

Archivos de Cardiología de México

Volumen **72**
Volume

Suplemento **1**
Supplement

Enero-Marzo **2002**
January-March

Artículo:

Tratamiento del paciente asintomático
sobreviviente de un infarto del miocardio
extenso

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)



www.medigraphic.com

Tratamiento del paciente asintomático sobreviviente de un infarto del miocardio extenso

María del Carmen Lacy Niebla*

Resumen

Los pacientes que sobreviven a un infarto agudo del miocardio extenso, en su gran mayoría evolucionan con síntomas, principalmente datos de disfunción ventricular izquierda, arritmias o isquemia residual; sin embargo, existe un grupo de pacientes que evoluciona en forma asintomática, y que debe estudiarse en forma extensa ya que la evolución puede ser muy mala, principalmente si existe isquemia residual, arritmias, disfunción ventricular, lesión arterial coronaria grave, estados comórbidos asociados o son pacientes añosos o que tienen historia de infartos previos. De acuerdo a la evolución clínica y resultados de los estudios especiales como prueba de esfuerzo, Holter, ecocardiograma con y sin fármacos, estudios de cardiología nuclear, resonancia magnética nuclear y cateterismo cardíaco con coronariografía y ventriculografía, será necesario adecuar el tratamiento farmacológico o de revascularización, ya sea con técnicas intervencionistas o quirúrgicas.

Palabras clave: Enfermedad coronaria. Infarto agudo del miocardio. Tratamiento.

Key words: Coronary disease. Acute myocardial infarction. Treatment.

Introducción

El infarto agudo del miocardio (IAM) es uno de los más graves problemas mundiales de salud, principal causa de muerte en la mayoría de los países desarrollados (58%) y en muchos países en vías de desarrollo (30%). A pesar de las intensas campañas de control de los factores de riesgo coronario cada año se registran aproximadamente quince millones de nuevos casos de cardiopatía isquémica. Clínicamente, el IAM fue descrito desde el año 1912 por Herrick, pero no fue sino hasta la década de los años sesenta en el siglo pasado, en que se formaron las primeras unidades de cuidados

Summary

MEDICAL THERAPY FOR THE SURVIVING PATIENT OF A SEVERE MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT SYMPTOMS

Most patients that survive an acute myocardial infarction remain symptomatic, mainly with manifestations of heart failure, arrhythmias, or residual ischemia; however there is a group of patients without symptoms that must be studied because their evolution could be life threatening, specially if they have left ventricular dysfunction, arrhythmias, severe coronary artery disease, comorbid diseases, are older patients or have history of previous myocardial infarctions. An exercise treadmill test must be done as well as Holter monitoring, radionuclide perfusion imaging echocardiography with or without drugs, nuclear magnetic resonance and cardiac catheterization with coronary angiography to determine pharmacologic treatment and prompt revascularization.

coronarios, con lo que verdaderamente se logró reducir por primera vez la tasa de mortalidad por infarto. En las últimas décadas, con el advenimiento de las nuevas técnicas farmacológicas, quirúrgicas y de cardiología intervencionista, se ha logrado reducir aún más la mortalidad y las complicaciones a corto y largo plazo secundarias al IAM, sin embargo, la falla de bomba o disfunción ventricular continúa siendo la principal causa de morbi-mortalidad por IAM. Las nuevas técnicas terapéuticas se han diseñado para reducir la cantidad de miocardio dañado por alteraciones en la perfusión. Los resultados de estas nuevas técnicas son muy alentadores, aunque aún nos falta deter-

* Jefe de Hospitalización 8º piso.

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D. F.). Tel: 55 73 29 11 Extensión 1333.

minar en muchas instancias su impacto a largo plazo en la historia natural del IAM.¹

El IAM forma parte de los Síndromes Coronarios Agudos (SCA) junto con la angina inestable y la muerte súbita cardíaca. Las medidas terapéuticas actuales del IAM se dirigen principalmente hacia las intervenciones tempranas para interrumpir el proceso fisiopatológico una vez que ha comenzado, limitar su tamaño, manejar las complicaciones tanto tempranas como tardías, e identificar a los pacientes postinfarto que estén en alto riesgo para eventos isquémicos futuros.

El número de personas en riesgo por enfermedad coronaria y que requerirán de hospitalización, se espera que crezca 50% en las próximas tres décadas debido a que este padecimiento afecta desproporcionadamente a las personas de mayor edad, principalmente de más de 65 años, que actualmente constituyen el principal grupo de crecimiento poblacional.

Hoy en día la angina inestable es la causa de la mayoría de las admisiones a las unidades de cuidados coronarios, y su relativa proporción comparada con el IAM se incrementa cada día más. En los pacientes con IAM, grandes estudios multicéntricos han demostrado claramente la reducción de la mortalidad cuando se utilizan técnicas de reperfusión, ya sea farmacológicas o mecánicas. El grado de beneficio varía de acuerdo a la localización del IAM, si hay insuficiencia cardíaca y otros factores clínicos. La principal diferencia entre el paciente con elevación del segmento ST en forma aguda (IAM) y el paciente con angina inestable es que mientras que en el paciente con IAM se puede predecir el diagnóstico y el mecanismo fisiopatológico subyacente involucrado con gran precisión, en los casos con angina inestable tal proceso es mucho menos certero.

La muerte súbita cardíaca es la primera manifestación del IAM en más del 60% de los casos, lo que implica que este número de pacientes no llegue a un centro hospitalario especializado para su diagnóstico oportuno y tratamiento.

Hoy en día está claro que la oclusión trombótica de la arteria coronaria responsable del área infartada ocurre en una gran proporción de los pacientes con IAM con onda Q (más del 90%), y que los SCA son la primera expresión clínica de enfermedad coronaria en el 40% de los casos. Estudios recientes han descartado el viejo paradigma de que los SCA resultan de la oclusión gradual y progresiva de la luz del vaso por el crecimiento de la placa aterosclerosa. En el nuevo paradigma, la

ruptura y trombosis de la placa más que la severidad de la estenosis, son los determinantes más importantes de las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis coronaria. La vulnerabilidad de la placa está determinada por factores intrínsecos característicos de la placa y factores extrínsecos. La enfermedad arterial coronaria progresa generalmente de una manera no predecible que lleva a un rápido empeoramiento de la obstrucción de la luz coronaria incluyendo el desarrollo súbito de la oclusión total que se relaciona con la sobreposición de un trombo en la placa rota. Cerca del 70% de los SCA se desarrollan a partir de lesiones ateroscleróticas de grado ligero a moderado con obstrucción al flujo coronario poco significativa. Lesiones más graves evolucionan con más rapidez a la oclusión total crónica.^{2,3}

Para determinar el tratamiento del paciente sobreviviente de un infarto del miocardio extenso asintomático, es necesario conocer las condiciones anatómicas y fisiopatológicas como causa y consecuencia del evento agudo, así como la influencia protectora de la circulación colateral coronaria, si hubo reperfusión exitosa de la arteria coronaria ocluida ya sea espontánea o secundaria al tratamiento, si la recuperación de la función contráctil después de la reperfusión es temprana y adecuada o persiste el aturdimiento miocárdico y otros factores como las intervenciones farmacológicas y de revascularización.

Los factores que influyen en el pronóstico después de un IAM son principalmente el grado de disfunción ventricular, la existencia de daño miocárdico extenso, isquemia miocárdica recurrente, el grado de extensión anatómica de la enfermedad arterial coronaria, la edad mayor de 65 años, la historia de un IAM previo, así como la presencia de arritmias o de otros estados comórbidos.

Existe daño miocárdico extenso cuando hay evidencia clínica y hemodinámica de falla cardíaca, la fracción de expulsión es menor al 40%, hay evidencia radiológica de cardiomegalia, hay ondas Q anormales en el electrocardiograma en varias derivaciones o la elevación de marcadores bioquímicos de necrosis es muy significativa con reperfusión no exitosa (CK > 2000 u).

La mortalidad después de un IAM varía de acuerdo a diversos factores; en promedio es del 10% en el primer año después del IAM y 2.5% por año subsecuente. Si hay angina posterior a un IAM, la mortalidad se eleva hasta el 20%. En pacientes asintomáticos, pero con evidencia de isquemia al momento del alta hospitalaria, la

mortalidad llega a ser del 15% en el primer año después del infarto. La mayor mortalidad se observa si hay arritmias ventriculares complejas tardías (50%).

Es importante considerar los cambios hemodinámicos que ocurren después de un infarto con el fin de establecer el tratamiento adecuado. La fracción de expulsión se reduce al igual que el gasto cardíaco y el volumen latido, se elevan tanto la presión como el volumen diastólico final así como la presión de llenado del ventrículo izquierdo, y la distensibilidad y complacencia ventriculares se reducen en grado variable (*Tabla I*).

Hablamos de enfermedad arterial coronaria severa cuando existe lesión de tres vasos o lesión del tronco de la coronaria izquierda, si hay angina preinfarto o un IAM previo, o angina posterior al infarto, lo que eleva la mortalidad a un año del 10% al 20%. Las arritmias como la fibrilación o el flutter auricular se asocian a diversos grados de disfunción ventricular, al igual que las arritmias ventriculares.

Los pacientes que tienen riesgo de isquemia posterior al IAM son principalmente aquellos con historia de angina previa, infartos subendocárdicos pequeños, trombolisis exitosa pero con persistencia de estenosis coronaria residual de alto grado, o aquellos que desarrollaron edema pulmonar en la fase aguda del IAM.

Para establecer un plan de tratamiento adecuado después del IAM, es necesario estratificar el riesgo del paciente. La estratificación no invasiva del riesgo ayuda a formular guías para estudios subsecuentes y procedimientos de revascularización y rehabilitación.^{4,5} Se evaluará función ventricular, principalmente al observar el curso clínico así como realizar estudio regional y global de la función ventricular izquierda con técnicas de ecocardiografía, radionúclidos, ventriculografía y angiografía y resonancia magnética nuclear (RMN).⁴ Así mismo es indispensable detectar isquemia miocárdica residual y tejido viable que también se logra con métodos de ultrasonido con fármacos (dobutamina, dipiridamol, etc.), prueba de esfuerzo, técnicas de cardiología nuclear y recientemente RMN.⁴ Es recomendable una prueba de esfuerzo submáxima entre el día 7 y 15 posterior al IAM, ya que es uno de los mejores predictores no invasivos de sobrevida. Si existe buena tolerancia al esfuerzo sin desnivel del segmento ST, la mortalidad a un año será menor al 3% pero si existe desnivel mayor a 2 mm, será del 20%. Cuando el paciente tiene angina con

poco esfuerzo aunque no se observen cambios en el segmento ST, sabemos que existe alto riesgo para eventos cardiovasculares futuros. En caso de que la prueba de esfuerzo sea negativa al momento del alta del paciente, se podrá realizar una prueba de esfuerzo máxima en 4 a 8 semanas. Si esta prueba es positiva, se deberá realizar entonces un estudio angiográfico.⁶

Actualmente, con RMN se puede distinguir entre daño por isquemia miocárdica reversible o irreversible, independientemente de la movilidad parietal o del tiempo que ha transcurrido desde el infarto o el estado de reperfusión.⁷⁻¹² También puede predecir si la contracción ventricular anormal mejorará después de la revascularización. En estas técnicas novedosas se usa gadolinio como medio de contraste, que permite hacer la diferencia entre la zona de necrosis y las regiones normales por la intensidad de la captación.⁴

Para reducir la incidencia de muerte súbita posterior al infarto por arritmias ventriculares sostenidas, es indispensable realizar monitoreo con Holter, que está indicado ante la presencia de arritmias ventriculares tardías, fibrilación ventricular, infarto masivo, insuficiencia cardíaca o la existencia de extrasístoles complejas. En ocasiones es recomendable realizar un estudio electrofisiológico, así como la determinación de potenciales tardíos y estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (*Tabla II*).

Tratamiento farmacológico

En la actualidad existe un extenso grupo de fármacos con el fin de limitar el daño y progresión de un evento isquémico agudo. Los fármacos más usados en el periodo posterior al infarto son antagonistas beta-adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los canales del calcio, antiarrítmicos, antiagregantes plaquetarios e hipolipemiantes (*Tabla III*).¹³

Antagonistas beta-adrenérgicos

Los antagonistas beta-adrenérgicos tienen propiedades antiarrítmicas, anti-isquémicas y antihipertensivas. Durante el IAM reducen el dolor, el estrés de la pared y limitan el tamaño del infarto.¹⁴ Hace 20 años se demostró en un estudio Noruego reducción del 39% en la mortalidad y 28% en la tasa de reinfarcto al administrar timolol con un seguimiento de 72 meses.¹⁵

Posteriormente en el Beta-Blocker-Heart-Attack-Trial, se observó 28% de reducción en la morta-

lidad a dos años con la administración de propranolol.¹⁶

Al analizar un meta-análisis de 26 grandes estudios con el uso de beta-bloqueadores después de un IAM que incluye a 24,298 pacientes, se observó reducción significativa de la mortalidad (23%).¹³ A pesar de los datos observados, aún son muchos los pacientes que son privados de los beneficios de este grupo de fármacos. En general deben administrarse a todos los pacientes que han sufrido un IAM siempre y cuando no existan contraindicaciones para ello, y deben continuarse por lo menos durante tres años más.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Estos medicamentos reducen el grado de disfunción y dilatación del ventrículo izquierdo y atenuan la progresión de la insuficiencia cardiaca después de un IAM. Existen por lo menos tres grandes estudios para determinar los efectos de los IECA en los sobrevivientes de infarto. El meta-análisis de los tres estudios que comprende a 5,986 pacientes, demostró efectos muy fa-

vorables de los IECA. El estudio de supervivencia y crecimiento ventricular, SAVE por sus siglas en Inglés, se realizó en pacientes con disfunción ventricular con FE menor de 40% a los que se les administró captopril entre el día 3 y 16 posterior al IAM, y se observó reducción de la mortalidad de 19%, de insuficiencia cardiaca 37% y de nuevos eventos cardiovasculares de 24%. El estudio de la eficacia de ramipril en el infarto agudo del miocardio, AIRE por sus siglas en Inglés, se realizó con 2,006 pacientes con insuficiencia cardiaca, a los que se les administró ramipril a partir de 3 a 10 días después del infarto por 15 meses. Se observó reducción en la mortalidad de 27%, y 19% en insuficiencia cardiaca y nuevos infartos. Por último, el estudio con trandolapril, TRACE por las siglas en Inglés, en 1,749 pacientes con FE menor a 35% después de un IAM, administrado por 24-50 meses, demostró reducción de la mortalidad de 22%, en muerte súbita de 24% y de progresión de la insuficiencia cardiaca de 29%.^{13,17,18}

Es importante administrar IECA en todos los pacientes con IAM por 6 semanas después de un IAM, y si hay datos de disfunción ventricular, se deberán continuar por lo menos por 3 años más.

Tabla I. Cambios hemodinámicos después de un IAM.

- Reducción de la fracción de expulsión
- Reducción del volumen latido
- Incremento de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo
- Incremento del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo
- Reducción de la complacencia ventricular
- Incremento de la presión de llenado ventricular

Tabla II. Métodos de gabinete para la estratificación del riesgo después de un IAM. (Función ventricular e isquemia miocárdica residual).

- Prueba de esfuerzo
- Ecocardiografía con y sin fármacos
- Ventriculografía y angiografía
- Cardiología nuclear
- Resonancia magnética nuclear

Tabla III. Tratamiento farmacológico.

- Antagonistas beta-adrenérgicos
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- Bloqueadores de los canales del calcio
- Antiarrítmicos
- Antiagregantes plaquetarios
- Hipolipemiantes

Bloqueadores de los canales de calcio

Los bloqueadores de los canales de calcio tienen propiedades antianginosas, vasodilatadoras y antihipertensivas. En estudios individuales y en meta análisis de 24 estudios con 24,342 pacientes con la administración de estos fármacos durante y después de un IAM, no se demostró reducción de la mortalidad, más bien incremento de la mortalidad del 4%.¹³ En general no se recomienda como terapia estándar después de un IAM.

Antiarrítmicos

Cerca del 50% de los pacientes que sufrieron muerte súbita cardiaca, tienen historia de un IAM previo. El 75% de estas muertes ocurren por taquicardia o fibrilación ventricular. Además, los pacientes que tienen más de 10 extrasístoles por hora después de un IAM, tienen mortalidad del 50% a tres años. Es importante considerar el uso de antiarrítmicos en los pacientes de alto riesgo, sin embargo, es indispensable recordar que todos los antiarrítmicos pueden tener un efecto arritmogénico y depresor de la función ventricular, por lo que es necesario escoger el medicamento más adecuado. El estudio de supresión de arritmias cardíacas, CAST por las si-

glas en Inglés, demostró que el uso de encainida, flecainida o moricina durante 10 meses, elevó considerablemente la mortalidad después de un IAM al compararse con placebo. Un meta-análisis de 18 estudios con 6,300 pacientes que recibieron antiarrítmicos de la clase I, demostró incremento de 21% en la mortalidad.

La amiodarona es un antiarrítmico clase III que prolonga la repolarización y además tiene efecto beta y alfa-adrenérgico. El estudio BASIS con el uso de amiodarona, analizó la supervivencia después de un IAM con arritmias ventriculares en 212 pacientes y demostró 61% de reducción en la mortalidad a un año. Un meta-análisis de 9 estudios con 778 pacientes también demostró reducción en la mortalidad del 21% con el empleo de amiodarona. Además, los estudios canadiense y europeo (CAMIAT y EMIAT) con el uso de amiodarona en pacientes con infarto y arritmias están demostrando resultados positivos en pacientes bien seleccionados.¹³

El uso de sotalol ya sea como antiarrítmico clase III puro (d-sotalol) o con actividad beta-adrenérgica (l-sotalol), no reduce la mortalidad ni la muerte súbita en pacientes con infarto y arritmias ventriculares, principalmente si hay datos de insuficiencia cardíaca, por lo que no es recomendable su empleo en estos pacientes, ya que incluso puede elevar las cifras de mortalidad.¹³

Hipolipemiantes

De los fármacos hipolipemiantes, el grupo de estatinas o inhibidores de la 3-hidroxi 3-metilglutaril coenzima A reductasa ha demostrado importantes efectos benéficos después de un IAM extenso.¹⁹⁻²¹

Sus efectos sobre los lípidos son principalmente reducción de lipoproteínas de baja densidad, muy baja densidad y de triglicéridos, e incremento de las lipoproteínas de alta densidad. Sus efectos sobre los eventos clínicos han sido demostrados en más de 18 grandes estudios, con reducción en la recurrencia de eventos isquémicos y disminución de la mortalidad global y por eventos cardíacos. Las estatinas poseen efectos pleiotrópicos que contribuyen a mejorar la evolución del paciente después de un IAM, entre ellos los más importantes ocurren a nivel del endotelio vascular ya que incre-

mentan la producción de óxido nítrico, modulan la respuesta inflamatoria mediada por mastocitos, incrementan el contenido de colágena, mejoran la función vasomotora y el flujo sanguíneo, tienen efecto estabilizador de la placa aterosclerosa así como un efecto antiateromatoso directo y reducen la proliferación y migración de células del músculo liso. Además, poseen efecto antitrombótico, fibrinolítico y antiagregante plaquetario. Estos efectos tal vez expliquen la razón de por qué mejora la tasa de mortalidad después de un IAM en forma tan significativa, sin relación necesariamente directa con la reducción de los niveles de lípidos séricos. En los pacientes que sufrieron un IAM y que fueron sometidos a procedimientos de revascularización con angioplastia y colocación de prótesis endovasculares, las estatinas han demostrado un importante efecto benéfico al reducir la mortalidad, la reincidencia de IAM, la necesidad de reintervención y la tasa de re-estenosis.¹⁹⁻²¹

Antiagregantes plaquetarios

Es indiscutible la utilidad de los antiagregantes plaquetarios en el paciente que ha sufrido un IAM. Se ha demostrado reducción en la mortalidad global en el 30%, pero incluso hasta el 70% en pacientes diabéticos, hipertensos o que tienen datos de insuficiencia cardíaca, ya sea hombres o mujeres. Tanto el ácido-acetil-salicílico como el clopidogrel son excelentes inhibidores de la agregación plaquetaria y pueden utilizarse combinados, principalmente en los primeros días después de un IAM.

Otros procedimientos

Además del tratamiento farmacológico, es indispensable continuar la vigilancia del paciente para determinar si es necesario realizar algún procedimiento de revascularización coronaria ya sea quirúrgico o intervencionista. La mayoría de los pacientes que han sufrido un IAM deben estar inscritos en un programa de ejercicio y acondicionamiento físico para mejorar su clase funcional, reducir los factores de riesgo coronario como el sedentarismo y el sobrepeso y procurar mejorar la circulación colateral coronaria así como el estilo y calidad de vida.²²

Referencias

1. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 890-911.
2. FISHER A, GUTSTEIN DE, FUSTER V: *Thrombosis and coagulation abnormalities in the acute coronary syndromes*. Cardiology Clinics 1999; 17(2): 283-294.

3. SHAH PK: *Plaque disruption and thrombosis*. Cardiology Clinics 1999; 17(2): 271-281.
4. KIM RJ, WU E, ALLEN R, CHEN EL, PARKER MA, SIMONETTI O, ET AL: *The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction*. N Engl J Med 2000; 343: 1445-53.
5. MORROW DA, ANTMAN EM, CHALESWORTH A, BRAUNWALD E: *TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score, for risk assessment at presentation*. Circulation 2000; 102: 2031-7.
6. KURI J, MARTÍNEZ-SÁNCHEZ C, MORENO M, CLEMENTE A, VIRGOS A, FERNÁNDEZ DE LA VEGA P: *Prueba de esfuerzo de bajo nivel en la fase temprana del infarto del miocardio y su correlación con la coronariografía*. Arch Inst Cardiol Mex 1989; 59: 279-286.
7. THIRMAN DR, CORECH J, SCHULMAN SP: *Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years*. Circulation 2000; 101: 2239-2246.
8. ROSS AM, COYNE KS, MOREYRA E: *For the GUSTO-1 angiographic investigators. Extended mortality benefit of early post-infarction reperfusion*. Circulation 1998; 97: 1549-56.
9. GIBSON CM, CANNON CP, MURPHY SA: *For the TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) study group: Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs*. Circulation 2000; 101: 125-30.
10. NUNN CM, O'NEILL WW, ROTHBAUM D, STONE GW, O'KEEFE J, OVERLIE P, ET AL: *Long-term outcome after primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI-I) Trial*. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 640-46.
11. GRINES CL, COX DA, STONE GW: *Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction*. N Engl J Med 1999; 341: 489-56.
12. HOCHMAN JS, SLEEPER LA, WHITE HD, DZAVIK V, WONG SC, MENON V, ET AL: *One year survival following early revascularization for cardiogenic shock*. JAMA 2001; 285: 190-92.
13. HENNEKENS CH, ALBERT CM, GODFRIED SL: *Adjunctive drug therapy of acute myocardial infarction-evidence from clinical trials*. N Engl J Med 1996; 335: 1660-7.
14. ROBERTS R, ROGER WJ, MUELLER HS, LAMBREW CT, DIVER DJ, SMITH HC, ET AL: *Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) II-B-Study*. Circulation 1991; 83: 422-37.
15. *The norwegian multicenter study group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction*. N Engl J Med 1981; 304: 801-7.
16. *Beta-blocker heart attack trial research group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction: mortality results*. JAMA 1982; 247: 1707-7.
17. *The acute infarction ramipril efficacy (AIRE) Study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure*. Lancet 1993; 342: 821-28.
18. FLATHER MD, YUSUF S, KØBER L, PFEFFER M, HALL A, MURRAY G, ET AL: *Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients*. Lancet 2000; 355: 1575-81.
19. *Scandinavian simvastatin survival study group. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian simvastatin survival group study (4S)*. Lancet 1995; 345: 1274-5.
20. ROSS SD, ALLEN IE, CONNELLY JE, KORENBLAT BM, SMITH ME, BISHOP D: *Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-analysis*. Arch Intern Med 1999; 159: 1793-1802.
21. JONES P, KAFONEK S, LAURORA I, HUNNINHAKE D: *For the CURVES investigators: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study)*. Am J Cardiol 1998; 81: 582-587.
22. FLETCHER GF: *How to implement physical activity in primary and secondary prevention- A statement for healthcare professionals from the task force on risk reduction*. Circulation 1997; 96: 355-7.