



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - TRABAJOS LIBRES

Valor diagnóstico de los parámetros «más allá del ST» en la interpretación de la prueba de esfuerzo

Diagnostic value of the «beyond ST» parameters in the stress test interpretation

Clara Saldarriaga, MD.⁽¹⁾; Gloria Franco, Epidemióloga⁽¹⁾; Carlos I. Escobar, MD.⁽¹⁾; Francisco E. López, MD.⁽¹⁾; Mario Jaramillo, MD.⁽¹⁾; Luisa F. Durango, MD.⁽¹⁾; Doris Castañeda, RN.⁽¹⁾; Ricardo Fernández, MD.⁽¹⁾

Medellín, Colombia.

INTRODUCCIÓN: recientemente se han descrito nuevos parámetros y sistemas de puntaje que pretenden aumentar el valor diagnóstico y pronóstico de la prueba de esfuerzo. Este estudio tiene como objetivo describir la frecuencia de los parámetros más allá del ST en la población de pacientes que realizaron prueba de esfuerzo y calcular su valor diagnóstico adicional al rendimiento diagnóstico de la prueba con una población que realizó prueba de esfuerzo y coronariografía.

METODOLOGÍA: estudio de validez de pruebas diagnósticas, en el que se calculó el rendimiento diagnóstico de los siguientes parámetros de la prueba de esfuerzo: MET alcanzados cuando la prueba se hace positiva, índice de Duke, doble producto y ajuste del ST según la frecuencia cardiaca, por medio del cálculo de sensibilidad y especificidad.

RESULTADOS: se incluyeron 270 pacientes a quienes se les realizó prueba de esfuerzo y coronariografía, se calculó una sensibilidad de 70,74% y una especificidad de 46,34%, y posteriormente se realizó un nuevo análisis incluyendo los parámetros no ST (MET, índice ST/FC y doble producto) observando una mejoría en el rendimiento diagnóstico con una sensibilidad de 82,4% y especificidad 59,7%.

CONCLUSIÓN: los parámetros más allá del ST constituyen una herramienta para la clasificación adecuada de falsos positivos y falsos negativos de la prueba de esfuerzo.

PALABRAS CLAVE: prueba de esfuerzo, angiografía coronaria, enfermedad coronaria.

INTRODUCTION: new parameters and score systems have been described recently pretending to increase the diagnostic and prognostic value of the stress test. The objective of this study is to describe the frequency of these parameters beyond the ST in the population of patients who underwent stress test and coronary angiography, and to calculate its diagnostic value.

METHODOLOGY: observational retrospective study in which the diagnostic performance of the following parameters of the stress test was calculated: MET obtained when the test becomes positive, Duke index, double product and ST adjustment according to the heart rate by the sensibility and specificity calculation.

(1) Clínica Cardiovascular Santa María, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Dra. Clara Inés Saldarriaga Clínica Cardiovascular Santa María, Calle 78 B No. 75-21, Medellín, Colombia. Teléfono: (054) 4454000 ext 4522, correo electrónico: clarais@une.net.co

Recibido: 12/05/2010. Aceptado: 02/07/2010.

RESULTS: 270 patients that underwent stress test and coronary angiography were included. By means of a similar calculation to that of sensibility, named pseudo-sensibility (p sensibility) and pseudo-specificity (p specificity), we calculated a sensibility of 70.74% and a specificity of 46.34%. A new analysis was further realized including non-ST parameters (METs, ST/HR index and double product), observing an improvement in diagnostic yield with a sensibility of 82.4% and a specificity of 59.7%.

CONCLUSION: beyond ST parameters represent a main tool for the adequate classification of false positives and false negatives of the stress test.

KEY WORDS: stress test, coronary angiography, coronary heart disease.

(Rev Colomb Cardiol 2010; 17: 151-156)

Introducción

La prueba de esfuerzo en banda es el método no invasivo de mayor disponibilidad y menor costo para la evaluación de la inducción de isquemia en los pacientes con posible clínica de enfermedad coronaria (1). A pesar de estas ventajas su utilización está limitada porque al tomarse los cambios del ST como criterio aceptado único de positividad, su rendimiento diagnóstico es menor que el de otras pruebas como la ecocardiografía de estrés con dobutamina o ejercicio y la gammagrafía de perfusión miocárdica (2, 3). Recientemente se han descrito nuevos parámetros y sistemas de puntaje que buscan aumentar el valor diagnóstico y pronóstico de la prueba de esfuerzo como los MET alcanzados cuando la prueba se hace positiva (3), el índice de Duke (4), el doble producto (5) y el ajuste del ST según la frecuencia cardíaca (6-8) con resultados promisorios. No obstante aún se desconoce el valor adicional que aportan a la precisión diagnóstica de la prueba. Este estudio tiene como objetivo describir la frecuencia de los parámetros más allá del ST en la población de pacientes con prueba de esfuerzo y calcular su valor diagnóstico adicional al rendimiento de la prueba, en una población que realizó prueba de esfuerzo y coronariografía que es el «gold standard» para isquemia miocárdica.

Metodología

Estudio de validez de pruebas diagnósticas en el que se utilizó un muestreo de conveniencia que incluyó pacientes a quienes se les realizó una prueba de esfuerzo en banda en el Servicio de Ecocardiografía y se les hizo estudio de su anatomía coronaria mediante coronariografía luego de la prueba de esfuerzo en la misma institución.

Se definieron como verdaderos positivos (VP) los pacientes con diagnóstico angiográfico de enfermedad coronaria y con prueba de esfuerzo positiva para la inducción de isquemia, como verdaderos negativos (VN) los pacientes con coronarias sanas y prueba de esfuerzo negativa, falsos positivos (FP) si presentaban coronarias sin lesiones y prueba de esfuerzo positiva y falsos negativos (FN) aquellos con enfermedad coronaria y prueba de esfuerzo negativa.

Se calculó el rendimiento diagnóstico de los siguientes parámetros de la prueba de esfuerzo: MET alcanzados cuando la prueba se hace positiva (3), el índice de Duke (4), el doble producto (5) y el ajuste del ST según la frecuencia cardíaca por medio de un cálculo similar a la sensibilidad y especificidad. Los valores obtenidos son menores que los valores reales porque la mayoría de los pacientes con prueba negativa no se sometieron a coronariografía. Debido a esto el valor con el cálculo similar a la sensibilidad se llamará pseudosensibilidad (sensibilidad_p) y el similar a la especificidad se denominará pseudoespecificidad (especificidad_p) de tal forma que:

$$\text{Sensibilidad}_p = \frac{VP}{VP + FN} \quad \text{Especificidad}_p = \frac{VN}{VN + FP}$$

Se calculó el rendimiento diagnóstico de los siguientes parámetros de la prueba de esfuerzo:

- MET alcanzados cuando la prueba se hace positiva.
- Índice de Duke.
- Doble producto.
- Ajuste del ST según la frecuencia cardíaca.

Mediante cruces de variables se definió cuáles de estos factores disminuían los FP y FN, calculándose finalmente unos nuevos valores de *sensibilidad_p* y *especificidad_p* para visualizar la mejoría en los resultados de la prueba.

Resultados

Se realizaron 6.233 pruebas de esfuerzo en un periodo de tiempo correspondiente a los últimos cinco años; 94% se reportaron como negativas (n= 5.857), 5,3% positivas (n= 330) y 0,7% como «no específicas» (n= 46). El 61,6% correspondió a pacientes de género masculino (3.840) y la edad promedio fue 46 ± 12 años. La principal indicación para realizar la prueba fue la valoración de síntomas típicos de enfermedad coronaria en 47,7%, síntomas atípicos 6,3% y no coronarios en 45,9% respectivamente.

Tabla 1.
INTERPRETACIÓN DE LA PRUEBA SEGÚN SEXO

	Positivo	Negativo	No específico
Mujeres	33,9%	38,5%	56,5%
Hombres	66,1%	61,5%	43,5%

La prueba de esfuerzo se interpretó con mayor frecuencia como no específica en la población femenina y como positiva o negativa en los pacientes de sexo masculino (Tabla 1).

Se seleccionó un grupo de 270 pacientes que en el año posterior a la prueba de esfuerzo se evaluó mediante coronariografía, la cual se hizo en promedio a los $2,6 \pm 3,2$ meses. Ésta se reportó como positiva en 177 pacientes (65,6%) y como negativa en 93 (34,4%). Respecto a las manifestaciones clínicas 61 pacientes (22,6%) eran asintomáticos, 36 (13,3%) tenían síntomas atípicos y 157 (58,1%) síntomas típicos. La evaluación angiográfica reportó 82 individuos (30,4%) con coronarias sin lesiones significativas, 47 (17,4%) con enfermedad de un vaso, 47 (17,4%) con enfermedad de dos vasos, 87 (32,2%) con enfermedad de tres vasos y 7 (2,6%) con enfermedad de tres vasos y tronco; la correlación entre los resultados de ambas pruebas se amplía en la tabla 2.

De acuerdo con los resultados previos de las pruebas de esfuerzo y los de la coronariografía, se halló: FN 55 (20,4%), FP 44 (16,3%), VN 38 (14,1%) y VP 133 (49,3%).

Tabla 2.
CORRELACIÓN ENTRE LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA DE ESFUERZO Y LA CORONARIOGRAFÍA.

Resultado de la coronariografía	Resultado de la prueba de esfuerzo	
	Negativa	Positiva
Coronarias sin lesiones significativas	38 (40,86%)	44 (24,86%)
Un vaso	16 (17,2%)	31 (17,51%)
Dos vasos	14 (15,05%)	33 (18,64%)
Tres vasos	21 (22,58%)	66 (37,29%)
Total	4 (4,3%)	3 (1,69%)

A partir de la información anterior se calcularon los términos *sensibilidad_p* y *especificidad_p* recordando de nuevo que éstos no son los valores reales.

Se obtuvo *sensibilidad_p* = 70,74% y *especificidad_p* = 46,34%, éste último es el cálculo más castigado debido a la falta de la cantidad de VN que no se realizaron otra prueba.

Dentro de la valoración de la prueba limitada sólo a los cambios del ST, 99 pruebas quedaron clasificadas de una forma errada (FP, FN); para mejorar esta clasificación se buscó la correlación entre otros factores y el resultado real de la prueba. Para las pruebas de esfuerzo positivas se encontró índice de Duke como clasificación de alto riesgo en 0% de los FP y en 21,8% de los VP ($p= 0,02$); el doble producto fue mayor a 21.700 en 77,3% de los FP y en 67,7% de los VP ($p= 0,02$). Respecto al índice ST/FC era mayor a 1,6 en 66,2% de los VP vs. 47,7% de los FP ($p= 0,02$); no se encontraron diferencias significativas respecto a los MET para el grupo de FP y VP (Tabla 3). A continuación se realizó una mezcla de indicadores de negatividad de una prueba de esfuerzo positiva: doble producto mayor a 21.700, ST/FC menor o igual a 1,6, MET mayor a 10, duración del infradesnivel menor a 80 ms y ausencia de angina. Veintitrés FP (25%) y uno (0,8) de los VP cumplían estas condiciones, resultados que podrían denominarse «positivos de bajo riesgo».

Las pruebas de esfuerzo negativas fueron mayores a 21.700 en 78,9% de los VP y en 58,2% de los FP ($p=0,42$); no se encontraron diferencias respecto al ST/FC ($p = 0,5$) pero sí frente a los MET alcanzados (mayor o menor a 8) (Tabla 4).

Se hizo una mezcla de indicadores de «positividad» de una prueba negativa:

- Doble producto: menor a 21.700.
- MET realizados: menores o iguales a 8.

Tabla 3.

CORRELACIÓN DE LOS PARÁMETROS NOST CON LOS
FALSOS POSITIVOS Y VERDADEROS POSITIVOS EN PRUEBA
CON RESULTADO POSITIVO.

Indicador	FP n (%)	VP n (%)	p
Duke			
Riesgo alto	0 (0%)	29 (21,8%)	0,002
Riesgo intermedio	42 (95,5%)	95 (71,4%)	
Riesgo bajo	2 (4,5%)	9 (6,8%)	
Doble producto			
> 21.700	34 (77,3%)	90 (67,7%)	0,042
≤ 21.700	10 (22,7%)	43 (32,3%)	
ST FC			
> 1,6	21 (47,7%)	88 (66,2%)	0,029
≤ 1,6	23 (52,3%)	45 (33,8%)	
MET clasifica			
< 5 MET	1 (2,3%)	6 (4,5%)	0,264
5-10 MET	23 (52,3%)	84 (63,2%)	
> 10 MET	20 (45,5%)	43 (32,3%)	

FP: Falsos positivos; VP: verdaderos positivos.

Tabla 4.

PRUEBAS DE ESFUERZO NEGATIVAS. CORRELACIÓN DE LOS
PARÁMETROS MÁS ALLÁ DEL ST.

Indicador	FP n (%)	VP n (%)	p
Doble producto			
> 21.700	32 (58,2%)	30 (78,9%)	0,042
≤ 21.700	23 (41,8%)	8 (21,1%)	
ST FC			
> 1,6	3 (5,5%)	1 (2,6%)	0,509
≤ 1,6	52 (94,5%)	37 (97,4%)	
MET clasifica			
> 10 MET	17 (30,9%)	23 (60,5%)	0,005
5-10 MET	38 (69,1%)	15 (39,5%)	

FP: Falsos positivos; VP: verdaderos positivos.

Veintitrés FN (41.82%) cumplían estas condiciones, y ninguno de los VN las cumplían; estos resultados podrían denominarse «negativos de alto riesgo».

Con esta reclasificación se tendrían los siguientes resultados VP= 155, FP= 33, FN= 33 y VN= 49. Con base en éstos se calcularon la *sensibilidad_p* y la *especificidad_p* para determinar el impacto de esta clasificación, obteniéndose *sensibilidad_p* de 82,4% y *especificidad_p* de 59,7%. Así, la primera mejora en 11,66 unidades y la segunda en 13,42 unidades.

Cabe resaltar que estos resultados no son los reales, sólo se utilizaron para visualizar el impacto de la reclasificación basada en los parámetros más allá del ST.

Discusión

La enfermedad coronaria es la principal causa de muerte en el mundo occidental (9) y por esta razón las pruebas de inducción de isquemia son una herramienta valiosa para hacer una detección precoz que permita disminuir la aparición de nuevos eventos coronarios agudos. En Colombia se dispone de tres pruebas de inducción de isquemia: la ecocardiografía de estrés con ejercicio o dobutamina, la gammagrafía de perfusión miocárdica y al prueba de esfuerzo en banda. Los diferentes estudios que evalúan el valor diagnóstico de la prueba de esfuerzo reportan sensibilidad de 65% y especificidad de 75% (10) que es menor a la que se informa para los otros dos estudios (S: 84%, E: 76% y S: 81% E: 66% respectivamente) (11). Por esta razón, la prueba de esfuerzo en banda se utiliza cada vez con menor frecuencia a pesar de tener ventajas como su reproducibilidad, fácil implementación y bajo costo (el costo de una ecocardiografía de estrés o una gammagrafía es hasta 2,5 veces mayor) (1). El criterio mundial aceptado para el reporte de una prueba de esfuerzo como positiva es la presencia de depresión o elevación mayor a 1 mm, de morfología horizontal o descendente, de 60 a 80 ms de duración después del final del QRS (1); sin embargo, existen otros indicadores pronósticos de la prueba que han sido evaluados previamente en otros estudios pero de los cuales se desconoce en la actualidad que aportan al valor diagnóstico de ésta; el primero de ellos es el número de MET alcanzados cuando la prueba se hace positiva, valor que se correlaciona con la capacidad funcional que ha sido señalada como uno de los principales factores pronósticos de la prueba de esfuerzo. El estudio CASS (12) demostró que la capacidad de alcanzar más de 10 MET en la prueba de esfuerzo en banda, se correlaciona con menor riesgo de infarto y muerte durante el seguimiento, incluso ante la presencia de enfermedad de tres vasos en los pacientes con ésta. Kertai y colaboradores (13) demostraron que menos de 1% de los pacientes que alcanzan 10 o más MET tiene resultados positivos cuando se someten a otra prueba de inducción de isquemia como la ecocardiografía con ejercicio, y que con mayor frecuencia alcanzan una supervivencia libre de eventos a cinco años. A su vez, Myers y colaboradores (14) realizaron un seguimiento a $6,2 \pm 3,6$ años de una población de pacientes sometidos a prueba de esfuerzo en banda y encontraron que los MET alcanzados eran el mayor factor predictor de mortalidad en sujetos sanos y con enfer-

medad coronaria. Los hallazgos del presente estudio sugieren que el punto de corte de 8 MET es el que más se aproxima a una adecuada clasificación de la prueba como de riesgo.

Existen varios sistemas de puntaje que se han desarrollado a fin de incorporar variables hemodinámicas y medidas de la capacidad funcional, entre los cuales están el índice de Duke, que es uno de los más utilizados por su fácil aplicación (15). Este índice involucra el tiempo alcanzado en la banda, el índice de angina y la depresión máxima del ST cuando la prueba se hace positiva, y ha demostrado correlación con la supervivencia en pacientes con y sin antecedente de enfermedad coronaria, con la severidad de ésta y es más específico en los pacientes con enfermedad de tres vasos o de la descendente anterior proximal. Ha sido validado en población masculina y femenina y no involucra la frecuencia cardiaca en su cálculo (16-19). Los resultados obtenidos en este trabajo apoyan la utilidad del índice de Duke para la adecuada clasificación de las pruebas falsas-positivas en las que se encontró que éste era catalogado como de alto riesgo en 0% de los casos.

El doble producto máximo es otra medida de la capacidad funcional; resulta de multiplicar la presión sistólica por la frecuencia cardiaca máxima y se relaciona con el consumo máximo de oxígeno por parte del miocardio. Estas dos variables hemodinámicas se relacionan con el pronóstico pues la incapacidad de alcanzar la frecuencia cardiaca máxima (incompetencia cronotrópica) y la disminución de la presión arterial sistólica durante la prueba, tienen que ver con la presencia de enfermedad coronaria (20). Esta variable ha sido evaluada en los pacientes post-infarto que se someten a una prueba de esfuerzo encontrando que cuando es menor a 21.700 se relaciona con un riesgo mayor de morir a seis meses (21-23).

Este estudio involucró el doble producto en una población de pacientes con y sin enfermedad coronaria conocida, sugiriendo su utilidad en la población general de pacientes que se someten a una prueba de esfuerzo en banda. Su mayor utilidad radica en la mejor clasificación de las pruebas falsas-positivas, especialmente cuando se alcanza un doble producto mayor a 21.700.

La depresión del ST inducida por el ejercicio depende de la presencia de lesiones en las coronarias y del incremento en el consumo de oxígeno que será mayor a medida que se incrementa la frecuencia cardiaca. Por esta razón el cálculo del índice de ST a partir del cociente

entre el infradesnivel máximo del ST en microvoltios sobre la reserva de la frecuencia cardiaca que surge de la diferencia entre la frecuencia cardiaca basal y la máxima, permite identificar correctamente 85% de los pacientes que se someten a la prueba y tienen enfermedad coronaria (24), con una sensibilidad calculada de 95% y una especificidad de 94% (25). Este índice se considera anormal cuando es mayor a 1,6 microvoltios/latidos por minuto y ha sido evaluado en población con y sin enfermedad coronaria conocida (26-28). Los verdaderos positivos en nuestro estudio se caracterizaron por presentar ST/FC mayor a 1,6.

A pesar de las limitaciones conocidas de la prueba de esfuerzo para el diagnóstico de la enfermedad coronaria, este método diagnóstico continúa siendo una herramienta invaluable de diagnóstico y pronóstico especialmente cuando se tienen en cuenta las variables «más allá del ST» (29, 30). A la luz de los resultados de este trabajo de investigación, se propone la incorporación de nuevas variables para incrementar el rendimiento de la prueba. Las limitaciones del estudio están fundamentadas en su naturaleza retrospectiva y en que el cálculo de la especificidad y la sensibilidad involucró datos teóricos que pueden alejarse del escenario real de la interpretación del examen.

Conclusiones

Los parámetros más allá del ST constituyen una herramienta para la adecuada clasificación de los falsos positivos y falsos negativos de la prueba de esfuerzo.

Bibliografía

1. 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). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (8): 1531-40. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (8): 1731.
2. Mahenthiran J, Bangalore S, Yao SS, Chaudhry FA. Comparison of prognostic value of stress echocardiography versus stress electrocardiography in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96 (5): 628-34.
3. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49 (2): 227-37.
4. Watanabe M, Yokota M, Miyahara T, Saito F, Matsunami T, Kodama Y, et al. Clinical significance of simple heart rate-adjusted ST segment depression in supine leg exercise in the diagnosis of coronary artery disease. *Am Heart J* 1990; 120 (5): 1102-10.
5. Lee JH, Cheng SL, Selvester R, Ellestad MH. Kligfield-Okin index: revisiting the correction of ST depression for delta heart rate. *Am J Cardiol* 2000; 85 (8): 1022-4.
6. Hamasaki S, Nakano F, Arima S, Tahara M, Kamekou M, Fukumoto et al. A new criterion combining ST/HR slope and deltaST/deltaHR index for detection of coronary artery disease in patients on digoxin therapy. *Am J Cardiol* 1998; 81 (9): 1100-4.

7. Okin PM, Bergman G, Kligfield P. Heart rate adjustment of the time-voltage ST segment integral: identification of coronary disease and relation to standard and heart rate-adjusted ST segment depression criteria. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18 (6): 1487-92.
8. Okin PM, Bergman G, Kligfield P. Effect of ST segment measurement point on performance of standard and heart rate-adjusted ST segment criteria for the identification of coronary artery disease. *Circulation* 1991; 84 (1): 57-66.
9. Murray CJ, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
10. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999; 84 (12): 1454-6.
11. Kertai MD, Boersma E, Bax JJ, Heijnenbroek-Kal MH, Hunink MG, L'italien GJ et al. A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Heart* 2003; 89 (11): 1327-34.
12. Weiner DA, Ryan TJ, Parsons L, Fisher LD, Chaitman BR, Sheffield LT et al. Long-term prognostic value of exercise testing in men and women from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Am J Cardiol* 1995; 75 (14): 865-70.
13. Bhat A, Amish D, Ezra A. Usefulness of high functional capacity in patients with exercise induced ST depression to predict a negative result on exercise echocardiography and low prognostic risk. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1541-1543.
14. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346 (11): 793-801.
15. Morise AP, Jalisi F. Evaluation of pretest and exercise test scores to assess all cause mortality in unselected patients presenting for exercise testing with symptoms of suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (5): 842-50.
16. Liao L, Smith WT, Tuttle RH, Shaw LK, Coleman RE, Borges-Neto S. Prediction of death and nonfatal myocardial infarction in high-risk patients: A comparison between the Duke treadmill score, peak exercise radio nuclide angiography, and SPECT perfusion imaging. *J Nucl Med* 2005; 46 (1): 5-11.
17. Kwok JM, Miller TD, Hodge DO, Gibbons RJ. Prognostic value of the Duke treadmill score in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (9): 1475-81.
18. Álvarez Tamargo JA, Martín-Ambrosio ES, Tarín ER, Fernández MM, De la Tassa CM. Significance of the treadmill scores and high-risk criteria for exercise testing in non-high-risk patients with unstable angina and an intermediate Duke treadmill score. *Acta Cardiol* 2008; 63 (5): 557-64.
19. Álvarez Tamargo JA, Simarro Martín-Ambrosio E, Romero Tarín E, Martín Fernández M, Hevia Nava S, Barriales Álvarez V, et al. Angiographic correlates of the treadmill scores in non-high-risk patients with unstable angina. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59 (5): 448-457.
20. Vilella M, Vilella A. Prognostic significance of maximum double product after myocardial infarction in the thrombolytic era. *Cardiovasc Rev Rep* 2002; 23 (11): 660-665.
21. Vilella M, Vilella A, Barlera S, Franzosi MG, Maggioni AP. Prognostic significance of double product and inadequate double product response to maximal symptom-limited exercise stress testing after myocardial infarction in 6296 patients treated with thrombolytic agents. GISSI-2 Investigators. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Am Heart J* 1999; 137 (3): 443-52.
22. Vilella A, Maggioni AP, Vilella M, Giordano A, Turazza FM, Santoro E, et al. Prognostic significance of maximal exercise testing after myocardial infarction treated with thrombolytic agents: the GISSI-2 data-base. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza Nell'Infarto. *Lancet* 1995; 346 (8974): 523-9.
23. Volpi A, de Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F, et al. Predictors of nonfatal reinfarction in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2) Data Base. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24 (3): 608-15.
24. Kligfield P. Principles of simple heart rate adjustment of ST segment depression during exercise electrocardiography. *Cardiol J* 2008; 15 (2): 194-200.
25. Okin PM, Kligfield P. Effect of precision of ST-segment measurement on identification and quantification of coronary artery disease by the ST/HR index. *J Electrocardiol* 1992; 24 (Suppl): 62-7.
26. Kligfield P, Okin PM. Heart rate adjustment of ST depression in patients with coronary disease and negative standard exercise tests. *J Electrocardiol* 1999; 32 (Suppl): 193-7.
27. Okin PM, Kligfield P. Heart rate adjustment of ST segment depression and performance of the exercise electrocardiogram: a critical evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25 (7): 1726-35.
28. Okin PM, Lauer MS, Kligfield P. Chronotropic response to exercise. Improved performance of ST-segment depression criteria after adjustment for heart rate reserve. *Circulation* 1996; 94 (12): 3226-31.
29. Higgins JP, Higgins JA. Electrocardiographic exercise stress testing: an update beyond the ST segment. *Int J Cardiol* 2007; 116 (3): 285-99.
30. Kligfield P, Lauer MS. Exercise electrocardiogram testing: beyond the ST segment. *Circulation* 2006; 114 (19): 2070-82.