

Artículo Original

Valor predictivo de la dispersión del QT en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST**Predictive value of QT dispersion in non-ST segment elevation acute coronary syndrome**Gabriel Salica¹, Alejandra Naranjo¹, Eduardo Mercado¹, Marcela D'Urso².¹Instituto Tucumán de Enfermedades del Corazón (ITEC), ²Facultad de Medicina (UNT). Tucumán, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 14 de Julio de 2017

Aceptado después de revisión
el 11 de Septiembre de 2017www.revistafac.org.arLos autores declaran no tener
conflicto de intereses**Palabras clave:**Isquemia. Síndrome coronario agudo.
Intervalo QT. Dispersión del QT.
Repolarización.**Keywords:**Ischemia. Acute coronary syndrome.
QT interval. QT dispersion.
Repolarization.

RESUMEN

La isquemia miocárdica produce una repolarización no homogénea, alteración que se ve reflejada en el incremento de la duración del intervalo QT (iQT). En la zona isquémica la repolarización se prolonga, en tanto que en la zona no isquémica la repolarización no se ve afectada, lo que puede manifestarse en la dispersión del iQT. El objetivo del presente trabajo es analizar la dispersión del intervalo QT (dQT) en pacientes con un síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST), y valorar su asociación con enfermedad arterial coronaria severa, de uno o más vasos, y precisar su valor predictivo.

Material y Métodos: En un estudio descriptivo de corte transversal, se incluyeron en un período de 2 años, pacientes (p) consecutivos que ingresaron a unidad coronaria con diagnóstico de SCASEST, analizando las características demográficas, factores de riesgo coronario, test de troponina (TT), medición de la fracción de eyección (FE) por ecocardiograma, cuantificación de lesiones coronarias por cinecoronariografía (CCG), junto a la medición manual del intervalo QT. Los datos fueron analizados con test exacto de Fisher.

Resultados: En 137 p el diagnóstico más frecuente fue ángor de reposo de <48 hs (77 p). El TT fue positivo en 32,1% de los casos, 11,6% tenían deterioro moderado o severo de la FE. La CCG mostro 36,5% de lesiones severas en arteria descendente anterior (DA), 8,2% en circunfleja (Cx) y 24,8% en coronaria derecha (CD). En el 54% de los p. la dQT fue >0,04 segundos. El test de Fisher encontró asociación significativa con una dQT >0,06 segundos, en p. con antecedentes de ángor crónico estable, angioplastia con stent, deterioro de la FE y lesiones coronarias significativas en DA o CD. En lesiones severas de DA el valor predictivo (VVP) de la dQT fue del 2% con una sensibilidad (S) del 32% y una especificidad (E) del 59%, con un valor predictivo negativo (VPN) del 97%. En lesiones de Cx el VPP fue del 4%, el VPN fue del 97%, con S del 20% y una E del 84%. Para lesiones en CD el VPP de la dQT fue del 7% y el VPN 98%, con una S del 34% y una E del 86%.

Conclusiones: El análisis de la dQT mostró ser de utilidad al realizar el diagnóstico de un SCASEST, al asociarse de manera significativa con lesiones coronarias severas.

Predictive value of QT dispersion in non-ST segment elevation acute coronary syndrome

ABSTRACT

Myocardial ischemia leads to nonhomogeneous repolarization, which is reflected in an increasing QT interval duration. The repolarization is prolonged in the ischaemic zone while in the non-ischemic zone it is not; this can be observed on the dispersion of the QT interval. The objective of this research is to analyse the dispersion of the QT interval (QTd) on patients who suffered from non-ST elevation acute coronary syndrome in order to assess the association with severe coronary artery disease of one or several vessels and the determination of their predictive value.

Methods: Patients who were diagnosed with non-ST elevation acute coronary syndrome were evaluated according to demographic characteristics, coronary risks factors, troponin test, measurement of left ventricular ejection fraction by echocardiogram, coronary arteriography and the manual measuring of QT interval. These data were analysed with the Fisher's exact test.

Results: over a total of 137 patients, 77 had angina during rest in less than 48 hours. Troponin test was positive in 32.1%, 11.6% had decreased left ventricular ejection fraction. Coronary arteriography showed severe lesions in the left anterior descending artery (LADA) (36.5%), in the circumflex one it was 8.2% and in the right coronary artery it was 24.8%. QTd was higher than 0.04 seconds on 54% of the patients. The Fisher's exact test shows significant association of the QTd over 0.06 seconds, with patients with chronic stable angina, angioplasty and stenting, decreased left ventricular ejection fraction and significant coronary lesions in the LADA or right coronary artery. The predictive value (PV) was 2% on severe lesions in the LADA with 32% of sensitivity (Sn) and 59% specificity (Sp) and 97% negative predictive value (NPV). In the circumflex artery the PPV was 4%, NPV was 97% with Sn 20% y Sp 84%, in the right coronary artery the PPV was 7% and NPV 98% with Sn of 34% and Sp of 86%.

Conclusions: QTd could be useful on the diagnosis of non-ST elevation acute coronary syndrome, considering that it was associated in a significant way with severe coronary lesions.

INTRODUCCIÓN

La isquemia miocárdica, en el marco de los síndromes coronarios agudos, genera cambios en la repolarización ventricular que se pueden poner de manifiesto en el electrocardiograma (ECG) no solo por cambios en las ondas T y en el segmento ST, sino también por la duración del intervalo QT (iQT), representante este intervalo de la sístole eléctrica.

La presencia de isquemia miocárdica se relaciona claramente con incremento en la dispersión de los potenciales de acción (PA) del miocardio y con mayor heterogeneidad en la repolarización ventricular, lo que puede reflejarse en un aumento de la dispersión del intervalo QT (dQT)¹.

El PA durante un evento isquémico agudo se prolonga en la zona isquémica, mientras que en las zonas no isquémicas permanece sin modificarse. En el presente trabajo se analiza la dQT en pacientes que ingresaron en unidad coronaria con diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST), con el objetivo de valorar la asociación de la dQT con enfermedad arterial coronaria, y determinar su valor predictivo para enfermedad coronaria severa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, en una población de 250 pacientes, consecutivos con diagnóstico de SCASEST durante el periodo 2015-2017.

El análisis finalmente se realizó en 137 pacientes, al no incluirse el resto de la muestra por presentar algunas de las siguientes situaciones consideradas criterios de exclusión: trastornos de conducción intraventricular, ritmo de marcapasos, fibrilación auricular, tratamiento con fármacos que prolongaran el iQT o aquellos casos en los que no se pudo recolectar información del iQT.

En todos los casos se analizó el electrocardiograma de ingreso (realizado con un electrocardiógrafo de 6 canales y a una velocidad de 25 mm/s). Todos los electrocardiogramas fueron valorados por dos observadores que desconocían cualquier otro dato de los pacientes.

Se realizó la medición manual del intervalo QT (desde

el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T en la línea isoeletrica) en todas las derivaciones. De estar presente una onda U, el final del intervalo QT era considerado como el nadir entre las ondas T y U². Se utilizaron para las mediciones reglas milimetradas y lupa de aumento. En los casos en los que las derivaciones para la medición del intervalo QT fueran inferiores a 7, el paciente era excluido del grupo de estudio.

La dispersión del QT (dQT) se definió como la diferencia existe entre el QT máximo y el QT mínimo medido en el ECG de 12 derivaciones, al ingreso a unidad coronaria.

Se clasificaron los SCASEST conforme la propuesta de Brandwald³, en: Angina inestable de reciente comienzo no en reposo, Angina Inestable en reposo pero no en las últimas 48 Hs, Angina inestable en reposo dentro de las últimas 48h, Angina post infarto agudo de miocardio, e infarto agudo de miocardio.

En todos los casos se realizó test de troponina cualitativo entre las 6 a 12 hs del evento índice, un ecocardiograma Doppler color en las primeras 24 hs de ingresar en unidad coronaria con foco en la motilidad parietal y en la fracción de eyección la que se valoró como Normal (FEy >55%), Levemente deprimida (FEy del 55 al 45%), moderadamente deprimida (FEy del 45 al 35%), y severamente deprimida (FEy <35%). Al considerar la motilidad parietal se destacó si la misma estaba alterada o no.

Todos los pacientes fueron estudiados angiográficamente con una cinecoronariografía que debía precisar grado (severidad) y localización de la lesión: Tronco y Ostium, Descendente Anterior (DA), Circunfleja (Cx), Coronaria derecha (CD), y otras ramas. La severidad de las lesiones, según sea el compromiso de la luz del vaso, se agruparon en: Leves (<50%), Moderadas (del 50 al 85%), Severas suboclusivas (85 al 95%) y Severas oclusivas (>95%).

Se relaciono la presencia de lesiones coronarias severas con una dQT >60 ms.

Análisis de datos: Se realizó el análisis descriptivo de las distintas variables mediante el test exacto de Fisher, con un nivel de especificidad del 5%. Se utilizó para ello el programa estadístico Stata 13.

TABLA 1.

Características demográficas de la población estudiada	
Sexo	Femenino 42% (n=58)
	Masculino 58% (n=79)
Edad	30-55 años 32,1 % (n=44)
	56-82 años 67,8% (n=93)
Tabaquismo	habito tabáquico (n=33)
	ex tabaquista mas de 10 años (n=35)
Factores de Riesgo Cardiovascular	HTA (n=104)
	DBT (n=48)
	DLP (n=62)
Índice Masa Corporal	>25: 56% (n=77)
	>30: 25% (n=34)
Antecedentes Cardiovasculares	ACE 28% (n=38)
	IAM 26% (n=35)
	CRM (n=3)
Diagnóstico de ingreso	ATC con stent (n=22)
	Angina reciente comienzo (n=35)
	Angor en reposo de menos 48 hs (n=77)
	Angor en reposo de mas de 48hs (n=18)
Dispersión del QT	Angina post-IAM (n=5)
	IAM sin elevación del ST (n=2)
Test de Troponina	QT < 0,04: 46 %
	QT < 0,04: 54 %
Test de Troponina	Positivo: 32,1%
	Negativo: 44%

HTA: Hipertensión Arterial, DBT: Diabetes, DLP: Dislipemia, ACE: Angor Crónico estable, IAM: infarto agudo de miocardio, CRM: cirugía de revascularización ventricular, ATC: Angioplastia Coronaria.

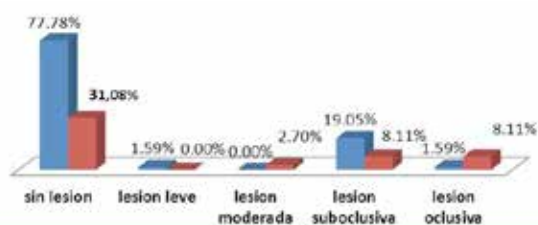


FIGURA 1.

Asociación de lesiones de Coronaria Derecha y Dispersión del QT.

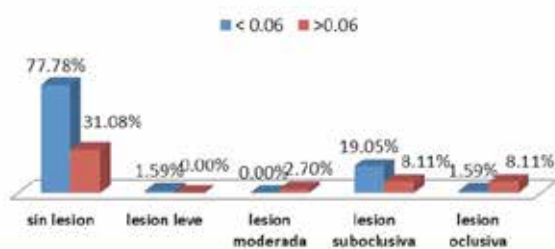


FIGURA 2.

Asociación de lesiones en Descendente Anterior y Dispersión del QT.

TABLA 2.

Valor predictivo, sensibilidad y especificidad de la dQT según la presencia de lesiones severas en las arterias coronarias afectadas.

ARTERIA	VPP	VPN	Sensibilidad	Especificidad
Tc y Ost CI	4%	98%	2.7%	98%
DA	2%	97%	32%	59%
CX	4%	97%	20%	84%
CD	7%	98%	34%	86%
RAMAS	16%	79%	16%	79%

Tc y Ost: Tronco y ostium de coronaria izquierda, DA: Arteria descendente anterior, CD: arteria coronaria derecha, CX: arteria circumfleja, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

RESULTADOS

La muestra final de la población quedó conformada por 137 pacientes. El 42% (n=58) fueron mujeres y el 58% restante (n=79) varones. El grupo etario más representado fue el comprendido en la franja de los 56 a los 74 años. En la *Tabla 1* se describen las características demográficas de la población estudiada.

El análisis de la dispersión del QT (dQT) mostró que 46% de los pacientes presentaban dispersión del QT ≤ 40 milisegundos (ms), en tanto que el 54% tuvo una dQT mayor, con mayor representación en la franja comprendida entre 80 y 120 ms.

El test cualitativo de troponina fue positivo en 32,1 % de los pacientes, 40.8% tuvieron algún grado de alteración de la motilidad parietal en el ecocardiograma, y el 11.6% tuvo deterioro moderado o severo de la fracción de eyección (FEy) del ventrículo izquierdo.

Los resultados angiográficos en la cinecoronariografía mostró **lesiones moderadas a severas** en tronco y ostium de coronaria izquierda en 4 pacientes, lesiones suboclusivas y oclusivas en arteria DA en 50 (36.5%), en arteria Cx en 25 (8.2%), en arteria CD en 34 (24,8%) y en 1° diagonal en 25 pacientes.

En el **análisis estadístico** con el test exacto de Fisher se encontró asociación significativa de la dispersión del QT (dQT) > 60 ms en pacientes que presentaban antecedentes de ángor crónico estable (Fisher=0.028), angioplastia con stent (Fisher= 0.044), deterioro de la FEy (Fisher= 0.001). También fue significativa la asociación cuando la arteria afectada era la DA, CD y 1° diagonal (Fisher= 0.025, 0.002 y 0.041 respectivamente). *Figuras 1 y 2*.

El análisis de las otras variables consideradas (antecedente de cirugía de revascularización miocárdica, troponina positiva, alteraciones de la motilidad parietal y factores de riesgo coronario) no tuvo asociación significativa con la dQT.

Al analizar el valor predictivo de la dQT (> 60 ms) en función de la severidad de las lesiones de las arterias coronarias (*Tabla 2*) se comprobó para arteria **DA** una sensibilidad (S) del 32% y una especificidad (E) del 59%, con

un valor predictivo positivo (VPP) del 2% (2-5%) y valor predictivo negativo (VPN) del 97% (91-98%); para arteria Cx la sensibilidad fue del 20% y la especificidad del 84%, con un VPP del 4% (2-6%) y un VPN del 97% (96-98%); para CD la sensibilidad fue del 34% y la especificidad del 86%, con un VPP del 7% (5-9%) y un VPN 98% (98-103%); finalmente para la **1era Diagonal** la sensibilidad fue del 16%, la especificidad del 79%, con un VPP del 2% (2-4%) y un VPN del 94% (94-98%).

DISCUSIÓN

El intervalo QT aumentado se ha relacionado con mayor incidencia de arritmias y muerte súbita, ya sea por cardiopatía isquémica como por no isquémica¹. La isquemia miocárdica modifica la repolarización ventricular por distintos mecanismos, entre ellos perturbación de las corrientes iónicas, acumulación de hidrogeno intracelular, alteración en la respuesta a catecolaminas, lo que provoca heterogeneidad en la repolarización ventricular, que se manifiesta por el incremento del intervalo QT.

Stierle y cols⁴ hallaron una correlación directa entre la dQT, la extensión de la isquemia miocárdica inducida por marcapaseo auricular y la extracción de lactato miocárdico basal, durante la máxima isquemia y la recuperación luego del marcapaseo. De forma similar, Roukema y cols⁵ encontraron aumento de la dQT en pacientes portadores de enfermedad arterial coronaria durante la isquemia inducida por el ejercicio.

El punto de corte para la valoración de la dispersión del QT, en sujetos normales, que sugieren distintos estudios, es entre 30 y 60 ms^{6,7}. En pacientes con cardiopatía isquémica, Gadaleta y cols encontraron que una dQT >59 ms predijo viabilidad miocárdica con una sensibilidad del 76.9% y una especificidad del 55.6%⁸.

Bodi y cols⁹, en pacientes con insuficiencia cardíaca, encontraron mayor dispersión del intervalo QT en pacientes con etiología isquémica, que en el grupo control (62 ms vs 21 ms), y mayor mortalidad total en el primer año en los pacientes con mayor dQT. Elming cols en 3455 individuos de una población general, algunos portadores de cardiopatía isquémica y otros no; detectaron que el incremento de la dispersión del iQT se relacionaba con mayor mortalidad cardiovascular y más eventos cardíacos, en el grupo con cardiopatía isquémica; por lo que asumían que el iQT podría ser un marcador de isquemia miocárdica clínica o subclínica¹⁰.

En la muestra del presente estudio la dispersión de iQT >60 ms se asoció de manera significativa con lesiones severas de las arterias coronarias, antecedentes de ángor crónico o realización de ATC con implante stent, y deterioro de la función ventricular. Este hallazgo se podría explicar por la repolarización ventricular no homogénea del miocardio isquemico, como lo señalaron Fei y cols¹.

Fei y cols al evaluar la alteración de la motilidad parietal obtuvieron resultados controvertidos en tanto Carlucci

colts¹¹ advirtieron mayor prolongación del intervalo QT en pacientes que tenían alteraciones de la motilidad parietal en el eco stress, luego de la infusión de dipiridamol. Este mismo grupo de trabajo también mostró mayor dQT en pacientes con lesiones coronarias severas, hallazgo similar al del presente trabajo, en el que no se valoró específicamente viabilidad miocárdica ni respuesta de la motilidad parietal a distintos fármacos.

Para Sadia Mubarak y cols, los pacientes con enfermedad arterial coronaria, con al menos una lesión estenótica superior al 70%, tienen una importante prolongación de la dispersión QT, lo que puede ponerlos en riesgo de arritmogénesis¹², consideración que comparte el grupo de estudio del presente trabajo.

En el presente estudio el aumento en la dQT estuvo presente en los pacientes con deterioro de la FEy, hallazgo compartido por Bodi y cols⁹ quienes llamaron la atención no solo al incremento de la dQT en pacientes con función ventricular deteriorada, sino que destacaron la mayor mortalidad al año en este grupo de pacientes. También en la población objeto de este estudio la mayor dQT se asoció con los antecedentes de ángor crónico (0.028) y angioplastia con stent (0.044).

Estudios previos mostraron que en ocasión de practicarse una angioplastia con colocación de stent y la reperusión fue incompleta, los pacientes presentaron mayor dQT durante el seguimiento¹³. De manera similar ante el fracaso de la terapia fibrinolítica también la dQT era mayor a diferencia de lo que ocurría con una trombolisis o angioplastia exitosa, que reflejaban una reducción del la dQT¹⁴.

La medición de la dispersión del QT, especialmente al ingreso, en pacientes con un síndrome coronario agudo y trombolisis fallida, debe estar bajo estrecha vigilancia y monitoreo, por la información adicional que puede aportar¹⁵.

En pacientes con SCASEST el intervalo QT corregido máximo, que en otros estudios, se correlacionó con los niveles de troponina y fue un predictor independiente de riesgo, no lo fue en la población estudiada de nuestra institución, al no encontrar asociación significativa entre troponinas positivas y dispersión del QT en la admisión.

Si hubo en cambio, fuerte asociación de la dQT con lesión severa de un solo vaso coronario, sobre todo si la arteria comprometida era DA o CD y en menor grado con otras arterias coronarias. Esto se podría explicar porque que solo una zona del miocardio se encuentra hipoperfundida e isquémica, mientras que el resto del miocardio presenta perfusión normal, lo que impone que la zona isquémica tenga un retraso en su repolarización, no así en el resto del miocardio donde el tiempo de repolarización es normal. Esta diferencia en los tiempos de repolarización se manifiesta en la dQT.

En pacientes con un síndrome coronario agudo y enfermedad difusa del árbol coronario, los cambios en las células del miocardio debido a isquemia causan mayor dispersión del QT que en aquellos con enfermedad de un solo vaso¹⁶.

El VPN de la dQT, en el presente trabajo, en presencia de lesiones severas de las arterias coronarias CD y DA fue del 98%, con baja sensibilidad, un resultado similar al que obtuvieron Llos y Gadaleta¹⁷ al analizar el valor predictivo de la dQT apareado al valor de la troponina. Los autores, curvas ROC mediante, establecieron el punto de corte del intervalo QTc que presentara mayor sensibilidad y especificidad para predecir enfermedad coronaria. El valor obtenido fue 45.8 ms con un área bajo la curva de 0,752; IC 95% 0.659-0.831; VPP del 61% y VPN del 80.8%.

En el estudio WOSCOPS, el análisis multivariado mostró que una dQT >44 ms fue predictor de enfermedad coronaria con una sensibilidad de 8.8% y una especificidad del 93%¹⁸, la baja sensibilidad y las diferencias con los hallazgos en la población estudiada podría deberse a que el punto de corte empleado para la dQT fue mas alto que el de los estudios mencionados.

La falta de seguimiento de la población estudiada, como una limitación del estudio, es de destacar, porque algunos autores indican que el aumento de la dQT sería un indicador pronóstico de eventos cardiacos mayores durante el seguimiento de pacientes con un SCASEST.

CONCLUSIONES

Si bien no existe en la actualidad consenso sobre los protocolos de medición del intervalo QT, este parámetro de fácil obtención en la cabecera del paciente, podría ser una herramienta útil que aporta información adicional al momento de valorar en la admisión un SCASEST, al asociarse con significación estadística a lesiones severas de al menos un vaso coronario, antecedentes de ángor crónico y revascularización con stent. Tuvo además alto valor predictivo negativo, con baja sensibilidad y alta especificidad en presencia de lesiones coronarias severas del árbol coronario.

Sin dudas serán necesarios estudios prospectivos, de mayores dimensiones, para generalizar esta medición en la admisión a unidad coronaria de pacientes con un SCASEST.

BIBLIOGRAFIA

1. Fei L, Goldman JH, Prasad K, et al. QT dispersion and RR variations on 12-lead ECGs in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* **1996**; 17 (2): 258-63.
2. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is "normal". *J Cardiovasc Electrophysiol* **2006**; 17: 333-6.
3. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* **1989**; 80: 410-4.
4. Stierle U, Giannitsis E, Sheikhzadeh A, et al. Relation between QT dispersion and the extent of myocardial ischemia in patients with three-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* **1998**; 81: 564-8.
5. Roukema G, Singh JP, Meijs M, et al. Effect of exercise-induced ischemia on QT interval dispersion. *Am Heart J* **1998**; 135: 88-92.
6. Kautzner J, Malik M. QT dispersion and its clinical utility. *PACE* **1997**; 20: 2625-40.
7. Statters DJ, Malik M, Ward DE, et al. QT dispersion: problems of methodology and clinical significance. *J Cardiovasc Electrophysiol* **1994**; 5: 672-85.
8. Gadaleta FL, Llois SC, Lapuente AR, Batchvarov VN, Kaski JC. Prognostic value of corrected QT-interval prolongation in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* **2003**; 92: 203-5.
9. Bodi Peris V, Monmeneu Menadas JV, Marin Ortuño F, et al. Dispersión del intervalo QT en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca. Determinantes y valor pronostico. *Rev Esp Cardiol* **1999**; 52 (8): 563-9.
10. Elming H, Holm E, Jun L, et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all cause and cardiac mortality and morbidity in population at Danish citizens. *Eur Heart J* **1998**; 19: 1391-400.
11. Carluccio E, Biagioli P, Bentivoglio M, et al. Effects of acute myocardial ischemia on QT dispersion by dipyridamole stress echocardiography. *Am J Cardiol* **2003**; 91: 385-90.
12. Mubarak S, Imran Majeed SM, Khan MA. QT dispersion in patients with coronary artery disease. *Pak J Physiol* **2015**; 11 (1): 7-9.
13. Bonnemeier H, Wiegand KH, Bode F, et al. Impact of infarct-related artery flow on QT dynamicity in patients undergoing direct percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Circulation*. **2003**; 108: 2979-86.
14. Lopes NH, Grupi C, Dina CH, et al. QT interval dispersion analysis in acute myocardial infarction patients: coronary reperfusion effect. *Arq Bras Cardiol* **2006**; 87 (2): 91-8.
15. Hassan Hassebo MF, El Badawy TH, El Sayed MN, et al. Correlation between P wave dispersion, QRS duration & QT dispersion in hospital events in cases of acute coronary syndrome. *AJMMSM* **2015**; 3 (6): 84-105.
16. Akgumus A, Karaagac K, Peker T, et al. Can QT dispersion predict multi-vessel coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome?. *Eur Res J* **2016**; 2 (1):12-15.
17. Llos S, Gadaleta F, Sinisi V, et al. Valor pronóstico del intervalo QT corregido y su correlación con la troponina T cardíaca en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Argent Cardiol* **2012**; 80: 439-45.
18. Mac Farlane PW, on behalf of the WOSCOPS. QT dispersion-lack of discriminating power (abstr). *Circulation* **1998**; 98 Suppl:I-81.