

Comparación angiográfica de los criterios e índices de alto riesgo para ergometría convencional en pacientes diagnosticados de angina inestable en función del sexo, la edad o el uso de fármacos bradicardizantes

José A. Álvarez-Tamargo^a, Eugenio Simarro Martín-Ambrosio^b, Enrique Romero-Tarín^c, Vicente J. Albadalejo-Salinas^d, Jesús M. de la Hera^c, María Martín-Fernández^c, Marcos G. Aguado^e, Vicente Barriales-Álvarez^c y Cesar Morís de la Tassa^c

^aUnidad de Cardiología. Hospital Carmen y Severo Ochoa. Cangas del Narcea. Asturias. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital de León. León. España.

^cServicio de Cardiología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

^dUnidad de Cardiología. Fundación Hospital del Oriente de Asturias. Arriondas. Asturias. España.

^eServicio de Cardiología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra. España.

Introducción y objetivos. El objetivo del estudio es evaluar si la edad, el sexo o la toma de fármacos bradicardizantes modifican la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y negativo y la razón de verosimilitud positiva y negativa del descenso del segmento ST, de los criterios de alto riesgo para ergometría convencional de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) y del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), del índice de Duke, del índice pronóstico del Veterans Affairs y de West Virginia y del índice segmento ST/frecuencia cardíaca a la hora de detectar en la coronariografía: enfermedad del tronco común izquierdo, de 3 vasos o de 2 vasos con afectación de la arteria descendente anterior proximal.

Métodos. Se estudió a 469 pacientes con una edad ≤ 75 años, que ingresaron consecutivamente con el diagnóstico de angina inestable primaria, a los que se les practicó ergometría convencional pronóstica y cateterismo cardíaco.

Resultados. Los criterios del ACC/AHA ofrecieron la mayor sensibilidad, valor predictivo negativo y razón de verosimilitud negativa en todos los casos. El índice de Duke presentó una mejor especificidad y valor predictivo positivo en todas las situaciones. El resto de escalas de riesgo vio afectado su rendimiento diagnóstico por el sexo, la edad o la toma de fármacos bradicardizantes.

Conclusiones. Los criterios del ACC/AHA y el índice de Duke añadieron información relevante a la valoración aislada del descenso del segmento ST. Estas escalas podrían ser una herramienta útil a la hora de mejorar la rentabilidad diagnóstica de la prueba de esfuerzo convencional en mujeres, personas de más edad y pacientes con tratamiento con bloqueadores beta o antagonistas del calcio tipo no dihidropiridina.

Palabras clave: Angina inestable. Ejercicio. Test. Angiografía.

Correspondencia: Dr. J.A. Álvarez-Tamargo.
Hospital Carmen y Severo Ochoa. Unidad de Cardiología.
Sienra, 11. 33800 Cangas del Narcea. Asturias. España.
Correo electrónico: joseantonio.alvarezt@sespa.princast.es

Recibido el 19 de julio de 2005.

Aceptado para su publicación el 24 de febrero de 2006.

Angiographic Evaluation of High-Risk Treadmill Scores in Patients With Unstable Angina According to Sex, Age, or Use of Drugs With a Negative Chronotropic Effect

Introduction and objectives. The aim of the study is to determine whether age, sex, or the use of drugs with a negative chronotropic effect modifies the sensitivity, specificity, positive or negative predictive value, or positive or negative likelihood ratio of the high-risk criteria used in exercise testing as defined by the Spanish Society of Cardiology (SEC) and the American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), the Duke treadmill score, the Veterans Affairs and West Virginia prognostic score, or the ST/Heart Rate Index at the time when left main coronary artery disease, three-vessel disease or two-vessel disease involving the proximal left anterior descending artery is detected by coronary angiography.

Methods. The study included a cohort of 469 consecutive patients aged ≤ 75 years who were admitted to hospital for unstable angina. All patients underwent exercise stress testing and coronary angiography.

Results. In all situations, the ACC/AHA high-risk criteria had the highest sensitivity, negative predictive value, and negative likelihood ratio, and the Duke Treadmill Score had the highest specificity and positive predictive value. The diagnostic accuracy of the other treadmill scores was affected by sex, age or the use of drugs with a negative chronotropic effect.

Conclusions. The ACC/AHA high-risk criteria and Duke Treadmill Score provided useful additional information during the assessment of ST-segment depression. These measures could help improve the diagnostic accuracy of conventional ECG exercise testing in women, older individuals, and patients taking beta-blockers or non-dihydropyridine calcium antagonists.

Key words: Unstable angina. Exercise. Test. Angiography.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association.
 ECG: electrocardiograma.
 FC: frecuencia cardíaca.
 SEC: Sociedad Española de Cardiología.

INTRODUCCIÓN

La prueba de esfuerzo convencional sigue siendo la prueba de estratificación de riesgo más utilizada en nuestro medio. Sin embargo, está demostrado que la prueba de esfuerzo convencional presenta una sensibilidad y una especificidad menores que la ecocardiografía de estrés y la tomografía de perfusión miocárdica¹.

Con el objetivo de mejorar el rendimiento de la prueba de esfuerzo convencional se han desarrollado diferentes escalas de riesgo que surgen de reuniones de consenso de un grupo de expertos (como los criterios de alto riesgo definidos por la Sociedad Española de Cardiología² [SEC] o por el American College of Cardiology/American Heart Association³ [ACC/AHA]) o del análisis y la validación de estudios prospectivos (como el índice de Duke⁴, el índice pronóstico del Veterans Affairs⁵, el índice segmento ST/frecuencia cardíaca (FC)⁶ y el índice pronóstico de West Virginia⁷).

Sin embargo, pese a la recomendación de las sociedades científicas⁸ que aconsejan aplicar dichas escalas, su uso no se ha generalizado en la práctica clínica habitual y, además, debido al número de ellas que han aparecido en los últimos años, no hay uniformidad a la hora de establecer qué entendemos como una prueba de esfuerzo convencional de alto riesgo.

Nuestro objetivo era comparar todas estas escalas de riesgo con el parámetro clásico que define más habitualmente una prueba de esfuerzo como positiva, que es el descenso del segmento ST de trazo horizontal o descendente ≥ 1 mm en 3 situaciones donde de la ergometría convencional ha sido menos estudiada, y se plantean dudas acerca de si aporta alguna información adicional, como en las mujeres, las personas de más edad o los pacientes en tratamiento con bloqueadores beta o antagonistas del calcio que no sean dihidropiridina.

Para ello valoramos la rentabilidad diagnóstica de estos criterios e índices de alto riesgo para ergometría convencional a la hora de detectar en la coronariografía la enfermedad del tronco común izquierdo, de 3 vasos o de 2 vasos con afección significativa de la arteria descendente anterior proximal, comparándolos en función de la edad, el sexo o el uso de fármacos bradizarizantes.

MÉTODOS**Pacientes**

Entre el 1 de enero de 1991 y el 31 de diciembre de 1998, entre todos los pacientes con una edad ≤ 75 años que ingresaron en el Hospital Universitario Central de Asturias con el diagnóstico de angina inestable primaria, se seleccionó a todos los que habían realizado una prueba de esfuerzo convencional pronóstica y que no cumplieran los siguientes criterios de exclusión:

1. Haber recibido un proceso de revascularización miocárdica previo.
2. Presentar limitaciones físicas que impidan la realización de una prueba de esfuerzo en cinta sin fin.
3. Presentar un electrocardiograma (ECG) basal que dificulte la interpretación de una ergometría convencional⁸ (síndrome de preexcitación, ritmo ventricular con marcapasos electrónico, bloqueo completo de rama izquierda del haz de His o presentar un descenso del segmento ST > 1 mm en reposo).
4. Precisar, por inestabilidad clínica, revascularización miocárdica urgente durante el ingreso.

De estos pacientes, en este estudio se incluyó a 469, a quienes se les practicó cateterismo cardíaco según criterio de su cardiólogo responsable siguiendo las recomendaciones habituales⁹.

El diagnóstico de angina inestable primaria se hizo según la definición de Braunwald¹⁰.

Prueba de esfuerzo

Se realizó una prueba de esfuerzo una vez estabilizado clínicamente el paciente durante más de 48 h con el tratamiento médico habitual. La prueba se realizó en cinta sin fin, según el protocolo de Bruce¹¹. Se registraron una toma de presión arterial y un ECG de 12 derivaciones, antes de iniciar la prueba, en el último minuto de cada estadio y cada 3 min en la fase de recuperación. Durante el ejercicio se monitorizaron las 12 derivaciones estándar del ECG. Los criterios para finalizar la prueba fueron: *a*) hipotensión durante el ejercicio; *b*) arritmias ventriculares malignas; *c*) depresión marcada del segmento ST (≥ 3 mm), y *d*) síntomas limitantes del ejercicio como angina, disnea o agotamiento. Una respuesta anormal del segmento ST al ejercicio fue definida como una depresión del ST de trazo horizontal o descendente ≥ 1 mm medida a 80 ms del punto J o una elevación del ST ≥ 1 mm en derivaciones sin onda Q patológicas (excluido aVR).

A todos los pacientes incluidos en este estudio se les aplicó las siguientes escalas (véase apéndice):

1. Descenso del segmento ST: se definió una ergometría como positiva si presentaba un descenso del

segmento ST de trazo horizontal o descendente ≥ 1 mm medida a 80 ms del punto J.

2. Criterios de alto riesgo de la SEC²: se definió una ergometría como positiva si cumplía al menos un criterio de alto riesgo de la SEC para ergometría convencional.

3. Criterios de alto riesgo del ACC/AHA³: se definió una ergometría como positiva si cumplía al menos un criterio de alto riesgo del ACC/AHA para ergometría convencional.

4. Índice de Duke⁴: la puntuación del índice de Duke oscila habitualmente desde -25 hasta $+15$. Esos valores se corresponden con un grupo de bajo riesgo (puntuación $\geq +5$), de riesgo moderado (puntuación ≥ -10 y $< +4$) y de riesgo alto (puntuación < -11). Se definió una ergometría como positiva si presentaba una puntuación > -11 .

5. Índice pronóstico del Veterans Affairs⁵: los valores calculados se corresponden con un grupo de bajo riesgo (puntuación < -2) y otro de riesgo alto (puntuación ≥ -2). Se definió una ergometría como positiva si presentaba una puntuación ≥ -2 .

6. Índice ST/FC⁶: se definió una ergometría como positiva si presentaba una puntuación en el índice ST/FC $\geq 3,3 \mu\text{V}/\text{lat}/\text{min}$.

7. Índice pronóstico de West Virginia⁷: la puntuación de este índice se corresponde con un grupo de bajo riesgo (0-39 puntos), de riesgo intermedio (40-60 puntos) y de alto riesgo (> 60 puntos). Se definió una ergometría como positiva si presentaba una puntuación > 60 .

Estudio hemodinámico

Se realizó electivamente una ventriculografía izquierda y una coronariografía a todos los pacientes antes del alta. Se definió una estenosis coronaria como significativa si se observaba una obstrucción $> 70\%$ del diámetro del vaso, excepto para el tronco común izquierdo, en el cual se consideró que una estenosis era significativa si era $> 50\%$. Se clasificó a los pacientes en 2 grupos, según presentaran en la coronariografía: *a*) enfermedad del tronco común izquierdo, de 3 vasos o de 2 vasos con afección significativa de la arteria descendente anterior proximal, o *b*) enfermedad de 2 vasos sin afección significativa de la arteria descendente anterior proximal, de un vaso o irregularidades no significativas.

Comparación entre coronariografía y prueba de esfuerzo convencional

Se estudió la rentabilidad diagnóstica del test en relación con las lesiones halladas en la coronariografía. En función de estos resultados se calcularon la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y negativo, y la razón de verosimilitud positiva (sensibi-

lidad/1-especificidad) y negativa (especificidad/1-sensibilidad) para el descenso del segmento ST ≥ 1 mm, los criterios de alto riesgo de la SEC y del ACC/AHA, el índice pronóstico del Veterans Affairs y de West Virginia, y el índice ST/FC en cada grupo de estudio (mujeres y varones, < 65 años y ≥ 65 años y en el grupo que realizaba tratamiento con bloqueadores beta o antagonistas del calcio no dihidropiridina y el que no realizaba dicho tratamiento). Los datos se expresan en porcentaje con el intervalo de confianza (IC) del 95%. Las diferencias entre los parámetros de validez diagnóstica se analizaron por medio del test de la χ^2 , con la corrección de Fisher en caso necesario. Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características demográficas y clínicas

Se incluyó de manera consecutiva a un total de 469 pacientes, 381 varones y 88 mujeres, con una mediana de edad de 62 años (límites, 26-75 años); 180 pacientes (38,38%) presentaban una edad ≥ 65 años y 366 (78,04%) se encontraban bajo tratamiento bradicardizante o con antagonistas del calcio tipo no dihidropiridina en el momento de realizar la prueba. En cuanto al ECG en el ingreso, 51 (10,87%) pacientes presentaban un descenso del ST > 1 mm en 2 derivaciones contiguas, 115 (24,52%) mostraban una inversión de la onda T > 1 mm en 2 derivaciones contiguas, 66 (14,07%) tenían alteraciones inespecíficas de la repolarización y 237 (50,53%) presentaban un ECG basal normal. El resto de las características se expresa en la tabla 1.

Valoración de la prueba de esfuerzo y el estudio coronariográfico

Ergometría

La prueba de esfuerzo se realizó tras 48 h de ingreso hospitalario. De los 469 pacientes, 222 (47,33%) estaban tomando bloqueadores beta al realizar la prueba; 396, antagonistas del calcio (175 [37,31%], tipo dihidropiridinas y 221 [47,12%], tipo no dihidropiridinas), y 374 (79,74%), nitratos.

La mediana del tiempo de ejercicio alcanzado fue 5,20 min (límites, 1-17 min). De los 469 pacientes, 71 (15,14%) no alcanzaron la fase II del protocolo de Bruce, 241 (51,38%) completaron la fase I del protocolo de Bruce pero fueron incapaces de alcanzar la fase III, 111 (23,67%) completaron las fases I y II del protocolo de Bruce pero no fueron capaces de alcanzar la fase IV y 46 (9,81%) superaron la fase III del protocolo de Bruce. La mediana de presión arterial sistólica máxima alcanzada fue de 160 mmHg, con un doble producto promedio de 18.450. El porcentaje promedio

TABLA 1. Características demográficas y clínicas de la población en estudio

VARIABLES	N.º de pacientes (n = 469)	Porcentaje
Sexo		
Varones	381	81,24
Mujeres	88	18,76
Factores de riesgo		
Antecedentes familiares	17	3,62
Tabaquismo		
Hábito tabáquico actual	102	21,74
Antecedentes de tabaquismo	150	31,98
HTA	209	44,56
Diabetes mellitus		
Insulinodependiente	26	5,54
No insulinodependiente	41	8,74
Dislipidemia	327	69,72
Enfermedad vascular periférica	58	12,37
Antecedente ACV isquémico	21	4,48
Antecedente de infarto de miocardio	134	28,57
Transmural anterior	54	11,51
Transmural inferior	67	14,29
Sin onda Q	23	4,9
FEVI (%)		
> 55	405	86,35
55-30	51	10,87
< 30	13	2,77
Historia de fallo cardíaco	18	3,85

ACV: accidente cerebrovascular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial.

de la frecuencia cardíaca teórica máxima prevista para la edad que se alcanzó fue del 70,7%, oscilando entre el 43,2 y el 100% de la frecuencia cardíaca teórica máxima prevista para la edad.

Respecto al resultado, de los 469 pacientes, 288 presentaron un descenso del segmento ST ≥ 1 mm en tanto que 261 presentaban criterios de alto riesgo de la SEC. En 368 se observaron criterios de alto riesgo de ACC/AHA, mientras que 105 obtuvieron un índice de Duke de alto riesgo. En cuanto al índice pronóstico del Veterans Affairs: 197 mostraron criterios de alto riesgo. Respecto al índice ST/FC: 213 presentaron criterios de alto riesgo. Finalmente, 285 pacientes mostraron un índice pronóstico de West Virginia de alto riesgo.

Coronariografía

Según el número de vasos afectados, 139 pacientes presentaron enfermedad del tronco común izquierdo, de 3 vasos o de 2 vasos con afección significativa de la arteria descendente anterior proximal; 330 pacientes mostraron enfermedad de 2 vasos sin afección significativa de la arteria descendente anterior proximal, de 1 vaso o irregularidades no significativas, de los cuales 114 presentaban estenosis coronarias $< 50\%$.

Validez diagnóstica del descenso del segmento ST y las escalas de riesgo para ergometría convencional en función del sexo

Los criterios de alto riesgo del ACC/AHA presentaron una alta sensibilidad ($> 96\%$) y valor predictivo negativo ($> 94\%$) en ambos grupos, al contrario que el índice de Duke, que ofreció una alta especificidad ($> 80\%$). El resto de los criterios e índices mostraron valores intermedios. En la tabla 2 se detallan los resultados para cada grupo y se comparan entre sí.

Validez diagnóstica del descenso del segmento ST y las escalas de riesgo para ergometría convencional en función de la edad

El índice de Duke presentó una alta especificidad ($> 82\%$), tanto en el grupo de pacientes < 65 años como en los > 65 años. Los criterios de alto riesgo del ACC/AHA mostraron una alta sensibilidad ($> 95\%$) y un elevado valor predictivo negativo ($> 95\%$). El resto de criterios e índices presentaron valores intermedios. En la tabla 3 se describen los resultados para cada grupo y se comparan entre sí.

Validez diagnóstica del descenso del segmento ST y las escalas de riesgo para ergometría convencional en función de la toma de fármacos bradicardizantes

Los criterios de alto riesgo del ACC/AHA presentaron una alta sensibilidad ($> 95\%$) y un elevado valor predictivo negativo ($> 95\%$) en ambos grupos. El índice de Duke ofreció una alta especificidad ($> 82\%$). El resto de criterios e índices mostraron valores intermedios. En la tabla 4 se detallan los resultados para cada grupo y se comparan entre sí.

DISCUSIÓN

La mayoría de índices de alto riesgo para ergometría convencional han sido construidos sobre la base de poblaciones de varones < 65 años pertenecientes a una misma área geográfica^{4,7}. Los trabajos que han validado estas escalas en Europa¹² o en España¹³ han sido escasos. Por eso, es motivo de discusión si la utilidad de estas escalas es extrapolable a las mujeres, a los pacientes de mayor edad y a nuestro medio.

En nuestro trabajo, los criterios de alto riesgo del ACC/AHA mostraron de manera global en los diferentes subgrupos una sensibilidad y un valor predictivo negativo superiores al resto de criterios e índices de riesgo, mientras que el índice de Duke ofreció una mayor especificidad. Sin embargo, si consideramos los

TABLA 2. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y razón de verosimilitud en el grupo de mujeres y varones

	Mujeres					
	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Razón de verosimilitud positiva	Razón de verosimilitud negativa
Descenso ST ≥ 1 mm	72,22% (51,53-92,91)	55,71% (44,08-67,35)	29,55% (16,06-43,03)	88,64% (79,26-98,01)	1,63 (1,11-2,41)	0,50 (0,23-1,08)
Criterios de alto riesgo de la SEC	77,78% (58,57-96,98)	47,14% (35,45-58,84)	27,45% ^b (15,20-39,70)	88,19% (79,18-99,19)	1,47 (1,06-2,05)	0,47 (0,19-1,16)
Criterios de alto riesgo del ACC/AHA	100,0%	32,86% (21,85-43,86)	27,69% (16,81-38,57)	100,00%	1,49 (1,26-1,75)	-
Índice de Duke	33,33% (11,56-55,11)	90,00% (82,97-97,03)	46,15% (19,05-73,25)	84,00% (75,70-92,30)	3,33 (1,28-8,70)	0,74 (0,53-1,04)
Índice pronóstico del Veterans Affairs	61,11% (38,59-83,63)	54,29% ^a (42,62-65,96)	25,58% (12,54-38,62)	84,44% (73,85-95,03)	1,34 (0,61-1,63)	0,72 (0,57-1,75)
Índice ST/FC	33,33% ^a (11,56-55,11)	65,71% (54,59-76,83)	20,00% ^b (5,69-34,31)	79,31% (68,89-89,74)	0,97 (0,47-2,02)	1,01 (0,70-1,47)
Índice pronóstico de West Virginia	83,33% (66,12-100,0)	61,43% ^b (50,03-72,83)	35,71% (21,22-50,21)	93,48% (86,34-100,0)	2,16 (1,51-3,10)	0,27 (0,09-0,77)
p	< 0,00005	< 0,000001	No significativa	No significativa	No significativa	

Entre paréntesis se representan los valores del intervalo de confianza calculado para la muestra. ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart; Association; FC: frecuencia cardiaca; SEC: Sociedad Española de Cardiología. ^ap < 0,01. ^bp < 0,05 comparado con su valor de rentabilidad diagnóstica en el grupo de varones.

valores predictivos y los valores de la razón de verosimilitud positiva en todos los grupos en estudio, vemos que la información que aportan las escalas sobre el descenso del segmento ST no resulta muy concluyente, salvo para los criterios de alto riesgo del ACC/AHA, ya que la ausencia de dichos criterios de alto riesgo en la prueba de esfuerzo convencional hace que disminu-

yan al menos 8 veces las posibilidades de encontrar enfermedad coronaria grave en la angiografía.

Si analizamos los resultados en el grupo de mujeres observamos que la sensibilidad del descenso del segmento ST para detectar una enfermedad coronaria severa fue menor que la encontrada en el grupo de varones, en tanto que la especificidad fue mayor. Dichos

TABLA 3. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y razón de verosimilitud en los grupos de mayor y menor edad

	Edad ≥ 65 años					
	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Razón de verosimilitud positiva	Razón de verosimilitud negativa
Descenso ST ≥ 1 mm	82,35% (73,29-91,41)	39,29% (30,24-48,33)	45,16% (36,40-53,92)	78,57% (67,82-89,32)	1,36 (1,13-1,63)	0,45 (0,26-0,79)
Criterios de alto riesgo de la SEC	88,24% ^a (80,58-95,89)	42,86% ^a (33,69-52,02)	48,39% ^b (39,59-57,18)	85,71% (76,55-94,88)	1,54 (1,29-1,85)	0,27 (0,14-0,54)
Criterios de alto riesgo del ACC/AHA	98,53% (95,67-100,00)	28,57% (20,20-36,94)	45,58% ^a (37,53-53,63)	96,97% (91,12-100,00)	1,38 (1,22-1,56)	0,05 (0,01-0,37)
Índice de Duke	42,65% (30,89-54,40)	82,14% (75,05-89,24)	59,18% (45,42-72,95)	70,23% (62,40-78,06)	2,39 (1,47-3,87)	0,70 (0,56-0,87)
Índice pronóstico del Veterans Affairs	69,12% (58,14-80,10)	58,04% (48,90-67,18)	50,00% ^b (38,89-60,11)	75,58% (66,50-84,66)	1,65 (1,26-2,16)	0,53 (0,36-0,79)
Índice ST/FC	69,12% (58,14-80,10)	51,79% ^a (42,53-61,04)	46,53% (36,81-56,26)	73,42% (63,68-83,16)	1,43 (1,12-1,84)	0,60 (0,40-0,89)
Índice pronóstico de West Virginia	92,65% ^b (86,44-98,85)	38,39% [*] (29,39-47,40)	47,73% (39,21-56,25)	89,58% (80,94-98,23)	1,50 (1,28-1,77)	0,19 (0,08-0,46)
p	< 0,000001	< 0,000001	No significativa	< 0,005	No significativa	< 0,01

Entre paréntesis se representan los valores del intervalo de confianza calculado para la muestra. ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart; Association; FC: frecuencia cardiaca; SEC: Sociedad Española de Cardiología. ^ap < 0,01. ^bp < 0,05 comparado con su valor de rentabilidad diagnóstica en el grupo de < 65 años.

positiva y negativa del descenso del segmento ST y de las escalas de alto riesgo para ergometría convencional

Varones					
Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Razón de verosimilitud positiva	Razón de verosimilitud negativa
80,99%	43,85%	40,16%	83,21%	1,44	0,43
(74,00-87,98)	(37,81-49,88)	(34,01-46,32)	(76,95-89,47)	(1,26-1,66)	(0,29-0,64)
76,86%	55,00%	44,29%	83,63%	1,71	0,42
(69,35-84,37)	(48,95-61,05)	(37,57-51,00)	(78,08-89,17)	(1,45-2,02)	(0,30-0,59)
96,69%	28,46%	38,61%	94,87%	1,35	0,12
(93,51-99,88)	(22,98-33,95)	(33,13-44,10)	(89,98-99,77)	(1,24-1,47)	(0,04-0,31)
37,19%	81,92%	48,91%	73,70%	2,06	0,77
(25,58-45,80)	(77,25-86,60)	(38,70-59,13)	(68,63-78,78)	(1,45-2,91)	(0,66-0,89)
64,46%	70,77%	50,65%	81,06%	2,21	0,50
(55,93-72,99)	(65,24-76,30)	(42,75-58,55)	(75,96-86,15)	(1,75-2,78)	(0,39-0,65)
68,60%	61,54%	45,36%	80,81%	1,78	0,51
(60,32-76,87)	(55,62-67,45)	(38,14-52,57)	(75,32-86,29)	(1,47-2,17)	(0,39-0,68)
85,12%	46,15%	42,39%	86,96%	1,58	0,31
(78,78-91,46)	(40,09-52,21)	(36,17-48,60)	(81,34-92,58)	(1,38-1,81)	(0,21-0,50)
< 0,000001	< 0,000001	No significativa	< 0,0005	No significativa	< 0,05

resultados no resultaron estadísticamente significativos, pero sí resultan comparables con los hallazgos de otros estudios¹⁴ y probablemente no son debidos a las características y la metodología de la prueba en sí, ya que otros trabajos han demostrado que la sensibilidad de la ecocardiografía de esfuerzo es más baja en la mujer¹⁵, si no a la diferente forma de presentación de

la enfermedad coronaria en la mujer, donde se objetiva una mayor incidencia de disfunción microvascular y espasmo coronario¹⁶.

Otra población no suficientemente estudiada es el grupo de población > 65 años. En el momento actual no disponemos de estudios que valoren la prueba de esfuerzo en pacientes > 85 años⁹, y en el grupo de

positiva y negativa del descenso del segmento ST y de las escalas de alto riesgo para ergometría convencional

Edad < 65 años					
Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Razón de verosimilitud positiva	Razón de Verosimilitud negativa
77,46%	50,00%	33,54%	87,20%	1,55	0,45
(67,75-87,18)	(43,36-56,64)	(26,31-40,76)	(81,34-93,06)	(1,29-1,86)	(0,29-0,71)
66,20%	58,72%	34,31%	84,21%	1,60	0,58
(55,19-77,20)	(52,18-65,25)	(26,36-42,26)	(78,41-90,01)	(1,27-2,02)	(0,41-0,81)
95,77%	29,82%	30,77%	95,59%	1,36	0,14
(91,10-100,0)	(23,74-35,89)	(24,68-36,85)	(90,71-100,0)	(1,24-1,51)	(0,05-0,44)
30,99%	84,40%	39,29%	78,97%	1,99	0,82
(20,23-41,74)	(79,59-89,22)	(26,49-52,08)	(73,74-84,20)	(1,25-3,16)	(0,69-0,97)
59,15%	72,02%	40,78%	84,41%	2,11	0,57
(47,72-70,59)	(66,06-77,98)	(31,29-50,27)	(79,20-89,62)	(1,59-2,82)	(0,42-0,76)
59,15%	67,89%	37,50%	83,62%	1,84	0,60
(47,72-70,59)	(61,69-74,09)	(28,53-46,47)	(78,16-89,07)	(1,40-2,42)	(0,45-0,81)
77,46%	55,05%	35,95%	88,24%	1,72	0,41
(67,75-87,18)	(48,44-61,65)	(28,34-43,55)	(82,82-93,65)	(1,42-2,09)	(0,26-0,64)
< 0,000001	< 0,000001	No significativa	< 0,05	No significativa	< 0,05

TABLA 4. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y razón de verosimilitud en los grupos con o sin tratamiento bradicardizante

	Uso de fármacos bradicardizantes					
	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Razón de verosimilitud positiva	Razón de verosimilitud negativa
Descenso ST \geq 1 mm	79,83% (72,62-87,04)	44,94% (38,74-51,14)	41,13% (34,78-47,47)	82,22% (75,77-88,67)	1,45 (1,25-1,68)	0,45 (0,31-0,66)
Criterios de alto riesgo de la SEC	74,79% (66,99-82,59)	54,25% (48,04-60,46)	44,06% (37,21-50,91)	81,71% ^b (75,79-87,62)	1,63 (1,38-1,94)	0,46 (0,33-0,65)
Criterios de alto riesgo del ACC/AHA	96,64% (93,40-99,88)	27,13% (21,58-32,67)	38,98% (33,42-44,55)	94,37% (89,00-99,73)	1,33 (1,22-1,44)	0,12 (0,05-0,33)
Índice de Duke	37,82% (29,10-46,53)	83,81% (79,21-88,40)	52,94% (42,33-63,55)	73,67% (68,52-78,82)	2,34 (1,62-3,37)	0,74 (0,64-0,86)
Índice pronóstico del Veterans Affairs	63,87% (55,23-72,50)	68,42% (62,62-74,22)	49,35% ^b (41,45-57,25)	79,72% (74,30-85,13)	2,02 (1,61-2,54)	0,53 (0,41-0,68)
Índice ST/FC	61,34% (52,60-70,09)	60,32% (54,22-66,43)	42,69% (35,28-50,10)	76,41% ^a (70,45-82,37)	1,55 (1,25-1,91)	0,64 (0,50-0,82)
Índice pronóstico de West Virginia	85,71% (79,43-92,00)	46,96% (40,74-53,19)	43,78% (37,41-50,15)	87,22% (81,54-92,89)	1,62 (1,41-1,86)	0,30 (0,19-0,48)
p	< 0,00005	< 0,000001	No significativa	< 0,001	No significativa	< 0,05

Entre paréntesis se representan los valores del intervalo de confianza calculado para la muestra. ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association; FC: frecuencia cardiaca; SEC: Sociedad Española de Cardiología. ^ap < 0,01. ^bp < 0,05 comparado con su valor de rentabilidad diagnóstica en el grupo que no estaba bajo tratamiento bradicardizante.

edad comprendido entre 65 y 85 años parece que se pueden establecer diferentes subgrupos. La aplicación de la prueba de esfuerzo en pacientes > 75 años parece no aportar información pronóstica significativa, ya que parece incapaz de separar a estos pacientes en diferentes grupos de riesgo¹⁷. Sin embargo, la aplicación de la prueba de esfuerzo convencional en la cohorte de pacientes entre 65 y 75 permite estratificar el riesgo de estos pacientes y variables como el descenso del ST, la capacidad funcional y el índice pronóstico de Duke pueden ser consideradas como factores pronósticos independientes¹⁸ en este grupo de edad.

En nuestro trabajo, los criterios de alto riesgo de ACC/AHA y el índice pronóstico de West Virginia ofrecieron una alta sensibilidad comparados con el descenso del ST en el grupo de pacientes > 65 años, mientras que el índice de Duke presentó una alta especificidad en este grupo estadísticamente significativa.

Los bloqueadores beta y los antagonistas del calcio tipo no dihidropiridinas retrasan la aparición de los signos de isquemia coronaria en la prueba de esfuerzo¹⁹. Sin embargo, en varios trabajos²⁰ no se ha observado que la toma de fármacos bloqueadores beta interfiera significativamente en la rentabilidad diagnóstica de la prueba de esfuerzo. Debido a estos hallazgos y al efecto rebote²¹ que se puede producir con la retirada brusca de estos fármacos, las sociedades científicas^{2,8} aconsejan que la decisión de interrumpir la toma de estos fármacos a la hora de realizar una prueba de esfuerzo debe hacerse de manera individual, considerando los riesgos y beneficios de cada caso.

Si comparamos los valores de rentabilidad diagnóstica del descenso del segmento ST con las escalas de riesgo en el grupo bajo tratamiento bradicardizante, observamos que los criterios de alto riesgo del ACC/AHA y el índice pronóstico de West Virginia presentaron una alta sensibilidad, mientras que el índice de Duke mostró una alta especificidad. Estos valores son superponibles con los encontrados en el grupo que no realizaba tratamiento cronotrópico negativo.

En nuestro trabajo, sólo el descenso del segmento ST y el índice de Duke no vieron modificados sus valores de rentabilidad diagnóstica por el sexo, la edad o la toma de fármacos bradicardizantes. Los criterios del ACC/AHA presentaron un mayor valor predictivo positivo en el grupo de más edad.

De manera global, los criterios de la SEC presentaron una menor sensibilidad que los criterios del ACC/AHA, lo cual parece explicable porque los criterios de la SEC son más restrictivos a la hora de interpretar un resultado como de alto riesgo.

El índice pronóstico del Veterans Affairs vio claramente afectada su rentabilidad diagnóstica por el sexo (lo que está determinado por el hecho de que el modelo predictivo de esta escala fue desarrollado en un grupo de varones⁵) y no aportó información relevante respecto a la valoración del segmento ST. Una explicación a esto podría encontrarse en que en nuestro estudio sólo el 13,65% de nuestros pacientes presentaba una función sistólica deprimida, por lo que podríamos hablar de que se trataba de una población de bajo riesgo (probablemente con una mortalidad anual inferior a la precedida por un índice del Veterans Affairs de bajo riesgo que es del 2%⁵).

positiva y negativa del descenso del segmento ST y de las escalas de alto riesgo para ergometría convencional

No uso de fármacos bradicardizantes					
Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Razón de verosimilitud positiva	Razón de verosimilitud negativa
80,00%	50,60%	28,07%	91,30%	1,62	0,40
(62,47-97,53)	(39,85-61,36)	(16,40-39,74)	(83,16-99,45)	(1,19-2,21)	(0,16-0,97)
90,00%	50,60%	30,51%	95,45%	1,82	0,20
(76,85-100,0)	(39,85-61,36)	(18,76-42,26)	(89,30-100,0)	(1,40-2,37)	(0,05-0,75)
100,00%	36,14%	27,40%	100,00%	1,36	-
	(25,81-46,48)	(17,17-37,63)		(1,33-1,84)	
30,00%	83,13%	30,00%	83,13%	1,78	0,82
(9,92-50,08)	(75,08-91,19)	(9,92-50,08)	(75,08-91,19)	(0,78-4,05)	(0,78-1,29)
65,00%	63,86%	30,23%	88,33%	1,80	0,55
(44,10-85,90)	(53,52-74,19)	(16,51-43,96)	(80,21-96,46)	(1,17-2,77)	(0,30-1,02)
80,00%	68,67%	38,10%	93,44%	2,55	0,29
(62,47-97,53)	(58,70-78,65)	(23,41-52,78)	(87,23-99,65)	(1,73-3,76)	(0,12-0,71)
80,00%	56,63%	30,77%	92,16%	1,84	0,35
(62,47-97,53)	(45,96-67,29)	(18,22-43,31)	(84,78-99,54)	(1,33-2,56)	(0,14-0,87)
< 0,00005	< 0,000001	No significativa	No significativa	No significativa	

El índice ST/frecuencia cardíaca presentó un valor predictivo negativo menor en el grupo bajo tratamiento bradicardizante, una especificidad menor en el grupo de pacientes de mayor edad y también mostró una menor sensibilidad y valor predictivo en el grupo de mujeres. Todos estos hallazgos son concordantes con los resultados de estudios previos²² en los que se demuestra que el índice ST/frecuencia cardíaca no aporta ninguna información adicional a los criterios diagnósticos clásicos de la prueba de esfuerzo como la respuesta del segmento ST.

El índice de West Virginia presentó unos valores de rentabilidad diagnóstica más equilibrados y probablemente podría considerarse una alternativa a los criterios del ACC/AHA y el índice de Duke en el grupo de pacientes de mayor edad y en las mujeres, subgrupos donde presentó una capacidad predictiva superior. Este hecho parece explicable porque este índice se construyó de manera separada para varones y mujeres, con una edad media de 62 años⁷.

Limitaciones del estudio

Una de las razones que explican la gran variabilidad de los resultados de los estudios que tratan de validar la prueba de esfuerzo como herramienta diagnóstica es la dificultad de encontrar una población a estudio que no presente sesgos de selección. Para tratar de evitar este sesgo decidimos estudiar a una población de pacientes en la que se utilizara protocolos de esfuerzo limitados a síntomas y en la que conociéramos a priori que, de manera habitual, la aparición de una respuesta anormal en la prueba de esfuerzo convencional conllevaría la reali-

zación de una coronariografía. Por ello decidimos centrar nuestro estudio en una población de pacientes con angina inestable estabilizados médicamente en un período previo a la introducción de la troponina T o I como marcador de riesgo. Dicho hecho no invalida la interpretación de estos resultados, ya que trabajos posteriores han demostrado la utilidad de la prueba de esfuerzo en poblaciones con síndromes coronarios agudos y troponinas elevadas²³; además, los resultados de sensibilidad y especificidad encontrados en nuestro estudio son similares a los de metaanálisis²⁴ previos que promediaban una sensibilidad del 75% y una especificidad del 66% de la prueba de esfuerzo convencional a la hora de detectar enfermedad coronaria grave.

CONCLUSIONES

Los criterios de alto riesgo del ACC/AHA y el índice de Duke añadieron información relevante a la valoración aislada del segmento ST, sin que ésta estuviera afectada por el sexo, la edad o la toma de fármacos bradicardizantes. El uso de estos criterios permitiría identificar a una población de alto riesgo que se beneficiaría de una estrategia revascularizadora. Estos hallazgos son concordantes con las recomendaciones de las sociedades científicas^{2,8}, que aconsejan no retirar la medicación bradicardizante en pacientes con una sospecha firme de enfermedad coronaria y que siguen considerando que la prueba de esfuerzo electrocardiográfica es la primera herramienta de estratificación de la enfermedad coronaria en la mujer o en sujetos > 75 años que presenten un electrocardiograma basal interpretable.

Apéndice

Criterios de alto riesgo de la Sociedad Española de Cardiología (SEC)²

- Síntomas (disnea o angina) limitantes del ejercicio con cargas bajas (estadio I en el protocolo de Bruce).
- Frecuencia cardíaca < 100 lat/min al comienzo de los síntomas limitantes (en ausencia de tratamiento bradicardizante).
- Comienzo de la depresión del segmento ST con una frecuencia cardíaca espontánea < 100 lat/min o 4-5 equivalentes metabólicos (MET).
- Magnitud de la depresión del ST > 0,2 mV.
- Duración de la depresión del ST hasta el sexto minuto de la recuperación.
- Elevación inducida por el ejercicio del segmento ST (a excepción de aVR y en derivaciones con infarto previo).
- Inversión de la onda U.
- Desarrollo de taquicardia ventricular.
- Disminución de la presión arterial sistólica > 10 mmHg que se mantiene a pesar de incrementar la intensidad del ejercicio, acompañada de síntomas de bajo gasto.

Criterios de alto riesgo del American College of Cardiology/American Heart Association (CC/AHA)³

- Imposibilidad de completar la fase II del protocolo de Bruce o equivalente ($\leq 6,5$ MET).
- Comienzo de la depresión del segmento ST con frecuencias cardíacas < 120 lat/min (sin bloqueadores beta) o $\leq 6,5$ MET.
- Imposibilidad de alcanzar una frecuencia cardíaca ≥ 120 lat/min (sin bloqueadores beta) al comienzo de los síntomas limitantes.
- Magnitud de la depresión del segmento ST $\geq 2,0$ mm.
- Duración de la depresión ≥ 6 min tras el ejercicio.
- Depresión visible en múltiples derivaciones.
- Elevación inducida por el ejercicio del segmento ST en derivaciones distintas de aVR.

- Decremento mantenido de la presión arterial sistólica de > 10 mmHg.
- Respuesta plana de la presión arterial sistólica (≤ 130 mmHg) pese al incremento del ejercicio.
- Taquicardia ventricular inducida por el ejercicio.
- Angina durante el esfuerzo.
- Inversión de la onda U inducida por el ejercicio.

Índice de Duke⁴

La ecuación para calcular el índice de Duke es:

índice de Duke = tiempo de ejercicio (minutos) - (5 × desviación del segmento ST [mm]) - (4 × angina al ejercicio).

Puntuación: 0, si no hay angina; 1, si la angina no es limitante; y 2, si la angina es limitante.

Índice pronóstico del Veterans Affairs⁵

La ecuación para calcular este índice es la siguiente:

5 × (presencia de insuficiencia cardíaca congestiva o empleo de digoxina [sí = 1; no = 0]) + depresión del segmento ST inducida por el ejercicio (en milímetros) + variación de la presión arterial sistólica con el ejercicio - carga energética (en MET).

La variación de la presión arterial sistólica se puntúa de la siguiente manera; 0, para un aumento > 40 mmHg; 1, para un aumento de 31 a 40 mmHg; 2, para un aumento de 21 a 30 mmHg; 3, para un aumento de 11 a 20 mmHg; 4, para un aumento de 0 a 11 mmHg y 5 = reducción por debajo de la presión arterial sistólica previa al ejercicio en posición de pie.

Índice segmento ST/frecuencia cardíaca⁶

Se calcula dividiendo la magnitud global de depresión del ST entre el cambio global de la frecuencia cardíaca:

TABLA 5. Índice pronóstico de West Virginia

Varones	Puntuación	Mujeres	Puntuación
Frecuencia cardíaca máxima	< 100 lat/min, sumar 30 100-129 lat/min, sumar 24 130-159 lat/min, sumar 18 160-189 lat/min, sumar 12 190-220 lat/min, sumar 6	Frecuencia cardíaca máxima	< 100 lat/min, sumar 20 100-129 lat/min, sumar 16 130-159 lat/min, sumar 12 160-189 lat/min, sumar 8 190-220 lat/min, sumar 4
Descenso ST en la prueba de esfuerzo	1-2 mm, sumar 15 > 2 mm, sumar 25	Descenso ST en la prueba de esfuerzo	1-2 mm, sumar 6 > 2 mm, sumar 10
Edad	< 55 años, sumar 20 40-55, sumar 12	Edad	> 65 años, sumar 25 50-65 años, sumar 15
Clínica anginosa	Típica, sumar 5 Atípica, sumar 3	Clínica anginosa	Típica, sumar 10 Atípica, sumar 6
Dolor torácico no coronario, sumar 1		Dolor torácico no coronario, sumar 2	
¿Hipercolesterolemia?	Sí, sumar 5	¿Habitó tabáquico?	Sí, sumar 10
¿Diabetes?	Sí, sumar 5	¿Diabetes?	Sí, sumar 10
Angina en la prueba de esfuerzo	Presente, sumar 3 Razón para parar, sumar 5	Angina en la prueba de esfuerzo	Presente, sumar 9 Razón para parar, sumar 15 Estado estrogénico positivo, restar 5 Negativo, sumar 5

índice ST/FC = máximo descenso del segmento ST con el esfuerzo respecto al basal (medido en μV)/frecuencia cardíaca máxima – frecuencia cardíaca basal (medida en lat/min)

Índice pronóstico de West Virginia⁷

La puntuación del índice pronóstico de West Virginia se obtiene aplicando la tabla 5.

La tipificación del dolor torácico se hizo en función de la clasificación clínica del dolor torácico de Diamond-Forrester.

Se definió un estado estrogénico como negativo en las mujeres posmenopáusicas y que no reciben terapia estrogénica. Las mujeres histerectomizadas y no anexectomizadas se considera que presentan un estado estrogénico positivo si eran < 50 años y no presentaban síntomas de deficiencia estrogénica.

BIBLIOGRAFÍA

- O'Keefe JH Jr, Barnhart CS, Bateman TM. Comparison of stress echocardiography and stress myocardial perfusion scintigraphy for diagnosing coronary artery disease and assessing its severity. *Am J Cardiol.* 1995;75:25D-34.
- Arós F, Boraita A, Alegría E, Alonso AM, Bardají A, Lamiel R, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad española de Cardiología en Pruebas de esfuerzo. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:1063-94.
- Schlant RC, Blomqvist CG, Brandenburg RO, Debusk R, Ellestad MH, Fletcher GF, et al. Guidelines for exercise testing. A report of the Joint American College of cardiology/American Heart Association task Force on Assessment of cardiovascular Procedures (Subcommittee on exercise testing). *Circulation.* 1986;74:653A-67.
- Mark DB, Hlatky MA, Harwell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis on coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1987;106:793-800.
- Froelicher V, Morrow K, Brown M, Atwood E, Morris C. Prediction of atherosclerotic cardiovascular death in men using a prognostic score. *Am J Cardiol.* 1994;73:133-88.
- Okin PM, Kligfield P. Heart rate adjustment of ST segment depression and performance of the exercise electrocardiogram: a critical evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1726-35.
- Morise AP, Farrukh J. Evaluation of pretest and exercise test scores to assess all-cause mortality in unselected patients presenting for exercise testing with symptoms of suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:842-50.
- Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1531-40.
- Guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (subcommittee on coronary angiography). *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:935-50.
- Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation.* 1989;80:410-4.
- Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association Writing Group. Special Report. *Circulation.* 1995;91:580-615.
- Villella M, Villella A, Santoro L, Santoro E, Franzosi MG, Magnioni AP, et al. Ergometric score systems after myocardial infarction: prognostic performance of the duke treadmill score, veterans administration medical center score, and of a novel score system, GISSI-2 Index, in a cohort of survivors of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2003;145:475-83.
- Castillo Moreno JA, Florenciano Sánchez R, Molina Laborda E, Jiménez Pascual M, García Urruticoechea P, Egea Beneyto S, et al. Prueba de esfuerzo de bajo riesgo en pacientes con angina inestable: ¿implica un pronóstico favorable? *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:783-90.
- Miller TD, Roger VL, Milavetz JJ, Hopfenspirger MR, Milavetz DL, Hodge DO, et al. Assessment of the exercise electrocardiogram in women versus men using tomographic myocardial perfusion imaging as the reference standard. *Am J Cardiol.* 2001;87:868-73.
- Roger VL, Pellikka PA, Bell MR, Chow CW, Bailey KR, Seward JB. Sex and test verification bias. Impact on the diagnostic value of exercise echocardiography. *Circulation.* 1997;95:405-10.
- Holdright DR, Fox KM. Characterization and identification of women with angina pectoris. *Eur Heart J.* 1996;17:510-7.
- Valeti US, Miller TD, Hodge DO, Gibbons RJ. Exercise single-photon emission computed tomography provides effective risk stratification of elderly men and elderly women. *Circulation.* 2005;111:1771-6.
- Lai S, Kaykha A, Yamazaki T, Goldstein M, Spin JM, Myers J, et al. Treadmill scores in elderly men. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:606-15.
- Arman K, Ryden L. Comparison of metoprolol and verapamil in the treatment of angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1982;49:821-7.
- Lim R, Imad K, Dyke L, Thomas J, Dymond DS. Exercise testing without interruption of medication for refining the selection of mildly symptomatic patients for prognostic coronary angiography. *Br Heart J.* 1994;71:334-40.
- Bigi R, Verzoni A, Cortigiani L, De Chiara B, Desideri A, Fiorentini C. Effect of pharmacological wash-out in patients undergoing exercise testing after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2004;97:277-81.
- Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, Goldman S, Morrison D, Edson R, et al. The Electrocardiographic Exercise Test in a Population with Reduced Workup Bias. Diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. *Ann Intern Med.* 1998;128:965-74.
- De Winter R, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PHJM, Janus CL, Bendermacher PEF, et al. The Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Investigators. Early invasive versus Selectively Invasive Management for Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2005;353:1095-104.
- Hartz A, Gammaitoni C, Young M. Quantitative analysis of the exercise tolerance test for determining the severity of coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 1989;24:63-71.