

¿Es realmente útil la prueba de esfuerzo realizada después de un infarto de miocardio para mejorar el pronóstico de los pacientes? Argumentos en contra

Alfredo Bardají Ruiz

Sección de Cardiología. Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII.

ergometría/ factores pronósticos/ infarto de miocardio/ pruebas de esfuerzo/ reperfusión miocárdica/ tromboembolismo

La prueba de esfuerzo está considerada como una de las exploraciones básicas en la estratificación del riesgo postinfarto. Su principal utilidad, con el objetivo de mejorar el pronóstico, sería la de identificar a pacientes de alto riesgo de eventos coronarios. En este sentido, su gran limitación es el bajo valor predictivo positivo, especialmente en los pacientes tratados con trombolíticos, lo que dificulta tomar decisiones clínicas ante un paciente determinado. Finalmente, tomar decisiones de revascularización con angioplastia o cirugía de bypass basadas exclusivamente en el resultado positivo de una ergometría no ha demostrado, por el momento, una prolongación en la esperanza de vida de los pacientes. Estas consideraciones deben hacer meditar sobre actitudes clínicas que muchas veces parecen incuestionadas.

CONVENTIONAL STRESS TEST: IS IT USEFUL TO IMPROVE PATIENTS PROGNOSIS POST MYOCARDIAL INFARCTION? ARGUMENTS AGAINST

Exercise testing is considered to play a major role in risk stratification after myocardial infarction. With the aim of improving prognosis, an exercise test should be able to identify patients at higher risk of coronary events. In this sense, its major limitation is a low positive predictive value, especially in patients who have been treated with thrombolytic agents. This fact limits its clinical value in the decision making process in individual patients. Finally, the decision to revascularize with angioplasty or surgery when only a positive exercise test result is taken into account, has not been proven to prolong life in these patients. All these considerations should make us think about some clinical attitudes that are taken for granted.

(*Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 541-546)

INTRODUCCIÓN

A pesar de la progresiva reducción de la mortalidad global de los pacientes con infarto de miocardio que se ha venido observando en las últimas dos décadas, existen muchos aspectos de la terapéutica que siguen siendo debatidos y, por supuesto, susceptibles de mejora. Una de las principales preocupaciones para el paciente (y para su médico) que ha superado los primeros días de un infarto de miocardio es cómo prevenir y cómo evitar las complicaciones que todavía pueden ocurrir. Esta es la base de la estratificación del riesgo post-infarto, a la que se han dedicado cientos de artí-

culos en los últimos años¹. En definitiva, a través de múltiples exploraciones sencillas o complejas (electrocardiografía, ergometría, ecocardiografía, Holter, técnicas isotópicas, hemodinámica o electrofisiología) pretendemos valorar la función ventricular, la isquemia miocárdica residual y la inestabilidad eléctrica potencial para poder prevenir eventos fisiopatológicamente tan diferentes entre sí como son la insuficiencia cardíaca progresiva, el reinfarto de miocardio o la muerte súbita.

En general, los tests no invasivos postinfarto intentan identificar a pacientes de alto riesgo asumiendo que las bases fisiopatológicas que determinan un resultado anormal y las de los futuros eventos coronarios son similares. Estas asunciones, sin embargo, tienen limitaciones. Por ejemplo, la depresión del segmento ST durante una prueba de esfuerzo, hecho fisiopatológicamente relacionado con una obstrucción coronaria significativa, no tiene por qué estar relacionada con la muerte súbita o con el reinfarto no fatal, que en mu-

Correspondencia: Dr. A. Bardají Ruiz.
Sección de Cardiología.
Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII.
Dr. Mallafré Guasch, 4. 43007 Tarragona.

chas ocasiones ocurren sobre lesiones coronarias angiográficamente no significativas². Además, la búsqueda de tests con mayor sensibilidad para detectar eventos postinfarto afecta inversamente a su valor pronóstico, con lo que se limita su verdadera aplicación clínica.

Hace cerca de 20 años, un artículo publicado por Theroux en *The New England Journal of Medicine*³, y probablemente muchos otros artículos publicados antes y después¹, condicionaron nuestro pensamiento y conducta ante los pacientes con infarto de miocardio. Efectivamente, desde entonces se ha venido utilizando la prueba de esfuerzo para la estratificación del riesgo postinfarto, actitud además recomendada sistemáticamente en todas las normas de actuación en la cardiopatía isquémica^{4,5}. Estas recomendaciones se basan en 2 premisas: *a)* la prueba de esfuerzo sirve para estratificar el riesgo postinfarto y para identificar a pacientes de alto riesgo, no detectables por otro lado con otros medios, y *b)* el paciente identificado como de alto riesgo debe ser estudiado angiográficamente para poder ser revascularizado con angioplastia o cirugía y mejorar así su pronóstico.

A continuación expondremos los argumentos que en nuestra opinión cuestionan la utilidad de la prueba de esfuerzo en la estratificación postinfarto, incidiendo especialmente en el grupo de pacientes tratados con trombolíticos. Posteriormente comentaremos aspectos poco aclarados de las estrategias generalmente aceptadas para mejorar el pronóstico de los pacientes con infarto de miocardio en relación con la prueba de esfuerzo.

CONTROVERSIAS EN LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO POSTINFARTO

Durante los primeros días postinfarto de miocardio pueden identificarse fácilmente los pacientes de alto riesgo basándose en criterios clínicos como son el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva o de angina. Estas características clínicas, así como otros datos de mal pronóstico (edad avanzada, antecedente de infarto de miocardio previo, etc.), identifican a los pacientes con elevada mortalidad a medio plazo, en los que la prueba de esfuerzo, además de no aportar ningún otro dato pronóstico, generalmente está contraindicada⁴. En los pacientes sin complicaciones, la prueba de esfuerzo puede aportar datos sobre la disfunción ventricular subyacente (baja capacidad de esfuerzo o inadecuada respuesta tensional) o isquemia miocárdica residual (provocación de angina o depresión del segmento ST). Sin embargo, el resultado de una prueba de esfuerzo se ve influido por gran variedad de factores que incluyen la selección de pacientes a los que se aplica, el momento y tipo de ejercicio que se realiza, y otros factores como, por ejemplo, determinados tratamientos farmacológicos en curso⁶.

En trabajos con un importante número de pacientes

en los que se incluyen variables clínicas para determinar el pronóstico postinfarto, la ergometría pierde gran parte de su valor predictivo al realizar un análisis multivariado⁷. Un punto de controversia frecuente es decidir en qué momento debe ser practicada la prueba de esfuerzo postinfarto de miocardio. Este aspecto es importante, ya que una prueba que se realiza al mes de la evolución, evidentemente sólo es practicada a los que sobreviven al cabo de un mes, perdiendo un importante poder predictivo de eventos coronarios. Cuando se afirma que la ergometría es útil para estratificar el riesgo postinfarto, es muy importante analizar detenidamente los objetivos del estudio que se describen en un determinado artículo, especialmente si son objetivos combinados. En ocasiones, existen problemas metodológicos importantes que cuestionan toda la validez de un determinado artículo. Por ejemplo, Jain⁸, en una serie de 150 pacientes consecutivos postinfarto a los que se practica una ergometría máxima durante la hospitalización concluye que un test positivo «identifica a pacientes con riesgo de eventos cardíacos que pudieran beneficiarse de una intervención precoz». Sin embargo, el análisis del trabajo no permite extraer esta conclusión, ya que el principal objetivo analizado era la necesidad de angioplastia, que evidentemente se practicó en muchos casos de una forma condicionada por un resultado positivo del test de esfuerzo.

En un metaanálisis realizado por Shaw⁹, y que recoge todos los trabajos publicados entre 1989 y 1995 sobre la estratificación del riesgo postinfarto se concluye que, en general, los marcadores de isquemia (depresión del segmento ST o aparición de angina en la prueba de esfuerzo) tienen una menor sensibilidad (inferior al 44%) para identificar morbilidad o eventos fatales que los marcadores de disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca (duración de ejercicio o inadecuada respuesta de la presión sistólica). El valor predictivo positivo para muerte de origen cardíaco es inferior al 10% en la mayoría de los marcadores no invasivos (p. ej., prueba de esfuerzo) y aumenta algo (inferior al 20%) cuando se combinan muerte o infarto en la evolución de los pacientes. Existen múltiples consideraciones metodológicas en la interpretación de los estudios sobre ergometría postinfarto que limitan la valoración de su verdadero valor pronóstico. Entre ellas se encuentra la reticencia general que existe para publicar ensayos con resultados negativos que, por ejemplo, pueden hacer sobrestimar el efecto de un tratamiento. Por otro lado, a menudo los médicos tienden a alterar el tratamiento como resultado de un test anormal y es posible que esto haga disminuir la probabilidad de eventos postinfarto. Cuando se pretende valorar la precisión en la estimación de eventos a través de un determinado test, es importante valorar las variables conocidas que condicionan la estimación del riesgo pretest. Por ejemplo, en un reciente estudio¹⁰, los datos de una prueba de esfuerzo, una ventriculografía

isotópica y un estudio Holter de 24 h no lograron mejorar la predicción de riesgo postinfarto que los cardiólogos responsables de los pacientes ya habían realizado con simples datos clínicos.

En una revisión muy crítica para analizar la inconsistencia de los datos publicados en la bibliografía sobre los factores pronósticos postinfarto, Marx¹¹ detecta que muy frecuentemente la información facilitada por los autores es sesgada. Sólo 11 artículos analizan el valor predictivo de una prueba de esfuerzo para muerte súbita. En 2 de ellos, la angina durante la prueba de esfuerzo era predictora de muerte^{12,13} y en otros 5 no lo era¹⁴⁻¹⁸. Con respecto a la depresión del segmento ST, en 4 artículos era predictor de muerte^{12,19-21}, pero en otros 5 no lo era^{13-16,18}.

En pacientes con infarto de miocardio sin onda Q, el test de esfuerzo tal vez podría ser de mayor valor. Los datos de 2 estudios^{13,20} que contienen un total de 196 pacientes indican que la depresión del segmento ST es un indicador de riesgo incrementado en 8 veces para muerte, cifra mucho mayor que lo referido para cualquier tipo de infarto. Sin embargo, este posible mayor valor predictivo pronóstico en infartos sin onda Q debe ser probado en estudios más amplios, ya que algunos autores propugnan la práctica de forma rutinaria de cateterismo cardíaco y revascularización en estos pacientes²².

A pesar de todas estas limitaciones, en general los pacientes con infarto de miocardio no complicado que son capaces de superar un estadio II del protocolo de Bruce sin angina ni alteraciones electrocardiográficas tienen un bajo riesgo de recurrencias de eventos cardíacos durante el siguiente año. Esta buena noticia para el paciente y su familia, así como el mínimo coste de este test, son razones más que suficientes para su práctica sistemática durante la fase hospitalaria del infarto de miocardio²³.

ERGOMETRÍA Y TROMBÓLISIS

En los pacientes con infarto de miocardio tratados con trombolíticos, el test de esfuerzo frecuentemente es anormal (depresión del segmento ST, elevación del segmento ST, intolerancia al ejercicio, inadecuada respuesta hemodinámica o arritmias ventriculares). Sin embargo, un ejemplo que describe cómo un test de esfuerzo anormal no se asocia significativamente a eventos coronarios queda reflejado en el artículo de Stevenson²⁴: efectivamente, aunque la sensibilidad para detectarlos puede ser muy alta (83%), la especificidad es baja (25%) y el valor predictivo positivo muy bajo (17%), perdiéndose todo el interés clínico al tener que tomar decisiones en función del resultado de esta prueba. Una de las posibles razones por las que el test de esfuerzo no es útil en la estratificación del riesgo postinfarto tratado con trombolíticos es que las com-

plicaciones de este tipo de infarto a menudo son tan precoces, incluso antes de que se haya practicado la ergometría, que una vez ésta puede ser realizada sólo afecta al grupo de buen pronóstico. De la base de datos del estudio GISSI-2 de trombólisis en el infarto²⁵ se desprende que en este grupo de pacientes el marcador de mal pronóstico postinfarto no viene condicionado por la positividad o negatividad en el resultado de la prueba de esfuerzo, sino por la imposibilidad para realizarla cualquiera que sea el motivo. La mortalidad a los 6 meses fue del 1,7% en los pacientes con un test de esfuerzo positivo a un nivel submáximo o máximo y del 0,9% en los pacientes con prueba negativa. Estas diferencias, en términos relativos y estadísticos pueden parecer importantes, pero en términos absolutos son irrisorias. Sin embargo, los pacientes en los que no se pudo realizar una ergometría, por el motivo que fuese, tuvieron una mortalidad del 7,1%. La incapacidad para realizar una prueba de esfuerzo fue, en el análisis multivariado, la variable independiente más importante para predecir la mortalidad en un seguimiento de 6 meses. En otras palabras: un paciente que es capaz de realizar una prueba de esfuerzo al mes del infarto de miocardio tiene buen pronóstico, independientemente del resultado de dicho test.

De cualquier forma, parece indudable que la isquemia miocárdica residual debiera ser un marcador pronóstico en el infarto tratado con trombolíticos. Otros métodos, aplicables a un mayor número de pacientes (independientemente de su capacidad de poder realizar una prueba de esfuerzo) y de una manera mucho más precoz (segundo o tercer días postinfarto), como el estudio Holter, podrían ser de utilidad en este sentido²⁶.

ERGOMETRÍA-REVASCULARIZACIÓN-PRONÓSTICO. ¿SON CONGRUENTES TODOS LOS DATOS?

En la bibliografía médica generalmente se habla de tratamiento agresivo (cateterismo sistemático con angioplastia o cirugía si la anatomía es adecuada) frente a conservador (cateterismo con revascularización sólo en el paciente con angina postinfarto o isquemia en la prueba de esfuerzo) como estrategias para mejorar el pronóstico de los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio. Muchos cardiólogos clínicos quedaron aliviados cuando se publicaron los resultados del estudio TIMI II²⁷: efectivamente, el tratamiento agresivo no era mejor que el tratamiento conservador (o incluso era peor, aunque de forma no estadísticamente significativa).

Aunque la estrategia aplicada al tratamiento conservador (cateterismo y revascularización en el caso de angina postinfarto o ergometría positiva) está generalmente aceptada, algunos autores han tenido la osadía de cuestionarla. De la base de datos del estudio GISSI-2²⁵ (pacientes con infarto de miocardio tratados con trom-

bolíticos, pero posteriormente de una forma muy conservadora en general), se conoce el siguiente dato interesante: el 45% de los pacientes que tuvieron angina postinfarto pudieron realizar una prueba de esfuerzo máxima limitada por síntomas al mes de evolución y en ellos, en el 66% la ergometría fue negativa, teniendo durante la evolución posterior un excelente pronóstico. En la discusión del artículo, los investigadores del GISSI-2 afirman: «estos datos deberían ser tenidos en cuenta en el momento de indicar una coronariografía después de un infarto, especialmente cuando se sigue la política aplicada en el estudio TIMI II».

Por otro lado, la necesidad de practicar una coronariografía y revascularización basándose en una prueba de esfuerzo positiva también ha sido cuestionada por investigadores daneses, en un estudio reciente publicado (DANAMI)²⁸. Se trata de un estudio multicéntrico y aleatorizado que incluyó a 503 pacientes en los que se comparó el tratamiento invasivo (angioplastia o cirugía) frente al conservador (auténticamente conservador) en pacientes con ergometría positiva tras un infarto de miocardio tratado con trombolíticos. En este estudio el tratamiento invasivo no demostró una mayor supervivencia de los pacientes tratados con angioplastia o cirugía con respecto a los no revascularizados en un seguimiento medio de 2,4 años, aunque sí existió una reducción significativa de reinfarcto de miocardio o de reingresos por angina inestable. El estudio DANAMI seleccionó a los pacientes entre 1990 y 1994 y en el grupo tratado de forma conservadora sólo se emplearon betabloqueantes (fármacos que han demostrado reducir la mortalidad postinfarto) en el 40% de los pacientes, no disponiéndose de datos sobre el uso de estatinas, fármacos que son capaces de reducir la mortalidad, el reinfarcto de miocardio o la necesidad de revascularización de forma muy significativa^{29,30}.

Una vez se ha identificado a un paciente de alto riesgo para reinfarcto o muerte súbita sobre la base de la prueba de esfuerzo (con todas las limitaciones que esto conlleva, como ya se ha comentado), el cardiólogo se encuentra ante el dilema de que no existe ningún estudio a gran escala que evalúe la eficacia de la cirugía de *bypass* o de la angioplastia para preservar la vida específicamente en los pacientes postinfarto asintomáticos o mínimamente sintomáticos³¹. En el metaanálisis efectuado por Yusuf sobre la eficacia del tratamiento quirúrgico en la cardiopatía isquémica³², se definen grupos en los que la cirugía ha demostrado una mayor supervivencia que el tratamiento médico. Sin embargo, esto se aplica para la generalidad de pacientes con cardiopatía isquémica, a pesar de que el número de pacientes postinfarto en el conjunto de estos estudios era minoritario. El riesgo y la historia natural del paciente postinfarto de miocardio^{33,34} son simplemente diferentes a los del paciente con cardiopatía isquémica crónica estable^{35,36}, por lo que tomar decisiones quirúrgicas basándose en estudios no dise-

ñados específicamente por este concepto podría ser erróneo. En este metaanálisis, con todas las limitaciones que un estudio de estas características puede tener, factores asociados a un peor pronóstico en el conjunto de la cardiopatía isquémica, como la disfunción ventricular o una prueba de esfuerzo positiva, no fueron predictores de un mayor beneficio relativo del tratamiento quirúrgico. Además, los estudios que comparaban tratamiento quirúrgico y tratamiento médico fueron realizados hace más de dos décadas, antes de que se conociera de forma precisa los beneficios que tienen los pacientes postinfarto del tratamiento médico con aspirina, betabloqueantes, inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (cuando existe insuficiencia cardíaca o la fracción de eyección es inferior al 40%)³⁷ y agentes hipolipemiantes. Sabemos de forma segura que el tratamiento médico ha mejorado muy sustancialmente el pronóstico de los pacientes postinfarto. Es posible que el tratamiento quirúrgico, en general, haya mejorado en la última década, aunque si pretendemos justificar indicaciones quirúrgicas con fines pronósticos en los pacientes postinfarto, deberíamos exigir en nuestro medio cifras de mortalidad y morbilidad por cirugía cardíaca como las que se publicaron en los estudios que nos sirven como referencia. El tratamiento médico complementario a la cirugía (p. ej., con hipolipemiantes de forma agresiva)³⁸, por el contrario, sólo ha demostrado una mayor preservación de los injertos implantados, pero no una menor mortalidad en el seguimiento a largo plazo. Por tanto, deberíamos preguntarnos cuál sería hoy día, y en nuestro medio, el resultado de un estudio aleatorizado en pacientes de supuesto alto riesgo (p. ej., aquellos con ergometría positiva) tratados de forma sistemática con todos los agentes que claramente han demostrado su eficacia (aspirina, betabloqueantes, inhibidores de la ECA y estatinas) frente a la revascularización con angioplastia o cirugía.

CONCLUSIONES

El exacto papel de la ergometría postinfarto y su utilidad para mejorar el pronóstico de los pacientes todavía no ha sido aclarado. Estos datos controvertidos posiblemente explican que la posición del Colegio Americano de Médicos haya cambiado en los últimos años. Tanto en 1989 como en 1997^{4,5} se recomienda la práctica de una prueba de esfuerzo en el postinfarto no complicado, pero mientras en 1989 había una indicación categórica para practicar una coronariografía en los pacientes identificados como de alto riesgo, en 1997, curiosamente, no queda nada claro qué hay que hacer con tales pacientes. La indicación de coronariografía en el infarto no complicado sólo se recomienda a pacientes con disfunción ventricular, ya que la revascularización coronaria podría estar indicada en los pacientes con enfermedad multivaso en este grupo. En

los comentarios que apoyan estas recomendaciones se recuerda el bajo valor predictivo positivo de cualquier test para isquemia miocárdica, y que los estudios que ha aportado la bibliografía generalmente han sido de pequeño tamaño, retrospectivos y sin una clara definición del riesgo basal de la población estudiada.

El análisis crítico de una determinada práctica clínica nos debe hacer reflexionar entre lo que podemos hacer y lo que debemos hacer. En una época en la que tendemos a la medicina basada en la evidencia³⁹, el tratamiento racional de la cardiopatía isquémica requiere una integración entre la información fisiológica proporcionada por una detallada historia clínica y el uso juicioso de determinados tests no invasivos, la información anatómica proporcionada con la coronariografía y la información pronóstica representada por los datos de evolución de cada opción terapéutica. Para progresar en este objetivo, hemos de empezar a hablar de beneficio conseguido para nuestros pacientes, más que asignación de riesgo potencial⁴⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peterson ED, Shaw LJ, Califf RM. Risk stratification after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997; 126: 561-582.
2. Bodenheimer MM. Risk stratification in coronary disease: a contrary viewpoint. *Ann Intern Med* 1992; 116: 927-936.
3. Théroux P, Waters DD, Halphen Ch, Debaisieux JC, Mizgala HF. Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1979; 301: 341-345.
4. American College of Physicians. Evaluation of patients after recent acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1989; 110: 485-488.
5. American College of Physicians. Guidelines for risk stratification after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997; 126: 556-560.
6. DeBusk RF. Specialized testing after recent acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1989; 110: 470-481.
7. Cleempoel H, Vaincel H, Dramaix M, Lenaers A, Contu E, Hoylaerts M et al. Limitations on the prognostic value of predischage data after myocardial infarction. *Br Heart J* 1988; 60: 98-103.
8. Jain A, Myers H, Sapin PM, O'Rourke RA. Comparison of symptom-limited and low level exercise tolerance test early after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1.816-1.820.
9. Shaw LJ, Peterson DE, Kesler K, Hasselblad V, Califf RM. A metaanalysis of predischage risk stratification after acute myocardial infarction with stress electrocardiographic, myocardial perfusion, and ventricular function imaging. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1.327-1.337.
10. Myers M, Baigrie RS, Charlat ML, Morgan Ch. Are routine non-invasive tests useful in prediction of outcome after myocardial infarction in elderly people? *Lancet* 1993; 342: 1.069-1.072.
11. Marx BE, Feinstein AR. Methodologic sources of inconsistent prognoses for post-acute myocardial infarction. *Am J Med* 1995; 98: 537-550.
12. Starling MR, Crawford MH, Kennedy GT, O'Rourke RA. Exercise testing early after myocardial infarction: predictive value for subsequent instable angina and death. *Am J Cardiol* 1980; 46: 909-914.
13. Krone RJ, Gillispie JA, Weld FM, and the Multicenter Postinfarction Research Group. Low-level exercise testing after myocardial infarction: usefulness in enhancing clinical risk stratification. *Circulation* 1985; 71: 80-89.
14. Williams WI, Nair RC, Higginson LAJ. Comparison of clinical and treadmill variables for the prediction of outcome after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 477-486.
15. Fioretti P, Brower RW, Simoons ML. Prediction of mortality during the first year after acute myocardial infarction from clinical variables and stress test at hospital discharge. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1.313-1.318.
16. Fioretti P, Brower RW, Simoons ML, Katen M, Bellen A, Baadman T et al. Relative value of clinical variables, bicycle ergometry, rest radionuclide ventriculography and 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring at discharge to predict 1 year survival after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 40-49.
17. Starling MR, Crawford MH, Henry RL, Lembo NJ, Kennedy GT, O'Rourke RA. Prognostic value of electrocardiographic exercise testing and noninvasive assessment of left ventricular ejection fraction soon after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986; 57: 532-537.
18. Campbell S, A'Hern R, Quigley P, Vicent R, Jewit D, Chamberlain D et al. Identification of patients at low risk of dying after acute myocardial infarction, by simple clinical and submaximal exercise test criteria. *Eur Heart J* 1988; 9: 938-947.
19. Murray DP, Salih M, Tan LB, Murray RG, Littler WA. Prognostic stratification of patients after myocardial infarction. *Br Heart J* 1987; 57: 313-318.
20. Klein J, Froelicher VF, Detrano R, Murray RG, Litter WA. Does the rest electrocardiogram after myocardial infarction determine the predictive value of exercise-induced ST depression? A 2 year follow-up study in a Veteran population. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 305-311.
21. Weld FM, Chu KL, Bigger JT, Rolnitzky LM. Risk stratification with low-level exercise testing 2 weeks after acute myocardial infarction. *Circulation* 1981; 64: 306-314.
22. Lotan ChS, Jonas M, Rozenman Y, Mosseri M, Benhorin J, Rudnik L et al. Comparison of early invasive and conservative treatment in patients with anterior wall non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 76: 330-336.
23. DeBusk RF, Blomqvist CG, Kouchoukos NT, Luepker RV, Miller HS, Moss AJ et al. Identification and treatment of low-risk patients after acute myocardial infarction and coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1986; 314: 161-166.
24. Stevenson R, Umachandran V, Ranjadayan K, Wilkison P, Marchant B, Timmis AD. Reassessment of treadmill stress testing for risk stratification in patients with acute myocardial infarction treated by thrombolysis. *Br Heart J* 1993; 70: 415-420.
25. Vilella A, Maggioni AP, Vilella M, Giordano A, Turazza FM, Santoro E et al, on behalf of the GISSI-2 Investigators. *Lancet* 1995; 346: 523-529.
26. Gill BG, Cairns FA, Roberts RS, Tech M, Constantini L, Sealey BJ et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 334: 65-70.
27. The TIMI study group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 320: 618-627.
28. Madsen JK, Grande P, Saunamäki K, Thayssen P, Kassis E, Eriksen U et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). *Circulation* 1997; 96: 748-755.
29. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1.383-1.389.
30. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al, on behalf of CARE. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1.001-1.009.

31. Krone RJ. The role of risk stratification in the early management of a myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1992; 116: 223-237.
32. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the coronary artery bypass graft surgery trialists collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563-570.
33. Candell-Riera J, Permanyer-Miralda G, Castell J, Rius-Davi A, Domingo E, Álvarez-Auñón E et al. Uncomplicated first myocardial infarction: strategy for comprehensive prognostic studies. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1.207-1.219.
34. Piérard LA, Chapelle JP, Albert A, Dubois Ch, Kulbertus HE. Characteristics associated with early (< 3 months) versus late (< 3 months to < 3 years) mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64: 315-318.
35. Moss AJ, Goldstein RE, Hall J, Bigger JT, Fleiss JL, Greenberg H et al, for the Multicenter Myocardial Ischemia Research Group. Detection and significance of myocardial ischemia in stable patients after recovery from an acute coronary event. *JAMA* 1993; 269: 2.379-2.385.
36. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. *Am J Cardiol* 1972; 29: 154-163.
37. Hennekens CH, Albert CM, Godfried SL, Giziano JM, Burning JE. Adjunctive drug therapy of acute myocardial infarction-Evidence from clinical trials. *N Engl J Med* 1996; 335: 1.660-1.667.
38. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous vein coronary artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336: 153-162.
39. Bonfill X, Gabriel R, Cabello J. La medicina basada en la evidencia. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 819-825.
40. Diamond GA. Postinfarction risk stratification. Is preventive war winnable? *JAMA* 1993; 269: 2.418-2.419.