

Prueba ergométrica diagnóstica en cardiopatía isquémica

RODOLFO D. LA GRECA, ROBERTO M. PEIDRO, JOSE L. CASTELLANO, ARNALDO A. ANGELINO, JUAN H. SAGLIETI, FELIX HAJRAJ, JORGE E. TARTAGLIONE (h)

Consejo Argentino de Ergometría y Rehabilitación de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 7/92. Aceptado: 8/92

Dirección para separatas: Santa Fe 1970, 4º "C", (1023) Buenos Aires, Argentina

La ergometría tiene tres propósitos fundamentales: el diagnóstico, el pronóstico (en particular luego de un infarto agudo de miocardio) y el evaluativo.

El tema que nos ocupa es la prueba ergométrica diagnóstica de cardiopatía isquémica. La controversia acerca de su exactitud se debió a un intento de convertir una prueba de función en una de anatomía, por lo que la aparición de falsos positivos y negativos hizo caer al método en numerosos errores.¹

Una comprensión más profunda de la naturaleza de la probabilidad para las pruebas y en especial del teorema de Bayes ha colocado a la ergometría en un lugar más real con el propósito de la aproximación diagnóstica.

La sensibilidad de la ergometría para un resultado "normal" es del 67% y la especificidad del 80% para los distintos laboratorios.²

Para las pruebas "anormales" la sensibilidad y la especificidad varían según se utilicen criterios poco o muy estrictos: para un desnivel del ST de 1 mm, la sensibilidad es del 68% y la especificidad entre un 80% y un 90%; para 2 mm 60% y 95%; y para ST + angor la sensibilidad es del 18% y la especificidad del 99,8%. Todos estos valores son aproximados y sufren variaciones según se trate de poblaciones de baja, mediana o alta prevalencia de enfermedad coronaria.

Es así como surge una primera aproximación al método. Cuando la sensibilidad se ubica en el 65% promedio afirmamos que, de cada 100 enfermos que realizan el test, 65 tendrán una prueba anormal; por lo tanto se escaparán al diagnóstico 35 enfermos. Esto no invalida el criterio del mejor pronóstico y menor probabilidad de isquemia en los pacientes con prueba ergométrica normal, ya que la sensibilidad está tomada en relación con lesiones anatómicas

mayores del 70%.

Algo similar ocurre con la especificidad, ya que un promedio del 88% nos indica que incluiremos como enfermos a doce de cada cien "sanos".

Para evaluar la eficacia diagnóstica del método es necesario conocer la prevalencia de la enfermedad en la población a que pertenece cada individuo, relacionando la incidencia de coronariopatía con el sexo, los síntomas y los factores de riesgo coronario.

INDICACIONES DE LA PRUEBA ERGOMETRICA DIAGNOSTICA EN CARDIOPATIA ISQUEMICA

- Enfermedad coronaria sospechada (dolor precordial incharacterístico).
- Individuos aparentemente sanos: hombres mayores de 40 años o mujeres mayores de 45, con dos o más factores de riesgo.
- Angina dudosa.

Debemos establecer el riesgo preprueba del sujeto: este riesgo no es más que el conocer la prevalencia de enfermedad en la población a que pertenece.

Para conocer el riesgo pretest del paciente nos hemos basado en los estudios de Diamond y Forrester,³ que establecen un valor porcentual según edad, sexo y síntomas, al cual sumamos el impacto de los factores de riesgo sobre la probabilidad de enfermedad; por ello tomamos como base lo detectado en el estudio de Framingham,⁴ estableciendo un score para los factores de riesgo principales.

Estos valores numéricos se han relacionado con valores porcentuales que, unidos a los que surgen de los trabajos de Diamond y Forrester, conforman la probabilidad pretest de enfermedad.

Es de hacer notar que el patrón oro del estu-

Cuadro 1
Relación entre síntomas, sexo, edad y la probabilidad de padecer enfermedad coronaria

Edad	Asintomático		Dolor precordial incaerístico		Angina atípica		Angina típica	
	Sexo		Sexo		Sexo		Sexo	
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
30-39 años	1,2 ± 0,2	0,2 ± 0,1	5,2 ± 0,8	0,8 ± 0,3	21,8 ± 2,4	4,2 ± 1,3	69,7 ± 3,2	25,8 ± 6,6
40-49 años	3,2 ± 0,5	0,6 ± 0,2	14,1 ± 1,3	2,8 ± 0,7	46,6 ± 1,8	13,3 ± 2,9	87,3 ± 1,0	55,2 ± 6,5
50-59 años	6,1 ± 1,0	1,9 ± 0,6	21,5 ± 1,7	8,4 ± 1,2	58,1 ± 1,5	32,4 ± 3,0	92,0 ± 0,6	79,4 ± 2,4
60-69 años	7,7 ± 1,3	4,6 ± 0,9	28,1 ± 1,9	18,6 ± 1,9	67,1 ± 1,3	54,4 ± 2,4	94,3 ± 0,4	90,6 ± 1,0

dio de Framingham fue la aparición de eventos. Por tal motivo, extrapolar esos resultados con una probabilidad de enfermedad no resulta totalmente correcto.

Por esta razón decimos que los valores adjudicados a cada variable son sólo aproximados.

Tomamos los factores de riesgo mayores modificables, como la hipertensión arterial,^{5,6} el tabaquismo^{7,8} y la dislipemia.⁹⁻¹⁷

El genético o heredofamiliar¹⁸ es un factor no modificable que hemos tomado como entidad separada por su gran impacto sobre la probabilidad de enfermedad.

Queda en manos del médico tratante valorar o establecer la importancia que los otros factores de riesgo menores ocasionan, como son la diabetes, la obesidad, el estrés y el sedentarismo, colocando el porcentaje según su relación con los ya citados.

Cabe resaltar la cada vez mayor bibliografía

que existe sobre diabetes y enfermedad coronaria^{19,20} y la potenciación que realiza junto a los factores de riesgo mayores.

CALCULO DE RIESGO PRE Y POSTEST

Pretest en la relación sexo, edad y síntomas (Cuadro 1)

Definimos el concepto de angina típica como aquel dolor que cumple con las características clásicas de duración, aparición con el esfuerzo y respuesta a los nitritos.

Angina atípica es aquel dolor que cumple solamente con algunos de estos requisitos, mien-

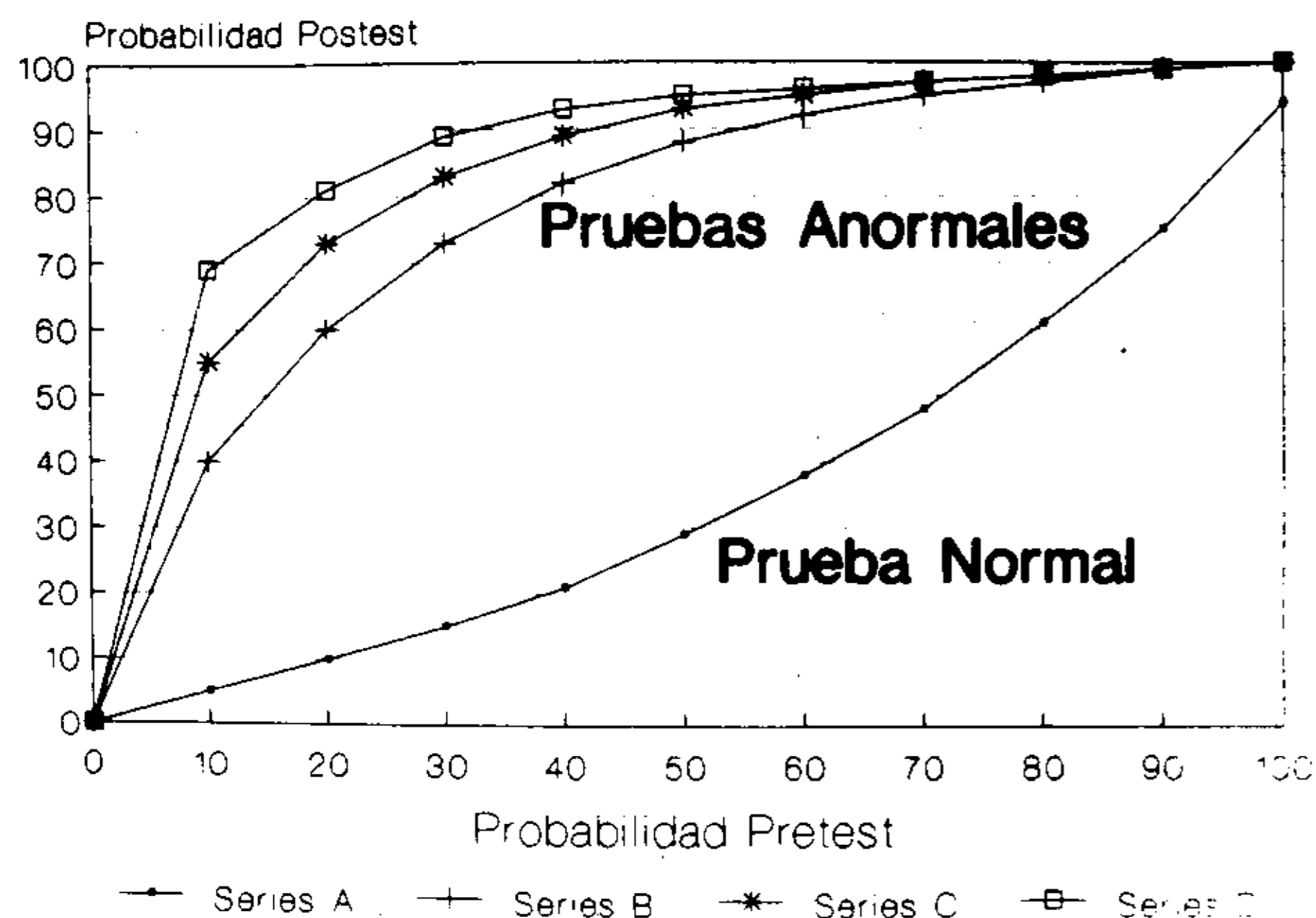


Fig. 1. Relación entre las probabilidades pre y postest ergométrico. Prueba normal serie A. Pruebas anormales serie B, Serie C ST 2 mm; serie D ST y angor.

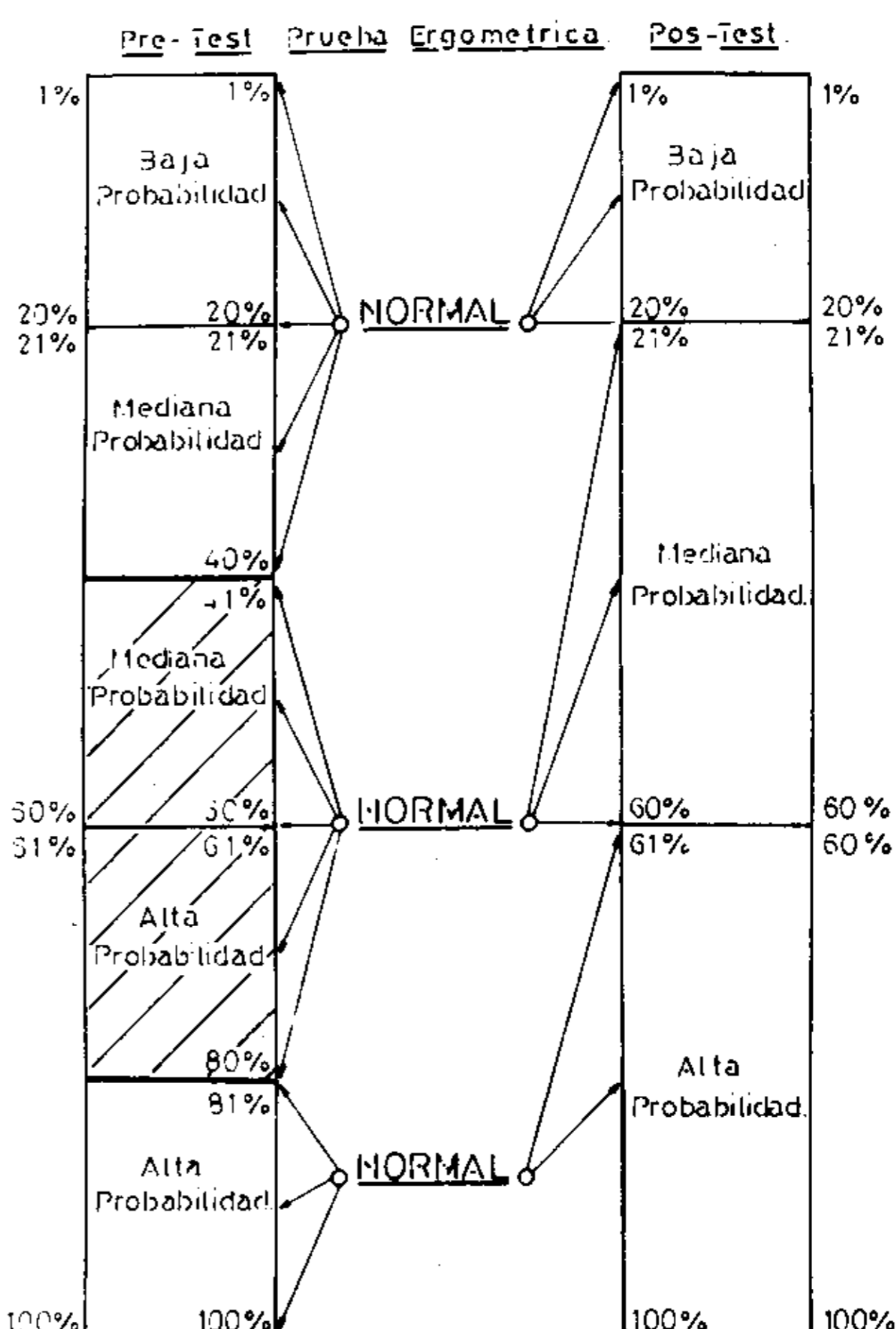


Fig. 2. Relación entre pretest y el postest en un paciente con ergometría normal.

Cuadro 2
Valores normales de tensión arterial sistólica y diastólica

TA sistólica. Valores normales	HTA leve	HTA moderada	HTA severa
17 a 40 años: < 140 mmHg	Si excede hasta 20 mmHg	Entre 21 y 40 mmHg	Mayor de 40 mmHg
41 a 60 años: < 150 mmHg	Si excede hasta 20 mmHg	Entre 21 y 40 mmHg	Mayor de 40 mmHg
Mayor de 61 años: < 160 mmHg	Si excede 20 mmHg	Entre 21 y 40 mmHg	Mayor de 40 mmHg

TA diastólica. Valores normales	HTA leve	HTA moderada	HTA severa
< 90 mmHg	91-105 mmHg	> 106-114 mmHg	114 mmHg

20 puntos: HTA severa con trastornos ECG. 15 puntos: HTA moderada con trastornos ECG. 10 puntos: HTA leve con/sin trastornos ECG. 5 puntos: lábil.

tras que el dolor precordial incharacterístico es aquel que no presenta ninguna de las peculiaridades mencionadas.

Pretest de hipertensión arterial

Se establecieron valores normales de tensión arterial para distintas edades por encima de los cuales se considera un factor de riesgo coronario (Cuadro 2).

20 puntos: HTA severa con trastornos en el ECG.

15 puntos: HTA moderada con trastornos en el ECG.

10 puntos: HTA leve con o sin trastornos en el ECG.

5 puntos: lábil.

Pretest para tabaquismo

20 puntos: > 5 cigarrillos/día, actual o suspendido en los últimos seis meses.

15 puntos: < 5 cigarrillos/día, actual o suspendido en los últimos seis meses.

10 puntos: suspendido entre seis meses y un año.

5 puntos: suspendido entre uno y cinco años.

0 punto : no fumadores o > 5 años.

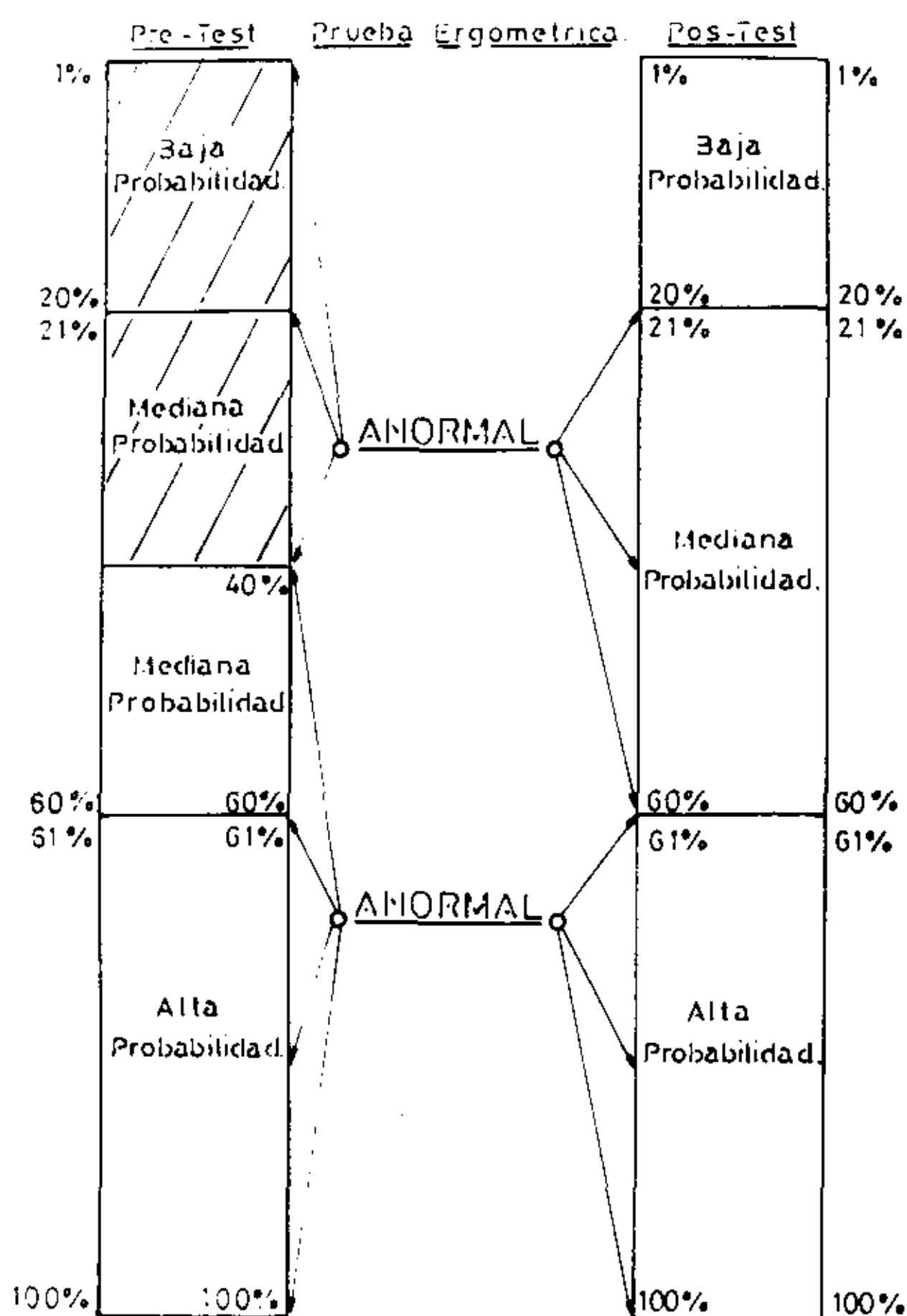


Fig. 3. Relación entre el pretest y el postest en un paciente con ergometría anormal.

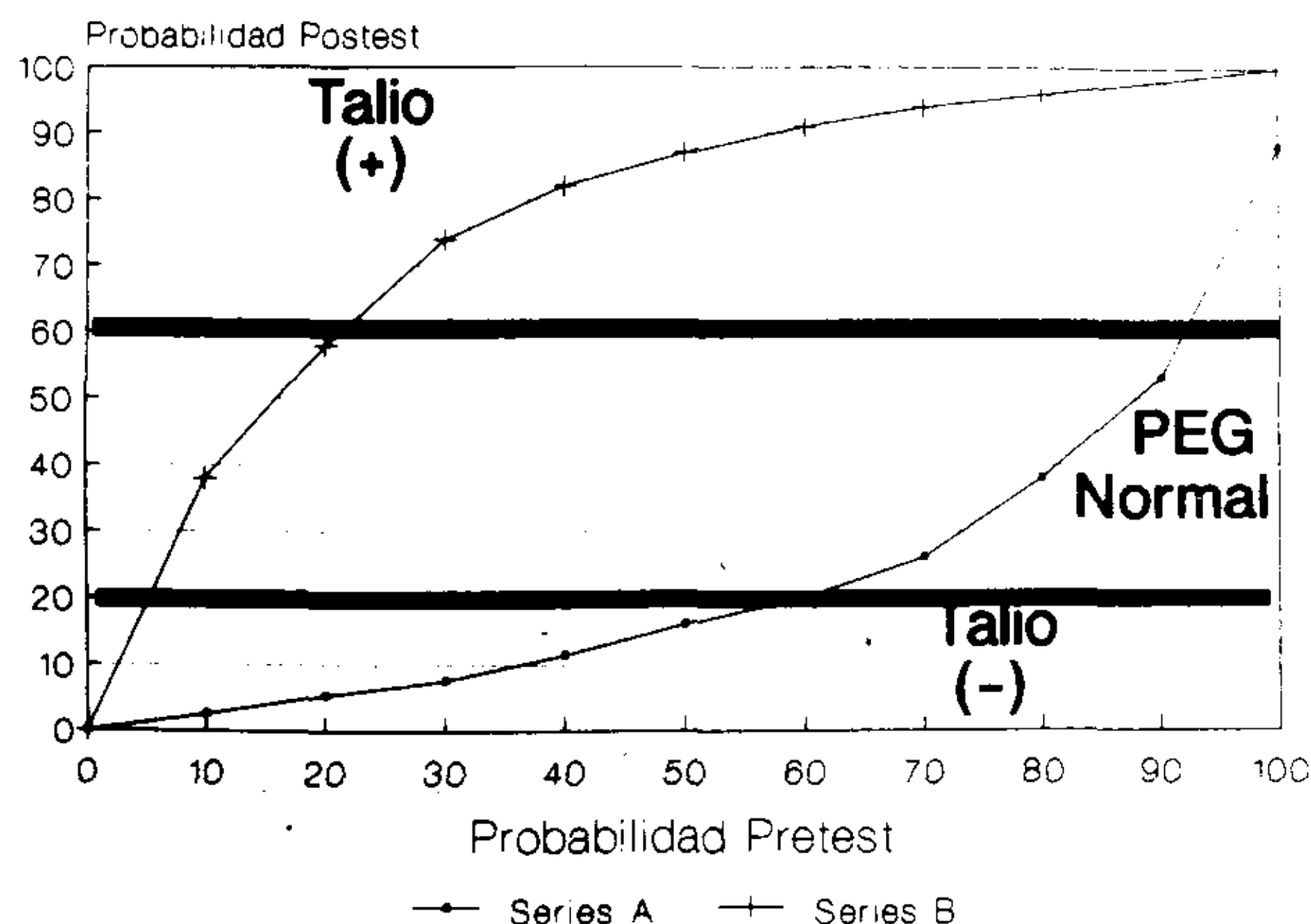


Fig. 4. Cálculo del postest luego de un estudio de perfusión con talio 201 en pacientes con ergometría "normal".

Pretest para dislipemias

Se tomaron los valores límite de colesterol total (CT), colesterol HDL y LDL (CHDL y CLDL), observando su impacto como predictor de enfermedad coronaria.

20 puntos: cuando CT supera 240 mg/dl y/o $CT/CHDL > 4,5$.

10 puntos: cuando CLDL > 130 mg/dl y/o $CHDL < 40$.

5 puntos: triglicéridos > 200 mg/dl.

Pretest para riesgo genético

20 puntos: antecedente familiar directo antes de los 50 años. Puede duplicarse si ambos padres padecieron un evento mayor.

10 puntos: antecedentes de evento en línea sanguínea directa del padre o madre. Por ejemplo: historia familiar de HTA.

Los puntajes obtenidos en estos últimos cuatro items son números absolutos que se asocian a valores porcentuales de acuerdo con la siguiente relación:

De 1 a 10 puntos es de 5%.

De 11 a 20 puntos es de 10%.

De 21 a 40 puntos es de 20%.

De 41 a 60 puntos es de 30%.

De 61 a 80 puntos es de 40%.

Más de 80 puntos es de 50%.

Los porcentajes son probabilidad de enfermedad coronaria y se suman a los porcentajes de los estudios de Diamond y Forrester.

En presencia de angina de pecho típica no es necesario utilizar los otros factores para establecer la probabilidad de enfermedad coronaria; por consiguiente, en este caso el rendimiento diagnóstico de la prueba es bajo pues el diagnóstico ya se ha realizado con la clínica del paciente. Se establece que en un riesgo preprueba entre el 1% y el 20% la prevalencia es baja; entre el 21% y el 40% es media-baja; entre el 41% y el 60% media-alta; y entre el 61% y el 100% alta. Los pacientes que se ubican entre el 1% y el 20% de probabilidad de enfermedad coronaria se encuentran por debajo del "umbral de estudio", quedando a consideración del médico de cabecera la realización de la ergometría con fines estrictamente diagnósticos. Existen razones de índole psicológica, de labor profesional, etc., que influirán en esta decisión. Los individuos que se encuentran por encima del 80% de probabilidad pretest superan el "umbral de tratamiento", por lo que la prueba ergométrica disminuye su valor diagnóstico, no afectándose el valor del método en cuanto a

evaluación y pronóstico.

Es por ello que el alto rendimiento de la prueba ergométrica puede fijarse en un valor entre el 20% y el 80% del valor pretest (Fig.1).

A continuación se ofrece un ejemplo de la forma en que proponemos calcular la probabilidad pretest:

Individuo de 50 años, asintomático, tabaquista y con antecedentes familiares de hipertensión arterial.

a) Riesgo según edad, sexo y síntoma del Cuadro 1: 6,1%.

b) Tabaquismo: 20 puntos; riesgo genético: 10 puntos. Total: 30 puntos.

De acuerdo con la relación puntos-porcentaje le corresponde una probabilidad del 20%, que sumada al 6,1% del punto a) da un valor total del 26,1% de probabilidad pretest de enfermedad coronaria.

La probabilidad de que el resultado de una prueba corresponda o no a enfermedad coronaria es directamente proporcional a la prevalencia de enfermos y al número que detecta (sensibilidad) e inversamente proporcional a la cantidad de sanos y al número de ellos que se identifican (especificidad).

A continuación detallaremos las tablas con un riesgo pretest bajo, mediano y alto. Analizando el valor predictivo para la prueba normal y para un resultado anormal por ST de 1,2 mm y angor, el valor del riesgo postprueba se ubicará igualmente en la baja, mediana y alta probabilidad (Tabla 1).

Resultado de la prueba: análisis, probabilidad postest

Al analizar la Tabla 1 observamos que el paciente puede realizar una prueba normal ST (0) o anormal ST 1,2 mm o mayor y ST más angor. Luego aplicamos, con la sensibilidad y especificidad conocidas para el método, la fórmula de probabilidad postest para el resultado normal y para el anormal:

Probabilidad posterior para una prueba positiva:

$$\frac{\text{Prevalencia} \times \text{Sensibilidad}}{\text{Prevalencia} \times \text{Sensibilidad} + (1 - \text{prevalencia}) \times (1 - \text{Especificidad})}$$

Probabilidad posterior para una prueba negativa:

$$\frac{\text{Prevalencia} \times (1 - \text{Sensibilidad})}{\text{Prevalencia} \times (1 - \text{Sensibilidad}) + \text{Especificidad} \times (1 - \text{Prevalencia})}$$

Con ergometría normal

El paciente pasará a tener un postest determinado (Fig. 2).

Tabla 1

Riesgo pretest o prevalencia separados en baja, mediana y alta probabilidad. Cálculo de la probabilidad postest para una prueba normal, y para anormales por ST 1 mm y 2 mm y ST más angor

Riesgo pretest	Prueba normal ST 0	Prueba anormal ST 1 mm +	Prueba anormal ST 2 mm +	Prueba anormal Angor y ST+	
BAJA	Prevalencia	S: 0,60; E: 0,80	S: 0,60; E: 0,90	S: 0,55; E: 0,95	S: 0,17; E: 0,99
	2	1,01	11,90	18,30	33,30
	4	2,04	20,00	31,00	49,20
	6	3,09	27,00	41,00	58,60
	8	4,16	34,00	48,00	64,10
	10	5,26	40,00	55,00	68,50
	12	6,38	45,00	60,00	71,80
	14	7,52	49,00	64,00	74,30
	16	8,69	53,00	67,00	76,40
	18	9,89	56,00	70,00	78,80
	20	10,10	60,00	73,00	81,09
MEDIANA		S: 068; E: 0,80	S: 070; E: 0,90	S: 0,60; E: 0,95	S: 018; i: 0,99
	22	10,40	64,00	77,00	83,09
	24	11,20	67,00	79,00	85,00
	26	12,30	69,00	80,00	86,30
	28	13,46	71,00	82,00	87,50
	30	14,60	73,00	83,00	88,50
	32	15,40	76,71	84,00	89,40
	34	17,90	78,28	86,00	90,20
	36	18,30	79,75	87,00	91,10
	38	19,70	81,10	88,00	91,60
	40	21,00	82,35	88,80	92,30
	42	22,40	83,52	89,00	92,80
	44	23,90	84,62	90,00	93,60
	46	25,10	85,64	91,00	94,00
	48	26,90	87,38	92,30	94,50
	50	28,50	88,23	92,70	94,90
	52	30,20	89,04	92,90	95,20
	54	32,00	90,52	93,20	95,90
	56	33,73	91,19	93,70	95,60
	58	35,58	91,84	94,00	95,90
	60	37,50	92,00	94,70	96,20
ALTA		S: 073; E: 0,80	S: 075; E: 0,90	S: 0,70 E: 0,95	S: 0,19 E: 0,99
	62	39,40	92,44	95,80	96,80
	64	41,50	93,02	96,10	97,10
	66	43,70	93,57	96,40	97,30
	68	45,90	94,10	97,00	97,50
	70	48,20	94,99	97,20	97,70
	72	50,70	95,07	97,50	97,90
	74	53,20	95,52	97,50	98,10
	76	55,80	95,98	97,70	98,30
	78	58,80	96,78	98,00	98,50
	80	61,50	96,77	98,20	98,70
	82	64,50	97,16	98,40	98,80
	84	67,70	97,52	98,60	99,00
	86	71,00	97,88	98,80	99,10
	88	72,50	98,21	99,00	99,40
	90	74,50	98,54	99,30	99,50
	92	78,20	98,85	99,50	99,60
	94	82,20	99,15	99,70	99,70
	96	86,20	99,45	99,80	99,80
	98	90,50	99,73	99,90	99,90
	100	93,90	100,00	100,00	100,00

Tabla 2
Riesgo pretest luego del estudio ergométrico. Cálculo de la probabilidad postest para pruebas positivas (+) y negativas (-)
en el estudio de perfusión con talio 201 y con Tc 99

<i>Riesgo pretest</i>	<i>Prueba - talio 201</i>	<i>Prueba + talio 201</i>	<i>Prueba - Tc 99</i>	<i>Prueba + Tc 99</i>	
BAJA	Prevalencia	S: 0,80; E: 0,86	S: 0,80; E: 0,86	S: 0,88; E: 0,70	S: 0,88; E: 0,70
	2	0,40	10,40	0,20	3,40
	4	0,90	19,20	0,40	7,00
	6	1,40	26,70	1,00	10,80
	8	1,90	33,00	1,70	14,60
	10	2,50	38,00	2,10	18,60
	12	3,00	43,00	2,80	22,80
	14	3,60	48,00	3,50	24,40
	16	4,20	52,00	3,80	26,30
	18	4,80	55,00	3,90	28,10
	20	5,40	58,00	4,10	32,40
MEDIANA		S: 0,83; E: 0,88	S: 0,83; E: 0,88	S: 0,90; E: 0,68	S: 0,90; E: 0,68
	22	5,10	66,00	5,10	47,18
	24	5,70	68,00	5,30	48,70
	26	6,30	70,00	5,70	49,90
	28	7,50	72,00	5,80	52,50
	30	7,60	74,00	5,90	54,65
	32	8,30	76,00	6,00	57,00
	34	9,00	78,00	6,00	59,00
	36	9,80	79,50	7,00	61,00
	38	10,50	80,90	7,00	63,00
	40	11,40	82,10	8,90	65,20
	42	12,20	83,30	9,00	67,01
	44	13,10	84,40	9,00	69,07
	46	14,60	85,60	10,00	70,10
	48	15,60	86,40	11,00	71,90
	50	16,00	87,80	12,80	78,77
	52	17,80	88,20	13,00	75,60
	54	19,00	89,00	15,00	78,90
	56	19,80	89,70	16,00	80,50
	58	19,90	90,50	17,00	82,20
	60	20,05	91,20	18,07	84,37
ALTA		S: 0,86; E: 0,89	S: 0,86; E: 0,89	S: 0,92 E: 0,66	S: 0,92; E: 0,66
	62	20,09	92,70	18,08	82,00
	64	21,00	93,20	19,00	83,00
	66	23,00	93,80	20,00	84,00
	68	25,00	94,30	21,00	85,00
	70	26,00	94,80	22,04	86,32
	72	28,00	95,20	24,00	87,00
	74	30,00	96,10	26,00	88,00
	76	33,00	96,50	28,00	89,00
	78	35,00	96,60	30,00	90,00
	80	38,00	96,90	32,65	91,18
	82	41,00	97,90	38,60	92,00
	84	45,00	97,60	42,00	93,00
	86	49,00	97,40	47,40	94,00
	88	51,00	98,20	49,70	95,00
	90	53,00	98,50	52,00	96,05
	92	58,00	99,10	67,30	97,00
	94	64,00	99,40	63,50	98,00
	96	71,00	99,70	70,08	99,00
	98	79,00	99,80	75,30	99,50
	100	88,00	100,00	85,30	100,00

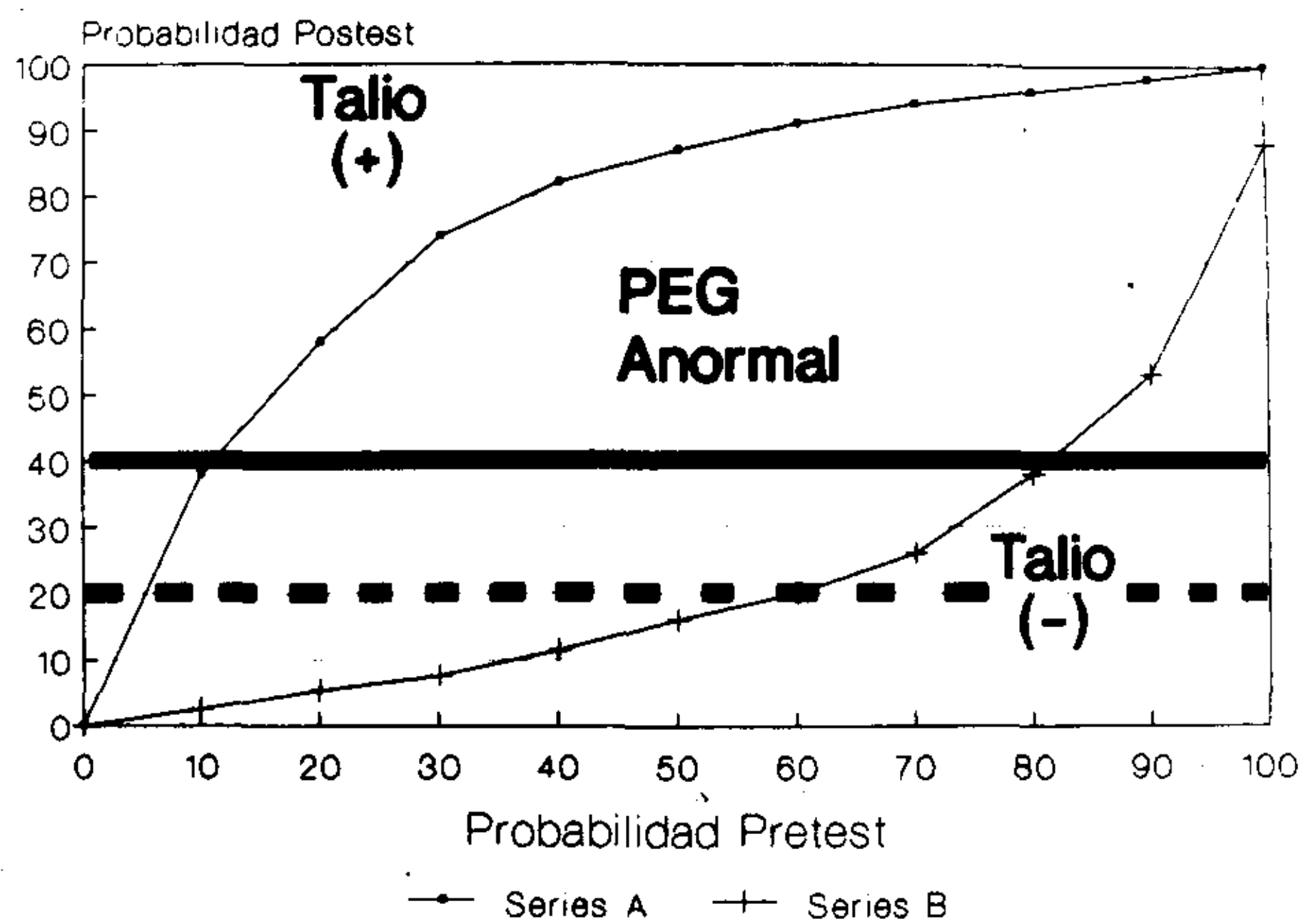


Fig. 5. Cálculo del postest luego de un estudio de perfusión con talio 201 en pacientes con ergometría "anormal".

Probabilidad pretest	Probabilidad postest
1 % a 40 %	Baja (menor al 20 %)
41 % a 60 %	Media-baja (21 % a 40 %)
61 % a 80 %	Media-alta (41 % a 60 %)
+ de 80 %	Alta (mayor al 61 %)

Con ergometría anormal (Fig. 3)

El resultado anormal de la prueba lleva a una probabilidad postest diferente según se haya detectado un desnivel del ST de 1, 2 o más milímetros o la presencia de angor. En caso de probabilidades pretest bajas, la presencia de un desnivel del ST de 1 mm llevará el postest a una probabilidad media, donde serán necesarios estudios de confirmación diagnóstica. En cambio, una anomalía por ST mayor de 2 mm y angor coloca al paciente en una probabilidad alta, con lo que el diagnóstico es efectuado por la prueba.

Se constituyeron entonces dos grupos de pacientes en los cuales sugerimos realizar confirmación diagnóstica.

Grupo A: Prueba normal en paciente con un pretest entre el 61% y el 80%, que lo ubica entre el 40% y el 60% del postest ergométrico (mediana probabilidad postest) (Fig. 1).

Grupo B: Prueba anormal por ST 1 ó 2 mm o angor en pacientes con pretest entre el 1% y el 20% (baja probabilidad), que los coloca en la mediana probabilidad postest (Fig. 1).

Podemos agrupar así a aquellos pacientes que se presentan en la clínica como:

- a) Asintomáticos con ergometría anormal por ST de 1 mm.
 - b) Dolor no anginoso con ergometría anormal por ST 1 mm.
 - c) Angina típica con ergometría normal.
- Debemos agregar aquí a los que presentan

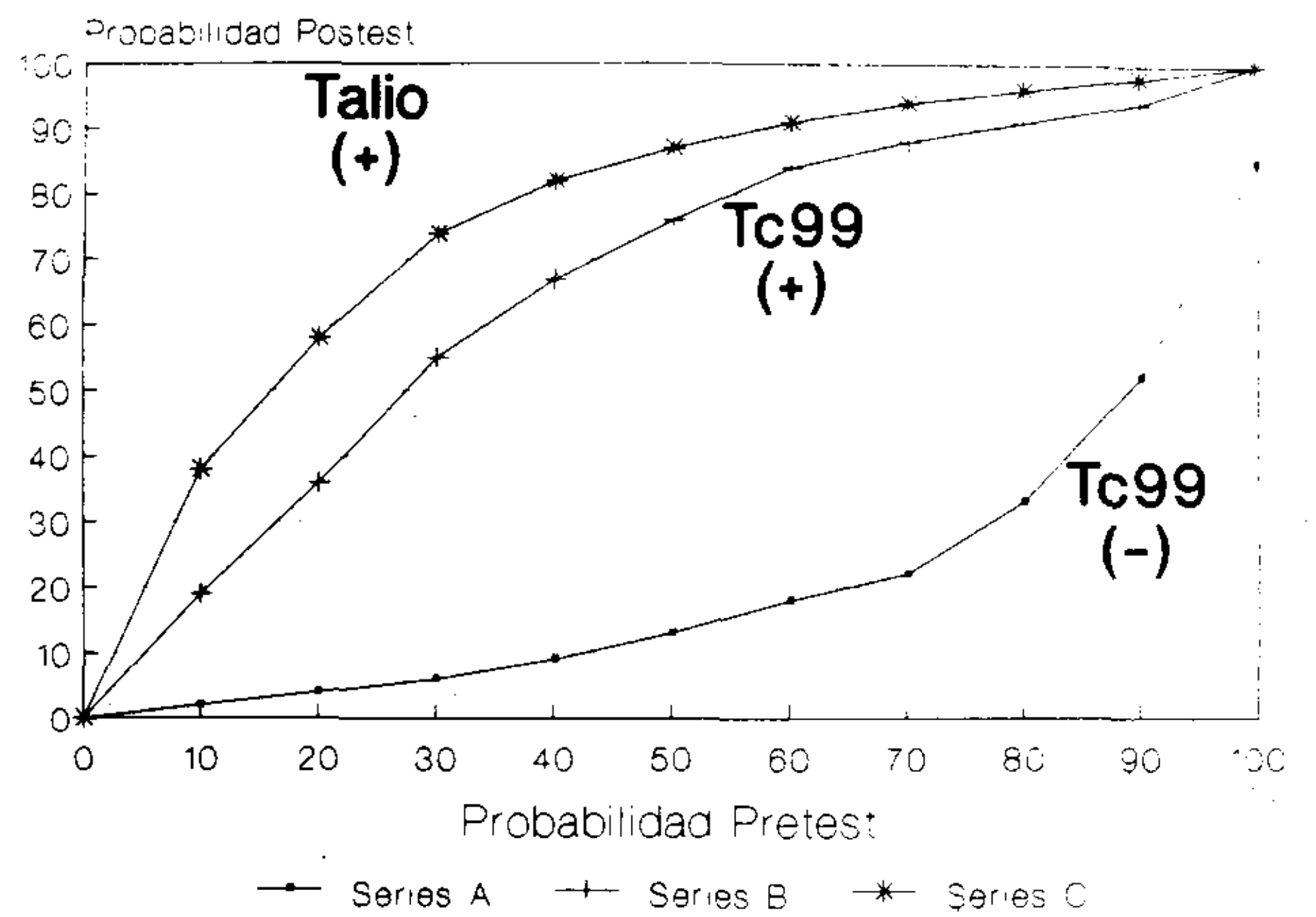


Fig. 6. Cálculo del postest luego de un ventriculograma radioisotópico con Tc 99 y la comparación con el talio positivo (+).

trastornos en el electrocardiograma (por ejemplo, bloqueo completo de rama izquierda o Wolff-Parkinson-White) con factores de riesgo y/o dolor de pecho donde nos es imposible la interpretación del trazado.²¹

ESTUDIOS DE CONFIRMACION DIAGNOSTICA

Hemos establecido la población que necesita estudios de confirmación luego de una ergometría, pues debemos realizar una aproximación diagnóstica más exacta recurriendo a métodos con mayor sensibilidad y especificidad partiendo como pretest el postest ergométrico.

Utilizamos para ese fin el estudio de perfusión con talio 201, que tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 88% promedio (Tabla 2).²²⁻²⁷

Al realizar el estudio de las poblaciones definidas como grupos A y B observamos:

En el grupo A

El resultado del talio negativo coloca al paciente en la baja probabilidad (menor de 20%).

Si el resultado del talio es positivo existen dos posibilidades:

- 1) La ergometría fue un falso negativo, por lo que el talio positivo llevaría al paciente a la alta probabilidad.
- 2) El talio es un falso positivo (menor probabilidad) (Fig. 4).

En el grupo B

Si el resultado del talio es negativo llevaría la probabilidad por debajo del 20% (baja probabilidad), interpretándose como un falso positivo ergométrico.

Si el resultado es positivo llevaría al paciente a la alta probabilidad (entre 60% y 100%) (Fig. 5).

El ventriculograma radioisotópico con Tc 99 no nos aportó mayores datos para el diagnóstico de cardiopatía isquémica que el estudio de perfusión miocárdica con talio 201, aun aplicando criterios poco o muy estrictos^{28, 29} (Fig. 6).

BIBLIOGRAFIA

- Zohman LP, Kattus AA: Exercise testing in the diagnosis of coronary heart disease: A perspective. *Am J Cardiol* 1977; 40: 243-245.
- Heller GA, Gibson RS: Sensitivity, especificity and prognostic significance of noninvasive testing for occult or known coronary disease. *Prog Cardiovasc* 1987; 29: 241-245.
- Diamond GA, Forrester JS: Analisis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl Med* 1981; 300: 1250.
- Castelli WP: Epidemiology of coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Med* 1984; 76: 4-12.
- Consejo Argentino de Hipertensión Arterial "Eduardo Braun Menéndez": Criterios de clasificación, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial (2ª ed), 1987, pp 37-41.
- Lozano J, González A, Pujadas C: Estudio Pringles de Hipertensión. En: Pujadas G (ed): Ediciones Científicas de Cardiología Práctica, 1980, pp 8-16.
- Fielding JE: Smoking: health effects and control. *N Engl J Med* 1985; 313: 491.
- Kannel WB: Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. *Am Heart J* 1981; 101: 319.
- Ascoop CA, Simoons ML, Egmond WG et al: Exercise test, history, and serum lipid levels in patients with chest pain and normal electrocardiogram at rest: Comparison to findings at coronary arteriography. *Am Heart J* 1971; 82: 609-615.
- Zilversmit DB: Mechanism of cholesterol accumulation in the arterial wall. *Amer J Cardiol* 1975; 35: 559-566.
- Lipid. Research. Clinics Program the Lipid Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results I and II. *JAMA* 1984; 251: 351-374.
- Poto R, Yusuf S, Collins R: Cholesterol lowering trial results in their epidemiological context. *Circulation* 1985; 75 (Suppl 1): 451-454.
- World Health Organisation European Collaborative Group. Group collaborative trial of multifactorial prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1986; 9: 869-872.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton J: Is the relations hips between serum cholesterol and risk of death from coronary hearth disease continuous an graded. Finding of the 356, 222 primary screemes of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2923-2928.
- Rose G, Shipley M: Plasma cholesterol concentration and death from coronary heart disease: 10 years results of the Whitehall Study. *Br Med J* 1986; 293: 306-307.
- Liu K, Cedres LB, Stamler J, Stamler R et al: Relationship of education to major risk factors and death from coronary heart disease cardiovascular, diseases and all causes. Findings of three Chicago epidemiologic studies. *Circulation* 1982; 66: 1308-1314.
- Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW et al: Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham study. *JAMA* 1986; 256: 2835-2838.
- Shea S, Ottmau R, Gabriel C et al: Family history as an independent risk factor for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 793-801.
- Haffner SM, Stern MP, Patterson JK: Cardiovascular risk factor in confirmed pre diabetic individuals. *JAMA* 1990; 263 (21): 289-298 (Ref 40).
- García Palmieri MP, Sorlie PD, Cruz Vidal M: Urban-rural differences in 12 year coronary heart disease mortality: Puerto Rico Heart Health Program. *J Clin Epidemiol* 1986; 41 (3): 285-292 (Ref. 10).
- American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Assessment of Cardiovascular Procedures: Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging, december 1986. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1471-1473.
- Rotvinick EH, Taradash MR, Shames DM et al: Thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy for the clinical classification of normal, abnormal and equivocal electrocardiographic stress tests. *Am J Cardiol* 1978; 41: 43.
- Brown KA, Couchner CA, Okada RD et al: Prognostic value of exercise thallium-201 imaging in patients presenting for evaluating for evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 994-996.
- Okada RD, Boucher CA, Strauss HW et al: Exercise radionuclide imaging approaches to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1980; 46: 1188-1190.
- Peterson K, Tsuji J, Schelbert H et al: Improved diagnosis of coronary artery disease during exercise test using a computer processed thallium-201 image. *Circulation* 1976; 54 (Suppl II): II-207 (abstract).
- Berger BC, Watson DD, Taylor GJ et al: Quantitative thallium-201 exercise scintigraphy for detection of coronary artery disease. *J Nucl Med* 1981; 22: 585-589.
- Borer JS, Kent KM, Bacharach SL et al: Sensitivity, specificity and predictive accuracy of radionuclide cineangiography during exercise in patients with coronary artery disease. Comparison with exercise electrocardiography. *Circulation* 1979; 60: 572-573.
- Diamond GA, Forrester J: Improved interpretation of a continuous variable in diagnostic testing probabilistic analysis of scintigraphic rest and exercise left ventricular ejection fraction for coronary disease detection. *Am Heart J* 1981; 102: 189.
- Pérez Baliño N, Masoli O: Técnicas radioisotópicas en la cardiología isquémica. Capítulos de Cardiología. *Cardiopatía Isquémica* 1991; II (7): 324-327.