

Variables estándar de electrocardiograma clínico y de estrés para excluir la enfermedad principal izquierda y la enfermedad equivalente a la enfermedad principal izquierda: el estudio MASTER

[Marco De Carlo](#) , [Marco Andrea Malanima](#) , [Laura Baglietto](#) , [Lorenzo Bazan](#) , [Sergio Berti](#) , [Paolo Calabrò](#) , [Luca Carmisciano](#) , [Alberto Ranieri de Caterina](#) , [Simona Fabozzo](#) , [Marco Fornili](#) ... [Mostrar más](#)

European Heart Journal, ehag464, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehag464>

Publicado:23 de julio de 2026

Resumen

Antecedentes y objetivos

Un método diagnóstico sencillo capaz de excluir de forma fiable la enfermedad coronaria principal izquierda (LM) (CAD) o equivalente a LMCAD ampliaría la implementación de una estrategia inicial no invasiva en pacientes con síndrome coronario crónico (CCS). Este estudio evaluó la utilidad diagnóstica de un enfoque **utilizando variables clínicas y de pruebas de esfuerzo ECG** (EST) para excluir LMCAD/LMCAD equivalente en pacientes con CCS.

Métodos

En un estudio multicéntrico de casos y controles, se evaluaron pacientes con CCS que se sometieron a una angiografía coronaria invasiva (CAG) tras una TEC máxima. Los casos fueron pacientes con estenosis angiográfica $\geq$ a LM del 50% o $\geq$ 70% de estenosis tanto de las arterias circunfleja descendente longitudinal proximal izquierda como proximal emparejada, con pacientes similares sin estas arterias (controles) en una proporción de 1:3. Se validó interna y externamente un modelo de riesgo desarrollado mediante regresión logística.

Resultados

Trescientos treinta y cinco casos fueron emparejados con 797 controles. El área del modelo bajo la curva (AUC) era de 0,78. Asumiendo una prevalencia LMCAD del 5% y una razón de costes de clasificación errónea de 1:100 (relación entre el coste de

realizar CAG en un control y el coste de no realizar CAG en un caso), el valor predictivo negativo fue del 98,2%. Así, la CAG pudo evitarse de forma segura en el 41% de los pacientes, faltando un diagnóstico equivalente a LMCAD/LMCAD por cada 58 CAG salvadas de forma segura en pacientes sin ella.

Conclusiones

Entre los pacientes con CCS, el equivalente LMCAD/LMCAD puede excluirse con alto valor predictivo negativo mediante un modelo basado en parámetros clínicos y de EST, permitiendo un manejo inicial no invasivo de la mayoría de los pacientes capaces de hacer ejercicio. Este enfoque es potencialmente útil, especialmente en comunidades donde el acceso a la tomografía computarizada es limitado por la angiografía coronaria.

Key Question

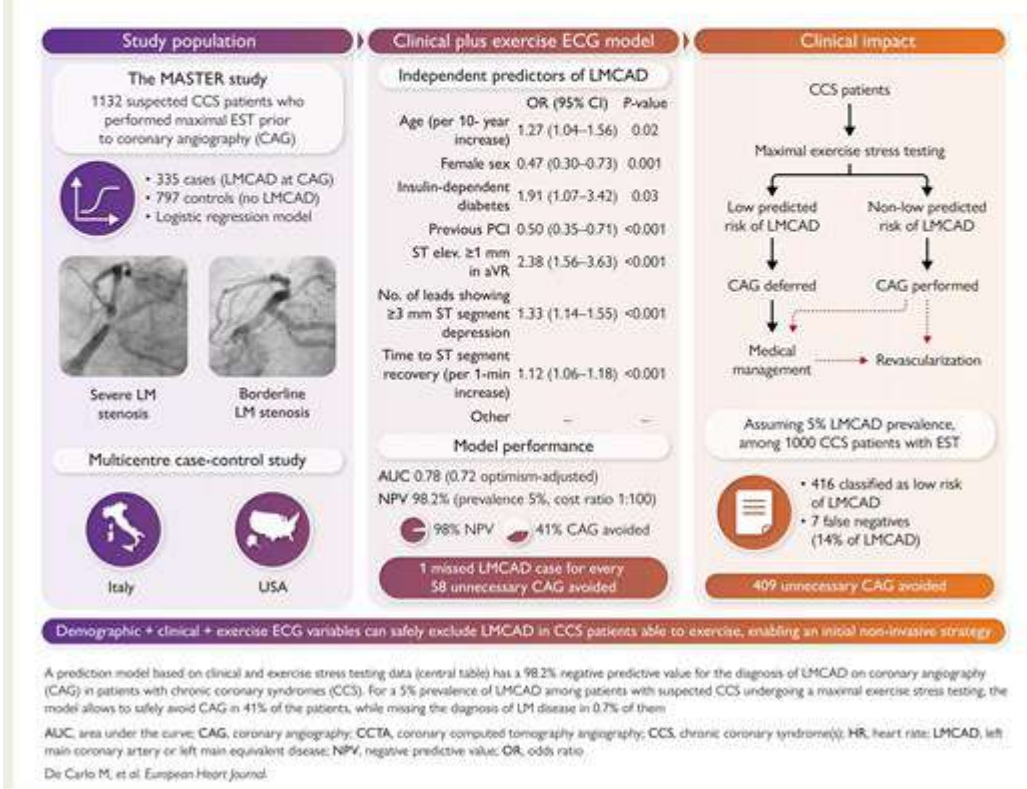
Can a model based only on clinical and exercise stress testing variables safely exclude obstructive left main or left main equivalent coronary artery disease (LMCAD) in patients with chronic coronary syndrome (CCS), reducing the need for routine invasive or CT coronary angiography?

Key Finding

In the MASTER study, a multicenter case-control study in patients with suspected CCS, a multivariable model achieved an optimism-adjusted area under the curve of 0.72 and a negative predictive value of 98% for the presence of left main or left main equivalent disease (LMCAD), allowing safe avoidance of coronary angiography in 41% of patients, missing 1 LMCAD per 58 unnecessary angiograms spared.

Take Home Message

This approach is potentially useful, particularly in communities where access to computed tomography coronary angiography is limited.



Tema:

- [Angiograma](#)

- [Electrocardiograma](#)
- [Angiografía coronaria](#)
- [Isquemia miocárdica](#)
- [Arteriosclerosis coronaria](#)
- [Rama descendente anterior de la arteria coronaria izquierda](#)
- [arteria coronaria izquierda](#)
- [Prueba de esfuerzo cardiovascular](#)
- [Prueba de esfuerzo de esfuerzo](#)
- [Ejercicio](#)
- [Área bajo la curva](#)
- [constricción, patológica](#)
- [Técnicas y procedimientos diagnósticos](#)
- [Diagnóstico](#)
- [Tensión](#)
- [Enfermedad de la arteria coronaria principal izquierda](#)
- [Síndrome de Cronkhite-Canadá](#)
- [Clasificación errónea](#)
- [Comunidad](#)
- [Angiografía por TC de las arterias coronarias](#)

Introducción

Se cree ampliamente que el diagnóstico de una estenosis angiográficamente significativa (es decir, $\geq 50\%$) de la arteria coronaria principal izquierda (LM) está asociado con el peor pronóstico en la enfermedad de las arterias coronarias (CAD), para la cual las directrices actuales recomiendan la revascularización incluso en pacientes clínicamente estables o asintomáticos con síndromes coronarios crónicos [CCS,1,2 ahora es objeto de un cambio de nomenclatura propuesto usando el término más amplio de 'síndromes isquémicos miocárdicos no agudos' (NAMIS)3].

El Estudio Internacional de Eficacia Comparativa en Salud con Enfoques Médicos e Invasivos (**ISCHEMIA**) comparó una estrategia inicial no invasiva de terapia médica óptima con o sin revascularización mediante intervención coronaria percutánea (PCI) o cirugía de bypass de arteria coronaria (CABG) en pacientes con CCS y no encontró diferencias significativas entre grupos durante un seguimiento mediano de 3,2 años.[4](#)

El estudio, por diseño, excluyó a pacientes con LMCAD mediante la angiografía por tomografía coronaria obligatoria (CCTA). Sin embargo, un método diagnóstico más fácil de encontrar y no invasivo, menos costoso que la CCTA para excluir LMCAD de forma fiable, permitiría un enfoque de tratamiento conservador más seguro y sostenible para la gran mayoría de los pacientes con CCS con sospecha de LMCAD. La prueba de esfuerzo ECG (EST) podría ser una opción potencial, aunque su precisión en el diagnóstico de LMCAD ha sido informada de forma variable.[6-9](#)

Diseñamos el estudio de predicción de estenosis de tallo MAIN Through Exercise Response (**MASTER**) como un estudio multicéntrico caso-control destinado a desarrollar un modelo diagnóstico no invasivo simple y rentable para excluir LMCAD y la llamada anatomía equivalente a LMCAD, aún muy temido entre cardiólogos,^{10,11} entre los pacientes remitidos a angiografía coronaria (CAG) por isquemia miocárdica no aguda documentada o sospechosa y para quienes se realizó una EST máxima Disponible.

Métodos

El estudio MASTER es un estudio retrospectivo multicéntrico de casos y controles. Los pacientes fueron identificados retrospectivamente entre pacientes con sospecha de CCS que se sometieron a CAG y realizaron una **EST** (ECG stress testing) interpretable antes de la CAG en 6 hospitales italianos (Pisa, Massa, Roma, Novara, Messina, Nápoles) y uno de EE. UU. (la Mayo Clinic, Rochester, MN) entre 2010 y 2024.

Los investigadores participantes identificaron primero, a partir de sus propios registros CAG, pacientes con estenosis angiográfica $\geq$ el 50% del LM (LMCAD) o estenosis $\geq$ 70% tanto de la arteria descendente anterior izquierda proximal como de la arteria circunfleja proximal (anatomía equivalente a LMCAD).[12](#) A estos pacientes se les sometió a un cribado adicional si presentaban 'CCS sospechosa', definida como la presencia de cualquiera de las siguientes condiciones: (i) angina típica; (ii) angina atípica asociada a más de dos factores de riesgo principales para la enfermedad coronaria (antecedentes familiares de DAC prematura, tabaquismo, diabetes, dislipidemia, enfermedad arterial periférica); y (iii) prueba de imagen por esfuerzo inconclusa (es decir, tomografía computarizada por emisión de fotón único o ecocardiografía de estrés), independientemente de la presencia y tipo de dolor torácico. Se excluía a

los pacientes si sospechaban síndrome coronario agudo (SCA), se habían sometido previamente a cirugía de CABG o tenían antecedentes de SCA y/o PCI en los 12 meses anteriores. Después, se les realizó un cribado adicional si habían tenido un EST máximo en los 2 meses anteriores (alcanzando el $\geq 80\%$ de su frecuencia cardíaca máxima relacionada con la edad durante el **EST (ECG stress testing)** o con una prueba interrumpida por signos o síntomas de isquemia miocárdica) y excluidos si no podían realizar ese EST máximo o si tenían un ECG en reposo no interpretable (es decir, bloqueo de rama izquierda en la rama, estimulación ventricular, pre-excitación o depresión basal del segmento ST ≥ 1 mm).

La decisión de suspender los medicamentos anti-anginosos antes de la prueba quedó a discreción de los médicos que solicitaron la prueba, reflejando también la variable práctica actual del mundo real de retener terapias antes del EST. Así, se identificaron casos como aquellos pacientes con anatomía LMCAD o equivalente a LMCAD en la CAG que presentaba una EST máxima interpretable. Aunque el ensayo ISCHEMIA no excluyó anatomías equivalentes a LMCAD, optamos por agruparlas con LMCAD debido a su pronóstico negativo,¹¹ que normalmente también provocan una rápida revascularización.^{10,13} Luego identificamos controles buscando tres sujetos que se hubieran sometido a la CAG para sospecha de CCS dentro de los 7 días siguientes a cada caso, también evaluados con los mismos criterios (sospecha de CCS y habiendo tenido un EST máximo interpretable dentro de los 2 meses posteriores a la CAG, pero sin incluir LMCAD ni equivalente a LMCAD). Así, los controles incluyeron pacientes con anatomía coronaria que variaba desde la ausencia total de CAD hasta la CAD de tres vasos, pero que no cumplían la definición de LMCAD ni de anatomía equivalente a LMCAD. Nuestro propósito, de hecho, era excluir la presencia de LMCAD, no de CAD severa ni de CAD múltiple, ya que solo los pacientes con LMCAD, aquí sometidos a un análisis específico, fueron excluidos por diseño del ensayo de ISCHEMIA. Los criterios para la selección de pacientes se detallan en la [Figura 1](#).

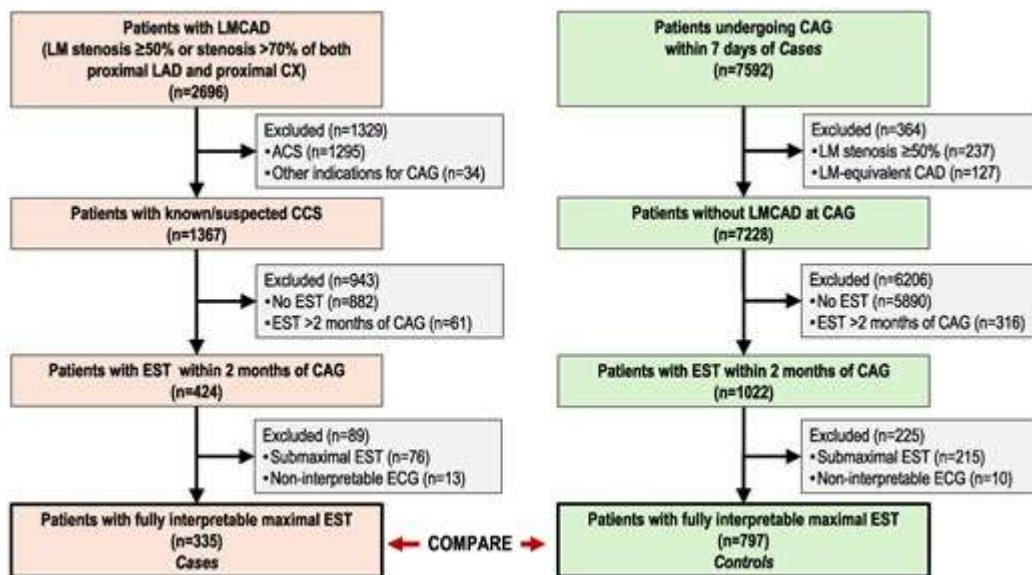


Figura 1

Disposición del paciente en el estudio caso-control MASTER. SCA, síndrome coronario agudo; CAD, enfermedad coronaria; CAG, angiografía coronaria; CCS, síndrome coronario crónico, CX, arteria coronaria circunfleja; ECG, electrocardiograma; **EST, prueba de esfuerzo**; LAD, arteria coronaria descendente anterior izquierda; LM principal izquierdo

Los pacientes con estenosis LMCAD $\geq$ el 80% y los pacientes con estenosis equivalente a LMCAD $\geq$ 80% se clasificaron como casos graves de LMCAD.

Se recopilaban variables demográficas, datos clínicos y de laboratorio de referencia, y datos sobre terapia médica a partir de historiales médicos. Las variables relacionadas con pruebas de esfuerzo se evaluaron mediante la revisión de los trazos originales por cardiólogos experimentados (dos en cada centro participante) que se habían reunido y acordado preliminarmente una interpretación uniforme del trazo EST y un método de reporte integral.[14,15](#) Se utilizó un formulario electrónico de informe de caso con la obligatoriedad de completar todos los parámetros EST para la recogida de datos. Si una EST no era completamente interpretable, el paciente quedaba excluido.

Evaluación de la angiografía coronaria

Los CAGs originales fueron reanalizados mediante un software de angiografía coronaria cuantitativa (QCA) por dos investigadores experimentados por cada centro. Se realizó una angiografía coronaria cuantitativa con el software disponible en cada centro entre los siguientes: Axiom (Siemens Healthcare, Múnich, Alemania); SyncVision (Philips Healthcare, Best, Países Bajos); y Advantage Workstation (AW) Volumen de Cuota (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, EE. UU.). El laboratorio central en Pisa usó el último. Para garantizar la uniformidad de las evaluaciones angiográficas, se realizó un control de calidad en los primeros 15 casos inscritos en cada centro por el laboratorio angiográfico central del Hospital Universitario de Pisa, con un acuerdo interobservador evaluado del >96% sobre el grado de estenosis coronaria evaluado mediante evaluaciones individuales de QCA. La alta tasa de acuerdo entre observadores en todos los centros permitió evitar una evaluación de laboratorio central de todos los CAGs.

Métodos estadísticos

Las variables continuas se resumieron con medianas y rangos intercuartiles (IQR) y variables categóricas con conteos y porcentajes; dichas variables se compararon utilizando la prueba de Mann–Whitney y la prueba exacta de Fisher, respectivamente.

Los valores ausentes representaban el <2% de los datos originales y fueron reemplazados por imputación simple mediante emparejamiento predictivo de medias para variables numéricas, regresión logística para variables binarias y regresión politómica para variables categóricas con más de dos niveles.¹⁶ Para ambos resultados, y para ambos casos y casos graves, se ajustaron modelos de regresión logística y se estimaron razones de probabilidades (OR). El conjunto inicial de variables incluía 26 variables clínicas y 26 variables EST. Se aplicó la selección de variables hacia atrás basada en el Criterio de Información Akaike (AIC) para identificar los mejores modelos. El rendimiento de los modelos seleccionados se cuantificó con el área bajo la curva (AUC) y el índice generalizado R² de Nagelkerke .

Desde la perspectiva del uso del modelo logístico como herramienta diagnóstica, se eligieron umbrales del predictor lineal para clasificar a los pacientes como casos o controles como valores que minimizaban la pérdida esperada al clasificar a los pacientes. La pérdida esperada se basó en la prevalencia de casos en la población de referencia y la razón de clasificación errónea (relación entre el coste de clasificar incorrectamente un control, realizar CAG en un sujeto sin LMCAD, y el coste de clasificar mal un caso, no realizar CAG en un paciente con LMCAD). Se asumió que la prevalencia de LMCAD entre los pacientes sometidos a CAG por sospecha de CAD era igual al 5%,[17-19](#) y las proporciones de clasificación errónea se asumieron como 1:100 y 1:50.[20](#) Para cada umbral, la precisión diagnóstica del modelo se cuantificó en sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) ajustados por optimismo. Se realizó una validación interna del modelo de predicción de riesgos. Primero, se aplicó una única imputación al conjunto de datos original. Después, se generaron 500 muestras bootstrap. Para cada muestra, se estimó el optimismo ajustando un modelo basado en AIC y seleccionando el umbral óptimo. Finalmente, se calculó el optimismo medio en todas las muestras bootstrap y se utilizó para corregir los índices de precisión.[21](#)

La calibración del modelo se evaluó gráficamente tanto para la validación interna como para la validación externa en la submuestra de la Clínica Mayo. Como análisis de sensibilidad, y siempre con dos ratios de costes de clasificación errónea (1:100 y 1:50), se realizaron los siguientes:

1. El modelo se desarrolló utilizando datos de los centros italianos y se validó externamente con los datos del centro estadounidense, asumiendo prevalencias de LMCAD del 5% y del 0,9%.
2. El modelo se desarrolló utilizando los datos recibidos antes de agosto de 2024 ($n = 751$, incluyendo 219 casos) y se validó con los datos recibidos posteriormente ($n = 381$, incluyendo 116 casos), asumiendo prevalencias de LMCAD del 5% y 0,9%.

3. El modelo global también se desarrolló asumiendo una prevalencia de LMCAD del 0,9%.

Finalmente, se realizó un análisis de sensibilidad para comparar el rendimiento del modelo al discriminar entre controles y casos puros LMCAD (tratando equivalentes LM como controles), con los AUCs correspondientes estimados junto con su intervalo de confianza (IC) del 95%.

La calibración del modelo se evaluó gráficamente tanto para la validación interna como para la validación externa en la submuestra de la Clínica Mayo.

Financiación y papel de la fuente de financiación

Este estudio no contó con financiación directa en ninguna de sus fases o secciones. El apoyo indirecto fue proporcionado mediante financiaciones institucionales en cada centro participante. La participación era puramente voluntaria. Al ser un estudio retrospectivo y totalmente anonimizado, no se requería la aprobación por parte de los Comités de Ética.

Resultados

Población estudiada

La muestra del estudio incluyó 335 casos y 797 controles. Entre los casos, 101 presentaban una anatomía coronaria equivalente a LMCAD y 146 fueron clasificados como casos graves. Se informan características demográficas y clínicas de los pacientes inscritos en [Tabla 1](#) y [Datos complementarios en línea, Tabla S1](#). La edad mediana de los participantes era de 68 años (IQR, 61–74 años); El 79% eran hombres. Los casos fueron ligeramente pero significativamente mayores que los controles (edad mediana 70 frente a 68 años, $P < 0,001$) e incluyó una mayor proporción de hombres (86% frente a 76%, $P < 0,001$). Además, los casos presentaron una

tasa de filtración glomerular significativamente menor, una mayor proporción de diabetes y una mayor proporción de usuarios de ranolazina. También tenían una menor proporción de PCI previa y una menor cantidad de antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares prematuras. La prevalencia de disfunción ventricular izquierda grave [fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) $\leq 40\%$] fue del 5,8%.

Tabla 1

Características demográficas y clínicas de los pacientes reclutados según la presencia o ausencia de enfermedad de la arteria coronaria principal izquierda o enfermedad grave de la arteria coronaria principal izquierda

Variables	LMCAD			LMCAD severo		
	No n = 797 (70%)	Sí n = 335 (30%)	Valor p	No n = 986 (87%)	Sí n = 146 (13%)	Valor p
Edad, años	68 (61, 74)	70 (62, 76)	<.001	68 (61, 74)	70 (64, 76)	.002
Sexo	<.001			.03		
Masculino	602 (76)	289 (86)		766 (78)	125 (86)	
Femenino	195 (24)	46 (14)		125 (86)	21 (14)	
Peso, kg	78 (70, 87)	79 (70, 86)	.56	78 (70, 86)	79 (70, 88)	.26
Altura, cm	170 (164, 177)	170 (165, 177)	.25	170 (165, 176)	172 (165, 178)	.17
BSA, hombre ²	1.9 (1.8, 2.1)	1.9 (1.8, 2.1)	.48	1.9 (1.8, 2.1)	1.9 (1.8, 2.1)	.2

Variables	LMCAD			LMCAD severo		
	No n = 797 (70%)	Sí n = 335 (30%)	Valor p	No n = 986 (87%)	Sí n = 146 (13%)	Valor p
IMC, kg/m ²	26.7 (24.5, 29.3)	26.4 (24.7, 29.4)	0,81	26.6 (24.4, 29.4)	26.4 (25.1, 29.1)	.47
LDL-C, mg/dL	87 (67, 114)	86 (63, 114)	.71	87 (65, 114)	87 (67, 116)	.36
HDL-C, mg/dL	44 (37, 53)	44 (36, 54)	.41	44 (37, 53)	44 (37, 54)	.99
Triglicéridos, mg/dL	107 (77, 148)	106 (80, 138)	.84	106 (78, 145)	109 (82, 137)	.62
GFR, mL/min/1,73 m ²	82 (68, 92)	77 (64, 90)	.001	82 (68, 92)	73 (62, 88)	<.001
Fumar			.49			.63
Nunca	391 (49)	154 (46)		474 (48)	71 (49)	
Pasado	291 (37)	135 (40)		368 (37)	58 (40)	
Actualidad	115 (14)	46 (14)		144 (15)	17 (12)	
Hipercolesterolemia			.22			.37
No	390 (49)	150 (45)		476 (48)	64 (44)	
Sí	405 (51)	184 (55)		508 (52)	81 (56)	
Diabetes			.04			.75

Variables	LMCAD			LMCAD severo		
	No n = 797 (70%)	Sí n = 335 (30%)	Valor p	No n = 986 (87%)	Sí n = 146 (13%)	Valor p
No	566 (71)	225 (67)		691 (70)	100 (68)	
Sí, pero no con insulina	194 (24)	82 (24)		240 (24)	36 (25)	
Sí, con insulina	36 (5)	28 (8)		54 (5)	10 (7)	
Hipertensión			1,00			0,40
No	180 (23)	75 (22)		218 (22)	37 (25)	
Sí	616 (77)	260 (78)		767 (78)	109 (75)	
Ácido úrico sérico > 6 mg/dL			.77			.76
Bajo	514 (70)	211 (69)		638 (70)	87 (69)	
Alto	220 (30)	95 (31)		275 (30)	40 (31)	
Antecedentes familiares de ECV prematura			.008			.47
No	459 (58)	222 (66)		589 (60)	92 (63)	
Sí	337 (42)	113 (34)		396 (40)	54 (37)	
PCI anterior			.007			.03

Variables	LMCAD			LMCAD severo		
	No n = 797 (70%)	Sí n = 335 (30%)	Valor p	No n = 986 (87%)	Sí n = 146 (13%)	Valor p
No	565 (71)	264 (79)		711 (72)	118 (81)	
Sí	232 (29)	71 (21)		275 (28)	28 (19)	
CAD anterior			.21			.16
Sin CAD	482 (69)	218 (75)		605 (70)	95 (77)	
CAD, pero sin IM previo	90 (13)	28 (10)		105 (12)	13 (11)	
NSTEMI anterior	61 (9)	23 (8)		74 (9)	10 (8)	
STEMI anterior	69 (10)	21 (7)		85 (10)	5 (4)	
Uso de betabloqueantes			.90			.79
No	369 (46)	153 (46)		453 (46)	69 (48)	
Sí	426 (54)	180 (54)		530 (54)	76 (52)	
Uso de ACE-i			0,30			.85
No	530 (67)	211 (63)		645 (66)	96 (67)	
Sí	265 (33)	122 (37)		339 (34)	48 (33)	
Uso de ARB			.07			.55

Variables	LMCAD			LMCAD severo		
	No n = 797 (70%)	Sí n = 335 (30%)	Valor p	No n = 986 (87%)	Sí n = 146 (13%)	Valor p
No	562 (71)	254 (76)		708 (72)	108 (74)	
Sí	233 (29)	80 (24)		276 (28)	37 (26)	
Uso de CCB			.06			.06
No	617 (78)	241 (72)		757 (77)	101 (70)	
Sí	178 (22)	93 (28)		227 (23)	44 (30)	
Uso de la ranolazina			.002			.001
No	764 (96)	305 (91)		939 (95)	130 (90)	
Sí	31 (4)	29 (9)		45 (5)	15 (10)	
Uso de nitratos			.34			.14
No	736 (93)	303 (91)		910 (92)	129 (89)	
Sí	59 (7)	31 (9)		74 (8)	16 (11)	
Uso de anticoagulantes			.05			.61
No	727 (91)	317 (95)		908 (92)	136 (94)	
Sí	68 (9)	17 (5)		76 (8)	9 (6)	
Uso de aspirina			.53			.29

Variables	LMCAD			LMCAD severo		
	No <i>n</i> = 797 (70%)	Sí <i>n</i> = 335 (30%)	Valor <i>p</i>	No <i>n</i> = 986 (87%)	Sí <i>n</i> = 146 (13%)	Valor <i>p</i>
No	254 (32)	100 (30)		303 (31)	51 (35)	
Sí	541 (68)	234 (70)		681 (69)	94 (65)	
Uso de DAPT			.93			1.00
No	678 (85)	286 (86)		840 (85)	124 (86)	
Sí	117 (15)	48 (14)		144 (15)	21 (14)	

Los valores se informan como *n* (%) o mediana (rango intercuartílico). Faltante por variable: peso *n* = 31; altura *n* = 31; BSA *n* = 31; IMC *n* = 31; LDL-C *n* = 103; HDL-C *n* = 103; triglicéridos *n* = 61; GFR *n* = 15; hipercolesterolemia *n* = 3; diabetes *n* = 1; hipertensión *n* = 1; ácido úrico sérico *n* = 92; antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura *n* = 1; enfermedad coronaria previa *n* = 140; uso de betabloqueantes *n* = 4; uso de ACE-i *n* = 4; uso de ARB *n* = 3; uso de CCB *n* = 3; uso de ranolazina *n* = 3; uso de nitratos *n* = 3; uso de anticoagulantes *n* = 3; uso de aspirina *n* = 3; DAPT *n* = 3.

ACE-i, inhibidor de la enzima conversora de angiotensina; ARB, bloqueador de los receptores de angiotensina; IMC, índice de masa corporal; BSA, área de la superficie corporal; CAD, enfermedad coronaria; CCB, bloqueador de canales de calcio; ECV, enfermedades cardiovasculares; DAPT, terapia doble antiplaquetaria; FTGM, Fondazione Toscana Gabriele Monasterio; GFR, tasa de filtración glomerular; HDL-C, HDL colesterol; LDL-C, LDL colesterol; LMCAD, enfermedad coronaria principal izquierda; PCI, intervención coronaria percutánea.

Basado en un *Post hoc* en la consulta con los centros participantes, el 95% de los pacientes con betabloqueantes (típicamente durante 24–48 horas) y con nitratos (durante ≥24 horas) habían retirado estos fármacos

antes de la EST. No se interrumpió ni redujo ningún otro medicamento antes de la realización de la EST. [Tabla 2](#) y [Datos complementarios en línea, Tabla S2](#) Resume los parámetros EST. En comparación con los controles, los casos presentaron una proporción significativamente mayor de depresión de segmentos ST en derivaciones V2-V6, DI, DII y DIII, así como de elevación de segmentos ST en aVR. También presentaban una mayor proporción de angina, bucles superpuestos o en sentido antihorario en segmentos ST/frecuencia cardíaca, y un tiempo de recuperación más largo en segmentos ST.

Tabla 2

Variables electrocardiogramas de estrés de los pacientes reclutados según la presencia o ausencia de enfermedad coronaria principal izquierda o enfermedad coronaria grave de la arteria coronaria principal izquierda

Variables	LMCAD			LMCAD severo		
	No n = 797 (70%)	Sí n = 335 (30%)	Valor p	No n = 986 (87%)	Sí n = 146 (13%)	Valor p
Frecuencia cardíaca base, tensión arterial	73 (65, 83)	73 (64, 83)	.64	73 (65, 83)	74 (64, 85)	.63
Presión arterial sistólica basal, mmHg	130 (120, 146)	135 (120, 150)	.52	135 (120, 150)	130 (120, 148)	.78
Presión arterial diastólica basal, mmHg	80 (75, 85)	80 (70, 85)	.09	80 (74, 85)	80 (70, 85)	.36
Máximos METs	7.0 (5.9, 9.6)	7.0 (5.1, 8.7)	.04	7.0 (5.8, 9.9)	6.3 (5.1, 7.6)	<.001
Duración mínima del ejercicio	7.1 (5.5, 9.2)	7.0 (5.0, 9.4)	.15	7.0 (5.5, 9.2)	7.0 (5.0, 10.0)	.69
% de la máxima capacidad teórica de RR	100 (94, 108)	99 (90, 109)	.05	101 (94, 109)	98 (89, 108)	.01

Variables	LMCAD			LMCAD severo		
	No n = 797 (70%)	Sí n = 335 (30%)	Valor p	No n = 986 (87%)	Sí n = 146 (13%)	Valor p
FC a 1 minuto después de dejar el ejercicio, presión arterial por semana.	112 (100, 125)	110 (95, 121)	.01	112 (99, 124)	107 (94, 120)	.006
No. de derivaciones que muestran una depresión de segmento ST de 1,0–1,9 mm	0 (0, 3)	2 (0, 3)	<.001	0 (0, 3)	2 (0, 3)	<.001
No. de derivaciones que muestran una depresión de segmento ST de 2,0–2,9 mm	0 (0, 0)	0 (0, 2)	<.001	0 (0, 0)	0 (0, 2)	<.001
No. de derivaciones que muestran una depresión de ≥ segmento ST de 3,0 mm	0 (0, 0)	0 (0, 0)	<.001	0 (0, 0)	0 (0, 0)	<.001
Tiempo hasta la recuperación del segmento ST, mínimo	2 (0, 5)	5 (2, 7)	<.001	2 (0, 5)	5 (2, 8)	<.001
Angina			.003			.007
No	606 (76)	220 (67)		738 (75)	88 (62)	
Atípico	70 (9)	47 (14)		96 (10)	21 (15)	
Típico	119 (15)	62 (19)		149 (15)	32 (23)	
Dispnea			0,90			.72

Variables	LMCAD			LMCAD severo		
	No n = 797 (70%)	Sí n = 335 (30%)	Valor p	No n = 986 (87%)	Sí n = 146 (13%)	Valor p
No	741 (93)	306 (93)		914 (93)	133 (94)	
Sí	53 (7)	23 (7)		68 (7)	8 (6)	
Depresión del segmento ST V2 $\geq$ 1 mm			<.001			.01
No	749 (94)	293 (87)		916 (93)	126 (86)	
Sí	48 (6)	42 (13)		70 (7)	20 (14)	
Depresión del segmento ST V3 $\geq$ 1 mm			<.001			.002
No	658 (83)	230 (69)		789 (80)	99 (68)	
Sí	139 (17)	105 (31)		197 (20)	47 (32)	
Depresión del segmento ST V4 $\geq$ 1 mm			<.001			<.001
No	465 (58)	120 (36)		540 (55)	45 (31)	
Sí	332 (42)	214 (64)		446 (45)	100 (69)	
Depresión del segmento ST V5 $\geq$ 1 mm			<.001			<.001
No	386 (48)	79 (24)		439 (45)	26 (18)	

Variables	LMCAD			LMCAD severo		
	No <i>n</i> = 797 (70%)	Sí <i>n</i> = 335 (30%)	Valor <i>p</i>	No <i>n</i> = 986 (87%)	Sí <i>n</i> = 146 (13%)	Valor <i>p</i>
Sí	411 (52)	256 (76)		547 (55)	120 (82)	
Depresión del segmento ST V6 ≥ 1 mm			<.001			<.001
No	398 (50)	83 (25)		454 (46)	27 (19)	
Sí	399 (50)	251 (75)		532 (54)	118 (81)	
Elevación del segmento ST ≥ 1 mm en aVR			<.001			<.001
No	730 (92)	241 (73)		875 (89)	96 (66)	
Sí	64 (8)	91 (27)		106 (11)	49 (34)	
Depresión del segmento ST DI ≥ 1 mm			<.001			.04
No	737 (93)	285 (86)		900 (91)	122 (86)	
Sí	58 (7)	46 (14)		84 (9)	20 (14)	
Depresión del segmento ST DII ≥ 1 mm			<.001			<.001
No	675 (85)	220 (66)		810 (82)	85 (59)	
Sí	122 (15)	112 (34)		176 (18)	58 (41)	

Variables	LMCAD			LMCAD severo		
	No n = 797 (70%)	Sí n = 335 (30%)	Valor p	No n = 986 (87%)	Sí n = 146 (13%)	Valor p
Depresión del segmento ST DIII ≥ 1 mm			<.001			<.001
No	702 (88)	250 (75)		850 (86)	102 (71)	
Sí	95 (12)	82 (25)		136 (14)	41 (29)	
Bucle ST/HR			<.001			<.001
En sentido horario	490 (70)	181 (57)		601 (69)	70 (49)	
Superpuesto o en sentido antihorario	214 (30)	135 (43)		275 (31)	74 (51)	
Latidos prematuros ventriculares antes de comenzar el ejercicio			.91			.53
Ausente	729 (92)	305 (91)		899 (91)	135 (93)	
≥1 en una tira de 30 s	67 8)	29 (9)		86 (9)	10 (7)	
Latidos prematuros ventriculares tras el inicio del ejercicio			.05			.58
Ausente	471 (59)	218 (65)		604 (61)	85 (59)	
≥1 en una tira de 30 s	326 (41)	116 (35)		382 (39)	60 (41)	

Variables	LMCAD			LMCAD severo		
	No <i>n</i> = 797 (70%)	Sí <i>n</i> = 335 (30%)	Valor <i>p</i>	No <i>n</i> = 986 (87%)	Sí <i>n</i> = 146 (13%)	Valor <i>p</i>
Taquicardia ventricular durante el ejercicio			.14			.42
No	749 (94)	322 (96)		931 (95)	140 (97)	
Sí	47 (6)	12 (4)		54 (5)	5 (3)	

Los valores se informan como *n* (%) o mediana (rango intercuartílico). Faltan por variable: frecuencia cardíaca *inicial* *n* = 22; presión arterial sistólica inicial *n* = 30; presión arterial diastólica inicial *n* = 30; mets máximo *n* = 176; FC 1 min después de dejar el ejercicio *n* = 59; duración del ejercicio *n* = 26; número de derivaciones que muestren depresión del segmento ST ≥ 2 *n* = 4; ninguna de derivaciones muestren depresión del segmento ST ≥ 3 mm *n* = 3; número de derivaciones que muestren depresión del segmento ST de ≥ 1 mm *n* = 6; angina *n* = 8; dispnea *n* = 9; Depresión del segmento ST DI ≥ 1 mm *n* = 6; Depresión del segmento ST DII ≥ 1 mm *n* = 3; Depresión del segmento ST DIII ≥ 1 mm *n* = 3; Depresión del segmento ST V4 ≥ 1 mm *n* = 1; Depresión del segmento ST V6 ≥ 1 mm *n* = 1; Bucle ST/HR *n* = 112; tiempo hasta la recuperación del segmento ST *n* = 84; latidos ventriculares prematuros antes del inicio del ejercicio *n* = 2; latidos ventriculares prematuros tras el inicio del ejercicio *n* = 1; taquicardia ventricular durante el ejercicio *n* = 2.

FC, frecuencia cardíaca; LMCAD, enfermedad coronaria principal izquierda; MET, equivalente metabólico.

Predicción de la enfermedad de la arteria coronaria principal izquierda

[La Tabla 3](#) muestra los OR para LMCAD y LMCAD severo a partir de los modelos seleccionados de regresión logística. Entre las variables demográficas y clínicas, los predictores significativos de LMCAD y LMCAD grave fueron edad avanzada, sexo masculino, menores valores de filtración glomerular, ausencia de PCI previa y mayor consumo de ranolazina. Entre

las variables EST, los predictores significativos de LMCAD y LMCAD severa fueron una alta frecuencia cardíaca basal, un porcentaje menor de la frecuencia cardíaca teórica máxima, elevación del segmento ST ≥ 1 mm en aVR, un tiempo más largo hasta la recuperación del segmento ST, un mayor número de derivaciones que muestran una depresión de 1,0–1,9 mm en el segmento ST, un mayor número de derivaciones que muestran una depresión de 2,0–2,9 mm en el segmento ST, y un mayor número de derivaciones que muestran una depresión de $\geq 3,0$ mm en el segmento ST (estas tres últimas características solo para la predicción de LMCAD).

Tabla 3

Odds ratio e intervalos de confianza del 95% del modelo logístico para cualquier enfermedad coronaria principal izquierda y del modelo logístico para enfermedad coronaria principal izquierda grave

	LMCAD			LMCAD severo		
	O 95%)	(IC	Valor p	O 95%)	(IC	Valor p
Variables clínicas						
Edad, aumento de 10 años	1.27 (1.04– 1.56)		.02	1.43 (1.10– 1.87)		.009
Sexo (femenino vs masculino)	.47 (.30– .73)		.001	.57 (.34– .98)		.04
Peso, aumento de 1 kg	.84 (.66– 1.05)		.12			
Altura, aumento de 1 cm	.92 (.82– 1.03)		.13			
Superficie corporal, 1 cm ² de aumento	1.16 (.96– 1.41)		.12			
Colesterol LDL, aumento de 10 mg/dL				1.05 (1.00– 1.11)		.07

	LMCAD			LMCAD severo		
	O 95%)	(IC	Valor p	O 95%)	(IC	Valor p
Triglicéridos, aumento de 10 mg/dL	.98 1.00)	(.95–	.11			
Tasa de filtración glomerular, 10 mL/min/1,73 m ² aumento	.91 .99)	(.83–	.03	.89 1.00)	(.79–	.05
Diabetes			.07			
Sí, pero no con insulina frente a no	.92 1.30)	(.65–				
Sí, con insulina o no	1.91 (1.07– 3.42)					
Intervención coronaria percutánea previa						
Sí vs no	.50 .71)	(.35–	<.001	.22 .68)	(.07–	.01
CAD anterior						.10
CAD anterior vs no CAD				3.41 (1.02– 11.42)		
NSTEMI anterior vs sin CAD				3.21 (1.01– 10.23)		
STEMI anterior vs sin CAD				1.39 (.35– 5.52)		
Uso de la ranolazina						
Sí vs no	2.53 (1.37– 4.68)		.003	2.61 (1.27– 5.36)		0,01
Uso de anticoagulantes						

	LMCAD			LMCAD severo		
	O 95%)	(IC	Valor p	O 95%)	(IC	Valor p
Sí vs no	.59 1.11)	(.31-	0,10			
Variables ECG						
Frecuencia cardíaca base, aumento de 10 p.m.	1.19 (1.06- 1.33)		.003	1.32 (1.14- 1.53)		<.001
Presión arterial sistólica basal, aumento de 10 mmHg				.90 (.81- 1.00)		.07
Presión arterial diastólica basal, aumento de 10 mmHg	.87 (.75- 1.02)		.09			
% de la frecuencia cardíaca teórica máxima, aumento de 10 unidades	.84 (.71- .99)		.04	.75 (.60- .95)		.01
Frecuencia cardíaca a 1 minuto tras dejar el ejercicio, aumento de 10 p.m.	.91 (.81- 1.01)		.08	.84 (.72- .97)		.02
Dispnea						
Sí vs no				.49 (.20- 1.24)		.13
Depresión del segmento ST V6 ≥ 1 mm						
Sí vs no				1.76 (1.00- 3.10)		.05
Elevación del segmento ST ≥ 1 mm en aVR						
Sí vs no	2.38 (1.56- 3.63)		<.001	2.10 (1.24- 3.56)		.006

	LMCAD			LMCAD severo		
	O 95%)	(IC	Valor p	O 95%)	(IC	Valor p
No. de derivaciones que muestran una depresión de segmento ST de 1,0–1,9 mm	1.13 (1.02– 1.24)		.02			
No. de derivaciones que muestran una depresión de segmento ST de 2,0–2,9 mm	1.14 (1.03– 1.27)		.01			
No. de derivaciones que muestran una depresión de $\geq$ segmento ST de 3,0 mm	1.33 (1.14– 1.55)		<.001			
Depresión del segmento ST DII $\geq$ 1 mm						
Sí vs no				1.86 (1.14– 3.06)		.01
Bucle ST/HR						
Superpuesto o en sentido antihorario vs en sentido horario	1.36 (.98– 1.89)		.06	1.58 (1.03– 2.42)		.04
Tiempo hasta la recuperación del segmento ST, mínimo	1.12 (1.06– 1.18)		<.001	1.13 (1.06– 1.21)		<.001
Latidos prematuros ventriculares tras el inicio del ejercicio						
Sí vs no	.79 (.58– 1.07)		.12			

ORs y IC del 95% del modelo logístico para cualquier LMCAD y del modelo logístico para LMCAD severo. Las celdas vacías se refieren a variables que no están incluidas en el modelo correspondiente.

IC, intervalo de confianza; FC, frecuencia cardíaca; LDL, lipoproteína de baja densidad; LMCAD, enfermedad coronaria principal izquierda;

NSTEMI, infarto de miocardio no elevado del ST; OR, ratio de probabilidades; STEMI, infarto de miocardio por elevación del ST.

Las distribuciones de predictores lineales de los modelos diagnósticos se presentan en [las Figuras 2A y C](#). El AUC de los modelos fue de 0,78 (IC 95%: 0,75–0,80) para el diagnóstico de LMCAD y 0,82 (IC 95%: 0,79–0,86) para el diagnóstico de LMCAD grave ([Figuras 2B y D](#)); el AUC ajustado por optimismo fue de 0,72 y 0,75, respectivamente. La R^2 generalizada fue de 0,27 tanto para el diagnóstico de LMCAD como para la LMCAD grave, mientras que los valores ajustados por optimismo fueron de 0,22 y 0,21, respectivamente.

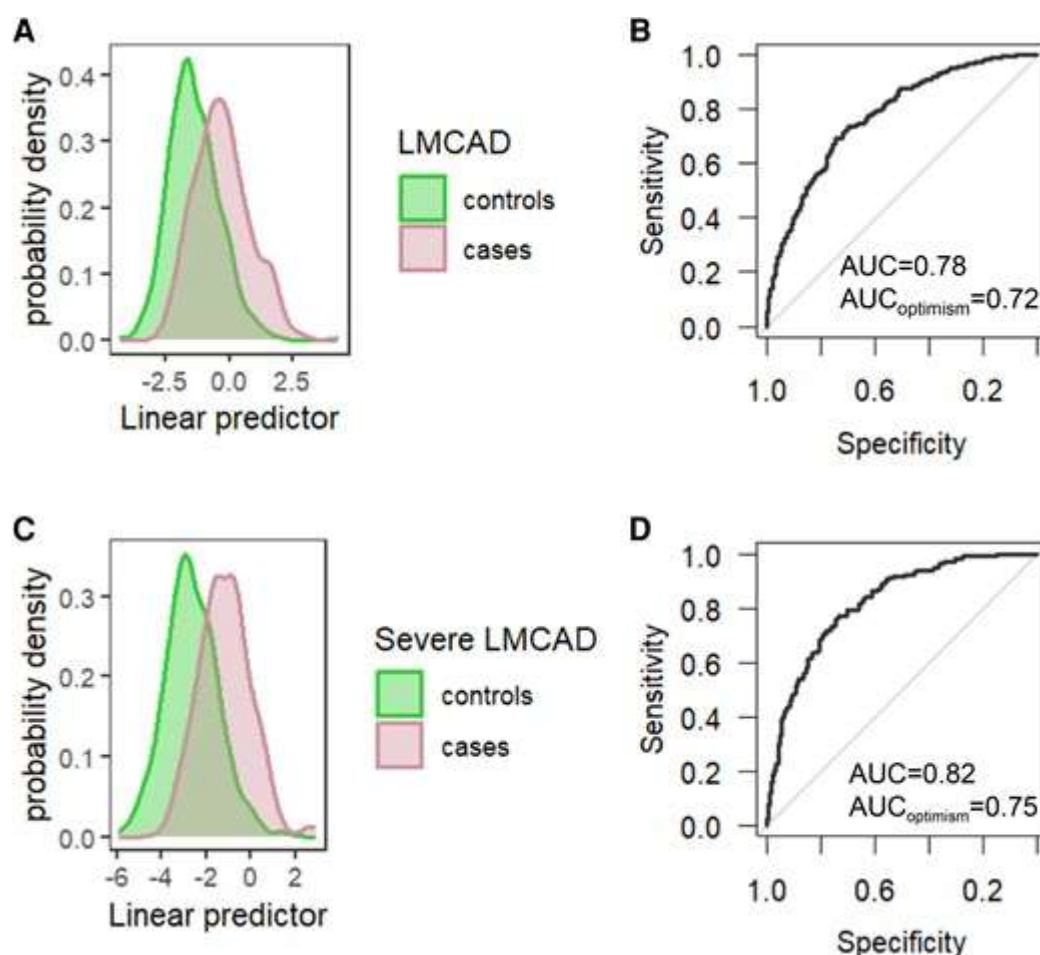


Figura 2

Distribuciones de los predictores lineales de los modelos de regresión logística y las correspondientes curvas características receptor-operación. (A) Distribuciones del predictor lineal del modelo de regresión logística para estenosis principal izquierda (LM) $\geq 50\%$ (A), con la correspondiente curva característica de operación receptora (B). Las distribuciones del

predictor lineal del modelo de regresión logística para la estenosis LM $\geq$ 70% (C), con la correspondiente curva característica receptor-operación (D)

Las curvas de calibración de los modelos para casos y casos graves en validación interna se muestran en [Datos complementarios en línea, Figura S1](#). En los casos, la curva de calibración corregida por optimismo indicó buena concordancia entre las probabilidades predichas y observadas. En casos graves, la curva de calibración mostró cierta desviación de la línea ideal para probabilidades superiores a 0,5, con IC amplios, reflejando el pequeño número de casos. Se presentan curvas de calibración para los modelos que predicen casos y casos graves, basadas en validación externa utilizando la muestra de la Clínica Mayo, en [Datos complementarios en línea, Figura S2](#). En los casos, el IC del 95% de la curva de calibración incluye la línea ideal. En cambio, en casos graves, la curva de calibración muestra una desviación notable de la línea ideal con probabilidades predichas superiores a 0,5. Esto y los IC amplios probablemente reflejan el número limitado de casos graves en el conjunto de datos de validación de la Clínica Mayo.

Los rendimientos ajustados por optimismo de los modelos para la predicción de LMCAD y LMCAD severa se muestran en la [Tabla 4](#). Se proporcionan estimaciones con una prevalencia del 5% para dos diferentes ratios de costes de clasificación errónea:

1. Suponiendo una relación de coste de clasificación errónea de 1:100, el VPN predicho por el modelo era del 98,2%. De entre 1000 pacientes, 584 serían clasificados como casos (requiriendo CAG o CCTA para confirmar el diagnóstico) y 416 como controles. Entre los controles previstos, 409 pacientes serían verdaderos negativos y 7 falsos negativos, ahorrando así 58 CAGs innecesarias por cada diagnóstico fallido de LMCAD ([Resumen gráfico estructurado](#)).

Bajo las mismas condiciones, considerando la LMCAD severa, el VPN predicho por el modelo fue del 98,5%. Entre 1000 pacientes,

565 serían clasificados como casos (requiriendo CAG o CCTA para confirmar el diagnóstico) y 435 como controles. Entre los controles previstos, 429 pacientes serían verdaderos negativos y 6 falsos negativos, ahorrando así 72 CAG innecesarias por cada diagnóstico fallido grave de LMCAD.

2. Asumiendo una relación de costes de clasificación errónea de 1:50, los modelos fueron ligeramente menos precisos, con un VPN del 97,7% y 97,9% para LMCAD y LMCAD severo, respectivamente. Este escenario supondría el ahorro de 41 CAGs innecesarias para cada diagnóstico fallido LMCAD y 45 CAGs innecesarias por cada diagnóstico fallido LMCAD grave.

Tabla 4

Medidas de precisión del modelo, con ajuste por optimismo, y falsos negativos y positivos esperados asumiendo una prevalencia del 5% de enfermedad de la arteria coronaria principal izquierda y una razón de costes de clasificación errónea de 1:100 y 1:50

	Ratio de costes de clasificación errónea	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)	Verdadero positivos (%)
LMCAD	1:100	85.3	43.0	7.3	98.2	4.3
	1:50	74.4	56.7	8.3	97.7	3.7
LMCAD severo	1:100	87.2	45.1	7.7	98.5	4.4
	1:50	74.9	61.7	9.3	97.9	3.7

LMCAD, enfermedad coronaria principal izquierda.

En el primer análisis de sensibilidad, la validación en la muestra de la Clínica Mayo de los modelos desarrollados a partir de los datos italianos proporcionó AUCs de 0,73 (IC 95% 0,62–0,83) y 0,76 (IC 95% 0,63–0,88), respectivamente, similares a los valores ajustados por optimismo. Los VPN y la sensibilidad en la muestra de la Clínica Mayo no cambiaron

sustancialmente en comparación con las medidas ajustadas por optimismo del modelo principal y solo disminuyeron ligeramente para LMCAD grave (véase [Datos complementarios en línea, Tabla S3](#)). Se obtuvieron resultados similares asumiendo una prevalencia LMCAD del 0,9% (véase [Datos complementarios en línea, Tabla S4](#)).

En el segundo análisis de sensibilidad, la validación del modelo según el momento de acumulación de datos proporcionó AUCs de 0,70 (IC 95% 0,65–0,76) y 0,69 (IC 95% 0,62–0,76), respectivamente. Además, en este caso, los VN de los modelos validados externamente para LMCAD no cambiaron sustancialmente en comparación con el VPN ajustado por optimismo del modelo principal y solo disminuyeron ligeramente para la predicción severa de LMCAD (véase [Datos complementarios en línea, Tabla S5](#)). De nuevo, los valores fueron extremadamente similares en el análisis que asumió una prevalencia de LMCAD del 0,9% (véase [Datos complementarios en línea, Tabla S6](#)).

En el tercer análisis de sensibilidad, el modelo global se recalibró asumiendo una prevalencia de LMCAD del 0,9%. Se observaron valores similares para el VN nuevamente (véase [Datos complementarios en línea, Tabla S7](#)).

Finalmente, no se observaron diferencias materiales en el rendimiento del modelo al discriminar entre casos 'puros' de LMCAD y todos los demás controles, esta vez incluyendo equivalentes a LMCAD (véase [Datos complementarios en línea, Tabla S8](#)). No se observaron diferencias materiales en análisis de sensibilidad que informaban del rendimiento del modelo para LMCAD y equivalentes LMCAD, donde un centro a la vez fue excluido del conjunto de entrenamiento y utilizado como conjunto de validación (véase [Datos complementarios en línea, Figura S3](#)).

Discusión

Este estudio muestra que una combinación de variables demográficas, clínicas y EST puede excluir, con alta eficacia, la presencia

de LMCAD en pacientes capaces de realizar un EST máximo, con un VPN alrededor del 98% para casos y casos graves. Para una razón de costes de clasificación errónea de 1:100 (1:50) y una prevalencia del 5%, nuestro modelo clasifica correctamente como casos LMCAD, requiriendo evaluación anatómica mediante CAG o CCTA, el 85% (74%) de los casos LMCAD reales. Esto se traduce en el coste de no recibir el diagnóstico LMCAD en 7 (13) de cada 1000 pacientes sometidos a **EST** (ECG stress testing) por sospecha de CAD, pero permitiendo evitar de forma segura la CAG o CCTA en el 41% (54%) de todos los pacientes con sospecha de CCS realizando una EST máxima e interpretable. Las proporciones estimadas correspondientes entre el número de diagnósticos LMCAD fallidos y el de CAGs innecesarios guardados son 1:58 y 1:41 para las dos ratios de costes de clasificación errónea mencionadas anteriormente. Se obtuvieron resultados comparables para casos graves.

Estos resultados pueden tener implicaciones para la gestión clínica actual de pacientes con CCS, permitiendo evitar un gran número de CAGs o CCTA que de otro modo se requerirían excluir LMCAD, especialmente en países o comunidades donde el acceso a CCTA está restringido financiera o logísticamente.

No hay evidencia sobre un manejo óptimo de LMCAD en ensayos que comparen la revascularización con la terapia médica óptima contemporánea, y las recomendaciones para la revascularización en LMCAD se basan en estudios ya obsoletos, realizados en épocas en que la terapia médica óptima era mucho peor que hoy en día y que reportan una tasa de supervivencia del 37% a 3 años sin revascularización.[22](#) Por otro lado, la mortalidad a 5 años en pacientes sometidos a revascularización por LMCAD sigue siendo tan alta como un 11% en ensayos clínicos aleatorizados recientes. [Por](#) tanto, 23 pacientes con enfermedad coronaria principal izquierda fueron excluidos de ensayos aleatorizados que comparaban la revascularización con la terapia médica óptima, como COURAGE [24](#) e ISCHEMIA [4](#). Estos ensayos demostraron que la terapia médica óptima contemporánea es una alternativa razonable a la

revascularización inmediata en pacientes en los que se excluyó LMCAD, como se hizo con el uso rutinario de CCTA en el ensayo más reciente de ISCHEMIA. [4](#) Se ha argumentado que existe una necesidad contemporánea de desafiar el temor tradicional a la terapia médica óptima únicamente en el manejo de LMCAD o equivalentes a LMCAD, especialmente en casos menos graves. [25](#) A pesar de ello, el mensaje principal de ISCHEMIA—resultados principales similares con revascularización más terapia médica óptima o solo con terapia médica óptima—no puede generalizarse a toda la población de pacientes con CCS debido a la preocupación persistente de que algunos de estos pacientes puedan albergar LMCAD. Como consecuencia, cuando la CCTA no está disponible, generalmente se realiza la CAG para determinar la anatomía coronaria, lo que a menudo desencadena la revascularización de todas las estenosis angiográficamente significativas. [26](#) Descartar LMCAD con una prueba no invasiva y fácilmente disponible puede ser, por tanto, una herramienta útil y no superficialmente descartable, y principalmente cuando la CCTA no está disponible habitualmente, lo cual es ciertamente el caso en toda Europa, [27](#) e incluso más en las zonas menos acomodadas del mundo. Además de los problemas de disponibilidad y coste, la CCTA tiene limitaciones: a menudo no es diagnóstica en casos de peso corporal extremo y calcificaciones coronarias extensas, conlleva riesgo de nefropatía inducida o empeorada por contraste, es propensa a falsos positivos en presencia de estenosis excéntricas y presenta un VPN alto pero aún no perfecto (95%). [28,29](#)

En el pasado se han realizado varios intentos para diagnosticar LMCAD con EST. Los hallazgos sugestivos de LMCAD incluyen desviación difusa y severa del segmento ST, arritmias ventriculares significativas o hipotensión durante el ejercicio, o la lenta recuperación de la depresión del segmento ST tras la suspensión del ejercicio. [30](#) Sin embargo, estos son elementos fuertes para sospechar una CAD extensa, pero no para identificar específicamente la presencia de LMCAD. Un informe reciente del ensayo ISCHEMIA concluyó que los parámetros clínicos y EST solo eran débilmente predictivos de LMCAD en CCTA y que, para la mayoría de los

pacientes con isquemia moderada o grave, se necesita imagen anatómica para descartar LMCAD.³¹ Sin embargo, ese informe estaba limitado por la falta de datos granulares sobre el trazado EST y por la ausencia de una evaluación exhaustiva del ECG. Más recientemente, Godoy y colaboradores evaluaron la viabilidad de predecir LMCAD mediante modelos de regresión logística y aprendizaje automático en una cohorte de 150.000 pacientes con CCS sometidos a CAG electiva tras pruebas de estrés.¹⁹ Todos los modelos resultaron solo en discriminación moderada. Sin embargo, este estudio también carecía de información detallada sobre pruebas de esfuerzo cardíaco (solo se disponía de información agregada de riesgo) y faltaba un gran número de pruebas de laboratorio.

La novedad de nuestro trabajo consiste en construir un modelo orientado a maximizar el VPN, es decir, minimizar la probabilidad de que se falten LMCAD y casos graves de LMCAD, y explotar varias variables EST, en una evaluación exhaustiva, además de la habitual depresión del segmento ST. El objetivo aquí, por tanto, no era mejorar el diagnóstico previo al CAG de LMCAD, sino descartarlo, para evitar derivaciones innecesarias a la CAG. Nuestro modelo permite evitar la CAD en un considerable 42%–55% de los pacientes sometidos a TEC por sospecha de CCS. Según los hallazgos del ensayo ISCHEMIA, esto se traduciría en reducir a la mitad los costes de hospitalización para la CAG y sin afectar el pronóstico de que los pacientes no tengan LMCAD. En cuanto a la seguridad de adoptar nuestro enfoque evitando el uso rutinario de la CAG, cabe añadir que no hay evidencia contemporánea que respalde la necesidad absoluta de una revascularización inmediata en pacientes con LMCAD sin signos y síntomas de isquemia aguda. Además, el riesgo amenazado de muerte súbita cardíaca en pacientes LMCAD que no son revascularizados se reduce sin duda con la terapia médica óptima contemporánea: en ISCHEMIA, los pacientes con DEC de tres vasos, incluso con estenosis descendente anterior anterior proximal del >70%, presentaron una incidencia de muerte súbita del 1,3% a los 3,2 años de seguimiento (tasa anualizada 0,4%/año). Es importante destacar que no hubo diferencias en las muertes súbitas cardíacas entre la estrategia invasiva y la conservadora

(razón de riesgo 0,78, IC 95% 0,48–1,27). Además, no haber diagnosticado inicialmente LMCAD en el 14% de los pacientes con esta condición no excluye la posibilidad de diagnosticar LMCAD realizando CAG o CCTA si los síntomas persisten o empeoran a pesar de la terapia médica óptima. Por tanto, nuestro modelo ofrece un algoritmo práctico y eficiente para el cribado de pacientes con CCS capaces de ejercer su derivación al CAG.

El VPN del 98% de nuestro modelo tras ajustar por optimismo es el más alto reportado hasta ahora para la predicción LMCAD basada en parámetros EST. Los valores más altos reportados anteriormente oscilaban entre el 94% y el 97%.[33,34](#) Junto con la alta AUC ajustada al optimismo, dicho valor apoya la adopción de nuestro modelo en el flujo de trabajo diagnóstico de CCS sospechosa. Reconocemos que la CCTA rutinaria en pacientes con sospecha de CCS podría representar una mejor opción en un futuro próximo, suponiendo una mayor disponibilidad y asequibilidad. No obstante, la CCTA solo tiene una concordancia aceptable con la CAG invasiva para la detección de LMCAD (coeficiente de correlación intraclase 0,63, sensibilidad 85%, especificidad 84%[35](#)), dejando amplio margen para que el diagnóstico LMCAD no funcione incluso si se realiza. La CAG invasiva es la única alternativa anatómica a la CCTA en este momento, pero implicaría un aumento de los costes sanitarios por la hospitalización y el riesgo de revascularizaciones innecesarias en casos no LMCAD, que con demasiada frecuencia se desencadenan por la mera evaluación anatómica.[26](#)

En el presente estudio, asumimos una prevalencia de LMCAD del 5% en la población de pacientes sometidos a **EST** (ECG stress testing) para sospecha de CCS. Esta estimación se eligió basándose en los mayores informes de la literatura reciente,[17–19](#), pero también aquí hemos realizado un análisis de sensibilidad basado en una prevalencia de LMCAD del 0,9%. Esta menor prevalencia podría esperarse en la práctica clínica contemporánea, gracias a las mejoras en el manejo de factores de riesgo cardiovascular. Una menor prevalencia de LMCAD aumentaría aún más la sensibilidad y el VPN de

nuestro modelo, haciendo que su adopción fuera aún más ventajosa en términos de reducción de costes sanitarios.

La validación prospectiva de nuestro algoritmo en pacientes consecutivos que presentan una probabilidad previa a la prueba de CAD obstructiva del >5% utilizando las guías CCS²⁰²⁴ [36](#) mejoraría su generalización. Sin embargo, creemos que hacer nuestro algoritmo fácilmente accesible a través de una aplicación para dispositivos móviles, proporcionando rápidamente una estimación de la probabilidad de LMCAD o LMCAD grave para el cardiólogo en ejercicio, mejoraría la toma de decisiones en los casos de CCS. Se espera que la ayuda de la inteligencia artificial mejore aún más el VPN de una herramienta de diagnóstico ágil y asequible, como las que incorporan parámetros derivados de EST.

Limitaciones del estudio

Reconocemos fácilmente varias limitaciones del enfoque aquí propuesto para descartar la presencia de LMCAD.

La primera limitación es que estos hallazgos, basados en un análisis retrospectivo, pero en un número muy grande de casos LMCAD, solo son aplicables a pacientes capaces de hacer ejercicio y realizar una EST máxima y totalmente interpretable (el 79% de nuestros pacientes que hacían ejercicio con EST interpretable tenían una prueba máxima). En nuestro estudio, la proporción de pacientes con bloqueo de rama izquierda en el haz, estimulación ventricular, pre-excitación o depresión ST de ≥ 1 mm al inicio fue tan baja como un 3%, pero esto se debe a que las anomalías en el ECG en reposo eran una contraindicación para la prescripción de un EST (sesgo de derivación); por lo tanto, fueron en su mayoría un hallazgo inesperado al interpretar EST. Está claro que nuestro algoritmo de decisión no es aplicable en presencia de anomalías basales del ECG que impiden la interpretación del ECG durante la EST; sin embargo, la prevalencia del bloqueo de rama izquierda o pacing ventricular fue bastante baja (5,5%) en el registro CLEAR, con 32.703 pacientes ambulatorios con CAD estable en todo el mundo.³⁷ En nuestra población, la prevalencia de una LVEF

severamente reducida $\leq 40\%$ fue muy baja (5,8%), en consonancia con los hallazgos del registro CLEAR.[37](#) Por tanto, nuestros resultados no se aplican necesariamente a la población con LVEF severamente deprimida, mayormente excluida de la EST.

Una segunda, pero única limitación aparente, es que principalmente usamos una validación interna. Sin embargo, la literatura reciente ha discutido ventajas y desventajas de las validaciones internas frente a internas externas frente a externas de un modelo de predicción [clínica](#),[38](#) concluyendo sobre la preferencia de nuestra elección para el análisis principal aquí realizado. Para validarlo aún más, también realizamos una validación externa contra la cohorte estadounidense implicada, así como dividimos la cohorte según la fecha de la CAG, con resultados casi idénticos.

Una tercera limitación es la falta de imágenes intracoronarias rutinarias para la evaluación de las características de la carga de placa o la evaluación fisiológica de LMCAD, que ahora se realiza cada vez más, pero aún no de forma rutinaria. Finalmente, se puede objetar que nuestro modelo presenta una sensibilidad aceptable, pero aún imperfecta. El punto principal, sin embargo, es su VNP muy alto, lo que permite evitar la CAG en el 42% de los pacientes que presentan signos de isquemia miocárdica mediante un coste de clasificación errónea de 1:100. De hecho, consideramos el equilibrio de un caso LMCAD pasado por alto frente a 58 CAGs innecesarias evitadas en pacientes no LMCAD ([Resumen gráfico estructurado](#)) como altamente favorable, teniendo en cuenta también que los métodos alternativos son imperfectos al excluir el diagnóstico LMCAD.

Además, las mujeres estaban subrepresentadas en nuestra población estudiada. Esto probablemente refleja patrones reales de derivación para una evaluación invasiva más que una selección intencionada. Se justifica una validación prospectiva de nuestros hallazgos en cohortes más equilibradas en cuanto al sexo.

Como limitación adicional, se puede disputar la elección de las proporciones de clasificación errónea de 1:50 y 1:100, que sin embargo, para nosotros parece imparcial y muy equilibrada.

Finalmente, nuestro estudio no fue diseñado para investigar el pronóstico de pacientes con LMCAD; Por lo tanto, no podemos proporcionar una validación pronóstica de nuestro algoritmo diagnóstico.

Conclusiones

La combinación de variables demográficas, clínicas y de ECG del EST, que normalmente se descuida, puede dirigir eficazmente a los pacientes con sospecha de CCS hacia un manejo inicial adecuado con terapia médica óptima únicamente,³⁹ pudiendo excluir razonablemente la presencia de LMCAD, evitando o posponiendo una CAG o CCTA innecesarias. Si se implementa, esta herramienta agilizaría la gestión y optimizaría los costes en una proporción discreta de los casos de CCS y especialmente en comunidades donde la CCTA no está fácilmente disponible.