

## Empleo de la prueba de esfuerzo Bruce en una población de riesgo asintomática

Raúl Cruz-Cervantes,\* Francisco Ernesto González-Bravo,\*\* Blanca Murillo-Ortíz,\*\*\* Sergio Solorio,\*\*\* Martha Hernández-González\*\*\*

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la utilidad de la prueba de esfuerzo para identificar la enfermedad arterial coronaria en personas con factores de riesgo, asintomáticos. **Material y métodos:** Estudio transversal comparativo, en hombres  $\geq 40$  años o mujeres postmenopáusicas, sin síntomas cardiovasculares, con factores de riesgo coronario, sin contraindicación para la realización de prueba de esfuerzo o para el cateterismo cardiaco. En todos se realizó prueba de esfuerzo Bruce y coronariografía selectiva. Análisis estadístico: Razón de momios e intervalos de confianza. Correlación de Spearman ( $p < 0.05$ ) y al análisis Bayesiano, para la utilidad de la prueba. **Resultados:** Estudiamos 18 sujetos: ocho mujeres y diez hombres, con edad  $58.5 \pm 9.3$  años. Diez con pruebas de esfuerzo positivas, el resto negativas; 12 con lesiones coronarias. La asociación de hipertensión, tabaquismo e hipercolesterolemia arrojó una razón de momios de 7 para la probabilidad de lesiones coronarias. El coeficiente de correlación entre los resultados de la prueba de esfuerzo y los hallazgos del cateterismo es de  $r = 0.316$  ( $p < 0.05$ ). La sensibilidad de la prueba es de 0.66, especificidad 0.66, valor predictivo positivo 0.80 y negativo 0.50. **Conclusión.** El rendimiento de la prueba es satisfactorio para detectar cardiopatía isquémica silente en sujetos asintomáticos.

**Palabras clave:** Isquemia silente, prueba de esfuerzo, coronariografía.

\* Departamento de Cardiología. Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1, IMSS, Bajío.

\*\* Universidad de Guanajuato.

\*\*\* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Unidad Médica de Alta Especialidad No.1, IMSS, Bajío.

### ABREVIATURAS

AHF = Antecedentes heredofamiliares de cardiopatía isquémica o muerte súbita.

Catet = Cateterismo cardiaco.

Colest = Colesterol.

DM = Diabetes mellitus.

HTAS = Hipertensión arterial sistémica.

PE = Prueba de esfuerzo Bruce.

RM = Razón de momios.

Tab = Tabaquismo.

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the exercise treadmill testing utility in asymptomatic subjects with cardiovascular risk factors, to identify coronary arterial disease. **Methods:** Cross-sectional study, in men  $\geq 40$  years old or post-menopause female, asymptomatic, with cardiovascular risk factors, without treadmill test or coronary arteriography contraindications. In all patients both procedures were done. **Statistical analysis:** To evaluate the test utility Odds ratio and 95% confidence intervals, Spearman's correlation ( $p \leq 0.05$ ) and Bayesian analysis were made. **Results:** They were 18 subjects; ten men and eight female, with  $58.5 \pm 9.3$  years old, 10 with positive treadmill test; 12 with coronary artery disease. The hypertension, smoking and hypercholesterolemia association had 7 odds ratio to the coronary artery disease probability. The Spearman's correlation between procedures is  $r = 0.316$  ( $p \leq 0.05$ ). Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value exercise testing were 0.66, 0.66, 0.80 and 0.50 respectively. **Conclusion:** The treadmill test detects silent ischemia properly in asymptomatic subjects.

**Key words:** Silent ischemia, treadmill test, coronary arteriography.

### INTRODUCCIÓN

La isquemia miocárdica puede existir en ausencia de síntomas y al igual que la isquemia miocárdica que se acompaña de angina de pecho, está condicionada por la falta de balance entre el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio.<sup>1-3</sup>

El 25% de las personas que mueren por cardiopatía isquémica no presentan síntomas previos, su primera manifestación es la muerte cardiaca súbita, de tal manera que la isquemia miocárdica silenciosa tiene las mismas tasas de morbimortalidad que la sintomática.<sup>4-7</sup>

La isquemia miocárdica silenciosa se clasifica en tres tipos:

Tipo I: Pacientes que nunca han tenido un episodio de angina de pecho, que por medio de un estudio de gabinete se demuestra la presencia de isquemia miocárdica, excluyendo el infarto del miocardio.

Tipo II: Pacientes con datos inequívocos de infarto del miocardio por algún estudio de gabinete, que pasó inadvertido y nunca han tenido un episodio de angina de pecho.

Tipo III: Pacientes con infarto del miocardio sintomático, o angina de pecho estable o inestable que cursan con episodios de isquemia silenciosa.<sup>8</sup>

La isquemia miocárdica silenciosa tipo I es la más difícil de caracterizar, sin embargo la asociación de varios factores de riesgo coronario hace que la sospecha de enfermedad coronaria sea elevada. Además se sabe que la isquemia miocárdica silenciosa no tiene un pronóstico benigno, por lo que se recomienda una terapia agresiva.

La prueba de esfuerzo convencional ha demostrado ser de gran utilidad en pacientes sintomáticos, sin embargo la ausencia de síntomas pudiera modificar su precisión, de ahí que realizamos esta investigación para evaluar la capacidad diagnóstica de la prueba de esfuerzo convencional en detectar obstrucciones  $\geq 50\%$  en las arterias coronarias, en pacientes con factores mayores de riesgo coronario y sin angina de pecho o sus equivalentes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

Se realizó un estudio transversal comparativo, en pacientes de la consulta externa de cardiología, y de medicina interna de una Unidad de Tercer Nivel de Atención y que cumplieran con los siguientes criterios de selección: hombres mayores de 40 años o mujeres postmenopáusicas, sin síntomas cardiovasculares, con dos o más factores de riesgo coronario ((a) colesterol sérico en ayuno  $\geq 240$  mg/dL o con tratamiento hipolipemiente; (b) tabaquismo de 10 o más cigarrillos al día; (c) hipertensión arterial sistémica con cifras  $\geq 160/95$  mmHg o con tratamiento antihipertensivo; (d) antecedente de al menos un familiar directo con cardiopatía isquémica a edad temprana –hombres menores de 40 años, mujeres menores de 50 años–; (e) diabetes mellitus –glicemia en ayuno  $\geq 110$  mg/dL o con tratamiento hipoglicemiente).

No se incluyeron aquellos sujetos con imposibilidad física o mental para realizar la prueba de esfuerzo, con datos electrocardiográficos de trastornos de

la conducción intraventricular (Bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha, QRS ancho); con diagnóstico conocido de estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica o síndrome de Wolf-Parkinson-White; alérgicos al medio de contraste yodado, o con insuficiencia renal grave.

En todos se les realizó prueba de esfuerzo tipo Bruce y coronariografía selectiva previo consentimiento informado. El proyecto fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación del Hospital.

### Prueba de esfuerzo

El ejercicio se realizó con el protocolo de Bruce, siguiendo las especificaciones publicadas previamente,<sup>9</sup> en una banda sin fin marca Cambridge, Serie MC 6000.

La prueba de esfuerzo se consideró positiva cuando existiera desnivel del punto *j* recto negativo del segmento ST  $\geq 1.0$  mm, tomando como base la línea horizontal; o bien que existiera depresión o elevación del segmento ST de al menos 60 a 80 milisegundos al final del complejo QRS.<sup>10</sup> Se consideró negativa si no se cumplían con los criterios anteriores.

Todas las pruebas fueron interpretadas por un experto y se realizó antes del cateterismo cardiaco izquierdo con coronariografía selectiva bilateral.

### Cateterismo cardiaco

En todos –tanto los que tenían resultados de la prueba positivos como los que tenían resultados negativos para isquemia miocárdica– se realizó estudio invasivo en una sala de hemodinamia General Electric Advantx Cath Lab (Wisconsin, EUA), por un hemodinamista experto, que desconocía los resultados de la prueba de esfuerzo.

El cateterismo fue izquierdo, con angiografía selectiva bilateral, en proyecciones convencionales. Se categorizó la vasculatura coronaria en arteria coronaria derecha e izquierda, y se dividió en 18 segmentos coronarios de acuerdo al estudio CASS (Coronary Artery Surgery Study),<sup>11</sup> para la búsqueda de lesiones obstructivas coronarias. Se consideraron como estenosis significativas cuando la proporción entre el diámetro del segmento enfermo con el diámetro proximal sano era  $\geq$  al 50%.

### Análisis estadístico

Los resultados se analizaron utilizando el paquete estadístico SPSS 11.0.

Para el análisis descriptivo cuando las variables eran cuantitativas continuas con distribución normal se utilizaron los valores promedio  $\pm$  desviación estándar y las variables ordinales y las variables categóricas binarias se representaron como proporciones.

Se determinó la razón de momios para predecir lesiones coronarias obstructivas fijas en pacientes con 3 o más factores de riesgo coronario mayor.

Coefficiente de correlación de Spearman entre los dos métodos de diagnóstico para la identificación de cardiopatía isquémica, considerando como significativo, valor de  $p < 0.05$ .

Análisis Bayesiano para el cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la prueba de esfuerzo, considerando el resultado del cateterismo como estándar de oro.

## RESULTADOS

### Características generales

Se estudiaron 18 sujetos: ocho mujeres (44%) y diez hombres (56%), con edad  $58.5 \pm 9.3$  años (rango 44 a 74 años) (*Cuadro I*).

El factor de riesgo más frecuentemente observado fue la hipertensión arterial en el 83% de los sujetos (*Cuadro II*).

**Cuadro I.** Descripción de los pacientes estudiados.

No.	Sexo	Edad	Tab	HTAS	Colest	DM	AHF	PE	Catet
1	F	73	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	Normal
2	M	62	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	2 vasos
3	M	44	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	2 vasos
4	M	40	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	Normal
5	F	64	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	1 vaso
6	M	44	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	2 vasos
7	M	67	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	1 vaso
8	M	60	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	3 vasos
9	F	55	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	Normal
10	M	51	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	1 vaso
11	F	60	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	1 vaso
12	M	74	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	3 vasos
13	F	58	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	Normal
14	M	55	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	1 vaso
15	M	64	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	3 vasos
16	F	60	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	Normal
17	M	58	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	Normal
18	M	65	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	1 vaso

AHF, antecedentes heredo-familiares de cardiopatía isquémica o muerte súbita; Catet, cateterismo cardíaco; Colest, colesterol; DM, Diabetes Mellitus; HTAS, hipertensión arterial sistémica; PE, prueba de esfuerzo Bruce; Tab, tabaquismo.

### Prueba de esfuerzo

De las pruebas de esfuerzo realizadas, 10 fueron positivas para cardiopatía isquémica (56%) y 8 fueron negativas (44%).

El coeficiente de correlación de Spearman para la concordancia entre la prueba de esfuerzo y el hallazgo de lesiones coronarias obstructivas por el procedimiento invasivo fue de 0.316 ( $p < 0.05$ ).

No hubo diferencia significativa en cuanto a la distribución de los factores de riesgo coronario en los individuos con pruebas de esfuerzo positivas con respecto a los que tuvieron pruebas negativas (*Cuadro III*).

### Coronariografía selectiva

En cuanto a la arteriografía coronaria, 12 sujetos (66.6%) presentaron lesiones de 1 o más arterias coronarias y 6 (33.3%) no presentaron lesiones (*Cuadro IV*).

### Asociación entre los factores de riesgo coronario y la presencia de lesiones obstructivas

De los 12 pacientes con enfermedad arterial coronaria encontramos que en 10 sujetos (83.3%, estuvieron presentes tres factores de riesgo coronario y en 8 de ellos (66.6%) los factores asociados fueron especí-

**Cuadro II.** Distribución de los factores de riesgo coronario mayor.

Factor de riesgo	N	%
Hipertensión arterial	15	83
Hipercolesterolemia	13	72
Tabaquismo	11	61
Diabetes mellitus	8	44.4
Antecedentes heredofamiliares	3	16.6

**Cuadro III.** Distribución de los factores de riesgo coronario mayor en los sujetos con prueba de esfuerzo positiva.

Factor de riesgo	Prueba de esfuerzo positiva	Prueba de esfuerzo negativa	p
Hipertensión arterial	8	7	ns
Hipercolesterolemia	8	5	ns
Tabaquismo	6	5	ns
Diabetes mellitus	3	5	ns
Antecedentes heredofamiliares	2	1	ns

**Cuadro IV.** Distribución de los factores de riesgo coronario mayor en los sujetos con lesiones coronarias obstructivas fijas.

Factor de riesgo	Con lesiones	Sin lesiones	p
Hipertensión arterial	10	5	ns
Hipercolesterolemia	9	4	ns
Tabaquismo	9	2	ns
Diabetes mellitus	3	4	ns
Antecedentes heredofamiliares	2	1	ns

ficamente tabaquismo/hipertensión arterial/hipercolesterolemia.

Mientras que la combinación de 3 factores de riesgo coronario, independientemente del tipo, se encontró en 4 sujetos sin lesiones obstructivas coronarias (66.6%) y la combinación específica de tabaquismo/hipertensión arterial/hipercolesterolemia se presentó sólo en un sujeto (16.6%).

La asociación de 3 factores de riesgo coronario tuvo una razón de momios de 2.5 (IC<sub>95</sub> 1.02 a 3.98) para tener lesiones coronarias obstructivas fijas, en tanto que cuando existía el antecedente de hipertensión, tabaquismo e hipercolesterolemia la razón de momios fue mayor (RM 7, IC<sub>95</sub> 5.65 a 8.35).

## Análisis Bayesiano

De las 18 pruebas de esfuerzo, 8 fueron verdaderas positivas (44.4%), 4 verdaderas negativas (22.2%), 4 falsas negativas (22.2%) y 2 falsas positivas (11.1%).

La sensibilidad de la prueba de esfuerzo convencional fue de 0.66 y la especificidad fue del 0.66.

El valor predictivo positivo de la prueba es de 0.80 y el negativo del 0.50.

## DISCUSIÓN

Existe evidencia convincente de que la isquemia miocárdica puede existir en ausencia de síntomas. Este fenómeno, conocido con el nombre de isquemia silenciosa, tiene un potencial significado pronóstico en el manejo de la enfermedad arterial coronaria.<sup>12</sup>

En el estudio Framingham se pudo observar que una proporción importante de infartos ocurrieron en la comunidad sin ser diagnosticados, y comparando el infarto del miocardio asintomático contra el sintomático, se aprecia que 30% de los infartos del miocardio fueron asintomáticos, incluso la muerte súbita puede ser la primera manifestación de cardiopatía isquémica hasta en el 20% de los casos.<sup>4,6</sup>

Se ha demostrado que los episodios asintomáticos de isquemia transitoria se acompañan de cambios isquémicos miocárdicos reales, evidenciados tanto por cambios electrocardiográficos, de presión arterial sistémica, de saturación de oxígeno de la gran vena cardiaca, como de hallazgos de anatomía patológica.<sup>13,14</sup>

De tal forma que, al prescindir de la sintomatología para identificar a los pacientes con posibilidad de tener lesiones coronarias, toman relevancia los factores de riesgo llamados «Mayores», que son: tabaquismo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, antecedente familiar de evento isquémico miocárdico a edad temprana y diabetes mellitus.<sup>15-17</sup>

Múltiples estudios han demostrado que el consumo de cigarrillos aumenta el riesgo de infarto del miocardio, debido a que la carboxihemoglobina puede precipitar la aparición de episodios de isquemia miocárdica, hasta 2.14 veces más que los no fumadores, existe además incremento del fibrinógeno, menor fibrinólisis, mayor concentración plasmática de lípidos y mayor agregación plaquetaria.<sup>18,19</sup> Cuando se abandona el hábito tabáquico, el riesgo de enfermedad coronaria decrece en un 50% en el primer año y se aproxima al de los no fumadores al cabo de 2-10 años.<sup>19</sup>

En el caso de la hipertensión arterial, el incremento de riesgo para cardiopatía isquémica es lineal para

la presión sistólica y diastólica; el efecto mecánico y la distensión pulsátil de la arteria provocan proliferación de la íntima y aumento de la capa media arterial, aumento de la permeabilidad para el paso de colesterol y mayor hipertrofia ventricular izquierda.

Se ha demostrado que la hipertensión arterial asociada al infarto del miocardio asintomático se presenta con una razón de momios de 1.88 y un factor atribuible poblacional de 34%. Además los pacientes hipertensos sin enfermedad arterial coronaria conocida, desarrollan eventos de isquemia miocárdica silente, objetivizada mediante monitoreo Holter en frecuencias que van del 11 al 57%.<sup>20-22</sup>

La hiperlipidemia causa disfunción endotelial, con episodios asintomáticos de isquemia miocárdica, que se incrementan al triple cuando el colesterol sérico es superior a los 300 g/dL,<sup>23</sup> y que incluso llegan a desaparecer con el tratamiento hipolipemiante.<sup>24-26</sup>

Finalmente, en el paciente diabético tanto tipo 1 y 2, el proceso ateroscleroso es más común, se manifiesta en edades más tempranas, avanza más rápidamente y es tan frecuente en hombres como en mujeres. Hasta el 21.6% de los diabéticos de nuestra población, con duración de la enfermedad de 10 años, tienen evidencia de isquemia miocárdica sin síntomas. Por otra parte, el infarto del miocardio en diabéticos se caracteriza por una elevada mortalidad, secundaria a la mayor incidencia de falla miocárdica de bomba<sup>27</sup> y cuando esta isquemia silente se vuelve sintomática, es de peor pronóstico que en el sujeto no diabético, debido a que la enfermedad arterial coronaria se encuentra en estadios más avanzados con desenlaces fatales.<sup>28,29</sup>

De tal forma que cuando los factores mayores de riesgo coronario se presentan en un mismo sujeto no se suman, sino que se potencian. Se sabe por ejemplo, que el riesgo de cardiopatía isquémica en el fumador es de 2 veces más que en el no fumador, si le agregamos la presencia de hipertensión, el riesgo se incrementa 4.5 veces más y si además el mismo sujeto cursa con hipercolesterolemia la razón de momios es de 16, esto es 16 veces más posibilidades de desarrollar enfermedad coronaria.

También se sabe que la probabilidad de presentar enfermedad coronaria en forma más temprana es mayor al sumarse los factores de riesgo, así un sujeto de 40 años de edad que sea hipertenso, hipercolesterolémico, diabético y fumador tendrá un 70% de posibilidades de desarrollar la aterosclerosis coronaria en los siguientes 8 años.

En nuestro estudio, la asociación de 3 factores de riesgo mayores coronarios tiene una razón de mo-

mios de 2.5 (IC<sub>95</sub> 1.02 y 3.98) para lesiones coronarias obstructivas fijas  $\geq$  50%, en tanto que la asociación de hipertensión/tabaquismo/hipercolesterolemia tiene una razón de momios de 7 (IC<sub>95</sub> 5.65 y 8.35) para lesiones coronarias obstructivas fijas  $\geq$  50%, es decir 7 veces más que en aquellos sujetos con isquemia silente, sin factores de riesgo.

De ahí el interés que en la última década se ha desarrollado, por encontrar una prueba diagnóstica de escrutinio que identifique en estadio temprano, a la enfermedad arterial coronaria en personas sin síntomas.

Para el escrutinio de la enfermedad aterosclerosa coronaria se ha propuesto el ultrasonido carotídeo, la pletismografía y la prueba de esfuerzo, como herramientas útiles para identificar a los pacientes asintomáticos con riesgo intermedio de presentar enfermedad arterial coronaria.<sup>30,31</sup>

La prueba de esfuerzo ha sido considerada históricamente como un método de diagnóstico no invasivo, de bajo costo y altamente reproducible, que ha mostrado su utilidad en pacientes con sospecha de angina de pecho, para identificar y prevenir eventos clínicos mayores. Correlaciona con la presencia de aterosclerosis coronaria evidenciada por estudios invasivos,<sup>32,33</sup> con sensibilidad de 65% y especificidad de 90%.

Es el método empleado para detectar isquemia miocárdica en pacientes que han sobrevivido a una muerte cardíaca súbita sin síntomas previos<sup>34</sup> y en pacientes asintomáticos con factores de riesgo coronario en estrecha vigilancia.<sup>35</sup>

De los protocolos de esfuerzo, el de Bruce es el más popular, y consiste en realizar una caminata en una banda sin fin que aumenta su velocidad y se eleva gradualmente etapa por etapa cada 3 minutos; con criterios claramente establecidos y aceptados para considerar la positividad de la prueba, como son: el desnivel del segmento ST, la capacidad de ejercicio, la respuesta cronotrópica, la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la presencia de extrasístoles ventriculares.

Nuestros resultados reflejan que el 66% de pacientes asintomáticos con 2 o más factores mayores de riesgo coronario tienen lesiones coronarias obstructivas fijas  $\geq$  al 50%, lo cual evidencia la existencia de isquemia miocárdica en ausencia de síntomas, y que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la prueba de esfuerzo Bruce en la isquemia silente es del 66.6, 80 y 50% respectivamente, considerando obviamente al cateterismo como estándar de oro.

En estos resultados vemos que aunque la sensibilidad es similar a la que tiene esta prueba en sujetos

sintomáticos (la sensibilidad se incrementa con la presencia de factores de riesgo), la especificidad disminuye probablemente debido a la ausencia de síntomas, que es el otro factor que tradicionalmente se utiliza en el tamizaje de la pruebas de esfuerzo. La especificidad y el valor predictivo negativo se afectan por la prevalencia de la enfermedad en este grupo de sujetos, es decir la prevalencia de enfermedad aterosclerosa coronaria es mucho menor en ellos que en aquéllos con factores de riesgo similares, pero con sintomatología, lo cual modifica la precisión de la prueba. Aun así, el rendimiento de la prueba es satisfactorio, sin embargo en pacientes con tabaquismo, hipertensión arterial e hipercolesterolemia cuando la prueba es negativa es necesario hacer otras pruebas de escrutinio para descartar la presencia de lesiones coronarias aterosclerosas.

Considerando que la sensibilidad de la prueba de esfuerzo con protocolo de Bruce, en pacientes sintomáticos es del 65%, de acuerdo a nuestros resultados, la consideramos como una herramienta de escrutinio útil para detectar lesiones aterosclerosas significativas.

## CONCLUSIONES

De acuerdo a nuestros resultados podemos concluir que en sujetos asintomáticos con al menos dos factores de riesgo coronario conocidos, es necesario la realización de prueba de esfuerzo con protocolo de Bruce, para la búsqueda intencionada de isquemia silente, con la finalidad de iniciar tratamiento agresivo para evitar posibles desenlaces fatales a corto plazo.

En pacientes donde se asocia tabaquismo, hipertensión arterial e hipercolesterolemia, con prueba de esfuerzo negativa, debe considerarse la posibilidad de que se trate de una falsa negativa y por tanto es necesaria la realización de otros procedimientos diagnósticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Deanfield JE, Maseri A, Selwyn AP, Ribeiro P, Chierchia S, Krikler S, Morgan M. Myocardial ischaemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 1983; 2: 753-758.
2. Kannel WB. Common electrocardiographic markers for subsequent clinical coronary events. *Circulation* 1987; 75: II25-II27.
3. Zghaib A, Ferez S. Isquemia asintomática y muerte súbita. *Arch Inst Cardiol Mex* 1992; 62: 487-489.
4. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med* 1984; 311: 1144-1147.
5. Grimm Jr R. Unrecognized Myocardial Infarction: Experience in the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *Circulation* 1987; 75 (3 Pt 2): 1114-1117.
6. Kreger BE, Kannel WB, Cupples LA. Electrocardiographic precursors of sudden unexpected death: the Framingham Study. *Circulation* 1987; 75(3 Pt 2): II22-II24.
7. Cohn PF. Silent myocardial ischemia as a manifestation of asymptomatic coronary artery disease: what is appropriate therapy? *Am J Cardiol* 1985; 56: 28D-34D.
8. Cohn PF, Kannel WB. Recognition, pathogenesis, and management options in silent coronary artery disease: introduction. *Circulation* 1987; 75(3 Pt 2): III.
9. Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards. A statement for health-care professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 1995; 91(2): 580-615.
10. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002; 106: 1883-1892.
11. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman B et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest* 1983; 71: 1854-1866.
12. Berman DS, Rozanski A, Knoebel SB. The detection of silent ischemia: cautions and precautions. *Circulation* 1987; 75: 101-105.
13. Chierchia S, Brunelli C, Simonetti I, Lazzari M, Maseri A. Sequence of events in angina at rest: primary reduction in coronary flow. *Circulation* 1980; 61: 759-768.
14. Barbour DJ, Warnes CA, Roberts WC. Cardiac findings associated with sudden death secondary to atherosclerotic coronary artery disease: comparison of patients with and those without previous angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *Circulation* 1987; 75(3 Pt 2): II9-II11.
15. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA* 1982; 248: 1465-1477.
16. Doyle JT. Epidemiologic aspects of the asymptomatic positive exercise test. *Circulation* 1987; 75: II12-II13.
17. Weiner DA. The diagnostic and prognostic significance of an asymptomatic positive exercise test. *Circulation* 1987; 75(3 Pt 2): II20-II21.
18. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-250.
19. Deedwania PC, Carbajal EV. Usefulness of ambulatory silent myocardial ischemia added to the prognostic value of exercise test parameters in predicting risk of cardiac death in patients with stable angina pectoris and exercise-induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1279-1286.
20. Zehender M, Meinertz T, Hohnloser S, Geibel A, Gerisch U, Olschewski M et al. Prevalence of circadian variations and spontaneous variability of cardiac disorders and ECG changes suggestive of myocardial ischemia in systemic arterial hypertension. *Circulation* 1992; 85: 1808-1815.
21. Aronow WS, Ahn C, Mercado AD, Epstein S, Kronzon I. Prevalence of and association between silent myocardial ischemia and new coronary events in older men and women with and without cardiovascular disease. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1075-1078.

23. Boon D, van Goudoever J, Piek JJ, van Montfrans GA. ST segment depression criteria and the prevalence of silent cardiac ischemia in hypertensives. *Hypertension* 2003; 41: 476-481.
24. Andrews HE, Bruckdorfer KR, Dunn RC, Jacobs M. Low-density lipoproteins inhibit endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta. *Nature* 1987; 327: 237-239.
25. Andrews TC, Raby K, Barry J, Naimi CL, Allred E, Ganz P et al. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation* 1997; 95: 324-328.
26. Sondergaard E, Moller JE, Egstrup K. Relationship between vascular dysfunction in peripheral arteries and ischemic episodes during daily life in patients with ischemic heart disease and hypercholesterolemia. *Am Heart J* 2002; 144: 108-114.
27. Asariago J. Infarto del miocardio en la diabetes mellitus: factores pronósticos a corto y largo plazo. *Arch Inst Cardiol Mex* 1990; 60: 561-69.
28. BARI Investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997; 96: 1761-1769.
29. BARI Investigator. Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1122-1129.
30. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ et al. Detection of ischemia in asymptomatic diabetics investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1954-1961. Erratum in: *Diabetes Care*. 2005; 28(2): 504.
31. Lauer M, Froelicher ES, Williams M, Kligfield P. American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. Exercise testing in asymptomatic adults: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2005; 112: 771-776.
32. Nohara R, Hata T, Hosokawa R, Lee L, Fujita M, Kambara H, Sasayama S. Effects of nisoldipine in silent myocardial ischemia after healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 75: 54E-60E.
33. Nishikawa E, Tomiyama H, Inagaki M, Morooka S, Yoshida H, Doba N et al. Safety and effectiveness of exercise training in patient with silent myocardial ischemia. *J Cardiol* 1996; 28: 321-327.
34. Cohn PF. Silent myocardial ischemia as a manifestation of asymptomatic coronary artery disease: What is appropriate therapy? *Am J Cardiol* 1985; 56: D28-D34.
35. Pepine CJ, Hill JA. Medical therapy for silent myocardial ischemia. *Circulation* 1987; 75(3pt.2): II43-II44.

*Dirección para correspondencia:*

**Dra. Martha Hernández González**

Departamento de Investigación en Epidemiología Clínica. Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1., Bajío, Instituto Mexicano del Seguro Social. Blvd. Adolfo López Mateos Esq. Av. Insurgentes sin número, Col. Los Paraísos. 37320, León, Gto. Tel. (01477) 7 17 48 00, ext. 31742. E-mail: martha.hernandezg@imss.gob.mx