

Stratificazione del rischio dopo infarto miocardico acuto: limiti dell'eco-stress dobutamina nel sesso femminile

Francesco di Palma, Nicola Vitiello, Raffaele Cirillo, Luigi Granato, Carlo Sestri, Dario Fontana, Vincenzo Pagano, Luigi D'Errico, Francesco Carotenuto, Vincenzo Coppola

U.O. di Cardiologia-UTIC, Ospedale Civile, Regione Campania, ASL NA5, Torre Annunziata (NA)

Key words:
Dobutamine;
Myocardial infarction;
Stress echocardiography.

Background. Dobutamine stress echocardiography (DSE) is an imaging test widely used for risk stratification of patients after acute myocardial infarction.

Methods. We evaluated the sensitivity of DSE with respect to the gender and the stenotic coronary artery in patients who survived a myocardial infarction and with angiographic evidence of single-vessel coronary artery disease.

Results. The sensitivity of DSE was generally low. In particular, it was significantly lower in the presence of stenosis of the left circumflex and right coronary arteries with respect to the left anterior descending coronary artery. In females it was lower, especially when the stenosis involved the right coronary and left circumflex arteries.

Conclusions. Our data suggest that in female gender the use of other imaging tests and particularly of coronarography should be strongly recommended for risk stratification after acute myocardial infarction.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (3): 209-214)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 4 dicembre 2003; nuova stesura il 17 febbraio 2004; accettato il 26 febbraio 2004.

Per la corrispondenza:

Dr. Francesco di Palma

U.O. di Cardiologia-UTIC
Ospedale Civile
Piazza E. Cesaro
80058 Torre Annunziata (NA)

Introduzione

L'eco-stress dobutamina (DSE) è un test di imaging comunemente usato nella stratificazione prognostica dei pazienti dopo infarto miocardico acuto (IMA)¹⁻³. Il test si basa sul rilievo ecocardiografico delle alterazioni cinetiche parietali indotte dall'infusione endovenosa di dobutamina in presenza di stenosi coronariche significative.

Vari studi riportano una sensibilità del DSE per la diagnosi di ischemia miocardica compresa fra 57 e 96% ed una specificità fra 67 e 97%⁴⁻⁶. La variabilità di questi valori è dovuta, in gran parte, alle caratteristiche cliniche dei pazienti studiati. È stata dimostrata una minore sensibilità del test in presenza di malattia monovasale^{7,8}, di stenosi del ramo circonflesso della coronaria sinistra⁷ e di un pattern di ipertrofia ventricolare definito come "rimodellamento concentrico"⁹. Sono invece ancora poco numerosi, e comunque non conclusivi, i dati relativi all'influenza del sesso sulla sensibilità del test. In particolare, alcuni autori riportano una sensibilità del DSE significativamente superiore nelle donne rispetto agli uomini¹⁰, mentre altri indicano valori simili nei due sessi¹¹ o superiori nel sesso maschile¹².

Sulla base di queste considerazioni abbiamo condotto uno studio in un gruppo di pazienti con IMA ed ischemia residua di un solo ramo coronarico con l'obiettivo di valutare l'influenza del sesso sulla sensibilità del DSE ed eventuali differenze nel grado di sensibilità in relazione al vaso stenotico.

Materiali e metodi

Sono stati esaminati i risultati del DSE predimissione di 180 pazienti consecutivi (90 maschi e 90 femmine) ricoverati, nel periodo 2000-2003, per un primo IMA con sopraslivellamento del tratto ST, nei quali un successivo esame coronarografico, eseguito entro 30 giorni dalla dimissione, evidenziava una lesione emodinamicamente significativa (stenosi $\geq 75\%$ del lume) in un solo vaso coronarico e l'assenza di concomitanti stenosi $> 50\%$ di altri rami. La diagnosi di infarto è stata ritenuta corretta in presenza di un aumento significativo dei marker di necrosi miocardica e delle caratteristiche alterazioni ischemiche evolutive dell'ECG.

Il DSE è stato eseguito in quinta-sesta giornata previa sospensione, da almeno 24 ore, dei farmaci betabloccanti e dei nitro-

derivati. La dobutamina è stata somministrata per infusione continua alla dose iniziale di 5 µg/kg/min, con incrementi scalari ogni 3 min di 10 µg/kg/min fino alla dose massima di 40 µg/kg/min. In caso di mancato raggiungimento del target di frequenza cardiaca (≥ 85% della frequenza cardiaca massima per l'età), è stata somministrata atropina per via endovenosa in dosi refratte di 0.25 mg/min fino a una dose massima di 1 mg^{13,14}. Le immagini ecocardiografiche, in formato *quad screen*, sono state acquisite nelle proiezioni parasternali ed apicali 2 e 4 camere a riposo e durante l'infusione delle dosi basse, intermedie e massime di dobutamina. Durante il test è stato eseguito il monitoraggio elettrocardiografico a 12 derivazioni e l'ECG è stato registrato ogni minuto contemporaneamente alla rilevazione, con strumentazione automatica, della pressione arteriosa. La cinetica parietale ed il relativo indice sono stati valutati secondo il modello a 16 segmenti dell'American Society of Echocardiography¹⁵. La funzione ventricolare sinistra, valutata come frazione di eiezione percentuale, è stata calcolata con il metodo area-lunghezza monopiano. La massa del ventricolo sinistro, indicizzata per la superficie corporea, è stata calcolata con il metodo di Devereux e Reichek¹⁶; è stato considerato normale un valore < 134 g/m² negli uomini e < 110 g/m² nelle donne. Lo spessore parietale relativo è stato calcolato in accordo con la formula standard, considerando normale un valore < 0.45¹⁷. Il "rimodellamento concentrico" è stato identificato da un aumentato spessore parietale in presenza di una massa ventricolare normale¹⁸.

La positività del DSE è stata definita dalla comparsa di nuove anomalie cinetiche o dal peggioramento di quelle preesistenti, dalla comparsa di angina e/o di alterazioni ischemiche dell'ECG (sottoslivellamento del tratto ST ≥ 1 mm se rettilineo o discendente, o ≥ 2 mm se ascendente; sopraslivellamento del tratto ST in derivazioni prive di onde Q di necrosi).

Il raggiungimento della frequenza cardiaca target, la comparsa dei segni di positività o di complicanze (aritmie severe o ipotensione grave) sono stati i criteri di interruzione dell'esame.

Analisi statistica. Le variabili quantitative sono state espresse come media ± DS. Il grado di dipendenza tra variabili qualitative è stato valutato con il test del χ² e il test di Fisher a due code. Per il confronto tra medie è stato utilizzato il test t di Student per campioni indipendenti. L'analisi di regressione logistica è stata eseguita per valutare l'influenza sulla sensibilità del DSE delle seguenti variabili: età, sesso, sede ed entità delle stenosi coronariche, funzione ventricolare sinistra e "rimodellamento concentrico". Un valore di p < 0.05 è stato considerato statisticamente significativo. Per l'analisi dei dati è stato utilizzato il pacchetto statistico SPSS 11.0 (Chicago, IL, USA).

Risultati

I due gruppi di pazienti identificati in base al sesso sono risultati omogenei per la prevalenza dei principali fattori di rischio cardiovascolare, la frazione di eiezione, la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, di rimodellamento concentrico e per il numero di trombolisi, mentre differiscono significativamente per l'età e la prevalenza del fumo (Tab. I).

Le caratteristiche angiografiche relative alla sede e all'entità della stenosi coronarica sono riportate in tabella II. In entrambi i gruppi la *culprit lesion* è risultata nella maggioranza dei casi prossimale. In ogni caso non sono emerse differenze significative nella sede della stenosi critica tra i due gruppi di confronto.

Nell'intero campione i DSE positivi sono stati 108 (95 in base ai criteri ecografici; 13 per criteri ecografici ed elettrocardiografici). La frequenza cardiaca media raggiunta è stata di 133.5 ± 6.1 b/min; l'atropina è stata somministrata nell'87.2% dei casi. I valori di pressione arteriosa sono stati in media di 120.7 ± 4.9/79.5 ± 6.1 mmHg, con valori di doppio prodotto al picco lievemente inferiori nel gruppo delle donne (15 991 ± 1196 vs 16 293 ± 1320, p = NS).

In nessun caso sono stati registrati effetti collaterali tali da richiedere l'interruzione del test.

Nell'intero campione la sensibilità del DSE è relativamente bassa e pari al 60%. In particolare, essa è ri-

Tabella I. Caratteristiche cliniche e strumentali dei pazienti selezionati in base al sesso.

Variabile	Uomini	Donne	p
N. pazienti	90	90	
Età (anni)	57.1 ± 5.8	59.9 ± 5.8	0.002
Fumo (%)	68.9	18.9	0.000
Diabete (%)	31.1	36.7	NS
Colesterolo LDL (mg/dl)	148.4 ± 27.5	149.7 ± 24.6	NS
Ipertensione arteriosa (%)	45.6	56.7	NS
Trombolisi (%)	63.3	65.6	NS
Frazione di eiezione (%)	43.9 ± 4.7	43.2 ± 4.2	NS
Indice di cinesi parietale	1.31 ± 0.14	1.33 ± 0.13	NS
Rimodellamento concentrico (%)	10.0	07.8	NS

La frazione di eiezione del ventricolo sinistro è espressa come media delle percentuali rilevate.

Tabella II. Dati angiografici relativi ai due gruppi. L'area di stenosi è espressa come media delle percentuali rilevate.

	Uomini			Donne		
	IVA	Dx	Cx	IVA	Dx	Cx
N. vasi stenotici	37	31	22	38	30	22
Area di stenosi (%)	83.4 ± 7.6	84.0 ± 4.9	82.1 ± 4.8	84.5 ± 7.3	83.6 ± 4.0	84.5 ± 5.7
Stenosi (%)						
Proximale	73.0	71.0	68.2	68.4	70.0	77.3
Media	13.5	16.1	13.6	15.8	16.7	13.6
Distale	13.5	12.9	18.2	15.8	13.3	09.1

Cx = arteria coronaria circonflessa; Dx = arteria coronaria destra; IVA = arteria discendente anteriore.

sultata più elevata nei casi di stenosi della discendente anteriore rispetto a quelli con stenosi della coronaria destra o dell'arteria circonflessa (Fig. 1).

Nel sesso femminile la sensibilità del test è risultata significativamente più bassa con valori < 50% (Fig. 2).

Confrontando i sottogruppi in base al vaso stenotico, negli uomini il DSE ha mostrato valori di sensibilità più elevati in tutti i casi. In particolare, le differenze rispetto al sesso femminile sono risultate statisticamente significative tra i sottogruppi con stenosi della discendente anteriore e della coronaria destra; nei casi di lesione dell'arteria circonflessa, nei quali la sensibilità del DSE è di per sé bassa, è emersa comunque una differenza a vantaggio del sesso maschile, sebbene essa non abbia raggiunto la significatività statistica (Fig. 3).

All'analisi multivariata, il sesso femminile è risultato un elemento predittivo di bassa sensibilità del DSE indipendentemente dall'età, dai fattori di rischio, dalla funzione ventricolare sinistra, dall'area e dalla sede della stenosi del vaso e dalla presenza di ipertrofia ven-

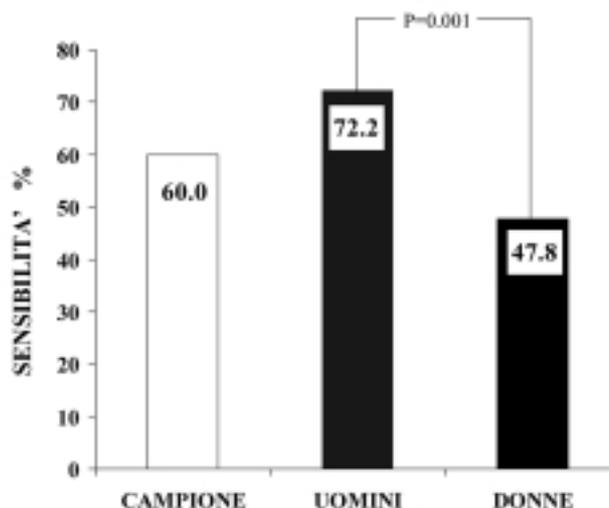


Figura 2. Sensibilità dell'eco-stress dobutamina in rapporto al sesso.

tricolare sinistra e di "rimodellamento concentrico", fattori questi in grado di influire negativamente sull'attendibilità del test (Tab. III).

Discussione

I pazienti sopravvissuti ad IMA sono ad alto rischio per nuovi eventi cardiaci fatali. La frequenza di tali eventi è massima nel primo mese dall'episodio acuto per poi decrescere successivamente^{19,20}. La severità della prognosi a breve termine rende necessaria un'accurata e precoce stratificazione del rischio che soddisfi una duplice esigenza: da un lato, permettere di definire in tempi rapidi il percorso terapeutico medico od invasivo più efficace e, dall'altro, consentire, in un sistema a risorse limitate come il nostro, di destinare gli esami diagnostici (coronarografia) e le terapie invasive (angioplastica coronarica e bypass aortocoronarico) più costose, ai pazienti a più elevato grado di rischio.

La stratificazione del rischio è un percorso complesso basato essenzialmente sulla valutazione di fattori clinico-strumentali predittori di outcome sfavorevole (ischemia recidivante o refrattaria, lungo tempo pre-

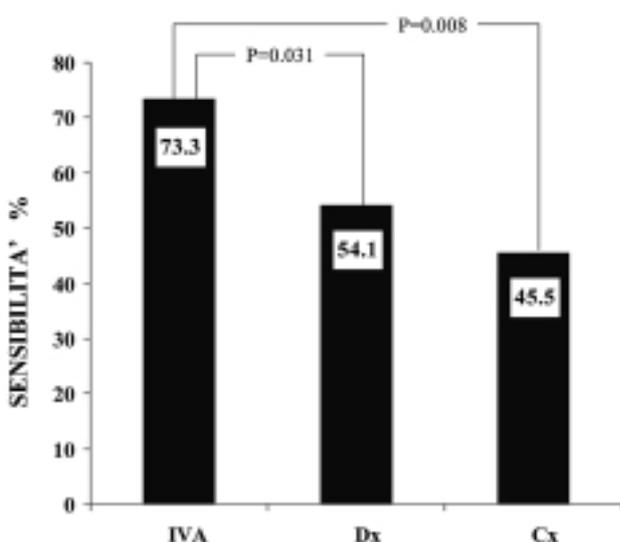


Figura 1. Sensibilità dell'eco-stress dobutamina nell'intero campione in rapporto al vaso stenotico. La sensibilità dell'eco-stress dobutamina è significativamente maggiore nei casi di stenosi della discendente anteriore (IVA). Cx = arteria coronaria circonflessa; Dx = arteria coronaria destra.

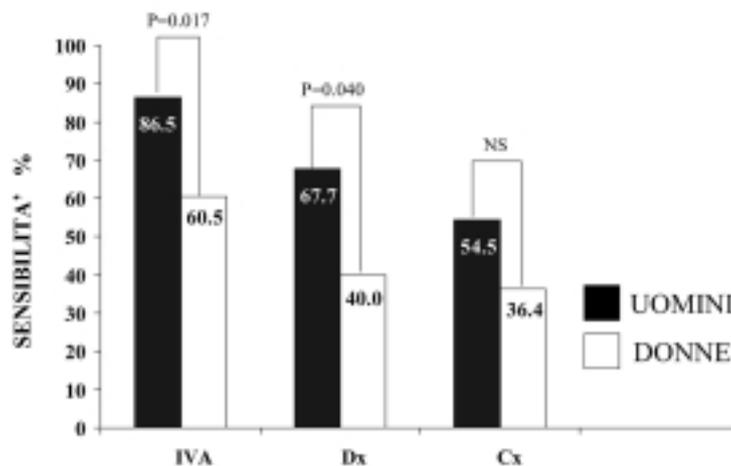


Figura 3. Sensibilità dell'eco-stress dobutamina in rapporto al sesso e al vaso coronarico stenotico. Nel sesso femminile la sensibilità dell'eco-stress dobutamina è inferiore. La differenza è statisticamente significativa nel caso di stenosi della discendente anteriore (IVA) e dell'arteria coronaria destra (Dx). Cx = arteria coronaria circonflessa.

Tabella III. Analisi di regressione logistica.

	OR	IC 95%	p
Sesso femminile	4.1	1.7-9.4	0.001
Età	1.1	0.9-1.2	0.371
Fumo	0.7	0.3-1.7	0.363
Diabete	2.1	0.8-4.3	0.071
Ipertensione arteriosa	0.6	0.3-1.5	0.286
Colesterolo LDL	0.9	0.7-1.1	0.081
Frazione di eiezione	1.1	0.2-2.1	0.307
Indice di cinesi parietale	0.2	0.3-3.7	0.391
Ipertrofia ventricolare sinistra	2.4	0.8-6.6	0.079
Rimodellamento concentrico	1.5	0.4-5.5	0.571
Doppio prodotto	1.0	1.0-1.1	0.360
Area di stenosi (%)	0.9	0.8-1.1	0.075
Stenosi			
Prossimale	2.0	0.6-6.1	0.206
Media	0.9	0.3-3.3	0.985
Distale	0.6	0.4-5.3	0.783

Variabile dipendente: falsi negativi eco-stress dobutamina. Il sesso femminile rappresenta un elemento predittivo di bassa sensibilità del test indipendentemente dalle variabili cliniche e strumentali. IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio.

ronarico, mancata terapia trombolitica, età avanzata, sesso femminile, classe Killip elevata, ridotta frazione di eiezione²¹⁻²⁷ e sul risultato dei test provocativi di ischemia in fase di predimissione^{28,29}. Tra questi ultimi il DSE ha assunto nel tempo un ruolo sempre più rilevante.

I risultati del nostro studio indicano, in accordo con i dati della letteratura, una sensibilità del DSE relativamente bassa nei pazienti coronaropatici con malattia monovasale ed, in particolare, con interessamento dell'arteria circonflessa. Confrontando i due gruppi di pazienti in base al sesso, il DSE ha dimostrato una sensibilità ancora più bassa nel sesso femminile, con differenze statisticamente significative sia nei casi di interessamento della discendente anteriore che della coro-

naia destra. Per l'arteria circonflessa è stata comunque rilevata una maggiore sensibilità del test nel sesso maschile, sebbene la differenza non abbia raggiunto la significatività statistica.

Pertanto, nel sesso femminile, il DSE appare come un test poco sensibile per la diagnosi di ischemia inducibile, in particolar modo in presenza di coronaropatia monovasale. Infatti, se da un lato il test conserva una discreta sensibilità in caso di lesioni isolate della discendente anteriore, comunque inferiore rispetto agli uomini, la sensibilità appare senz'altro bassa nei casi con interessamento della coronaria destra o dell'arteria circonflessa.

Le ragioni del diverso comportamento del DSE nei due sessi non sono ben chiare. È stato dimostrato che nei pazienti con riserva frazionale di flusso coronarico < 75% o con area di stenosi > 75%, la sensibilità del DSE è significativamente più bassa quando il diametro del vaso interessato è < 2.6 mm³⁰. Pertanto, le caratteristiche anatomiche dell'albero coronarico proprie del sesso femminile potrebbero giustificare, almeno in parte, le differenze di sensibilità del DSE rilevate nel nostro studio. Infatti, nelle donne il calibro dei vasi coronarici è mediamente inferiore rispetto agli uomini. In particolare, il diametro della discendente anteriore è generalmente inferiore a quello degli uomini; inoltre, l'area trasversale della discendente anteriore e della coronaria destra sarebbero inferiori nelle donne indipendentemente dalla massa del ventricolo sinistro o dai valori dell'indice di massa corporea³¹⁻³⁴. Questi ultimi dati suggeriscono un effetto diretto del sesso sulle dimensioni delle arterie coronarie, le cui basi fisiologiche rimangono, tuttavia, sconosciute. Il diverso assetto ormonale potrebbe esercitare un'influenza importante sul controllo del tono e del calibro delle coronarie^{35,36}; inoltre, non è possibile escludere l'esistenza di altri fattori sesso-specifici in grado di esercitare effetti analoghi.

In conclusione, i dati da noi ottenuti indicano una scarsa attendibilità del DSE nella dimostrazione di ischemia inducibile nel sesso femminile. Questo dato può rendere ragione, almeno in parte, del rischio che nelle donne l'esistenza e la gravità della coronaropatia venga sottostimata nella pratica clinica.

La scarsa sensibilità del DSE rende necessaria un'attenta e cauta interpretazione della negatività del test nell'ambito della stratificazione prognostica delle donne dopo IMA, soprattutto quando il quadro clinico-strumentale suggerisce la presenza di una coronaropatia monovasale.

Considerati i noti limiti dell'ECG da sforzo nelle donne, l'integrazione del DSE con un test perfusionale può senz'altro contribuire ad un più corretto inquadramento prognostico. Tuttavia, riteniamo che sia soprattutto necessario il maggiore ricorso all'esame coronarografico affinché alle donne siano garantite le stesse possibilità diagnostiche e terapeutiche offerte agli uomini.

Limiti dello studio. Lo studio è stato disegnato per valutare l'influenza del sesso e della sede della stenosi coronarica sulla sensibilità del DSE. Per tale motivo, si è scelto di includere solo pazienti con dimostrazione angiografica di malattia coronarica monovasale; l'inserimento di pazienti con stenosi critiche di più vasi, infatti, avrebbe inevitabilmente introdotto elementi confondenti. Pertanto, il nostro modello, peraltro riferito a pazienti relativamente giovani al primo episodio di IMA, si adatta solo a parte della popolazione dei pazienti coronaropatici. È possibile, quindi, che i risultati ottenuti, al di là del valore concettuale, non siano interamente trasferibili nella pratica clinica quotidiana.

Riassunto

Razionale. L'eco-stress dobutamina (DSE) è un test di imaging largamente usato per la stratificazione del rischio dei pazienti dopo infarto miocardico acuto. Scopo del lavoro è stato valutare l'influenza del sesso sulla sensibilità del DSE ed eventuali differenze nel grado di sensibilità in rapporto al vaso coronarico stenotico.

Materiali e metodi. Sono stati esaminati i risultati del DSE di 180 pazienti consecutivi ricoverati per un primo infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST, nei quali un successivo esame coronarografico entro 30 giorni dalla dimissione evidenziava una stenosi significativa ($\geq 75\%$ del lume) di un solo vaso coronarico e l'assenza di concomitanti stenosi $> 50\%$ di altri rami coronarici.

Risultati. La sensibilità del DSE nell'intero campione è risultata relativamente bassa (60%) con valori più elevati in caso di stenosi della discendente anteriore rispetto alla coronaria destra e alla circonflessa. Nelle donne il DSE ha mostrato una sensibilità significativamente più bassa ($< 50\%$). Confrontando i sottogruppi in

relazione al vaso coronarico interessato, negli uomini la sensibilità del DSE è risultata più elevata in tutti i casi, con differenze statisticamente significative per le stenosi della discendente anteriore e della coronaria destra. Nei casi di stenosi della circonflessa, nei quali la sensibilità del DSE è di per sé bassa, è emersa comunque una differenza a favore del sesso maschile, sebbene non significativa.

Conclusioni. I risultati del nostro studio indicano che nel sesso femminile l'integrazione del DSE con un test perfusionale, soprattutto l'esame coronarografico, contribuiscono ad un più corretto inquadramento prognostico.

Parole chiave: Dobutamina; Eco-stress; Infarto miocardico.

Bibliografia

- Berthe C, Pierard LA, Hiernaux M, et al. Predicting the extent and location of coronary artery disease in acute myocardial infarction by echocardiography during dobutamine infusion. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1167-72.
- Carlos ME, Smart SC, Wynsen JC, Sagar KB. Dobutamine stress echocardiography for risk stratification after myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95: 1402-10.
- Sicari R, Picano E, Landi P, et al. Prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography early after acute myocardial infarction. *Echo Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study. J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 254-60.
- Minardi G, Di Segni M, Manzara CC, et al. Diagnostic and prognostic value of dipyridamole and dobutamine stress echocardiography in patients with Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 80: 847-51.
- Schroder K, Voller H, Dingerkus H, et al. Comparison of the diagnostic potential of four echocardiographic stress tests shortly after acute myocardial infarction: submaximal exercise, transesophageal atrial pacing, dipyridamole, and dobutamine-atropine. *Am J Cardiol* 1996; 77: 909-14.
- Smart SC, Knickelbine T, Steiber T, Carlos M, Wynsen JC, Sagar KB. Safety and accuracy of dobutamine-atropine stress echocardiography for the detection of residual stenosis of the infarct-related artery and multivessel disease during the first week after acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95: 1394-401.
- Elhendy A, van Domburg RT, Bax JJ, Poldermans D, Sozzi FB, Roelandt JR. Accuracy of dobutamine technetium 99m sestamibi SPECT imaging for the diagnosis of single-vessel coronary artery disease: comparison with echocardiography. *Am Heart J* 2000; 139: 224-30.
- Sawada SG, Segar DS, Ryan T, et al. Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation* 1991; 83: 1605-14.
- Smart SC, Knickelbine T, Malik F, Sagar KB. Dobutamine-atropine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease in patients with left ventricular hypertrophy. Importance of chamber size and systolic wall stress. *Circulation* 2000; 101: 258-63.
- Elhendy A, Geleijnse ML, van Domburg RT, et al. Gender differences in the accuracy of dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1414-8.

11. Rollan MJ, San Roman JA, Isidre Vilacosta I, et al. The influence of sex on the performance of dobutamine echocardiography for the diagnosis of ischemic cardiopathy. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 1060-5.
12. Secknus MA, Marwick TH. Influence of gender on physiologic response and accuracy of dobutamine echocardiography. *Am J Cardiol* 1997; 80: 721-4.
13. McNeill AJ, Fioretti PM, el-Said SM, Salustri A, Forster T, Roelandt JR. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol* 1992; 70: 41-6.
14. Pingitore A, Picano E, Colosso MQ, et al. The atropine factor in pharmacologic stress echocardiography. Echo Persantine (EPIC) and Echo Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study Groups. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1164-70.
15. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.
16. Devereux RB, Reichek MD. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-8.
17. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-52.
18. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550-8.
19. De Vreede JJ, Gorgels AP, Verstraaten GM, Vermeer F, Dassen WR, Wellens HJ. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 698-706.
20. Hasai D, Begar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 15: 1190-201.
21. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. The Ad hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 Data Base. *Circulation* 1993; 88: 416-29.
22. Hillis LD, Forman S, Braunwald E. Risk stratification before thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II Co-Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1990; 6: 313-5.
23. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41 021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91: 1659-68.
24. Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Behar S, for the Israeli SPRINT Investigators. In-hospital and 1-year mortality in 1524 women after myocardial infarction. Comparison with 4315 men. *Circulation* 1991; 83: 484-91.
25. Fine DG, Weiss AT, Sapoznikov D, et al. Importance of early initiation of intravenous streptokinase therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986; 58: 411-7.
26. Bhatnagar SK, Moussa MA, Al Yusuf AR. The role of pre-hospital discharge two-dimensional echocardiography in determining the prognosis of survivors of first myocardial infarction. *Am Heart J* 1985; 109: 472-7.
27. Early and six-month outcome in patients with angina pectoris early after acute myocardial infarction (the GISSI-3 APPI [angina precece post-infarto] study). The GISSI-3 APPI Study Group. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1191-7.
28. Griffin BP, Shah PK, Diamond GA, Berman DS, Ferguson JG. Incremental prognostic accuracy of clinical, radionuclide and hemodynamic data in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 707-12.
29. Handler CE. Submaximal predischarge exercise testing after myocardial infarction: prognostic value and limitations. *Eur Heart J* 1985; 6: 510-7.
30. Bartunek J, Marwick TH, Vincent M, et al. Dobutamine-induced wall motion abnormalities: correlations with myocardial fractional flow reserve and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1489-96.
31. Baroldi G. Disease of the coronary arteries. In: Silver MD, ed. Cardiovascular pathology. Vol. 1. New York, NY: Churchill Livingstone, 1983: 317-91.
32. Dodge JT, Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. Lumen diameter of normal human coronary arteries: influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation* 1992; 86: 232-46.
33. Kucher N, Lipp E, Schwerzmann M, Zimmerli M, Allemann Y, Seiler C. Gender differences in coronary artery size per 100 g of left ventricular mass in a population without cardiac disease. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 610-5.
34. Sheifer SE, Canos MR, Weinfurt KP, et al. Sex differences in coronary artery size assessed by intravascular ultrasound. *Am Heart J* 2000; 139: 649-53.
35. Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon RO 3rd. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in post-menopausal women. *Circulation* 1994; 89: 2545-51.
36. Herity NA, Lo S, Lee DP, et al. Effect of a change in gender on coronary arterial size: a longitudinal intravascular ultrasound study in transplanted hearts. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1539-46.