

# Estimación ecocardiográfica visual de la función sistólica ventricular izquierda en la evaluación pronóstica de pacientes con un primer evento cardiovascular

MARÍA L. RODRÍGUEZ<sup>1</sup>, JUANA V. SOSA<sup>2</sup>, MARIANA SCIARRETTA<sup>2</sup>, CLAUDIO DIZEO<sup>1</sup>, ROBERTO A. NORDABY<sup>3</sup>, ANIBAL CAMPO<sup>4</sup>, RICARDO J. ESPER<sup>\*#5</sup>, ROGELIO A. MACHADO<sup>\*6</sup>

## RESUMEN

### Objetivo

Evaluar la estimación ecocardiográfica visual de la función sistólica ventricular izquierda (FSVI visual) en la predicción de nuevos eventos en una muestra aleatoria de pacientes internados por un evento cardiovascular inicial.

### Material y métodos

En 304 pacientes ( $66 \pm 13$  años, 114 mujeres) internados entre mayo de 2001 y agosto de 2002, la FSVI visual, a partir del eco 2D, se estimó: 1) normal, 2) deterioro leve, 3) leve a moderado, 4) moderado, 5) moderado a severo y 6) severo. Se midieron la fracción de acortamiento (FAC) y los diámetros de fin de diástole (DDVI) y de sistole (DSVI) del VI. La sobrevida libre de eventos se analizó mediante curvas de Kaplan-Meier y análisis multivariado (Cox).

### Resultados

Se registraron 79 eventos. Se distinguen tres estratos de FSVI visual: 1 (normal), 2 (deterioro leve) y 3-6 (mayor que leve) que predicen incrementos crecientes de nuevos eventos (17%, 31% y 41%, respectivamente,  $p < 0,005$ : 1 *versus* 2, y  $p < 0,05$ : 2 *versus* 3-6). La FAC, el DDVI y el DSVI son asimismo predictores (41%, 39% y 42%, respectivamente). El análisis multivariado revela que la FSVI visual es un predictor independiente respecto de la FAC, el DDVI y el DSVI, que no aportan nueva información. De 89 pacientes con FSVI visual clase 2 (leve), 62 (70%) tienen una FAC  $> 28\%$  y 74 (83%) tienen un DDVI  $< 57$  mm.

### Conclusiones

Un deterioro leve de la FSVI visual predijo un aumento significativo de eventos y un deterioro mayor (3 a 6), un aumento significativo respecto del grupo con deterioro leve. La mayoría de los pacientes con deterioro leve de la FSVI visual aún no alteraron perceptiblemente la FAC ni los diámetros ventriculares.

REV ARGENT CARDIOL 2004;72:433-438.

Recibido: 5/2004

Aceptado: 8/2004

Dirección para separatas:

Dr. Rogelio A. Machado

Boulogne Sur Mer 548 (5° 13')

(1213) Buenos Aires

Tel. 4863-9297

E-mail: rmachado@sinctis.com.ar

## Palabras clave

> Función sistólica - Ecocardiografía - Pronóstico

## INTRODUCCIÓN

La función sistólica del ventrículo izquierdo (FSVI), corrientemente estimada a partir de la fracción de eyección, es una variable de gran importancia clínica y pronóstica en prácticamente todas aquellas condiciones que implican su posible deterioro, como son la cardiopatía coronaria, las enfermedades valvulares y

miocardiopatías de diversa etiología. (1-11) A su vez, la fracción de eyección, habitualmente obtenida mediante ventriculografía radioisotópica (VTG), se ha convertido en el estándar clínico por su exactitud y limitada variabilidad. (12-14) Por su parte, las estimaciones ecocardiográficas orientadas hacia el mismo fin, basadas en las dimensiones sistodiastólicas del VI, como la fracción de acortamiento (FAC) por eco

Trabajo realizado en el Laboratorio de Ecocardiografía, Servicio de Cardiología, Hospital Francés, y Facultad de Medicina, Departamento de Postgrado, Universidad del Salvador, Buenos Aires

\* Miembro Titular SAC

† Para optar a Miembro Titular SAC

# FAC, FAHA

<sup>1</sup> Profesor de Cardiología de la Universidad del Salvador e integrante del Laboratorio de Ecocardiografía del Hospital Francés, Buenos Aires

<sup>2</sup> Médica Residente de Cardiología, Hospital Francés, Buenos Aires

<sup>3</sup> Profesor de Cardiología de la Universidad del Salvador, Jefe de Unidad Coronaria, Hospital Francés, Buenos Aires

<sup>4</sup> Profesor de Cardiología de la Universidad del Salvador, Jefe del Servicio de Cardiología, Hospital Francés, Buenos Aires

<sup>5</sup> Profesor de Medicina de la UBA y Director de la Carrera de Médicos Cardiólogos de la Universidad del Salvador, Buenos Aires

<sup>6</sup> Profesor de Cardiología de la Universidad del Salvador y Jefe del Laboratorio de Ecocardiografía del Hospital Francés, Buenos Aires

en modo M o la planimetría por eco bidimensional, también han demostrado que son eficaces y, por su repetibilidad y bajo costo, tienden a ser utilizadas con frecuencia, aunque han demostrado que su variabilidad es mayor que la del VTG y muchas de ellas, basadas en planimetrías, tienden a ser muy laboriosas y consumidoras de tiempo. (15, 16) Esto ha llevado a ensayo de la estimación visual de la FSVI a partir de la observación directa del ecocardiograma bidimensional por operadores expertos que adjudican un valor estimativo a la fracción de eyección del VI sin procedimientos ni otras mediciones intermedias que, en general, prolongan en exceso la duración del estudio. (17-21) Los resultados han sido satisfactorios y, en algunos estudios, con el VTG como estándar, la estimación visual de la FSVI ha resultado más exacta que la de la planimetría o los puntajes de pared. (19, 21, 22)

Lo antedicho ha llevado a los autores a evaluar el método de estimación visual de la FSVI a través de su aptitud para la estratificación pronóstica en pacientes no seleccionados, internados por un evento cardiovascular y con diversos grados de compromiso de la FSVI, en el contexto de la práctica de rutina de un servicio de ecocardiografía con alto número de estudios diarios. A la vez, tres estimadores ecocardiográficos relacionados con la FSVI, que son la FAC y los diámetros diastólico y sistólico del VI (DDVI y DSVI), se compararon como predictores de nuevos eventos, por separado y en forma combinada, con la FSVI visual.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Entre 26 de mayo de 2001 y el 20 de agosto de 2002 pasaron por el laboratorio de ecocardiografía 908 pacientes internados por un evento cardiovascular, de los cuales 304 fueron incluidos en el estudio en forma aleatoria, de acuerdo con las posibilidades operativas del laboratorio. Se realizó el relevamiento de eventos en forma semestral y el estudio se cerró el 11 de diciembre de 2002. El grupo de estudio tenía una edad de  $66 \pm 13$  años (media  $\pm$  DE), 114 eran mujeres y el sumario de las patologías presentes, frecuentemente asociadas, es el siguiente: cardiopatía coronaria 183 pacientes, hipertensión arterial 216, compromiso valvular 67, miocardiopatía dilatada 66 y CRM previa 36 pacientes. En 8 pacientes con síncope y en 4 con precordialgia no se pudo demostrar patología cardiovascular o mecanismo fisiopatogénico definidos para los síntomas presentados y no tuvieron eventos a lo largo del seguimiento.

Los ecocardiogramas, realizados luego de la inclusión del paciente, en un equipo HDI 3000 (ATL), fueron grabados en videotape e incluían en todos los casos cortes en los ejes corto y largo paraesternal y en dos y cuatro cámaras desde la punta. Se procuró optimizar los registros, en especial de los bordes endocárdicos, y a tal efecto se utilizaron imágenes armónicas siempre que se estimó apropiado. La FSVI fue estimada en forma visual por dos operadores con experiencia y consensuada como: 1) normal, 2) deterioro leve, 3) leve a moderado, 4) moderado, 5) moderado a severo y 6) severo. La sistemática consistió en calificar la función como normal o deteriorada. En el último caso, en aproximarla a leve, moderada o severa y, finalmente, en determinar si correspondía un grado intermedio a fin de ajustar la estimación a la impresión visual obtenida. En 30 pacientes la FSVI fue eva-

#### ABREVIATURAS

DDVI	Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo
DSVI	Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo
FAC	Fracción de acortamiento ecocardiográfica
FSVI	Función sistólica del ventrículo izquierdo
VI	Ventrículo izquierdo
VTG	Ventriculograma radioisotópico

luada por los dos operadores en forma independiente y previa al consenso y los respectivos puntajes se compararon a fin de estimar la variabilidad interobservador. Dichos estudios fueron revisados a no menos de 2 meses de su lectura inicial por uno de los operadores, a fin de evaluar la variabilidad intraobservador. Paralelamente se midieron la FAC del VI en modo M con control 2D y los DDVI y DSVI, según recomendaciones de la American Society of Echocardiography. (23) El ecocardiograma y el Doppler cardiaco se completaron según las rutinas del laboratorio y se integraron con los demás exámenes clínicos y de laboratorio para el diagnóstico y el manejo de los pacientes.

#### Análisis estadístico

El seguimiento se realizó mediante curvas de supervivencia libre de eventos según metodología de Kaplan-Meier. (24, 25) Las diferencias entre curvas correspondientes a distintos grupos de pacientes se evaluaron mediante las pruebas *log-rank* y de Wilcoxon. El análisis multivariado que involucró las distintas variables clínicas y ecocardiográficas se realizó mediante el método de "riesgos proporcionales" (*proportional hazards*) de Cox. (26)

Las diferencias entre medias grupales se analizaron con los métodos apropiados para variables continuas o discretas. El acuerdo interobservador e intraobservador se evaluó según el método de Bland y Altman, que compara cada par de datos con su propia media. (27) En todos los casos, la significación estadística se aceptó en  $p < 0,05$ .

#### RESULTADOS

El tiempo medio de seguimiento hasta evento o relevamiento final fue de 234 días (rango 1 a 543). Se registraron 79 eventos. En la Tabla 1 se muestra el número de eventos / número de pacientes para los distintos métodos de estimación de la función analizados y la significación de las diferencias entre las curvas de supervivencia correspondientes a los distintos grados de deterioro de la función sistólica.

El deterioro de cualquier grado de la FSVI visual implica una tasa significativamente mayor de eventos a lo largo del estudio ( $p < 0,0001$ , Figura 1). Por otra parte, la FSVI visual grado 2 (deterioro leve) se diferencia estadísticamente de la función normal y, por otra parte, de los grados mayores de deterioro (3 a 6), que implican una tasa mayor de eventos (Tabla 1, Figura 2). Se diferencian así tres estratos definidos de riesgo: función normal, deterioro leve y deterioro mayor que leve.

Asimismo, es de notar que de 89 pacientes con FSVI visual = 2 (deterioro leve), 62 (70%) tienen una FAC  $> 28\%$  y 74 (83%) tienen un DDVI  $< 57$  mm.

Considerados individualmente, la FAC, el DDVI y el DSVI resultan predictores de eventos de similar eficiencia a la de la FSVI visual, si bien, corrientemente y como en el presente estudio, sólo se utilizan con un nivel de corte y dos estratos, normal y anormal (Tabla 1, Figura 3).

Del análisis multivariado (Cox), la FSVI visual resulta predictora independiente de nuevo evento ( $p < 0.0001$ ), mientras que la FAC, el DDVI y el DSVI, solos o en forma combinada, no aportan nueva información pronóstica al modelo. De manera significativa, cuando se introduce la edad como variable no ecocar-

Tabla 1

Número de eventos sobre número de pacientes para los distintos métodos de estimación de la función sistólica y significación de las diferencias entre las curvas de sobrevida correspondientes a distintos grados (estratos) de deterioro de la FSVI

Estrato a	Estrato b	RR	p
FSVI visual (1) 26/154 (17%)	FSVI visual (2 - 6) 53/150 (35%)	2,10	< 0,0001
FSVI visual (1) 26/154 (17%)	FSVI visual (2, leve) 28/89 (31%)	1,86	< 0,005
FSVI visual (2, leve) 28/89 (31%)	FSVI visual (3 - 6) 25/61 (41%)	1,30	< 0,05
FAC $\geq 28\%$ : 43/216 (20%)	FAC < 28%: 36/88 (41%)	2,05	< 0,0001
DDVI $\leq 57\text{mm}$ : 52/235 (22%)	DDVI > 57mm: 27/69 (39%)	1,77	< 0,005
DSVI < 45 mm: 58/254 (23%)	DSVI $\geq 45$ mm: 21/50 (42%)	1,84	< 0,001
FAC y/o DDVI normales: 57/254 (22%)	FAC y DDVI anormales: 22/50 (44%)	1,96	< 0,0001

RR: risk ratio.

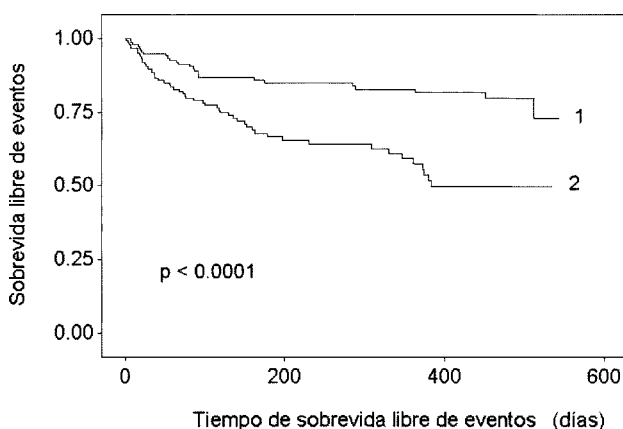


Fig. 1. Curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) para 304 pacientes estratificados según la FSVI visual en: 1: normal (n = 154), 2: deterioro de cualquier grado (clases 2 a 6).

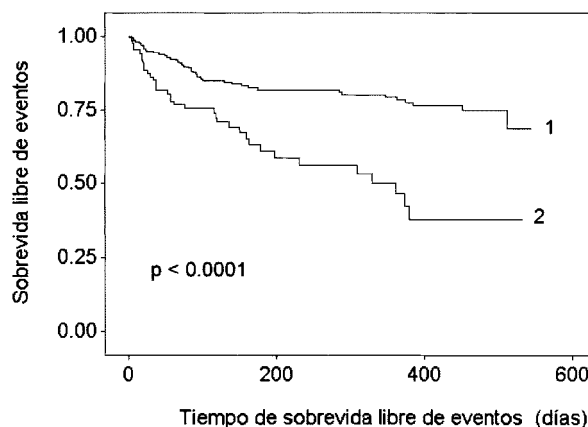


Fig. 3. Curvas de sobrevida (Kaplan Meier) para 304 pacientes estratificados según la fracción de acortamiento (FAC) en: 1: FAC  $\geq 28\%$ , 2: FAC < 28%.

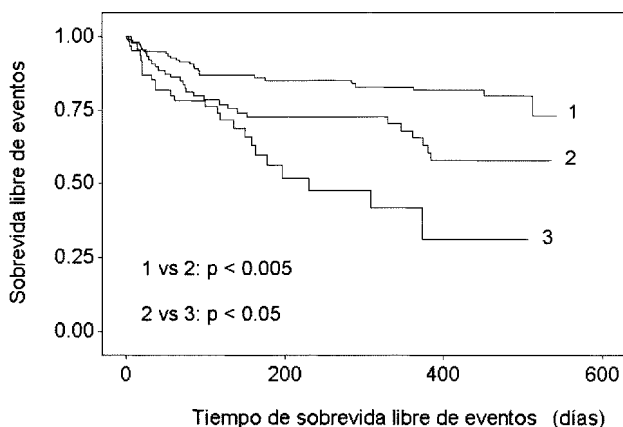


Fig. 2. Curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) para 304 pacientes estratificados según la FSVI visual en: 1: normal (n = 154), 2: deterioro leve (n = 89), 3: Deterioro mayor que leve (clases 3 a 6) (n = 61).

diográfica en el modelo de Cox, ésta adquiere valor predictor de eventos adicional e independiente de los estimadores ecocardiográficos, que a su vez no son afectados por el ajuste introducido por la edad.

En 8 pacientes con síncope y 4 con precordialgia no se pudo demostrar patología cardiovascular responsable de los síntomas presentados y no tuvieron eventos a lo largo del seguimiento. Salvo un paciente con deterioro leve, no explicado, de la FSVI visual, los restantes tenían FSVI conservada según todos los estimadores utilizados en el estudio.

El rango completo de variabilidad abarca 6 unidades de clase o grado de FSVI visual, de 1 (normal) a 6 (severa). La variabilidad interobservador se estimó en  $0,09 \pm 0,31$  unidades de clase (media  $\pm$  DE), lo cual proporciona límites de confianza del 95% de entre -0,53 y +0,71 o sea -53% y +71% de clase para cada par de mediciones por distintos observadores, que,

como se ve, es un hecho poco frecuente el desacuerdo entre observadores en un grado o clase. En 30 pacientes, la variabilidad intraobservador fue aún menor,  $0,037 \pm 0,24$ , con límites de confianza entre  $-43\%$  y  $+51\%$  de clase para cada par de observaciones. De hecho, sólo se registraron seis diferencias en un grado o clase y ninguna en 2 o más clases para el mismo observador.

#### DISCUSIÓN

La estimación visual de la fracción de eyección ecocardiográfica ha demostrado, en estudios previos, que es una opción conveniente por su sencillez, exactitud y costo frente al estándar del ventriculograma radioisotópico. (17-20) Con estos antecedentes, el presente estudio fue emprendido con el objeto de evaluar la FSVI visual como predictora de eventos en una muestra extraída en forma aleatoria del total de internaciones del Servicio de Cardiología entre mayo de 2001 y agosto de 2002. En esta oportunidad, en lugar de adjudicar a cada paciente una fracción de eyección determinada a partir de la inspección visual del ecocardiograma bidimensional, se optó por una escala simplificada de seis niveles, que resultó ampliamente reproducible y que proporciona una gradación suficiente para estratificar el eventual deterioro de la función sistólica encontrado. Como estimadores por mediciones directas se eligieron la FAC y los DDVI y DSVI por ser estimaciones sencillas y adecuadas a la modalidad asistencial del presente estudio. Si bien estas mediciones se realizan en eco en modo M con control de eco bidimensional, no presentan las dificultades y el insumo de tiempo considerable de los métodos planimétricos bidimensionales y se han señalado como eficaces para el seguimiento evolutivo de la FSVI. (28)

Un deterioro leve de la FSVI visual (nivel 2) predijo un aumento significativo de eventos y un deterioro de cualquier grado de la FSVI visual llega a predecir 53 de los 79 eventos, es decir los dos tercios del total. Con respecto al deterioro leve de la FSVI visual, no sólo predijo un aumento significativo de eventos respecto del grupo normal sino que, a su vez, se separa del grupo con deterioro mayor que leve (3 a 6), que presenta una tasa mayor de eventos. Se diferencian así tres estratos definidos de riesgo: función normal (nivel 1), deterioro leve (nivel 2) y deterioro mayor que leve (niveles 3 a 6).

Debe señalarse que la mayoría de los pacientes con deterioro leve de la FSVI visual (nivel 2) aún no alteraron la FAC o el DDVI y esto puede corresponder a compromiso limitado y poco acentuado de segmentos distales del VI que no intervienen en el cálculo de la FAC y el DDVI, o bien a una aptitud mayor de la estimación visual para detectar la alteración incipiente o liminal de la FSVI. Sin embargo, los pacientes con deterioro leve de la FSVI visual ya presentan un aumento significativo de eventos respecto del grupo con FSVI normal, lo cual constituye un hallazgo de interés clínico. En este contexto, se ha puesto en evidencia la

presencia de un estrato de pacientes con alteraciones mínimas de la FSVI que parece constituir un primer escalón bien definido en la cascada de etapas que abarca el deterioro miocárdico de los pacientes estudiados, que representan una población hospitalaria con variadas etiologías y factores de comorbilidad, entre los que por su frecuencia se destaca la cardiopatía coronaria. La generalización y la evaluación ulterior de estos resultados requieren estudios posteriores.

La reducida variabilidad interobservador e intraobservador del método ya se ha expuesto en los resultados. Con respecto a los otros estimadores ecocardiográficos, del análisis multivariado (Cox) resulta que la FSVI visual es predictora independiente de nuevo evento ( $p < 0,0001$ ), mientras que la FAC, el DDVI y el DSVI, solos o combinados, no aportan nueva información pronóstica a la proporcionada por la FSVI visual. Sin embargo, debe tenerse presente que, aisladamente, los tres estimadores mencionados son predictores de evento de similar eficacia a la de la FSVI visual y, por lo tanto, el empleo de ésta no debería descartar el uso de aquéllos cuando se trata de obtener la mayor eficiencia y seguridad en el manejo de cada paciente en particular. El análisis multivariado sólo revela que la información proporcionada por la FSVI visual incluye la producida por los otros índices considerados en este estudio. La FAC, el DDVI y el DSVI conservan su valor individual como predictores de evento y, por lo tanto, su utilidad clínica, en especial cuando la estimación visual no se ha consignado concisamente en el informe ecocardiográfico.

Por último, no debe dejar de mencionarse que la aleatorización de la muestra hace que los resultados sean extrapolables a poblaciones similares a la que la originó, esto es, a poblaciones hospitalarias generales en presencia de un primer evento cardiovascular de gravedad variable. Sin embargo, debe insistirse en que el objetivo principal del presente estudio no es la descripción de una población en especial sino la evaluación de un método para la estratificación del riesgo cardiovascular, como es la FSVI visual.

#### Limitaciones del estudio

La inclusión de pacientes con antecedentes cardiovasculares importantes dificulta la extrapolación de los resultados a una población más general. Sin embargo, la estimación visual de la FSVI se revela como un indicador pronóstico eficiente en pacientes con un amplio rango de función ventricular, incluida la normal. Más importante puede aparecer la falta de comparación con estimaciones ecocardiográficas planimétricas de la fracción de eyección mediante algoritmos de cálculo como el de Simpson. Al respecto, cabe insistir en la laboriosidad, la incertidumbre en la definición de bordes y el insumo de tiempo que estos métodos implican y que obligatoriamente se han evitado en el contexto de una actividad asistencial intensa y de los tiempos disponibles en el laboratorio de ecocardiografía. También debe tenerse en cuenta que

las estimaciones mediante eco bidimensional de la fracción de eyección no han demostrado que sean superiores a su estimación visual y una eventual comparación de los métodos no ha sido en realidad el objeto del presente trabajo.

#### CONCLUSIONES

La estimación visual de la FSVI es un método sencillo y práctico para su evaluación ecocardiográfica, que ha resultado un predictor eficaz de eventos en pacientes con antecedentes de padecimientos cardiovasculares previos. Su clasificación en seis niveles resulta fácilmente reproducible y útil para el seguimiento de pacientes con posible compromiso miocárdico. El nivel de deterioro leve de la FSVI visual, que se ha demostrado que abarca un número considerable de pacientes propensos a presentar eventos cardiovasculares, en la mayoría de los casos se detecta solamente por el examen visual directo del operador ya que aún no presenta alteraciones evidentes de la FAC y de los diámetros ventriculares.

#### SUMMARY

Visual Echocardiographic Estimation of Left Ventricular Systolic Function in the Prognostic Assessment of Patients with an Initial Cardiovascular Event

#### Aim

To evaluate the echocardiographic visual assessment of left ventricular systolic function (visual LVSF) as a predictor of new events in a random sample of patients hospitalized for an initial cardiovascular event.

#### Material and methods

In a group of 304 patients admitted between May 2001 and August 2002 ( $66 \pm 13$  years old, 114 females), visual LVSF was estimated from the 2D echocardiogram as: (1) normal, (2) mildly depressed, (3) mildly to moderately, (4) moderately, (5) moderately to severely and (6) severely depressed. The fractional shortening (FS) and end diastolic (LVEDD) and systolic (LVESD) diameters of the left ventricle were measured. Survival free from events was analyzed by Kaplan-Meier curves and Cox multivariate techniques.

#### Results

There were 79 events. Three levels of visual LVSF predicting progressive increases in new events were discerned: 1 (normal), 2 (slight depression) and 3-6 (greater than slight depression) (17%, 31% and 41% new events during follow up,  $p < 0.005$  1 vs 2,  $p < 0.05$  2 vs 3-6). From 89 patients with visual LVSF grade 2 (mildly depressed), 62 (70%) had LVFS > 28% and 74 (83%) had LVEDD < 57 mm.

#### Conclusions

A slight depression of the visual LVSF predicted a significant increase of events and, a more than slight depression predicted a further increase of events. Most of the patients with mild visual LVSF depression have not yet developed abnormalities of their left ventricular diameters and FS.

**Key words:** Ventricular function, left - Echocardiography - Prognosis

#### BIBLIOGRAFÍA

- Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Fetters JK, Leier CV. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984;54:147-52.
- Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;59:634-8.
- Cohn JN, Rector TS. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol* 1988;62:25A-30A.
- Gradman A, Deedwania P, Cody R, Massie B, Packer M, Pitt B, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:564-70.
- Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87:VI5-16.
- Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87:VI17-23.
- Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F, 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.
- Scrutinio D, Lagioia R, Ricci A, Clemente M, Boni L, Rizzon P. Prediction of mortality in mild to moderately symptomatic patients with left ventricular dysfunction. The role of the New York Heart Association classification, cardiopulmonary exercise testing, two-dimensional echocardiography and Holter monitoring. *Eur Heart J* 1994;15:1089-95.
- Michel PL, Iung B, Abou Jaoude S, Cormier B, Porte JM, Vahanian A, et al. The effect of left ventricular systolic function on long term survival in mitral and aortic regurgitation. *J Heart Valve Dis* 1995;4:S160-8.
- Herlitz J, Karlson BW, Sjoland H, Brandrup-Wognsen G, Haglid M, Karlsson T, et al. Long term prognosis after CABG in relation to preoperative left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiol* 2000;72:163-71.
- Brophy JM, Dagenais GR, McSherry F, Williford W, Yusuf S. A multivariate model for predicting mortality in patients with heart failure and systolic dysfunction. *Am J Med* 2004;116:300-4.
- Federman J, Brown ML, Tancredi RG, Smith HC, Wilson DB, Becker GP. Multiple-gated acquisition cardiac blood-pool isotope imaging. Evaluation of left ventricular function correlated with contrast angiography. *Mayo Clin Proc* 1978;53:625-33.
- Wackers FJ, Berger HJ, Johnstone DE, Goldman L, Reduto LA, Langou RA, et al. Multiple gated cardiac blood pool imaging for left ventricular ejection fraction: validation of the technique and assessment of variability. *Am J Cardiol* 1979;43:1159-66.
- Pfisterer ME, Battler A, Swanson SM, Slutsky R, Froelicher V, Ashburn WL. Reproducibility of ejection-fraction determinations by equilibrium radionuclide angiography in response to supine bicycle exercise: concise communication. *J Nucl Med* 1979;20:491-5.
- Erbel R, Schweizer P, Lambert H, Henn G, Meyer J, Krebs W, et al. Echoventriculography - a simultaneous analysis of two-dimensional echocardiography and cineventriculography. *Circulation* 1983;67:205-15.
- Gordon EP, Schnittger I, Fitzgerald PJ, Williams P, Popp RL. Reproducibility of left ventricular volumes by two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:506-13.
- Rich S, Sheikh A, Gallastegui J, Kondos GT, Mason T, Lam W. Determination of left ventricular ejection fraction by visual estimation during real-time two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1982;104:603-6.
- Van Royen N, Jaffe CC, Krumholz HM, Johnson KM, Lynch PJ,

Natale D, et al. Comparison and reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionuclide left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol* 1996;77:843-50.

19. Jensen-Urstad K, Bouvier F, Hojer J, Ruiz H, Hulting J, Samad B, et al. Comparison of different echocardiographic methods with radionuclide imaging for measuring left ventricular ejection fraction during acute myocardial infarction treated by thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1998;81:538-44.

20. Shih T, Lichtenberg R, Jacobs W. Ejection fraction: subjective visual echocardiographic estimation versus radionuclide angiography. *Echocardiography* 2003;20:225-30.

21. Van't Hof AW, Schipper CW, Gerritsen JG, Reiffers S, Hoorntje JC. Comparison of radionuclide angiography with three echocardiographic parameters of left ventricular function in patients after myocardial infarction. *Int J Card Imaging* 1998;14:413-8.

22. Amico AF, Lichtenberg GS, Reisner SA, Stone CK, Schwartz RG, Meltzer RS. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. *Am Heart J* 1989;118:1259-65.

23. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations

regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.

24. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer* 1976;34:585-612.

25. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer* 1977;35:1-39.

26. Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*. 3<sup>rd</sup> ed. Cambridge. Great Britain: Blackwell Science; 1994.

27. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.

28. Wong M, Johnson G, Shabetai R, Hughes V, Bhat G, López B, et al. Echocardiographic variables as prognostic indicators and therapeutic monitors in chronic congestive heart failure. Veterans Affairs cooperative studies V-HeFT I and II. V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87:VI65-70.