

Incremento de la sensibilidad del eco estrés con dipyridamol mediante la determinación simultánea de la reserva coronaria por eco transtorácico

JORGE A. LOWENSTEIN*, CRISTIAN TIANO*, GUSTAVO MARQUEZ, CECILIA PRESTI*

RESUMEN

Objetivos

El propósito del presente trabajo fue evaluar durante el eco estrés con dipyridamol (Dip) el valor adicional de la información de la reserva coronaria (RC) de la arteria descendente anterior (ADA) por eco-Doppler transtorácico (EDTT) al análisis simultáneo de la contractilidad parietal, la factibilidad y la seguridad de la metodología propuesta.

Material y métodos

Se realizaron en forma prospectiva 170 estudios consecutivos de pacientes (93 hombres) con edad promedio de $64,4 \pm 10$ años. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de revascularización, IAM previo y/o trastornos moderados o severos de la contractilidad apical, septal y/o anterior. No se suspendió la medicación betabloqueante. La velocidad diastólica (VD) de la ADA se monitorizó continuamente con Doppler pulsado en condiciones basales y durante la hiperemia inducida por la infusión de 0,84 mg/kg de Dip en 4 minutos con adición de 1 mg de atropina. La RC se calculó como el cociente entre la velocidad diastólica máxima (VDM) y la VD basal; el valor < 2 se consideró RC disminuida. La motilidad parietal se evaluó semicuantitativamente. Se realizó coronariografía en 39 pacientes en la semana posterior al EDTT y según su resultado los pacientes se clasificaron en dos grupos: grupo A, con estenosis no significativa de la ADA ($< 70\%$) y grupo B, con obstrucción significativa de la ADA ($\geq 70\%$).

Resultados

Se obtuvieron registros adecuados en el 97,6% (166/170) de los pacientes estudiados. En el grupo A (24 pacientes con LAD $< 70\%$), todos presentaron una respuesta contráctil normal (especificidad del 100%) y 4 presentaron RC disminuida (especificidad del 83,3%) ($p = 0,1$). En el grupo B (15 pacientes con ADA $\geq 70\%$) se identificaron nuevos trastornos en los segmentos apicales, septales y/o anteriores en sólo 10 pacientes (sensibilidad del 66,6%), mientras que en todos los pacientes del grupo se determinó RC restringida (sensibilidad del 100%) ($p < 0,02$). No se detectaron complicaciones significativas durante la prueba.

Conclusiones

La información de la reserva coronaria presenta una sensibilidad significativamente mayor que el análisis de la motilidad del eco estrés con dipyridamol. La determinación simultánea de la contractilidad parietal y de la reserva coronaria de la ADA por EDTT resultó una metodología altamente factible y segura con implicaciones favorables en la relación costo-eficacia de la prueba. REV ARGENT CARDIOL 2000; 68: 683-696.

Palabras clave Reserva coronaria - Eco-Doppler transtorácico - Eco estrés - Dipyridamol

Este trabajo recibió el "Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 2000" al mejor Tema Libre Preferido sobre Cardiología Clínica, otorgado durante el transcurso del XXVII Congreso Argentino de Cardiología
Departamento de Ecocardiografía y Unidad Coronaria, ex Sanatorio Agote, y Servicio de Estudios Funcionales, Sanatorio Mitre, Buenos Aires

* Miembro Titular SAC

Trabajo recibido para su publicación: 6/00 Aceptado: 8/00

Dirección para separatas: Dr. Jorge A. Lowenstein, Bartolomé Mitre 2553, (1039) Buenos Aires, Argentina

INTRODUCCION

El eco estrés es hoy día una técnica ampliamente aceptada por la comunidad médica y su uso se ha difundido como una de las herramientas útiles para la evaluación diagnóstica y pronóstica de la cardiopatía isquémica en la mayoría de los centros cardiológicos del mundo. (1-5)

De los múltiples apremios disponibles, el ejercicio es el más fisiológico, aunque los fármacos como la dobutamina y el dipiridamol ocupan un lugar predominante para valorar el amplio grupo de pacientes imposibilitados de someterse a un estrés físico o incapaces de alcanzar una frecuencia cardíaca submáxima. (4, 6-8)

No está demostrada la superioridad de un método respecto del otro; (9) sin embargo, para muchos ecocardiografistas, el eco estrés con dipiridamol no tiene la sensibilidad ideal para el reconocimiento del miocardio isquémico y sugieren que la evaluación se realice con otros apremios. (10)

Se ha establecido en forma experimental y clínica que la reserva coronaria (RC), expresión de la máxima capacidad de vasodilatación del territorio de una arteria coronaria, es una medida fisiológica que se correlaciona con la severidad de una estenosis; por lo tanto, su importancia es aun mayor que la propia anatomía. (11-15)

En la práctica asistencial se evalúan diariamente las consecuencias de la reducción de la RC mediante la respuesta contráctil durante el eco estrés y otros estudios funcionales, pero la utilización de su cálculo directo todavía no se ha difundido como un elemento fundamental en la toma de decisiones.

Hoy, con los nuevos equipos digitales, con transductores de alta resolución y banda ancha, y con el aporte del Doppler color, se ha logrado incrementar la capacidad para evaluar las características de los flujos coronarios y fundamentalmente para medir la velocidad de la RC en los lechos mediodistales de la arteria descendente anterior (ADA) mediante el eco-Doppler transtorácico (EDTT). (16-21)

El presente estudio se proyectó con la hipótesis de que la RC medida simultáneamente con la contractilidad durante el eco estrés con dipiridamol podría aumentar la sensibilidad de la prueba, especialmente en los pacientes que realizan la prueba bajo medicación betabloqueante o tienen contraindicación para el uso de la atropina.

OBJETIVOS

Evaluar durante el eco estrés con dipiridamol el valor adicional de la información de la RC de la ADA por EDTT al análisis simultáneo de la contractilidad parietal y comprobar la factibilidad y la seguridad de la metodología propuesta.

MATERIAL Y METODOS

Se correlacionaron los valores de la RC de la ADA con la respuesta de la motilidad parietal del correspondiente territorio durante el eco estrés con dipiridamol, con los resultados de la coronariografía.

Selección de pacientes

Entre noviembre de 1998 y diciembre de 1999 se evaluaron en forma prospectiva y consecutiva 170 pacientes (93 hombres, 77 mujeres) con edades entre 31 y 85 años (promedio $64,4 \pm 10$ años).

Los criterios de inclusión comprendieron la necesidad de un EDTT y la firma del consentimiento informado. Se excluyeron del estudio los pacientes con alguna contraindicación para el uso de dipiridamol y aquellos con angor inestable refractario o infarto agudo de miocardio (IAM) reciente (< 5 días de evolución), con inestabilidad hemodinámica, insuficiencia cardíaca descompensada (clases III y IV) o insuficiencia respiratoria.

De los 170 pacientes incorporados en el estudio de factibilidad, para la correlación con la coronariografía se excluyeron 16 con antecedentes de revascularización, infarto previo de la cara anterior y/o trastornos moderados o severos de la contractilidad apical, septal y/o anterior en reposo, 4 por razones técnicas y 111 por no tener la evaluación angiográfica dentro del lapso máximo posterior a la realización del eco estrés.

No se excluyeron pacientes por las características del hábito corporal, por la presencia de hipertrofia ventricular (64/170: 38%) o por ventana ultrasónica deficiente; tampoco se suspendió la medicación cardiológica.

Los estudios de EDTT se realizaron por los siguientes motivos: 95 pacientes por dolor precordial (56 con angor y 39 por precordialgia atípica), 20 pos-IAM (inferior, posterior, lateral o no Q de 5 o más días de evolución), 17 con miocardiopatía dilatada, 8 por cardiopatía hipertensiva, 13 posrevascularización, 5 para evaluación prequirúrgica de cirugía no cardíaca, 3 por BCRI y 9 pacientes por otras causas (Tabla 1).

Dentro de la semana posterior al EDTT pudo realizarse la coronariografía en 39 pacientes y, de acuerdo con su resultado, se dividieron en dos grupos: grupo A (24 pacientes), con estenosis de la ADA < 70% y grupo B (15 pacientes), con lesión de la ADA $\geq 70\%$.

Eco-Doppler transtorácico

Se utilizó un transductor de 4-7 MHz, con frecuencia Doppler de 4 MHz (HDI 3000, tecnología ATL). La descripción de la técnica de encuesta detallada en una publicación anterior muy reciente. (20)

La ADA se visualizó como una estructura tubular

Tabla 1
Características de la población

	Total	Con coronariografía
Pacientes (n)	170	39
Edad (años)	64,4 ± 10	64,1 ± 10
Sexo (masc/fem)	93/77	22/17
Indicación ECO:		
Angor	56	15
Dolor atípico	39	3
IAM (≥ 5 días)	20	9
Miocardiopatía dilatada	17	6
Miocardiopatía hipertensiva	8	2
Posrevascularización	13	2
Riesgo preoperatorio	5	1
BCRI	3	-
Otros	9	1
Coronariografía (pacientes):		
Estenosis < 70% ADA	-	24
Estenosis ≥ 70% ADA	-	15
Resultado positivo de la prueba de estrés (%)	33	26

de color rojo de aproximadamente 0,2 a 0,3 cm de diámetro con una longitud variable, 0,3 a 1,8 cm (Figura 1), y que al recorrer el surco con un flujo pegado al ápex y dirigirse hacia el transductor presentó deflexiones espectrales positivas con el Doppler.

El examen de la ADA permite obtener una patente típicamente bifásica con un pequeño componente sistólico y una velocidad diastólica mayor (Figura 2).

Mediciones por eco-Doppler

Los pacientes permanecieron al menos 4 horas en ayunas y libres de ingesta de infusiones y/o medicación de xantinas en las 12 horas previas al estudio.

Se efectuaron las mediciones de la velocidad del flujo coronario basal sistólico (VCBS) y diastólico (VCBD) de la ADA, aunque para el análisis de la RC en este trabajo sólo se consideraron los valores diastólicos (Figuras 2 y 3).

Luego de obtener las cifras basales, sin cambiar la posición del transductor y de la muestra Doppler, se administraron 0,21 mg/kg/min de dipiridamol en 4 minutos con monitoreo y grabación permanente de las velocidades obtenidas durante todo el período de infusión y en el minuto 6.

El índice de velocidad de la reserva coronaria diastólica (RCD) se calculó dividiendo el pico máximo en condiciones hiperémicas por los valores de reposo (Figura 3). La presión arterial y la frecuencia cardíaca se registraron automáticamente cada 2 minutos hasta finalizar la prueba.

Dos ecocardiografistas experimentados con el método realizaron las mediciones *off-line*, de todos los parámetros descriptos, considerando el valor promedio de tres períodos consecutivos.

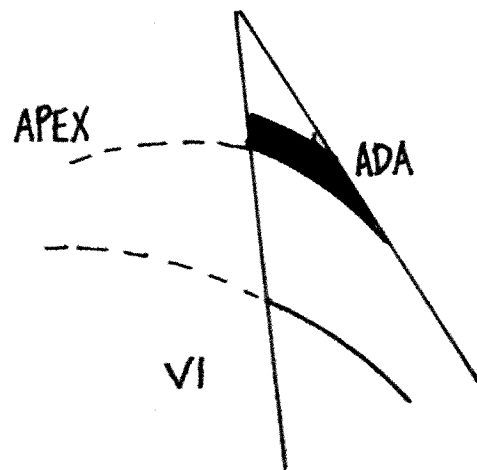
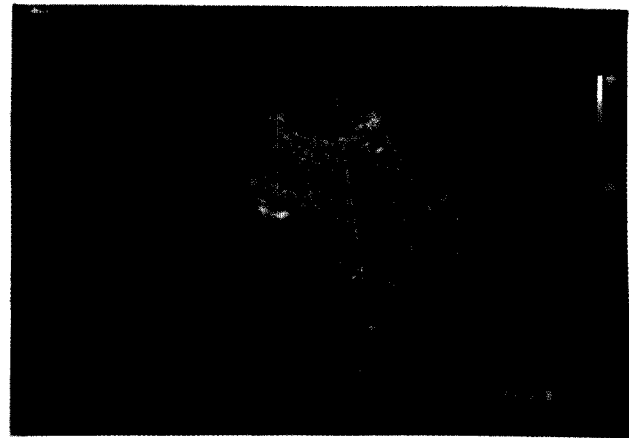


Fig. 1. Eco transtorácico. Imagen en tiempo real (arriba) y esquema (abajo) con Doppler color de la arteria descendente anterior en su segmento distal.

Se utilizó el corte de < 2 para considerar disminuida la velocidad de la RCD de acuerdo con diversos autores y con experiencias previas. (16, 20, 22)

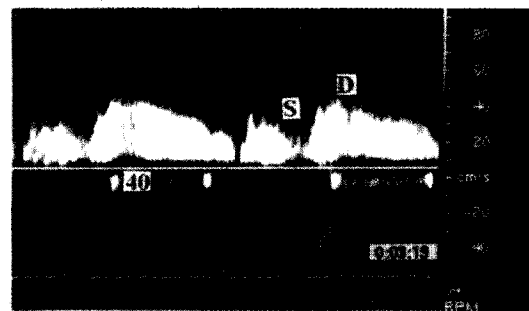


Fig. 2. Eco transtorácico con Doppler pulsado en la región mediostadial de la arteria descendente anterior. Típica patente bifásica normal en donde la velocidad diastólica duplica la velocidad del período sistólico. S: VCBS (velocidad coronaria basal sistólica). D: VCBD (velocidad coronaria basal diastólica).

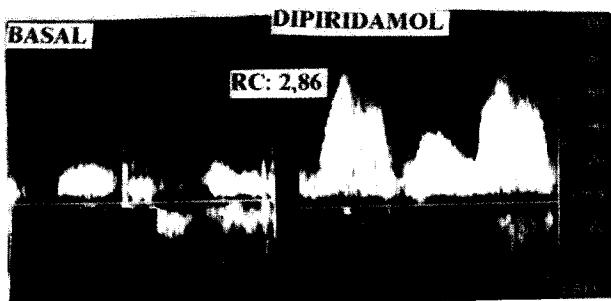


Fig. 3. Imagen de las velocidades del flujo coronario basal y posvasodilatación con el cálculo de la velocidad de la reserva coronaria.

Análisis de la motilidad parietal

Las imágenes 2-D se obtuvieron con un transductor de 3-2 Mhz y se digitalizaron con un equipo ImageVue DCR de Nova Microsonics, durante el reposo y en los minutos 8 y 12 de iniciada la administración de dipiridamol, y alrededor del minuto 14, un minuto después de la administración del antídoto.

Se administró 1 mg de atropina en el minuto 10 en los estudios negativos sin antecedentes de glaucoma y/o enfermedades prostáticas. La mayoría de las pruebas negativas con dipiridamol también fueron "sensibilizadas" con maniobras de ejercicio isométrico manual continuo (*hand-grip*) durante 1 minuto posatropina.

Se utilizó siempre una dosis de 240 mg de aminofilina al finalizar la prueba de dipiridamol (minuto 13) o más precozmente con la aparición de signos contráctiles inequívocos de isquemia (Figura 4).

El criterio de positividad de la prueba fue el clásico

co marcador mecánico de isquemia; los diferentes patrones de motilidad que se consideraron isquémicos durante el apremio fueron: segmentos normales con respuesta hipocinética (reducción de la excursión sistólica del endocardio respecto de la de los segmentos normales o < 5 mm en comparación con ella misma o disminución del engrosamiento sistólico); segmentos que pasaron de normales y/o hipocinéticos en reposo a acinéticos (ausencia de motilidad y del engrosamiento sistólico) o a discinéticos (movimientos paradójico de la pared) posinfusión.

El análisis de la motilidad regional fue semicuantitativo con imágenes obtenidas en el eje corto y largo de la proyección paraesternal y en la vista apical de 2 y 4 cámaras. El ventrículo izquierdo se dividió en 16 segmentos según las recomendaciones enunciadas por la Sociedad Americana de Ecocardiografía (4 segmentos apicales, 6 segmentos mediales y 6 basales). (23)

Se consideraron territorio de la ADA los segmentos apicales, los septales anteriores, el septal medial y los segmentos de cara anterior (Figura 5).

Coronariografía

Se efectuó coronariografía digital dentro de los 7 días posteriores a la determinación de RCD de la ADA.

Para la estimación del porcentaje del grado de obstrucción se consideró el diámetro de la arteria coronaria inmediatamente proximal a la lesión en el numerador y el diámetro luminal mínimo de la lesión en el denominador; el resultado se multiplicó por 100.

METODOLOGIA

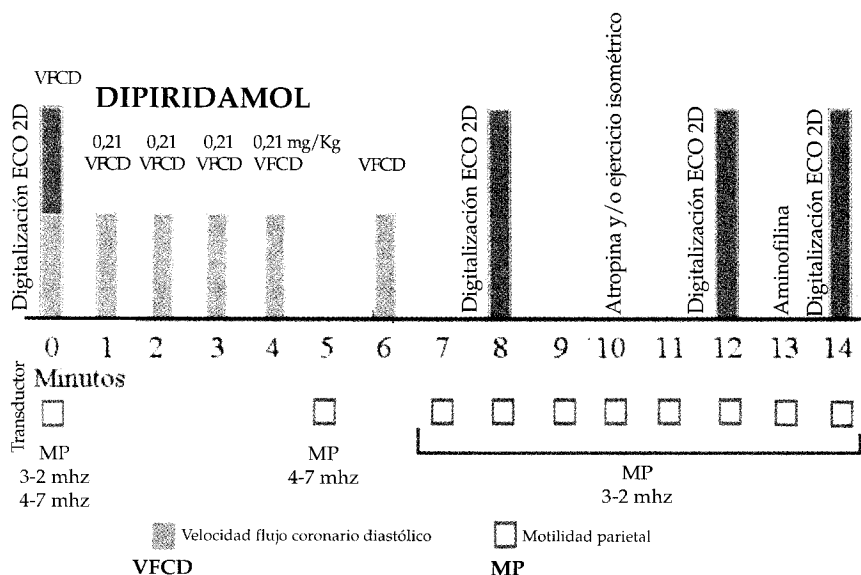


Fig. 4. Protocolo de eco estrés con dipiridamol utilizado en el presente trabajo. Análisis de la motilidad parietal con la determinación simultánea de la reserva coronaria.

Eje largo paraesternal Eje corto paraesternal

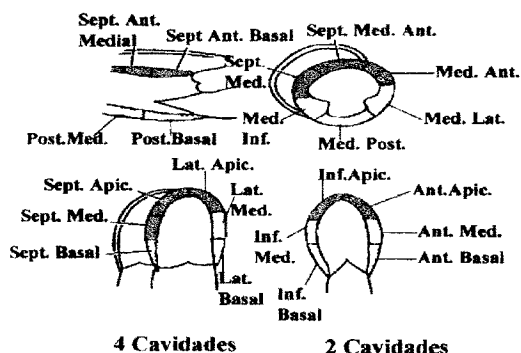


Fig. 5. Modelo de la segmentación ventricular izquierda utilizada, en donde se resalta el territorio correspondiente a la irrigación más habitual de la arteria descendente anterior. (23)

Análisis simultáneo del Doppler y la motilidad parietal

El análisis combinado de las mediciones del Doppler espectral y de la motilidad regional, con las etapas de digitalización, puede verse esquematizado en la Figura 4.

Análisis estadístico

Los procedimientos estadísticos empleados fueron la prueba de la t de Student de dos colas para las variables cuantitativas y la prueba de chi cuadrado para las variables discretas con sus respectivos límites de confianza; para el cálculo de diferencias de proporciones se utilizó la prueba de Wilcoxon.

Los resultados se expresaron como ± 1 desvío estándar de la media. Un valor de p menor de 0,05 se consideró significativo desde el punto de vista estadístico.

Tabla 2
Comparación de los resultados de la RC y la motilidad

Resultado de la prueba	Grupo A (n = 24) (ADA < 70%)	Grupo B (n = 15) (ADA ≥ 70%)
Dip(+) anterior-septal-apical	0	10
Dip(-) anterior-septal-apical	24	5
RC restringida (< 2)	4	15
RC normal (≥ 2)	20	0

RC: Reserva coronaria. ADA: Arteria descendente anterior. Dip: Dipiridamol.

RESULTADOS

La RC posdipiridamol no se pudo determinar en 4 pacientes (2 por déficit en el registro y en el resto por la aparición de isquemia miocárdica severa que necesitó precozmente el antídoto); al considerar la factibilidad de la RC en el total de 170 pacientes, ésta resultó del 97,6%.

La característica de la ventana ultrasónica no influyó en la factibilidad de la RC ni en la calidad de los registros del Doppler espectral.

Presentaron respuesta positiva, con trastornos transitorios reversibles de la contractilidad, 56/170 (33%) del total de pacientes y RC disminuida 55/166 (33%) de la población.

Dentro de la semana posterior al EDTT pudo realizarse la coronariografía digital en 39 pacientes (motilidad anormal con el apremio [26%], RC anormal [38%]).

Los resultados de la RC y la motilidad se compararon en aquellos que presentaron lesión no significativa (< 70%) de la ADA (grupo A = 24 pacientes) con los portadores de estenosis severas (≥ 70%) de la ADA (grupo B = 15 pacientes) (Tabla 2).

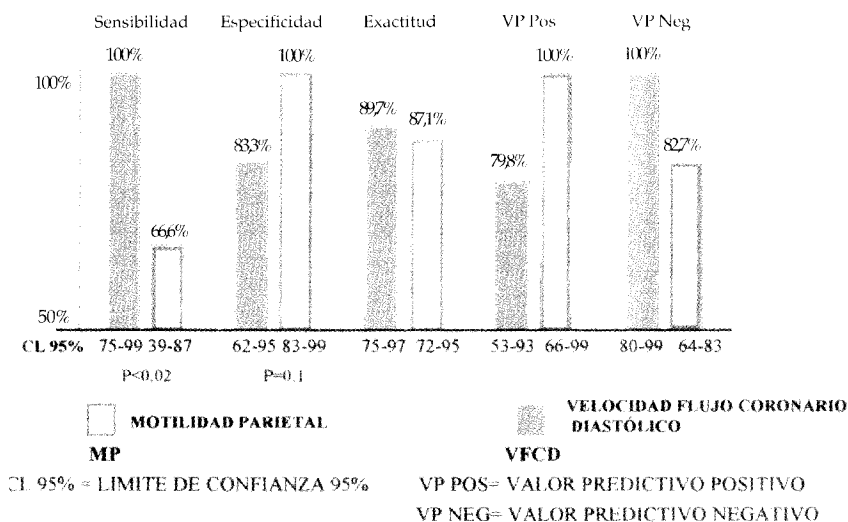


Fig. 6. Valores comparativos de sensibilidad, especificidad, exactitud, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo entre el análisis de la motilidad parietal y la determinación de la reserva coronaria en el territorio de la arteria descendente anterior.

Tabla 3
Resultados no concordantes. Motilidad normal con reserva coronaria restringida

Sexo	Edad	Resultado motilidad territorio ADA	Eco (basal)	Lesión ADA (%)	Lesión (n vasos)	RC	Atropina	Betabloqueantes FC máx
Sra. HZ	65	Normal	Acinesia inferior	75	2	1,7	Sí	Sí - 76
Sra. SC	77	Normal	Hipocinesia inferior	90	2	0,9	Sí	Sí - 83
Sr. VI	59	Normal	Acinesia inferior	70	2	1,6	Sí	Sí - 77
Sr. IS	70	Normal	Acinesia posterior	80	3	1,5	No	Sí - 80
Sr. UC	64	Normal	Acinesia inferior lateral	80	2	1,5	No	Sí - 65

RC: Reserva coronaria. ADA: Arteria descendente anterior. FC máx: Frecuencia cardíaca máxima.

Durante el protocolo completo de eco estrés con dipiridamol, los 24 pacientes del grupo A presentaron una respuesta contráctil normal en el territorio de la ADA (especificidad 100%; LC: 83-99), mientras que 4 del mismo grupo presentaron RC anormal (especificidad 83,3%; LC: 62-95; $p = 0,1$). En el grupo B se identificaron nuevos trastornos de la contractilidad en segmentos apicales, septales y/o en la cara anterior en sólo 10 pacientes (sensibilidad 66,6%; LC: 39-87), en tanto que se determinó una restricción de la RC en todos los pacientes de este grupo (sensibilidad 100%; LC: 75-99; $p < 0,02$ (Tabla 2 y Figura 6).

El valor predictivo positivo para el análisis de motilidad resultó del 100% y el valor predictivo negativo de la RC, del 100% (Figura 6).

En 30 pacientes, el resultado fue concordante entre la motilidad parietal y la RC; en 20, ambas determinaciones fueron normales, sin lesión significativa de la ADA, mientras que en 10 pacientes la anormalidad de las dos pruebas coincidió con una estenosis coronaria severa de la ADA.

Hubo 9 pacientes con discrepancias: 5 con con-

tractilidad normal y RC disminuida presentaron lesión significativa de la ADA (uno con estenosis del 70%, otro del 75%, dos con lesiones del 80% y el último, del 90%, todos con estenosis de múltiples vasos). Los cinco pacientes estaban medicados con betabloqueantes y ninguno superó la frecuencia cardíaca máxima de 83 L/min a pesar de que tres de ellos recibieron 1 mg de atropina durante el estudio; cuatro de los cinco pacientes permanecieron asintomáticos y no registraron cambios electrocardiográficos durante la prueba (Tabla 3).

En los 4 pacientes restantes, la estenosis de la ADA era $< 70\%$, con las siguientes características clínicas: un paciente con estenosis aórtica severa, uno con miocardiopatía chagásica, otro con infarto no Q (probablemente apical) con arterias angiográficamente normales y el cuarto con lesión del 60% de la ADA (Tabla 4).

La frecuencia cardíaca promedio durante el estudio con dipiridamol-atropina varió de 65,5 lat/min a 92,2 lat/min, mientras que la presión arterial sistólica promedio aumentó de 141 mm Hg a 143 mm Hg.

El lapso de demora en identificar y registrar la velocidad de flujo de la ADA fue, en promedio, de $2 \pm 3,2$ minutos, aunque en la mayoría de los pacientes las determinaciones se lograron con el primer intento y en un tiempo menor de un minuto.

Se obtuvo un incremento en la velocidad del flujo coronario entre los 45 y los 60 segundos de comenzada la administración del fármaco, con un efecto máximo entre el tercero y el sexto minuto y con una meseta posterior hasta el momento de administración del antídoto específico (Figura 7).

No se detectaron efectos colaterales significativos con la administración del dipiridamol ni con la atropina, pero frecuentemente se observó hiperventilación refleja que coincidió con el comienzo de acción

Tabla 4
Resultados no concordantes. Motilidad normal con reserva coronaria restringida

Sexo	Edad	Resultado motilidad territorio ADA	ECO (basal)	ADA (%)	RC
Sra. BZ	81	Normal	Estenosis aórtica severa	Normal	1,7
Sr. CC	68	Normal	Miocardiopatía dilatada (chagásica)	Normal	1,6
Sr. AP	79	Normal	Acinesia inferior	60%	1,5
Sra. ND	72	Normal	Normal	Normal	1,6

RC: Reserva coronaria. ADA: Arteria descendente anterior.

de la droga vasodilatadora y la referencia de molestias frecuentes como malestar general, epigastralgia, calor y cefaleas; todos los efectos adversos fueron menores, transitorios y reversibles con la administración de aminofilina.

DISCUSION

El principal mecanismo que tiene el corazón para poder cubrir mayores demandas metabólicas es un aumento del flujo miocárdico a expensas de una vasodilatación intensa de los vasos de resistencia. (24-26)

Se ha establecido, en forma experimental y clínica, que la reserva de la resistencia, denominada también reserva coronaria (RC), expresión de la máxima capacidad vasodilatadora del territorio de una arteria coronaria, es una medida fisiológica que se correlaciona con la severidad de una estenosis; por lo tanto, su importancia es aun mayor que la propia anatomía. (12-15)

La medición de la RC se ha incorporado recientemente, en algunas salas de cateterismo, aunque la modalidad invasiva de estos procedimientos representa una limitación para el seguimiento de los pacientes. (27, 28)

Es factible determinar los flujos y la RC mediante la tomografía por emisión de positrones y la resonancia nuclear magnética, pero aunque su precisión diagnóstica no se discute, su utilización se hace difícil por su elevado costo y la escasa disponibilidad en nuestro medio. (29, 30)

Hoy, con los nuevos equipos digitales, con transductores de alta resolución y banda ancha, y con el aporte del Doppler color, se ha podido incrementar la capacidad para evaluar las características de los flujos coronarios y fundamentalmente medir la RC en los lechos mediodistales de la ADA mediante el EDTT. (16-20)

La factibilidad de determinar directamente la RC por un método no invasivo, rápido, económico y seguro, con valores de correlación muy satisfactorios con las técnicas invasivas, permite utilizar esta información cuantitativa, independiente y aditiva para el mejor conocimiento fisiopatológico e interpretación de una cardiopatía. (7, 16, 20, 21)

Sin embargo, la práctica más utilizada en todos los laboratorios de ecocardiografía para la evaluación diagnóstica y pronóstica de la enfermedad coronaria es el análisis del comportamiento de la contracción miocárdica durante una prueba de estrés

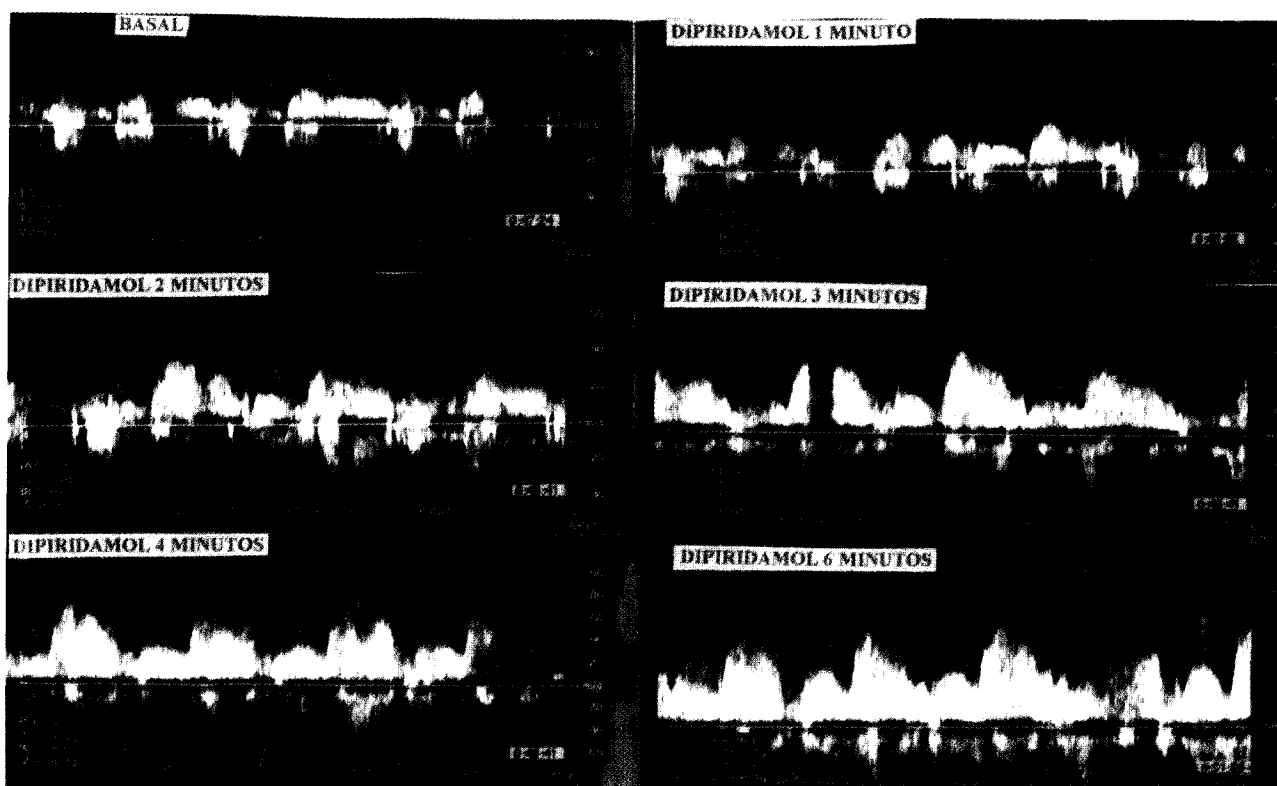


Fig. 7. Velocidades sistólicas y diastólicas del Doppler espectral del flujo de la arteria descendente anterior en condiciones basales y progresivo aumento durante los 4 minutos de la infusión de dosis altas de dipiridamol. En el minuto 6 se observa un incremento adicional no significativo.

físico con la intención de explorar en forma indirecta la RC. (6, 7, 31, 32)

Dentro del "menú" de apremios disponibles, la elección entre el ejercicio, la prueba más fisiológica, y las drogas dependerá fundamentalmente de la experiencia del centro y de las posibilidades del paciente para realizar un esfuerzo submáximo, de las indicaciones y las contraindicaciones del enfermo para las diferentes modalidades de estrés y del interrogante que deba resolverse con el estudio indicado. (5)

El estudio farmacológico tiene una indicación muy precisa cuando el paciente está imposibilitado de realizar el ejercicio físico, cuando existe dificultad para alcanzar una frecuencia cardíaca submáxima, cuando por problemas técnicos no es posible obtener buenas imágenes o porque hay limitaciones en el equipamiento (ausencia de digitalizador). (4)

La dobutamina es el apremio farmacológico con mayor aceptación en la comunidad cardiológica, por su acción parecida al ejercicio y por la enorme experiencia en la literatura especializada, que refiere muy buena sensibilidad, especificidad y exactitud para el diagnóstico y la evaluación pronóstica de la enfermedad coronaria, pero en la práctica hay contraindicaciones para su uso y existen comunicaciones (afortunadamente aisladas) de complicaciones muy severas. (33-38)

El eco estrés con dipiridamol, cronológicamente el primer apremio farmacológico propuesto, ocupa hoy un lugar importante en los laboratorios de ecocardiografía de Latinoamérica y Europa por su mayor seguridad, alta especificidad y su comprobado valor pronóstico en el síndrome coronario agudo, aunque no está muy difundido en los Estados Unidos, donde su costo es 30 veces más alto que el de la dobutamina. (1, 8, 39, 40)

Su utilización se prefiere en pacientes muy hipertensos, con arritmias, con BCRI, marcapaso con frecuencia fija, antecedentes de vasoespasma coronario, laboratorios con menor infraestructura tecnológica y asociado con contraste para estudios de perfusión miocárdica.

Los estudios comparativos cabeza a cabeza entre los dos apremios farmacológicos más utilizados para el diagnóstico de enfermedad coronaria demuestran una exactitud similar de ambos procedimientos, con mayor sensibilidad para la dobutamina (especialmente en pacientes con enfermedad de un vaso) y mejor especificidad con el dipiridamol. (9, 40)

El efecto de diferentes drogas sobre el árbol coronario es disímil y pudo comprobarse, experimentalmente y en los mismos pacientes, que las drogas vasodilatadoras producen un incremento mayor de la RC que el ejercicio y la dobutamina. (16, 17, 41-43) El dipiridamol aumenta entre 2,0 y 5 veces el flujo

total y su velocidad, consecuencia de una disminución significativa de la resistencia de los pequeños vasos a través de un aumento endógeno de la concentración de adenosina, y su acción se prolonga por más de 30 minutos si no se utilizan antagonistas. (41)

Desde el año 1983 hubo una sucesiva mejora en los protocolos de eco estrés con dipiridamol; la primera generación utilizó una dosis de 0,56 mg/peso en 4 minutos con una sensibilidad diagnóstica del 56% y una especificidad del 100%; (44, 45) para incrementar estos valores Eugenio Picano y colaboradores agregaron una dosis empírica de 0,28 mg/kg/peso en dos minutos luego de un intervalo de observación de 4 minutos, con lo cual se alcanzó una sensibilidad del 74% sin pérdida de la especificidad. (46)

En el año 1992, con la utilización de atropina, el mismo grupo logró incrementar la sensibilidad hasta el 85% con una especificidad del 92%. (47)

Para el presente estudio, con la finalidad de obtener un efecto vasodilatador máximo (comprobadamente dosis-dependiente), por la practicidad y rapidez de su ejecución, se decidió utilizar el dipiridamol con un protocolo propio ya experimentado en su eficacia y seguridad. (48)

La dosis administrada del fármaco fue alta, en infusión de 0,21 mg/kg/peso/minuto durante 4 minutos, más atropina y ejercicio isométrico (tiempo total de la prueba: alrededor de 15 minutos). (48)

Según los informes de la mayoría de los investigadores, la sensibilidad de la prueba se reduce en el grupo de pacientes portadores de lesiones coronarias moderadas y/o con enfermedad de un vaso, en sujetos medicados con betabloqueantes y en aquellos a quienes no se les administra atropina. (49, 50)

Con la finalidad de poder incrementar la sensibilidad del eco estrés con dipiridamol y desenmascarar a los falsos negativos, la información clásica de la motilidad parietal se complementó con los valores de la RC, dado que el fármaco vasodilatador se presta muy bien para la determinación simultánea de ambos parámetros.

La sensibilidad del análisis de la contractilidad relativamente baja (66,6%) en nuestra población alcanzó un 100% con la determinación de la RC de la ADA.

La alta prevalencia de pacientes bajo efecto completo de un betabloqueante con toda seguridad fue el mayor determinante de los falsos negativos en el análisis de contractilidad parietal. Los cinco pacientes en los cuales el resultado fue discordante (motilidad parietal normal en el territorio de la ADA afectada por una lesión significativa y con RC restringida), ingirieron dosis variables de atenolol (entre 12,5 y 100 mg) en la misma mañana del estudio con frecuencias bajas en reposo y sin un incremento significativo con el dipiridamol e incluso en tres pacien-

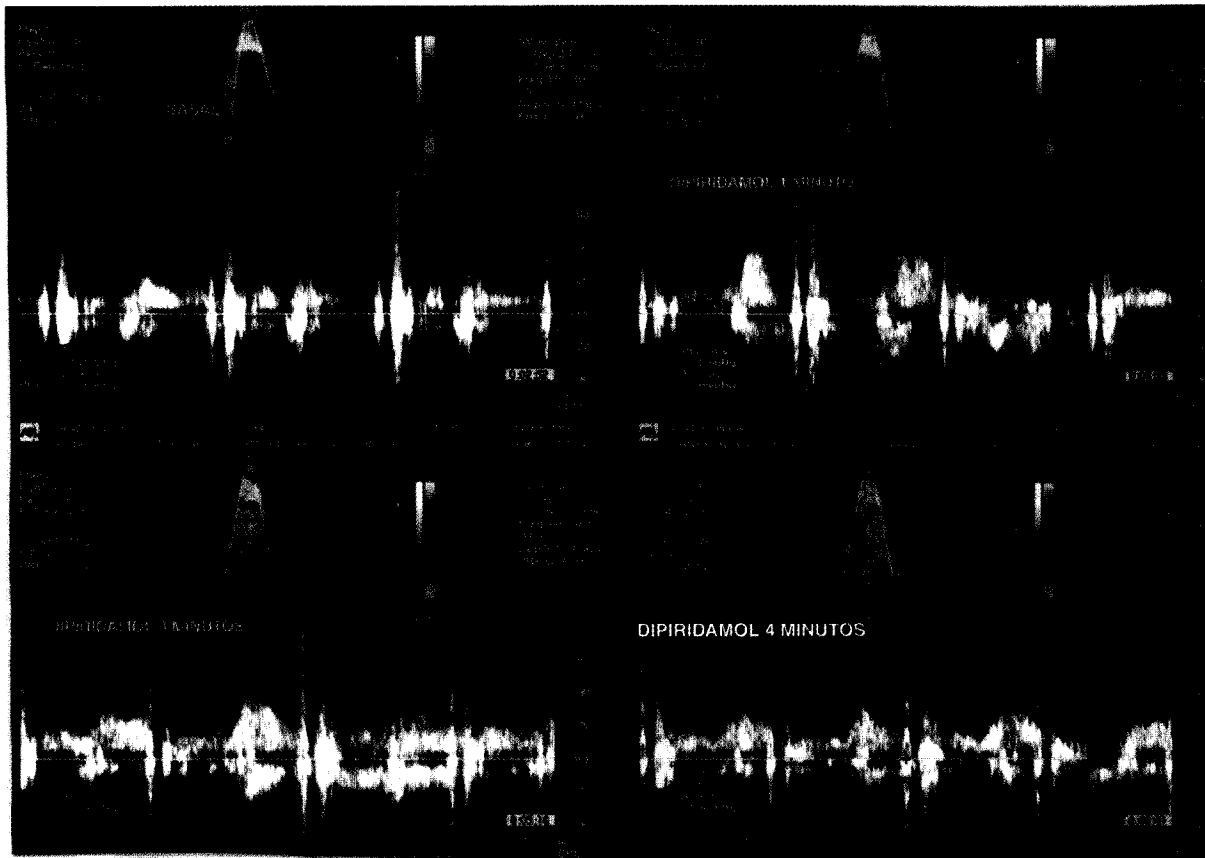


Fig. 8. Mujer de 65 años que el 10 de febrero de 1999 presentó IAM diafrágico. En la segunda semana de una evolución sin complicaciones se realizó eco estrés con dipiridamol, donde se demostró acinesia persistente en la cara inferior y respuesta contráctil normal en el resto de las paredes; la reserva de la velocidad coronaria de la arteria descendente anterior (ADA) fue de 1,7. Su coronariografía reveló oclusión total de la coronaria derecha con estenosis del 75% en el tercio proximal de la ADA (primer paciente de la Tabla 3).

tes con déficit cronotrópico luego de la adición de atropina (véase ejemplo en la Figura 8).

La disminución de la sensibilidad del eco estrés con dipiridamol ya fue observada por otros autores; en un trabajo de Ferrara y colaboradores se relata la abolición de los marcadores mecánicos de isquemia con propranolol en 13 de 21 pacientes cuyo resultado previo fue positivo sin el betabloqueo, por lo cual se recomienda fuertemente suspender las drogas betabloqueantes (por cinco vidas medias), especialmente en las pruebas diagnósticas cuando se evalúa la motilidad parietal; sin embargo, si se analizan el centellograma de perfusión o la RC, la medicación antianginosa no parece que tenga tanta influencia sobre los resultados. (51, 52)

El mecanismo que se postula para explicar la inhibición de una disineria contráctil por acción del betabloqueo es una reducción del consumo de oxígeno por abolición del incremento de la frecuencia cardíaca y del doble producto que habitualmente produce el dipiridamol, en especial cuando se utiliza en dosis únicas y altas, y posiblemente también por una reversión del robo de flujo. (51)

Las otras causas de reducción de sensibilidad del análisis parietal, como la enfermedad de un vaso, no pueden aplicarse a nuestra población, que se caracterizó por presentar compromiso multivaso, aunque es de destacar que las estenosis de la ADA se calcularon entre el 70% y el 80% en 4 de los 5 pacientes.

La especificidad del 100% del eco estrés con dipiridamol se redujo con la combinación de la información de la RC a 83,3%, resultado que se comprende perfectamente, porque durante la interpretación de los resultados deben tenerse muy en cuenta todos los factores independientes del grado de obstrucción coronaria, que influyen sobre la RC, como son la hipertrofia ventricular izquierda, el índice de masa, el aumento del estrés parietal, las frecuencias cardíacas muy altas, las variaciones de la presión de perfusión coronaria, un infarto de miocardio, entre otros; la mayoría de ellos no deberían pasar inadvertidos durante el examen clínico y especialmente con el ecocardiograma basal. (53-55)

Esta situación se vio reflejada en un paciente con estenosis aórtica severa donde la RC pudo estar restringida por un incremento de la masa ventricular,

que cuando aumenta un 30% es capaz de reducir hasta en un 60% la RC (por aumento de la resistencia extravascular secundaria al incremento de la presión intramiocárdica y posiblemente también por remodelado microvascular). (53)

En otro paciente con miocardiopatía chagásica, a la coexistencia de una dilatación del ventrículo izquierdo con incremento del estrés parietal con una elevación de la presión de fin de diástole y taquicardia pueden atribuírseles la responsabilidad de una elevación de las velocidades basales, sin un incremento paralelo en el pico máximo de la vasodilatación, que explica la restricción de la RC.

En la cardiopatía por Chagas el compromiso de la microvasculatura e hipoperfusión puede tener consecuencias indistinguibles de otras miocardiopatías congestivas crónicas. (54, 55)

En el tercer paciente con infarto previo y coronarias normales muy posiblemente el resultado de RC baja debe interpretarse por un trastorno severo de la microcirculación, que se expresa generalmente con un déficit de perfusión. (56, 57)

El cuarto paciente con contractilidad normal y RC < 2 presentó una lesión del 60% de la ADA, que bien pudo haber sido infravalorada por la coronariografía o tal vez fue un verdadero positivo, con una repercusión funcional importante de su estenosis, sólo aparentemente moderada durante el cateterismo. (58, 59)

La seguridad del método fue alta, dado que no hemos detectado efectos adversos severos en ninguno de los pacientes evaluados.

La factibilidad del 97,6% (166/170) es similar a la relatada en trabajos previos de T. Hotzuni y colaboradores y también de nuestro grupo, que utiliza una metodología de registro muy similar a la propuesta por el laboratorio de Kobe; es de destacar que, en virtud de simplificar la técnica para la localización del flujo de la ADA, no hemos utilizado segundas armónicas ni agente de contraste como prefieren otros autores. (16-18, 21)

Comparación con otros estudios

Según nuestro conocimiento, no existe hasta el momento ningún trabajo completo publicado en la literatura que evaluara simultáneamente la contractilidad parietal y la RC por EDTT.

En un estudio reciente se comprobó una correlación muy fuerte entre un eco estrés con dipiridamol positivo y una RC < 2, con una sensibilidad del 91% y especificidad del 84%, pero la RC se determinó por métodos invasivos con adenosina intracoronaria y los pacientes se encontraban libres de medicación antianginosa durante \geq 48 horas previas. (60)

En otro trabajo de M. Stoddard y colaboradores, pero realizado con dobutamina por vía transesofá-

gica, la factibilidad fue del 86% (78/89), el corte de RC normal fue $> 1,81$, la sensibilidad para la motilidad y para la RC resultaron idénticas (83%) en lesiones significativas de la ADA y únicamente se observó una sensibilidad superior de la RC (57%) respecto de las alteraciones segmentarias (10%) en las lesiones intermedias ($> 0\%$, $< 70\%$) de la ADA. (43)

Limitaciones

El cálculo de la RC por EDTT presenta como mayor limitación el hecho de que la ADA fue la única arteria evaluada; la posibilidad de obtener determinaciones de la coronaria derecha y la circunfleja es escasa, aunque recientemente hemos logrado, en algunos pacientes, registros del flujo en la arteria descendente posterior.

Como con toda técnica nueva, se necesita una curva de aprendizaje, pero aun para operadores hábiles puede hacerse difícil mantener constante la misma posición de la muestra Doppler durante un período mínimo de 4 minutos; es probable que pequeños cambios en la posición del transductor, al modificar el ángulo Doppler con respecto a la luz del vaso, hayan influido en los valores de las velocidades.

Es conveniente reconocer que con la técnica trans-torácica no se determina estrictamente el flujo de la ADA sino su velocidad diastólica, ya que, con la resolución de los equipos ecocardiográficos actuales, es muy complejo medir exactamente el área de la luz arterial. Los estudios publicados al respecto son controvertidos: mientras que para Sudhir y colaboradores la adenosina no modifica el diámetro de la arteria epicárdica medida con catéter intravascular, la doctora Kozàkovà y colaboradores, en otro trabajo clínico con eco transesofágico, encontraron un leve aumento del área de sección del tronco de la ADA (16% con adenosina y 12% con dipiridamol); consecuentemente, la determinación del valor de velocidad de la RC puede considerarse ligeramente inferior respecto de la reserva de flujo coronario. (41, 61)

En la mayoría de los pacientes no hemos considerado el valor del ángulo entre el haz ultrasónico y el eje mayor de la arteria, por lo que pudo existir una infravaloración de las velocidades absolutas, pero para la determinación de la RC su corrección no tiene tanta importancia.

Para este trabajo tampoco hemos discriminado a la población con hipertrofia ventricular izquierda, que por sus características puede tener una reducción de la RC independiente del grado de estenosis coronaria. Asimismo, no podemos descartar la influencia de las condiciones variables de precarga, del aumento de frecuencia cardíaca y reducción de la presión arterial, producto de la acción del vasodilatador utilizado; sin embargo, el monitoreo hemodi-

námico cuidadoso permite suponer que su influencia no debe haber sido importante en los valores finales de la RC. (62)

Es de destacar que casi la totalidad de los pacientes evaluados se encontraban bajo efecto medicamentoso, generalmente la combinación de diferentes fármacos con acción cardiovascular (betabloqueantes, enalapril, nitritos orales, bloqueantes cálcicos, etc.) que posiblemente pudieron haber tenido influencia sobre las mediciones de la RC y la respuesta contráctil. (63, 64)

La utilización de la angiografía coronaria como patrón oro para evaluar la severidad de una lesión puede ser discutible cuando sólo se realiza el análisis de su luz; las determinaciones cuantitativas y el cálculo de la reserva del flujo estenótico pueden considerarse más apropiadas, pero no se utilizaron para este estudio. (57, 65)

Por último, el análisis de la motilidad es subjetivo, y pudo estar influido por el conocimiento de la valoración de la RC determinada simultáneamente por el mismo operador.

Implicaciones clínicas

En la actualidad es factible utilizar la información adicional de la RC en el contexto de la interpretación de los resultados del eco estrés, aunque cabe destacar que el número de pacientes con correlación angiográfica fue escaso y se requieren evaluaciones en una población más numerosa y con resultados comparativos de varios centros para confirmar la utilidad en la práctica diaria asistencial de la metodología propuesta.

El alto valor predictivo positivo del análisis de la motilidad (100%) junto con el excelente valor predictivo negativo de la RC (100%) permiten discriminar satisfactoriamente el grupo de pacientes con riesgo isquémico de la población sin coronariopatía significativa en el territorio de la ADA.

Durante el eco estrés con dipiridamol, la información de la RC puede ser superflua en los pacientes con respuesta contráctil anormal en los segmentos correspondientes al territorio de la ADA, pero en los pacientes con resultados equívocos, especialmente con ventana insuficiente para el eco 2-D, o con motilidad normal, el hallazgo de una RC baja resultará muy importante y sospechoso de una lesión coronaria significativa de la ADA, si se excluyen los otros motivos de restricción. Por otra parte, una respuesta contráctil normal con RC de la ADA conservada es índice de ausencia de enfermedad significativa en ese territorio.

Es probable que en pacientes con BCRI la información de la RC de la ADA tenga mayor exactitud que cualquier otro análisis de motilidad y un valor normal descarta la etiología isquémica.

Existe también la posibilidad de expandir la determinación de la RC combinada con la motilidad durante otros apremios como el marcapaseo, el eco estrés con dobutamina y tal vez el ejercicio.

Es de destacar que, salvo situaciones muy especiales, en las que se desee conocer el significado funcional de lesiones obstructivas límite entre > 50% y < 70% en el territorio de la ADA o para la valoración de lesiones ostiales dudosas o lesiones ambiguas del tronco o para la evaluación de los resultados posintervenciones (revascularización por cirugía o angioplastia de la ADA), el cálculo de la RC no reemplaza al eco estrés sino que adiciona información independiente. (21, 27, 43, 66-69)

Queda por descifrar el verdadero significado pronóstico de los resultados discordantes con lesiones significativas de la ADA (respuesta supra-supra-silenciosas, sin angor ni alteraciones electrocardiográficas, con respuesta contráctil normal pero RC restringida), ya que todavía no conocemos si la evolución en el largo plazo de este grupo de pacientes es mejor que en aquellos que presentan RC baja y disineria simultánea durante el eco estrés con dipiridamol.

CONCLUSIONES

La información de la reserva coronaria presenta una sensibilidad significativamente mayor que el análisis de la motilidad del eco estrés con dipiridamol. La determinación simultánea de la contractilidad parietal y de la reserva coronaria de la ADA por EDTT resultó una metodología altamente factible y segura con implicaciones favorables en la relación costo-eficacia de la prueba.

SUMMARY

SENSITIVITY INCREASE OF DIPYRIDAMOLE ECHO-STRESS WITH THE SIMULTANEOUS DETERMINATION OF CONTRACTILITY AND CORONARY FLOW RESERVE OF THE ANTERIOR DESCENDING CORONARY ARTERY BY TRANSTHORACIC DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHY

Objectives

To evaluate the feasibility and safety of the determination of the coronary flow velocity reserve (CFR) in the left anterior descending coronary artery (LAD) territory by transthoracic Doppler echocardiography (TTE) during dipyrindamole echo-stress (Dip), and to find out if there is some additional information to the simultaneous analysis of the regional left ventricular contractility.

Material and methods

One hundred and seventy consecutive studies were

performed in unselected patients, mean age 64.4 ± 10 years old (93 men). Patients with revascularization procedures or prior anterior AMI or severe (akinesis-diskinesis) baseline apical, septal and/or anterior wall motion abnormalities were excluded. The betablocker medication was not interrupted. The diastolic coronary flow velocity was continuously monitored by pulsed-wave Doppler at the LAD, at rest and during the hyperemic phase induced by 0.84 mg/kg of dipyridamole (Dip) for 4 minutes, plus 1 mg atropine. The CFR was calculated as the ratio between the maximal (MCFV) and the basal velocity (BCFV). The results of the patients with a non significant LAD (< 70%) stenosis (group A) were compared with the remaining group disease ($\geq 70\%$) lesion (group B).

Results

The CFR feasibility was 97.6% (166/170 patients), without severe side effects. Thirty-nine patients who met the inclusion criteria and an angiographic study within the week after the Dip echo-stress study with simultaneous CFR measurement provided the following findings: in group A (24 patients with LAD stenosis < 70%), all the 24 patients had a normal contractile response in the territory of the LAD during our standard Dip-atropine stress protocol (specificity of 100%), and 4 patients presented an abnormal CFR (specificity 83.3%) ($p = 0.1$). In group B (15 patients with LAD stenosis $\geq 70\%$) new apical, septal and/or anterior wall motion abnormalities were identified in only 10 patients (sensitivity 66.6%) while a restricted CFR was determined in all the 15 patients (sensitivity of 100%) ($p < 0.02$).

Conclusions

The simultaneous coronary flow reserve and contractility assessment by transthoracic Doppler echocardiography during dipyridamole echo-stress allows to increase the sensitivity of the test significantly. The proposed methodology was highly feasible and safe, with favorable implications on the cost-effectiveness profile of the test.

Key words Coronary flow reserve -
Transthoracic Doppler echocardiography - Echo-stress -
Dipyridamole

BIBLIOGRAFIA

- Picano E. Stress echocardiography (3rd ed). Springer-Verlag, Heidelberg, 1997, pp 1-33. 1997.
- Marwick T. Cardiac Stress Testing & Imaging. Churchill Livingstone; New York, 1996, pp 233-260.
- Aurigemma G. Stress echocardiography. Cardiology Clinics. Saunders Company; August 1999; 17 (3), pp 443-608.
- Vilacosta I, San Román Calvar J. Ecocardiografía de estrés farmacológico. Mosby/Doyma Libros; Madrid, 1996.
- Mayo Clinic cardiovascular working group on stress testing. Cardiovascular stress testing: A description of the various types of stress tests and indications for their use. Mayo Clin Proc 1996; 71: 43-52.
- Secknus M, Marwick T. Evolution of dobutamine echocardiography protocols and indications: Safety and side effects in 3011 studies over 5 years. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1234-1240.
- Roger V, Pellikka P, Oh J. Stress echocardiography. Part I. Exercise echocardiography. Techniques implementation, clinical applications and correlations. Mayo Clin Proc 1995; 70: 5-15.
- Picano E. Stress echocardiography: From pathophysiological toy to clinical tool. Circulation 1992; 85: 1604-1612.
- Pingitore A, Picano E, Varga A y col. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease: A prospective, large scale, multicenter, head to head comparison between dipyridamole and dobutamine test. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1769-1777.
- Fung A, Gallagher K, Buda A. The physiologic basis of dobutamine as compared with dipyridamole stress interventions in the assessment of critical coronary stenosis. Circulation 1987; 76: 943-951.
- Gould K, Lipscomb K, Hamilton G. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Am J Cardiol 1974; 33: 87-94.
- Gould L, Kirkeeide R, Buschi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. J Am Coll Cardiol 1990; 15: 459-474.
- Nitemberg A, Antony I. Coronary vascular reserve in humans: A critical review of methods of evaluation and of interpretation of the results. Eur Heart J 1995; 16 (Suppl I): 7-21.
- Gould K, Goldstein R, Mullani N. Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial perfusion during pharmacologic coronary vasodilation. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 775-789.
- Uren N, Melin J, De Bruyne B y col. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary artery stenosis. N Engl J Med 1994; 330: 1782-1788.
- Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y y col. Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. Circulation 1998; 97: 1557-1562.
- Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T y col. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary by Doppler echocardiography. Comparison with invasive technique. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1251-1259.
- Caiati C, Montaldo C, Zedda N y col. New noninvasive method for coronary flow reserve assessment. Contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler. Circulation 1999; 99: 771-778.
- Aragam J, Main J, Guerrero L y col. Doppler color flow mapping of epicardial coronary arteries: Initial observation. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 478-487.
- Lowenstein J, Tiano C, Manso H y col. Determinación de la reserva coronaria mediante el eco transtorácico. Rev Argent Cardiol 2000; 68: 383-398.
- Kern M. Coronary physiology revisited. Practical insights from the cardiac catheterization laboratory. Circulation 2000; 101: 1344-1351.
- Lambertz H, Treis H, Stein T y col. Noninvasive assessment of coronary flow reserve with transthoracic signal-enhanced Doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 1999; 12: 186-195.
- Schiller N, Shah P, Crawford M y col. Recommendations for quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography. J Am Soc Echo 1989; 2: 358-367.

24. Hoffman J. Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation* 1984; 70: 153-159.
25. Hoffman J. A critical view of coronary reserve. *Circulation* 1987; 75 (Suppl I): 1-6-1-11.
26. Tajer C. Fisiología y fisiopatología de la circulación coronaria. En: Bertolasi C. *Cardiología 2000*. Editorial Médica Panamericana; 1999; cap 27, pp 1791-1854.
27. Cura F, Piraíno R, Guzmán L y col. Comportamiento funcional de las lesiones de grado intermedio. Evaluación mediante Doppler intracoronario, angiografía digital y estudio de perfusión con imágenes ecográficas. *Rev Argent Cardiol* 1998; 66: 139-149.
28. Doucette J, Corl D, Payne H y col. Validation of a Doppler guide wire intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation* 1992; 85: 1899-1911.
29. Camici P, Groplert R, Jones T y col. The impact of myocardial blood flow quantification with PET on the understanding of cardiac diseases. *Eur Heart J* 1996; 17: 25-34.
30. Hundley G, Lange R, Clarke G y col. Assessment of coronary arterial flow and flow reserve in humans with magnetic resonance imaging. *Circulation* 1996; 93: 1502-1508.
31. Picano E, Pingitore A. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: A prospective, multicentre study. *Lancet* 1994; 344: 1190-1192.
32. Lowenstein J, Tiano C, Márquez G y col. Capacidad del eco estrés farmacológico con dobutamina o dipiridamol para detectar eventos graves en el seguimiento alejado del infarto agudo de miocardio. *Rev Argent Cardiol* 1997; 65: 178-184.
33. Carlos M, Smart S, Wynsen J y col. Dobutamine stress echocardiography for risk stratification after myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95: 1402-1410.
34. Lowenstein J, Pellegrini C, Izcovich E y col. Detección mediante el test Eco 2D dobutamina de los pacientes con alto riesgo post-infarto agudo de miocardio. *Rev Argent Cardiol* 1993; 61: 62-72.
35. Sicari R, Picano E, Landi P y col, for the EDIC (Echo Dobutamine International Cooperative) Study. The prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography early after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 254-260.
36. Pingitore A, Picano E, Quarta M y col, on behalf of the Epic and Edic study group. The atropine factor in pharmacologic stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1164-1170.
37. Varga A, Cseh E, Picano E. International "stress echo horror poll" registry: "Ad interim" results on 47,878 examinations. *Eur Heart J* 1999; 20 (Suppl): 685 (abstract).
38. Orlandini A, Tuero E, Díaz R y col. Acute cardiac rupture during dobutamine-atropine echocardiography stress test. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 152-153.
39. Picano E, Landi P, Bolognese L y col. Prognostic value of dipyridamole echocardiography early after uncomplicated myocardial infarction: A large scale multicenter trial. *Am J Med* 1993; 95: 608-618.
40. Picano E, Sicari R, Varga A. Dipyridamole stress echocardiography. *Stress echocardiography*. Cardiology Clinics. Saunders Company 1999; 17: 481-499.
41. Kzàková M, Palombo C, Pratali I y col. Assessment of coronary reserve by transesophageal Doppler echocardiography. Direct comparison between different modalities of dipyridamole and adenosine administration. *Eur Heart J* 1997; 18: 514-523.
42. Hutchison S, Shen A. Transesophageal assessment of coronary flow velocity reserve during "regular" and "high" dose dipyridamole stress testing. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1164-1168.
43. Stoddard M, Prince CH, Morris G. Coronary flow reserve assessment by dobutamine transesophageal Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 325-332.
44. Varga A, Lattanzi F, Sicari R y col. Evolution of dipyridamole-echocardiography protocols: Safety and side effects in 5,222 studies over 15 years. *Eur Heart J* 1998; 19: 3463 (abstract).
45. Picano E, Distante A, Manzini M y col. Dipyridamole echocardiography test in effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1985; 56: 452-456.
46. Picano E, Lattanzi F, Manzini M y col. High dose dipyridamole echocardiography test in effort angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 846-854.
47. Picano E, Pingitore A, Conti U y col. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dipyridamole echocardiography. *Eur Heart J* 1993; 14: 1216-1222.
48. Lowenstein J, Tiano C, Márquez G y col. Accelerated high-dose dipyridamole stress echo, the busy cardiologist's stress test. *Eur Heart J* 1998; 19: 3440 (abstract).
49. San Román R, Villacosta I, Castillo J. Dipyridamole and dobutamine-atropine stress echocardiography in the diagnosis of coronary artery disease. Comparison with exercise stress test, analysis of agreement, and impact on antianginal treatment. *Chest* 1996; 110: 1248-1254.
50. Lattanzi F, Picano E, Bolognese L y col. Inhibition of dipyridamole-induced ischemia by antianginal therapy in humans. Correlation with exercise electrocardiography. *Circulation* 1991; 83: 1256-1262.
51. Ferrara N, Longobardi G, Nicolino A. Effect of betaadrenoreceptor blockade on dipyridamole-induced myocardial asynergies in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 724-727.
52. Beller G, Gibson N. Sensitivity, specificity and prognostic significance of noninvasive testing for occult or known coronary disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1987; 29: 241-270.
53. Marcus M, Doty D, Hiratzka L y col. Decreased coronary reserve a mechanism for angina in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med* 1982; 307: 1362-1367.
54. Morris S, Tanowitz H, Wittner M y col. Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. *Circulation* 1990; 82: 1900-1909.
55. Torres F, Acquatella H, Condado J y col. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' heart disease. *Am Heart J* 1995; 129: 995-1001.
56. Kaul S. Myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1997; 96: 3745-3760.
57. Ambrosio G, Weisman H, Mannsisi J y col. Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow. *Circulation* 1989; 80: 1846-1861.
58. Erbel J, Bockisch A, Kearney P y col. Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: A prospective study in patients with angina pectoris. *Eur Heart J* 1996; 17: 880-889.
59. White C, Wright C, Doty D y col. Does visual interpretation of coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984; 310: 819-824.
60. Danzi G, Pirrelli S, Mauri L. Which variable of stenosis severity best describes the significance of an isolated left anterior descending coronary artery lesion?: Correlation between quantitative coronary angiography, intracoronary Doppler measurements and high dose dipyridamole echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 526-533.
61. Sudhir K, MacGregor J, Barbant S y col. Assessment of coronary conductance and resistance vessel reactivity in response to nitroglycerin, ergonovine and adenosine: In vivo studies with simultaneous intravascular two-dimensional and Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1261-1268.
62. McGinn A, White C, Wilson R. Interstudy variability of coronary flow reserve. Influence of heart rate, arterial pressure, and ventricular preload. *Circulation* 1990; 81: 1319-1330.

63. Hodgon J, Cohe M, Szentpetery S y col. Effects of regional alfa and beta blockade on resting and hyperemic coronary blood flow in conscious, unstressed humans. *Circulation* 1989; 79: 797-809.
64. Rossen J, Simonetti I, Marcus M y col. The effect of diltiazem on coronary flow reserve in humans. *Circulation* 1989; 80: 1240-1246.
65. Topol T, Nissen S. Our preoccupation with coronary luminology: The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 2333-2342.
66. Schrem S, Tunik P, Slater J y col. Transesophageal echocardiography in the diagnosis of ostial left coronary artery stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 1990; 3: 373-376.
67. De Franco A, Tuczu E, Eaton y col. Detection of unrecognized LMCA disease by intravascular ultrasound in patients undergoing interventions: Prevalence and severity. *Circulation* 1993; 88: I-411 (abstract).
68. Wilson R, Johnson M, Marcus M y col. The effect of coronary angioplasty on coronary flow reserve. *Circulation* 1988; 77: 873-885.
69. Ferrari M, Schnell B, Werner G. Safety of deferring angioplasty in patients with normal coronary flow velocity reserve. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 83-87.