación grave en este estadio sería bajísima, pero dado que la población en riesgo es muy grande, la proporción relativa de prevalentes se transforma en una cantidad absoluta suficiente para observar el fenómeno como un hecho clínico común.

Otra población muy distinta y mucho más pe-

queña es la de los que ya tienen evidencias clínicas de cardiopatía isquémica, donde la prevalencia de estenosis significativas o críticas es casi absoluta. Esta población es proporcionalmente menor, pero las probabilidades de ulceración, hemorragia y trombosis, con distintos matices, son absolutamente mayores.

Los indicadores pronósticos son pues muy útiles —con todas sus limitaciones— cuando hay isquemia miocárdica detectable. No se conoce con precisión cuáles serían los mecanismos por los que a mayor isquemia corresponde mayor incidencia de complicaciones de placa y de IAM.

Los esfuerzos para detectar isquemia serían estadísticamente infructuosos cuando se quisieran aplicar indicadores pronósticos a una población aparentemente sana, debido a la cantidad elevada de falsos positivos con respecto a los verdaderos positivos y por la escasa tendencia de los prevalentes asintomáticos para desarrollar isquemia. Pero, sobre todo, debido a que los mecanismos desencadenantes de la complicación encuentran a la placa sin ninguna relación con la isquemia miocárdica.

En una población asintomática que está cursando el primer año de su infarto, las limitaciones de la predicción del riesgo radican en que si los indicadores positivos estaban presentes al alta del IAM, lo más común es generar síntomas “con tiempo” antes de desencadenar un evento mayor, mientras que los pacientes encaminados a la muerte o al reIAM sin aviso clínico, en general, tampoco son detectados por los métodos complementarios.

Un punto oscuro y que merece alguna reflexión se refiere a los resultados del seguimiento prospectivo de sujetos aparentemente sanos y asintomáticos. La prueba de esfuerzo positiva identifica al grupo en el que algunos desarrollarán clínicamente la enfermedad.<sup>86-88</sup> Hay demostración de que esto ocurrirá a través de un inicio benigno, es decir, mediante la aparición de una angina de pecho.<sup>2</sup> Cabe preguntarse dónde están los individuos asintomáticos que desarrollan un IAM “sin tiempo”.

En estas poblaciones muy pocos tienen estenosis mayores del 70%, y quienes iniciarán la enfermedad con los síntomas más benignos son los mismos que pudieron revelar isquemia en la ergometría tiempo antes; representarían la progresión lenta de la enfermedad, con aparición de angina tolerable y no limitante, destinada, al menos en un principio, a tener un curso estable y benigno.

Muchos hay con placas ateroscleróticas tempranas; permanecen en el gran grupo de ergometrías negativas. El inicio de una angina de esfuerzo no tiene cabida, y la tendencia es de buen pronóstico, a menos que una ergometría negativa trans-

forme el resultado en positivo.<sup>89</sup> No obstante, las complicaciones de la placa son posibles y quizás la incidencia de IAM no adquiera relevancia porque las muestras sean pequeñas en relación a la incidencia de las complicaciones de placa entre los asintomáticos, o porque el período de observación sea corto para detectar el momento de la complicación en la evolución de una placa temprana.

## PALABRAS FINALES

En el momento de finalizar esta presentación creemos necesario efectuar algunas reflexiones concretas.

Hacia 1984 elaboramos una hipótesis acompañada de un proyecto a cinco años; hemos concluido el tercer año de trabajo con cinco planes de investigación clínica simultánea.

La idea surgió en forma natural, sin esfuerzo particular alguno. De improviso, brotaron conceptos en forma algo desordenada, es cierto, pero al mismo tiempo con las características de “producto terminado”. Fue como si una larga gestación (quince a veinte años) hubiera culminado naturalmente, sin apremio, y lo que fue intelectualmente más importante, con una sencillez asombrosa.

Ignoramos la vigencia que a largo plazo puedan tener estos conceptos, pero en la relación clínico-fisiopatológica de la enfermedad coronaria se ha producido una coincidencia de excepción: Fuster “desde” el endotelio, Forrester “desde” la angioscopia y el ejercicio clínico desde la observación, el seguimiento y la constatación han transitado idénticos caminos.

Muchas de las cosas que parecieron verdad en 1984, fueron vistas por angioscopia en 1986. ¿Casualidad? Creemos que no, la gestación había cumplido su inexorable ciclo y los “productos” aparecieron y seguirán apareciendo en diversos centros y a través de los senderos más variados.

Deseamos explicitar cuánto de prospectivo y retrospectivo hay en este trabajo. Toda la información es prospectiva, pero se fundamenta en el pensamiento “retrospectivo” de lo que observamos en los últimos veinte años en la cardiopatía isquémica. El objetivo fue tratar de explicar lo “inexplicable” o “caprichoso”, luego se elaboró la hipótesis del “con y sin tiempo” y a partir de allí toda la información es prospectiva.

¿Cuál será la utilidad práctica de estos conceptos, si se confirman con otras experiencias en el futuro? Pues nada más ni nada menos que facilitar las decisiones terapéuticas. Si se comprende la fisiopatología del hecho clínico, se podrá actuar en consecuencia. En algunos casos, la fuerte impre-



sión de que se trata de una "placa blanda" priorizará el tratamiento fibrinolítico o de la vasomoción. Por el contrario, el éxito ante una "placa dura" sólo sería transitorio, si no mediaran planteos más definitivos como la cirugía o angioplastia. Además estos conceptos pueden dirigir la investigación terapéutica futura. Podemos afirmar que cerca del 20% de los eventos sin tiempo librados a su evolución espontánea no tienen lesiones significativas subyacentes. Esta cifra se eleva al 40% con la fibrinólisis intravenosa, pero es aún mayor (60%) en la anatomía patológica.

Una meta próxima sería hallar drogas más activas que actuaran sobre trombos más resistentes o antiguos (angina inestable).

Por último debemos una explicación al lector, que seguramente se plantea los mismos interrogantes que nos preocuparon desde el comienzo: entonces ¿nada de lo hecho hasta aquí sirve? ¿Es falso que el pronóstico depende del número y extensión de las lesiones coronarias? ¿Es lo mismo tener lesiones severas en tres vasos que una sola placa no significativa, ya que cualquiera se puede complicar? No es así, todo lo previo conserva validez, y a su vez no se opone a esta teoría. Como ya hemos discutido, se trata de dos poblaciones diferentes. Una es la población de enfermos, conocida y estudiada hasta la actualidad de innumerables maneras; en ella se confirma ciertamente que, a mayor lesión, peor pronóstico. Estos casos son minoría con respecto a la población general, pero tienen una incidencia grande de complicaciones y de mortalidad.

Por otro lado, en la población de sujetos aparentemente sanos, cualquier adulto con una placa temprana se halla expuesto a una complicación "sin tiempo", que determina un accidente grave o aun fatal; la diferencia radica en que esta incidencia es muy baja.

Resumiendo, una gran población en bajo riesgo y otra menor en alto riesgo, constituirían las dos vertientes con que se alimentan nuestras Unidades Coronarias.

Surge entonces la pregunta si la enfermedad es una sola entidad con evolución variable o si se trata de dos enfermedades.

Hasta que la investigación futura aclare estos conceptos, hoy quedamos con una agradable sensación intelectual de haber progresado en el conocimiento fisiopatológico de los variados cuadros con que nos enfrenta esta enfermedad.

#### AGRADECIMIENTOS

*Agradecemos la significativa colaboración en este trabajo del Grupo de Cardiología del Sanatorio Delta de Rosario,*

*Santa Fe (Dres. Ernesto Paolaso, Rafael Díaz y Eduardo San Martín).*

*Nuestro agradecimiento a los médicos de la División Cardiología del Hospital Argerich que colaboraron en forma anónima en este trabajo.*

*Nuestro reconocimiento a las Srtas. Fabiola Sáez Ducret, Liliana Arechavala y Liliana Michieletto por su colaboración en la confección de esta obra.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. Batlle F, Bertolasi CA: Cardiopatía isquémica, pp 518 y 526. Editorial Intermédica, Buenos Aires, 1980.
2. Hickman JR, Uhl GS, Cook RL, Engel PJ, Hopkirk A: A natural history study of asymptomatic coronary disease. *Am J Cardiol* 45: 422, 1980.
3. Ambrose JS, Winters SL, Stern A, Eng A, Teichholz LE, Gorlin R, Fuster V: Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *JACC* 5 (3): 609-616, 1985.
4. Levin DC, Fallon JT: Significance of the angiographic morphology of localized coronary stenoses: histopathologic correlations. *Circulation* 66: 316-320, 1982.
5. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Haft J, Goldstein J, Rentrop KP, Gorlin R, Fuster V: Coronary angiographic morphology in myocardial infarction: A link between the pathogenesis of unstable angina and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 6 (6): 1233-1238, 1985.
6. Chau A, Lee ME, Blanche C, Kass RM, Sherman TC, Hickey AE, Litvack F, Grundfest W, Forrester J, Matloff J: Intraoperative coronary angiography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92: 972-976, 1986.
7. Brown BG, Gallery ChA, Badger RS, Kennedy JW, Mathey D, Bolson EL, Dodge HT: Incomplete lysis of thrombus in the moderate underlying atherosclerotic lesion during intracoronary infusion of streptokinase for acute myocardial infarction: quantitative angiographic observations. *Circulation* 73 (4): 653-661, 1986.
8. Friedman M, Van Der Bovenkamp GJ: The pathogenesis of a coronary thrombus. *Amer J Path* 48: 19, 1966.
9. Chapman I, Elmhurst NY: Morphogenesis of occluding coronary artery thrombosis. *Arch Path* 80: 256, 1965.
10. De Wood MA, Spores J, Notski R: Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 303: 897, 1980.
11. Falk E: Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 50: 127-134, 1983.
12. Oliva P, Breckinridge JC: Arteriographic evidence of coronary arterial spasm in acute myocardial infarction. *Circulation* 56: 366, 1977.
13. Glover MU, Kuber MT, Warren SE, Vieweg WVR: Myocardial infarction before age 36: Risk factor and arteriographic analysis. *Am J Cardiol* 49: 1600-1603, 1982.
14. Frick H, Valle M, Harjola PT: Progression of coronary artery disease in randomized medical and surgical patients over a 5-year angiographic follow-up. *Am J Cardiol* 52: 681-685, 1983.
15. Silver MD, Baroldi G, Mariani F: The relationship between acute occlusive thrombi and myocardial infarction studied in 100 consecutive patients. *Circulation* 61: 219, 1980.
16. Bourassa MC, Enjalbert M, Campeau L, Lesperance J: Progression of atherosclerosis in coronary arteries and bypass grafts: Ten years later. *Am J Cardiol* 53: 102C-107C, 1984.
17. Singh RN: Progression of coronary atherosclerosis. Clues to pathogenesis from serial coronary arteriography. *Br Heart J* 52: 451-461, 1984.
18. Haft JJ, Bachik M: Progression of coronary artery disease in patients with chest pain and normal or intraluminal disease on arteriography. *Am J Cardiol* 107: 35, 1984.

19. Moise A, Theroux P, Taeymans Y: Clinical and angiographic factors associated with progression of coronary artery disease. *JACC* 3: 659, 1984.
20. Moise A, Theroux P, Taeymans Y: Unstable angina and progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 309: 685, 1983.
21. Cragg A, Einzik S, Castanega Z: Vessel wall arachidonate metabolism after angioplasty: possible mediators of postangioplasty vasospasm. *Am J Cardiol* 51: 1441, 1983.
22. Constantinides P: Plaque fissures in human coronary thrombosis. *J of Atheroscl Res* 6: 1-17, 1966.
23. Friedberg CK: Enfermedades del corazón (3ª ed), p 717. Edit Interamericana, México, 1969.
24. Sherman CT, Litvack F, Grundfest W, Lee M, Hickey A, Chaux A, Kass R, Blanche C, Matloff J, Morgenstern L, Ganz W, Swan JJC, Forrester J: Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *New Engl J Med* 315: 913-919, 1986.
25. Forrester JS, Litvack F, Grundfest W, Hickey A: A perspective of coronary disease seen through the arteries of living man. *Circulation* 75: 505, 1987.
26. Wissler RW, Vesselinovitch D: Atherosclerosis. Relationship to coronary blood flow. *Am J Cardiol* 52: 2A-7A, 1983.
27. Horie T, Sekiguchi M, Hirokawa K: Coronary thrombosis in pathogenesis of acute myocardial infarction. Histopathological study of coronary arteries in 108 necrosed cases using serial section. *Br Heart J* 40: 153-161, 1978.
28. Davies MJ, Thomas AC: Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina. *Br Heart J* 53: 363, 1985.
29. Maseri A, L'Abbate A, Baroldi G: Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction. A conclusion derived from the study of "preinfarction" angina. *N Engl J Med* 299: 1271, 1978.
30. Oliva PH: Pathophysiology of acute myocardial infarction. *Ann Int Med* 94: 236, 1981.
31. Leinbach R, Gold H: Coronary angiography during acute myocardial infarction. A search for spasm. *Am Heart J* 103: 768-722, 1982.
32. Rentrop P, Feit F, Blanke H: Effects of intracoronary streptokinase and intracoronary nitroglycerin infusion on coronary angiographic patterns and mortality in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 311: 1457, 1984.
33. Ganz W: Coronary spasm in myocardial infarction: Fact or fiction. *Circulation* 3: 487, 1981.
34. Hillis LD, Braunwald E: Coronary artery spasm. *N Engl J Med* 299: 695, 1978.
35. Ridolfi RL, Hutchins GM: The relationship between coronary artery lesions and myocardial infarcts: ulceration of atherosclerotic plaques precipitating coronary thrombosis. *Am Heart J* 93: 468, 1977.
36. Schroder R, Vohringer H, Linderer TH: Follow up after coronary arterial reperfusion with intravenous streptokinase in relation to residual myocardial infarct artery narrowings. *Am J Cardiol* 55: 313, 1985.
37. Sáenz CB, Rogers WJ, Whitton PL, Baxley WA, Hood WP Jr, Katholi CR: Morphology of occlusive coronary lesion during acute myocardial infarction: An angiographic and clinical analysis. *Am Heart J* 113: 84-89, 1987.
38. Van De Werf F, Ludbrook PH, Bergman S: Coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in patients with evolving myocardial infarction. *N Engl J Med* 310: 609, 1984.
39. Peel AAF, Sempe T, Wand I, Lancaster WM, Dall SL: A coronary prognostics index for grading the severity of infarction. *Br Heart J* 26: 745, 1962.
40. Killip T, Kimball JT: Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year reference with 250 patients. *Am J Cardiol* 20: 457, 1967.
41. Bertolasi C, Turri D, Marticani R, Villamayor R, Batlle F: Seguimiento a largo plazo de 580 pacientes portadores de IAM. Congreso Mundial de Cardiología. Buenos Aires, Argentina, 1974.
42. Starling M, Crawford M, Kennedy G, O'Rourke R: Exercise testing early after myocardial infarction: Predictive value for subsequent unstable angina and death. *Am J Cardiol* 46: 908, 1980.
43. Theroux P, Waters D, Halphen Ch, Debaisieux JC, Mizgala H: Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. *N Engl J Med* 301: 341, 1979.
44. Williams W, Nair R, Higginson L, Baird M, Allan K, Beanlands D: Comparison of clinical and treadmill variables for the prediction of outcome after myocardial infarction. *Am Col Cardiol* 86: 477, 1984.
45. De Feyter P, Van EM, Dighton D, Visser F, De Jone RJ: Prognostic value of exercise testing coronary angiography and left ventriculography 6-8 weeks after myocardial infarction. *Circulation* 66: 527, 1982.
46. Dwyer EM, McMaster P, Greenber H, and The Multicenter Postinfarction Research Group: Nonfatal cardiac event and recurrent infarction in the year after acute myocardial infarction. *Am Col Cardiol* 4: 695, 1984.
47. Corbett J, Dehmer G, Lewis S, Woodward W, Henderson E, Parkey R, Blomqvist G, Willerson J: The prognostic value of submaximal exercise testing with radionuclide ventriculography before hospital discharge in patients with recent myocardial infarction. *Circulation* 64: 535, 1981.
48. David H, De Camila J, Bayer L, Moss A: Survivership patterns in the post hospital phase of myocardial infarction. *Circulation* 60: 1252, 1979.
49. Taylor G, Humphries, O'Neal, Mellits D, Pitt B, Schulze R, Griffith L, Achuff S: Predictor of clinical course, coronary anatomy and left ventricular function after recovery from acute myocardial infarction. *Circulation* 62: 960, 1980.
50. Martin C, Thompson P, Armstrong B, Hobbs M, Klerk N: Long-term prognosis after recovery from myocardial infarction a nine years follow-up of the perth coronary register. *Circulation* 68: 951, 1983.
51. Sanz G, Castañer A, Betriu A, Magriña MD, Rois M, Coll M, Pare J, Navarro LF: Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction. A prospective clinical angiography study. *N Engl J Med* 306: 1065, 1982.
52. Kitchin A, Pocock S: Prognosis of patients acute myocardial infarction admitted to a coronary care unit I. Survival in hospit. *Br Heart J* 39: 1163, 1977.
53. Madsen EB, Gilpin E: How much prognostic information do exercise test data add to clinical data after acute myocardial infarction? *Int J Cardiol* 4: 15, 1983.
54. De Busk R, Davidson D, Houston M, Fitzgerald J: Serial ambulatory electrocardiography and treadmill exercise testing after uncomplicated myocardial infarction. *Am J Cardiol* 45: 547, 1980.
55. Markiewicz W, Houston N, De Busk R: Exercise testing soon after myocardial infarction. *Circulation* 56: 26, 1977.
56. Corbett J, Nicod P, Lewis S, Rude R, Willerson J: Prognostic value of submaximal exercise radionuclide ventriculography after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 52: 82, 1980.
57. Hung J, Goris M, Nash E, Kraemer H, De Busk R: Comparative value of maximal treadmill testing exercise radionuclide ventriculography for distinguishing high and low-risk patients soon after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 53: 1221, 1984.
58. Schwartz K, Turner J, Sheffield T, Roitman D, Kaneal S, Papapietreo S, Mantle J, Rackley C, Russell R, Rogers W: Limited exercise testing soon after myocardial infarction, correlation with early coronary and left ventricular angiography. *Ann Int Med* 94: 727, 1981.
59. Davidson D, De Busk R: Prognostic value of a single exercise test 3 weeks after uncomplicated myocardial infarction. *Circulation* 61: 226, 1980.
60. Jelineck M, Mac Donald IG, Ryan WF, Eiffer RW, Clemens A, Gerloff J: Assessment of cardiac risk 10 days after uncomplicated myocardial infarction. *Br Med J* 284: 227, 1982.
61. Madsen E, Gilpin E, Ahnve S, Henning H, Ross J: Prediction of functional capacity and use of exercise testing for predicting



- risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 56: 839, 1985.
62. Fioretti P, Brower RW, Simoons ML, ten Katen H, Beelen A, Baardman T, Lubsen J, Hugenholtz PG: Relative value of clinical variables, bicycle ergometry, rest radionuclide ventriculography and 24 hours ambulatory electrocardiographic monitoring at discharge to predict 1 year survival after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 8: 40, 1986.
  63. Williams W, Nair R, Higginson L, Baird MG, Allan K, Beanlands DS: Comparison of clinical and treadmill variables for the prediction of outcome after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 4: 477, 1984.
  64. Krone RJ, Gillespie JA, Weld FM, Miller JP, Moss AJ: Low-level exercise testing after myocardial infarction: usefulness in enhancing clinical risk stratification. *Circulation* 71: 80, 1985.
  65. Stamm B, Gibson R, Bishop H, Carabello B, Beller J, Martin R: Echocardiographic detection of infarct localized asynergy and remote asynergy during acute myocardial infarction: correlation with the extent of angiographic coronary disease. *Circulation* 67: 233, 1983.
  66. Gibson R, Bishop H, Stamm B, Crampton R, Beller J, Martin R: Value of early two dimensional echocardiography in patients with acute myocardial infarction. *Ann J Cardiol* 49: 1110, 1982.
  67. Horowitz R, Morganroth J: Immediate detection of early high-risk patients with acute myocardial infarction using two-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular regional wall motion abnormalities. *Am Heart J* 103: 814, 1982.
  68. Nishimura R, Reeder G, Miller F, Ilstrup D, Shub C, Seward J, Tajik A: Prognostic value of pre-discharge two-dimensional echocardiogram after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 53: 429, 1984.
  69. Kan G, Visser C, Koolen JJ, Dunning AJ: Short and long term predictive value of admission wall motion score in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 56: 422, 1986.
  70. Bigger T, Fleiss J, Kleiger R, Miller P, Rolnitzky L: The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 69: 250, 1984.
  71. Schulze R, Strauss W, Pitt B: Sudden death in the year following myocardial infarction. Relation to ventricular premature contractions in the late hospital phase and left ventricular ejection fraction. *Am J Med* 62: 192, 1977.
  72. Olson H, Lyons K, Troop P, Butman S, Piters K: The high-risk acute myocardial infarction patient at 1 year follow-up: Identification at hospital discharge by ambulatory electrocardiography and radionuclide ventriculography. *Am Heart J* 107: 358, 1984.
  73. Moss a, De Camila J, Mietlowski W, Grene W, Goldstein S, Lochsley R: Prognostic grading and significance of ventricular premature beats after recovery from myocardial infarction. *Circulation (Suppl III)* 51: 204, 1975.
  74. Bigger T, Fleiss JL, Rolnitzky L: Prevalence, characteristics and significance of ventricular tachycardia detected by 24-hour continuous electrocardiographic recordings in the late hospital phase of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 58: 1151, 1986.
  75. DeBusk R, Haskell W: Symptom-limited vs heart rate limited exercise testing soon after myocardial infarction. *Circulation* 61: 738, 1980.
  76. Dewhurst NG: Comparative prognosis value of radionuclide ventriculography at rest and during exercise in 100 patients after first myocardial infarction. *Br Heart J* 49: 111, 1983.
  77. Becker L, Silverman K, Burckley B, Kallman C, Mellits D, Weisfeldt M: Comparison of early thallium-201 scintigraphy and gated blood pool imaging for predicting mortality in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 67: 1272, 1983.
  78. Anderson K, De Camila J, Moss A: Clinical significance of ventricular tachycardia (3 years or longer) detected during ambulatory monitoring after myocardial infarction. *Circulation* 57: 890, 1978.
  79. Bigger T, Weld F, Rolnitzky L: Prevalence, characteristics and significance of ventricular tachycardia (three or more complexes) detected with ambulatory electrocardiographic recording in the late hospital phase of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 48: 815, 1981.
  80. Kelly MJ, Thompson PL, Quinlan MF: Prognostic significance of left ventricular ejection fraction after acute myocardial infarction. A bedside radionuclide study. *Br Heart J* 53: 16-24, 1985.
  81. Shah PK, Maddahi J, Staniloff HM, Ellrodt G, Pichler M, Swan JJC, Berman SD: Variable spectrum and prognostic implications of left and right ventricular ejection fraction in patients with and without clinical heart failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 58: 387-393, 1986.
  82. Wasserman A, Karx R, Cleary P, Varma V, Reba R, Ross A: Noninvasive detection of multivessel disease after myocardial infarction by exercise radionuclide ventriculography. *Am J Cardiol* 50: 1242, 1982.
  83. Norris RM, Barnaby PF, Brandt PWT, Geary GG, Whitlock RML, Wild C, Barrat-Boyes BG: Prognosis after recovery from first acute myocardial infarction: Determinants of reinfarction and sudden death. *Am J Cardiol* 53: 408-413, 1984.
  84. Hjemdahl-Monsen CE, Lewis D, Chesebro JH, Fuster V: Role of antithrombotic therapy in unstable angina, myocardial infarction and sudden death. *JAAC* 8: 67B, 1986.
  85. Froelicher VJ Jr, Thompson AJ, Wolthuis R, Fuchs R, Balusek R, Long MR Jr, Triebwasser JH, Lancaster MC: Angiographic findings in asymptomatic aircrewmembers with electrocardiographic abnormalities. *Am J Cardiol* 39: 32, 1977.
  86. Kattus AA, Jorgensen CR, Worden RE, Alvaro AB: ST segment depression with near maximal exercise in detection of pre-clinical coronary heart disease. *Circulation* 44: 585, 1971.
  87. Aronow WS: Thirty-month follow-up of maximal treadmill stress test and double Master's test in normal subjects. *Circulation* 47: 287, 1973.
  88. Bruce RA, Mc Donough JR: Stress testing in screening for cardiovascular disease. *Bull NY Acad Med* 45: 1288, 1969.
  89. Doyle JT, Kinch SH: The prognosis of an abnormal electrocardiographic stress test. *Circulation* 41: 545, 1970.