

PUESTA AL DÍA

Decisiones clínicas basadas en técnicas de imagen (VIII)

Perspectivas sobre la utilización de las modalidades de imagen de estrés en la valoración inicial de la cardiopatía isquémica

Majesh Makan y Julio E. Pérez

Laboratorio de Ecocardiografía. División de Cardiología. Departamento de Medicina. Hospital Barnes-Jewish. Washington University. St. Louis. Missouri. Estados Unidos.

Existe una variedad de pruebas no invasivas a disposición de los clínicos para ser utilizadas en la valoración del enfermo con sospecha de cardiopatía isquémica, ya sea por presentar dolor torácico, por otros antecedentes clínicos o por una combinación de éstos. A pesar de que, en general, todas las pruebas contribuyen de forma variada a refinar (afirmar o rechazar) el diagnóstico de un enfermo en particular, no hay duda de que existen diferencias importantes entre las diversas pruebas con respecto a su alcance y su certeza diagnóstica en general, y más aún en algunos grupos de enfermos en particular. Por esto, y por las obvias implicaciones económicas, el tema merece un repaso crítico antes de utilizar, en el manejo clínico del enfermo, la información que se obtenga de estas pruebas. Esta revisión no pretende abarcar todos los aspectos a favor y en contra de todas las pruebas no invasivas de la cardiopatía isquémica que están disponibles en el momento, sino quizá poner en perspectiva la importancia de la valoración clínica del enfermo a la luz de los resultados de las pruebas, para así obtener una idea más lógica de su valor. A riesgo de pecar por exclusión, técnicas excelentes como la resonancia magnética no van a ser objeto de repaso en esta ocasión sólo porque no han sido incluidas hasta ahora en metaanálisis para este propósito. El énfasis en el razonamiento o paradigma bayesiano y la discusión de ensayos recientes de metaanálisis al respecto ofrecen una perspectiva equilibrada sobre el uso y posible uso indebido de estas pruebas diagnósticas, con implicaciones clínicas y económicas.

Palabras clave: Pruebas de esfuerzo. Imágenes en cardiología. Paradigma bayesiano.

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Rational Use of Noninvasive Cardiac Stress Testing in the Diagnosis of Coronary Artery Disease

A variety of noninvasive tests are available to clinicians for the evaluation of patients in whom ischemic heart disease is suspected because of chest pain, clinical antecedents, or a combination of the two. Although all tests in general help to varying degrees to refine (by inclusion or exclusion) the diagnosis in a given patient, there are undoubtedly important differences between tests regarding their scope and diagnostic accuracy in general, and with respect to certain groups of patients in particular. Because of this, and in view of the obvious economic implications, the topic merits critical review before the information obtained from these tests is used in patient management. This review is not intended to cover all features that argue for or against all currently available noninvasive tests for ischemic heart disease, but to place into perspective the importance of the clinical assessment of the patient in the light of the results of testing, and to obtain a more rational idea of their usefulness. Despite the risk of excluding certain material of interest, excellent techniques such as magnetic resonance imaging will not be covered in the review, only because they have not yet been included in meta-analyses. Emphasis on the Bayesian rationale or paradigm, together with discussion of recent meta-analyses, offers a balanced perspective of the use and possible misuse of these diagnostic tests, and of their clinical and economic implications.

Key words: Stress testing. Imaging techniques in cardiology. Bayesian paradigm.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

El interés por reconocer y diagnosticar la cardiopatía isquémica en estadios más tempranos, basado en el razonamiento clínico de ofrecer al enfermo alternati-

vas de terapia antes de que la progresión de la enfermedad disminuya su eficacia, se presta para asumir una postura más agresiva para llevar a cabo pruebas de esfuerzo cuya interpretación conlleva decisiones de manejo clínico en un enfermo en particular y con un enorme impacto de tipo económico y social en amplias poblaciones de enfermos. Debido a la mayor facilidad para su acceso o para que estas pruebas se lleven a cabo en nuestros enfermos al momento, es

Correspondencia: Dr. J.E. Pérez.
Cardiovascular Division. Washington University.
660 South Euclid. Box 8086. St. Louis, MO 63110. USA.
Correo electrónico: jperez@im.wustl.edu

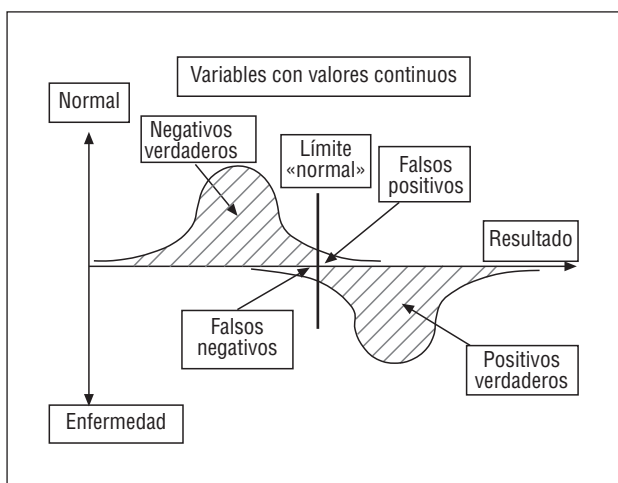


Fig. 1. Distribución de resultados de una prueba diagnóstica basada en un límite «normal», pero con variables continuas. Reproducida con permiso de su autor, Edward Shortliffe, Columbia University, Nueva York, EE.UU.

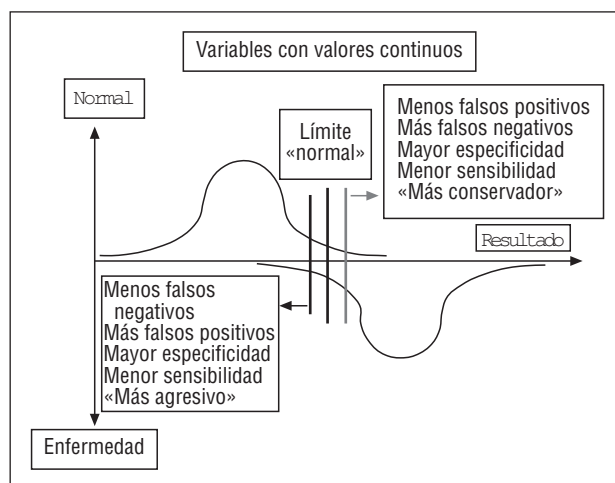


Fig. 2. Variación en los resultados según sea el observador «más estricto» (mayor especificidad) o «menos estricto» (mayor sensibilidad) en el rigor de la interpretación de la prueba. Reproducida con permiso de su autor, Dr. Edward Shortliffe, Columbia University, Nueva York, EE.UU.

menester repasar las implicaciones clínicas de los resultados de las pruebas de esfuerzo, ambas con y sin imágenes. Este resumen pretende repasar los conceptos que apoyan el uso lógico de las pruebas de esfuerzo en la práctica clínica diaria y las implicaciones de sus resultados en la evaluación del enfermo en el que se sospecha una cardiopatía isquémica.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

Para comenzar, es importante reconocer que la práctica de la interpretación de las pruebas de esfuerzo se caracteriza por un equilibrio entre «arte y ciencia», de tal suerte que, a pesar de existir criterios establecidos sobre lo que diferencia una prueba normal de una anormal, esta separación a veces no está bien definida. Precisamente, ésta es una de las dificultades que confrontan las pruebas de esfuerzo en el diagnóstico de cardiopatía isquémica y que contribuye en gran medida a la variabilidad entre los resultados de las personas que las interpretan. Esto sucede debido a que la definición de lo que representa una prueba anormal no reside en un aspecto preciso y estrictamente definido. Es decir, en muchas pruebas, entre las cuales se incluyen las pruebas de esfuerzo, se definen los valores que representan falsos positivos o falsos negativos (o, por otra parte, los valores ciertos positivos o ciertos negativos) sobre la base de variables con valores continuos (fig. 1), en vez de tener valores específicos y fijos. En otras palabras, vale entonces preguntar: ¿cómo se define el punto o límite por encima o por debajo del cual la prueba va a ser clasificada como normal o anormal? En este aspecto intervienen, sin lugar a dudas, la experiencia del observador que está interpretando la prueba, y cuán «agresivo» o «conservador» quiera ser (fig.

2) en su afán por aumentar o no (respectivamente) su sensibilidad (la proporción de enfermos que tienen la condición y que tuvieron una prueba positiva) para diagnosticar la presencia de enfermedad. El aumento de la sensibilidad (postura «agresiva» en la interpretación) ocurre usualmente a cambio de una disminución de la especificidad (la proporción de enfermos sin la condición que se buscaba y que tuvieron una prueba negativa). Estas consideraciones asumen mayor relevancia en relación con la experiencia acumulada del observador en interpretar las pruebas, en particular cuando el observador obtiene información adicional sobre las pruebas definitivas y precisas en lo que respecta a la presencia o ausencia de cardiopatía isquémica posterior a las pruebas no invasivas, y entonces utiliza esta información para «corregir» su modo de interpretar las pruebas no invasivas que interprete en el futuro. Esta práctica de correlacionar la interpretación de la prueba no invasiva con los resultados de la angiografía coronaria es un elemento esencial del aprendizaje y entrenamiento inicial y continuo que deben ejercer los que practican esta disciplina. Además, en la práctica de interpretar las pruebas de esfuerzo con mayor o menor grado de sensibilidad en reciprocidad con la especificidad, está implícito muchas veces tener en cuenta la información ancilar que se obtuvo al tiempo de la prueba de esfuerzo. Por ejemplo, no sólo es importante interpretar la respuesta electrocardiográfica después del ejercicio o la respuesta del flujo del miocardio o función regional y global (como en el caso de la pruebas de esfuerzo con imágenes), sino además tener en cuenta las características del dolor (si lo tuvo o no el enfermo durante la prueba), el protocolo utilizado durante el ejercicio y la duración de éste, entre otros aspectos.

Aun más, el conocimiento sobre la información clínica del enfermo, que estaba disponible antes de que se llevara a cabo la prueba de esfuerzo, constituye otro aspecto importante que influye no tanto en el grado de sensibilidad o especificidad de la prueba como, aún más importante, en su valor predictivo (ambos, positivo y negativo), como se presenta en la próxima sección.

EL PARADIGMA DE BAYES

Los conceptos esbozados por Bayes¹ en su teorema de 1763 han sido utilizados en la práctica de la cardiología en múltiples formas, y una de las más comunes es la relacionada con la forma de interpretación de las pruebas de esfuerzo en la valoración de una posible cardiopatía isquémica.

El teorema o paradigma de Bayes² proporciona la oportunidad de incorporar la opinión basada en la información, ya sea no relacionada con la prueba o los datos obtenidos previamente (probabilidad *a priori*), a la nueva información que se obtenga de la muestra o examen que se está llevando a cabo, para así llegar a unas inferencias más objetivas con las cuales formular la nueva probabilidad (probabilidad *a posteriori*), esta última equivalente al valor predictivo (ya sea positivo o negativo), y de esta manera obtener unas conclusiones más exactas sobre el significado de los resultados de la prueba. Esencialmente, el teorema de Bayes establece que la fiabilidad de cualquier prueba diagnóstica se define por su sensibilidad y su especificidad pero que, aún más, la certeza de la prueba para decir si existe o no la enfermedad que se buscaba depende de la prevalencia de la enfermedad en la población en que se está estudiando^{3,4}. Conociendo la prevalencia de una enfermedad en la población a la que pertenece un individuo y los valores de sensibilidad y especificidad de la prueba, se puede calcular la probabilidad de que un sujeto que ha tenido una prueba positiva verdaderamente padezca esa enfermedad. Así, se puede calcular la probabilidad de que un sujeto esté verdaderamente enfermo cuando su prueba es positiva (valor predictivo positivo de la prueba) y la probabilidad de que no esté enfermo cuando su prueba es negativa (valor predictivo negativo). En la práctica clínica es preciso estar en posesión de los conocimientos para tomar decisiones de manejo clínico, de cambio de terapia o de recomendar un manejo de angioplastia o cirugía en un enfermo, y lo que realmente resulta relevante es conocer la probabilidad de que exista o no la enfermedad según los datos que ya hemos observado en ese enfermo. Ésta es la diferencia que radica en el enfoque bayesiano. En el caso específico de las pruebas diagnósticas, en la práctica clínica resulta más importante saber el valor predictivo, positivo o negativo, de las pruebas, no meramente la sensibilidad o especificidad de éstas.

Actualmente, en la práctica de la medicina se pone un gran énfasis en definir el alcance práctico y la justificación⁵ de las pruebas diagnósticas que utilizamos, además de su rentabilidad⁶, para así comprender que la utilización óptima de una prueba requiere una valoración del incremento de información que provee la prueba en exceso de lo que ya se podía deducir por los datos clínicos solamente. El argumento que sale a relucir con frecuencia en contra del uso de los conceptos bayesianos, y que constituye la dificultad principal para su utilización, surge del uso de la información previa, que se requiere que esté disponible en forma de modelo o distribución de probabilidades (probabilidad *a priori*); ésta es, en realidad, la prevalencia, o la proporción de individuos que tienen la enfermedad determinados antes de que se lleve a cabo la prueba diagnóstica. Está sujeto a crítica que esta información sea subjetiva. Sin embargo, en lo que se refiere al uso clínico de los resultados de pruebas de esfuerzo para diagnosticar la cardiopatía isquémica, en este caso la información disponible externa a las pruebas, proviene de estudios en los cuales se estableció una correlación con la presencia por angiografía de una obstrucción significativa de las arterias coronarias con los datos clínicos. Esta evidencia, que es el fundamento de la probabilidad *a priori*, tiene sus bases en estudios que incluyen cientos o miles de enfermos, y la American Heart Association, en colaboración con el American College of Cardiology, ha publicado estos datos⁷ como guías para la valoración clínica inicial de los enfermos. Este modelo se desarrolló según un estudio⁸ que tuvo en cuenta la edad, si el enfermo era varón o mujer y las características del dolor precordial, si éste estaba presente. Los resultados de este estudio fueron similares a los datos que se obtuvieron en el ensayo clínico de cirugía de arterias coronarias conocido como CASS⁹, y también fueron confirmados posteriormente¹⁰, y que se resumen en la tabla 1.

Esta tabla ha sido adaptada de las guías que se hallan disponibles^{7,9}, y los valores expuestos en ella representan el porcentaje de personas con obstrucción significativa comprobada por angiografía coronaria. Otros factores, además de estos de la tabla, que aportan de forma variada un aumento en el número de enfermos con una posterior evidencia de cardiopatía isquémica por angiografía son: historia de tabaquismo, hallazgos electrocardiográficos en reposo (ondas Q o cambios en la T o segmento ST), historia de hipercolesterolemia, así como historia de diabetes; esta última representa el aumento mayor en riesgo entre estos factores adicionales. Las descripciones clínicas que caracterizan el dolor torácico han sido objeto de otras publicaciones¹¹, en las cuales se define el dolor típico o angina clásica como aquella que el enfermo describe como retroesternal, de tipo pesadez o sensación de que se le oprime el tórax, o a veces de tipo ardor o quemazón, que es provocada por el esfuerzo o las emociones

TABLA 1. Enfermos (%) con evidencia de obstrucción significativa en las arterias coronarias según la edad, el sexo y las características del dolor torácico

Edad (años)	Dolor no anginoso		Angina no clásica		Angina clásica	
	Varón	Mujer	Varón	Mujer	Varón	Mujer
30-39	4	2	34	12	76	26
40-49	13	3	51	22	87	55
50-59	20	7	65	31	93	73
60-69	27	14	72	51	94	86

y aliviada rápidamente por el reposo o la nitroglicerina. La angina no clásica o atípica es la que se describe como localizada en el hemitórax izquierdo, en el abdomen, la espalda o en el brazo en ausencia de dolor en el centro del tórax, y que es en forma de punzada, no relacionada con el ejercicio y que no mejora con reposo o nitroglicerina, pero sí se alivia con medicamentos antiácidos, o que se describe como palpitaciones pero sin dolor torácico.

La probabilidad *a priori*, expresada en valor porcentual en la tabla, puede también ser expresada como la razón del número de veces que algo sucede o el número de veces que esto no sucede (*odds ratio* [OR]). Con el propósito de enlazar los temas esbozados en las diferentes secciones de esta revisión, comencemos con un caso hipotético de una mujer de 52 años de edad que se presenta en la consulta con clínica de angina no clásica o angina atípica. De la tabla se obtiene un valor del 31% de enfermos de este tipo que con posterioridad presentan obstrucciones coronarias importantes. El valor de 31% se puede expresar también con un rango de 0 a 1, como la probabilidad de que la condición ocurra dividido entre la probabilidad de que no ocurra. O sea, la OR = 0,31 dividida entre uno menos la OR de que sí ocurra ($1-0,31 = 0,69$):

$$\text{OR antes de la prueba} = 0,31/1-0,31 \\ = 0,31/0,69, \text{ o } 0,44$$

Tras disponer de la probabilidad *a priori*, hay que refinar este concepto por una valoración que nos permitirá expresarla en forma de función de verosimilitud (*likelihood ratio*). Esta función depende de la fiabilidad de la prueba diagnóstica que se va a utilizar; en el caso que nos concierne ésta será la prueba de esfuerzo, para ofrecer un resultado positivo verdadero o negativo verdadero. La función de verosimilitud de una prueba tiene una expresión positiva y otra negativa que se definen de esta manera:

Razón de verosimilitud positiva = sensibilidad/(1 – especificidad)

o la probabilidad de que la prueba sea positiva en una persona que tenga la enfermedad dividido por la probabilidad de que la prueba resulte positiva en una persona sana.

Razón de verosimilitud negativa = (1 – sensibilidad)/especificidad

o la probabilidad de que la prueba sea negativa en alguien que tenga la enfermedad dividido por la probabilidad de que la prueba sea negativa en un sujeto sano.

De estas deficiones se extrae que una prueba diagnóstica ideal o con más certeza es aquella con una razón de verosimilitud positiva más alta, pero combinada con una razón de verosimilitud negativa lo más baja posible.

Si volvemos a nuestro caso hipotético y se somete a la paciente a una prueba diagnóstica que tenga, según los ensayos clínicos fiables o los metaanálisis, una sensibilidad de 85% con una especificidad de 77%, se procede a calcular las razones de verosimilitud:

$$\text{Razón de verosimilitud positiva} = 0,85/(1 - 0,77) \\ = 0,85/0,23, \text{ o } 3,69$$

$$\text{Razón de verosimilitud negativa} = (1 - 0,85)/0,77, \text{ o } 0,19$$

Al disponer de los valores de la razón de verosimilitud y de la probabilidad *a priori*, se puede calcular la probabilidad *a posteriori*, o valor predictivo de la prueba, que se define como la proporción de individuos que tienen la enfermedad y que van a tener un resultado positivo en la prueba diagnóstica (valor predictivo positivo) o un resultado negativo en la prueba (valor predictivo negativo). Específicamente:

$$\text{OR después de una prueba} = \text{OR antes de la prueba} \\ \text{razón de verosimilitud}$$

Para calcular la OR después de una prueba positiva se multiplica por la razón de verosimilitud positiva, y de igual manera para calcular la OR de una prueba negativa se aplica de la forma correspondiente.

Siguiendo con el ejemplo del caso clínico:

$$\text{OR después de la prueba, si es positiva} = 0,44 \\ 3,69 \text{ o } 1,62$$

$$\text{Probabilidad } a \text{ posteriori} = 1,62/(1 + 1,62) \\ = 1,62/2,62, \text{ o } 0,619 \text{ (aproximadamente, el } 62\%)$$

O sea, que un resultado positivo en la prueba diagnóstica en esta mujer tiene un valor predictivo positivo

TABLA 2. Pruebas de esfuerzo en la cardiopatía isquémica: metaanálisis

	Sensibilidad	Especificidad	Razón de verosimilitud positiva	Razón de verosimilitud negativa
Electrocardiograma ¹³	52%	71%	1,79	0,67
Medicina nuclear ¹³	87%	64%	2,41	0,20
Ecocardiografía ¹³	85%	77%	3,69	0,19
Electrocardiograma ^{14*}	61%	70%	2,30	0,55
Medicina nuclear ^{14*}	78%	64%	2,90	0,36
Ecocardiografía ^{14*}	86%	79%	4,30	0,18

*Incluye ensayos sólo en mujeres. Los valores están expresados como el promedio de múltiples estudios, sin los intervalos de confianza.

de 62%, que resulta ser mucho más alto que la probabilidad *a priori* del 31% que presentaba basada en la información clínica solamente. De igual forma, si la prueba hubiese resultado negativa:

OR después de la prueba, si es negativa = 0,44
0,19, o 0,08

Probabilidad *a posteriori* = 0,08/(1 + 0,08), o 0,074
(aproximadamente, el 7,4%)

En otras palabras, el llevar a cabo la prueba en esta mujer resultará en desviaciones grandes a partir de su probabilidad *a priori*, que sugiere que la prueba va a ser de mucha utilidad en ella, pues va a producir cambios importantes en las predicciones que estaban basadas en sus datos clínicos solamente.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

El caso clínico ilustra la oportunidad de utilizar mejor las pruebas de esfuerzo en los enfermos con sospecha de cardiopatía isquémica. En la práctica clínica se acepta, en general, que los enfermos se clasifican como con probabilidad *a priori* muy baja (2-12%), baja (4-22%), intermedia (13-76%) o alta (> 87%). Estos datos son valores aproximados que se describen en forma numérica¹², pero aplicados a la misma tabla antes presentada en este resumen, adaptada de otras publicaciones^{7,9}. En la práctica diaria hablamos de una probabilidad de cardiopatía isquémica muy baja, baja, intermedia o alta, y es importante reconocer los rangos numéricos correspondientes a esas clasificaciones. En el caso usado de ejemplo, la enferma era clasificada como de probabilidad intermedia, por lo que fue de gran utilidad llevar a cabo la prueba. El valor de las pruebas en enfermos que tengan una probabilidad *a priori* situada en cualquier extremo de la clasificación (ya sea muy baja o baja, así como de clasificación alta) carece del valor que pudimos constatar en el enfermo con probabilidad intermedia. En un enfermo con probabilidad *a priori* baja, una prueba positiva no cambia tanto el valor predictivo. De igual manera, en un enfermo con probabilidad *a priori* que ya es alta, un resultado negativo en la prueba no disminuye la posibilidad de tener la condición.

Hay otros aspectos prácticos que se derivan de estudios de metaanálisis^{13,14}, que se resumen en la tabla 2, o de la experiencia clínica acumulada¹⁵:

En individuos sin síntomas o en aquellos con dolor atípico, una prueba de esfuerzo negativa (en especial si se obtuvo con imágenes, ya sea por ecocardiografía o medicina nuclear) casi elimina en su totalidad el riesgo de tener cardiopatía isquémica. Si la prueba es positiva pero a niveles altos de ejercicio (p. ej., después de 12 min en la banda sin fin usando el protocolo de Bruce), la posibilidad de cardiopatía importante (enfermedad del tronco principal de la coronaria descendente anterior u obstrucciones en tres vasos) es muy infrecuente, por lo que estos enfermos tienen un buen pronóstico a largo plazo. Sólo si la prueba fue marcadamente positiva en el electrocardiograma y las imágenes, y a un bajo nivel de ejercicio, estaría justificado llevar a cabo una angiografía coronaria. Si la probabilidad *a priori* es intermedia en alguien sin síntomas, las pruebas con imágenes son de mayor ayuda.

En enfermos con angina no clásica o atípica, la probabilidad *a priori* es intermedia, o alrededor del 50% si se tienen en cuenta todas las edades y si son varones o mujeres. Al tener dos pruebas de esfuerzo positivas, la probabilidad puede subir a más del 90%, y si son negativas baja a menos del 5%. Pueden resultar variaciones o discrepancias, en cuyo caso se individualiza el caso. Hay más riesgo de tener cardiopatía isquémica importante en un paciente con dolor atípico que desarrolla anormalidades en las imágenes en estadios bajos de ejercicio que en otro enfermo con anormalidades muy sutiles en las imágenes sin tener dolor y a niveles muchos más altos de esfuerzo, así como con una frecuencia cardíaca mayor. En el enfermo con angina clásica, la probabilidad *a priori* es de más del 90% si se toman en cuenta todos los factores. En estos enfermos, el uso de las pruebas de esfuerzo está más dirigido, en estos casos, no a tratar de diagnosticar o excluir la posibilidad de la cardiopatía isquémica, sino a valorar la gravedad de la enfermedad y a valorar su pronóstico sirviendo de guía a la angiografía coronaria y al tratamiento de revascularización percutánea, al identificar las áreas del miocardio que se encuentran en mayor riesgo.

CONCLUSIONES

Hemos intentado presentar una perspectiva sobre la utilización práctica de las pruebas de esfuerzo en cardiología a partir de la evidencia clínica. No hemos profundizado en otras áreas importantes, como el uso diagnóstico de las imágenes por resonancia magnética con estimulación cardíaca por fármacos y la tomografía computarizada por haz de electrones que, aunque poseen el gran mérito de ser iguales o tal vez mejores que la ecocardiografía o la medicina nuclear para este propósito, no han sido objeto de forma tan frecuente de ensayos de metaanálisis por ser relativamente más recientes en su uso clínico. En último caso, corresponde al clínico valorar la experiencia de su entorno de trabajo para, así, descansar en los resultados con los cuales su hospital tenga más experiencia en la interpretación de las pruebas, y mantener un esfuerzo activo de correlacionar resultados con la angiografía coronaria teniendo en cuenta que ésta también puede verse afectada por variaciones importantes de interpretación subjetiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bayes T. Essay towards solving a problem in the doctrine of chances. *Philosophical Transactions*. London: Royal Society, 1763;53:370-718 (reprinted in *Biometrika* 1958;45:293-315).
2. Lindley DV. Introduction to probability and statistics from a bayesian viewpoint. Cambridge: Cambridge University Press, 1965.
3. Álamo Santana F, Vázquez Polo FJ, Rodríguez Pérez JC. Herramientas para la investigación biomédica: la perspectiva bayesiana (I). *Métodos bayesianos en la investigación biomédica*. *Med Clin (Barc)* 2002;119:265-8.
4. Álamo Santana F, Vázquez Polo FJ, Rodríguez Pérez JC. Herramientas para la investigación biomédica: la perspectiva bayesiana (II). *Metodos bayesianos en la investigación biomédica*. *Med Clin (Barc)* 2002;119:269-72.
5. Wagner RF, Wear KA, Pérez JE, McGill JB, Schechtman KB, Miller JG. Quantitative assessment of myocardial ultrasonic tissue characterization via ROC analysis of Bayesian classifiers. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1706-11.
6. Thanigaraj S, Chugh R, Schechtman KB, Lee LV, Wade RL, Pérez JE. Defining left ventricular segmental and global function by echocardiographic intraventricular contrast flow patterns. *Am J Cardiol* 2000;85:65-8.
7. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report from the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on practice guidelines (Committee on management of patients with chronic stable angina). *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2092-197.
8. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350-8.
9. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Tyras DH, Berger R, et al. Angiographic prevalence of high risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation* 1981;64:360-7.
10. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE Jr, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993;118:81-90.
11. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med* 1996;334:1311-5.
12. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation* 1997;96:345-54.
13. Fleischmann KE, Hunink M, Kuntz K, Douglas P. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 1998;280:913-20.
14. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999;83:660-6.
15. Chaitman BR. Exercise stress testing in Braunwald's heart disease. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997; p. 1992-96.