

7.- Su relativa eficacia para determinar el nivel de perfusión miocárdica en pacientes afectos de síndrome isquémico y árbol coronario normal.

Otros factores, inherentes a la propia lesión arteriosclerótica, que hacen variar la estimación real del grado de estenosis son la mayor o menor longitud de la placa ateromatosa (de modo que cuanto mayor sea el segmento estenótico más precisa es la lectura angiográfica) (323, 324), la morfología de la obstrucción (siendo las lesiones excéntricas más difíciles de graduar) (324) y, por último, la superposición de coronarias (ciertas afecciones de la arteria pueden pasar desapercibidas, de no recurrir a las proyecciones craneocaudales, sobre todo para el estudio de la siempre difícil zona de interrelación entre la descendente anterior y su primera rama diagonal) (315, 316).

La graduación de las lesiones y su interpretación varía de unos autores a otros, pero, en general, se considera que una estenosis es significativa desde el punto de vista hemodinámico y angiocardiográfico cuando la luz del vaso está reducida en más de un 70 % de su diámetro (298,325), y, así, se habla de enfermedad de uno, dos o tres vasos cuando las estenosis son superiores al 70 % en las tres coronarias principales. (299).

Importante desde el punto de vista clínico es el término **ESTENOSIS CRÍTICA**, que se define como la obliteración capaz de producir angina frecuente en reposo y/o como la reducción en la luz de un vaso que produce una disminución de la perfusión miocárdica por debajo de las necesidades basales. (300). GOULD trabajando en perros ha podido demostrar que dicho punto crítico se alcanza con estenosis del 85 %; mientras que ASOKAN, mediante la utilización de radiotrazadores, lo ha cifrado en el 90 %. (326,327).

Desde el punto de vista práctico se considera que el grado de estenosis crítica se alcanza con reducciones del 80 %, a partir de las cuales, se suele desarrollar la circulación colateral en tal medida que se hace patente angiográficamente (327). Sin embargo, RAFFLENBEUL y cols., estudiando lesiones únicas situadas en

coronaria derecha y descendente anterior, encuentran que el punto crítico para la primera se sitúa en obliteraciones del 63 %; mientras que para la descendente anterior alcanza valores del 77 % (328). Esta diferencia, acompañada de la existencia de una mayor circulación colateral a igualdad de estenosis en coronaria derecha, hace pensar que una obstrucción de la luz vascular adquiere el carácter de crítica con menor grado de dificultad al paso de sangre en la citada arteria que en su homóloga izquierda (328). Esta conclusión es interesante y hasta sorprendente, ya que una reducción "crítica" del flujo sanguíneo requiere un menor grado de estenosis con volúmenes altos del mismo, que es, precisamente, lo contrario de lo que ocurre entre la descendente anterior y la coronaria derecha.

Los defectos debidos a la subjetividad de las medidas han llevado a algunos autores a cuantificar los diámetros y áreas mediante ordenadores, buscando la representación tridimensional de cualquier segmento específico de una arteria coronaria (300). Las conclusiones alcanzadas inducen a considerar que, en el caso concreto de las estenosis críticas, las lesiones subjetivamente calificadas entre un 85 % a 90 % presentaban cuantitativamente una reducción del volumen en torno al 70- 75 % aproximadamente (300).

Otra dificultad más añadir, en la consecución de unos criterios comunes de clasificación de las lesiones, viene dado por la extrema variabilidad "normal" del árbol coronario, de modo que en los casos con coronaria izquierda dominante y coronaria derecha muy poco desarrollada o hipoplásica, esta última arteria se valora muy personalmente e, incluso, ni se puntúa (330). Mayor uniformidad existe en los casos con arteria circunfleja auricular, con buen desarrollo de su primera rama, la obtusa marginal, que pasa a ser considerada en estas condiciones como la arteria principal. (14).

5.1.4. LA CORONARIOGRAFÍA COMO PATRÓN STANDARD.

Fácilmente se deduce, pues, que la angiografía coronaria con contraste radioopaco no es una prueba rutinaria en los exámenes de salud, cuyo desarrollo se

encuentra restringido, tanto por factores socioeconómicos como de índole individual, a la vez que sujeta a criterios facultativos rigurosos, según las características de cada paciente.

Por ello, hoy está fuera de toda discusión la necesidad de disponer de técnicas fiables no invasivas para valorar la perfusión miocárdica y la función ventricular en pacientes con clínica sugerente de cardiopatía isquémica, dado que la realización de un estudio hemodinámico, cuando no existe una indicación precisa, supone un coste elevado y un alto riesgo para el paciente, sin que la sensibilidad diagnóstica del método sea absoluta.

No obstante, la evaluación de la precisión diagnóstica de los tests no invasivos, exige el recurso a un "patrón oro", que ofrezca la máxima fiabilidad posible y con el cual podamos comparar los datos obtenidos mediante el procedimiento sujeto a evaluación. En este sentido, en el diagnóstico de la isquemia coronaria crónica y la valoración del grado de estenosis arterial, es un hecho universalmente admitido que el estudio coronariográfico sigue siendo el mejor y más eficaz de los métodos disponibles. En efecto, la coronariografía (321, 322):

a) *Suministra información anatómica esencial para decidir la revascularización del vaso (by-pass, y/o angioplastia).*

b) *Constituye un excelente índice pronóstico en cuanto a la gravedad de la enfermedad en función del número y severidad de los vasos afectados.*

5.2. LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS DE FRECUENCIA Y DISTRIBUCIÓN DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

La información que poseemos acerca de la prevalencia de la cardiopatía isquémica se debe a los datos demográficos de mortalidad, a los estudios transversales anatómicos y, en gran medida, a los estudios longitudinales iniciados en el mundo a partir de la II Guerra Mundial.

Los primeros estudios longitudinales comenzaron en 1948 en U.S.A., siendo elegida para ello la población de Framingham en Massachussetts. (331). En Europa tales experiencias se iniciaron, posteriormente, con el trabajo prospectivo de MORRIS y cols. entre los oficinistas de correos y conductores de autobuses londinenses, (332), mientras que en nuestro país, hasta las investigaciones del grupo de BALAGUER VINTRO en 1059 varones de 30 a 59 años de la localidad de Manresa, no disponemos de este tipo de información (3,4). Es más, excepto el estudio de Fuenlabrada sobre 2419 niños sanos de ambos sexos, de 0 a 18 años, no conocemos nuevos datos fiables al respecto. (333).

En Andalucía tan solo disponemos de algunos intentos como los realizados por HERCE, CROOKE y cols (334) sobre 2168 enfermos con diagnóstico de cardiopatía isquémica de las provincias de Sevilla, Málaga y Almería, cuyos resultados generales enunciamos a continuación:

- 1.- *La importancia y características de los factores de riesgo coronario son semejantes en las tres provincias.*
- 2.- *La mayor frecuencia, (3/1) y la edad más joven, (59/62 años) del varón se explican por una mayor incidencia de factores de riesgo coronario en este sexo.*
- 3.- *El primer lugar de los factores de riesgo coronario lo ocupa un índice aterogénico elevado (IAT).*
- 4.- *Este índice (IAT) es tanto más alto cuanto mayor número de factores de riesgo se asocian en un enfermo.*

5.- Los criterios descubiertos en estudios prospectivos internacionales se cumplen en nuestro medio.

La necesidad de conocer la prevalencia de la enfermedad coronaria, para determinar la precisión diagnóstica real de los tests radioisotópicos no invasivos, y la carencia de estudios concretos basados en un número estadísticamente significativo de casos y referidos a nuestro ámbito geográfico (Granada y Almería), exige la obligación de obtener nuestros propios índices al respecto. La imposibilidad de realizar un estudio longitudinal, nos condujo a la valoración de la frecuencia y distribución de la cardiopatía isquémica en base a los datos aportados por la coronariografía.

LA PREVALENCIA ANGIOGRÁFICA viene definida en este sentido por el concepto de **PROBABILIDAD PRE-TEST**, es decir, por la proporción de pacientes con afectación coronaria significativa (obstrucción de la luz de un vaso por encima del 70 %) entre todos aquellos a los cuales se le ha realizado un estudio angiográfico. Tal proceder es el utilizado actualmente por la mayoría de los estudiosos sobre el tema, ya que la determinación de la prevalencia angiográfica no exige un seguimiento temporal a largo plazo y, en cambio, aporta datos sobre el nivel de afectación coronaria y, consecuentemente, sobre el grado de isquemia miocárdica, que en definitiva es el parámetro que pretendemos medir con los procedimientos radioisotópicos de carácter no invasivo. (286- 289, 335-337).

En 1979 **DIAMOND y FORRESTER (335)**, al estudiar 4.952 pacientes y clasificarlos según edad, sexo y presencia o no de angina típica, publicaron la serie más conocida de prevalencia (probabilidad pre-test) de enfermedad coronaria, cuyos datos utilizaron posteriormente para determinar la capacidad diagnóstica de los procedimientos no invasivos (ECG, 201-Tl y VRI), con ayuda del análisis probabilístico en el que se fundamenta del Teorema de Bayes.

En el curso de sus estudios estos autores pudieron comprobar que el manejo de tan sólo tres variables (edad, sexo y clínica), aunque aporta datos de interés, resulta insuficiente para valorar adecuadamente la totalidad de los casos. Así, por ejemplo, una mujer de 32 años con clínica de angina típica debería tener una probabilidad pre-test baja (26 %) (TAB. 72). Sin embargo, de considerar otros factores tales como diabetes,

TABLA 72

DETERMINACION DE LA PREVALENCIA ANGIOGRAFICA

DIAMOND Y FORRESTER (335)

	NO ANGINA		ANGINA ATÍPICA		ANGINA TÍPICA	
	V	H	V	H	V	H
30-39	5.2%	0.8%	22.2%	4.2%	69.7%	25.8%
40-49	14.1%	2.8%	46.1%	13.3%	87.3%	55.2%
50-59	21.5%	8.4%	58.9%	32.4%	92.0%	79.4%
60-69	28.1%	18.6%	67.1%	54.4%	94.3%	90.6%

EXPERIENCIA PERSONAL

	NO ANGINA		A. ESFUERZO		A. REPOSO		A. MIXTO	
	V	H	V	H	V	H	V	H
< 39	3.9%	3.1%	45.4%	40.0%	53.8%	33.3%	60.0%	50.0%
40-49	5.2%	3.5%	75.6%	38.4%	42.4%	30.0%	69.2%	66.6%
50-59	15.3%	5.2%	75.2%	57.8%	71.2%	38.3%	76.6%	66.6%
60-69	19.5%	8.5%	79.1%	64.8%	72.3%	64.2%	61.9%	55.5%
>69	16.6%	10.0%	78.5%	50.0%	75.0%	66.6%	66.6%	50.0%

hipertensión, ECG de reposo alterado, etc, la probabilidad de padecimiento de coronariopatía sería más elevada de ser tales factores positivos.

Este hecho condicionó nuevos trabajos (336-339), que ampliaron el número de variables con carácter predictivo de enfermedad coronaria. La importancia clínica de conocer un número adecuado de variables para cuantificar, de la manera más exacta posible, la probabilidad individual de padecimiento o no de enfermedad coronaria, fue demostrada por HLATKY y cols (336), quienes tomando como referencia los resultados de la coronariografía, y en una escala de cero a cien, compararon los distintos métodos de valoración de la prevalencia de la enfermedad coronaria, concluyendo que es necesario aumentar el número de variables predictivas en orden a mejorar la fiabilidad diagnóstica, resultante de la aplicación del Teorema de BAYES. Ahora bien, aunque esto es cierto en una situación ideal, un excesivo número de variables obliga a aumentar considerablemente el grupo de estudio para no perder significación estadística. Por ello, los más recientes trabajos en este terreno siguen utilizando la edad, el sexo y la clínica y un número limitado de factores de riesgo como principales elementos con capacidad predictiva de coronariopatía (283-285).

En línea con estas últimas publicaciones, siendo nuestra intención conocer la probabilidad pre-test del área geográfica de Granada - Almería y disponiendo para ello de un número limitado de estudios coronariográficos (aproximadamente 700 por año), hemos determinado la prevalencia angiográfica utilizando tan solo los parámetros de edad, sexo y clínica (clasificación del ángor según la Sociedad Española de Cardiología, SEC). Se ha buscado, por ello, dotar a los resultados de una mayor significación estadística frente a la posibilidad de considerar otras variables que, si bien tienen importancia esencial en el estudio particular de cada caso, no repercuten excesivamente sobre los resultados globales.

A pesar de la dificultad de comparación que supone el hecho de que las series no españolas utilicen la clasificación del Ángor patrocinado por la O.M.S. (283, 335) y nosotros la auspiciada por la S.E.C, nuestros resultados, en coincidencia con la experiencia de HERCE y cols (334) para las provincias de Málaga, Sevilla y Almería, permiten inferir que:

- 1.- Los datos aportados son comparables con los descritos en las series europeas y americanas.
- 2.- En líneas generales, y, como corresponde a los hábitos alimenticios y de vida de nuestra población, los valores absolutos de prevalencia de cardiopatía isquémica son inferiores al de las series americanas. (335 y 336).
- 3.- La prevalencia de enfermedad coronaria es significativamente mayor en varones que en hembras
- 4.- Existe un aumento paralelo entre la edad y el riesgo de padecer coronariopatía.
- 5.- Como es lógico, dentro de la enfermedad coronaria la proporción de pacientes con ángor de esfuerzo (41.20 %) es francamente superior a sujetos con ángor de reposo (17.35 %) y ángor mixto (8.73 %).
- 6.- La frecuencia de afectación de un solo vaso entre los pacientes con enfermedad coronaria alcanza el 48.97 %, cifra por encima de las referidas en la literatura, que oscilan entre el 12 y 39 % (340, 341) pero que resultan coincidentes con los resultados aportados por las series anatomopatológicas (342).

La alta proporción de afectación de un solo vaso y, por tanto, de enfermedad coronaria menos grave debería condicionar "a priori" un incremento de los falsos negativos en el estudio con procedimientos radioisotópicos de nuestra población, ya que, como es sabido, para los tests no invasivos es más difícil discernir entre niveles reducidos de afectación coronaria y sujetos normales que entre la enfermedad grave y la ausencia de la misma.

- 7.- La incidencia de afectación de dos arterias coronarias (26,79 %) es plenamente coincidente, con la reflejada por la mayoría de las series publicadas, que oscila entre el 25-30 %. Para la enfermedad de tres vasos la conclusión es similar, ya que su porcentaje de afectación (24.23 %) se incluye dentro de los márgenes publicados. (14, 340).

La presencia de lesiones coronarias significativas sin manifestaciones clínicas (Población "sana") tiene una prevalencia entre el 6 y 8 %, valores que coinciden con los hallados en otros ámbitos geográficos de mayor desarrollo socioeconómico. La incidencia de enfermedad coronaria asintomática es más frecuente de lo que habitualmente se cree y ello puede explicarse bien por una alteración de los mecanismos humorales, bioquímicos y neurógenos, que no son capaces de desencadenar el dolor como respuesta a la isquemia, o bien por una buena reserva coronaria y/o una rica circulación colateral que mantiene en niveles adecuados la perfusión miocárdica. Sea cual fuere su mecanismo, la enfermedad coronaria asintomática es una enfermedad bastante frecuente, cuya existencia real subraya la diferencia entre los conceptos de estenosis vascular como hecho anatómico, e isquemia miocardia como fenómeno fisiopatológico.

Llama la atención que la probabilidad pre-test de los enfermos con Angor de reposo es menor que la detectada en pacientes con Angor de esfuerzo. A nuestro juicio esta aparente contradicción está motivada por la vía de selección pre-test que hemos utilizado, pues la clasificación de la S.E.C. exige que dentro del grupo de Angor mixto debamos incluir a los pacientes en los que coexisten episodios de angina, tanto de esfuerzo como de reposo, lo que condiciona que, si bien los sujetos con Angor de esfuerzo estén correctamente tipificados, algunos de los enfermos con Angor de reposo al presentar episodios de dolor con el esfuerzo se hayan incluido dentro del grupo del Angor mixto.

Finalmente, tal como muestran las Figuras 46 , 47 y 48, la distribución por edad, sexo, clínica y resultados del estudio coronariográfico correspondientes a los 1216 pacientes del grupo retrospectivo, es perfectamente superponible a la encontrada en los 68 sujetos estudiados de manera prospectiva. De la comparación entre ambos grupos cabe destacar:

- Una mayor prevalencia del *ángor de reposo* en el grupo prospectivo.
- Una mayor prevalencia de la enfermedad de dos vasos en el grupo retrospectivo también.

Las diferencias entre ambos grupos para el *ángor de reposo* como para la enfermedad de dos vasos, aunque de escasa significación estadística ($p < 0.01$), la atribuimos a las distintas vías de selección pre-test.

FIGURA 46

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA DISTRIBUCIÓN POR SEXO EN
LOS GRUPOS RETROSPECTIVO Y PROSPECTIVO.

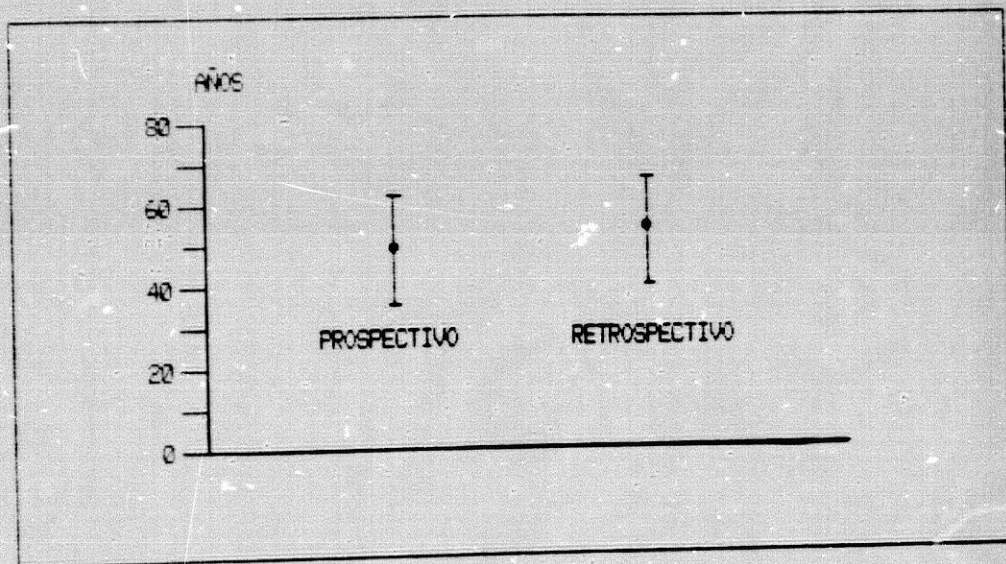


FIGURA 47

ANÁLISIS COMPARATIVO DEL GRUPO RESTROSPECTIVO Y PROSPECTIVO SEGÚN LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

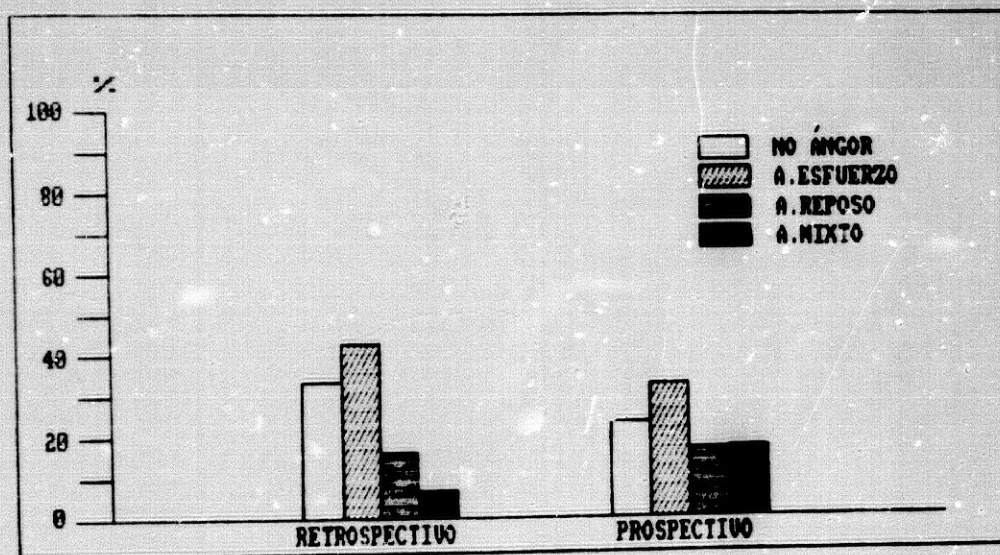
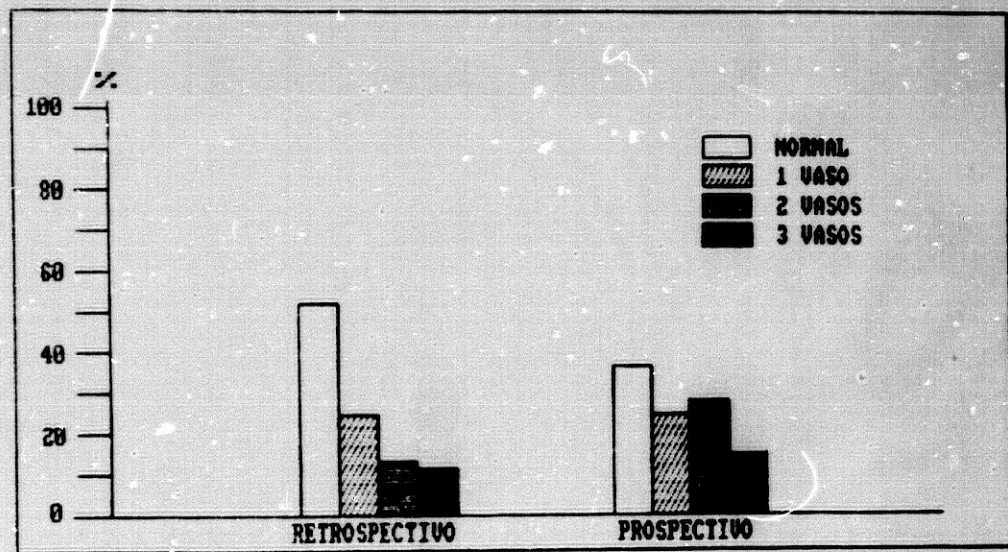


FIGURA 48

ANÁLISIS COMPARATIVO DEL GRUPO RESTROSPECTIVO Y PROSPECTIVO SEGÚN EL NÚMERO DE VASOS AFECTOS.



5.3. VALOR INTRÍNSECO DE LAS VARIACIONES DE F.E. CON EL ESFUERZO COMO PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA.

5.3.1. RESPUESTA NORMAL AL EJERCICIO.

Es evidente que para valorar el test radioisotópico en estudio debemos establecer, en primer lugar, el umbral que separa la respuesta normal de la patológica frente al ejercicio. Respecto al comportamiento de la F.E., numerosos trabajos realizados en voluntarios normales sin evidencia de enfermedad cardiovascular (155, 182, 343, 344); pacientes con dolor torácico y coronariografía normal (153, 186, 194, 283) y sujetos con bajo riesgo pre-test de padecer coronariopatía de acuerdo con estudios predictivos fundamentados en el análisis probabilístico del Teorema de BAYES (276, 285, 345), indican con seguridad que la respuesta normal al ejercicio dinámico supone un incremento de la F.E. La discrepancia comienza cuando se trata de cuantificar este incremento. Para ciertos autores tal incremento debería de ser de, al menos, 5 unidades de la F.E. basal (178, 192, 205). Otros proponen aumentos lineales del 7 y 10 % respectivamente (194, 197, 198) mientras que todavía un tercer grupo de investigadores se conforma con el simple aumento de la fracción de eyección con el ejercicio (200).

Por otra parte, se han demostrado diferencias significativas en la respuesta al ejercicio, en sujetos sanos, en función del sexo (346, 347), edad (348, 349), tono simpático (343) y del entrenamiento muscular (156). Estas diferencias fisiológicas entre los distintos grupos de población no cardiópata indican una variación del comportamiento cardíaco, cuya explicación exige introducir el concepto de "RESERVA FUNCIONAL VENTRICULAR" y de los mecanismos que la condicionan. En efecto, el grado de respuesta al ejercicio en cada paciente viene determinado por la capacidad de reserva funcional

cardíaca, de tal modo que, aún con un árbol coronario normal, no podremos esperar una reacción similar frente al esfuerzo entre una miocardiopatía dilatada y el corazón de un atleta.

El uso de un número limitado de variables para determinar la respuesta normal al ejercicio puede no ser adecuado, sobre todo en aquellos casos en que exista una "performance" ventricular izquierda disminuida. Estos sujetos pueden perfectamente aumentar la capacidad contráctil y de distensibilidad miocárdica con el ejercicio, sin que ello repercuta de una manera decisiva sobre el incremento de la F.E. (343,350).

Análogamente, en presencia de enfermedad coronaria severa, el comportamiento de la F.E. con el ejercicio muestra una mayor disminución de sus valores en individuos con performance ventricular normal que en aquellos que, por una u otra razón, la tienen alterada. De hecho es muy poco frecuente que pacientes con F.E. basales bajas (20-40 %) evidencien disfunción ventricular izquierda (Disminución de la F.E.) inducida por el ejercicio y, cuando esto ocurre, es significativo de un alto grado de riesgo para el enfermo (350,351).

Evidentemente, una respuesta normal al ejercicio, independientemente del grado de incremento de la F.E., implica, en ausencia de alteración de la motilidad regional, el incremento del Volumen telediastólico (VTD), una disminución del Volumen telesistólico (VTS) y un incremento del nivel de presión sistólica. Pero, frecuencias cardíacas excesivas pueden condicionar menores crecimientos del VTD y anomalías del performance ventricular provocar incluso incrementos del VTS a pesar de aumentar el Gasto cardíaco. Por ello, la F.E. puede no ser exactamente representativa de los cambios producidos por el ejercicio sobre la motilidad cardíaca. (192,229).

Sobre el comportamiento de la F.E. con el ejercicio influyen diversos factores entre los que cabe destacar:

A. - SEXO. La limitación del ejercicio por fatiga muscular es más precoz en las mujeres que en los hombres, por lo que el nivel de esfuerzo alcanzado por el sexo femenino es menor que del sexo contrario, a igualdad de edad y peso. ADAMS y cols., midiendo mediante VRI la F.E. en reposo y esfuerzo en 54 voluntarios normales (27

hombres y 27 mujeres con una media de edad de 32 años) ha comprobado que la media de la F.E. al ejercicio en varones se sitúa en un 15 % sobre la basal, mientras que en las mujeres tal incremento se reduce a un 7.3 % (352). JONES y cols (198) ha obtenido resultados similares mediante angiocardigrafía de primer paso. Por nuestra parte, hemos encontrado una escasa correlación ($r = 0.230$) entre el sexo y el grado de respuesta de la FE al ejercicio, probablemente por el reducido número de hembras en nuestra muestra. (TABLA 54 bis)

B.- EDAD. La capacidad de respuesta cardíaca al esfuerzo se ve comprometida por la edad, por lo que en sujetos sanos podemos obtener respuestas de la F.E. al ejercicio que teóricamente deberíamos situar en el ámbito de la coronariopatía. De esta manera FORT y cols (348) han observado una correlación lineal inversa entre el incremento de la F.E. como respuesta al ejercicio y la edad. Nuestra experiencia, coincidente con la de numerosos autores (348, 349), confirma este fenómeno arrojando un alto grado de significación ($r = -0.4793$) ($P < 0.001$) entre la edad y la respuesta de la FE al ejercicio (Tabla 54)

C.- NIVEL DE EJERCICIO. El nivel de ejercicio alcanzado repercute críticamente en la fiabilidad del estudio de la enfermedad coronaria. Caídas importantes de la F.E. con el esfuerzo en pacientes coronarios sólo se consiguen con gradientes de esfuerzo suficientes. Por otro lado, niveles exagerados y mantenidos de ejercicio pueden producir, a pesar de la gradual adaptación cardíaca al esfuerzo, una caída relativa en sujetos normales. Se han descrito a este respecto (353, 354) sensibilidades muy bajas, del orden del 60 %, cuando no se alcanza el 85 % de la frecuencia cardíaca máxima teórica.

Nuestros resultados han mostrado una significativa relación ($p < 0.005$) entre el incrementode de la FE como respuesta al ejercicio y la Frecuencia cardíaca alcanzada durante el mismo ($r = 0.4023$, $p < 0.005$) (Tablas 54 bis)

D. - FRACCION DE EYECCION BASAL. La respuesta al ejercicio de la la fraccion de eyección, es importante. La mayoría de los autores (182,343,350) coinciden en afirmar que a medida que aumenta el valor de la F.E. basal, tal como ocurre en pacientes con un tono simpático elevado, es mas difícil provocar un incremento de tal parámetro. Nuestros resultados confirman la correlación significativa ($r = 0.550$, $p < 0.001$) existente entre ambos parámetros, evidenciada en los 68 pacientes estudiados (Tabla 54 bis)

E. - POSICIÓN DEL SUJETO DURANTE EL EJERCICIO. POLINOR y MAYARI (199,355) establecen que los cambios de la F.E. provocados por el esfuerzo son más evidentes con el paciente en posición erguida que en decúbito ya que el volumen telediastólico de partida es menor en esta posición que en el paciente tumbado. No obstante la sensibilidad de la VRI en el diagnóstico de la enfermedad coronaria no ofrece diferencias significativas en ambas posiciones (355,356).

F. - GRADO DE LESIÓN ISQUÉMICA. La frecuencia y la la severidad de la respuesta patológica miocárdica estan en relación con el grado de estenosis y el número de arterias comprometidas, en otras palabras, con la proporción de músculo cardíaco implicado en el proceso isquémico (357,358). Así pues una estenosis crítica de la D.A. puede provocar una respuesta al ejercicio similar a la condicionada por la afectación subcrítica de los tres vasos principales.

Como es conocido, la sensibilidad del test isotópico alcanza su máximo valor en los casos de enfermedad miocárdica grave a pesar de su indiscutible interés en los pacientes con baja probabilidad pre-test de padecer coronariopatía, pero por otra parte, tal como demostró GOLDBERG (358), una rica circulación colateral de la zona isquémica puede reducir la disfunción ventricular y reproducir un respuesta normal con el ejercicio. La excelente correlación encontrada en nuestra serie entre la respuesta de la FE al ejercicio y el grado de afectación coronaria ($r = -0.764$; $p < 0.001$), entre la variación de la FE y las alteraciones segmentarias de la motilidad ($r = -0.436$; $p < 0.005$) y por último entre el

nivel de afectación clínica ($r = -0.420$; $p < 0.005$) y la fracción de eyección (Tabla 54) indicaban la justeza de las apreciaciones anteriores confirmando la dependencia del comportamiento de la FE en el ejercicio con el nivel de "lesión isquémica".

G.- MEDICACIÓN. En pacientes con cardiopatía isquémica los Betabloqueantes tienden a mejorar el balance entre las demandas de oxígeno y el flujo arterial coronario reduciendo la perfusión sanguínea y la frecuencia cardíaca en reposo y ejercicio (359,360), por lo cual es necesario suprimirlos de la indicación del paciente 48 h antes de ejecutar el esfuerzo.

Para obviar parte de estos inconvenientes ROZANSKI, DIAMOND y cols., con objeto de determinar la frontera entre respuesta normal y patológica al ejercicio, introdujeron un algoritmo estadístico definido por la expresión (197):

$$\Phi = B(p/n, r) = \frac{p^{r-1} q^{n-r-1}}{q}$$

donde p es la F.E. media

$$q = 1 - p ; r = pn$$

$$n = \frac{pq}{\Phi} ; \Phi = \frac{L(n)}{L(r)L(n-r)}$$

Φ representa la probabilidad de la F.E. determinada (p) de pertenecer al ámbito de presencia o ausencia de enfermedad coronaria.

En base a los valores de verdaderos positivos (Φ_t) y falsos positivos (Φ_f) y siguiendo una distribución normal, es posible establecer tres intervalos de confianza para la respuesta de la F.E. basal al ejercicio, a saber :

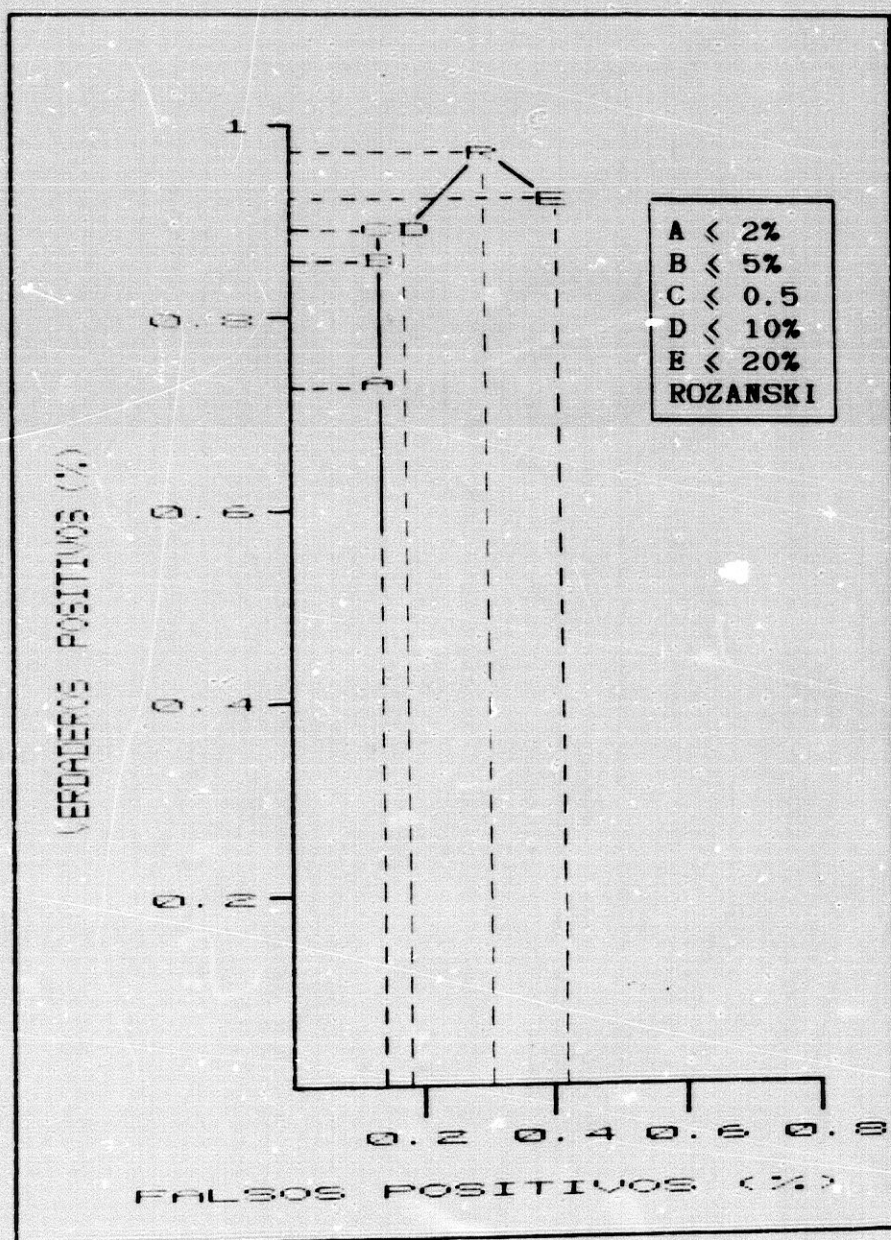
Los valores de sensibilidad y especificidad se recogen en la Tabla 63. La aplicación de la curva R.O.C. (Receiver Operating Curve) (Fig. 49) a estos parámetros demuestra claramente que el procedimiento idóneo para diagnosticar la coronariopatía isquémica consiste en considerar como respuesta normal al ejercicio aquella que implica un incremento de al menos 5 unidades en la F.E. basal. Tal criterio, compartido por numerosos trabajos (129,183,184) confiere al procedimiento radiocisotópico en estudio un envidiable valor diagnóstico (S = 88.63 %; E = 91.6 %).

5. 3. 2. RESPUESTA "ANORMAL" AL EJERCICIO.

La alteración del funcionalismo ventricular izquierdo provocado por el ejercicio en pacientes coronarios se produce tanto en aquellos casos con F.E. normal como cuando ésta presenta valores por debajo de la normalidad (184,194,343). La intensidad de la caída de la F.E. en pacientes con isquemia miocárdica define en cierta manera el concepto de "Reserva funcional ventricular anómala" que supone una respuesta al ejercicio inferior a la que deberíamos considerar como normal (198). Con F.E. basales del 30-40 % existe una gran probabilidad en pacientes coronarios de que el ejercicio no haga disminuir la F.E. y de hecho, cuando ésta disminuye, debemos considerar al paciente como de muy alto riesgo.

En nuestra experiencia, de los 12 casos con F.E. basales inferiores al 40 %, 4 de ellos correspondían a sujetos no coronarios que tal como era de esperar, mostraron incrementos de la FE de más de 5 unidades. De los 8 restantes, pertenecientes a pacientes con enfermedad coronaria de distinta gravedad, tan solo 2 mostraron disminución marcada de este parámetro con el ejercicio mientras que en otros 2 el incremento de la FE fue inferior a 5 unidades y los 4 restantes fueron considerados como falsos negativos (FN). Los 2 pacientes con marcado descenso de la F.E. presentaban una severa afectación de dos vasos y por la clínica, edad y criterios angiográficos, fueron calificados como de muy alto riesgo. En los 4 pacientes con respuesta normal al

FIGURA 49



VALORES INTRINSECOS DE LAS VARIACIONES DE FE CON EL ESFUERZO COMO PROCEDIMIENTO DIAGNOSTICO DE LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA. CURVA R.O.C.

ejercicio a partir de F.E. basales bajas la coronario-
grafía demostró la presencia de lesiones no significati-
vas (> 70 %) a la vez que el "Score de FRIESINGER"
mostraba cierto grado de extensión y severidad de
afectación coronaria (f2, f7, f3, f5).

Los datos de los 5 falsos negativos de nuestro es-
tudio se recogen en la **Tabla 74**. De su análisis podemos
extraer las siguientes datos:

- Cuatro de los 5 pacientes presentaban FE basa-
les bajas. De acuerdo con el concepto de
"reserva funcional ventricular anómala" es
posible el incremento de la FE con el ejercicio
sobre todo cuando la lesión coronaria no es de
carácter grave.
- De estos cuatro casos, tres de ellos, corrobo-
rando lo anterior, tenían afectación de un solo
vaso.
- Uno de los tres pacientes pertenecía al sexo
femenino.
- Otro de los casos no alcanzó la frecuencia
subamxima y coincidió en su carácter de FN
con el ECG.
- El cuarto paciente con FE basal baja y enferme-
dad de 2 vasos no alcanzó la frecuencia submá-
xima.
- El quinto FN, con enfermedad de tres vasos, si
bién no presentaba FE basal baja, era mujer y
no alcanzó la frecuencia cardíaca submáxima.
A este respecto, debemos comentar que de los 8
sujetos del sexo femenino incluidos en el
estudio, dos de ellos han sido considerados
como FN y un tercero como FP.
- De considerar los parámetros radioisotópicos en
su totalidad, evaluando el PFR basal, la FE
basal y las alteraciones de la movilidad regio-
nal con el esfuerzo, los cinco pacientes hubie-
sen perdido el carácter de FN.

TABLA 73

FALSOS POSITIVOS

	PACIENTE NUMERO	
	9	38
EDAD	37	51
SEXO	V	H
ECG. ESFUERZO	-	+
FREC. CARDIAC	SMax	MAx
MOTILIDAD	-	-
FE. REPOSO	46.84%	52.71%
FE. ESFUERZO	49.98%	52.71%
PFR. ESFUERZO	2.68	2.13
CORONA. N VASOS	0	0
"SCORE" DE FRIESINGER	f-0	f-2

TABLA 74

FALSOS NEGATIVOS

	PACIENTE NUMERO				
	21	44	53	32	56
EDAD	66	65	62	52	53
SEXO	V	V	H	V	H
ECG ESFUERZO	+	-	+	+	+
FREC. CARDÍAC	SMax	No SMax	SMax	No SMax	No SMax
MOTILIDAD	Hipok	Akines	Akines	Hipok	Akines
FE. REPOSO	28.16%	15.43%	31.08%	21.93%	52.72%
FE. ESFUERZO	40.89%	49.25%	50.89%	36.14%	60.55%
PFR. ESFUERZO	1.30	0.92	0.87	0.7	1.71
CORONA. N VASOS	1	1	1	2	3
"SCORE" DE FRIESINGER	f-5	f-5	f-3	f-7	f-6

Independientemente de la significativa correlación entre la FE basal y la respuesta al ejercicio ($r = 0.5559$; $p < 0.005$), también existe una clara relación entre la capacidad de performance ventricular en esfuerzo y la extensión y severidad de la enfermedad coronaria cuantificada mediante el el Score de FRIESINGER ($r = 0.6772$) y con el número de vasos comprometidos en la enfermedad isquémica ($r = 0.764$). Este hecho supone que el test radioisotópico tiene una mayor sensibilidad diagnóstica cuanto mayor sea la gravedad de la enfermedad coronaria, planteamiento con el que están de acuerdo la mayoría de los grupos de trabajo.

De manera similar, los valores absolutos de la F.E. en el pico de máximo esfuerzo disminuyen progresivamente de acuerdo con la gravedad de la enfermedad ($r = -0.582$; $p < 0.005$), demostrando que a mayor afectación isquémica corresponde una menor capacidad funcional ventricular de reserva. (Tabla 54 bis) (Figura 36)

5.3.3. VALOR DIAGNOSTICO DE LA MEDIDA RADIOISOTÓPICA DE LA VARIACIONES DE LA F.E. CON EL ESFUERZO EN EL ESTUDIO DEL PACIENTE CORONARIO.

Un análisis exhaustivo de la literatura publicada hasta hoy permite afirmar que la sensibilidad de la V.R.I. en la detección de la enfermedad coronaria oscila entre el 85-95 % mientras que la especificidad lo hace entre el 58-72 %. La baja especificidad queda explicada por el efecto inespecífico que sobre el ventrículo izquierdo produce el ejercicio, ya que patologías de carácter valvular, miocardiopatías de origen no coronario e incluso ciertas lesiones congénitas consiguen respuestas similares a las de la enfermedad coronaria (271,346,377). Las variaciones interautor observadas para los valores de S y E se razonan, entre otros motivos, por la diferencia de criterio utilizado tanto para definir la frontera entre la respuesta normal y patológica, como por los condicionamientos de selección de la muestra estudiada (196,277). En esta línea, la disminución de la fiabilidad del test radioisotópico, apreciada en las últimas publicaciones (361), fundamentalmente en el campo de la especificidad, tienen su explicación en el aumento indiscriminado

de la población examinada y la influencia que preferentemente tienen los procedimientos diagnósticos radioisotópicos de carácter positivo a la hora de determinar la realización o no de la exploración hemodinámica convencional (213,361).

Nuestros resultados (Fig. 50) arrojan una sensibilidad del 88.63 % para las variaciones de la F.E. y del 79.54 % para la prueba de esfuerzo con registro electrocardiográfico. La especificidad para los citados tests es de 91.06 % y 75 % respectivamente.

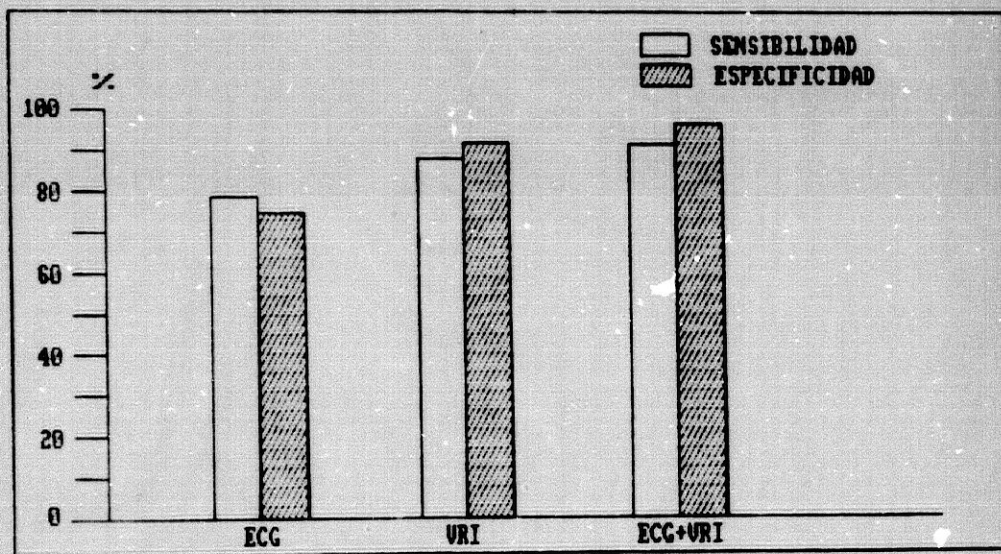
La alta especificidad del VRI encontrada en nuestro trabajo podemos explicarla en base a dos consideraciones. En primer lugar, porque hemos considerado como pacientes no coronarios aquellos que aún a pesar de tener una FE basal baja, respondieron con incrementos superiores a 5 unidades de FE al ejercicio. En segundo lugar, porque el procedimiento de selección de pacientes excluyó a patología cardíaca concomitante de todo tipo. De los dos falsos positivos (Tabla 73). El primer varón, no alcanzó la frecuencia cardíaca submáxima y a pesar de ello la FE aumentó en tres unidades, mientras que el resto de los parámetros isotópicos y electrocardiográficos lo clasificaron dentro de la normalidad. En el segundo, mujer de 51 años, no se pudo objetivar, en coincidencia con los hallazgos de otros autores (183,271) y a pesar de alcanzar la frecuencia máxima, incremento alguno de la FE. En el ECG de esfuerzo aparecieron alteraciones del ST por lo que fue enviada a coronariografía.

Globalmente considerados, los resultados de la V.R.I. son considerablemente superiores en términos de valor diagnóstico a los arrojados por el E.C.G. de esfuerzo. Este hecho, ya clásico en el estudio de la coronariopatía isquémica y demostrado por numerosos autores, se basa en que las alteraciones del segmento ST con el esfuerzo informan de la actividad eléctrica del miocardio que, en parte y sólo en parte, viene condicionada por la perfusión miocárdica, por lo que los hallazgos eléctricos pueden adolecer muchas veces de especificidad.

Los criterios de valoración intrínseca del E.C.G. en la cardiopatía isquémica quedan influidos, en efecto por los siguientes factores:

FIGURA 50

VALOR DIAGNOSTICO INTRINSECO DE LOS TESTS NO INVASIVOS.



A. - SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD. - La sensibilidad del E.C.G. de esfuerzo para detectar la enfermedad arterial coronaria depende en gran medida de la extensión de la enfermedad, como pusieron en evidencia TONKON y cols. (362) al detectar el 42 % de los pacientes con afectación de un solo vaso, el 72 % de dos vasos y el 80 % de tres vasos. Por nuestra parte hemos obtenido resultados similares al observar una correlación significativa ($r = 0.5910$; $p < 0.005$) entre la extensión de la enfermedad y la prueba electrocardiográfica que también mostró una relación significativa con las alteraciones de la movilidad de pared ($r = 0.3914$; $p < 0.005$). (Tablas 54 y 54 bis)

B. - NIVEL DE EJERCICIO - La sensibilidad del electrocardiograma de esfuerzo depende del nivel de frecuencia alcanzada como demuestra el estudio de C.A.S. S. (Coronary Artery Surgery Study). 1.192 pacientes, donde se consiguió elevar la sensibilidad del 75 al 79 % simplemente con excluir los sujetos sin depresión del segmento ST que durante la prueba no alcanzaron un nivel del 85 % de la frecuencia máxima teórica (363). Nuestros resultados confirman esta experiencia, al encontrar una correlación lineal de $r = 0.5037$ ($p < 0.001$) entre el nivel de frecuencia cardíaca y el valor diagnóstico del ECG de esfuerzo. De manera similar el gasto energético expresado en METS y la capacidad del ECG de esfuerzo para discriminar entre pacientes coronarios o no fué altamente significativa ($r = -0.567$; $p < 0.005$).

C. - TRASTORNOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS EN REPOSO
Un gran inconveniente de este procedimiento es evidentemente la incapacidad del mismo para ofrecer información fiable en sujetos con trastornos del E.C.G. en reposo (Bloqueo de Rama Izquierda, síndrome de WPW, etc) (364, 365, 366).

D. - MEDICACIÓN. -

Beta-bloqueantes. El Propanadol mejora las demandas de oxígeno y el flujo arterial coronario al reducir la necesidad de oxígeno, la perfusión sanguínea y la frecuencias cardíaca en reposo y ejercicio. Esta frámaco produce un descenso en la contractilidad miocárdica deteriorando el registro del segmento ST en respuesta al ejercicio en pacientes portadores de una cardiopatía isquémica. (367).

Antagonistas del calcio. Nitritos. El tratamiento con Nitritos de acción larga y antagonistas del Calcio alteran el segmento ST del electrocardiograma en reposo y en consecuencia son causa de falsos positivos y negativos en la valoración de la prueba (368,369).

Otras sustancias. Digitalicos, Quinidina y Procainamida son causa de falsos positivos y negativos por producir alteraciones basales del E.C.G. (370).

Finalmente, la mayoría de los autores, consideran que la inevitable aparición de tests ergométricos con registro eléctrico no valorables constituyen una de las mayores limitaciones del E.C.G. de esfuerzo como método diagnóstico de cardiopatía isquémica. (363,364,365)

5.4. VALOR INTRÍNSECO DE LA MOTILIDAD DE PARED Y PARÁMETROS DIASTÓLICOS EXTRAÍDOS DE LA V.I.R., COMO PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA.

5.4.1 MOTILIDAD DE PARED.

Desde la introducción de las Imágenes Paramétricas, la capacidad de la V.R.I. para estudiar la motilidad segmentaria de la pared ventricular ha aumentado considerablemente (295,296,297) siendo, hoy por hoy, junto con la ecocardiografía, uno de los procedimientos diagnósticos más frecuentemente empleados con este fin.

Construidas mediante la aplicación de la segunda armónica de FOURIER las Imágenes Paramétricas traducen respectivamente, el tiempo en que se produce la telesístole o máxima contracción (IMAGEN DE FASE) y la "cantidad de movimiento" que supone la contracción - dilatación ventricular (IMAGEN DE AMPLITUD) en cada uno de los pixels o celdilla en que podemos dividir la imagen cardíaca.

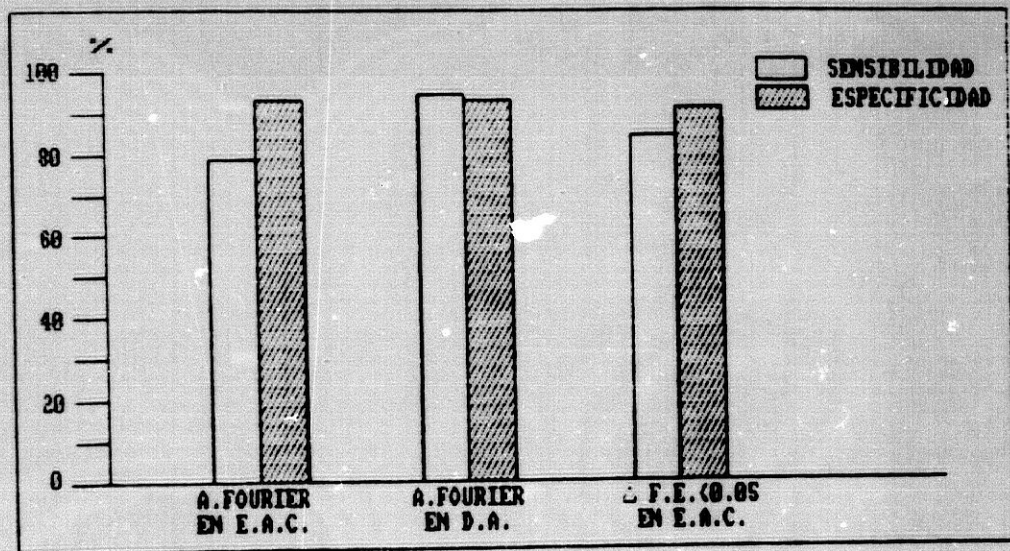
Al evidenciar alteraciones regionales de la contractilidad este tipo de información permite precisar cuál es la arteria afectada. Su sensibilidad diagnóstica

es menor que la de la F.E. y el E.C.G. pero su especificidad es considerablemente mayor, alcanzando casi el 100 %. (Fig. 51) . Nuestros resultados son plenamente coincidentes con el criterio anterior. La baja sensibilidad del parametro (S= 73%) queda justificada, de una parte, por la imposibilidad de obtener mas proyecciones de VRI con el esfuerzo y de otra, por la escasa definición de los bordes que implican adquisiciones de V.R.I. de 2-4 minutos con la consiguiente movilidad del tórax durante el ejercicio. Sin embargo, como el campo de irrigación de la arteria afectada es visible en la proyección habitualmente utilizada con el esfuerzo (OAI- 45), la sensibilidad del parametro aumenta considerablemente (S=92%) (230,231) en lesiones exclusivas de la arteria descendente anterior (DA). En cambio, cuando el territorio irrigado por la arteria afectada escapa al campo de observación de la gammacámara el valor diagnostico en términos de sensibilidad disminuye. En uno y otro caso, sin embargo, la especificidad diagnostica es muy elevada (E=96%) y el análisis del Histograma de Fase, en ciertas condiciones, puede ayudar a completar el estudio (198,214,232,371).

De todas maneras tal como muestra la correlación entre los trastornos de movilidad de pared con los parametros de consumo de oxígeno ($r= 0.3302$), frecuencia cardíaca ($r=-0.443$; $p< 0.005$), clínica ($r=0.589$; $p<0.005$) y extensión de la enfermedad coronaria ($r= 0.589$; $p<0.005$) a mayores defectos de contractilidad regional corresponden niveles de isquemia más graves.

FIGURA 51

CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LAS IMÁGENES PARAMÉTRICAS DE FASE Y AMPLITUD EN LA VALORACIÓN DE LA ENFERMEDAD CORONARIA Y DE LAS LESIONES SELECTIVAS DE LA ARTERIA DESCENDENTE ANTERIOR. COMPARACIÓN CON LOS INCREMENTOS DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN COMO ELEMENTO DIAGNÓSTICO.



5.4.2. PROCEDIMIENTO DE CALCULO DE LA CURVA DE VARIACION VOLUMEN VENTRICULAR DURANTE EL CICLO CARDIACO.

Los métodos empleados habitualmente en el análisis de los 32 puntos discretos que definen la curva experimental Actividad/Tiempo ventricular consisten en el ajuste de los puntos experimentales a una función matemática definida y la extracción posterior de los parámetros de función ventricular. El procedimiento utilizado ofrece la doble posibilidad de corrección de ruido y la interpolación de tiempos entre los datos originales de la curva (205, 209, 210, 271).

El método de Ajuste de FOURIER se obtiene como consecuencia de la aproximación de la curva experimental a sinusoides que tienen la propiedad de ser simétricas en el tiempo respecto a su mínimo (Fig. 52). BACHARACH y cols (372, 372) han demostrado que con el método de FOURIER la porción telesistólica de la curva ajusta adecuadamente la senoide de la función fundamental, mientras que esto no ocurre en la porción diastólica (Figs. 53 y 54). Por esta razón, este método, aunque presenta gran fiabilidad en la determinación de los máximos y mínimos de la primera derivada de la función de ajuste, tiene el inconveniente de que los intervalos de tiempo de la diástole no pueden ser extrapolados. (372-374, 375).

Este inconveniente ha hecho que actualmente la mayoría de los estudios de función diastólica utilicen el método de ajuste por segmentos de la curva experimental a una función polinómica de tercer grado. (205-210). Ahora bien, la utilización de este proceso de ajuste obliga a seleccionar una determinada parte de la curva que habitualmente comprende a la parte central sistólica o diastólica de la misma (que es la que recoge la práctica totalidad de la información sobre contracción y dilatación). De esta manera, el proceso de selección del segmento a ajustar supone una gran variabilidad intra e inter observador. Otro inconveniente de este método es la pérdida de información de la porción de la curva no ajustada que suele ser represen-

FIGURA 52

MÉTODO DE AJUSTE DE FOURIER. APROXIMACIÓN DE LA CURVA EXPERIMENTAL A SINUSOIDES QUE TIENEN LA PROPIEDAD DE SER SIMÉTRICOS EN EL TIEMPO RESPECTO A SU MÍNIMO.

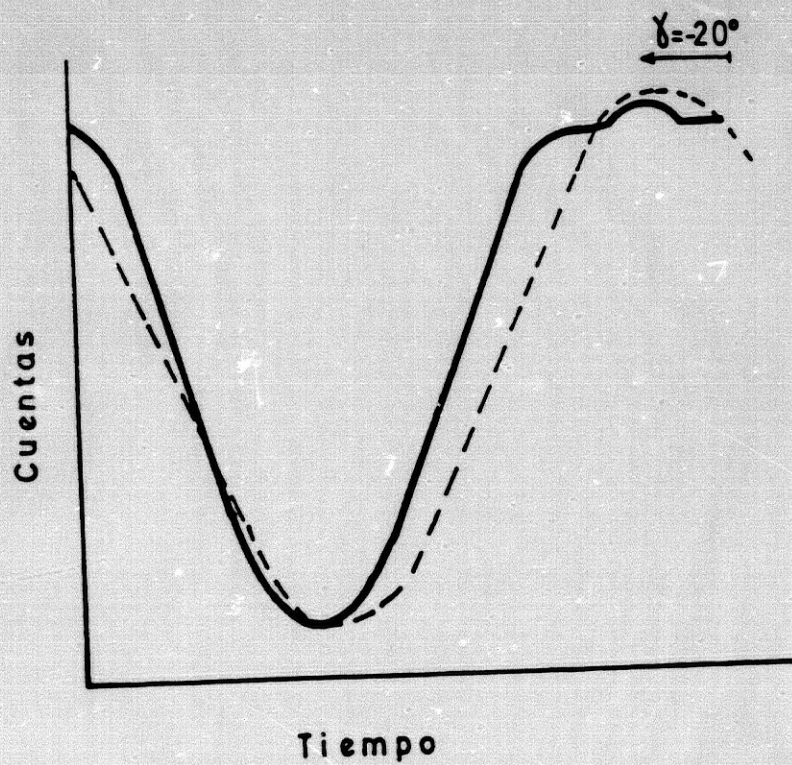


FIGURA 53

AJUSTE DE LA PORCIÓN TELESISTÓLICA DE LA CURVA CON EL SINUSOIDE DE LA FUNCIÓN FUNDAMENTAL EN EL MÉTODO DE FOURIER.

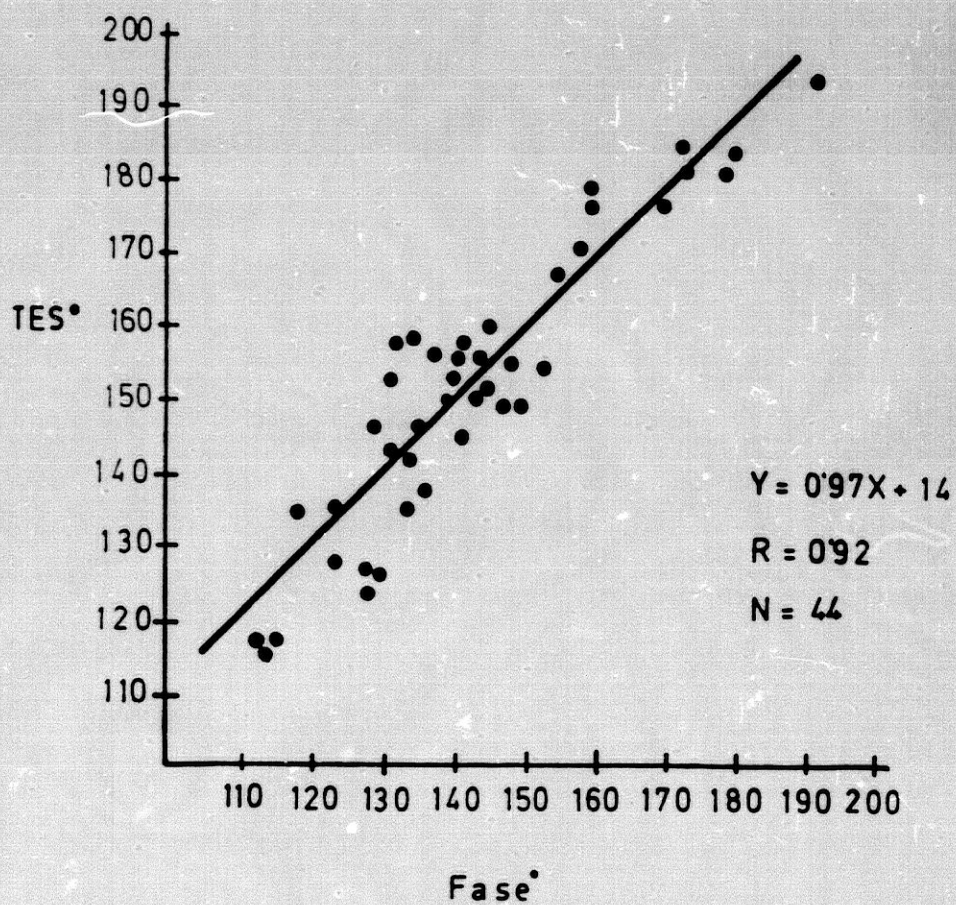
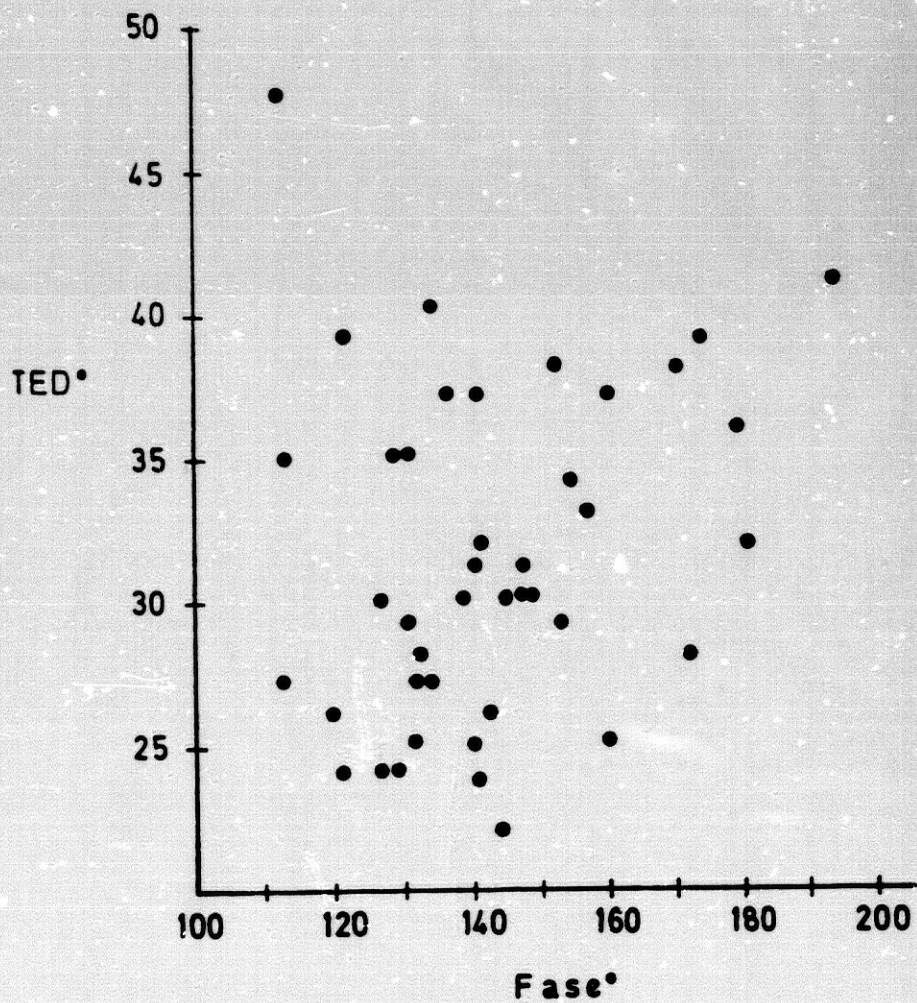


FIGURA 54

AJUSTE DE LA PORCIÓN TELEDIASTÓLICA DE LA CURVA CON EL SINUSOIDE DE LA FUNCIÓN FUNDAMENTAL EN EL MÉTODO DE FOURIER.



tativa de fenómenos tan importantes en el estudio de la coronariopatía isquémica como son la fase de relajación isovolumétrica y diástole activa. (Figura 55)

El procedimiento de cálculo seguido en el presente estudio supone un considerable avance en este sentido, ya que al ajustar la totalidad de los 32 puntos discretos de la curva a una función matemática continua, definida por un polinomio de grado 16, facilita la realización de un método automatizado que reduce al máximo la subjetividad del explorador y ofrece información reproducible y fiable de la dinámica cardíaca en su totalidad, permitiendo a la vez extraer e interpolar los diferentes puntos críticos de la curva (máximos, mínimos, puntos de inflexión...etc.) con un alto grado de precisión y mínimo error.

5.4.3. PICO DE MÁXIMA EYECCIÓN SISTÓLICA (PER) Y TIEMPO DE PER (TPER).

La escasa significación estadística de los parámetros sistólicos encontrados en nuestros resultados (Tabla 54 bis) y el pobre valor diagnóstico que la literatura les concede (198,271), condicionan su exclusión de esta discusión.

5.4.4. PARÁMETROS DIASTÓLICOS.

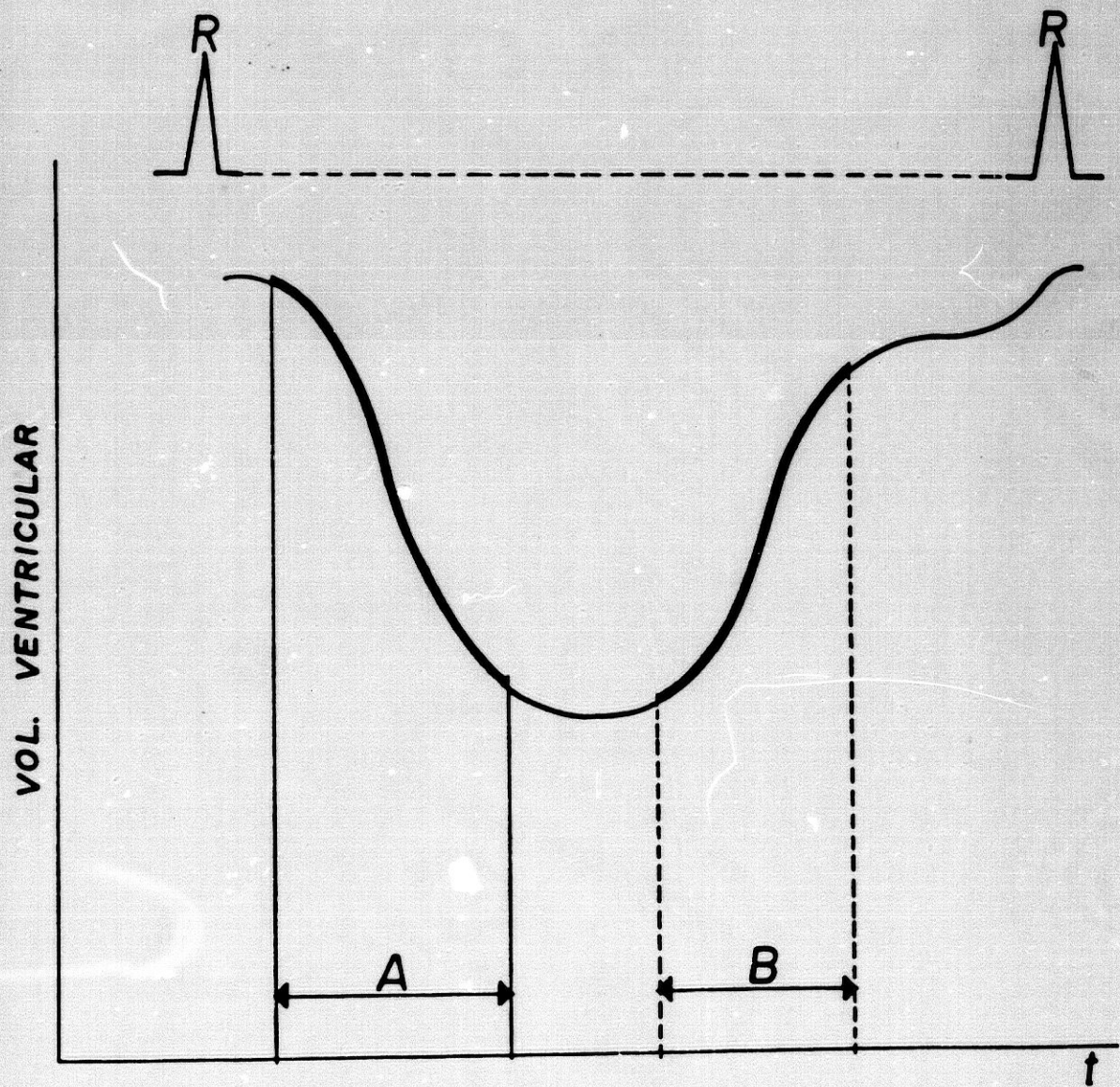
5.4.4.1. PICO DE MÁXIMA REPLECIÓN DIASTÓLICA (PFR) Y DE TIEMPO DE PFR (TPFR).

El PFR, físicamente una aceleración, representa la intensidad con que se repleciona el ventrículo, en otras palabras, la capacidad de distensión activa de la cámara cardíaca que, como sabemos, es el mecanismo que se altera más precozmente ante la presencia de isquemia miocárdica.

En la determinación de los valores normales del PFR basal, además de factores anatómo-fisiológicos, influyen variables tales como la posición del paciente en la realización del estudio y el procedimiento de ajuste

FIGURA 55

AJUSTE DIRECTO DE LA CURVA A UN POLINOMIO DE TERCER GRADO.



MORFOLOGÍA DE LA CURVA VOLUMEN-TIEMPO VENTRICULAR. EL AJUSTE DE ESTA CURVA A UN POLINOMIO DE TERCER GRADO, PERMITE LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE PARÁMETROS DE FUNCIÓN VENTRICULAR, PERO EXISTE PÉRDIDA DE INFORMACIÓN DE LA PORCIÓN DE LA CURVA NO AJUSTADA.

seguido, lo que condiciona una amplia variación en los resultados de los distintos laboratorios (Tabla 75). Por ello es razonable pensar, que cada unidad de Medicina Nuclear debe determinar sus propios valores de normalidad, no obstante la "International Society and Federation of Cardiology" de la O.M.S., ha publicado recientemente que las cifras de normalidad para el PFR deben "problemente" oscilar entre 2 y 2.5 VTD/seg. (379)

En nuestro estudio, los resultados de este parámetro en pacientes normales, son ligeramente inferiores a los descritos por ZARET y cols. (379), (1.65 ± 0.64) aunque sí coinciden con los hallados por otros autores (351). De todas maneras, si prescindimos de los sujetos con coronariografía sin lesiones significativas, FE bajas y "score" de "FRIESINGER" indicativo de un cierto grado de lesión coronaria, nuestras cifras normales de PFR ascienden considerablemente y se acercan a lo patrocinado por la O.M.S. (PFR= 2.14 VTD/seg). Desde otro punto de vista, la oportunidad, al menos a nuestro juicio, del ajuste empleado, así como la correlación obtenida entre el comportamiento del PFR y el nivel de gravedad de la enfermedad coronaria, nos hacen pensar en la justeza de los resultados obtenidos, tal como demuestran la buena correlación encontrada entre el PFR y la FE en reposo ($r=0.5121$; $p<0.001$) de una parte, y el grado de afectación coronaria y los niveles basales de PFR ($r= 0.3200$; $p<0.005$), de otra.

Con el ejercicio la capacidad del PFR para discriminar entre pacientes normales y con coronariopatía, tal como confirman diversos autores (219,223), alcanza un importante valor diagnóstico (correlación entre PFR y afectación coronaria, $r=0.580$; $p<0.005$). aunque siempre menor que el ofrecido por incremento de la fracción de eyección ($r= 0.764$; $p<0.001$).

Este fenómeno puede explicarse por causas que influyen negativamente en el comportamiento "normal" del PFR con el ejercicio. En efecto, sabemos que con la edad disminuye el compliance ventricular, fundamentalmente en su componente diastólico de distensibilidad miocárdica, por lo cual pacientes de mayor edad pueden incrementar el número de falsos positivos. En este sentido, nuestros resultados han demostrado una relación inversa entre la edad y la respuesta del PFR con el ejercicio ($r= -0.365$, $p< 0.005$) que ya había sido constatada por otros autores (380).

También el sexo parece tener una cierta influencia en la respuesta del PFR con el esfuerzo. Determinados autores (198,352) encuentran dependencia entre ambos parámetros y lo explican en el agotamiento más precoz y menor entrenamiento del miocardio femenino. Nosostros, sin embargo, no hemos encontrado significación estadística entre el incremento del PFR y el sexo.

Gran numero de publicaciones coinciden en subrayar la dependencia de la respuesta del PFR al ejercicio del grado de cronotropismo e inotropismo cardíaco (381,382). Nuestros resultados muestran una cierta correlación no del todo significativa entre el nivel de frecuencia alcanzada y el valor de PFR en el pico de máximo esfuerzo, pero la excelente correlación existente entre el PFR y la FE de esfuerzo de una parte y de otra, entre el PFR de esfuerzo y el incremento de la FE, traducen la dependencia de este parámetro del estado ionotrópico cardíaco, demostrando que las condiciones de llenado ventricular influyen sobre el PFR. Así pues, una reducción de los volúmenes telediastólicos afecta a este índice ya que sus valores se normalizan con el VTD. Por otra, parte el nivel de ejercicio influye en las resistencias periféricas, en el tiempo de diástole y en la respuesta adrenérgica condicionando los niveles de máximo llenado. (205,383).

Algunos autores (193,201) han encontrado una mayor capacidad diagnóstica del PFR sobre la FE en la valoración de la enfermedad coronaria. Pero la mayoría de ellos (220,271,351) entre la que nos incluimos nosotros, han demostrado la superioridad de la FE ($r=-0.764$) frente al pico de máxima replección diastólica ($r=-0.4419$).

En resumen, en discrepancia con ciertas publicaciones (220,361) y en concordancia con otros (183,205,384) consideramos el incremento de PFR como un índice de indudable valor diagnóstico en el estudio de la coronariopatía, pero siempre inferior a las variaciones de la FE con el ejercicio, aunque nunca debemos olvidar el carácter complementario de este parámetro, que en el caso de valorarse conjuntamente con la FE consigue mejorar notablemente los resultados de la VRI utilizada con propósito de evaluar la enfermedad isquémica.

TABLA 75

VALORES NORMALES DEL PFR
SEGÚN EL MÉTODO DE AJUSTE

AUTOR	REF.	NUM.	REPOSO	ESFUERZO	MÉTODO
			PFR, (VDF/sg)	PFR, (VDF/sg)	
Miller	221	18	3.04 + 1.06	--	Fourier
Yamagishi	376	15	3.00 + 0.40	--	F. Digital
Bonow	377	28	3.30 + 0.60	--	P. Grado 3
Inouye	378	11	2.63 + 0.39	--	F. Digital
Bacharach	205	11	3.26 + 0.90	8.81 + 2.1	P. Grado 3
Poliner	201	10	2.30 + 0.80	3.20 + 1.1	P. Grado 3
Schoen	351	31	1.80 + 0.60	4.50 + 1.3	P. Grado 3

5.4.4.2. TIEMPO DE PFR (TPFR).

Aunque algunos trabajos conceden al TPFR cierto valor en el campo de la cardiopatía isquémica (205) la mayoría coinciden en la escasa significación de este parámetro (219,222,223,361). La pobre correlación observada entre el TPFR ($r=-0.1392$) y la coronariografía sitúan a este parámetro en un segundo plano que no merece la pena discutir.

5.4.4.3. PERÍODO DE RELAJACIÓN ISOVOLUMÉTRICA (PRI) Y FASE PRECOZ DE LA DIASTOLE ACTIVA (FPDA).

Las anomalías de la relajación isovolumétrica miocárdica y de la fase rápida del llenado diastólico ocupan, en la actualidad un lugar preponderante dentro de las investigaciones sobre las alteraciones del funcionamiento ventricular. (191,207,208).

Mediante angiocardiografía convencional se han descrito alteraciones en las propiedades diastólicas ventriculares en el ángor pectoris espontáneo (218,385,386) o inducido (386), en ciertas valvulopatías (387), en el infarto de miocardio (387,388,389), y en la miocardiopatía hipertrófica (390,391). Utilizando técnicas radioisotópicas, el período de relajación isovolumétrica solo ha sido cuantificado por BETOCCHI en pacientes afectados de miocardiopatía hipertrófica (309). Su especial valor teórico, nos ha llevado a incluirlo en nuestro estudio, tras adecuar un método fiable para su cuantificación que implica el ajuste de la curva experimental a una función continua en la forma explicitada en los ANEXOS I y II.

Del análisis de nuestros resultados se desprende una correlación significativa del PRI, medido en condiciones basales, con el carácter coronario del paciente ($p<0.05$) (Tab. 54 bis), como también entre el PRI y el PFR de reposo ($r=0.346$, $p<0.005$). Pero la exagerada distribución de sus valores tanto basales como de esfuerzo, y la nula, significación de la respuesta de

este índice al ejercicio, lo descalifican, al menos en nuestra experiencia, como parámetro significativo en la valoración de la cardiopatía isquémica.

Tal comportamiento lo atribuimos a la dificultad de medir tiempos tan reducidos (del orden de los 50 msg) sobre curvas que no están libres del "ruido" provocado por el movimiento del paciente con el esfuerzo y/o el fondo circulante. En condiciones de reposo, con adquisiciones de larga duración que garanticen curvas con muy escasa fluctuación estadística, creemos que el PRI no carece de interés, sobre todo en el estudio funcional de enfermedades, que implican una considerable alteración de la relajación, como pueden ser las miocardiopatías hipertroóficas.

5.4.4.4. FASE PRECOZ DE DIÁSTOLE ACTIVA (FPDA).

Tal como ocurre con el TPER y TPER este parámetro no ofrece ningún tipo de significación en el estudio de la enfermedad coronaria.

1.7.5. FRACCIONES DE LLENADO FF 1/3, FF 1/2, FF2/3.

Un procedimiento más simple y sencillo que el PFR para medir el acortamiento ventricular en su fase diastólica es el cálculo de las fracciones de llenado a distintos tiempos del ciclo cardíaco. Como es de esperar su incremento con el esfuerzo se correlaciona significativamente con el PFR ($r=0.3557$ $p<0.05$) y con el incremento de la FE ($r=0.3365$; $P<0.05$) pero su relación con la coronariografía, aunque significativa, es menor que la del PFR por lo cual, al expresar ambos parámetros el mismo fenómeno fisiopatológico, preferimos, al igual que otros autores (392,393) utilizar el PFR con propósito de valorar la enfermedad coronaria.

5.5. EVALUACION DE LA SEVERIDAD Y EXTENSION DE LA ENFERMEDAD CORONARIA. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DISCRIMINATIVO.

El progresivo desarrollo de los métodos radioisotópicos no invasivos en el campo de la cardiopatía isquémica tiene como objetivo fundamental, no sólo detectar la presencia de enfermedad, sino también, y en un aspecto cada día más importante, el grado de extensión y severidad de la misma, es decir, el número de vasos implicados en la isquemia miocárdica. En este sentido, a partir de los trabajos presentados por BORER en 1977 donde se valida la capacidad de las variaciones de la FE con el esfuerzo (180,183) para discriminar entre portadores de coronariopatía y sujetos sanos, la aparición de análisis multivariantes discriminativos de severidad y extensión de la enfermedad coronaria, ha supuesto un importante avance en el campo de la cardiopatía isquémica (270,276,394,395).

Clásicamente, la frecuencia cardíaca máxima alcanzada con el ejercicio ha sido considerada como el parámetro de mayor validez en la discriminación por vasos de la enfermedad coronaria (194,396), pero la mayoría de estos trabajos tan sólo consideraban la clínica y la prueba de esfuerzo con registro del ECG.

GIBSON y cols (397) han podido determinar que de entre todos los parámetros procedentes de la clínica y exploraciones no invasivas (VRI y ECG) la FE y la frecuencia alcanzada durante el pico de máximo esfuerzo son las variables independientes con mayor poder predictivo en cuanto a la severidad de enfermedad coronaria. Esta experiencia ha sido confirmada por diferentes autores como DE PACE (398) y WEINTRAUB (285). (TABLA 76).

La aplicación del análisis discriminante lineal escalonado a nuestra experiencia, realizado mediante la combinación de 35 variables (TABLA 53) obtenidas de la clínica, ECG y VRI en condiciones de esfuerzo-resposo, ha inducido a la identificación del incremento de la FE con el ejercicio como la variable independiente de mayor significación predictiva en la determinación de la severidad de la enfermedad coronaria (F exp. = 91.25; $p < 0.001$) (TABLA 60).

Junto con las variaciones de la FE el uso de otras tres variables significativas: las alteraciones segmentarias de la movilidad de pared, el nivel de frecuencia alcanzada con el esfuerzo, y la clínica (tipo de ágor), nos ha permitido definir una ecuación de regresión múltiple de un alto grado de significación ($F_{exp} = 44.17$; $p < 0.001$) que viene determinada por la expresión:

$$SEVERIDAD = 0.914635 + 0.185654(CLÍNICA) - 0.2986(FCA) + 0.26385(MOTILIDAD) - 0.3995(FE).$$

La aplicación de esta formulación estadística, ha permitido clasificar correctamente en un 88 % de los casos, a los individuos sin lesiones significativas (0 vasos) y en un 66 % a los pacientes con enfermedad de un vaso (E.A.C. leve), mientras que los de 2 y 3 vasos (E.A.C. severa) fueron identificados correctamente en un 83 % (FIG. 56). Por otra parte, la Figura 57 muestra la significativa correlación encontrada entre el "Score de Friesinger" y los resultados predictivos consecutivos a la aplicación a los pacientes de la fórmula de regresión señalada anteriormente.

Tal como expresan estos resultados y en coincidencia con múltiples autores (285,397,398), la capacidad diagnóstica del test radioisotópico estudiado es tanto mayor cuanto más severa es la enfermedad coronaria.

De la 35 variables recogidas en el estudio, el análisis multivariado seleccionó solamente 17 con capacidad predictiva significativa de severidad coronaria (Tabla 55). De entre ellas, tres (edad, factores de riesgo y tipo de ágor) corresponden a los datos clínicos del paciente, y dos de estas, la anamnesis y los factores de riesgo, alcanzaron un alto grado de significación. Para la mayoría de los autores consultados, al contrario de lo expuesto por nosotros, no siempre hay correlación significativa entre el tipo de angina y la severidad de la enfermedad coronaria (87,88). A pesar de ello, consideramos necesario insistir en nuestros resultados que justificamos en la tesis de que cuanto más intenso sea el dolor, más leve sea el esfuerzo que lo desencadena y más progresiva y/o prolongada sea la angina, más extendidas deberán estar las lesiones coronarias y peor será el pronóstico del paciente. Sin

FIGURA 56

ANÁLISIS DISCRIMINANTE MULTIVARIADO. CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DEL NÚMERO DE VASOS AFECTOS.

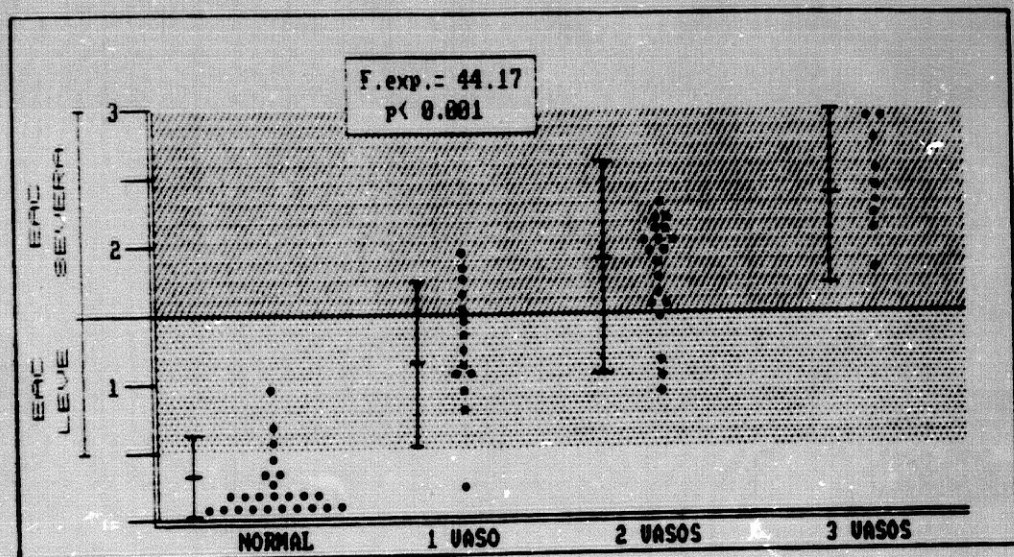
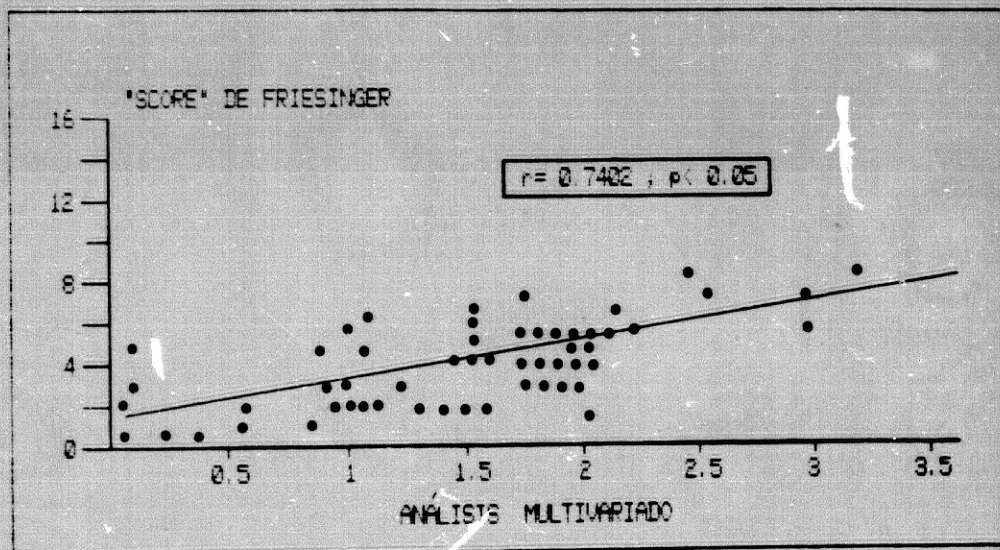


FIGURA 57

CORRELACIÓN ENTRE EL "SCORE" DE FREISINGER Y LOS RESULTADOS PREDICTIVOS DEL ANÁLISIS MULTIVARIADO



embargo, con este razonamiento no queremos excluir que anginas de reciente instauración, incluso de leve intensidad, por razones fisiopatológicas ya explicadas, no puedan asociarse a afección coronaria severa y mal pronóstico.

La ergometría arrojó dos índices sumamente significativos de riesgos: la frecuencia cardíaca alcanzada con el esfuerzo y el consumo energético medido en METS. Por el contrario, el registro electrocardiográfico ofreció un solo parámetro, el "score isquémico" (dolor y/o modificaciones del ST al ejercicio), que curiosamente, aunque en el análisis univariante ocupaba el tercer lugar en una clasificación decreciente en orden a establecer la significación estadística de las diferentes variables ($p < 0.005$; $r = 0.5910$) en el cálculo multivariado desaparece de los cinco primeros lugares. Ello los atribuimos al hecho de que el ECG queda representado por un solo índice en el análisis multivariado, y al medir fenómenos fisiopatológicos diferentes que los estudiados por los tests radioisotópicos de función ventricular representados en el presente estudio estadístico por 11 parámetros, se sitúa en franca desventaja.

Finalmente la VRI aportó 11 variables con capacidad predictiva de las cuales el incremento de la FE con el ejercicio, la motilidad segmentaria y la FE de esfuerzo, ocuparon los primeros lugares en orden a discriminar la severidad de la lesión coronaria.

Creemos, por último, que el trabajo realizado presenta la originalidad de incluir parámetros de función diastólica en el análisis discriminativo multivariante. De todos ellos, los niveles basales de PFR y su respuesta al ejercicio, conjuntamente con las fracciones de llenado (FF 1/3, FF 1/2, FF 2/3) demostraron un importante poder predictivo. Desde otro punto de vista, los valores de la FE, motilidad de pared y frecuencia máxima adquirida han resultado ser coincidentes con los escasos trabajos al respecto que hemos podido encontrar en las revisiones bibliográfica. (298, 397, 398).

TABLA 76

EVALUACIÓN DE LA SEVERIDAD Y EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD
CORONARIA. ANALISIS MULTIVARIANTE DISCRIMINATIVO.

GIBBONS Y COLS. - 1983 - (397)

- *Fracción de eyección en ejercicio.*
- *Frecuencia cardíaca alcanzada.*
- *"Score de isquemia" :*
 - *dolor anginoso.*
 - *modificación del ST.*

DE PACE Y COLS. - 1983 - (398)

- *Fracción de eyección en ejercicio.*
- *Volumen Telesistólico en ejercicio. (VTS).*
- *Volumen Telediastólico en ejercicio. (VTD).*
- *Variaciones de la fracción de eyección. (FE)*

WEINTRAUB Y COLS. - 1986 - (298)

- *Fracción de eyección en ejercicio.*
- *Variación del ST máximo.*
- *Frecuencia cardíaca máxima.*

EXPERIENCIA PERSONAL

- *Variación de la fracción de eyección.*
- *Alteraciones regionales de la motilidad.*
- *Frecuencia cardíaca alcanzada.*
- *Clínica. (Tipo de Ágor).*

5.6. ESTRATEGIA FRENTE AL PACIENTE CORONARIO. ÁRBOL DIAGNÓSTICO DE DECISIONES LÓGICAS.

La aplicación de los estudios predictivos de enfermedad coronaria fundamentados en el análisis probabilístico de BAYES, una vez conocida la probabilidad pre-test y la capacidad diagnóstica intrínseca de los mismos, cuantificada en términos de S y E, permite calcular la probabilidad postest, es decir, la probabilidad de que un paciente determinado pueda o no presentar coronariopatía. (213, 277, 281, 285-294, 337-401).

Las Tablas 65, 66, 67, 68, 69 y 70 y la Figura 58 recoge la frecuencia de probabilidad post-test en función de la edad, sexo y cuadro clínico de los pacientes con una S= 88.63% y una E= 91.66% para las variaciones de la FE con el esfuerzo y una S= 79.54% y E=75% para las alteraciones electrocardiográficas con el ejercicio. El análisis de los datos de observación permite clasificar a los pacientes en:

5.6.1. Alta probabilidad pre-test de enfermedad coronaria (> 75 %)

Tanto el test radioisotópico como el ECG de esfuerzo poseen, cada uno por separado, un importante poder predictivo con un resultado positivo, para determinar el carácter coronario del paciente. Así por ejemplo, un sujeto con probabilidad pre-test elevada (varón, 57 años y ángor mixto) que ofrezca una respuesta positiva a los tests no invasivos tiene una probabilidad post-test de coronariopatía muy elevada (ECG= 91.27%; VRI: 97.2%). En este caso la combinación de métodos aporta poco (ECG + VRI = 98.6%). El problema surge cuando el test es negativo, situación en la que nos se puede excluir la presencia de enfermedad coronaria (ECG=47.2% VRI=28.95%; ECG + VRI =22.97%). En este caso es preciso combinar, para optimizar la predicción, en dos o más procedimientos de estudio.

5.6.2. Probabilidad pre-test intermedia alta (60-75%)

En este grupo la VRI aventaja considerablemente al electrocardiograma de esfuerzo en la predicción de enfermedad. Nuestros resultados coincidentes con los publicados por los más importantes grupos de trabajo implicados en el tema indican, por ejemplo, que una mujer de 63 años con ángor de reposo y por tanto con una probabilidad pre-test del 64.2%, tenga una probabilidad post-test de 95.0% si presenta una VRI positiva. Esta probabilidad se reduce al 85.13% con ECG y asciende al 97.57% si se utilizan ambas pruebas combinadas. Por el contrario, un resultado negativo del procedimiento radioisotópico determina una probabilidad de coronariopatía del 18.24% frente al 32.93% del ECG y al 14% si se combinan ambos procedimientos.

5.6.3. Probabilidad pre-test intermedia baja (35-60%)

Considerando que para obtener una prevalencia post-test aceptable es necesario alcanzar porcentajes de al menos el 90% en estos enfermos, coincidiendo con la gran mayoría de autores proponemos la utilización combinada de VRI y ECG. Así, en un varón de 46 años con ángor de reposo (Probabilidad pre-test = 42.4 %), la disminución de la FE con el ejercicio eleva la probabilidad post-test al 88.5% mientras que las modificaciones del ST ofrecen una probabilidad del 70.10%. El desarrollo en conjunto de ambos procedimientos conduce a valores de probabilidad post-test del orden de eleva al 94.16%

5.6.4. Probabilidad pre-test baja (15-35%)

Este grupo está compuesto fundamentalmente por pacientes con dolor torácico no sugerente de enfermedad coronaria y/o sujetos asintomáticos de elevada edad o con factores de riesgo muy marcados. Tal como demuestra DANS prevalencias post-test inferiores al 10 % tras obtener un resultado negativo en el estudio no invasivo deben sugerir comportamiento expectante y la adopción de medidas conservadoras. Por el contrario en el caso de un test positivo es necesario recurrir a la combinación de diferentes métodos de estudio e incluso realizar una coronariografía. Así, por ejemplo, en una mujer de 42

años con ángor de reposo (probabilidad pre-test 30%), la obtención de un VRI negativo supone una probabilidad post-test de 5.04%. Si la VRI es positiva la probabilidad post-test es del 82% frente al 57.6% del ECG y del 90.30% tras la utilización de ambos estudios (supuesto el carácter positivo de los mismos).

5.6.5. Probabilidad pre-test muy baja (< 15%)

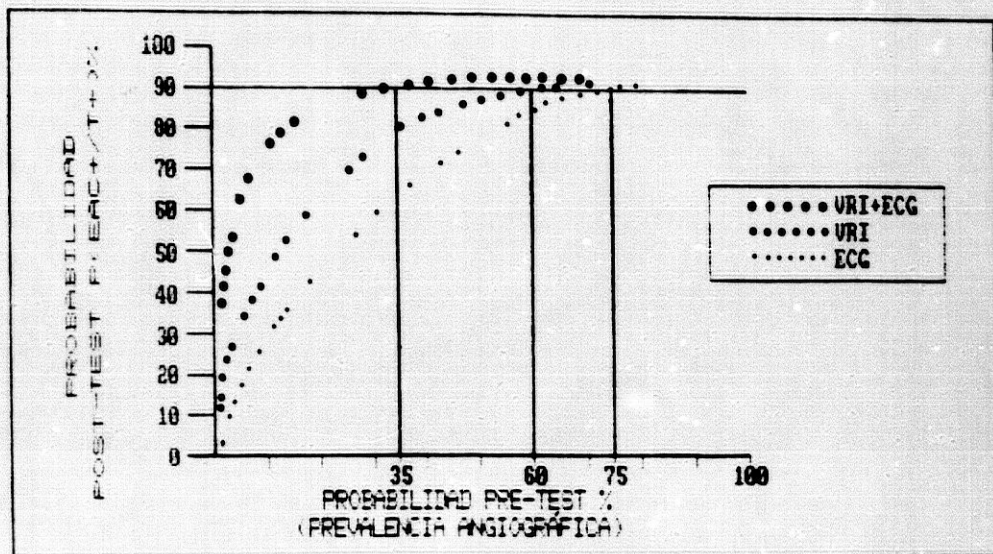
El hallazgo casual o intencionado de signos indirectos o directos de enfermedad coronaria en un paciente asintomático deben orientar la investigación de una posible enfermedad isquémica aunque siempre bajo un prisma conservador y poco agresivo. La realización de estudios no invasivos puede cumplir por ello, un importante papel en orden al pronóstico y seguimiento de los pacientes.

En este tipo de enfermos, aún resultados positivos de los tests no implican necesariamente la presencia de enfermedad coronaria. De esta manera en un varón de 35 años, sin clínica de ángor (probabilidad pre-test = 3.9%) el resultado positivo de un VRI supone una probabilidad post-test de coronariopatía del orden del 30 % y del 11.4% y 47.18% para el ECG y VRI + ECG respectivamente.

El análisis de las consideraciones anteriores nos ha permitido construir el árbol de decisiones lógicas referido en la **FIGURA 58**. Este diagrama de flujo basado en nuestros resultados está abierto a futuras modificaciones en virtud de la aplicación de otros procedimientos diagnósticos no invasivos (Estudios de perfusión miocárdica con Isonitrilos marcados con 99-Tc, por ejemplo). Como es lógico, el objetivo no es establecer una pauta estática e inmodificable de actuación, sino por el contrario discutir sobre datos propios contrastados por la aportación de otros autores, cuál debe ser la conducta más apropiada en la valoración de la angina de pecho, teniendo en cuenta, no sólo el carácter estrictamente objetivo del diagnóstico, sino también las consideraciones individuales del paciente y el coste económico derivado de nuestra posición.

FIGURA 58

APLICACION DEL TEOREMA DE BAYES. ANALISIS PROBABILISTICO PARA TESTS POSITIVOS.



APLICACION DEL TEOREMA DE BAYES. ANALISIS PROBABILISTICO PARA TESTS NEGATIVOS.

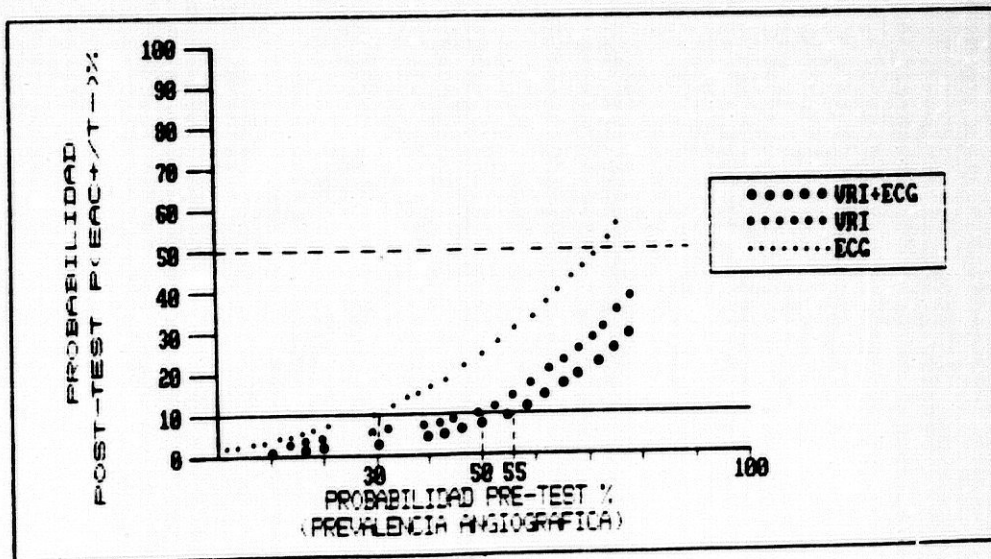
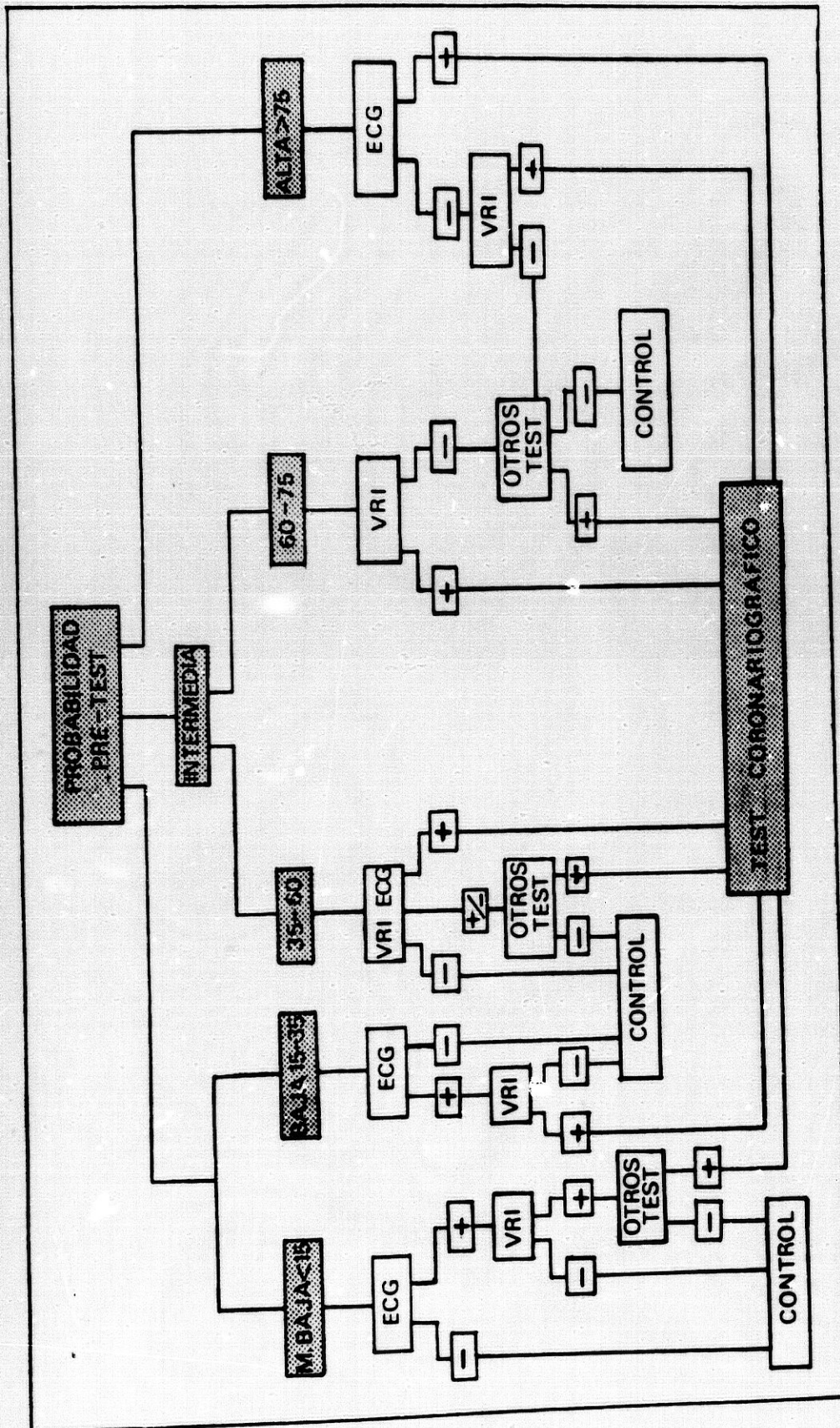


FIGURA 59



ESTRATEGIA FRENTE AL PACIENTE CORONARIO.
ARBOL DIAGNOSTICO DE DECISIONES LOGICAS.

CONCLUSIONES

6. - CONCLUSIONES

El analisis y discusion de los resultados obtenidos en el curso del presente trabajo de investigacion autorizan, a nuestro juicio, la formulacion de las siguientes conclusiones:

A. - DETERMINACION DE LA PREVALENCIA ANGIOGRAFICA DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA EN NUESTRO MARCO GEOGRAFICO.

- 1.- Los hallazgos descritos en estudios internacionales se cumplen en nuestro medio,
- 2.- En lineas generales y como corresponde a los habitos alimenticios y de vida de nuestra poblacion, los valores absolutos de prevalencia de cardiopatia isquemica son inferiores a las series pertenecientes a paises con mayor nivel socioeconomico.
- 3.- La prevalencia de enfermedad coronaria en nuestro medio es significativamente mayor en varones que en hembras.
- 4.- Existe un aumento paralelo entre la edad y el riesgo de padecer coronariopatia
- 5.- La frecuencia de pacientes con afectacion de un vaso (48.9 %) es superior a la de 2 y 3 vasos (26.7 %, 24.3 % respectivamente)

B. - LA PRUEBA DE ESFUERZO CON REGISTRO ELECTROCARDIOGRAFICO Y LA VENTRICULOGRAFIA ISOTOPICA EN "EQUILIBRIO" EN EL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA.

- 6.- El procedimiento idoneo para diagnosticar la coronariopatia mediante Ventriculografia radioisotopica consiste en considerar como normal al ejercicio aquella que implica un incremento de al menos 5 unidades en la Fraccion de eyeccion basal.
- 7.- Tal criterio confiere al procedimiento radiosotopico en estudio un envidiable valor diagnostico (S= 88.6%; E=91.6%)

- 8.- La Prueba de Esfuerzo con registro electrocardiografico es un util metodo diagnostico de la enfermedad coronaria, permitiendo ademas una valoracion de la capacidad funcional del sujeto.
- 9.- La Ventriculografia Isotopica mejora los resultados del Test de esfuerzo aportando ademas informacion complementaria de parametros de funcion ventricular.
- 10.- Las Imagenes Parametricas de Fase y Amplitud, evidencian alteraciones regionales de la motilidad cardiaca y en consecuencia precisar cual es la arteria afectada. Su Sensibilidad diagnostica es menor que la de la F.E. y el E.C.G. de esfuerzo, pero su especificidad es considerablemente mayor, alcanzando casi el 100 %.

C.- PROCEDIMIENTO DE CALCULO PARA EL AJUSTE DE LA CURVA EXPERIMENTAL ACTIVIDAD/TIEMPO VENTRICULAR A UNA CURVA TEORICA DEFINIDA POR UNA FUNCION POLINOMIAL DE GRADO 16. PARAMETROS DIASTOLICOS,

- 11.- El procedimiento de calculo concebido en el presente estudio para el ajuste de la curva experimental actividad/tiempo ventricular a una curva teorica definida por una funcion polinomial de grado 16 ha resultado ser un metodo preciso para el analisis y estudio de los diferentes puntos criticos de la curva. en efecto el metodo de trabajo descrito:
 - a) Corrige los errores de procedimientos previos en la estimacion de parametros de Funcion Ventricular.
 - b) Permite definir un proceso de tratamiento automatizado, que reduce al maximo la subjetividad del explorador
 - c) Suministra informacion reproducible y fiable de la dinamica cardiaca y en consecuencia de la funcion diastolica.

12.- Los niveles basales del Pico de Maxima replecion diastolica y su respuesta al ejercicio suponen un indice de indudable valor diagnostico en el estudio de la coronariopatia, pero siempre inferior a las variaciones de la F.E. con el ejercicio.

D.- EVALUACION DE LA SEVERIDAD Y EXTENSION DE LA ENFERMEDAD CORONARIA. ANALISIS MULTIVARIANTE.

13.- La respuesta de la Fraccion de Eyeccion al ejercicio es la variable independiente de mayor significacion predictiva en la determinacion de la severidad de la enfermedad coronaria.

14.- Junto con las variaciones de la F.E. el uso de otras tres variables significativas las alteraciones segmentarias de la movilidad de pared, el nivel de frecuencia alcanzada con el esfuerzo y la clinica, permiten clasificar correctamente en un 66% de los casos a los individuos con enfermedad de 1 vaso y en un 83 % a los de 2 y 3 vasos (E.A.C. severa)

15.- El test Radioisotopico y la Prueba de esfuerzo con registro del ECG. tienen una mayor sensibilidad cuanto mayor sea la gravedad de la enfermedad coronaria.

E.- ESTRATEGIA FRENTE AL PACIENTE CORONARIO. ARBOL DIAGNOSTICO DE DECISIONES LOGICAS.

16.- El metodo de diagnostico mas certero en cuanto a la capacidad para detectar o descartar cardiopatia isquemica, que actualmente se dispone, es la angiografia coronaria, pero va a presentar severos inconvenientes derivados de su invasibilidad, siendo recomendable reservar su indicacion a sujetos con alta probabilidad post-test de enfermedad coronaria, tras la aplicacion de metodos no invasivos.

17.- La anamnesis correcta es de importancia esencial y ha de ser paso obligado, antes de llegar a cualquier conclusion diagnostica.

18.- En ciertos casos (probabilidad pre-test alta) los resultados de la Prueba de Esfuerzo con registro electrocardiografico pueden ser determinantes o al menos de gran ayuda para el diagnostico de coronariopatia, pero si sus valores no son significativos (probabilidad post-test < 90%) o queremos incrementar la fiabilidad del estudio previo a la coronariografia deben realizarse metodos radioisotopicos cuyo valor diagnostico intrinseco supera al del test de esfuerzo electrocardiografico.

D. CONCLUSION FINAL.

19.- Supuesta disponible la instrumentacion necesaria, la Ventriculografia Radioisotopica en "equilibrio" en condiciones de esfuerzo y reposo y la Prueba de Esfuerzo con registro electrocardiografico suponen en definitiva una ayuda inestimable en el diagnostico, valoracion y seguimiento de la enfermedad coronaria.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- REY CALERO, J.: Epidemiologia y Salud de la Comunidad. 1. ed., Madrid. Ed. Karpos, S.A., 1982; 595.
- 2.- Weekly Epidemiological Record, 1987; 62: 233-236.
- 3.- TOMAS ABADAL, L.: Factores de riesgo e incidencia de nuevos casos en el estudio prospectivo de la cardiopatía isquémica de Manresa. *Rev. Esp. Cardiol.*, 1976; 29: 127-135.
- 4.- BALAGUER VINTRO, I.: Epidemiologia de la cardiopatía isquémica. En: *Saez de la Calzada, C.; Zarco Gutierrez, P.*; eds. *Cardiopatía Isquémica*. Barcelona. DOYMA ediciones. 1985; 32-52.
- 5.- Frecuencia de la cardiopatía isquémica en España. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. 1978. INE. Madrid. 1982.
- 6.- Boletín epidemiológico (Junta de Andalucía), 1987; 2: 4.
- 7.- Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard KRIEF: Estudio Sociológico de la cardiopatía isquémica en España. Barcelona. Química Farmacéutica Bayer. 1985; 84.
- 8.- O.M.S.: Prevención de la cardiopatía coronaria. Serie Informes técnicos. 1982; 678: 62.
- 9.- ROSENMAN, RH., BRAND, RJ., JENKINS, CD., et al: Coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study. Final follow-up experience of 8,5 years. *Jama*, 1975; 233: 872-877.
- 10.- KANNEL, WB., MCGEE, D., GORDON, T.: A general cardiovascular risk profile: the framingham study. *Am. J. Cardiol.*, 1976; 38: 46-51.
- 11.- COTTON, SG., NIXON, JM., CARPENTER, RG, et al: Factors discriminating men with coronary heart disease from healthy controls. *Brit. Heart. J.*, 1972; 458-464.
- 12.- KANNEL, WB.: Risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease. In: *Cohn, PF.*, ed. *Diagnosis and therapy of coronary artery disease*. Boston: Little Brown and Co., 1979; 11-35.

- 13.- MULCAHY, R., HICKEY, N., MAURER, B.: Coronary heart disease in women. Study of risk factors in 100 patients less than 60 years of age. *Circulation*, 1967; 36: 577-586.
- 14.- HAMBY, RI.: In: *Clinical-Anatomical correlates in coronary artery disease*. Mount kisco, New York: Futura Publishing Co, 1979; 227-229.
- 15.- JENKINS, CD., ROSENMAN, RH., ZYZANSKI, SJ.: Cigarette smoking. Its relationship to coronary heart disease and related risk factors in the Western Collaborative Group Study. *Circulation*, 1968; 38: 1140-1155.
- 16.- DICK, TBS., STONE, MC.: Prevalence of three cardinal risk factors in a random sample of men and in patients with ischaemic heart disease. *Brit. Heart. J.*, 1973; 35: 381-385.
- 17.- FOLTS, JD., BONEBRAKE, FC.: The effects of cigarette smoke and nicotine on platelet thrombus formation in stenosed dog coronary arteries: Inhibition with Phentolamine. *Circulation*, 1982; 65: 465-470.
- 18.- LEVINE, PH.: An acute effect of cigarette smoking on platelet function: A possible link between smoking and arterial thrombosis. *Circulation*, 1973; 48: 619-623.
- 19.- WILHELMSSEN, L., VEDEL, H., TIBBLIN, G.: Multivariate analysis of risk factors for coronary heart disease. *Circulation*, 1973; 48: 950-958.
- 20.- GORDON, T., KANNEL, WB., MCGEE, D., et al: Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking. A report from the Framingham study. *Lancet*, 1974; 2: 1345-1348.
- 21.- FREDRICKSON, DS., LEVY, RI., LESS, RS.: Fat transport in lipoproteins. An integrated approach to mechanisms and disorders. *N. Engl. J. Med.*, 1967; 276: 34-44, 94-103, 148-153, 215-225, 273-281.
- 22.- FREDRICKSON, DS.: It's time to be practical. *Circulation*, 1975; 51: 209-211.
- 23.- GORDON, T., CASTELLI, WP., HJORTLAND, MC., et al: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham study. *Am. J. Med.*, 1977; 62: 707-714.

- 24.- CASTELLI, WP., DOYLE, JT., GORDON, T., et al: HDL Cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation*, 1977; 55: 767-772.
- 25.- BARR, DP., RUSS, RM., EDER, HA.: Protein-lipid relationship in human plasma II. In atherosclerosis and related conditions. *Am. J. Med.*, 1951; 11: 480-487.
- 26.- HAMBY, RI., SHERMAN, L., METHA, J., et al: Reappraisal of the role of the diabetic state in coronary artery disease. *Chest*, 1976; 70: 251-257.
- 27.- KANNEL, WB., MCGGE, DL.: Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham study. *Circulation*, 1979; 59: 8-13.
- 28.- GORDON, T., CASTELLI, WP., HJORTLAND, MC., et al: Diabetes, blood lipids, and the role of obesity in coronary heart disease risk for women. The Framingham study. *Ann. Intern. Med.*, 1977; 87: 393-397.
- 29.- KEYS, A., ARAVANIS, C., BLACKBURN, H., et al: Coronary heart disease: Overweight and obesity as risk factors. *Ann. Intern. Med.*, 1972; 77: 15-27.
- 30.- FROELICHER, VF., OBERMAN, A.: Analysis of epidemiologic studies of physical inactivity as risk factor for coronary artery disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1972; 15: 41-67.
- 31.- PAFFENBARGER, JR.: Lifestyle patterns as a defense against coronary heart disease. In Santamore WP, Bove AA, eds. Coronary artery disease (Etiology, Hemodynamic consequences, Drug therapy, Clinical implications). Baltimore-Munich: Urban-Schwarzenberg, 1982; 263-274.
- 32.- FRIEDMAN, M.: Type A behavior and ischemic heart disease. In: Rapaport E, ed. Current controversies in cardiovascular disease. Philadelphia-London-Toronto: WB Saunders Co., 1980; 69-75.
- 33.- ROSEMAN, RH., BRAND, RJ., SHOLTZ, PI., et al: Multivariate prediction of coronary heart disease during 8,5 year follow-up in the Western Collaborative Group Study. *Am. J. Cardiol.*, 1976; 37: 903-910.
- 34.- BLUMENTHAL, JA., WILLIAMS, RB., KONG, Y., et al: Type A behavior pattern and coronary atherosclerosis. *Circulation*, 1978; 58: 624-639.

- 35.- GORDON, T., KAMEL, WB., HJORTLAND, MC., et al: Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann. Intern. Med.*, 1978; 89: 157-161.
- 36.- SLONE, D., SHAPIRO, S., ROSENBERG, L. et al: Relation of cigarette smoking to myocardial infarction in young women. *N. Engl. J. Med.*, 1978; 298: 1273-1276.
- 37.- KANNEL, WB.: Cardiovascular hazards of oral contraceptive use. *Jama*, 1977; 237: 2530-2531.
- 38.- HOFFMAN, JIF.: Determinants and predictors of transmural myocardial perfusion. *Circulation*, 1978; 58: 381-388.
- 39.- CARROL, RJ., FALSETTI, HL.: Retrograde coronary artery flow in aortic valve disease. *Circulation*, 1976 54: 494-499.
- 40.- FALSETTI, HL., VERMANI, MS.: Total plastic and regional myocardial blood flow in aortic stenosis. *Am. Heart J.*, 1979; 98: 331.
- 41.- BRAUNWALD, E.: Control of myocardial oxygen consumption. *Am. J. Cardiol.*, 1971; 27: 461-472.
- 42.- WEBER, KI., JANEKI, JS.: The metabolic demand and oxygen supply of the heart. Physiological and clinical considerations. *Am. J. Cardiol.*, 1979; 44: 722-725.
- 43.- GORLIN, K.: Regulation of coronary blood flow. *Br. Heart J.*, 1971; 33: 10-17.
- 44.- RUBIO, R., BERNE, RM.: Regulation of coronary blood flow. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1975; 18: 105-114.
- 45.- GOULD, KL., LIPSCOMB, K., HAMILTON, GW.: Physiological coronary stenosis. *Am. J. Cardiol.*, 1974; 33: 87-92.
- 46.- PITT, A., FRISINGER, GC., ROSS, RS.: Measurement of blood flow in the right and left coronary beds in the humans and dogs using 133 Xenon technique. *Cardiovasc. Res.*, 1969; 3: 100-108.
- 47.- KLOCKE, IJ.: Coronary blood flow in man. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1976; 19: 117-124.

- 48.- KIRK, ES., DONVEY, JM., DONVEY, HF.: The determinants of non uniform distribution of coronary blood flow. In: Maseri A. ed. Myocardial blood flow in man. Turin Minerva Medica, 1972.
- 49.- BRAZIER, J., COOPER, N., BUKBERG, G.: The adequacy of subendocardial oxygen delivery: The interaction of determinants of flow, arterial oxygen contents and myocardial oxygen needs. *Circulation*, 1974; 49: 968-977.
- 50.- GALLAGHER, KP., FALTS, JC.: Subendocardial vasodilator reserva in the presence of critical coronary stenosis in dogs. *Am. J. Cardiol.*, 1980; 46: 67-73.
- 51.- GREGS, E., ECKSTEIN, RV.: Measurements of intramyocardial pressure. *Am. J. Physiol.*, 1941: 132: 781-788.
- 52.- HEBERDEN, W.: Some account of a disorder of the breast. Medical Transactions. *Royal College of Physicians*, 1772; 2: 59-63.
- 53.- KEEFER, CS., RESNICK, WH.: Angina pectoris: A syndrome caused by anoxia of the myocardium. *Arch. Intern. Med.*, 1928; 41: 767-773.
- 54.- HOOD, P.: Diseases of the heart and circulation. 2 Ed. London. Eyre and Spottiswoods, 1956.
- 55.- WORLD HEALTH STATISTICS: Report W.H.O., 1970; 23: 1-10.
- 56.- BROWN, BG.: Coronary vasospasm. Observations linking the clinical spectrum of ischemic heart disease to the dynamic pathology of coronary atherosclerosis. *Arch. Intern. Med.*, 1981; 141: 716-720.
- 57.- EPSTEIN, SE., TALBOT, TL.: Dynamic coronary tone in precipitation, exacerbation and relief of angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, 1981; 48: 797-801.
- 58.- SCHAPER, W., LEVI, P., FLANENG, W., et al: Myocardial steal produced by coronary vasodilatation in chronic coronary artery occlusion. *Basic. Res. Cardiol.*, 1978; 68: 3-9.
- 59.- BECKER, LC.: Conditions for vasodilator-induced coronary steal in experimental myocardial ischemia. *Circulation*, 1978; 57: 1103-1108.

- 60.- BRAUNWALD, E., KLONER, RA.: The stunned myocardium prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*, 1982; 66: 1146-1149.
- 61.- GEFT, IL., FISHBEIN, MC., NINOMIYA, K., et al: Intermittent brief periods of ischemia have a cumulative effect and may cause myocardial necrosis. *Circulation*, 1982; 66: 1150-1153.
- 62.- BROWN, B.G.: Coronary vasospasm: Observations linking the clinical spectrum of ischaemic heart disease to the dynamic pathology of coronary atherosclerosis. *Arch. Intern. Med.*, 1981; 141: 716-722.
- 63.- EPSTEIN, S.E. and TALBOT, T.L.: Dynamic coronary tone in precipitation, exacerbation and relief of angina pectoris. *Am. J. Med.*, 1981; 48: 797-803.
- 64.- MASERI, A.: Active and quiescent phases in coronary disease: Role of varied and changing susceptibility to dynamic obstructions. *Circulation*, 1981; 63: 11-13
- 65.- MASERI, A., , CHIERCHIA, S.: A new rationale for the clinical approach to the patient with angina pectoris. *Am. J. Med.*, 1981; 71: 639-644.
- 66.- MASERI, A.: The Changing face of angina pectoris: Practical implications. *Lancet*, 1983; 2: 746-749.
- 67.- PRINZMETAL, M., KARMANER, R., MERLIS, R., et al: Angina pectoris. Preliminary report. *Am. J. Cardiol.*, 1959; 27: 375-388.
- 68.- CHENG, TO., BASHOURT, P., KELSER, GA., et al: Variant angina of Prinzmetal normal coronary arteriograms. A variant of the variant. *Circulation*, 1973; 47: 476-485.
- 69.- CRISTIAN, N., BOTLI, R.: Prinzmetal s variant angina petoris with prolonged electrocardiographic changes in the absence of obstructive coronary disease. *Am. J. Med. Scr.*, 1972; 263: 225-232.
- 70.- SHUBROKS, SJ.: Variant angina: More variants of the variants. *Am. J. Cardiol.*, 1979; 43: 1245-1247.
- 71.- DEMANFY, MA., TAMBE, A., ZIMMERMAR, HA.: Coronary arterial spasm. *Dis. Chest.*, 1968; 53: 714-721.

- 72.- DHURANDAR, RM., NATT, DL., SILVER, MD., et al: Prinzmetal's variant form of angina with arteriographic evidence of coronary arterial spasm. *Am. J. Cardiol.*, 1972; 30: 902-905.
- 73.- OLIVA, PR., POTTS, PE., PLUSS, RG.: Coronary arterial spasm in Prinzmetal angina. Documentation by coronary arteriography. *N. Engl. J. Med.*, 1973; 288: 745-750.
- 74.- HART, WJ., SILVERMAN, ME., KING, SB.: Variant angina pectoris caused by coronary artery spasm. *Am. J. Med.*, 1974; 56: 269-274.
- 75.- MACALPIN, RM., KATTUSN, AA., ALVARO, AB.: Angina pectoris at rest perseveration of exercise capacity: Prinzmetal's variant angina. *Circulation*, 1973; 47: 946-953.
- 76.- YASUE, H., TOROYAMA, M., SHIMAMOTO, M., et al: Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina. *Circulation*, 1974; 50: 534-535.
- 77.- MASERI, A., SEVER, S., DE NIS, M., et al: "Variant" angina: one aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.*: 1975; 42: 1019-1035.
- 78.- FELDMAN, RL., WHITTLE, JL., MARX, JD., et al: Regional coronary hemodynamic responses to cold stimulation in patients without variant angina. *Am. J. Cardiol.*, 1982; 49: 665-673.
- 79.- YASUE, H., TUYAMA, M., KATO, H., et al: Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm: documentation by coronary arteriography. *Am. Heart J.*, 1976; 91: 148-155.
- 80.- ALEGRIA, E., BARBA J., ARRIETA, JA., et al: Espasmo espontaneo completo de la arteria coronaria descendente anterior en el curso de una reaccion anafilactica. *Rev. Esp. Cardiol.*, 1982; 35: 369-372.
- 81.- GINSBURG, R., BRISTOV, MR., KANTROWITZ, E., et al: Histamine provocation of clinical coronary artery spasms: implications concerning pathogenesis of variant angina pectoris. *Am. Heart J.*, 1981; 102: 810-813.

- 82.- FURCHGOTT, RF.: Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ. Res.*, 1983; 53: 557-573.
- 83.- VANHOUTTE, PM., DE MEY, J.: Control of the vascular smooth muscle function by the endothelial cells. *Gen. Pharmacol*, 1983; 14: 39-41.
- 84.- VANHOUTTE, PM., RINETE, TJ.: Role of the endothelium in the control of vascular smooth muscle function. *J. Physiol. (Paris)*, 1983; 78: 681-686.
- 85.- HEUPLER, FA.: Provocative testing for coronary artery spasm: risk, method, rationale. *Am. J. Cardiol.*, 1980; 46: 335-338.
- 86.- MASERI, A., PAROLI, O., SEVERI, S., et al: Transient transmural reduction of myocardial blood flow demonstrated by Thallium-201 scintigraphy as a cause of variant angina. *Circulation*, 1976; 54: 280-288.
- 87.- ZARCO, P.: Angina de pecho. En: *Cardiopatía Isquémica*. Saenz de la Calzada C., Zarco, P., (eds.). F. D. Doyma Barcelona, 1985; 116-144.
- 88.- DELCAN, JL., GARCIA DORANDO, AD.: Espasmo coronario en la cardiopatía isquémica. En: *Cardiopatía isquémica*. Saenz de la Calzada C., Zarco, P. (eds.). Ed. Doyma Barcelona, 1985; 145-172.
- 89.- REIMER, KA., LOVE, JE., RASMUSSEN, MM., et al: The wavefront phenomenon of ischemic cell death. I. Myocardial infarct size vs duration of coronary artery occlusion in dogs. *Circulation*, 1977; 56: 786-789.
- 90.- JENNINGS, RB., REIMER, KA.: Biology of experimental, acute myocardial ischemia and infarction. In: *Enzymes in cardiology, diagnosis and research*. Hearse, DJ., De Leirus, J. (eds.) John Wiley and Sons, Chichester, 1979; 50-51.
- 91.- GORLIN, R.: Pathophysiology of cardiac pain. *Circulation*, 1965; 32: 138-145.
- 92.- MALLIANI, A., LOMBARDI, F.: Consideration of the fundamental mechanism eliciting cardiac pain. *Am. Heart J.*, 1982; 103: 575-579.

- 93.- **Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemia heart disease.** Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology. WHO Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. *Circulation*, 1979; 59: 607-609.
- 94.- **Grupo de trabajo de la angina de pecho.** Santillana del Mar, 22, 23 y 24 de abril de 1982.
- 95.- **SAMPERE, JM., CABRERA, JA., TORRDEDIA, J.:** Experiencia clinica con III-In-Antimiosina en la deteccion de la necrosis miocardica. XXI Congreso Nacional de la S.E.C. (Bilbao 1988). *Rev. Esp. Cardiol.* (Supl I), 1988; 41: 48.
- 96.- **COHN, PF.:** Asymptomatic coronary artery disease: Pathophysiology, diagnosis, management. *Mod. Concepts. Cardiovas. Dis.*, 1981; 50: 55-60.
- 97.- **COHN, PF., BROWN, EJ., COHN, JK.:** Detection and management of coronary artery disease in the asymptomatic population. *Am. Heart J.*, 1984; 108: 1064-1067
- 98.- **DEANFIELD, JE., MASERI, A., SELWYN, AP., et al:** Myocardial ischemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet*, 1983; 2: 753-758.
- 99.- **NADEMANEE, K., INTARACHOT, V., SINGH, PH., et al:** Characteristic and clinical significance of silent myocardial ischemia in unstable angina. *Am. J. Cardiol.*, 1986; 58: 26B-33B.
- 100.- **COHN, PF.:** Indications for treatment of silent myocardial ischemia. International symposium: Modern concepts in the treatment of ischemic heart disease. Comunicacion personal. Munich RFA Nov. 1986.
- 101.- **DROSTE, C., ROSKAMM, R.:** Experimental pain measurements in patients with asymptomatic myocardial ischemia. *JACC*, 1983; 1: 940-945.
- 102.- **AMSTERDAM, EA., MARTSCHINSKE, R., LASLETT, JL., et al:** Symptomatic and silent myocardial ischemia during exercise testing in coronary artery disease. *Am J. Cardiol.*, 1986; 58: 43B-46B.
- 103.- **COHN, PF.:** Silent myocardial ischemia in patients with a defective anginal warning system. *Am. J. Cardiol.* 1980; 45: 697-702.

- 104.- SELWIN, AP., SHEA, M., DEAFIELD, JE., et al: Character of transient ischemia in angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, 1986; 58: 21-25 .
- 105.- CUMMING, GR. : Current levels of fitness. *Can. Med. Assoc. J.*, 1967; 96: 868-871.
- 106.- ANDERSEN, KL. and HERMANSEN, L.: Aerobic work capacity in middle-aged Norwegian men. *J. Appl. Physiol.*, 1965; 20: 432-435.
- 107.- ELLESTAD, MH.: Cardiovascular response to exercise, in: Ellestad, MH. "Stress Testing". Philadelphia: FA Davis company, 1980; 9.
- 108.- FRAGRAEUS, L. , LINNARSON, D.: Autonomic origin of heart rate fluctuations at the onset of muscular exercise. *J. Appl. Physiol.*, 1976; 40: 679-682.
- 109.- SCHWARTZS, PJ. , STONE, HL.: Effects of unilateral stellectomy upon cardiac performance during exercise in dogs. *Circ. Res.*, 1979; 44: 637-639.
- 110.- STARLING, EH.: Linacre on the law of the heart. (1915). London, Longmans, Green and Co. Ltd, 1918.
- 111.- BULLARD, RV.: Fisiologia del Ejercicio, En: Selkurt, EE. "Fisiologia". 2 Ed. Buenos Aires: El Ateneo, 1976, 615.
- 112.- TORMO ALFONSO, V., VEIASCO RAMI, JA.: Diagnostico electrocardiografico de la insuficiencia coronaria: Pruebas de Esfuerzo, En : Martin Jadraque, L.: "Cardiopatía Isquemica". Barcelona: Normal, 1981.
- 113.- BATES, DV.: Commentary on cardiorespiratory determinants of cardiovascular fitness. *Can. Med. Assoc. J.* 1976; 96: 704-706.
- 114.- HIXON, RC., BOMZE, HA. , HOELOSZY, JV.: Linear increase in aerobic power induced by a strenuous program of endurance exercise. *J. Appl. Physiol.*, 1977; 42: 372-374.
- 115.- HIXON, RC., DETRY, JM. , BRUCE, RA.. Effects of physical training on exertional ST segment depression in coronary heart disease. *Circulation*, 1971; 44: 399-402.

- 116.- **FRANK, CW.:** Physical inactivity as a lethal factor in myocardial infarction among men. *Circulation*, 1966; 34: 1022-1023.
- 117.- **SKINNER, JS.:** Effects of a six month program of endurance exercise on work tolerance, serum lipids and balisto cardiograms of fifteen middle-aged men. In: *Physical Activity and the Heart*. Charles C. Thomas. Springfield: Karvoneu MS, 1967.
- 118.- **BRAUNWAL, E.:** Control of myocardial oxygen consumption. *Am. J. Cardiol.*, 1971; 27: 461-464.
- 119.- **CANNON, PJ., WEISS, MB., SCIACCA, RR.:** Myocardial blood flow in coronary artery disease: studies at rest and during stress with inert gas washout techniques. *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 1977; 22: 95-99.
- 120.- **GUYTON, AC.:** Circulacion Coronaria y Cardiopatia Isquemica, En: *Guyton, AC. "Tratado de Fisiologia Medica"*. 5 Ed. Madrid: Interamericana, 1977; 319.
- 121.- **BRAUNWALD, E., SOBEL, BE.:** Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: *Braunwald, E. Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1980.
- 122.- **The Committee on Exercise of American Heart Association:** "Exercise Testing and Training of Apparently Healthy Individuals: A Handbook for Physicians". Dallas: *American Heart Association*, 1972.
- 123.- **GOLDHAMMER, S., SCHERF, G.:** Elektrokardiographische Untersuchungen bei kranker mit Angina Pectoris ("Ambulatorischer Typus"). *Zschr. Klin. Med.*, 1983; 122: 134-137.
- 124.- **MASTER, AM., JAFFE, HL.:** Electrocardiographic changes after exercise in angina pectoris. *J. Mount Sinai Hosp.* 1941; 7: 629-633.
- 125.- **MASTER, AM.:** Two-Step exercise electrocardiogram: Test for coronary insufficiency. *Ann. Intern. Med.*, 1950; 32: 842-844.
- 126.- **NAGLE, FS., BALKE, B., NAUGHTON, JP.:** Gradational Step test for assessing work capacity. *J. Appl. Physiol.*, 1965; 20: 745-748.

- 127.- FOX, SM., NAUGHTON, JP., HASKELL, WL.: Physical activity and the preventive of coronary heart disease. *Ann. Clin. Res.*, 1971; 3: 404-406.
- 128.- HAESSLY, JC., MESSIN, R., DEGREE, S., et al: Comparative response to isometric (static) and dynamic exercise tests in coronary disease. *Am. J. Cardiol.*, 1974; 33: 791-795.
- 129.- BODENHEIMER, M.M., BANKA, V.S., FOOSHEE, C.M., et al: Detection of coronary heart disease using radionuclide determined ejection fraction regional at rest and during handgrip exercise. Correlation with coronary arteriography. *Circulation*, 1978; 58: 640-647.
- 130.- BODENHEIMER, M.M., BANKA, V.S., AGARVAL, J.B., et al: Relative value of isotonic and isometric exercise radionuclide angiography to detect coronary heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1983; 1: 790-796.
- 131.- KAUL, S., MOCHT, H.S., HOPKINS, J., et al: Superiority of supine bicycle over isometric handgrip exercise in the assessment of ischemic heart disease: An evaluation of left ventricular ejection fraction response using radionuclide angiography. *Clin. Cardiol.*, 1984; 7: 547-563.
- 132.- GILES, R., MARX, P., COMMERFORD, P., et al: Rapid sequential changes in left ventricular function during cold pressor and isometric handgrip: Relationship to blood pressure and mechanistic implications. *Am. J. Cardiol.*, 1982; 49: 1002-1009.
- 133.- JONES, R.J., LAHIRI, A., CASHMAN, P.M.M., et al: Left ventricular function during isometric handgrip and cold stress in normal subjects. *Br. Heart J.*, 1986; 5: 246-252.
- 134.- SAGIV, M., HANSON, D., BRIOZZ, M., et al: Left ventricular responses to upright isometric handgrip and deadlift in men with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 1985; 55: 1298-1302.
- 135.- DAS, S.K., BRADY, T.J., TRHALL, J.H., et al: Cardiac function in patients with myocarditis. *J. Nucl. Med.* 1980; 21: 689-674.

- 136.- WAINGWRIGHT, R.J., ROPER, D.A., CUENTI, J.A., et al: Cold pressor testing in detection of coronary heart disease and cardiomyopathy using ^{99m}Tc gated blood pool imaging. *Lancet*, 1979; 1: 320-327.
- 137.- BRUCE, RA., HORNSTEN, TP.: Exercise testing in evaluation of patients with ischemic heart disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1969; 11: 3171-3173.
- 138.- SHEFFIELD, LT.: Exercise Stress Testing. Chapter 8, PP253 In Braunwald E. "Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine". Philadelphia: WB Saunder Company, 1980.
- 139.- BOSKIS, B.: Indicaciones de la Prueba Ergometrica Graduada (P.E.G.), En Boskis B., Lerman J., Perosio AMA., Scatini MC. "Manual de Ergometria y Rehabilitacion en Cardiologia". Buenos Aires: ECTA, 1976.
- 140.- ROCHIMIS, P., BLACKBURN, H.: Exercise test: A survey of procedures, safety and litigation experience in approximately 170,000 tests. *JAMA*, 1971; 217: 1061-1064.
- 141.- STUART, RJ., ELLESTAD, MH.: National survey of exercise stress testing facilities. *Chest*, 1980; 77: 94-99.
- 142.- SCHERER, D. and KALTENBACH, M.: Frequency of life threatening complications associated with stress testing. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1979; 104: 1161-1164.
- 143.- BOSKIS, B.: Contraindicaciones y riesgos, En: Boskis B., Lerman J., Perosio AMA., Scatini MC. "Manual de Ergometria y Rehabilitacion en Cardiologia". Buenos Aires: ECTA, 1976.
- 144.- Seccion de Cardiopatia Isquemica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiologia: Las Pruebas de esfuerzo en Cardiologia. *Rev. Esp. Cardiol.*, 1985; 38:
- 145.- ELLESTAD, MH.: Indications for stress Testing, In: Ellestad MH. "Stress Testing". Philadelphia: FA Davis Company, 1980; 97.
- 146.- CORNELL, WP., BRAUNWALD, E., MORROW, AG.: Precordial scanning: Preliminary report of a simplified method for the detection of left-to right circulatory shunts. *Med. Ann. Dc.*, 1960; 29: 67-71.

- 147.- BENDER, MA., BLAU, M.: The evaluation of renal and cardiac dynamic with the autofluoroscope. *J. Nucl. Med.*, 1963; 4: 186-189.
- 148.- BROCHER, C.A., OKADA, R.D., POHOST, G.M.: Current status of radionuclide imaging in valvular heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 1980; 46-48.
- 149.- COTTDIENER, J.S., BORRR, J.S., BACHARACH, S.L., et al: Left ventricular function in mitral valve prolapse: Assessment with radionuclide cineangiography. *Am. J. Cardiol.*, 1981; 47: 7-12.
- 150.- MORRIS, K.G., DALMORL, ST., CALIF, RM., et al: Valor de la ventriculografia isotopica para la prediccion de accidentes cardiacos especificos despues de un Infarto Agudo de Miocardio. *Am. J. Cardiol.*, 1981; 55: 318-324.
- 151.- STEWART, GN.: Researches on the circulation time and the influences wich affect it. IV. The out put of the heart. *J. Physiol.*, 1898; 22: 159-163.
- 152.- BACHARACH, S.L., GREEN, M.V., BORER, J.S., et al: Instrumentation and data processing in cardiovascular medicine. *Sem. Nucl. Med.*, 1979; 9: 257-281.
- 153.- BORER, J.S., BACHARACH, D.L., GREEN, M.V., et al: Radionuclide ventriculography in the clinical assessment of patients with coronary heart diseases. In *Cardiovascular Nuclear Medicine*, Ed. Righett, A; Donath, A. S. KARGER, Basel, 1982.
- 154.- BORER, J.S., BACHARACH, S.L., GREEN, M.V., et al a Left ventricular function ar rest and during exercise after aortic value replacement in patients with aortic regurgitacion. *Am. J. Cardiol.*, 1979; 44: 1297-1305.
- 155.- SCHWAIGER, M., RATIB, O., HENZE, E., et al: Left ventricular stroke volume determinations from radionuclide ventriculograms: The effects of photon attenuation. *Radiology*, 1984; 153: 235-240.
- 156.- KAVE, S., BOUCHER, C.A., OKADA, R.D., et al: Sources of variability in the radionuclide angiographic assessment of ejection fraction: A comparison of first pas and gated equilibrium techniques. *Am. J. Cardiol.*, 1984; 53: 823-828.

- 157.- MADAH1, J., BERMAN, D.S., DALE, T., et al: A new technique for assessing right ventricular ejection fraction using rapid multiple-gated scintigraphy. *Circulation*, 1980; 6: 581-589.
- 158.- STRAUSS, HN., ZARET, BL., HURLEY, PJ., et al: A Scint photographic method for measuring left ventricular ejection in man without cardiac catheterization. *Am. J. Cardiol.*, 1971; 28: 575-581.
- 159.- BERMAN, D.S., MADDAHI, J., GARCIA, E.V., et al: Assessment of left and right ventricular function with multiple gated equilibrium cardiac blood pool scintigraphy. *Clinical Nucl. Cardiol.*, 1982.
- 160.- BELL, G.B., SPAD, B.W., SCHEIBE, P.O.: Cyclically gated cardiac studies with R-R interval-dependent window with nuclear cardiology: Selected computer aspects. Symposium proceedings sponsored by the computer council of the Society of Nuclear Medicine. Atlanta, 1978.
- 161.- HAMILTON, G.V., WILLIAMS, D.L., GOULD, K.L.: Selection of appropriate frame rates for radionuclide angiography. *J. Nucl. Med.*, 1976; 17: 566-570.
- 162.- ECKELMAN, W.C., RICHARDS, P., HAUSER, W., et al: Technetium labeled red blood cell. *J. Nucl. Med.*, 1971; 12: 22-25.
- 163.- KORUBIN, V., MAISEY, M.N., MC INTYRE, P.A.: Evaluation of technetium-labeled red cells for determination of red cell volume in man. *J. Nucl. Med.* 1972; 13: 760-763.
- 164.- ISKANDRIAN, A.S.: *Nuclear Cardiac Imagings: Principles and applications.* Davis Co. Philadelphia. 1987.
- 165.- COOPER, J.F., WAGNER, H.W.: Preparation and control of ^{113m}In radiopharmaceuticals. Radiopharmaceuticals from generator-produced radionuclids. International Atomic Energy Agency, Vienna, 1981.
- 166.- STEIGMAN, J., WILLIAMS, H.P., SOLOMAN, N.A.: The importance of the protein sulphhydryl group in HSA labeling with technetium-99m. *J. Nucl. Med.*, 1975; 16: 573-577.
- 167.- BERLIN, N.I.: Red-cell labeling agents. Andrews, G. A. et al, eds. Radioactive pharmaceuticals. United States Atomic Energy Commission, 1960.

- 168.- ROLLINSON, C.L.: Problems of chromium reactions. Andrews G.A., et al. eds. Radioactive pharmaceuticals United States Atomic Energy Commission Conference, 1966.
- 169.- THRALL, J.H., FREITAS, J.E., SWANSON, D., et al: Clinical comparison of cardiac blood pool cells labelled in vivo and with technetium 99m human serum albumin. *J. Nucl. Med.*, 1978; 19: 796-799.
- 170.- PAVEL, D.G., ZIMMER, AM., PATHRSON, VN.: In vivo labeling of red blood cell with 99m Tc. A new approach to blood pool visualization. *J. Nucl. Med.*, 1978; 18: 305-307.
- 171.- CALLAHAN, RJ., FROELICH, JW., MC KUSICV, KA., et al: A modified method for the in vivo labeling of red blood cells with Tc-99m. Concise communication. *J. Nucl. Med.*, 1982; 23-315.
- 172.- WILLIAMS, AM., DEEGAND, T.,: 99mTc-labeled serum albumin in cardiac out put and blood volume studies. *Thorax*, 1971; 26: 460-462
- 173.- SAMPERE, J.J.M., MARTIN-NAVAJAS, J.A., RUIZ GA. CIA, J., et al: Valoracion de la Cardiopatía Isquemica por la Ventriculografía Isotópica de Equilibrio en "Esfuerzo-Reposo". XIII Congreso Nacional S.E.M.N. Murcia, 1987; 227-261.
- 174.- WALTON, S. ELL.: *Cardiología Nuclear P.S.*" Grass. Ed Barcelona. 1986.
- 175.- BUROW, R.D., STRAUSS, H.W., SINGLETON, R., et al: Analysis of left ventricular function from multiple gated acquisition (MUGA) cardiac blood pool imaging: comparison to contrast angiography. *Circulation*, 1977; 56: 1024-1030.
- 176.- HAMILTON, G.W., WILLIAMS, D.L., CALDWELL, J.L.: Frame rate requirements for recording time-activity curves by radionuclide angiography. *Nuclear Cardiology: Selected Computer aspects*. J.A. Sorenson, Ed. New York Society of Nuclear Medicine, 1978.
- 177.- STRAUSS, H.W., ZARET, B.L., HURLEY, P.J.: A scintigraphic method for measuring left ventricular ejection fraction in man without cardiac catheterization. *Am J. Cardiol.*, 1975; 28: 575-583

- 178.- BERGER, H.J., REDUTO, L.A., JOHNSTONE, D.E., et al: Global and regional left ventricular response to bicycle exercise in coronary artery disease: Assessment by quantitative radionuclide angiocardiology. *Am. J. Med.*, 1979; 66: 13-19.
- 179.- ASHBURN, W.L.: Radionuclide imaging techniques in the evaluation of heart disease, n: Zonevaich S. (ed.). *Noninvasive Methods in Cardiology*, Springfield, I.I., Charles C. Thomas, 1974; 446.
- 180.- BORER, J.S., BACHARACH, S.L., GREEN, M.U., et al: Real-Time radionuclide cineangiography in the noninvasive evaluation of global and regional left ventricular function at rest and during exercise in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 1977; 296: 839-847.
- 181.- GREEN, M.V., BACHARACH, S.L., DOUGLAS, M.A., et al: The measurement of left ventricular function and the detection of wall motion abnormalities with high temporal resolution E.C.G. gated scintigraphic angiocardiology. *IEEE Trans. Nucl. Ser.*, 1976; 23: 1257-1263.
- 182.- BRYNJOLL, I., KELBAEK, H., MUNK, O., et al: Right and left ventricular ejection fraction and left ventricular volume changes at rest and during exercise in normal subjects. *Eur. Heart J.*, 1984; 5: 756-761.
- 183.- BORER, J.S., KENT, K.M., BACHARACH, S.L., et al: Sensivity, Specificity and Predictive Accuracy of Radio-nuclide cineangiography during exercise in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 1981; 60: 572-580.
- 184.- CLEMENTS, I.P., ZINSMEISTER, A.R., GIBBONS, R.J., et al: Ventriculografia radioisotopicaa de esfuerzo para la evaluacion de la arteriopatía coronaria. *Am. Heart J.*, 1986; 112: 582-588.
- 185.- BERMAN, DS., MADARI, J., GARCIA, EV., et al: Assesment of left and Right ventricular Function with multiple Gated Equilibrium Cardiac Blood Pool Scintigraphy. *Clinical Nucl. Cardiol.* 1982; 6:120-127.
- 186.- GORIS, M., DASPIL, S.G., MC LAUSHLIN, P.: Interpolative background subtraction. *J. Nucl. Med.*, 1976; 17: 744-752.

- 187.- ROBB, JS., ROBB, R.C.: The normal heart: Anatomy and physiology of the structural units. *Am. Heart J.*, 1942; 23: 455-461.
- 188.- STREETER, DD., SPONITZ, HM., PATEL, DJ., et al: Fibre orientation in canine left ventricular during and systole. *Circ. Res.*, 1969; 24: 339-347.
- 189.- RANKIN, JS.: The chamber dynamics of the intact left ventricle, In J. Baan, AC. Arntzenius, El. Yellin, (eds.): *Cardiac Dynamics*. The Hague: Martinus Nijhoff, 1980; 95-106.
- 190.- WEBER, KT., JANICKI, JS., HUNTER, WC., et al: The contractile behavior of the heart and its functional coupling to the circulation. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1982; 24: 375-400.
- 191.- BRUTSAERT, DL., HOUSMAN, PR., GOETHALS, MA.: Dual control of relaxation. Its role in the ventricular function in the mammalian heart. *Circ. Res.*, 1980; 47: 637-652.
- 192.- DEHMER, G.J., FIRTH, B.J., NICOD, P.D., et al: Alterations in left ventricular-volumes and ejection fraction during atrial pacing in patients with coronary artery disease. *Am. Heart J.*, 1983; 106: 114-123.
- 193.- FILIBERT, A.N., BIANCO, J.A., BAKER, S.P., et al: Ejection fraction and heart rate correlative with diastolic peak filling rate at rest and during exercise. *Chest*, 1985; 88: 107-113.
- 194.- GIBBSONS, R.H., LEE, J.L., COBB, F.R., et al: Ejection fraction response to exercise in patients with chest pain and normal coronary arteriograms. *Circulation*, 1981; 64: 952-959.
- 195.- GIBBSONS, R.H., LEE, J.L., PRYOR, D., et al: The use of radionuclide angiography in the diagnostic of coronary artery disease A logistic regression analysis *Circulation*, 1983; 68: 740-746.
- 196.- HIGGINBOTHAM, M.B., COLEMA, R.E., JONES, R.H., et al: Mechanism and significance of a decrease in ejection fraction during exercise in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction at rest. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1984; 3: 88-97.

- 197.- ROZANSKI, A., DIAMOND, G.A., FACC, M.D., et al: A Format for Integrating the Interpretation of Exercise Ejection Fraction and Wall Motion and Its Application in Identifying Equivocal Responses. *J.A.C.C.*, 1985; 5: 238-248.
- 198.- JONES, J.R., MCEWAN, P., NEWMAN, G., et al: The accuracy of diagnosis of coronary artery disease by radionuclide measurements of left ventricular function during rest and exercise. *Circulation*, 1981; 64: 586-593.
- 199.- POLINER, L.R., DEHMER, G.J., LEWIS, S.E., et al: Left ventricular performance in normal subjects: A comparison of the responses to exercise in the upright and supine positions. *Circulation*, 1980; 62: 528-534.
- 200.- MEIZLISH, J.L., BERGER, H.J., ZARET, B.L.: Exercise nuclear imaging for the evaluation of coronary artery disease. *Cardiovasc. Clin.*, 1985; 15: 105-123.
- 201.- MANN, T., BRODIE, B.R., GROSSMAN, N., et al: Effect of angina on the left ventricular diastolic pressure volume relationship. *Circulation*, 1977; 5: 761-766.
- 202.- POLINER, L.R., FARBER, S.H., GLAESSES, D.H., et al: Alteration of diastolic filling rate during exercise radionuclide angiography: A highly sensitive technique for detection of coronary artery disease. *Circulation*, 1984; 70: 942-950.
- 203.- RANKIN, J.S., ARENTZEN, CE., RING, WS., et al: The diastolic mechanical properties of the intact left ventricle. *Fed. Proc.*, 1980; 39: 141-147.
- 204.- ALDERMAN, EL., GLANTZ, SA.: Acute hemodynamic interventions shift the diastolic pressure-volume curve in man. *Circulation*, 1976; 54: 662-671.
- 205.- BACHARACH, S.L., GREEN, M.V., BORER, J.S., et al: Left ventricular peak ejection rate, filling rate and ejection fraction: frame rate requirements at rest and exercise. *J. Nucl. Med.*, 1979; 20: 189-196.
- 206.- LANIADO, S., YELLIN, EL.: Simultaneous recording of mitral valve echogram and transmitral flow, in Kalmanson D. (ed.): *The Mitral Valve. A Pluridisciplinary Approach*. Acton, Massachusetts: Publishing Sciences Group, 1976; 156-172.

- 207.- SALISBURG, PPF., CROSS, CE., RIEBEN, PA.: Influence of coronary artery pressure on myocardial elasticity. *Circ. Res.*, 1980; 7: 794-800.
- 208.- RUTTLEY, MS., ADAMS, DF., COHN, PF., et al: Shape and volume changes during "isovolumetric relaxation" in normal and asynergic ventricles. *Circulation*, 1974; 50: 306-316.
- 209.- ORMEROD, O.J.M., BARBER, R.W., WRAIGHT, E.P., et al: The accuracy of functional parameters extracted from ventricular time-activity curves by Fourier curve fitting: A stimulation study. *Nucl. Med. Commun.*, 1986; 7: 91-103.
- 210.- HAMILTON, G.W., WILLIAMS, O.L., COLDWELL, J.H.: Frame rate requirements for recording time activity curves by radionuclide angiocardiology. Nuclear cardiology. Selected computer aspects. Computer co-mail. Atlanta, 1978.
- 211.- CANDELL RIERA, J., ORTEGA ALCALDE, D., CASTELL-CO-NESA J.: Ventriculografia Isotopica I. Fraccion de Eyeccion ventricular global y segmentaria. *Med. Clin. (Barc.)*, 1985; 85: 154-160.
- 212.- ORTEGA ALCALDE, D., CANDELL RIERA, J., PAVIA SEGURA, J.: Ventriculografia Isotopica II. Imagenes parametricas o funcionales. Analisis de Fourier. *Med. Clin (Barc.)*, 1985; 85: 373-379.
- 213.- ISAKANCHIAN, AS., HAKKI, AT., SCHWARTZ, J.S., et al: Pronostic implications of rest and exercise radionuclide ventriculography in patients with anspected or proven coronary heart disease. *Int. J. Cardiol.*, 1984; 6: 707-718.
- 214.- NORRIS, S.L., SLUTSKY, R.A., GERBER, K.H., et al: Sensitivity and specificity of nuclear phase analysis versus ejection fraction in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 1984; 53: 1547-1552.
- 215.- BIANCO, J.A., MARKEY, D.G., SHAFER, R.B.: Aplicational radionuclide left ventricular systolic ejection rate (dv/dt). *J. Nucl. Med.*, 1978; 19: 726-733.
- 216.- RUBLER, S., FISHER, V.J., SCHREIBER, S.S., et al: Left ventricular ejection times during exercise testing with scintigraphy. Their use in the detection of ischemic heart disease. *Arch. Intern. Med.*, 1984; 144: 1386-1391.

- 217.- **SLUTSKY, R.A., MANCINI, G.B.J., GERBER, K.H., et al:** Radionuclide analysis of ejection time peak ejection rate, and time to peak ejection rate: Response to supine bicycle exercise in normal subjects and in patients with coronary heart disease. *Am. Heart J.*, 1983; 105: 802-810.
- 218.- **BONOW, R.O., BACHARACH, S.L., GREEN, M.V., et al:** Impaired left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease: Assessment with radionuclide angiography. *Circulation*, 1981; 64: 315-386.
- 219.- **SUGRUE, DD., MCKENNY, WJ., DICKIE, S., et al:** Equilibrium radionuclide assessment of left ventricular ejection and filling. Comparison of list-mode and multi-gated frame mode measurements. *Nucl. Med. Commun*, 1984; 4: 323-334.
- 220.- **SUGRUE, DD., DICKIE, S., MYERS, MJ., et al:** Errors in gated equilibrium radionuclide measurements of resting left ventricular ejection and filling. *Eur. Heart J.*, 1985; 6: 138-146.
- 221.- **MILLER, TR., GOLDMAN, KS., SAMPATHKUMARAN, KS., et al:** Analysis of cardiac diastolic function: Application in coronary artery disease. *J. Nucl. Med.*, 1983 24: 2-7.
- 222.- **POLAK, JF., KEMPER, AJ., BIANCO, JA., et al:** Resting early peak diastolic filling rate: A sensitive index of myocardial dysfunction in patients with coronary disease. *Nucl. Med.*, 1982; 23: 471-478.
- 223.- **FILIBERT, AN., BIANCO, JA., BAKER, SP., et al:** Determinants of global left ventricular peak diastolic filling rate during rest and exercise in normal volunteers. *J. Nucl. Med.*, 1984; 25: 44-49.
- 224.- **SLUTSKY, R.A., BATTLER, A., KARLINER, J.S., et al:** First third ejection fraction at rest compared with exercise radionuclide angiography in assessing patients with coronary artery disease. *Radiology*, 1980 136: 197-183.
- 225.- **GERWIRTZ, I., OHLEY, W., WALSH, J., et al:** Ischemia-induced impairment of left ventricular relaxation: Relation to reduced diastolic filling rates of the left ventricle. *Am. Heart J.*, 1985; 55: 127-132.

- 226.- HOILUND-CARLSEN, P.F., MARVING, J., RASMUSSEN, S., et al: Accuracy of absolute left ventricular volumes and cardiac out put determined by radionuclide cardiography. *Int. J. Cardiol.*, 1984; 6: 505-525.
- 227.- SLUTSKY, R.A., KARLINER, J.S., RICCI, D., et al: Left ventricular volumes by gated equilibrium radionuclide angiography: A new method. *Circulation*, 1979; 60: 554-556.
- 228.- SLUTSKY, R.A., KARLINER, J.S., RICCI, D., et al: Response of left ventricular volume to exercise in man assessed by radionuclide equilibrium angiography. *Circulation*, 1979; 60: 565-571.
- 229.- SLUTSKY, R.A., WATKINS, J., COSTELO, D.: Radionuclide evaluation of the systolic volume and systolic blood pressure. Relationship. Response to pharmacologic agents in patients with coronary artery disease. *Am. Heart J.*, 1983; 53-59.
- 230.- HECHT, H.S., HOPKINS, J.M.: Exercise-induced regional wall motion abnormalities on radionuclide angiography. Lack of reliability for detection of coronary artery disease in the presence of valvular heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 1981; 47: 861-868.
- 231.- SCHWAIGER, M., RATIB, O., HENZE, E., et al: Limitations of quantitative phase analysis of radionuclide angiograms for detecting coronary artery disease on patients with impaired left ventricular function. *Am. Heart J.*, 1984; 108: 942-949.
- 232.- LATRE, J.H., RAMOS, A., GARCIA, D., et al: Imagenes funcionales y Analisis de Fourier. Aportaciones al estudio de la funcion ventricular con radionuclidos. *Rev. Esp. Med. Nucl.*, 1984; 3: 126-134.
- 233.- ENGLEMAN, TV.: Ueber das Verhalten des Thatigen Herzens, *Pflugers Arch.* 1878; 17: 68-73.
- 234.- PARDEE, HEB.: An electrocardiographic sign of coronary artery obstruction. *Arch. Intern. Med.*, 1920; 26: 244-250.
- 235.- HALLAND, RP., BROOKS, H.: Q-ST segment mapping: Critical review and analysis of current concepts. *Am. J. Cardiol.*, 1977; 40: 110-113.

- 236.- JOURE, A., GUIRAN, JB., et al: Les modifications electrocardiographiques du coeur des cresses d'angor spontanee. *Arch. Mal. Coeur*, 1969; 62: 331-336.
- 237.- RAHIM, A., PARAMESWARAN, R., GOLDBERG, H.: Electrocardiographic changes during chest pain in unstable angina. *Br. Heart J.*, 1977; 39: 340-343.
- 238.- CHAHINE, RA., RAIZNER, AE., ISHIMORI, T.: The clinical significance of exercise-induced ST elevation. *Circulation*, 1976; 54: 209-213.
- 239.- WOOD, P., GREGOR, M., MAGIDSON, D., et al: The effort test in angina pectoris. *Brit. Heart J.*, 1950 12: 363-369.
- 240.- ROBB, GP., MARKS, HH.: Latent coronary artery disease. Determination of its presence and severity by the exercise electrocardiogram. *Am. J. Cardiol.*, 1964; 13: 603-606.
- 241.- SHEFFIELD, T., ROITMAN, D., REED, J.: Submaximal exercise testing. *Journal of the south Carolina Medical Assoc.*, 1969; 65 (suppl 1): 18-23.
- 242.- MC HENRY, PL., PHILLIPS, JF., KNOEBEL, DB.: Correlation of computer quantitated treadmill exercise electrocardiogram with arteriographic location of coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 1972; 30 (suppl 1): 747-754.
- 243.- ERIKSEN, J., ENGE, I., FORFANK, K., et al: False positive diagnostic test and coronary angiographic findings in 105 presumably healthy males. *Circulation*, 1976; 54: 371-379.
- 244.- MASTER, AM., FRIEDMAN, R., DACK, S.: The electrocardiogram after standard exercise as a functional test of the heart. *Am. J. Cardiol.*, 1942; 24: 277-284.
- 245.- STUART, RJ., ELLESTAD, MH.: Upsloping ST segments in exercise stress testing. *Am. J. Cardiol.*, 1976; 37: 19-27.
- 246.- ANDERSON, MT., LEE, GB., CAMPRION, B., et al: Cardiac dysrhythmias associated with exercise stress testing. *Am. J. Cardiol.*, 1972; 30: 763-770.
- 247.- BULLAR, RW.: Fisiologia del Ejercicio. En: Selkurt EE. Fisiologia. 2 Ed. Buenos Aires: El Ateneo, 1976; 615-618.

- 248.- NAUGHTON, JP.: Physiology and psychology of exercise testing and training of coronary disease patients and coronary prone subjects. Airlie House, Conference Center Airlie. Virginia 1972.
- 249.- THOMSON, PD., KELEMEN, NH.: Hypotension accompanying the onset of exertional angina. *Circulation*, 1975; 52: 28-35.
- 250.- IRVING, JB., BRUCE, RA., DE ROMEU, TA.: Variations in and significance of systolic pressure during maximal exercise testing. *Am. J. Cardiol.*, 1977; 39: 841-844.
- 251.- SANMARCO, ME., PONTIUS, S., SELVESTER, RH.: Abnormal blood pressure response and marked ischemic ST-segment depression as predictors of severe coronary artery disease. *Circulation*, 1980; 61: 572-577.
- 252.- TAYLOR, RL., HASKELL, WL., FOX, SM., et al: Exercise tests: A summary of procedures and concepts of stress testing for cardiovascular diagnosis and function evaluation. In: Blackburn K, Thomas CHC eds *Measurement in exercise electrocardiography*. Springfield, 1969; 259-263.
- 253.- GENSINI, GG.: Coronary arteriography. In: Braunwald E. *Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: WB. Saunders Company, 1980; 308-312.
- 254.- ROUSTHOI, P.: Uber Angioradiographie. Vorlanfiga Mittelung. *Acta Radial*, 1933; 41: 419-426.
- 255.- REBOUL, H., RACINE, M.: La ventriculographie cardiaque experimentalle. *Presse Med.*, 1933; 41: 763-767.
- 256.- RADNER, S.: Attempt at roentgenologic visualization of coronary blood vessels in man. *Acta Radiol.* 1945; 26: 497-501.
- 257.- RICHARDS, LS., THAL, AP.: Phadic dye injection control system for coronary arteriography in the human. *Surg. Gy. Nec. Obstect.*, 1958; 107: 739-744.
- 258.- ARNULF, C., BUFFARD, P.: L'arterigraphie des coronaries grace a l'acetylcoline. *Annals. Radiol.*, 1959; 2: 685-690.

- 259.- DOTTER, CT., FRISCHE, LH.: Visualization of the coronary circulation by occlusions aortography; a practical method. *Radiology*, 1962; 78: 714-723.
- 260.- SONES, FM., SHIREY, EK., FROUDFIT, VL., et al: Cine-coronary arteriography. *Circulation*, 1959; 20: 773-778.
- 261.- JUDKINS, MP.: Selective coronary arteriography part C: A percutaneous transfemoral technic. *Radiology*, 1967; 89: 815-823.
- 262.- BOURASSA, MG., RICO, O., BOIS, MA., et al: Coronariographie selective par voie femorale percutanea. *Union Med. Can.*, 1969; 98: 1-7.
- 263.- BEGG, F., KOORO, M., FISHER, D.: Selective coronary arteriography, a spot film roentgenographic technique. *Am. J. Roetgen.*, 1969; 106: 536-542.
- 264.- RICKETS, H., ABRAMS, H.: Percutaneous selective coronary cinearteriography. *JAMA*, 1962; 181: 620-630.
- 265.- ROGAN, WJ. , GLADEN, B.: Estimated prevalence from the results of a screening test. *Am. J. Epid.*, 1979; 5: 34-41.
- 266.- BERGER, H.J., ZARET, B.L.: Radionuclide assessment of cardiovascular performance. In *Clinical Radionuclide Imaging*. Ed. Freeman, L.M. Grune Stratton, New York.
- 267.- BODENHEIMER, M.M., BANKA, V.S., FOOSHEE, C.M., et al: Comparative sensitivity of the exercise electrocardiogram, thallium imaging and stress radionuclide angiography to detect the presence and severity of coronary heart disease. *Circulation*, 1979; 60: 1270-1276.
- 268.- KAVE, S., KIESS, M., LIV, P., et al: Comparacion entre la prueba de esfuerzo y la gammagrafia cuantitativa con talio en la enfermedad coronaria de un vaso. *Am. J. Cardiol.*, 1985; 56: 257-261.
- 269.- NEWMAN, G.F., RERYCH, S.K., UPTON, M.T., et al: Comparison of electrocardiographic and left ventricular functional changes during exercise. *Circulation*, 62: 1204-1209.

- 270.- CAMPOS, CT., CHU, HW., D'AGOSTINE, HJ., et al: Comparison of rest and exercise radionuclide angiocardiology and exercise treadmill testing for diagnosis of anatomically extensive coronary artery disease. *Circulation*, 1983; 67: 1204-1209.
- 271.- MYRON, C., GERSON, M.D.: *Imaging Cardiologia Nucleara*. Me. Graw. Hill. Book, 1987
- 272.- NARAHARA, K.A., MENA, I., MAUBLANT, J.C., et al: Simultaneous maximal exercise radionuclide angiography and thallium stress perfusion imaging. *Am. J. Cardiol.*, 1984; 58: 812-817.
- 273.- OKADA, R.D., BOUCHER, C.A., STRAUSS, H.N., et al: Exercise radionuclide imaging approaches to coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 1982; 46: 1188-1194
- 274.- OSBAKKEN, M.D., OKADA, R.D., BOUCHER, C.A., et al: Comparison of exercise perfusion and ventricular function imaging: An analysis of factors affecting the diagnostic accuracy of each technique. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1980; 61: 610-619.
- 275.- CALDWELL, J.H., HAMILTON, G.V., SORENSEN, S.G., et al: The detection of coronary artery disease with radionuclide techniques: A comparison of rest-exercise thallium imaging and ejection fraction response. *Circulation*, 1980; 610-619.
- 276.- EPSEIN, S.E.: Implications of probability analysis on the strategy used for noninvasive detection of coronary artery disease. Role of single or combined use of exercise electrocardiographic testing, radionuclide cineangiography and myocardial perfusion imaging. *Am. J. Cardiol.*, 1980; 46: 491-501.
- 277.- ISKANDRIAN, A.S., HAKKI, A.H., GOEL, I.P., et al: Utilidad de la ventriculografia isotopica basal y de esfuerzo para la estratificacion del riesgo en pacientes con probable enfermedad coronaria. *Am. Heart J.*, 1985; 110: 864-872.
- 278.- SOX, HC.: Probability theory in the use of diagnostic tests. *Ann. Inter. Med.*, 1986; 104 (1): 60-66.
- 279.- PEARSON, T. et al: Selection bias in persons undergoing coronary arteriography. *Am. J. Epid.*, 1982; 116: 568-576.

- 280.- WEINTRAUB W.S., MADEIRA, S.W., BODENHEIMER, M.M., et al: A critical analysis of the application of Baye's theorem to sequential testing in the noninvasive diagnosis of coronary artery disease. *Am. J. Cardiol* 1984; 54: 43-48.
- 281.- RIFKIN, R.D., HOOD, W.B.: Bayesian analysis of electrocardiographic exercise stress testing. *N. Engl. J. Med.*, 1977; 297: 681-688.
- 282.- WEINER, D.A. et al: Exercise stress testing, correlations among history of angina, ST segment response and prevalence of coronary artery disease in the C.A.S.S. *New England J. Med. Science*, 1979; 301: 230-235.
- 283.- WIESHAMMER, S., DELAGARDELLE, C., SIGEL, H.A., et al: Respuesta hemodinamica al ejercicio en pacientes con dolor toracico y angiografia coronaria normal. *Eur. Heart J.*, 1986; 7: 654-661.
- 284.- WIESHAMMER, S., DELAGARDELLE, C., SIGEL, H.A., et al: Limitations of radionuclide ventricuography in the noninvasive diagnosis of coronary artery disease. A correlation with right heart haemodynamic values during exercise. *Br. Heart J.*, 1985; 53: 603-610.
- 285.- WEINTRAUB, W.S., SCHNEIDER, R.M., SEBLAUS, P., et al: Prospective evaluation of the severity of coronary artery disease with exercise radionuclide angiography and electrocardiography. *Am. Heart J.*, 1986; 3: 537-542.
- 286.- DIAMOND, G.A., FORRESTER, J.S., HIRSCH, M., et al: Application of conditional probability analysis to the clinical diagnosis of coronary artery disease. *J. Clin. Invest.*, 1980; 65: 1210-1223.
- 287.- CANDELL, J., CASTELL, J., AGUADO, S., et al: Talio 201 versus Ventriculografia Isotopica en equilibrio para el diagnostico de enfermedad coronaria. XXI Congreso Nacional de la S.E.C. (BILBAO). *Rev. Esp. Cardiol.* (Supl I). 1988; 41: 120.
- 288.- ISKANDRIAN, A.S., HEO, J., HAKKI, A., et al: Risk stratification in mildldly symptomatic patients with moderate to severe left ventricular dysfunction. *Am. J. Noninvasive Cardiol.*, 1987; 3: 180-187.

- 289.- CHARUZI, Y., DIAMOND, G.A., PICHLER, M., et al: Analysis of multiple noninvasive test procedures for the diagnosis of coronary artery disease. *Clin. Cardiol.*, 1981; 4: 67-72.
- 290.- DANS, P.E., WEINER, J.P., MELIN, J.A., et al: Conditional probability in the diagnosis of coronary artery disease: A future tool for eliminating unnecessary testing? *South Med. J.*, 1983; 76: 1118-1123.
- 291.- PATTERSON, R.E., HOROWITZ, S.F., ENG, C., et al: Can exercise electrocardiography and thallium-201 myocardial imaging exclude the diagnosis of coronary artery disease? Bayesian analysis of the clinical limits of exclusion and indications for coronary angiography. *Am. J. Cardiol.*, 1982; 49: 1127-1133.
- 292.- PATTERSON, R.E., ENG, C., HOROWITZ, S.F., et al: Bayesian comparison of cost-effectiveness of different clinical approaches to diagnoses coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1984; 4: 278-282.
- 293.- HUNG, J., CHAITMAN, BR., LAM, J., et al: Noninvasive diagnostic test choices for the evaluation of coronary artery disease in women: A multivariate comparison of cardiac fluoroscopy, exercise electrocardiography and exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1984; 4: 8-12.
- 294.- MELIN, J.A., WIJNS, W., VANBUTSELE, R.J., et al: Alternative diagnostic strategies for coronary artery disease in women: Demonstration of the usefulness and efficiency of probability analysis. *Circulation*, 1985; 71: 535-541.
- 295.- CHAMPANEY, D.C.: Fourier Transforms and their physical application. New York. Academic Press. 1973.
- 296.- CEFFERS, H., ADAM, W.E., BITTER, F., et al: Data processing and functional imaging in radionuclide ventriculography. Information Processing in Medical Imaging Proceeding of the 5th. International Conference. Nashuill: Biomedical Computing Technology Information Centre., 1977; 322-332.
- 297.- BOSSUYT, A., DECONINCK, F.: The temporeae Fourier transform applied to functional isotopic imaging. Di Paolo R., Kahn E. eds. Information Processing in Medical Imaging Proceeding of the 6th International Conference. Parts. Inserm., 1979; 88: 397-408.

- 298.- ABRAMS, H.L., ADAMS, D.F.: The coronary arteriogram structural and functional aspect. Parts I and II, *N. Engl. J. Med.*, 1969; 281: 1278-1285, 1336-1342.
- 299.- CONLEY, J.M., ELY, R.L., KISSLO, J., et al: The prognostic spectrum of left main stenosis. *Circulation*, 1978; 57: 947-452.
- 300.- MC MAHON, M.M., BROWN, B.G., CUCKINGHAN, R., et al: Quantitative coronary angiography measurement of the critical stenosis in patients with unstable angina and muscle-vessel disease without collaterals. *Circulation*, 1979; 60: 106-113.
- 301.- FRIESINGER, G.C., PAGE, E.E., ROSS, R.S.: Prognostic significance of coronary arteriography correlations. *Circulation*, 1973; 47: 1147-1153.
- 302.- LILIENFELD, A.M., LILIENFELD, D.E.: Fundamentos de epidemiologia. Fondo Educativo Internacional. Mexico D.F., 1983.
- 303.- DIAMOND, G.A.: A model for assessing the sensitivity and specificity of tests subject to selection bias. *Journal of Chronic Disease*, 1986; 39: 343-355.
- 304.- MC CLISH, D., QUHADE, D.: Improvius estruates of prevalence by repeated testing. *Bionetic*, 1985; 41: 81-89.
- 305.- MANTUM, A., et al: Bioestadística. 1986.
- 306.- SAMPERE, J.J.M., MARTIN-NAVAJAS, J.A., PADILLA, O., et al: Analisis cuantitativo de la insuficiencia valvular izquierda mediante la utilizacion de tecnicas radioisotopicas en equilibrio. *Rev. Esp. Cardiol* 1985; 38: 21-25.
- 307.- WEBER, S., BOURASSA, MG.: Coronariographie selective par catheterisme percutane de l'artere axillaire. Technique indications resultas. *Ann. de Radiologie*, 1977; 20: 687-692.
- 308.- ESPLUGAS, E., BARTHE, J.E., JARA, F., et al: Complicaciones del cateterismo cardiaco. Estudio de 2000 pacientes consecutivos. *Rev. Esp. Cardiol.*, 1982; 35: 233-237.
- 309.- ADAMS, DF., FRASER, DB., ABRAMS, HC.: The complications of ocronary arteriography. *Circulation*, 1973;48: 609-613.

- 310.- ADAMS, DF., ABRAMS, HC.: Complications of coronary arteriography: a followup report. *Cardiovasc. Radiol* 1979; 2: 89-95.
- 311.- SCHROEDER, SA.: The complications of coronary arteriography a problem that wont go away. *Am. Heart J.*, 1980; 99: 139-144.
- 312.- DEROUEN, TA., MURRAY, JA., OWEN, V.: Variability in the analysis of coronary arteriograms. *Circulation*, 1977; 55: 324-329.
- 313.- SPEARS, JR., SANDOR, T., ALS, AV., et al: Computerized image analysis for quantitative measurement of vessel diameter from cineangiograms. *Circulation*, 1983; 68: 453-457.
- 314.- ZIR, LM., MILLER, SW., DINSMORE, RE., et al: Inter-observer variability in coronary angiography. *Circulation*, 1976; 53: 627-633.
- 315.- DETRE, KM., WRIGHT, E., MURPHY, MC., et al: Observer agreement in evaluating coronary angiograms. *Circulation*, 1975; 52: 979-986.
- 316.- RE ROMEAU, TA., MURRAY, JA., OWEN, V.: Variability in the analysis of coronary arteriograms. *Circulation*; 1977; 5: 324-328.
- 317.- SCHWARTZ, JN., KONG, Y., HACKEL, DB., et al: Comparison of angiographic and postmortem finding in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1975; 36: 174-178.
- 318.- HUTCHIUS, GM., BULKLEY, BH., RIDOLF, RL., et al: Correlation of coronary arteriograms and left ventriculograms with postmortem studies. *Circulation*, 1977 56: 32-37.
- 319.- ARNETT, EN., ISNER, JM., REDWOOD, DR., et al: Coronary artery narrowing in coronary heart disease. Comparison of cineangiographic and necropsy findings *Ann. Intern. Med.*, 1979; 91: 350-356.
- 320.- SABBAH, HN., STEIN, PD.: Hemodynamics of multiple versus sigle 50 percent coronary arterial stenoses. *Am. J. Cardiol.*, 1982; 50: 276-282.
- 321.- HOFFMAN, JIE.: Determinants and prediction of transmural myocardial perfusion. *Circulation*, 1978; 58: 381-386.

- 322.- BROWN, BG., BOLSON, E., FRIMER, M., et al: Quantitative coronary arteriography. Estimation of dimensions, hemodynamic resistance, and atheroma mass of coronary artery lesions using the arteriogram and digital computation. *Circulation*, 1977; 55: 329-333.
- 323.- EUSTERMAN, JH., ACHOR, RVP., KINCAID, ON., et al: Atherosclerotic disease of the coronary arteries. A pathologic radiologic correlative study. *Circulation*, 1962; 26: 1288-1295.
- 324.- PEDINE, CJ., FELDMAN, RL., CONTI, CR.: An unrecognized potentially serious. Limitation of coronary angiography. *Circulation*, 1976; 54 Suppl. II:II: 162-165.
- 325.- GENSINI, GG., BUONANNO, C.: Coronary arteriography. A study of 100 cases with angiographically proved coronary artery disease. *Dis. Chest.*, 1968; 54: 90-95.
- 326.- GOULD, KC., LIPSCOMB, K., HAMILTON, G.W.: Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am. J. Cardiol.*, 1974; 33: 87-94.
- 327.- ASOKAN, SK., FRASER, RC., KOLBECK, RC., et al: Variations in right and left coronary blood flow in man with and without occlusive coronary disease. *Br. Heart J.*, 1975; 37: 604-611.
- 328.- RAFFTENBEUL, W., URTHALER, F., LICHTLEN, P., et al: Quantitative difference in critical stenosis between right and left coronary artery in man. *Circulation*, 1980; 62: 1188-1196.
- 329.- BROWN, BG., BOLSON, E., FRIMER, M., et al: Quantitative coronary arteriography. Estimation of dimensions, hemodynamic resistance and atheroma mass of coronary artery lesions using the arteriogram and digital computation. *Circulation*, 1977; 55: 329-337.
- 330.- JOHNSON, RA., ZIR, LM., HARPER, RV., et al: Patterns of haemodynamic alteration during left ventricular ischaemic in man. Relation to angiographic extent of coronary artery disease. *Br. Heart J.*, 1979; 41: 441-451.

- 331.- KANNEL, W.B.: Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am. J. Cardiol.*, 1976; 37: 269-282.
- 332.- MORRIS, J.N., HEADY, J.A., RAFFLE, P.A., et al: Coronary heart disease and physical activity of work. *Lancet*, 1977; 1: 105-109.
- 333.- PLAZA, J., MARISCA, P.R., MUÑOZ, T., et al: Estudio de Fuenlabrada determinantes de la tension arterial. Asociacion con otros Factores de riesgo en niños y adolescentes. XX Congreso Nacional S.E.C. Malaga, *Rev. Esp. Cardiol.*, 1987; 40 Supl 1: 83.
- 334.- HERCE, M., CROOKE, K., DOMENECH, A., et al: Epidemiologia para prevenir incidencias y progresion de la Cardiopatía Isquemica. XXI Reunion de la S.A.C. Cordoba, *Rev. S.A.C.*, 1986; 7: 15.
- 335.- DIAMOND, GA., FORRESTER, JS.: Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 1979; 300: 1350-1356.
- 336.- HLATKY, M., BOTVINICK, E., BRUNDAGE, B.: Diagnostic accuracy of cardiologists compared with probability calculations using Bayes' rule. *Am. J. Cardiol.*, 1982; 49: 1927-1932.
- 337.- DETRANO, R., YIANNIKAS, J., SALCEDO, E., et al: Bayesian probability analysis: A prospective demonstration of its clinical utility in diagnosing coronary disease. *Circulation*, 1984; 69: 541-546.
- 338.- DIAMOND, GA., STANILOFF, HM., FORRESTER, JS., et al: Computer-assisted diagnosis in the noninvasive evaluation of patients with suspected coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1983; 1: 444-449.
- 339.- CHRISTOPHER, TD., KONSTANTINOW, G., JONES, R.: Bayesian analysis of data from radionuclide angiocardiograms for diagnosis of coronary artery disease. *Circulation*, 1984; 69: 65-69.
- 340.- PRODIAFIT, WL., SHIREY, EK., SORES, JM.: Redistribution of arterial lesion demonstrated by selective cine-coronary arteriography. *Circulation*, 1967; 36: 54-59.

- 341.- KISMBG, R.I., GUPTS, M.S., YONS, M.V.: Clinical and hemodynamic aspect of single vessel coronary artery disease. *Am. Heart J.*, 1973; 85: 458-467.
- 342.- BERGER, R.L., STARG, B.C.: Anatomic assesment of operability by the saphenous-vein bypass operating in coronary-artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 1971; 285: 248-255.
- 343.- PLISTERER, M.F., BATTLER, A., ZARET, B.L.: Range of normal values for left and right ventricular ejection fraction at rest and during exercise assessed by radionuclide angiocardiology. *Eur. Heart J.*, 1985; 6: 647-655.
- 344.- PLOTNICK, G.D., BECKER, L.C., FISHER, M.L.: Cambios en la funcion ventricular izquierda durante la recuperacion tras el ejercicio en bicicleta en personas normales y pacientes con arteriopatía coronaria. *Am. J. Cardiol.*, 1986; 58: 247-251.
- 345.- ROCKETT, J.F., MURRAY, G.L., CONNOR, M.J.: The different radionuclide angiography (RNA) responses to upright bicycle ergometer exercise in a population with low probability coronary disease. *Clin. Nucl. Med.*, 1984; 9: 683-692.
- 346.- HIGGINBOTHAM, M.R., MORRIS, K.G., COLEMA, R.E, et al: Sex-related differences in the normal cardiac response to upright exercise. *Circulation*, 1984; 70: 357-366.
- 347.- GEENBERG, P.S., BERGER, R.D., JOHNSON, K.D., et al: The value and limitation of radionuclide angiocardiology with stress in women. *Clin. Cardiol.*, 1983 6: 312-317.
- 348.- PORT, S., COBB, FR., COLEMAN. RE., et al: Effect of age on the response of the left ventricular ejection fraction to exercise. *N. Engl. J. Med.*, 1980; 303: 1133-1138.
- 349.- HITZHOUSEN, J.C., HICKLER, RB., ALPERT, JS., et al: Exercise testing and hemodynamic performance in healthy elderly presons. *Am. J. Cardiol.*, 1984; 54: 1082-1086.
- 350.- PORT, S., MC EVAN, D., COBB, R., et al: Influence of resting left ventricular function on the left ventricular response to exercise in coronary arthey disease. *Circulation*, 1981; 63: 856-863.

- 351.- SCHOFW, H.R., RIED, C., ARNHOLD-SCHBEIDER, M., et al: Radionuclide assessment of normal left ventricular response to exercise in patients without evidence of heart disease. *Eur. Heart J.*, 1986; 7: 116-118
- 352.- ADAMS, KF., VINCENT, LM., KINREY, S., et al: Sex influences ventricular response to exercise in normals free of chest pain. *Circulation*, 1985; 72 (suppl III):III 425-431.
- 353.- FOSTER, C., ANHOLM, JD., HELLMAN, CK., et al: Left ventricular function during sudden strenuous exercise. *Circulation*, 1981; 63: 592-597.
- 354.- FOSTER, C., DYMOND, DS., ANHOLM, JD., et al: Effect of exercise protocol on the left ventricular response to exercise. *Am. J. Cardiol.*, 1983; 51: 859-863.
- 355.- MANYARIN, DE., KOSTUK, WJ., PURVES, PP.: Left and right ventricular function at rest and during bicycle exercise in the supine and sitting positions in normal subjects and patients with coronary artery disease. Assessment by radionuclide ventriculography. *Am. J. Cardiol.*, 1983; 51: 36-41.
- 356.- MANYARIN, D.E., NODVAJKA, A.J., DURVES, P., et al: Comparative value of the cold pressor test and supine bicycle exercise to detect subjects with coronary artery disease using radionuclide ventriculography. *Circulation*, 1982; 65: 571-577.
- 357.- GOLDBERG, HL., GOLDSTEIN, J., BORER, JS., et al: Determination of the angiographic appearance of coronary collateral vessels: The importance of supplying and recipient arteries. *Am. J. Cardiol.*, 1979; 44: 452-456.
- 358.- GOLDBERG, HL., GOLDSTEIN, J., BORER, JS., et al: Functional importance of coronary collateral vessels. *Am. J. Cardiol.*, 1984; 53: 694-699.
- 359.- DENNER, G.J., FOLKOPP, M., LEVIS, S.E., et al: Effect of oral propranolol on rest and exercise left ventricular ejection fraction, volumes and segmental wall motion in patients with angina pectoris. Assessment with equilibrium gated blood pool imaging. *Br. Heart J.*, 1981; 65: 656-663.

- 360.- MARSHALL, R.C., WISENBERG, G., SCHELBERT, H.R., et al: Effect of oral propranolol on rest, exercise and postexercise left ventricular performance in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation*, 1981; 63: 572-579.
- 361.- ROZANSKI, A., DIAMOND, G.A., BERMAN, J., et al: The declining specificity of exercise radionuclide ventriculography. *N. Eng. J. Med.*, 1983; 309: 518-522.
- 362.- TONKON, M.J., MILLER, R.R., DEMARIA, A.N., et al: Multifactor evaluation of the determinants of ischemic electrocardiographic response to maximal treadmill testing in coronary disease. *Am. J. Med.*, 1977; 62: 339-344.
- 363.- WEINER, D.A., RYAN, T.J., MC CABE, C.H., et al: Exercise stress testing. Correlations among history of angina, ST-segment response and prevalence of coronary-artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *N. Engl. J. Med.*, 1979; 301: 230-236.
- 364.- WHINNERY, J.E., FROELICHER, V.F., STEWART, A.J., et al: The electrocardiographic response to maximal treadmill exercise of asymptomatic men with left bundle branch block. *Am. Heart J.*, 1977; 94: 316-321.
- 365.- ORZAN, F., GARCIA, E., MATHUR, V.S., et al: Is the treadmill exercise test useful for evaluating coronary artery disease in patients with complete left bundle branch block? *Am. J. Cardiol.*, 1978; 42: 36-42.
- 366.- STRASBERG, B., SAHLEY, W.W., WYNDHAM, C.R.C., et al: Treadmill exercise testing in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am. J. Cardiol.*, 1980; 45: 742-749.
- 367.- GIANELLY, R.E., TREISTER, B.L., HARRISON, D.C.: The effect of propranolol on exercise-induced ischemic ST-segment depression. *Am. J. Cardiol.*, 1969; 24: 161-167.
- 368.- PARKER, J.O., AUGUSTINE, R.J., BURTON, JR., et al: Effect of nitroglycerin ointment on the clinical and hemodynamic response to exercise. *Am. J. Cardiol.*, 1976, 38: 162-169.
- 369.- MUELLER, H.S., CHAHINE, R.A.: Interim report of multicenter double-blind, placebo-controlled studies of nifedipine in chronic stable angina. *Am. J. Med.*, 1981; 71: 645-652.

- 370.- KAWAI, C., HULTGREN, H.N.: The effect of digitalis upon the exercise electrocardiogram. *Am. Heart J.*, 1964; 68: 409-417.
- 371.- YAN, L., BAIREG, C.N., ROZANSKI, A.: Validation of the ambulatory ventricular function monitor (VEST) for measuring exercise left ventricular ejection fraction. Proceeding of the 35Th Annual Meeting. San Francisco (California). *J. Nucl. Med.* 1988; 29: 741.
- 372.- UNDERWOOD, SR.: La imagen de fase en la ventriculografía isotópica. *Rev. Lat. Cardiol.*, 1984; 5: n. 2.
- 373.- BACHARACH, S.L., GREEN, M.V., DE ORAAF, F., et al: Fourier phase distribution maps in the left ventricle toward understanding of with the mean. Esser, P. D., ed., Functional mapping of organ systems and other computer topic. New York: Society of Nuclear Medicine, 1981.
- 374.- BACHARACH, S.L., GREEN, M.V.: Data processing in nuclear cardiology: measurement of ventricular function. IEEF. Transaction on Nuclear Science, 1982; 29: 1343-1353.
- 375.- CLAVERO, J., GOMEZ PALACION, M., OLIVAR, J., et al: Valoración de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo por estudio sistemático de la curva actividad/tiempo y análisis de Fourier. *Rev. Esp. Med. Nucl.*, 1984; 4: 1-12.
- 376.- YAMAGISHI, T., OZAKI, M., KUMADA, T., et al: Asynchronous left ventricular diastolic filling, in patients with isolated disease of the left anterior descending coronary artery: Assessment with radionuclide ventriculography. *Circulation*, 1984; 69: 933-938.
- 377.- BONOW, R.O., VITALE, D.F., BACHARACH, S.L., et al: Asynchronous left ventricular regional function and impaired global diastolic filling in patients with coronary artery disease: Reversal after coronary angioplasty. *Circulation*, 1985; 71: 297-307.
- 378.- INOUYE, I., MASSIE, B., LOGE, D., et al: Abnormal left ventricular filling: An early finding in mild to moderate hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 1984; 53: 120-126.

- 379.- ZARET, BL., BATTLE, A., BERGER, HS., et al: Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology World Health Organization task force on nuclear cardiology. *Circulation*, 1984; 70: 768A-781A
- 380.- GERSTENBLITH, G., FLEG, JL., BECKER, LC., et al: Maximum left ventricular filling rate in healthy individuals measured by gated blood pool scans; effect of age. *Circulation*, 1983; 68 (suppl III):III-101.
- 381.- MAGORIEN, DJ., SHAPPER P., BUSI, CA., et al: Assessment of left ventricular pressure-volume relations using gated radionuclide angiography, echocardiography and micromanometer pressure recordings. *Circulation*, 1983; 67: 844-853.
- 382.- CAILLET, D., CROZATIER, B.,: Role of myocardial restoring forces in the determination of early diastolic peak velocity of fibre lengthening in the conscious dog. *Cardiovasc. Res.*, 1982; 16: 107-112.
- 383.- REDUTO, LA., WICKEMEYER, WJ., BIANCO, JA.,: Left ventricular diastolic performance at rest and during exercise in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 1981; 63: 1228-1237.
- 384.- POLAN, JF., KEMPER, AJ., BIANCO, JA., et al: Reating early peak diastolic filling rate: a sensitive index of myocardial disfunction in patients with coronary artery disease. *J. Nucl. Med.*, 1982; 23: 474-478.
- 385.- BARRY, WH., PROOKER, JZ., ALDERMAN, EL., et al: Changes in diastolic stiffness and tone of the left ventricle during angina pectoris. *Circulation*. 1979; 59: 14-20.
- 386.- MANN, T., BRODIE, BR., GROSMAN, V., et al: Factors contributing to altered left ventricular diastolic properties during angina pectoris. *Circulation*. 1979; 59: 14-20.
- 387.- HANNERSMEISTER, KE., VARBASSE, JR., : The rate of change of left ventricular volume in man II. Diastolic events in health and disease. *Circulation*, 1974; 49: 793-796.
- 388.- MIRSKY, I., COHEN, PF., LEVINE, JA. et al: Assessment of left ventricular stiffness in primary myocardial disease and coronary artery disease. *Circulation*, 1974; 50:128.

- 389.- GIBSON, DG., PREWITT, A., BROWN, DJ., et al : Analysis of left ventricular wall movement during isovolumetric relaxation and its relation to coronary artery disease. *Br. Heart. J.*, 1976; 38: 1010-1012.
- 390.- BETOCHI, S., BONOW, RO., BACHARACH, SL., et al: Isovolumetric relaxation period in hypertrophic cardiomyopathy: assessment by radionuclide angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1986; 7: 74-81.
- 391.- SANDERSON, JE., TRAILL, TA., SUTTON, MG., et al: Left ventricular relaxation and filling in hypertrophic cardiomyopathy. An. Echocardiographic study. *Br. Heart. J.*, 1978; 40: 596-601.
- 392.- PIERSON, RS., YAMASHIMA, A., FRIEDMAN, AI., et al: First-third ejection fraction: is the first-pass radionuclide method accurate?. *J. Nucl. Med.*, 1981; 26: 994-1001.
- 393.- ADATAPE, MH., NICHOLS, K., PAWELL, OM., et al: First third filling parameters of left ventricle assessed front gated equilibrium studies in patients with various heart diseases. *J. Nucl. Med.*, 1984; 25:5-45
- 394.- BERMAN, JL., WYNNES, J., COHN, PF.,: A multivariate approach for interpreting treadmill exercise test in coronary artery disease. *Circulation*, 1978;58: 505.
- 395.- COHN, B., FELEITH, M., BRAND, R., et al: Use of treadmill score to quantify ischemic response and predict extend of coronary disease. *Circulation*, 1979 59: 286-287.
- 396.- AZPITARTE, J., MELGARES, R., PRIETO, J., et al: Analisis discriminante multivariado de la prueba de esfuerzo: su impacto sobre las indicaciones de coronariografia. XXI Reunion de la S.A.C. (Cordoba 1986) *Rev. S.A.C.*, 1986; 7: 12.
- 397.- GIBBONS, RT., LEE, KL., PRYOR, D., et al: The use of radionuclide angiography in the diagnosis of coronary artery disease: a logist regression analysis. *Circulation*, 1983; 68: 740-742.
- 398.- DE PACE, N., ISKANDRIAN, AS., HAKKI, A., et al: Value of left ventricula ejection fraction during exercise in predicting the extend of coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1983; 4:1002-1006.

- 399.- HENZE, P., HILDENBRAND, D., HELLING, M., et al: Specification of regional wall motion abnormalities in LBB by quantitative Phase analysis. Proceeding of the 35 th Annual Meeting. San Francisco (California) 1988; *J. Nucl. Med.* 29: 74.
- 400.- CASTELLO, R., ALEGRIA, A., MERINO, R., et al: Utilidad de la prueba de esfuerzo en pacientes con espasmo coronario. Interpretacion convencional versus analisis multivariado. XXI Congreso Nacional de la S.E.C. (Bilbao). 1988; *Rev. Esp. Cardiol.*, 1988; (Supl I), 41: 23.
- 401.- KIMCHI, A., ROZANSKI, A., FLETCHER, C., et al: The clinical significance of exercise-induced left ventricular wall motion abnormality occurring at low heart. *Am. Heart. J.*, 1987; 114: 724-730.

APENDICE I

I.1. PROCEDIMIENTO DE CALCULO PARA EL AJUSTE DE LA CURVA EXPERIMENTAL ACTIVIDAD/TIEMPO VENTRICULAR A UNA CURVA TEORICA DEFINIDA POR UNA FUNCION POLINOMIAL DE GRADO 16.

I.1.1. Calculo de coeficientes a_0, \dots, a_{16} y Genesis de una familia de polinomios como funcion de ajuste.

I.1.2. Generacion de la Funcion de Ajuste.

I.1.3. Determinacion del error en el ajuste.

I.2. PROCEDIMIENTO DE CALCULO EN EL ANALISIS DE LOS PARAMETROS EXTRAIDOS DE LA CURVA ACTIVIDAD/TIEMPO

II.2.1. Calculo del Tiempo y Pico de maxima pendiente de eyeccion sistolica (TPER)(PER) y del Tiempo y Pico de maxima replecion diastolica (TPER)(PER)

II.2.2. Calculo del Periodo de Relajacion Isovolumentrica (PRI).

APÉNDICE I

I. PROCEDIMIENTO DE CÁLCULO PARA EL AJUSTE DE LA CURVA EXPERIMENTAL ACTIVIDAD-TIEMPO VENTRICULAR A UNA CURVA TEÓRICA DEFINIDA POR UNA FUNCIÓN POLINOMIAL DE GRADO 16.

Los datos experimentales necesarios para el cálculo son evidentemente el conjunto de puntos que definen la curva actividad/tiempo ventricular. Cada uno de estos puntos a su vez, está definido por un par de valores, el primero de los cuales, representa el número de cuentas por minuto registrados por el sistema de detección externa y el segundo, el instante de tiempo en que se efectúan tales medidas.

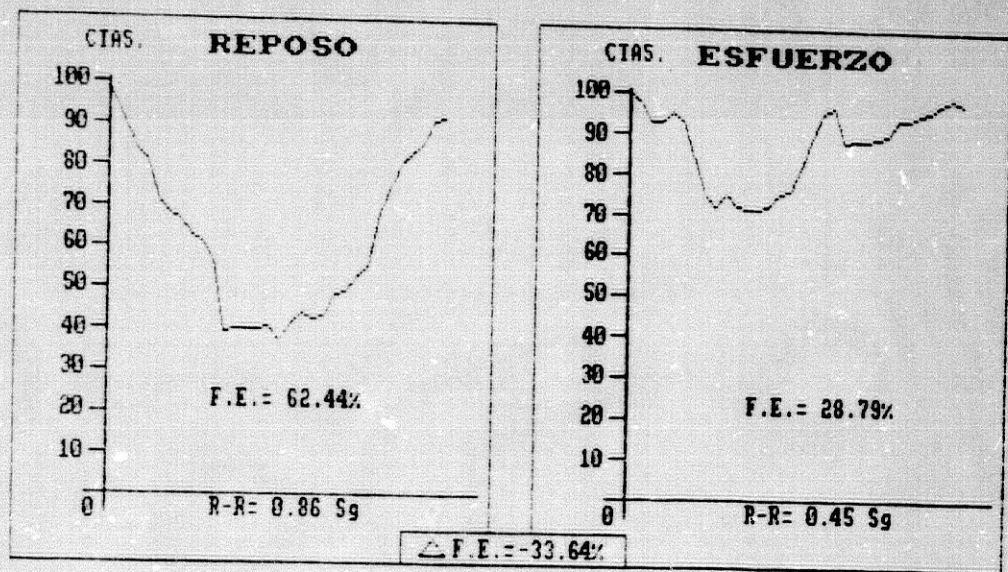
La fijación del número de segmentos en que se divide el ciclo cardíaco, durante el período de adquisición de datos, a efectos de definir la curva experimental que facilite el análisis de la función ventricular, se ha situado en 32.

El problema básico consiste, por ello, en el ajuste de 32 puntos consecutivos de la curva experimental a una curva teórica definida por una función polinomial de grado 16 cuya variable independiente es el tiempo (t) y expresada por:

$$F(t) = \lambda_0 + \lambda_1 t + \lambda_2 t^2 + \dots + \lambda_{16} t^{16}$$

A continuación expondremos las etapas sucesivas que configuran el procedimiento de ajuste concebido en el presente trabajo.

FIGURA I



CURVA EXPERIMENTAL DE ACTIVIDAD-TIEMPO VENTRICULAR

1.1. CÁLCULO DE COEFICIENTES. $\lambda_0, \dots, \lambda_{16}$ Y GÉNESIS DE UNA FAMILIA DE POLINOMIOS COMO FUNCIÓN DE AJUSTE.

De la función experimental $y = f(t)$, conocemos los pares de valores correspondientes $(t_0, y_0) \dots (t_{32}, y_{32})$ al número de cuentas (y) en el instante de tiempo t .

Interesa calcular los coeficientes, o parámetros de una función perteneciente a una familia dada de funciones:

$$p(t; \lambda_0, \dots, \lambda_{16})$$

De modo que la aproximación de la función al conjunto de los puntos $(t_0, y_0) \dots (t_{32}, y_{32})$ sea lo mejor posible.

El método seguido es el de los POLINOMIOS ORTOGONALES que puede emplearse cuando los valores de la variable independiente que se utilizan se encuentran igualmente espaciados, es decir, que:

$$t_i = t_0 + ih$$

condición que cumple el conjunto de los 32 puntos experimentales de la curva al dividir el ciclo cardíaco en 32 "frames" con intervalo de tiempo constante.

Efectuando estos cambios de variables, se puede tomar como nueva variable la "i", con lo que los valores que toma ésta son siempre 0, 1, 2, ... 32. Se consigue, por consiguiente, una función entera de variable entera, $Q(t)$, en la que el campo de variabilidad de la variable independiente es 0, 1, 2, ... 32. Se trata de ajustar esta función $Q(t)$ con un polinomio de grado 16 $F(t)$, mediante el método de los mínimos cuadrados. Para ello pretendemos calcular los coeficientes de $F(t)$ de modo que la función expresada a continuación se cumpla:

$$1) \quad p(\lambda_0, \dots, \lambda_{16}) = \sum_{i=0}^n [f(i) - F(i)]^2$$

Para lo cual expresamos el polinomio $F(t)$ del siguiente modo:

$$2) F(t) = \lambda_0 P_n^0 + \lambda_1 P_n^1 + \dots + \lambda_m P_n^m$$

en donde P_n^i es un polinomio de grado i , $i = \dots m$ tal que:

$$3) \int_{t=0}^n P_n^i(x) P_n^j(t) = 0 \quad i \neq j$$

por verificar que $i \neq j$ se llaman los polinomios "polinomios ortogonales".

Llevando la expresion 3 a 1 se obtiene:

$$4) \int_{t=0}^n (\lambda_0 \dots \lambda_m) = \int_{t=0}^n [f(t) - \lambda_0 P_n^0(t) - \lambda_1 P_n^1(t) - \dots - \lambda_m P_n^m(t)]$$

2

de donde:

$$5) - \frac{1}{2} \frac{H_n}{H_n \lambda_1} = \int_{x=0}^n [f(t) - \lambda_0 P_n^0(t) - \dots - \lambda_m P_n^m(t)] P_n^1(t)$$

$$6) - \frac{1}{2} \frac{H_n}{H_n \lambda_1} = \int_{x=0}^n [f(t) P_n^1(x) - \lambda_1 \int_{x=0}^n P_n^1(x)^2] = 0$$

resultando inmediatamente que:

$$7) \lambda_1 = \frac{\int_{t=0}^n f(t) P_n^1(t)}{\int_{t=0}^n [P_n^1(t)]^2}$$

Así, tomando como base una serie de puntos experimentales y con sólo los valores de abcisa (número de cuentas en un tiempo determinado) es fácil determinar el valor de los parámetros $\lambda_0, \dots, \lambda_n$, que, como veremos a continuación, harán posible la génesis de una familia de polinomios como función de ajuste.

El cálculo de los polinomios ortogonales se simplifica expresando los polinomios $P_n(t)$ mediante FACTORIALES GENERALIZADOS, con lo que resulta:

$$P_n(t) = 1 - \frac{1}{n} \binom{1+i}{1} \binom{i}{1} x + \dots + (-1)^r \frac{1}{n(r)} \binom{r+1}{r} \binom{i}{r} x^{(r)} + \dots + (-1)^i t \frac{1}{n(i)} \binom{2i}{i} \binom{i}{i} t^{(i)}$$

1.2. GENERACION DE LA FUNCION DE AJUSTE.

Una vez calculados los polinomios ortogonales y llevados a la función del apartado 2) obtendremos:

$$F(t) = \lambda_0 P_n^0 + \lambda_1 P_n^1 + \dots + \lambda_n P_n^n$$

$$\lambda_1 = \frac{\sum_{t=0}^n f(x) P_n^1(t)}{\sum_{t=0}^n [P_n^1(t)]^2}$$

con lo que se deduce que el polinomio de ajuste de la función $Q(t)$ es:

$$F(t) = \sum_{i=0}^m \frac{\sum_{t=0}^n [f(t)P_{n,i}(t)]}{\sum_{t=0}^n [P_{n,i}(t)]^2} P_{n,i}(t)$$

1.3. DETERMINACIÓN DEL ERROR EN EL AJUSTE.

El grado de aproximación de $F(t)$ a la función $Q(t)$ puede medirse por la expresión:

$$= \sum_{t=0}^n [f(t) - F(t)]^2 = \sum_{t=0}^n \frac{[\sum_{t=0}^n P_{n,i}(t)f(t)]^2}{\sum_{t=0}^n [P_{n,i}(t)]^2}$$

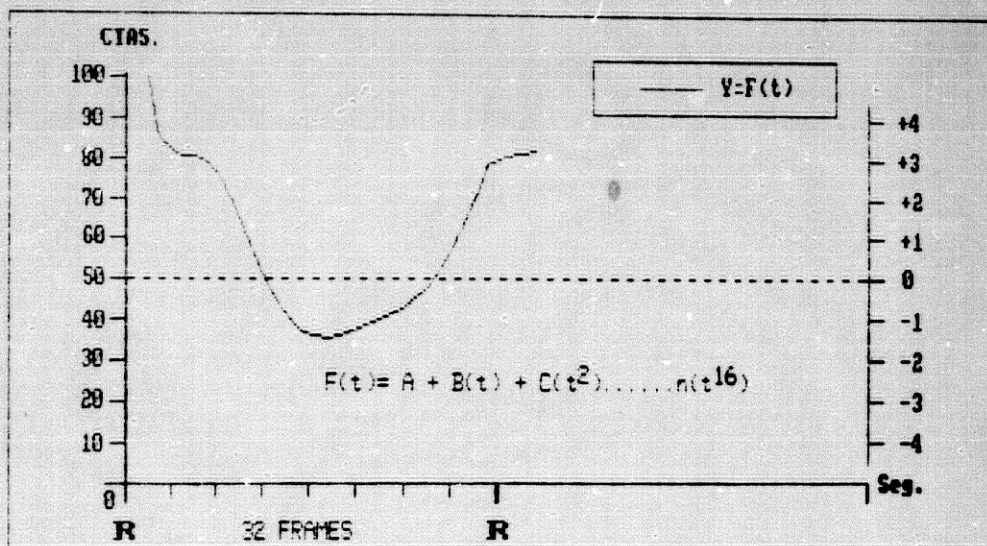
mostrando que el procedimiento de ajuste de los 32 puntos consecutivos de la curva experimental de actividad/tiempo a una curva teórica definida por una función polinómica de grado 16 concebido en el presente estudio, presenta un excelente ajuste con un error mínimo.

II. PROCEDIMIENTO DE CÁLCULO EN EL ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS EXTRAÍDOS DE LA CURVA ACTIVIDAD/TIEMPO.

II.1. CÁLCULO DEL TIEMPO Y PICO DE MÁXIMA PENDIENTE DE EYECCIÓN SISTÓLICA (TPER)(PER) Y DEL TIEMPO Y PICO DE MÁXIMA REPLECIÓN DIASTÓLICA (TPFR)(PFR).

II.1.1. Cálculo de la primera y segunda derivada de la función de ajuste.

FIGURA I I



AJUSTE DE 32 PUNTOS CONSECUTIVOS DE LA CURVA EXPERIMENTAL A UNA CURVA TEORICA DEFINIDA POR UNA FUNCION POLINOMICA DE GRADO 16 CUYA VARIABLE INDEPENDIENTE ES EL TIEMPO.

Supuesto el cálculo de la función polinómica de ajuste:

$$F(t) = \lambda_0 + \lambda_1 t + \dots + \lambda_{15} t^{15}; \quad F(t) = \lambda_0 \dots \lambda_{15}$$

la diferencial de una función polinómica permite el estudio parcial del incremento del intervalo de las variables sobre las ordenadas de la curva teórica ajustada y, en consecuencia, el ESTUDIO SIMULTANEO de las pendientes parciales. Mediante un procedimiento matemático convencional (teorema de derivación de las funciones de función $dy = f(t) dt$), obtendremos la primera y segunda derivada.

$$F'(t) = \lambda_1 + 2\lambda_2 t + \dots + 15\lambda_{15} t^{14}; \quad F'(t; \lambda_0 \dots \lambda_{15})$$

$$F''(t) = 2\lambda_2 + 6\lambda_3 t + \dots + 14 \cdot 13 \lambda_{15} t^{13}; \quad F''(t; \lambda_0 \dots \lambda_{15})$$

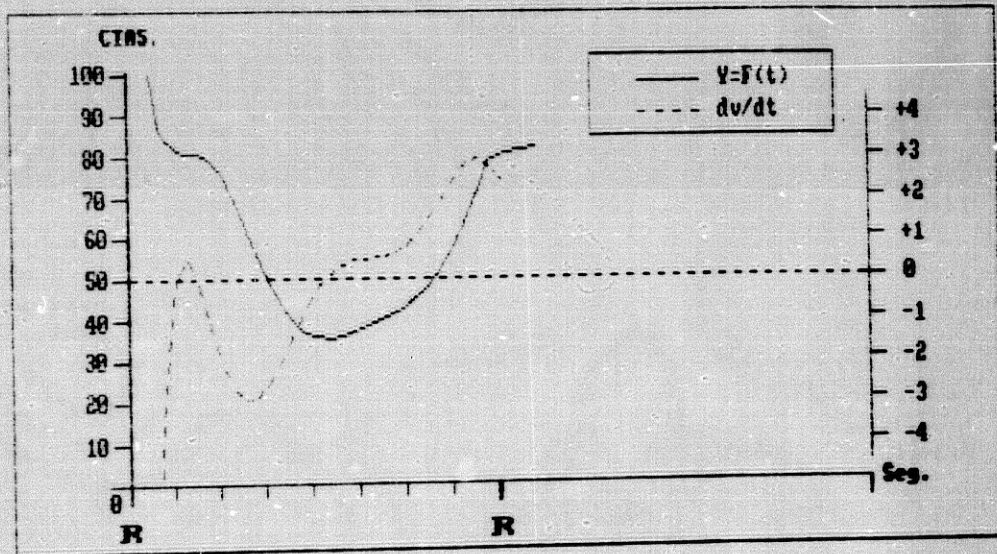
II.1.2. Determinación de los tiempos en los que la segunda derivada se hace cero. TEOREMA DE LOS CEROS DE BOLZANO.

Al ser imposible el cálculo matemático implícito procedemos según el TEOREMA DE BOLZANO. Teniendo en cuenta que la función $F''(t)$ es continua para todo el intervalo, buscamos explícitamente los puntos donde ésta cambia de signo, sabiendo que la función se anula al menos en un punto de dicho intervalo.

II.1.3. Extracción de parámetros.

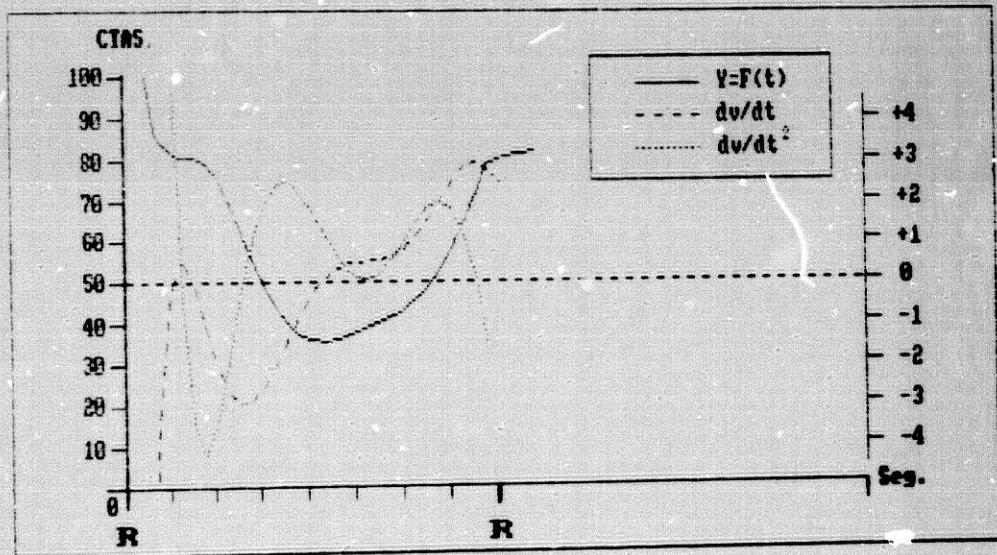
De todos los puntos obtenidos anteriormente, seleccionamos los que el valor de la función correspondiente a la primera derivada es máximo o mínimo absoluto.

FIGURA III



CALCULO DE LA PRIMERA DERIVADA DE LA FUNCION
POLINOMICA DE GRADO 16 (TEOREMA DE DERIVACION
DE LAS FUNCIONES DE FUNCION)

FIGURA IV



CALCULO DE LA SEGUNDA DERIVADA DE LA FUNCION POLINOMICA DE GRADO 16. DETERMINACION DE LOS TIEMPOS EN LOS QUE LA SEGUNDA DERIVADA SE HACE CERO (TEOREMA DE LOS CEROS DE BOLZANO)

El pico de máxima eyección sistólica (PER) será el valor mínimo absoluto de la primera derivada de la función de ajuste $[F(t)]$ al tiempo t en que su segunda derivada se hace cero. (TPFR)

El pico de máxima repleción diastólica (PFR) será el máximo absoluto de la primera derivada de la función de ajuste $[F(t)]$ al tiempo t en que su segunda derivada se hace cero (TPFR).

11.2. CÁLCULO DEL PERÍODO DE RELAJACIÓN ISOVOLUMÉTRICA (PRI)

11.2.1. Cálculo del punto de cambio de pendiente de la porción diastólica de la curva ajustada.

Una vez determinados el punto telediastólico y de máxima repleción diastólica (PFR), procedemos mediante el Teorema del valor medio, a la obtención de la ecuación de la pendiente a la curva para esos puntos.

A.- Sabiendo que $Y = F(t)$ es una función continua en el segmento cerrado $[a, b]$ y derivable en el intervalo (a, b) siendo "a" igual al tiempo de volumen telediastólico + H y "b" el volumen telediastólico - H para

$$H = \frac{R-R}{32}$$

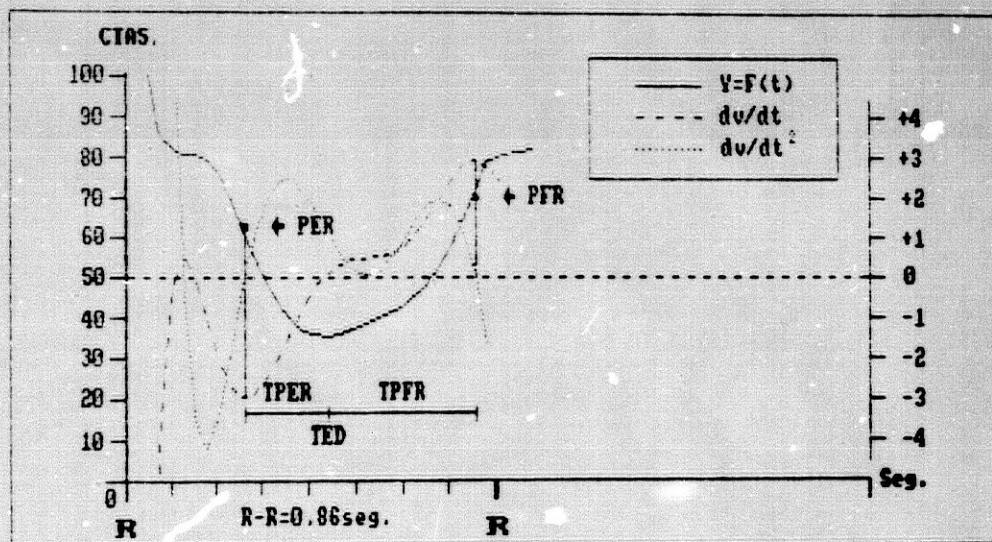
conociendo que existe un punto c tal que:

$$f'(c) = \frac{f(b) - f(a)}{b - a}$$

podemos calcular la ecuación de la tangente a este punto para incremento de $t = 0$ que será

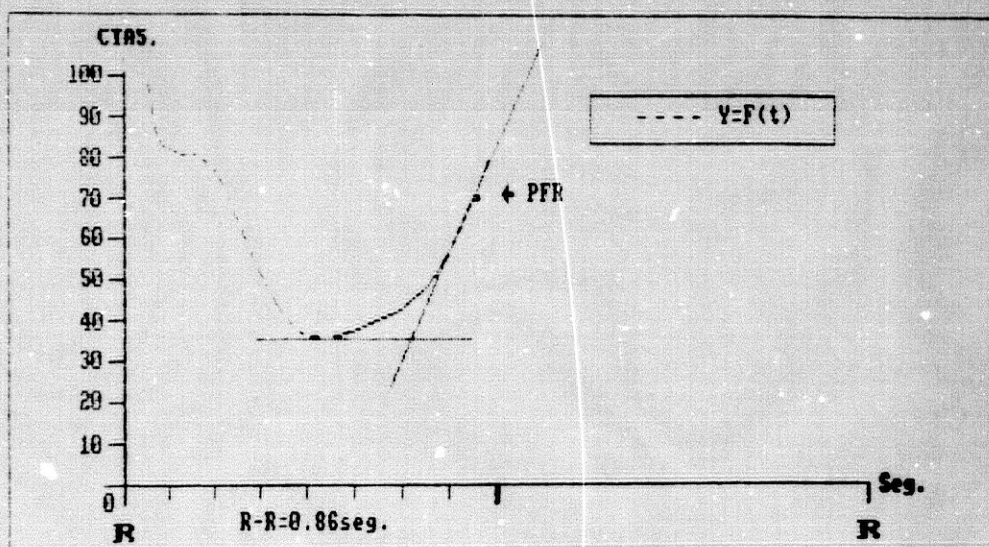
$$F(b) = f(a) + H f'(a+0)$$

FIGURA V



DETERMINACION SIMULTANEA DE LOS PICOS Y TIEMPOS DE MAXIMA PENDIENTE DE LA PORCION SISTOLICA Y DIASTOLICA DE LA CURVA TEORICA.

FIGURA VI



CALCULO DEL PUNTO DE CAMBIO DE PENDIENTE DE LA PORCION DIASTOLICA. DETERMINACION DE LAS ECUACIONES DE LA PENDIENTE A LA CURVA EN EL PUNTO TELE-DIASTOLICO Y DE MAXIMA REPLECION DIASTOLICA (PFR).

B.- Procediendo de igual manera para el segmento cerrado x,y siendo

$$x = \text{TPFR} - H \quad , \quad y = \text{TPFR} + H$$

y el valor de $H = \frac{R-R}{32}$

obtendremos la ecuación:

$$F(e) = f(d) + H f(d + eh)$$

igualando

$$F(e) = f(d) + H f(d + eh)$$

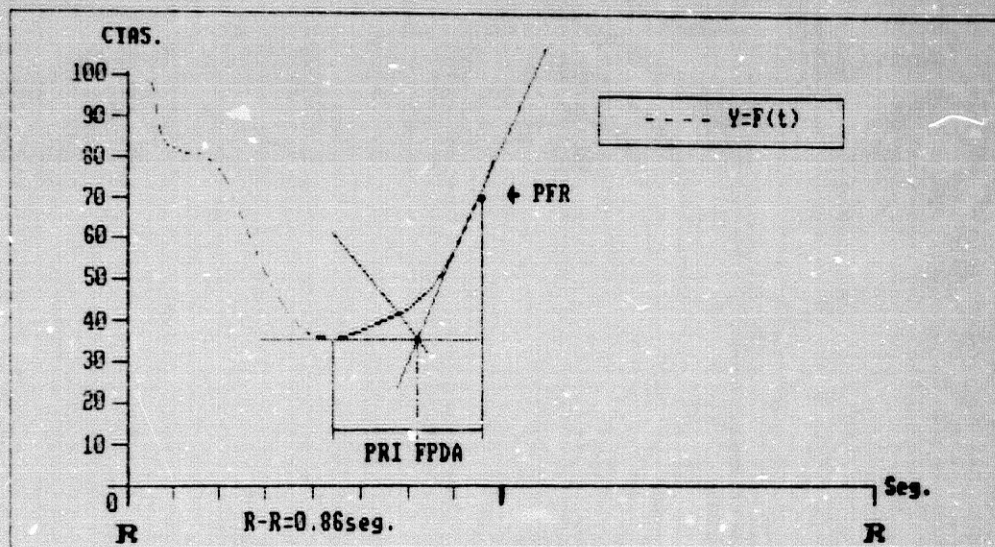
$$F(b) = f(a) + H f(a + eh)$$

obtendremos el punto de corte entre ambas rectas mediante el TEOREMA DE ROUCHE-FROBENIUS. El problema se reduce a obtener por lugares geométricas la ecuación de la recta equidistantes (BISECTRIZ) a ambas funciones

Una vez calculado el punto de corte de la bisectriz con la función polinómica de ajuste, es posible calcular el intervalo de tiempo comprendido entre el volumen telediastólico y dicho punto, que en definitiva corresponde al Período de relajación isovolumétrica (PRI)

La Fase precoz de diástole activa (FPDA) se obtendrá, como el intervalo correspondiente, entre el final del período de relajación isovolumétrica y el momento de máxima repleción diastólica (PFR).

FIGURA VII



CALCULO DEL PUNTO DE CAMBIO DE PENDIENTE DE LA PORCION DIASTOLICA. DETERMINACION DEL PUNTO DE CORTE ENTRE LAS RECTAS DE AJUSTE MEDIANTE EL TEOREMA DE ROUCHE-FORBENIUS. OBTENCION POR LUGARES GEOMETRICOS DE LA BISECTRIZ A AMBAS FUNCIONES Y SU PUNTO DE CORTE CON LA FUNCION POLINOMICA DE AJUSTE

APENDICE I I

PROGRAMA GATED . ESFUERZO REPOSO.

- I. ARCHIVO DE ALMACENAMIENTO DE DATOS DE PROTOCOLO
- II. ARCHIVO DE ALMACENAMIENTO DE LAS CUENTAS DE LA CURVA ACTIVIDAD/TIEMPO.
- III. PROGRAMA PRINCIPAL "GESTOR"

APENDICE I I .

PROGRAMA GATED. ESFUERZO-REPOSO.

El ajuste de la curva experimental actividad/tiempo ventricular a una curva teórica expresada por una función polinómica de grado 16 exige un extenso y complejo cálculo matemático, que hace imprescindible la utilización de un ordenador que facilite la resolución de las distintas operaciones aritméticas.

El objetivo del programa es dicho ajuste matemático y posterior cálculo de los parámetros de función ventricular mencionados a continuación:

- Pico de máxima repleción diastólica (P.F.R.).
- Tiempo de máxima repleción diastólica (T.P.F.R.).
- Pico de máxima eyección sistólica (P.E.R.).
- Tiempo de máxima eyección sistólica (T.P.E.R.).
- Período de relajación isovolumétrica (P.R.I.).
- Fase precoz de diástole activa (F.P.D.A.).
- Fracciones de llenado FF 1/2, FF 1/3 y FF 2/3.

Este programa está escrito en Quick Basic y compilado para un ordenador Inves XT con 640 K bytes de memoria y una velocidad Standar de 4.77 Megahercios conmutable desde consola a 10 Megahercios, con el 8081 como microprocesador base y una Rom Bios de Phoenix LTD.

El sistema operativo utilizado es es MS DOS 3.21. Para aumentar la velocidad de acceso a los ficheros utilizamos un disco virtual de 360 K haciendo un volcado inicial del disco rígido al virtual y etiquetado como unidad C.

Debido a su extensión y complejidad el programa se ha construido mediante el ensamblaje de diversas subrutinas, cada una de las cuales representa la resolución de una o varias de las operaciones incluidas en el proceso de cálculo.

Descrito su fundamento matemático en el ANEXO 1 las etapas que configuran el desarrollo del programa son las siguientes:

I. - ARCHIVO DE ALMACENAMIENTO DE DATOS DE PROTOCOLO.

Este programa gestiona un fichero de acceso directo con 20 campos, que corresponden a los datos de filiación y anamnesis de cada paciente con una capacidad máxima inicial de 100 sujetos.

El programa muestra un menú que permite:

A. Transferencia de la unidad "A" al disco virtual.

Traspasa los ficheros de la unidad "A" al disco virtual al inicio y al final de cada sesión de trabajo, almacenándolos sobre soporte rígido.

B. Introducción de datos.

El programa permite la introducción de datos de protocolo utilizando como cargo clave el número de orden y nombre del paciente. Este proceso tiene máxima flexibilidad ya que facilita la introducción necesaria de pacientes así como de los distintos campos o datos de cada uno. Siendo factible las modificaciones antes de salir del proceso.

El programa tiene delimitados los posibles valores específicos para cada uno de los campos, por lo que los errores en el proceso de introducción son mínimos.

C. Visualización de datos.

Este apartado nos permite observar los datos de cada paciente de manera secuencial creciente o decreciente, realizando un bucle de cabeza con cola de fichero, o bien de manera aleatoria, introduciendo el número de orden o nombre del paciente.

D. Modificación de datos.

Este apartado controla el fichero a través del campo clave, siendo factible cualquier modificación.

E. Impresión de datos.

Este apartado carga el programa colateral "PP2" que prepara la impresora adaptándola a 132 columnas, permitiendo obtener carácter gráficos. Una vez realizado este proceso se carga el programa "Report", que nos da la opción de imprimir los datos de un paciente a manera de ficha, siendo controlado también por el campo clave número de orden y/o nombre del paciente, o bien realizar el listado de todos los casos.

Terminado el proceso de impresión, el programa "Report" devuelve el control al programa principal.

II. ARCHIVO DE ALMACENAMIENTO DE LAS CUENTAS DE LA CURVA ACTIVIDAD/TIEMPO.

Este programa crea ficheros individualizados para cada paciente, nominados como "ARPA", seguidos del número de orden en cuestión; son ficheros secuenciales y están

constituidos por 64 campos, que contienen los datos de las cuentas correspondientes a las curvas experimentales actividad/tiempo ventricular obtenidas mediante V.R.I. en reposo y esfuerzo.

Para lo cual, el programa gestiona un menú con tres opciones:

- A - *Introducción de datos*
- B - *Visualización de datos*
- C - *Transferencia de datos*

III. PROGRAMA PRINCIPAL "GESTOR".

Este complejo programa recoge la información de los ficheros anteriores para posterior análisis y exposición de los resultados.

El programa está preparado para la realización de todo el proceso automáticamente, o bien de manera escalonada y controlada por el investigador. Para entrar en esta segunda opción será necesario introducir la clave acceso, consistente en cuatro dígitos alfa-numéricos y que se nos pedirá al instalar el programa. En caso de optar por la opción automatizada, el programa tan sólo nos pedirá el número y nombre del paciente y, posteriormente, irá mostrando gráficas y resultados secuencialmente.

Debido a la extensión y complejidad de los cálculos matemáticos es aconsejable, para ahorrar tiempo, ejecutar el programa a una velocidad de reloj de 10 Megahercios.

El programa Gestor muestra el siguiente menú:

- A. GENERACIÓN DE LA FUNCIÓN POLINÓMICA.
- B. RESOLUCIÓN DEL POLINOMIO.
- C. MUESTREO DEL POLINOMIO.

- D. DERIVACION DEL POLINOMIO.
- E. GRABAR BUFFER.
- F. RECUPERAR BUFFER.
- G. BORRAR BUFFER.
- H. OBTENCIÓN DE RESULTADOS Y GRÁFICAS.
- I. ALMACENAMIENTO Y REPORT DE RESULTADOS.
- J. TERMINO DE LA SESIÓN DE TRABAJO.

A. GENERACIÓN DE LA FUNCIÓN POLINÓMICA.

El programa nos pide el nombre del paciente. Una vez introducido recoge del disco los datos incluidos en el fichero "ARPA", en caso de que no exista o esté vacío devuelve el control a la rutina, informando de tal circunstancia, y nos pide que volvamos a introducirlo. En caso que el proceso sea correcto nos muestra los valores de las cuentas en pantalla y pregunta qué datos queremos procesar, si los correspondientes a la adquisición de la VRI en reposo o durante la prueba de esfuerzo.

En caso de elegir la opción automática ajusta directamente los valores a un polinomio de grado 16, tal como se explica en el apéndice matemático, en caso contrario nos pregunta si queremos ajustar o interpolar, y, a su vez, qué método matemático deseamos.

Una vez realizado esto, nos pregunta por el grado de la función polinómica de ajuste, que puede ser hasta 32.

Terminada la rutina de introducción el programa entra en la rutina de gestión matemática, que realiza los siguientes procesos:

1. Rutina de formación de matrices con los 32 valores de cuentas por el método de Vandermonde.

2. Rutina de resolución de los determinantes con varias subrutinas de simplificación de las matrices y creación de campos numéricos propios que permiten disminuir el tiempo de proceso. La obtención de valores en notación científica, por encima de 15 decimales, facilita una alta precisión en los cálculos.

3. Rutina de obtención de los coeficientes del polinomio a partir de los determinantes.

4. Rutina de montado del polinomio. En este proceso irán apareciendo sucesivamente en pantalla los valores correspondientes a los coeficientes y, finalmente, la función polinómica, que en la opción automática será de grado 16. Una vez finalizado este proceso, la rutina devolverá el control al menú principal.

B. RESOLUCIÓN DEL POLINOMIO.

Esta rutina del programa nos ofrece la posibilidad de obtener el valor de la función polinómica para cualquiera de las 32 cuentas expresadas en pantalla.

C. MUESTREO DEL POLINOMIO.

Esta opción calcula el valor de la función polinómica para las 32 cuentas, pudiéndose comprobar la exactitud del ajuste. En definitiva, esta rutina lo que pretende es chequear el ajuste del polinomio.

D. DERIVACIÓN DE LA FUNCIÓN POLINÓMICA.

Esta rutina desglosa el polinomio y presenta en pantalla de manera consecutivas, sus derivadas.

E. GRABAR BUFFER.

Esta rutina almacena la función polinómica y las derivadas sucesivas en el buffer. La capacidad máxima del buffer es de 40 polinomios con sus correspondientes derivadas.

F. RECUPERAR BUFFER.

Esta rutina nos muestra todos los polinomios existentes en el buffer y pregunta qué polinomio queremos recuperar. Una vez introducido el número del polinomio seleccionado, podremos operar con él, según cualquiera de las opciones anteriores.

G. BORRAR BUFFER.

Esta opción nos pide confirmación, y, si ésta es afirmativa, borrará todos los polinomios almacenados en el buffer.

H. ANÁLISIS DE PARÁMETROS DE FUNCIÓN VENTRICULAR Y REPRESENTACIÓN GRÁFICA.

Esta opción contiene las rutinas de cálculo y representación gráfica de los parámetros sistólicos y diastólicos de función ventricular. Su fundamento matemático ha sido expuesto en el APÉNDICE I.

El programa nos presenta las opciones expuestas a continuación:

1. *Volver a Menú principal.*

2. *Recupera los valores de las cuentas correspondientes a las curvas actividad/tiempo durante la adquisición en reposo y en esfuerzo y los representa gráficamente. Calcula y presenta en pantalla la F.E. correspondiente a dichas adquisiciones.*

3. *Recupera del buffer la función polinómica de ajuste y ejecuta el gráfico de su primera y segunda derivada en diferentes formas de trazo.*

Una vez realizada esta representación, el programa salta a las subrutinas de análisis de parámetros de función ventricular, obteniendo y representando secuencialmente en pantalla, el tiempo y pico de máxima repleción diastólica (TPFR) (PFR) y el tiempo y pico de máxima repleción sistólica (TPER) (PER). Posteriormente el programa

ma limita su estudio al análisis de la porción diastólica de la curva ajustada, calculando y representando los intervalos de tiempo correspondientes al período de relajación isovolumétrica (PRI), fase precoz de diástole activa (FPDA) y fracciones de llenado (FF1/3), (FF 1/2) (FF 2/3).

4. Graba en disco la gráfica existente en pantalla.

5. Adapta la impresora e imprime los gráficos existentes en pantalla.

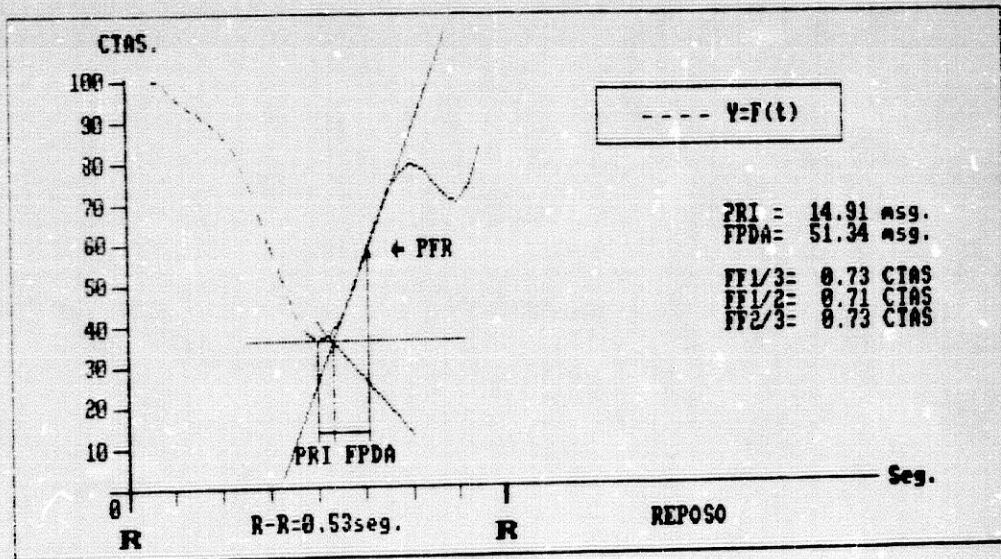
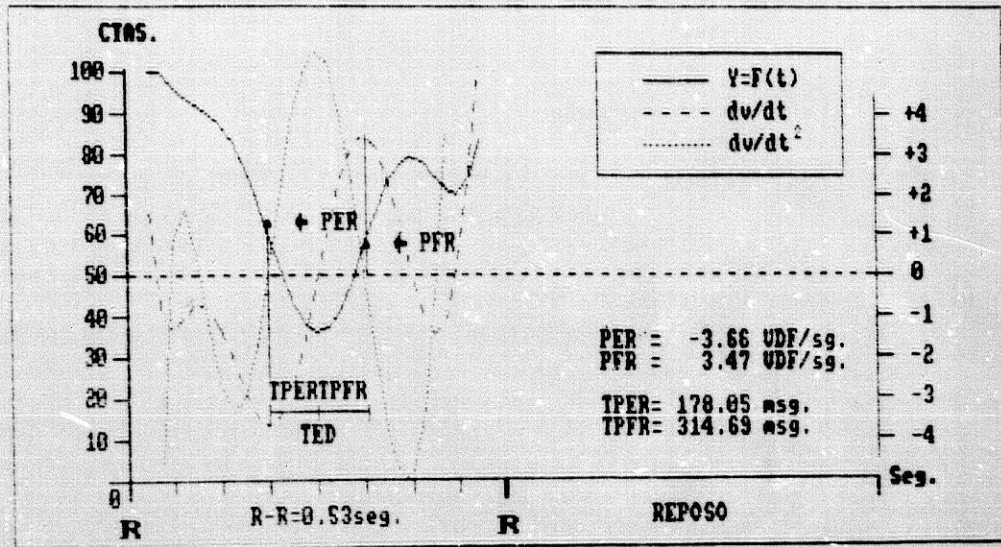
I. ALMACENAMIENTO Y REPORT DE RESULTADOS.

El programa graba los resultados de la opción anterior. Carga el programa "L REPORT", que toma los datos de los resultados y de los del protocolo para hacer un report ordenado de ellos.

J. TÉRMINO DE LA SESIÓN DE TRABAJO.

Esta opción cierra todos los ficheros, almacena variables y pasa los ficheros de disco virtual a disco rígido, devolviendo el control al sistema operativo.

FIGURA IX



PROGRAMA GATED ESFUERZO-REPOSO. ANALISIS Y REPRESENTACION GRAFICA DE PARAMETROS DE FUNCION VENTRICULAR.

APENDICE I I I

I. ESTADISTICA DESCRIPTIVA Y ANALISIS INFERENCIAL UNIVARIANTE.

- Test de comparacion de dos medias de muestras independientes
- Test de comparacion de dos medias de muestras apareadas.
- Test de WILCOXON para muestras independientes y apareadas
- Test de χ^2 para contrastar la Homogeneidad de muestras cualitativas.
- Test exacto de FISHER para la comparacion de dos proporciones.
- Test de homogeneidad de varias muestras de KRUSKAL-WALLIS.
- Analisis de correlacion y recta de regresion lineal parametrica (PEARSON) y no parametrica (SPEARMAN).

II. ANALISI ESTADISTICO MULTIVARIANTE.

- Regresion Multiple: Estimacion y test de independencia.
- Regresion multiple: Seleccion de variables
- Comparacion de varios Hiperplanos.

APÉNDICE III

COMPARACIÓN DE DOS MEDIAS DE MUESTRAS INDEPENDIENTES

Dadas dos muestras x_{1i} y x_{2i} ($i = 1, \dots, n_1$; $j = 1, \dots, n_2$) de dos variables normales de medias μ_1 y μ_2 desconocidas, para contrastar si son iguales o no, se calcula, en primer lugar, las medias (\bar{x}_1 y \bar{x}_2) y varianzas (S^2_1 y S^2_2) de ambas muestras y la cantidad $F_{\text{exp}} = S^2_1 / S^2_2$, con $S^2_1 > S^2_2$, cantidad que es comparada con una $F_{10\%}$ ($n_1-2; n_2-2$) de la distribución de SNEDECOR como test de homogeneidad de varianzas, previo al de homogeneidad de medias.

Si $F_{\text{exp}} < F_{10\%}$, calcular:

$$S^2 = \frac{(n_1-1)S^2_1 + (n_2-1)S^2_2}{n_1+n_2-2}$$

y el estadístico:

$$t_{\text{exp}} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{S^2 \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

y compararlo con una t (f) de la distribución de STUDENT, en donde:

$$f = \frac{\left(\frac{S^2_1}{n_1} + \frac{S^2_2}{n_2} \right)}{\frac{(S^2_1/n_1)^2}{n_1-1} + \frac{(S^2_2/n_2)^2}{n_2-1}}$$

son los grados de libertad a considerar. La SIGNIFICACIÓN INDICA MEDIAS DISTINTAS.

COMPARACIÓN DE DOS MEDIAS DE MUESTRAS APAREADAS

Si $(x_{1i}; x_{2i})$, ($i = 1, \dots, n$), son parejas de valores obtenidos en un mismo individuo i , calcular $d_i = x_{1i} - x_{2i}$ en cada individuo, y la media \bar{d} y la varianza S^2_d de los valores así obtenidos. Suponiendo la variable d Normal, calcular:

$$t \text{ exp} = \frac{\bar{d}}{S^2_d / n}$$

y compararla con una t ($n-1$) de la distribución de STUDENT. Si hay SIGNIFICACIÓN, entonces las MEDIAS de las variables x_1 y x_2 son DISTINTAS.

TEST DE WILCOXON PARA MUESTRAS INDEPENDIENTES Y APAREADAS

Contrasta si la primera población no tiende a dar valores más altos o más bajos que la segunda.

1.- Muestras Independientes.

Se agrupan las dos muestras en una sola; se ordenan de menor a mayor; se asignan rangos (números de orden, con promedios en caso de empate) a todos los elementos y se considera la suma de rangos de la muestra de menor tamaño. Con ella se realiza el contraste con las tablas adecuadas o, si $n_1 + n_2 > 30$, mediante la aproximación Normal.

2.- Muestras Apareadas.

Se calculan las diferencias no nulas entre cada pareja de datos y se asignan rangos a sus valores absolutos. La suma de rangos correspondientes a las diferencias positivas es el estadístico de contraste, frente a valores teóricos tabulados o utilizando una aproximación Normal.

TEST X² PARA CONTRASTAR LA HOMOGENEIDAD DE MUESTRAS CUALITATIVAS

A partir de las distribuciones de frecuencias muestrales, se basa en la comparación de las frecuencias observadas y esperadas, obtenidas estas últimas mediante la expresión:

$$E_{ij} = \frac{F_i C_j}{T}, \text{ donde } F_i \text{ es el total de la fila,}$$

C_j el total de la columna y T el total general.

Las cantidades experimentales:

$$X^2_{exp} = \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} = \frac{O^2_{ij}}{E_{ij}} - T$$

frente a la cantidad teórica que corresponde con $(r-1) \times (s-1)$ grados de libertad, donde r es el número de filas (MUESTRAS) y s el número de columnas (MODALIDADES).

Para el caso particular 2×2 , la expresión a considerar es :

$$X^2_{exp} = \frac{(n_{011}n_{022} - n_{12}n_{21})^2 \times T}{F_1 F_2 C_1 C_2}$$

con un grado de libertad.

TEST EXACTO DE FISHER PARA LA COMPARACIÓN DE DOS PROPORCIONES

En el caso 2×2 (dos muestras y dos modalidades), y cuando los pequeños tamaños muestrales no permitan usar el test X^2 , se puede usar el test exacto de FISHER. Con la siguiente tabla de frecuencias:

	ÉXITOS	FRACASOS	TOTAL
MUESTRA 1	x_1	$n_1 - x_1$	n_1
MUESTRA 2	x_2	$n_2 - x_2$	x_2
TOTAL	a_1	a_2	N

el nivel de significación se obtiene a partir de:

$$P(x_1) = \frac{n_1! n_2! a_1! a_2!}{x_1! x_2! (n_1 - x_1)! (n_2 - x_2)! N!}$$

directamente como el doble (test bilateral) de la suma de los $P(x_1)$ calculados para el x_1 obtenido y todos aquellos valores más extremos (que producen mayor diferencia de proporciones muestrales).

Si $F_{exp} < F_{10\%}$, calcular:

$$S^2 = \frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

$$t_{exp} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{S \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

y compararla con una t_{α} ($n_1 + n_2 - 2$) de la distribución de STUDENT

Si $F_{exp} > F_{10\%}$, calcular:

$$t_{exp} = \frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}}}$$

y compararla con una t_{α}

$$f = \frac{\left(\frac{S^2_1}{n_1} + \frac{S^2_2}{n_2} \right) / 2}{\frac{(S^2_1/n_1)^2}{n_1 - 1} + \frac{(S^2_2/n_2)^2}{n_2 - 1}}$$

es el número de grados de libertad.

En cualquiera de los casos, si $t_{exp} > t_a$, se acepta que los datos (las i y j'). Los g.l de la t_{exp} (f) de BONFERRONI se calcula en modo similar al dado en 3, es decir:

$$f = \frac{\left(\frac{S^2_{Ej}}{t_j} + \frac{S^2_{Ej'}}{t_{j'}} \right) / 2}{\frac{(S^2_{Ej}/t_j)^2}{(r-1)(t_j-1)} + \frac{(S^2_{Ej'}/t_{j'})^2}{(r-1)(t_{j'}-1)}} \quad (17)$$

pues el número de tratamientos r (o número de valores distintos de x) es el mismo en todas las tablas. La (17) constituye el método de WELCH.

TEST DE HOMOGENEIDAD DE VARIAS MUESTRAS DE KRUSKAL-WALLIS

Test global:

Dadas r muestras independientes de tamaños n_i y para contrastar la hipótesis nula de que ninguna de las poblaciones tiende a dar valores más altos o más bajos que las otras, el procedimiento siguiente es válido (como es nuestro caso) si $r > 4$ o bien todos los n_i son mayores que 5.

1. Se juntan las muestras en una sola, se ordena ésta y se asignan rangos a sus $N = \sum n_i$ elementos, dando rangos promedios a los datos empatados.

2. Se calculan las sumas de rangos R_i de cada muestra $i = 1, r$; que han de verificar $\sum R_i = N \sum (N+1)/2$.

3. Se calcula:

$$W = \frac{12}{N(N+1)} \cdot \sum \frac{R_i^2}{n_i} - 3(N+1).$$

4. Si hay empates, se calcula:

$$C = 1 - \frac{\sum T_j}{(N-1)N(N+1)}$$

siendo $T_j = t_j^2 - t_j$, y cada t_j el número de datos empatados en el empate j .

5. Finalmente, el valor W (cuando no hay empates) o el $W^1 = W/C$ (si los hay), se comparan con una X^2 con $(r-1)$ grado de libertad.

La significación indica heterogeneidad entre algunas de las poblaciones.

Comparaciones por parejas.

Cuando el test global es significativo, conviene averiguar entre qué poblaciones están las diferencias. Para ello, y si los tamaños de nuestra ni no son todos iguales, se calcula:

$$t \text{ exp} = \frac{\frac{R_i}{n_i} - \frac{R_j}{n_j}}{\frac{N(N+1)}{12} \left(\frac{1}{n_i} + \frac{1}{n_j} \right)}$$

para cada pareja de muestras i, j, y se contrasta frente a la distribución de Bonferroni.

El orden de las comparaciones se determina por el método de Newman-Keuls.

- a. Se ordenan los rangos medios R_i/n_i de menor a mayor, y se comparan primero y último. Si el test no es significativo, frente a la $t(K)$ de Bonferroni (con $K = r(r-1)/2$) y grados de libertad infinito, se detiene el proceso. Si hay significación, se pasa a la etapa siguiente:
- b. Se comparan primero y penúltimo y, por otra parte, segundo y último. Si una comparación no es significativa, se declaran homogéneas las muestras comparadas y todas las intermedias. Ahora la distribución teórica es la de Bonferroni con

$$k = \frac{(r-1)(r-2)}{2}$$

- c. Se repite el procedimiento por etapas, sólo para los grupos de muestras cuya comparación entre la mayor y la menor ha dado significativa en la etapa anterior. El proceso finaliza cuando todas las comparaciones de una etapa son no significativas o se llega a la comparación de rangos me-

dios consecutivos (primero con segundo, segundo con tercero, etc.) En todo caso, una no significación en cualquier comparación permite declarar homogéneas las muestras comparadas y las de promedio de rangos intermedio, y no continuar por esa "rama".

REGRESIÓN Y CORRELACIÓN

La correlación y recta de regresión lineales se calcula mediante las expresiones:

$$b = \frac{\frac{\sum x_1 y_1 - \frac{(\sum x_1)(\sum y_1)}{n}}{\sum x_1^2 - \frac{(\sum x_1)^2}{n}}}{n}$$

$$a = \bar{y} - b\bar{x}$$

$$r = \frac{\frac{\sum x_1 y_1 - \frac{(\sum x_1)(\sum y_1)}{n}}{\left(\sum x_1^2 - \frac{(\sum x_1)^2}{n}\right) \left(\sum y_1^2 - \frac{(\sum y_1)^2}{n}\right)}}{n}$$

y el contraste de significación para este último coeficiente (de correlación) se realiza mediante:

$$t \text{ exp} = \frac{(n-2) r^2}{1 - r^2}$$

frente a una t de Student con (n-2) grados de libertad.

REGRESIÓN MÚLTIPLE: ESTIMACIÓN Y TEST DE INDEPENDENCIA

Sean (x_1, x_2, \dots, x_k) K variables cuantitativas que, observadas en el conjunto n de individuos, da lugar a las n K-uplas de observaciones $(x_{1h}, x_{2h}, \dots, x_{kh})$ con $h = 1, \dots, n$. Se pretende establecer la relación de dependencia de la última variable con las K-1 primeras. El modelo básico incluye la suposición de que el valor medio de x_k E (x_k) , en un conjunto dado de x_1, x_2, \dots, x_{k-1} es igual a $\theta_0 + \theta_1 x_1 + \dots + \theta_{k-1} x_{k-1}$, en tanto que su varianza σ^2 es constante siempre. El primer paso consiste en la estimación de tales parámetros θ_1 y σ^2 , para lo cual deben calcularse primero las cantidades:

$$(x_i x_j) = \sum_{h=1}^n (x_{ih} - \bar{x}_i)(x_{jh} - \bar{x}_j) = (x_j x_i) \quad (18)$$

llamadas covarianzas, y posteriormente, resolver el sistema de ecuaciones

$$\sum_{j=1}^{k-1} b_j (x_i x_j) = (x_i x_k) \quad i = 1, \dots, k-1 \quad (19)$$

del que se obtendrán las estimaciones b_j de las θ_j ($j \neq 0$),

finalmente, $b_0 = \bar{x}_k - \sum_{j=1}^{k-1} b_j \bar{x}_j$, con \bar{x}_i la media de la variable x_i . Con tales soluciones:

$$R(x_1, \dots, x_{k-1}) = \sum_{i=1}^{k-1} b_i (x_i, x_k) \quad (20)$$

es la reducción en la suma de cuadrados totales ($\sum x_k^2$), que produce la regresión lineal en la $k-1$ variables citadas;

$$D = (\sum x_k^2) - R(x_1, \dots, x_{k-1}) \quad (21)$$

es la suma de cuadrados debida a regresión y dicha cantidad dividida por $n-k$ da la estimación S^2 de σ^2 en base a la regresión citada.

Para comprobar que no todas las β_i son nulas, es decir, que la variable x_k depende de las otras variables x_i consideradas, al calcular

$$F_{\text{exp}} = \frac{R(x_1, \dots, x_{k-1})}{(k-1) S^2} \quad (22)$$

y compararla con una $F_{\alpha}(k-1; n-2)$ de SNEDECOR. Si $F_{\text{exp}} > F_{\alpha}$ se rechaza $H_0 = \beta_1 = \dots = \beta_{k-1} = 0$ y, por tanto, hay dependencia.

REGRESIÓN MÚLTIPLE: SELECCIÓN DE VARIABLES.

A. En relación con el apartado anterior cabe preguntarse si algunas de las variables x_1, \dots, x_{k-1} son superfluas a la hora de predecir x_k . Tomemos, por ejemplo, x_1, \dots, x_r por un lado y x_{r+1}, \dots, x_{k-1} por otro lado; la pregunta es si las variables x_{r+1}, \dots, x_{k-1} dan alguna información añadida sobre x_k a la que ya dan las va-

riables x_1, \dots, x_r . La pregunta debe entenderse en su contexto, pues, si la respuesta es negativa, ello no quiere decir que x_k no depende de las variables x_{r+1}, \dots, x_{k-1} , rechazadas, sino que la dependencia con ellas, de existir, ya está contenida en las variables x_1, \dots, x_r seleccionadas, por lo que las otras no añaden nada nuevo (ello se debe a que las variables x_{r+1}, \dots, x_{k-1} influyen en x_k , no directamente, sino a través de las x_1, \dots, x_r , que son, por tanto, las que contienen toda la información deseable). Para responder a la pregunta anterior debe de realizarse la regresión de x_k sobre todas las variables x_1, \dots, x_{k-1} y luego sobre sólo las variables x_1, \dots, x_r ; esto proporciona, en cada caso, unos b_j ($j=1, \dots, r$ respectivamente) obtenidos como en (19) y unas reducciones $R(x_1, \dots, x_{k-1})$ y $R(x_1, \dots, x_r)$ obtenidas como en (20). Con todo ello la cantidad:

$$F_{exp} = \frac{R(x_1, \dots, x_{k-1}) - R(x_1, \dots, x_r)}{(x_k, x_k) - R(x_1, \dots, x_{k-1})} \cdot \frac{n-k}{k-r-1} \quad (23)$$

Se compara con $F_{\alpha, k-r-1; n-k}$, y, si $F_{exp} > F_{\alpha, k-r-1; n-k}$, entonces las variables x_{r+1}, \dots, x_{k-1} sí añaden alguna información sobre la x_k a la que ya daban las x_1, \dots, x_r .

El problema, ahora, consiste en determinar el mínimo conjunto de variables, de entre las x_1, \dots, x_{k-1} , que dan sobre x_k tanta información como todas ellas juntas. Con tal fin los cálculos se presentarán como en la tabla D y el procedimiento llamado método ascendente, consiste en determinar la variable x_i (de entre las x_1, \dots, x_{k-1}) que producen una mayor reducción $R(x_i)$ - anotada con una *); a ella se añade una a una las otras variables y se determina la máxima $R(x_i, x_j)$ con i fijo, y se la anota con * etc... El proceso finaliza cuando la F_{exp} (23) obtenida en cada R^* deja de ser significativa. En la tabla, las columnas S.C. son las reducciones R señaladas, las m.c. son la división de S.C. por los g.l. de su fila, las F_{exp} son obtenidas, como en (23), dividiendo las m.c. de $R^* - R^*$ y la de "error"; la tercera fila de ella, cuya F_{exp} se obtiene dividiendo las m.c. de R y de "error", da el test de independencia a que se aludió en la (22) (si él no da significativo nada de lo que sigue tiene sentido).

B. Las fórmulas (23) y (24), y, por lo tanto, toda la tabla D están construidas pensando en una regresión individual (en un solo grupo de individuos). Cuando, como ocurrirá en el apartado 11, se tengan varios grupos cuyas pendientes de regresión sean todas iguales, pero no así sus alturas en el origen, entonces se indicará que las (x_i, x_j) a utilizar en (19) son la suma de todas las (x_i, x_j) de los S grupos con que se cuenta. Hecha tal salvedad, la tabla D permanece en su integridad, salvo que los g. l. deben cambiarse poniendo N-S en lugar de n-1 (N es la suma de todos los tamaños n de cada uno de los S grupos) y N-K-S+1 en lugar de n-k.

Igual comentario merecen las fórmulas (22) y (23).

COMPARACIÓN DE VARIOS HIPERPLANOS DE REGRESIÓN.

A. Con igual anotación y conceptos que en el apartado anterior, supongamos se ha calculado la regresión citada en S muestras de S poblaciones distintas, de modo que la covarianza $(x_i, x_j)_p$ es la obtenida mediante la (18) en la muestra p ($p = 1, \dots, S$), el coeficiente de regresión b_{ip} es el obtenido mediante (19) en la muestra p, R_p es la reducción obtenida mediante (20) en la misma muestra p, y, finalmente, D_p es lo propio para la muestra p, según la fórmula (21).

La pregunta es ¿son los S hiperplanos el mismo? -equivalente a ¿son las S regresiones las mismas? o también a $H_0 = E_{11} = \dots = E_{1s}, 1 = 0, \dots, k-1$? puede responderse a través de la tabla E, en donde la S. C. de la segunda fila (D_0) es el valor D, obtenido según la (21), cuando las S muestras se juntan como si fuera una sola, las m. c. se obtienen del modo tradicional y la significación de la F exp indica que la hipótesis de homogeneidad, señalada al inicio, es falsa. La cantidad N es el número total de individuos en las S muestras, es decir, $N = \sum_{p=1}^S n_p$ es el tamaño de la muestra p.

A las covarianzas (x_i, x_j) obtenidas juntando todas las muestras en una sola se les llama covarianza totales.

B. Si la hipótesis anterior resulta rechazada, cabe

preguntarse ahora si todos los hiperplanos son paralelos (es decir, si es cierta $H_1 = \beta_{11} = \dots = \beta_{1k}, i = 1, \dots, k-1$ o, lo que es lo mismo, si todas las ecuaciones de regresión son iguales, salvo los términos independientes β_0), para lo cual ha de realizarse el test referido en la tabla F, en la cual D_1 es el valor de D , obtenido según la fórmula (21), cuando la regresión se calcula en base a las covarianzas:

$$(x_i x_j) = \sum_{p=1}^S (x_i x_j)_p \quad (24)$$

llamadas covarianzas dentro. La significación ahora indica que no todas las pendientes son iguales.

C. Si acaso resultaran todas las pendientes iguales, la conclusión, a la vista de la significación obtenida en el párrafo A, es clara: todos los hiperplanos son paralelos (tienen pendientes iguales) pero sus alturas en el origen son distintas (sus términos independientes β_0).

Para confirmarse ésto ha de realizarse la tabla G, tabla que sirve para contrastar $H_2 = \beta_{01} = \dots = \beta_{0k}$ y cuyos datos ya fueron explicados con anterioridad.

TABLA A

Fuente	g.l.	S.C.	m.c.	F_{exp}	Sign.	variable seleccion.
Total = T	n-1	(x_k, x_k)	----	----	----	----
$R(x_1, \dots, x_{k-1})$	k-1	R_T	S_T^2	S_T^2/S_E^2	?	----
Error	n-k	$T-R_T$	S_E^2	----	----	----
$R(x_1)$	1					
$R(x_2)$	1	?		---	---	-----
\vdots	\vdots					
$R(x_i)$	1	maximo	---	---	---	-----
\vdots	\vdots					
$R(x_{k-1})$	1	?	---	---	---	-----
$R_T - R^*$	k-2	?	S_1^2	S_1^2/S_E^2	?	¿la n ^o i?
$R(x_1, x_1)$	2	?				
$R(x_1, x_2)$	2					
\vdots	\vdots					
$R(x_1, x_j)^*$	2	máximo	---	---	---	-----
\vdots	\vdots					
$R(x_1, x_{k-1})$	2	?				
$R_T - R^*$	k-3	?	S_2^2	S_2^2/S_E^2	?	¿la n ^o j?
etc.			etc..			etc..

METODO ASCENDENTE PARA SELECCIONAR VARIABLES EN REGRESION MULTIPLE.

TABLA B

Fuente	g.l.	S.C.	m.c.	F _{exp}	Sign.
Debida a las regresiones individuales.	N - K.S	$D_2 = \sum_{i=1}^S D_p$	S_2^2	----	----
Debida a la regresión con todos los datos en una muestra	N - K	D_0	---	----	----
Reducción	K(S-1)	$D_0 - D$	S^2	S^2/S_2^2	?

Fuente	g.l.	S.C.	m.c.	F _{exp}	Sign.
Debida a las regresiones individuales	N-K-S	$D_2 = \sum_{i=1}^S D_p$	S_2^2		----
Debida a la regresión bajo la hipótesis de pendientes iguales.	N-S-K+1	D_1	----		----
Reducción	(K-1)(S-1)	$D_1 - D$	S^2	S^2/S_2^2	?

COMPARACION DE VARIOS HIPERPLANOS DE REGRESION.

TABLA C

Fuente	g.l.	S.C.	m.c.	F _{exp}	Sign.
debida a la regresión bajo la hipótesis de pendientes iguales.	N-S-K+1	D ₁	S ₁ ²	-----	-----
Debida a la regresión con todos los datos en una sola muestra	N - K	D ₀	-----	-----	-----
Reducción.	S - 1	D ₀ - D ₁	S ²	S ² /S ₁ ²	?

COMPARACION DE LAS ALTURAS EN EL ORIGEN DE VARIOS HIPREPLANOS DE REGRESION CUYAS PENDIENTES SON IGUALES.