

Estudio no invasivo de la isquemia miocárdica. Alternativas a la prueba de esfuerzo convencional

S. Mejía, A. Gómez, I. Olavide,
A. Abecia, E. Alegría y D. Martínez Caro

Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

RESUMEN Las pruebas de sobrecarga para inducir isquemia miocárdica en pacientes con sospecha de aterosclerosis coronaria se han estudiado con profusión. Las más empleadas son las que se basan en el esfuerzo físico, valiéndose de las técnicas isotópicas y de la ecocardiografía para aumentar su eficacia diagnóstica.

En individuos que no pueden realizar esfuerzo físico se vienen empleando, cada vez más, técnicas de sobrecarga miocárdica sin depender del ejercicio. Principalmente se usan la estimulación auricular transesofágica y las pruebas farmacológicas con dipiridamol, dobutamina y adenosina. La especificidad y sensibilidad de estas técnicas son comparables o incluso superiores a las de esfuerzo clásicas, lo que permite su empleo en el marco diagnóstico de la cardiopatía isquémica.

SUMMARY Stress techniques for inducing myocardial ischemia in patients with coronary atherosclerosis have been widely studied. The most frequently used are those requiring physical effort, increasing their diagnostic efficiency with radioisotopes and echocardiographic monitoring.

Patients unable to make physical exercise and with suspected ischemic heart disease may undergo non-exercise stress test. Transesophageal atrial stimulation and pharmacological stress tests with dipyridamol, dobutamine and adenosine are good alternatives, provided a strict methodology is used.

Introducción

Los criterios que utilizamos en una prueba de esfuerzo para definir la presencia de isquemia miocárdica han sido objeto de amplias investigaciones. El parámetro más utilizado es la depresión del segmento ST de más de 1 mm (0,1 mV) determinado a 80 milisegundos del punto J. Este criterio es un factor de predicción poco potente, ya que incluye muchos falsos positivos, es decir, posee una alta sensibilidad para el diagnóstico de cardiopatía isquémica, pero su especificidad es baja. Para aumentar su especificidad puede usarse como criterio el descenso de más de 1,5 mm, pero la sensibilidad disminuye.

Para aumentar el rendimiento diagnóstico de la prueba de esfuerzo en un individuo concreto, además de tener en cuenta la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada, podemos utilizar nuevos criterios no electrocardiográficos y asociar nuevas técnicas al esfuerzo. En esta línea, desde hace varios años se están realizando los estudios isotópicos con esfuerzo. Mediante la valoración de la perfusión miocárdica y/o la contractilidad ventricular, estas técnicas aumentan la especificidad de la prueba de esfuerzo clásica en el diagnóstico de la enfermedad coronaria sin disminuir su sensibilidad. Además, se han estudiado nuevos métodos, con el fin de aumentar la eficacia diagnóstica de las pruebas no invasivas y como recurso en pacientes que no pueden realizar ejercicio físico (Tabla 1).

Tabla 1

LIMITACIONES PARA REALIZAR UNA PRUEBA DE ESFUERZO

GENERALES:

- Enfermedad sistémica crónica.
- Ansiedad y trastornos emocionales.
- Falta de coordinación.

ESPECIFICAS:

- Enfermedad vascular periférica.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Enfermedad neurológica.
- Enfermedad pulmonar.
- Enfermedad renal.
- Artritis y patología ortopédica.

En este artículo se discute la utilidad de los métodos no invasivos o semi-invasivos de sobrecarga miocárdica en reposo mediante la estimulación auricular transesofágica con monitorización eléctrica o ecográfica o bien con métodos farmacológicos.

Estimulación eléctrica auricular

Desde hace varios años se ha usado la estimulación eléctrica auricular para el estudio de las modificaciones electrocardiográficas, hemodinámicas y metabólicas secundarias al aumento de la frecuencia cardíaca (1). Posteriormente se utilizó para el tratamiento de algunas arritmias (2). Desde la publicación del estudio de Sowton y cols. (3), varios investigadores han utilizado la estimulación auricular para la valoración de pacientes con cardiopatía isquémica. La técnica inicial consistía en insertar por vía transvenosa un catéter hasta la aurícula derecha, donde se colocaba el electrodo de marcapasos para estimular (4).

Actualmente la técnica más usada es la estimulación auricular a través del esófago. Se hace deglutir al paciente un pequeño electrodo bipolar envuelto en una cápsula gelatinosa, que también puede introducirse por vía nasofaríngea. Por medio del electrocardiograma se localiza el lugar con mayor voltaje auricular (idealmente el doble del complejo QRS), para dejar allí el electrodo y estimular (5). Aunque no hay un protocolo unificado, algunos autores han utilizado incrementos de 15 latidos por minuto cada 2 minutos, obteniendo un electrocardiograma de 12 derivaciones al final de cada estadio, para valorar las alteraciones del segmento ST.

Tabla 2

RESPUESTA HEMODINAMICA A LA ESTIMULACION AURICULAR Y AL ESFUERZO FISICO

PARAMETRO	ESTIMULACION AURICULAR	EJERCICIO FISICO
Presión arterial	↓	↑
Presión telediastólica de ventrículo izquierdo	↓	=
Volumen/latido	↓	↑
Gasto cardíaco	=	↑

La respuesta hemodinámica a la estimulación auricular difiere en varios aspectos de la respuesta al ejercicio, como se aprecia en la Tabla 2. Debido a estas diferencias, algunos han considerado que la estimulación auricular tiene menor capacidad para inducir isquemia miocárdica en comparación con la prueba de esfuerzo. Sin embargo, Matthews y cols. no encontraron diferencias significativas en el doble producto entre pacientes sometidos a test de esfuerzo respecto a la estimulación auricular (6). Una posible explicación puede ser la de que con la estimulación se alcanzan cifras mayores de frecuencia cardíaca, pero menores de presión arterial sistólica. Con la estimulación transesofágica se producen aumentos significativos de la presión arterial, a diferencia de la estimulación transvenosa, posiblemente porque en la primera se libera mayor cantidad de catecolaminas ante el malestar que el paciente puede sentir.

Al comparar la estimulación auricular con la prueba de esfuerzo desde el punto de vista electrocardiográfico, hay que mencionar que, utilizando como criterio de positividad un descenso del segmento ST de 2 mm, la especificidad es del 100% y 86% respectivamente. Estos valores disminuyen de manera importante si tomamos como positivos los descensos de 1 mm, sucediendo lo contrario con la sensibilidad, que alcanza un máximo de 69% con la estimulación auricular. Lambertz y cols. han demostrado que la estimulación auricular monitorizada por ecocardiografía transesofágica tiene mayor sensibilidad y especificidad y encontraron que los pacientes con coronarias sanas tenían un resultado normal en la prueba mencionada (especificidad 100%). En la

Tabla 3 se aprecian los valores de sensibilidad para la detección de lesiones coronarias de uno, dos o tres vasos, comparando la estimulación-ecocardiografía transesofágica con la prueba de esfuerzo y con la estimulación-electrocardiograma. En este estudio se concluye que la estimulación auricular rápida combinada con la ecocardiografía transesofágica simultánea es una técnica altamente sensible y específica para el diagnóstico de cardiopatía isquémica, y que las alteraciones segmentarias de la contracción se detectan antes que los cambios electrocardiográficos (7). En otro estudio se comprobó que la estimulación auricular acompañada de ecocardiografía transesofágica, se puede realizar con poco riesgo después de un infarto de miocardio no complicado como factor estratificador predictivo de futuras complicaciones, con mayor eficacia diagnóstica que con la prueba de esfuerzo postinfarto clásica (8).

Las alteraciones clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas inducidas por la estimulación auricular transesofágica parecen ser indicadores adecuados para el diagnóstico de isquemia miocárdica, por lo que esta exploración es una alternativa fiable en pacientes incapaces de realizar ejercicio (6-9).

Sobrecarga farmacológica

Dobutamina

Se sabe que los agentes beta-adrenérgicos mejoran la contractilidad miocárdica, pero en presencia de cardiopatía isquémica pueden inducir isquemia (10, 11). Por ello se han utilizado en pruebas alternativas a la prueba de esfuerzo en el marco diagnóstico de la aterosclerosis coronaria (12, 13).

La dobutamina produce un aumento significativo de la frecuencia cardíaca, de manera similar en todos los grupos de pacientes estudiados, por lo cual el test es reproducible y válido para el estudio de pacientes independientemente de la severidad de la enfermedad coronaria (14). La tensión arterial, en cambio, se ha visto que aumenta de forma lineal en todos los pacientes excepto en los que tienen enfermedad coronaria de tres vasos o fracción de eyección basal baja (14, 15).

Con la perfusión de este fármaco se han utilizado varias técnicas diagnósticas. La más sencilla es el *electrocardiograma*. En un estudio de 75 pacientes con infarto de miocardio no complicado a quienes se les realizaron este test y una coronariografía antes del alta hospitalaria, se encontró una sensibilidad del 84% para detectar enfermedad multivazo, con una especificidad de sólo 64%. La baja especificidad se atribuyó a

Tabla 3

SENSIBILIDAD DE LA ESTIMULACION AURICULAR COMPARADA CON LA PRUEBA DE ESFUERZO (Ref. 7)

TECNICA	ENFERMEDAD CORONARIA DE		
	1 VASO	2 VASOS	3 VASOS
Ecocardiografía transesofágica	85%	100%	100%
Electrocardiograma	25%	64%	86%
Prueba de esfuerzo	44%	50%	83%

los cambios electrocardiográficos secundarios a la isquemia peri-infarto en la enfermedad de un vaso, por lo que no es una buena medida diagnóstica (16).

Otra técnica estudiada asociada a la dobutamina es la *gammagrafía con talio-201*. Se sabe que la prueba de esfuerzo con talio ha mejorado la sensibilidad y especificidad de los métodos no invasivos de diagnóstico cardiológico (17). Sin embargo, hay dos factores importantes que limitan su sensibilidad, el nivel de ejercicio realizado y la rápida redistribución del isótopo después del esfuerzo (18). Estas limitaciones han impulsado al desarrollo de las pruebas farmacológicas. En un estudio reciente se comparó la efectividad diagnóstica de la prueba talio-dobutamina y de la prueba de esfuerzo convencional en 24 pacientes con dolor precordial. Las cifras de frecuencia cardíaca y presión arterial alcanzadas fueron similares con ambas pruebas. Con la prueba de esfuerzo la precisión diagnóstica fue de 61%, mientras que con el test de talio-dobutamina fue de 92% (19). Debido a la relación costo-beneficio y al nivel de aplicabilidad de esta prueba, no se recomienda de rutina para reemplazar a la prueba de esfuerzo normal, pero sí es una alternativa eficaz para estudiar pacientes que no puedan hacer ejercicio o que tengan alteraciones basales del electrocardiograma.

La tercera de las técnicas utilizadas junto con la dobutamina es la *ecocardiografía*. A pesar de que la prueba de esfuerzo submáxima con talio-201 realizada a las tres semanas del infarto es uno de los métodos más fiables en la identificación de pacientes con enfermedad multivazo, no todos los hospitales disponen de técnicas isotópicas. Para sustituir dicha técnica puede utilizarse la ecocardiografía de esfuerzo, aunque es técnicamente difícil de realizar (20). Por

esto se ha empleado el test de dobutamina-ecocardiograma. En la Tabla 4 se aprecia la eficacia diagnóstica de esta prueba en comparación con las ya descritas (21).

No existe un protocolo definido para la infusión de la dobutamina, pues la mayoría de los investigadores usan diferentes esquemas de dosificación. Se recomienda iniciar la perfusión con 5 mcg/kg/min, aumentando progresivamente 5 mcg/kg cada 5 minutos hasta la dosis máxima (20-40 mcg/kg/min). Los criterios para suspender la infusión están más unificados, son básicamente los mismos que en la prueba de esfuerzo y se describen en la Tabla 5 (14-16, 19, 21). En comparación con el dipiridamol, la dobutamina ofrece la posibilidad de estratificar el umbral de isquemia y de controlar la aparición de complicaciones secundarias a la infusión del medicamento (21).

Dipiridamol

Se sabe que, *in vitro*, el dipiridamol eleva los niveles intracelulares de cAMP en las plaquetas y que inhibe la captación endotelial de adenosina, donde actúa la adenosina-desaminasa, enzima responsable de la degradación de dicho derivado purínico (22). Debido a este mecanismo, el dipiridamol tiene un efecto significativo en los vasos de resistencia coronarios (arteriolas y precapilares), aumentando el flujo miocárdico regional entre tres y cinco veces (23, 24). Este aumento del flujo es mayor en los vasos coronarios sanos que en los estenóticos, donde se producen caída de la presión distal e isquemia; esto se conoce como «efecto robo».

A pesar de que el dipiridamol ha sido utilizado durante años en un gran número de pacientes, sus efectos colaterales son frecuentes y en ocasiones severos, siendo necesaria la administración de aminofilina, según se describe a continuación (25-27). Para el estudio con talio-201 el paciente debe estar sin comer por lo menos 4 horas antes, evitando especialmente las bebidas con cafeína, teína y los medicamentos que puedan bloquear los receptores endoteliales de la adenosina (28). Todos los preparados que contengan teofilina deben ser suspendidos 48 horas antes, aunque no el dipiridamol oral u otra medicación que el paciente esté tomando. Con la monitorización clínica, electrocardiográfica y hemodinámica adecuadas, se realiza la perfusión de dipiridamol (0.14 mg/kg/min) en un lapso de tiempo no mayor de 4 minutos. Tres a cinco minutos después, mientras el dipiridamol alcanza su máximo efecto hemo-

Tabla 4

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD COMPARATIVAS DE LOS DIFERENTES TEST CON DOBUTAMINA Y DE LA PRUEBA DE ESFUERZO (Refs. 29 y 21)

TECNICA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Talio-Dobutamina	94%	87%
Eco-Dobutamina	85%	88%
ECG-Dobutamina	77%	65%
ECG de Esfuerzo	42-60%	63-73%

Tabla 5

CRITERIOS PARA SUSPENDER LA PERFUSION DE DOBUTAMINA

- Angina severa o disnea.
- Hipertensión:
 - Sistólica > 230 mmHg.
 - Diastólica > 130 mmHg.
- Hipotensión > 20 mmHg.
- Descenso del ST > 3 mm.
- Arritmias ventriculares complejas.
- Frecuencia cardíaca submáxima (75-80%).
- Dosis máxima de dobutamina (40 mcg/kg/min).

dinámico, se inyecta el talio-201. Entre diez y doce minutos después se puede inyectar aminofilina intravenosa para revertir los efectos del dipiridamol, usualmente entre 75 y 100 mg lentos, y si persisten los síntomas, hasta 250 mg. Doce minutos después de la inyección del dipiridamol o cuando el paciente esté estable se procede a la toma de imágenes (29).

En la Tabla 6 se describe la frecuencia de efectos secundarios según los resultados de dos amplios estudios (22, 29). Otros menos frecuentes son hipertensión, parestesias, fatiga y dispepsia. La hipotensión y la taquicardia ligeras son la respuesta usual, siendo poco frecuente la aparición de hipotensión severa o de taquiarritmias malignas.

Con respecto a la eficacia diagnóstica del test talio-dipiridamol una amplia revisión bibliográfica reporta una sensibilidad entre el 85 y el 95%, y con una especificidad entre el 80 y el 90% (29). Varios estudios demuestran la seguridad de esta prueba en pacientes asintomáticos 1 a 2 semanas después de un

Tabla 6

EFECTOS SECUNDARIOS MAS FRECUENTES DEL DIPIRIDAMOL

SIGNO	FRECUENCIA (%)	
	Ranhosky et al. (25)	Botvinick et al. (29)
Sofocos	3.4	30
Mareo	11.8	15
Cefálea	12.2	15
Náusea	4.6	5
Dolor abdominal	2.6	5
Disnea	2.6	5
Dolor precordial	19.7	20
Cambios del ST	7.5	10

infarto de miocardio, en los cuales la presencia de defectos reversibles de captación es un importante factor predictivo de mal pronóstico, más útil que las alteraciones clínicas y electrocardiográficas objetivadas en una prueba de esfuerzo submáxima (30-32).

La prueba de talio-dipiridamol sigue siendo una alternativa eficaz en pacientes que requieren evaluación de perfusión miocárdica y que no pueden realizar una prueba de esfuerzo dinámica. De todos los fármacos utilizados para pruebas de stress es el más conocido y empleado actualmente.

Además del estudio de perfusión miocárdica con radioisótopos, el dipiridamol se utiliza junto con otras técnicas diagnósticas como la ecocardiografía transtorácica (33) y transesofágica (34), para la valoración pre y postcirugía de revascularización, y para el estudio de motilidad de la pared ventricular sin la realización de ejercicio físico (35).

Adenosina

Esta molécula heterocíclica con una base purínica se produce en el interior de las células a través de dos vías: la del adenosín-trifosfato (ATP) y la de la S-adenosilmetionina. La vía del ATP es particularmente importante durante la isquemia miocárdica, en la que tiene lugar una degradación del ATP que lleva a la producción de adenosina, la cual a su vez dilata las arterias coronarias por medio de una disminución de la captación de calcio por el sarcolema celular. Se han descrito otros efectos a nivel de los receptores A1 de

Tabla 7

PROTOCOLO PARA EL ESTUDIO DE PERFUSION MIOCARDICA CON TALIO-ADENOSINA

- Inicio de la infusión de adenosina a 140 mcg/kg/min con perfusor mecánico.
- Minuto 3: Inyección de talio-201.
- Minuto 6: Fin de la infusión de adenosina.
- Minuto 11: Toma de imágenes.

PRECAUCIONES DURANTE EL ESTUDIO

- Utilizar un perfusor mecánico para la infusión de adenosina.
- Canular una vena antecubital y no más distal (vida media ultra-corta).
- Inyectar el talio en una vena diferente para prevenir la entrada rápida de adenosina (bloqueo AV).
- Evitar el consumo de teofilina, dipiridamol y sustancias con cafeína al menos 12 horas antes.

adenosina, por medio de cuya estimulación disminuye la frecuencia cardíaca y, por tanto, el consumo miocárdico de oxígeno. También se le atribuye una atenuación del efecto estimulador de los agonistas beta-adrenérgicos sobre el corazón (36).

Hace algunos años se demostró la eficacia y seguridad de la adenosina en intervenciones quirúrgicas vasculares intracraneales en las que se usaba como inductor de hipotensión (37). Posteriormente se empezaron a investigar sus efectos hemodinámicos y sobre el flujo coronario, demostrando un aumento máximo de dicho flujo con dosis intravenosas de hasta 140 mcg/kg/min (38, 39). Un factor que aumenta la seguridad de su administración es su vida media, menor de dos segundos, lo que explica la pronta desaparición de los efectos secundarios al detener la infusión, sin necesidad de inyectar bloqueadores de los receptores de adenosina (40).

En la Tabla 7 se describe el protocolo utilizado en un estudio reciente con 607 pacientes a quienes se les realizó prueba de sobrecarga farmacológica con adenosina y estudio de perfusión miocárdica con talio-201 (41). Los efectos secundarios más frecuentes fueron el dolor precordial, la cefalea, el rubor facial y la disnea (40). Un dato a tener en cuenta con el uso de adenosina endovenosa es la posibilidad de inducir bloqueo auriculoventricular debido a su ya conocido efecto inhibitor a nivel del nodo AV, lo que a

su vez explica su utilidad en el tratamiento de las taquiarritmias supraventriculares por reentrada (42). En dos estudios recientes (282 y 224 pacientes respectivamente) se encontró una incidencia de bloqueo AV de segundo grado de 2 y 4.4% y de tercer grado de 0.5 y 0% que generalmente se presentan en los primeros dos minutos de la infusión, son autolimitados, de corta duración y no suelen producir repercusión hemodinámica notoria (43, 44). En la Tabla 8 se enumeran las contraindicaciones para este estudio; aunque no son absolutas, deben llevar a plantearse seriamente su realización (40).

La eficacia diagnóstica de las pruebas con este fármaco no varía significativamente en relación a las anteriormente descritas. En el estudio más amplio que se ha publicado hasta ahora se describe una sensibilidad del 87% y una especificidad del 94% al utilizar la prueba de talio-adenosina para el diagnóstico de cardiopatía isquémica (45). Está descrita también su utilidad y seguridad en la estratificación del riesgo postinfarto (46, 47).

Conclusión

Existe actualmente una amplia variedad de pruebas no invasivas para el estudio de pacientes con

Tabla 8

CONTRAINDICACIONES PARA LA REALIZACION DE ESTUDIOS CON ADENOSINA ENDOVENOSA

- Historia de asma severa o broncoespasmo.
- Angina inestable.
- Enfermedad del nodo sinusal.
- Bloqueo AV de segundo y tercer grado.
- Hipotensión en reposo (presión sistólica < 80 mmHg).

cardiopatía isquémica que por algún motivo no pueden realizar esfuerzo físico. La mayoría ofrecen la posibilidad de controlar el grado de sobrecarga miocárdica inducida. No están sujetas al grado de entrenamiento físico del paciente ni a la amplitud de respuestas de frecuencia cardíaca y presión arterial registradas durante el ejercicio. La eficacia diagnóstica de estas pruebas de sobrecarga sin ejercicio es similar e incluso superior a la descrita para la prueba de esfuerzo clásica, por lo que constituyen alternativas válidas para la misma en pacientes que, por cualquier circunstancia, no pueden realizar ejercicio físico.

BIBLIOGRAFIA

1. Ross J., Linhart J.W., Braunwald E. Effect of changing heart rate in man by electrical stimulation of the right atrium: studies at rest, during exercise and with isoproterenol. *Circulation* 1965; 32: 549-58.

2. Barold S.S., Linhart, J.W. Recent advances in the treatment of ectopic tachycardias by electrical pacing. *Am J Cardiol* 1970; 25: 698-706.

3. Sowton G.E., Balcon R., Cross D. Frick M.H. Measurement of the angina threshold using atrial pacing. *Cardiovasc Res* 1967; 1: 301-9.

4. Linhart J.W. Atrial pacing in coronary artery disease. *Am J Med* 1972; 53: 64-76.

5. Jenkins J.M., MacDonald D., Collins S., O'Neill W., Campbell R.M., Wilber D.J. Use of the pill electrode for transesophageal atrial pacing. *Pace* 1985; 8: 512-27.

6. Matthews R.V., Haskell R.J., Blagotic M., Laks M.M. Improved specificity with esophageal atrial pacing

compared to treadmill exercise testing in the diagnosis of coronary artery disease. *Vitatext* 1991; 1: 16-9.

7. Lambertz H., Kreis A., Trumper H., Hanrath P. Simultaneous transesophageal atrial pacing and transesophageal two-dimensional echocardiography: a new method of stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1143-53.

8. Illiceto S., Coriati C., Ricci A. et al. Prediction of cardiac events after uncomplicated myocardial infarction by cross-sectional echocardiography during transesophageal atrial pacing. *Int J Cardiol* 1990; 28: 95-103.

9. Fernandes F., DaSilva P.C., Moraes C. et al. Atrial pacing in the evaluation of coronary disease. *Rev Port Cardiol* 1990; 9: 503-10.

10. Wartier D.C., Zivoloski M., Gross G.J., Hardman H.F., Brooks H.L. Redistribution of myocardial blood flow distal to a dynamic coronary arterial stenosis by sympathomimetic amines: comparison of dopami-

ne, dobutamine and isoproterenol. *Am J Cardiol* 1981; 48: 269-79.

11. Rude R.E., Izquierdo C., Buja M., Willerson J.T. Effects of inotropic and chronotropic stimuli on acute myocardial ischemic injury. I. Studies with dobutamine in the anesthetized dog. *Circulation* 1982; 65: 1321-8.

12. Levine S.A., Erstene A.C., Jacobson, B.M. The use of epinephrine as a diagnostic test for angina pectoris. *Arch Intern Med* 1930; 45: 191-200.

13. MacGuillem M.J., De Boe S.F., Friedman H.Z., Mancini G.B.J. The effects of dopamine and dobutamine on regional function in the presence of rigid coronary stenoses and subcritical impairments of reactive hyperemia. *Am Heart J* 1988; 115: 970-7.

14. Cohen J.L., Greene T.O., Ottenweller J. et al. Dobutamine digital echocardiography for detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1311-8.

15. Mannering D., Cripps, T., Leech

G. et al. The dobutamine stress test as an alternative to exercise testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1988; 59: 521-6.

16. Coma-Canella I. Sensitivity and specificity of dobutamine-electrocardiography test to detect multivessel disease after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990; 11: 249-57.

17. Bodenheimer M.M., Vidya S.B., Fooshee C.M., Helfant R.H. Comparative sensitivity of the exercise electrocardiogram, thallium imaging and stress radionuclide angiography to detect the presence and severity of coronary heart disease. *Circulation* 1979; 60: 1270-8.

18. Stolzenberg J., London R. Reliability of stress thallium-201 scanning in the clinical evaluation of coronary artery disease. *Clin Nuc Med* 1979; 4: 225-32.

19. Mason J.R., Palac R.T., Freeman M.L. Thallium scintigraphy during dobutamine infusion: nonexercise dependent screening test for coronary disease. *Am Heart J* 1984; 107: 481-5.

20. Limacher M.C., Quinones M.A., Poliner L.R., Nelson J.G., Winters W.L., Waggoner A.D. Detection of coronary artery disease with exercise two-dimensional echocardiography. Description of a clinically applicable method and comparison with radionuclide ventriculography. *Circulation* 1983; 67: 1211-8.

21. Berthe C., Pierard L.A., Hiernaux M. et al. Predicting the extent and location of coronary artery disease in acute myocardial infarction by echocardiography during dobutamine infusion. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1167-72.

22. Alfonso S., O'Brien G.S. Mechanisms of enhancement of adenosine action by dipyridamole in dogs. *Arch Inter Pharmacodyn Ther* 1971; 194: 189-96.

23. Feldman R.L., Nichols W.W., Pepine C.J. et al. Acute effect of intravenous dipyridamole on regional coronary hemodynamics and metabolism. *Circulation* 1981; 64: 333-44.

24. Marchant E., Pichard A., Rodríguez J.A. et al. Acute effect of systemic versus intracoronary dipyridamole on coronary circulation. *Am J Cardiol* 1986; 57: 1401-4.

25. Ranhosky A., Kempthorne-Rawson J. and the Intravenous Dipyri-

damole Thallium Imaging Group. The safety of intravenous dipyridamole thallium myocardial perfusion imaging. *Circulation* 1990; 81: 1205-9.

26. Lewen M.K., Labovitz A.J., Kern M.J., Chaitman B.R. Prolonged myocardial ischemia after intravenous dipyridamole thallium imaging. *Chest* 1987; 92: 1102-4.

27. Bayliss J., Pearson M., Sutton G.C. Ventricular dysrhythmias following intravenous dipyridamole during «stress» myocardial imaging (case report). *Br J Radiol* 1983; 56: 686.

28. Fredholm B.B., Persson C.G. Xanthine derivatives and adenosine receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 1981; 81: 673-6.

29. Botvinick E.H., Dae M.W. Dipyridamole perfusion scintigraphy. *Semin Nucl Med* 1991; 21: 242-65.

30. Leppo J., O'Brien J., Rothlender, J.A. et al. Dipyridamole-thallium-201 scintigraphy in the prediction of future cardiac events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 310: 1014-8.

31. Gimple L.W., Hutter A.M., Guiney T.E. et al. Prognostic utility of pre-discharge dipyridamole-thallium imaging compared to pre-discharge submaximal exercise electrocardiography and maximal thallium imaging after uncomplicated acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1243-8.

32. Wolfe C., Lee W., Botvinick E.H. et al. The utility of dipyridamole thallium scintigraphy in predicting ischemic event after myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78 (Suppl 2): II-43.

33. Biagini A., Maffei S., Baroni M. et al. Role of dipyridamole-echocardiography test in the evaluation of coronary reserve after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 116-20.

34. Biagini A., Maffei S., Baroni M. et al. Early assessment of coronary reserve after bypass surgery by dipyridamole transesophageal echocardiographic stress test. *Am Heart H* 1990; 120: 1097-101.

35. Buchlater M.B., Bourke J.P., Heads A., Hawkins T. Dipyridamole echocardiography: The bedside stress test for coronary artery disease. *Postgrad Med J* 1990; 66: 531-5.

36. Belardinelli L., Linden J., Berne R.M. The cardiac effects of adenosine. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 32: 73-97.

37. Sollevi A., Langerkranser M., Irestedt L. et al. Controlled hypotension with adenosine in cerebral aneurysm surgery. *Anesthesiology* 1984; 61: 400-5.

38. Wilson R.F., Wyche K., Christensen B.V. et al. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990; 82: 1596-606.

39. Rossen J.D., Stenberg R.G., López J.A.G. et al. Coronary dilation with intravenous dipyridamole and adenosine: A comparative study (Abstr.). *Circulation* 1990; 82: III-731.

40. Verani M.S. Pharmacological stress with adenosine for myocardial perfusion imaging. *Semin Nucl Med* 1991; 21: 266-72.

41. Abrew A., Nishimura S., Mahmarina J.J. et al. Safety of adenosine thallium-201 scintigraphy (Abstr.). *Circulation* 1990; 82: III-730.

42. DiMarco J.P., Seller T.D., Lerman B.B. et al. Diagnostic and therapeutic use of adenosine in patients with supraventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 417-25.

43. Nguyen T., Heo J., Paugh B. et al. Atrioventricular block during adenosine thallium imaging (Abstr.). *Circulation* 1990; 82: III-731.

44. Mohiuddin S.M., Gupta N.C., Easterbrooks D.J. et al. Safety profile of intravenous adenosine in cardiac imaging (Abstr.). *Circulation* 1990; 82: III-731.

45. Verani M.S., Mahmarina J.J. Myocardial perfusion scintigraphy during maximal coronary artery vasodilation with adenosine. *Am J Cardiol* 1991; 67: 12D-17D.

46. Mahmarian J.J., Johnston D.L., Verani M.S. Assessment of coronary artery anatomy early after acute myocardial infarction with adenosine thallium-201 tomography (Abstr.). *Circulation* 1989; 80: II-308.

47. Verani M.S., Mahmarina J.J., Hixson J.B. et al. Diagnosis of coronary artery disease by controlled coronary vasodilation with adenosine and thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise. *Circulation* 1990; 82: 80-7.