

Pruebas de estrés farmacológico en cardiología nuclear

DRES. MARIO BERETTA¹, FERNANDO MUT²

INTRODUCCIÓN

Las pruebas de estrés farmacológico en combinación con los estudios de perfusión miocárdica (EPM) con radioisótopos son métodos no invasivos, ampliamente usados en pacientes con sospecha o antecedentes de enfermedad coronaria (EC). Estas técnicas han sido diseñadas para pacientes incapaces de alcanzar un esfuerzo físico suficiente o en los cuales el mismo está contraindicado, y, de hecho, han contribuido al crecimiento sustancial de la cardiología nuclear. El ejercicio físico se considera la prueba de estrés de primera línea, ya que aporta datos de fundamental importancia como la capacidad funcional, entre otros. Sin embargo, las pruebas farmacológicas permiten estudiar un rango mucho mayor de pacientes, al punto que estas pruebas ya en 2002 representaban 40% de todos los EPM realizados en Estados Unidos, y se estima han ido en aumento⁽¹⁾.

El estrés farmacológico puede ser dividido en dos categorías según el mecanismo de acción del agente apremiante: agentes vasodilatadores coronarios (por ejemplo, dipiridamol, adenosina y agonistas específicos de los receptores A_{2A} de adenosina) y agentes inotrópicos como catecolaminas (por ejemplo, dobutamina). Los vasodilatadores actúan directa o indirectamente sobre las arterias coronarias incrementando el flujo y en presencia de estenosis vascular significativa generan una heterogeneidad de perfusión miocárdica que puede ser registrada en imágenes usando radiotrazadores. Las catecolaminas son agentes inotrópicos y cronotrópicos positivos que aumentan el trabajo cardíaco, pudiendo causar isquemia miocárdica o simplemente una redistribución de flujo al igual que con los agentes vasodilatadores. Por tanto, todos estos agentes, al igual que el ejercicio, están destinados a poner de manifiesto una perfusión miocárdica heterogénea como expresión

de enfermedad coronaria hemodinámicamente significativa.

Todos los agentes farmacológicos usados en los EPM poseen un valor diagnóstico bien documentado (tabla 1), demostrando también significativa utilidad en la estratificación de riesgo y en la predicción de eventos cardíacos. Por otro lado, las pruebas farmacológicas se han convertido en una herramienta indispensable tanto para los EPM como para la ecocardiografía, permitiendo ampliar el espectro de pacientes estudiados al incluir ancianos y sujetos portadores de comorbilidad que no pueden realizar un ejercicio físico adecuado, o pacientes en los cuales no se considera conveniente el abandono de la medicación betabloqueante u otra que condicione el trabajo cardíaco.

El propósito de este artículo es revisar la experiencia actualmente disponible con los agentes de estrés farmacológico, incluyendo la descripción de nuevos fármacos de próxima disponibilidad, así como algunos novedosos protocolos de reciente aplicación.

ADENOSINA Y DIPIRIDAMOL

El mecanismo por el cual la adenosina y el dipiridamol producen vasodilatación está resumido en la figura 1. La adenosina endógena es normalmente producida en el músculo liso vascular del miocardio y en las células endoteliales, estando presente en el espacio extracelular donde se une a los receptores ubicados en la membrana celular del músculo liso. La adenosina también es producida por la desfosforilación extracelular del adenosinatri-fosfato (ATP) y el adenosinadifosfato (ADP), que son liberados de los nervios, plaquetas, mastocitos y otros tipos de células. La adenosina puede reingresar a las células endoteliales, músculo liso o eritrocitos donde es fosforilada por la adenosina-quinasa a adenosina-

1. Asistente del Servicio de Medicina Nuclear de la Asociación Española 1ª de Socorros Mutuos. Montevideo, Uruguay.

2. Jefe del Servicio de Medicina Nuclear de la Asociación Española 1ª de Socorros Mutuos. Montevideo, Uruguay.

Recibido julio 28, 2009; aceptado setiembre 10, 2009.

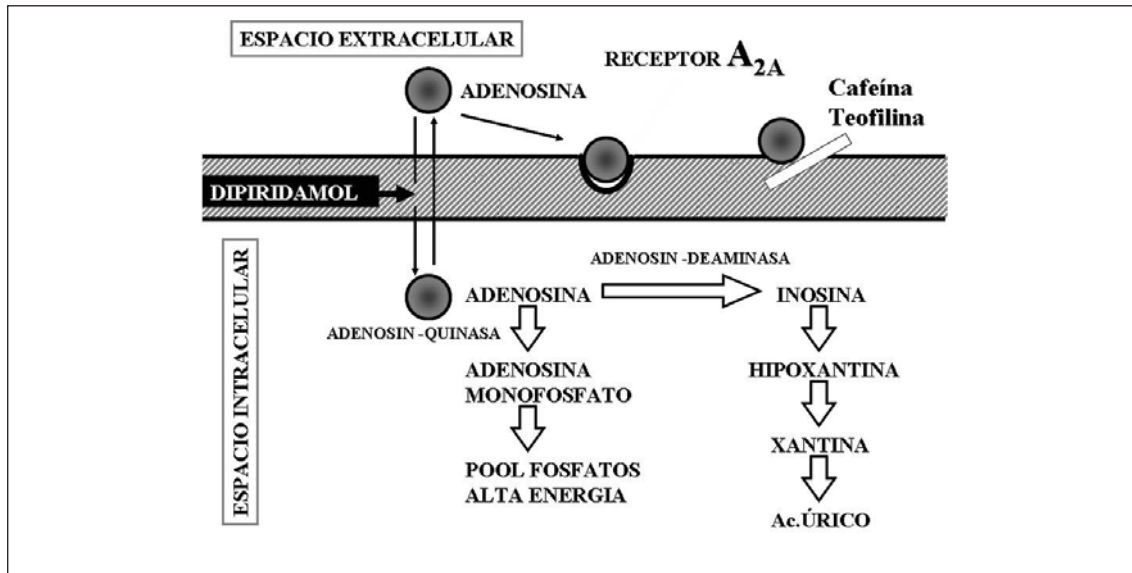


FIGURA 1. Mecanismo de acción de los fármacos vasodilatadores. La adenosina (endógena o exógena) ejerce acción directa sobre el músculo liso vascular al unirse a los receptores, mientras que el dipiridamol inhibe su recaptación celular, permitiendo mayor concentración extracelular de la molécula y por tanto ejerce una acción indirecta. La cafeína y demás xantinas bloquean los receptores de membrana. Una vez en el espacio intracelular, la adenosina puede integrar diferentes rutas metabólicas o pasar nuevamente al espacio extracelular.

TABLA 1. COMPARACIÓN ENTRE LOS DIFERENTES FÁRMACOS DE ESTRÉS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CORONARIA CON ESTUDIOS DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA

	<i>Sensibilidad (%)</i>	<i>Especificidad (%)</i>	<i>Exactitud (%)</i>
Dipiridamol *	97	89	93
Dobutamina*	91	81	87
Adenosina**	84	87	85
Regadenoson***	?	?	?

* Santoro GM, et al. J Nucl Cardiol 1998; 5: 19-27.

** Nicolai E, et al. J Nucl Cardiol 1996; 3: 9-17.

*** Aún no se cuenta con datos, sin embargo la tasa de concordancia en la interpretación de estudios con regadenoson y adenosina es elevada, mostrando una diferencia absoluta de 1%. Iskandrian A, et al. J Nucl Cardiol 2007; 14: 645-58.

monosfosfato, o inactivada por desaminación, o bien incorporada a otras moléculas. Cuando la adenosina extracelular se une a la proteína ligante G acoplada a los receptores de membrana, produce vasodilatación coronaria por activación de la adenilciclase que provoca la apertura de los canales de potasio. La apertura de estos canales en el músculo liso vascular hiperpolariza la célula e inhibe el potencial de los canales de calcio, liberando el calcio intracelular y produciendo relajación. El dipiridamol exógeno actúa inhibiendo la recaptación celular de adenosina endógena, incrementando así la disponibilidad extracelular de ésta para unirse a los receptores y, por tanto, indirectamente produciendo relajación del músculo liso

vascular. Por su parte, la adenosina exógena administrada por vía endovenosa ejerce su efecto directamente sobre el músculo liso vascular. Las xantinas ejercen una acción competitiva a nivel de los receptores de adenosina, llegando a bloquear los efectos de ésta si ha sido administrada previamente, o bien a desplazarla de los receptores actuando como un verdadero antídoto. En la tabla 2 se presenta una lista de bebidas, alimentos y fármacos conteniendo xantinas que pueden interferir con los efectos farmacológicos de la adenosina o dipiridamol.

Tanto la adenosina como el dipiridamol pueden incrementar el flujo coronario de tres a cinco veces respecto a los niveles basales en

TABLA 2. BEBIDAS Y ALIMENTOS QUE CONTIENEN CAFEÍNA/XANTINAS

	<i>Volumen o peso</i>	<i>Cafeína/ Xantina (mg)</i>
Cafés		
Regular	240 ml	85 – 130
Instantáneo	240 ml	60 – 85
Descafeinado	240 ml	3 – 6
Espresso	30 ml	30 – 50
Capuchino	240 ml	61
Tés e infusiones		
Té normal	240 ml	30 – 50
Té instantáneo	240 ml	30
Té frío	240 ml	25
Yerba mate	100 g	1.600*
Té de hierbas	240 ml	0
Bebidas gaseosas (lata)		
Mountain Dew	355 ml	58
Coca Cola dietética	355 ml	51
Coca Cola	355 ml	47
Pepsi	355 ml	37
7 UP, Sprite, etc.	355 ml	0
Bebidas energizantes (lata)		
Dynamite	355 ml	84
Red Bull	355 ml	121
Speed unlimited	355 ml	114
B52	355 ml	82
Guaraná	355 ml	106
Otros alimentos - chocolates		
Helado de café	1 taza	40 – 60
Yogur congelado café	240 ml	40
Chocolate amargo	46 g	31
Chocolate común	46 g	10
Chocolate caliente	1 taza	5
Bebida cacao instantáneo	240 ml	6
* Diferentes xantinas.		

los territorios provistos de arterias coronarias normales. El dipiridamol intravenoso produce la máxima vasodilatación coronaria 5 minutos después de su administración y sus efectos persisten durante 10 a 30 minutos (2). Una inyección de aminofilina, antagonista competitivo no selectivo de la adenosina endógena, revertirá rápidamente los efectos del dipiridamol. La adenosina tiene una vida media muy breve, de aproximadamente 2 a 10 segundos, con un inicio de acción a los pocos segundos de su aplicación y alcanzando máxima vasodilatación a los dos minutos (3,4). De este modo, al cesar la infusión de adenosina se revierten rápidamente sus efectos farmacológicos.

Los fármacos vasodilatadores provocan un mínimo o nulo aumento del consumo de oxígeno por el miocardio, pero generan un desbalance de la perfusión entre los territorios arteriales normales y anormales, ya que estos presentan diferente capacidad de dilatación (5,6). Tanto la adenosina como el dipiridamol son excelentes herramientas clínicas para la investigación de pacientes con cardiopatía isquémica, aunque se acompañan de una relativamente alta incidencia de efectos adversos, en general de grado leve. Lette y colaboradores (7) examinaron retrospectivamente en más de 70.000 pacientes los efectos adversos relacionados a la infusión intravenosa del dipiridamol usado en los EPM, concluyendo que el riesgo de efectos colaterales graves era muy bajo (<0,1%), comparable a lo reportado para la ergometría en una población similar. Sin embargo, aunque en su mayoría de carácter leve, como se muestra en la tabla 3, los efectos adversos atribuidos a las pruebas con vasodilatadores son comunes pues casi 80% de los pacientes describe algún tipo de sintomatología (8).

La eficacia diagnóstica de los EPM con adenosina o dipiridamol es elevada y tienen la ventaja de permitir indentificar áreas de potencial isquemia de forma simple, así como de proporcionar una estimación semicuantitativa de la severidad y extensión de las regiones hipoperfundidas del miocardio (9,10). Asimismo, su uso se ha extendido para la estratificación de riesgo en pacientes con EC conocida o sospechada, después del infarto de miocardio (IM) y para la evaluación previa de cirugía no cardíaca en pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular. En los pacientes que son adecuadamente referidos pa-

ra estas pruebas (por ejemplo, aquellos con probabilidad intermedia o alta de enfermedad coronaria), el hallazgo de un estudio de perfusión normal le confiere un pronóstico benigno con una tasa anual de eventos cardíacos del orden de 1%⁽¹¹⁾. Los EPM con fármacos vasodilatadores son especialmente útiles en pacientes con IM, ya que pueden ser realizados con seguridad a las 24-48 horas después del evento agudo⁽¹²⁾.

DOBUTAMINA

Aunque la adenosina y el dipiridamol son usualmente los fármacos preferidos para realizar EPM bajo estrés farmacológico en aquellos pacientes con contraindicación a los anteriores por broncoconstricción (por ejemplo, asma o EPOC) o hipotensión (<90 mmHg de máxima) puede emplearse la dobutamina.

La dobutamina es un agonista de los receptores β_1 -adrenérgicos, que incrementa la demanda de oxígeno del miocardio por efecto cronotrópico e inotrópico positivo^(13,14). También incrementa el flujo sanguíneo en los vasos coronarios normales y reduce la presión de perfusión distal en la arteria coronaria estenótica^(15,16).

La dobutamina se administra en forma continua por vía intravenosa utilizando bomba de infusión, ya que tiene una vida media corta (aproximadamente 2 minutos). La dosis inicial debe ser incrementada progresivamente cada 3 minutos hasta llegar a una dosis máxima de 40-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Suele administrarse atropina (0,5-1 mg) para aumentar la respuesta cronotrópica si no se alcanza la frecuencia cardíaca óptima para el diagnóstico a la dosis máxima de dobutamina. Los efectos colaterales más frecuentes incluyen dolor torácico, arritmias e hipertensión. Paradójicamente, algunos pacientes pueden presentar una respuesta hipotensora a la dobutamina, probablemente vinculada a un agonismo adrenérgico β_2 . Este tipo de respuesta hipotensora por acción farmacológica directa se observa a bajas dosis, ya que a dosis más elevadas puede ser un signo indirecto de disfunción sistólica secundaria a isquemia miocárdica. La presencia de infarto de miocardio reciente, hipertensión no controlada, extrasistolía ventricular frecuente, aneurisma y disección aórtica contraindican su uso, aunque, en general, la combinación dobutamina-atropina ha demostrado un adecuado perfil de seguridad⁽¹⁷⁾.

En cuanto a su eficacia clínica, sobre la base de 20 estudios, Geleijnse y colaboradores⁽¹⁸⁾ reportaron que la sensibilidad, especificidad y exactitud de los EPM sensibilizados con dobutamina para el diagnóstico de EC fue de 88%, 74% y 84% respectivamente. Se han realizado algunas consideraciones con respecto a que la dobutamina interfiere con la captación de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, disminuyendo su capacidad de identificar la cardiopatía coronaria posiblemente debido al ingreso de calcio que alteraría el potencial negativo de la membrana mitocondrial y, por tanto, afectaría la captación miocárdica del radiofármaco^(19,20).

El estudio de SPECT miocárdico sensibilizado con dobutamina-atropina no es sólo efectivo en el diagnóstico de EC, sino que también proporciona una excelente información pronóstica. Se ha informado que los pacientes sin defectos de perfusión en los estudios de MIBI con dobutamina exhiben una tasa anual de eventos cardíacos (muerte, IM no fatal) menor de 1%⁽²¹⁾. Por otro lado, Calnon y colaboradores⁽²²⁾ demostraron que los pacientes referidos para estrés con dobutamina deben considerarse una población de alto riesgo por su inhabilidad para realizar un esfuerzo físico, al punto que aun con estudios de SPECT normales, los individuos de su serie tuvieron una tasa anual de eventos de 2,3%. Sin embargo, aquellos con resultados anormales tuvieron una incidencia mucho mayor de IM o muerte (10%), apoyando la capacidad de esta técnica para estratificar el riesgo.

La arbutamina, otra catecolamina de propiedades mixtas agonista de los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 , desarrolla un grado de actividad cronotrópica e inotrópica similar a la dobutamina pero con menor efecto vasodilatador periférico. Kiat y colaboradores⁽²³⁾ reportaron que la exactitud diagnóstica de la arbutamina para los EPM es similar a la sensibilización con el ejercicio físico. La arbutamina parece constituir un agente inotrópico efectivo, aunque posee los mismos efectos colaterales que la dobutamina incluyendo su potencial arritmogénico. Este fármaco aún no está disponible para uso clínico generalizado, existiendo limitada experiencia con su utilización.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE RIESGO PARA LOS DIFERENTES AGENTES FARMACOLÓGICOS

La ocurrencia de muerte por IM o de IM no fatal con adenosina es menor a un caso en 1.000 (<0,1%). La incidencia de bloqueo auriculo-

ventricular (AV) con dipiridamol es menor que la observada con la adenosina (2% versus 7%-8%). La dobutamina es un fármaco de segunda línea para cardiología nuclear, siendo usada sólo en pacientes que no pueden someterse a ejercicio físico y que además presentan contraindicaciones para el uso de vasodilatadores (principalmente enfermedad broncoespástica o hipotensión arterial) ⁽²⁴⁾. Esto se debe en parte a que la incidencia de complicaciones graves por infusión de dobutamina para pruebas de estrés (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, IM o necesidad de internación) es del orden de 0,5% (unas cinco veces mayor que con los vasodilatadores) ⁽²⁵⁾. Aunque Vignolo y colaboradores ⁽²⁶⁾ analizan la ocurrencia de IM en ecocardiografía de estrés con dobutamina informando una incidencia de solamente 0,023% sobre un total de 17.476 pacientes en 17 estudios, en dicha comunicación no se especifica la frecuencia de otro tipo de complicaciones.

PROTOSCOLOS CLÁSICOS DE ESTRÉS FARMACOLÓGICO

Si bien existen numerosas variantes, se describen a continuación aquellos protocolos sobre los que existe un consenso generalizado ⁽²⁴⁾.

ADENOSINA

La adenosina se administra en forma de infusión continua a una tasa de 140 µg/kg/min en un lapso de 6 minutos, aunque un período más corto de 4 minutos ha sido igualmente efectivo para el diagnóstico de EC.

Acciones hemodinámicas: la adenosina produce un ligero aumento de la frecuencia cardíaca y una caída de la presión arterial de magnitud variable, tanto sistólica como diastólica, usualmente no mayor a 20 mmHg.

Indicaciones: las indicaciones para el estrés con adenosina son las mismas que para los estudios de perfusión miocárdica con esfuerzo físico y en presencia de las siguientes condiciones:

- Incapacidad de realizar ejercicio adecuadamente debido a limitaciones físicas no cardíacas (pulmonares, patología vascular periférica, enfermedades mentales o músculo-esqueléticas) o falta de motivación. Al igual que en la ergometría, los betabloqueantes, nitritos y calcioantagonistas deben ser discontinuados al menos 48 horas antes de la realización de la prueba.

- Alteraciones electrocardiográficas: bloqueo de rama izquierda (BCRI), síndrome de preexcitación (Wolf-Parkinson-White) y marcapasos ventricular permanente. Los resultados falsos positivos de los EPM debidos a estas alteraciones son menos frecuentes con adenosina (aproximadamente 10%) comparado con la ergometría (50%).
- La estratificación de riesgo en pacientes clínicamente estables tanto en grupos de alto o bajo riesgo en forma precoz después de un IM (≥24 horas), o en el seguimiento de pacientes en la emergencia cuando se sospecha un síndrome coronario agudo.

Contraindicaciones:

- Los pacientes asmáticos con broncoespasmo en curso no deben ser sometidos a la prueba de adenosina; sin embargo, los asmáticos adecuadamente controlados se pueden premedicar con dos disparos de salbutamol o un fármaco similar por vía inhalatoria antes del test de adenosina.
- Portadores de bloqueo AV de 2º grado o mayor sin marcapasos o enfermedad del nodo sinusal.
- Presión arterial sistólica <90 mmHg.
- Uso de dipiridamol, medicamentos que contengan dipiridamol o aminofilina en las últimas 24 horas o ingesta de alimentos cafeinados (chocolate) o bebidas que contengan cafeína o xantinas (café, té, mate, gaseosas tipo cola) en las últimas 12 horas.
- La pentoxifilina no debe ser necesariamente suspendida previamente a la administración de adenosina.
- Una contraindicación relativa es la bradicardia sinusal <40 latidos por minuto. Hipersensibilidad a la adenosina o al dipiridamol. IM inestable o síndrome coronario agudo.

Procedimiento: requiere de ayuno general de cuatro a seis horas, pero a ello se suma restricción de alimentos, bebidas y medicamentos que contengan cafeína o xantinas 12 horas antes del estudio (tabla 2). Al igual que la dobutamina, la adenosina debe ser administrada con bomba de infusión, llave de tres vías, monitoreo electrocardiográfico de 12 derivaciones, seguimiento minutado de presión arterial durante la infusión y hasta 3 a 5 minutos después de cesada la misma, o, naturalmente, el tiempo necesario en caso de complicaciones. La dosis de infusión es de

140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante 3 minutos luego de los cuales se inyecta el trazador. La adenosina debe ser continuada por 3 minutos más, de ser posible y si no median criterios de suspensión. En pacientes con algún tipo de riesgo previo (por ejemplo, hipotensión o antecedentes de broncoespasmo) es posible comenzar con una dosis baja de 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y si es bien tolerada, en el primer minuto se puede incrementar a 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ continuándose por 4 minutos. En este caso, el trazador se inyecta al minuto de haber iniciado la dosis (figura 2).

Cese de la administración de adenosina: debe detenerse la administración de adenosina frente a las siguientes causas:

- hipotensión severa (presión sistólica <80 mmHg);
- bloqueo AV de 2° grado o bloqueo AV completo;
- dolor precordial acompañado de descenso del ST $=2$ mm;
- disnea;
- signos de hipoperfusión (cianosis, palidez, piel fría);
- problemas técnicos con el monitoreo;
- si el paciente lo solicita.

Efectos colaterales: las reacciones adversas son menores y ocurren en aproximadamente 80% de los pacientes. Las más frecuentes son el enrojecimiento facial (35%-40%), dolor torácico (25%-30%), disnea (20%), mareos (7%), náuseas (5%) e hipotensión sintomática (5%). El dolor torácico es inespecífico y no necesariamente indica isquemia miocárdica por más semejante al angor que el paciente lo relate, pudiendo ser debido a estimulación de los receptores de adenosina.

El bloqueo AV ocurre en alrededor de 7%-8% de los casos. Sin embargo, la incidencia de bloqueo AV de 2° grado es sólo de 4% y el bloqueo completo es menor a 1%. La mayoría de los casos ($>95\%$) de bloqueos AV no necesitan la interrupción de la administración de adenosina.

El descenso ST ≥ 1 mm ocurre en 5%-7% de los casos y debe ser considerado un signo específico de isquemia miocárdica. La ocurrencia de IM no fatal es extremadamente rara y se ha reportado una incidencia de menos de 1/1.000 casos. Debido a la vida media extremadamente corta de la adenosina (<10 segundos), los efectos colaterales se resuelven en pocos segundos al cesar la infusión y muy ra-

ra vez se requiere la administración de aminofilina como antídoto.

DIPIRIDAMOL

Dosificación del dipiridamol: es administrado por vía intravenosa a razón de 0,56 mg/kg en un lapso de 4 minutos. En algunos protocolos se promueve la inyección de una segunda dosis de 0,28 mg/kg en 2 minutos, si durante la primera infusión no aparecen contraindicaciones o motivos para cesar la prueba. Es posible que esta segunda dosis incremente la sensibilidad del estudio, aunque no existe información concluyente en la literatura que avale esta hipótesis.

Acciones hemodinámicas: el dipiridamol provoca cambios hemodinámicos similares a los observados con la adenosina, habitualmente menos intensos. Se comprueba un modesto incremento de la frecuencia cardíaca y leve a moderado descenso de la presión arterial diastólica y sistólica, en general no mayor a 20 mmHg.

Indicaciones: las indicaciones para los estudios de perfusión miocárdica con dipiridamol son las mismas que para la adenosina.

Contraindicaciones: son las mismas que para la adenosina. En pacientes que reciben dipiridamol por vía oral, la medicación puede mantenerse pues su uso simultáneo por vía intravenosa es segura y eficaz.

Procedimiento: ayuno de cuatro a seis horas y suspensión de bebidas y alimentos que contengan cafeína y otras xantinas 12 horas antes de la prueba (tabla 2). La dosis se administra en 4 minutos, y aunque es deseable el uso de bomba de infusión usualmente se realiza todo el procedimiento en forma manual sin inconvenientes. El radiotrazador es inyectado entre el minuto 3 y 5 después de haber completado la dosis (figura 2). La vida media del dipiridamol es de 30-45 minutos.

Efectos colaterales: 50% de los pacientes desarrollan efectos colaterales (enrojecimiento facial, dolor torácico, cefalea, disnea o hipotensión marcada). La frecuencia de presentación de estos efectos es mucho menor que con la adenosina, pero persisten más tiempo (15-25 minutos) debido a la vida media más prolongada del fármaco aunque existe una importante variabilidad individual. Frecuentemente se requiere la administración de aminofilina (125-250 mg intravenosa) para revertir estos efectos. La incidencia de bloqueo AV con dipiridamol es me-

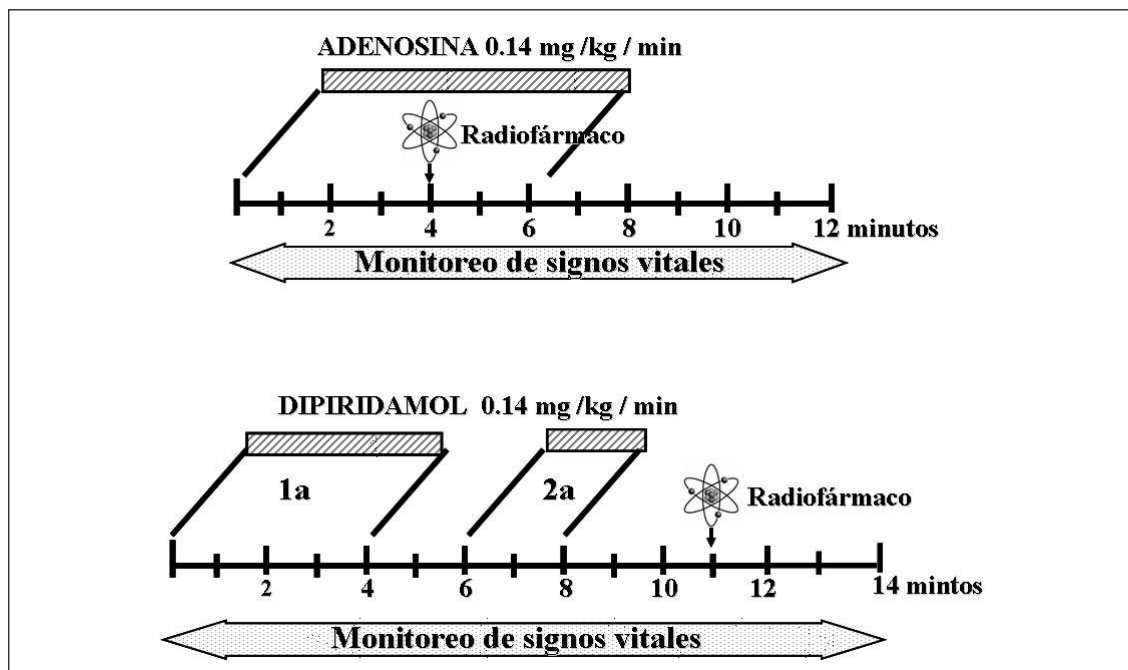


FIGURA 2. Protocolos de administración de los fármacos vasodilatadores clásicos, adenosina y dipiridamol.

nor que la observada con la adenosina (2%). Debe siempre usarse aminofilina si ocurren cambios isquémicos en el ECG; de hecho, en muchos laboratorios se emplea de rutina la aminofilina al cesar la prueba, aunque no hayan existido efectos adversos y como medida de precaución para evitar complicaciones tardías. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que la vida media de la aminofilina (15-20 minutos) es más corta que la del dipiridamol y, por tanto, es posible que los síntomas o signos que se desean neutralizar reaparezcan al cabo de algunos minutos. Por tal motivo se recomienda que el paciente permanezca en un ambiente controlado durante una hora después de finalizado el estudio, aunque no hayan ocurrido complicaciones.

DOBUTAMINA

La dobutamina es infundida a dosis crecientes comenzando con 5 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ aumentando en intervalos de 3 minutos a 20, 30 y 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. La vida media es de aproximadamente 2 minutos. Al igual que en la ergometría, es deseable alcanzar 85% de la frecuencia máxima teórica para la edad del individuo, por lo que puede complementarse con atropina.

Indicaciones: en cardiología nuclear, la dobutamina es un fármaco de segunda línea que debe ser usada solamente en pacientes inca-

pacitados para realizar ejercicio físico y presentan contraindicación para el uso de vasodilatadores (principalmente pacientes asmáticos o cursando broncoespasmo, o con hipotensión arterial sistólica <90 mmHg).

Contraindicaciones: el estrés con dobutamina no debe ser usado en las siguientes situaciones: IM reciente (<1 semana), angina inestable, obstrucción hemodinámica significativa del tracto de salida del ventrículo izquierdo, estenosis aórtica severa, taquiarritmias auriculares con respuesta ventricular no controlada, antecedente de taquicardia ventricular, hipertensión arterial no controlada (>200/100 mmHg), pacientes con disecación aórtica o grandes aneurismas, y en individuos con medicación betabloqueante ya que la respuesta cronotrópica e inotrópica será atenuada.

Procedimiento: el paciente debe observar un ayuno de cuatro a seis horas antes de la prueba. Se necesita una bomba de infusión, y la línea debe estar conectada a una llave de tres vías para inyectar el radiofármaco. Debe existir monitorización frecuente de frecuencia cardíaca, presión arterial y registro electrocardiográfico. La infusión debe iniciarse con una dosis de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e incrementarse a intervalos de 3 minutos hasta alcanzar los 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. El radiotrazador debe ser administrado en el primer minuto de la dosis máxima, debiéndose conti-

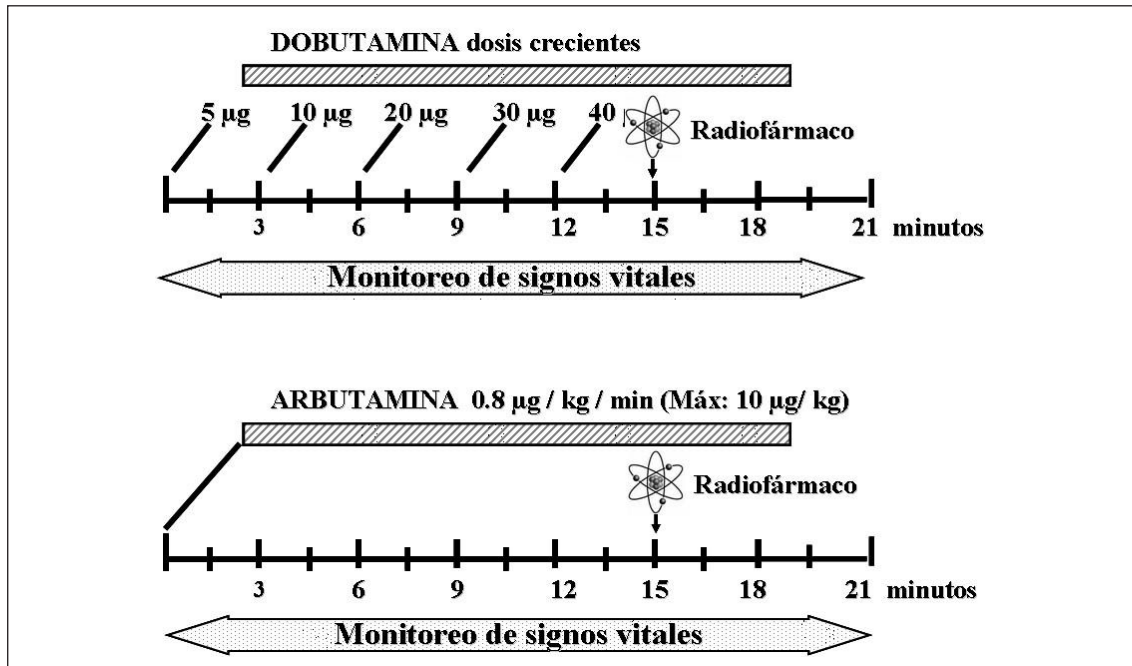


FIGURA 3. Protocolos de infusión de los agentes inotrópicos agonistas de los receptores β_1 -adrenérgicos.

nuar la infusión de dobutamina durante dos minutos adicionales (figura 3).

Cese de la infusión de dobutamina: las indicaciones para el cese de la administración de dobutamina son similares a las de la ergometría, a saber:

- angor moderado a severo;
- disnea marcada;
- mareos;
- ataxia;
- cianosis;
- palidez;
- descenso del ST > 2 mm;
- sobreelevación del ST > 1 mm en derivaciones sin ondas Q (excepto V₁ o aVR), taquiarritmia supraventricular o ventricular;
- desarrollo de BCRI o ritmo rápido con retraso en la conducción intraventricular que no pueda ser distinguida de la taquicardia ventricular;
- caída de la presión arterial sistólica > 10 mmHg con respecto al nivel basal a pesar del incremento en el trabajo cardíaco y cuando se acompañe de signos de isquemia;
- exagerada respuesta hipertensiva (presión arterial sistólica > 250 mmHg y/o diastólica > 115 mmHg).

La presencia de arritmia ventricular y la

depresión del segmento ST son las causas más comunes de suspensión de la dobutamina.

Efectos colaterales: ocurren en 75% de los pacientes. Los más comunes son palpitaciones (29%), dolor de pecho (31%), cefalea (14%), enrojecimiento facial (14%), disnea (14%) y arritmias supraventriculares o ventriculares (8%-10%). El descenso del segmento ST ocurre aproximadamente en la tercera parte de los pacientes. Los efectos colaterales severos pueden requerir la administración intravenosa de un fármaco betabloqueante de acción corta (por ejemplo, esmolol o atenolol). La tabla 3 muestra un cuadro comparativo de efectos colaterales de los diferentes fármacos utilizados en pruebas de estrés farmacológico.

NUEVOS PROTOCOLOS Y FÁRMACOS PARA ESTRÉS FARMACOLÓGICO

En años recientes se ha enfocado la atención en desarrollar nuevos protocolos o fármacos para minimizar los efectos colaterales.

PROTOCOLOS ABREVIADOS

Se realizó un estudio prospectivo randomizado comparando la infusión en 3 minutos de adenosina con la administración estándar de 6 minutos; se investigó la exactitud diagnósti-

TABLA 3. EFECTOS COLATERALES ATRIBUIDOS A FÁRMACOS PARA ESTUDIOS DE ESTRÉS

	<i>Adenosina</i> * (n = 9.256)	<i>Dipiridamol</i> ** (n = 3.911)	<i>Dobutamina</i> *** (n = 1.076)
Dolor torácico	35%	20%	39%
Enrojecimiento	37%	3%	<1%
Disnea	35%	3%	6%
Mareos	9%	3%	4%
Molestia gástrica	15%	1%	1%
Cefalea	14%	12%	7%
Arritmia	3%	5%	45%
Bloqueo AV	8%	0%	0%
Cambios en el ST	6%	8%	20%-31%
Cualquier efecto	81%	50%	50%-75%

* Cerqueira MD, et al. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 384-90.
 ** Rabhovsky A, et al. Circulation 1990; 81: 1205-9.
 *** Elhendy A, et al. J Nucl Med 1998; 39: 1662-6.

ca de esta prueba abreviada en pacientes que fueron sometidos a cateterismo ⁽²⁷⁾. Los pacientes que recibieron la infusión de adenosina en 3 minutos tuvieron menos incidencia de cefalea, sensación de enrojecimiento facial, nalgia y bloqueo AV, manteniendo la misma sensibilidad (88%) para detección de enfermedad coronaria que los pacientes que recibieron la adenosina en el tiempo estándar. Sin embargo, en los estudios interpretados como anormales el tamaño de los defectos de perfusión fue mayor en aquellos que recibieron la dosis de adenosina en 6 minutos comparado con el protocolo de 3 minutos. Este estudio randomizado y prospectivo confirmó observaciones previas realizadas en series más pequeñas respecto a que una infusión corta de adenosina es preferida por los pacientes, ya que se acompaña de menos efectos indeseables ^(28,29) y parece ser tan exacta como la forma usada en los protocolos tradicionales ^(28,30).

VASODILADORES COMBINADOS CON EJERCICIO

Bajos niveles de ejercicio combinados con vasodilatadores se asocian con una mejoría en la calidad de las imágenes por presentar menor captación subdiafragmática del radiofármaco, a la vez que reducen los efectos secundarios ya que limitan el efecto hipotensor. Entre 2003 y 2005, la proporción de EPM realizados bajo la modalidad mixta de ejercicio combinado con vasodilatadores en Estados Unidos se

ha incrementado de 7% a 16% ^(32,33). Se ha reportado que cuando el dipiridamol es combinado con el ejercicio, mejora la calidad de las imágenes de perfusión a expensas de una menor actividad hepática y menor presencia del trazador en intestino, disminuyendo a la vez los efectos adversos ^(24,33,34). Casale y colaboradores ⁽³⁵⁾ estudiaron 100 pacientes que recibieron una infusión de dipiridamol combinado con ejercicio y compararon sus resultados con los de otros 100 sujetos que recibieron solamente dipiridamol. El estudio confirmó que la combinación de dipiridamol con ejercicio es segura, se asocia a escasos efectos indeseables no cardíacos y del punto de vista técnico mejora el contraste de las imágenes. El ejercicio limitado por síntomas como complemento del dipiridamol también se acompaña de un menor uso de aminofilina, ya que disminuyen los efectos colaterales y es de aplicación segura aún en pacientes ancianos y en aquellos con enfermedad de tres vasos ⁽³³⁾. Stern y colaboradores ⁽³⁶⁾ examinaron los efectos de diferentes tipos de ejercicio combinado con dipiridamol sobre la calidad de las imágenes con talio y concluyeron que la suplementación con bajos niveles de ejercicio es superior al ejercicio isométrico con handgrip y a la administración exclusiva de dipiridamol. Sin embargo, en pacientes portadores de BCRI en los que no es deseable el aumento de la frecuencia cardíaca por la ocurrencia de alteraciones en

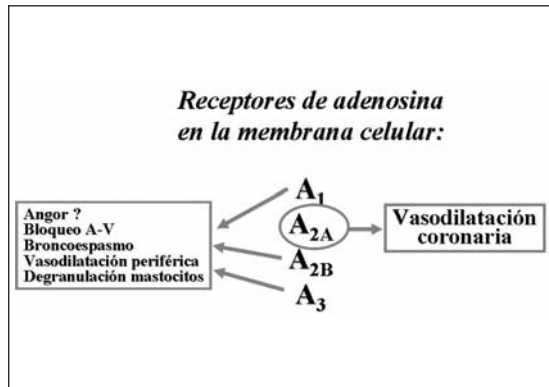


FIGURA 4. Tipos de receptores de membrana para la adenosina. La acción sobre los receptores A₁, A_{2B} y A₃ provocarían la mayor parte de los efectos colaterales indeseados, incluyendo el dolor tipo anginoso.

la perfusión septal acentuadas por la taquicardia, no es conveniente usar los protocolos combinados (24).

También ha sido usada la combinación de ejercicio con adenosina. Bajos niveles de ejercicio en bicicleta ergométrica combinados con adenosina han mostrado buena tolerancia y mejor calidad de las imágenes de perfusión en comparación a las pruebas de adenosina aislada. Pennel y colaboradores (37) randomizaron pacientes ya sea para administración estándar de 6 minutos de adenosina o a un protocolo de adenosina con ejercicio submáximo o limitado por síntomas, demostrando una reducción global de efectos adversos de 43% y de bloqueo AV en 90% en el grupo de protocolo combinado. De igual manera, Thomas y colaboradores (38) demostraron que un bajo nivel de ejercicio, junto a una dosis de adenosina suministrada en 6 minutos, es segura, bien tolerada y proporciona imágenes de mejor calidad comparada con la administración única de adenosina.

Un estudio comparó la incidencia y severidad de los efectos colaterales y la calidad de las imágenes usando el protocolo de adenosina estándar de 6 minutos con un único protocolo combinando infusión de adenosina en 4 minutos y ejercicio de baja carga en treadmill por 6 minutos (39). En el protocolo combinado, se notó una significativa reducción en el número, la duración y severidad de los efectos secundarios. Este estudio también demostró mejor calidad de imágenes con el protocolo combinado. Existe además una ventaja adicional con respecto a los costos, ya que es posible usar una tercera parte de la dosis de adenosina por paciente.

Nuestro grupo desarrolló un protocolo innovador empleando la infusión de dipiridamol en un minuto, como complemento de una prueba de esfuerzo insuficiente en pacientes que no lograron alcanzar 85% de la frecuencia cardíaca máxima calculada para la edad. Se comprobó una frecuencia de efectos colaterales mucho menor que con el dipiridamol solamente, y el porcentaje de estudios de perfusión positivos fue comparable al observado con ejercicio o con dipiridamol usados en forma aislada (40).

AGONISTAS SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES A_{2A} DE ADENOSINA

El agente vasodilatador ideal para una prueba de estrés farmacológico debe provocar una dilatación selectiva de las arterias coronarias con mínimos efectos sistémicos, (6,38,40,41), no debe provocar bloqueo AV ni broncoespasmo, con escasos cambios sobre la frecuencia cardíaca y presión arterial, rápido inicio y corto tiempo de acción, pero debe mantener una hiperemia coronaria lo suficientemente prolongada durante la fase de captación del radiofármaco, que insume 1-2 minutos. Es necesario que el fármaco aumente el flujo coronario dos a tres veces por encima del nivel basal (42,43). Su administración debe ser simple, en dosis única y preferentemente sin requerir bomba de infusión (44).

En la actualidad se han identificado cuatro subtipos de receptores para la adenosina: A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃. Se ha establecido que la estimulación de estos receptores tiene una variedad de efectos sobre la conducción eléctrica, la vasodilatación y la broncoconstricción (figura 4). La evidencia en estudios con pacientes indica que las anomalías en la conducción AV y posiblemente la generación de dolor precordial sean debidos a la activación de los receptores A₁ (45,46). Los datos recogidos en estudios con animales de experimentación sugieren que los receptores A_{2A} están relacionados con la resistencia de los vasos coronarios mediando una respuesta vasodilatadora a la adenosina, mientras que la estimulación de los receptores A_{2B} provoca relajación de la conductancia de los vasos (46). Además, los receptores A_{2B} causan vasodilatación periférica, broncoconstricción y degranulación de los mastocitos en humanos (47,48). La activación de los receptores A₃ puede jugar algún papel en el meca-

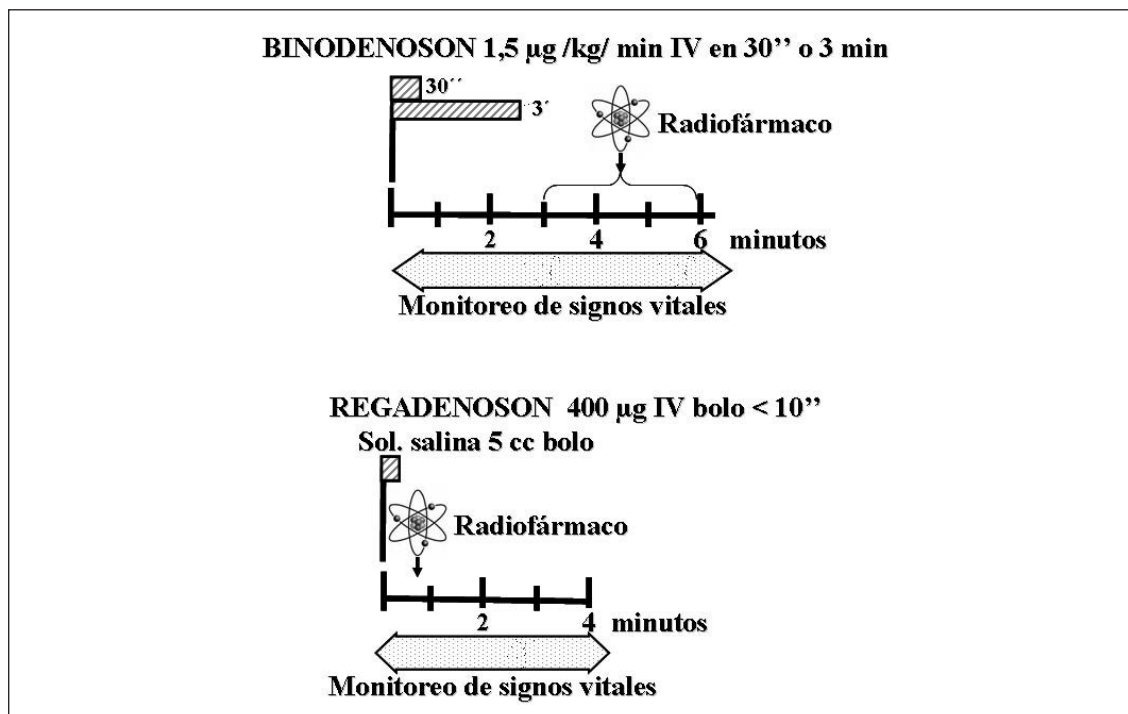


FIGURA 5. Protocolos propuestos para la infusión de los nuevos agonistas específicos de los receptores A_{2A} de adenosina.

nismo de preacondicionamiento contra la injuria miocárdica por isquemia ⁽⁴⁹⁾, y también estimula la degranulación mastocitaria en roedores ⁽⁵⁰⁾.

Varios fármacos agonistas específicos de los receptores A_{2A} de la adenosina están en fase de experimentación avanzada, entre ellos los llamados CGS21680, MRE-04070 (Binodenoson), ATL-146e y el CVT-3146 (Regadenoson). Este último ha sido recientemente aprobado por la FDA (Lexiscan®, Astella Pharma US, Inc.) y se encuentra disponible para uso clínico aunque todavía a costo elevado. El binodenoson, por su parte, se encuentra en fase de aprobación ⁽⁵¹⁾. La estructura química de la adenosina, el binodenoson y el regadenoson es muy similar, pero la cinética del regadenoson es más parecida a la adenosina con un pico de acción equivalente aunque de duración más prolongada. El aumento del flujo coronario ocurre más rápidamente con el regadenoson (segundos a pocos minutos) que con el binodenoson (varios minutos) y la duración del efecto es más breve (5 versus 20 minutos respectivamente). Al igual que con la adenosina o el dipiridamol, ambos pueden requerir eventualmente de aminofilina para revertir los posibles efectos colaterales ⁽⁵¹⁾.

Dosificación: el binodenoson ha sido bien

tolerado cuando es administrado en una amplio rango de 0,4 a 6 µg/kg/min aunque la dosis recomendada es de 1,5 µg/kg/min ⁽⁵²⁾. El regadenoson se administra en dosis única de 400 µg por vía intravenosa en forma de bolo, durante un lapso menor a 10 segundos ^(53,54).

Acciones hemodinámicas: en 133 pacientes estudiados por Hodson y colaboradores ⁽⁵⁵⁾, la administración de binodenoson se acompañó de modestos cambios en la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el doble producto, no comprobándose cambios en el electrocardiograma incluyendo bloqueo AV. Barret y colaboradores ⁽⁵³⁾ encontraron un aumento promedio de 29 latidos por minuto a la dosis de 1 µg/kg/min y de 66 latidos usando una dosis máxima de 6 µg/kg/min ($p < 0,01$). La presión arterial sistólica se incrementó en promedio 8,8 mmHg y 27,9 mmHg para las dosis mencionadas respectivamente ($p < 0,5$). El regadenoson provocó un incremento más rápido en la frecuencia cardíaca con retorno más lento a los niveles basales que la adenosina. Tanto la presión arterial diastólica como la sistólica descienden levemente en forma similar y comparable, aunque la recuperación es más rápida con la adenosina ⁽⁵⁴⁾. La vida media del binodenoson varía entre 7,4 minutos para la dosis de 1 µg/kg y 14,9 minutos para

la dosis de 6 µg/kg⁽⁵³⁾, mientras que la del regadenoson es de 3 minutos⁽⁵¹⁾.

Indicaciones: son las mismas que para la adenosina y el dipiridamol, pero pueden ser usados con seguridad en pacientes con EPOC y asma, como lo demostraron Thomas y colaboradores⁽⁵⁶⁾. Estos autores midieron los volúmenes y el flujo respiratorio en 49 pacientes con moderada (FEV₁=1,75 l) o severa (FEV₁=1,01 l) obstrucción de la vía aérea comparando los hallazgos de regadenoson versus placebo y no encontraron diferencias significativas. Ningún paciente requirió el uso de broncodilatadores.

Contraindicaciones: se recomienda que estos nuevos fármacos no sean administrados a pacientes con bloqueo AV de segundo y tercer grado o con enfermedad del nodo sinusal.

Procedimiento: los agonistas de los receptores A_{2A} de adenosina se administran por vía endovenosa periférica. Al igual que los vasodilatadores clásicos, requieren de un ayuno de cuatro a seis horas y monitoreo de la frecuencia cardíaca y presión arterial así como la suspensión de medicamentos o bebidas que contengan teofilina o cafeína. El regadenoson se administra en forma de bolo en menos de 10 segundos, seguido de 5 ml de solución salina y 10-20 segundos después se inyecta el radiotrazador. La forma exacta de administración del binodenoson no está bien establecida; se ha propuesto la forma de bolo lento en 30 segundos o bien infusión continua durante 3 minutos y 3-5 minutos después administrar el radiofármaco⁽⁵¹⁾.

Efectos colaterales: son similares a los reportados con adenosina o dipiridamol (enrojecimiento facial, cefalea, disnea, etcétera). Barrett y colaboradores⁽⁵³⁾ encontraron que en general el binodenoson es bien tolerado aunque 83% de los voluntarios manifestaron síntomas que fueron catalogados como leves o moderados en 82% de las veces, y sólo 18% como severos; sin embargo, en ningún caso hubo cambios electrocardiográficos significativos. En el estudio multicéntrico ADVANCE⁽⁵⁷⁾, que incluyó 787 pacientes randomizados para estudios con adenosina (n=267) o regadenoson (n=517), la frecuencia de molestias secundarias fue comparable aunque el grado de intensidad fue menor (y, por tanto, la tolerancia fue en general mucho mejor) con el regadenoson.

Seguridad diagnóstica: el estudio ADVANCE también mostró buena concordancia para la presencia y extensión de los defectos de perfusión entre adenosina- adenosina y adenosina-

regadenoson. La diferencia regadenoson-adenosina fue -1% basada en la observación de tres especialistas independientes⁽⁵⁷⁾. El regadenoson también ha sido combinado con ejercicio de baja carga demostrado que este protocolo es seguro, bien tolerado y con mínimos efectos adversos⁽⁵³⁾.

CONCLUSIONES

Las pruebas farmacológicas usadas como medios alternativos de sensibilización en los EPM son en general seguras y se acompañan de una eficacia diagnóstica similar a la proporcionada por el ejercicio físico. El uso de estos agentes ha permitido ampliar significativamente el espectro de pacientes capaces de ser estudiados con procedimientos de medicina nuclear. La incorporación de protocolos combinados, las modificaciones de algunos protocolos clásicos y la introducción de nuevos fármacos agonistas específicos hacen posible actualmente la aplicación de pruebas de estrés prácticamente "a medida" de cada paciente.

REFERENCIAS

1. Arlington Medical Resources (AMR) (Sitio en Internet). 2002. Obtenido de: www.amr-data.com (acceso 21/07/09).
2. Marchant E, Pichard AD, Casanegra P, Lindsay J. Effect of intravenous dipyridamole on regional coronary blood flow with 1-vessel coronary artery disease: evidence against coronary steal. *Am J Cardiol* 1984; 53: 718-21.
3. DePuey EG, Rozanski A. Pharmacological and other nonexercise alternatives to exercise testing to evaluate myocardial perfusion and left ventricular function with radionuclides. *Semin Nucl Med* 1991; 21: 92-101.
4. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990; 82: 1595-606.
5. Fung AY, Gallagher KP, Buda AJ. The physiologic basis of dobutamine as compared with dipyridamole stress interventions in the assessment of critical coronary stenosis. *Circulation* 1987; 76: 943-51.
6. Feldman R, Nichols W, Pepine C, Conti CR. Acute effect of intravenous dipyridamole on regional coronary hemodynamics and metabolism. *Circulation* 1981; 64: 333-44.
7. Lette J, Tatum JL, Fraser S, Miller DD, Waters DD, Heller G, et al. Safety of dipyridamole testing

- in 73,806 patients: the Multicenter Dipyridamole Safety Study. *J Nucl Cardiol* 1995; 2: 3-17.
8. **Cerqueira MD, Verani MS, Schwaiger M, Heo J, Iskandrian AS.** Safety profile of adenosine stress perfusion imaging; results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 384-90.
 9. **Nguyen T, Heo J, Ogilby JD, Iskandrian AS.** Single photon emission computed tomography with thallium-201 during adenosine-induced coronary hyperemia: correlation with coronary arteriography, exercise thallium imaging and two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1375-83.
 10. **Ruddy TD, Dighero HR, Newell JB, Pohost GM, Strauss HW, Okada RD, et al.** Quantitative analysis of dipyridamole-thallium images for detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 142-9.
 11. **Ladenheim ML, Pollock BH, Rozanski A, Berman DS, Staniloff HM, Forrester JS, et al.** Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 464-71.
 12. **Brown KA, Heller GV, Landin RS.** Early dipyridamole (99m)Tc sestamibi single photon emission computed tomographic imaging 2 to 4 days after acute myocardial infarction predicts in-hospital and post-discharge cardiac events: comparison with submaximal exercise imaging. *Circulation* 1999; 100: 2060-6.
 13. **Coma-Canella I.** Dobutamine stress test to diagnose the presence and severity of coronary artery lesions in angina. *Eur Heart J* 1991; 12: 1198-204.
 14. **Mazeika PK, Nadazdin A, Oakley CM.** Dobutamine stress echocardiography for detection and assessment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1203-11.
 15. **Previtali M, Lanzarini L, Ferrario M, Tortorici M, Mussini A, Montemartini C.** Dobutamine versus dipyridamole echocardiography in coronary artery disease. *Circulation* 1991; 83(Suppl 3): 27-31.
 16. **Martin TW, Seaworth JF, Johns JP, Pupa LE, Condons WR.** Comparison of adenosine, dipyridamole and dobutamine in stress echocardiography. *Ann Intern Med* 1992; 116: 190-6.
 17. **Elhendy A, Valkema R, Van Domburg RT, Bax JJ, Nierop PR, Cornel JH, et al.** Safety of dobutamine-atropine stress myocardial perfusion scintigraphy. *J Nucl Med* 1998; 39: 1662-6.
 18. **Geleijnse ML, Elhendy A, Fioretti PM, Roelandt JR.** Dobutamine stress myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2017-27.
 19. **Wu JC, Yun JJ, Heller EN, Dione DP, De Man P, Liu YH, et al.** Limitations of dobutamine for enhancing flow heterogeneity in the presence of single coronary stenosis: implications for technetium-99m-sestamibi imaging. *J Nucl Med* 1998; 39: 417-25.
 20. **Calnon DA, Glover DK, Beller GA, Vanzetto G, Smith WH, Watson DD, et al.** Effects of dobutamine stress on myocardial blood flow, 99mTc sestamibi uptake, and systolic wall thickening in the presence of coronary artery stenoses. Implications for dobutamine stress testing. *Circulation* 1997; 96: 2353-60.
 21. **Geleijnse ML, Elhendy A, Van Domburg RT, Cornel JH, Reijs AE, Fioretti PM.** Prognostic significance of normal dobutamine-atropine stress sestamibi scintigraphy in women with chest pain. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1057-61.
 22. **Calnon DA, McGrath Paul D, Doss AL, Harrell FE, Watson DD, Beller GA.** Prognostic value of dobutamine stress technetium-99m-sestamibi single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging: stratification of a high-risk population. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1511-7.
 23. **Kiat H, Iskandrian AS, Villegas BJ, Starling MR, Berman DS.** Arbutamine stress thallium-201 single photon emission computed tomography using a computerized closed-loop delivery system. Multicenter trial for evaluation of safety and diagnostic accuracy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1159-67.
 24. **Hezlova MJ, Cerqueira MD, Mamarian JJ, Siu-Sun Y.** Stress protocols and tracers. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: e80-90.
 25. **Orsinelli DA, Daniela CJ.** Ecocardiografía de esfuerzo farmacológico. Pruebas de esfuerzo con dobutamina y arbutamina. En: *Ecocardiografía de stress*. Aurigemma GP (ed.). Clínicas Cardiológicas de Norteamérica 1999; 3: 507-27.
 26. **Vignolo G, Durán A, González Rama A, Llubeiras R.** Ecocardiograma con dobutamina. Un caso poco frecuente pero grave. *Rev Urug Cardiol* 2004; 19: 88-98.
 27. **Treuth MG, Reyes GA, He ZX, Cwajg E, Mahrmarian JJ, Verani MS.** Tolerance and diagnostic accuracy of an abbreviated adenosine infusion for myocardial scintigraphy: a randomized prospective study. *J Nucl Cardiol* 2001; 8: 548-54.
 28. **O'Keefe JH Jr, Bateman TM, Handlin LR, Barnhart CS.** Four- versus 6-minute infusion protocol for adenosine thallium-201 single photon emission computed tomography imaging. *Am Heart J* 1995; 129: 482-7.
 29. **Villegas BJ, Hendel RC, Dahlberg ST.** Comparison of a 3- versus 6-minute infusion of adenosine in thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* 1993; 126: 103-7.
 30. **Reyes GA, He ZX, Verani MS.** Adenosine myocardial SPECT for detection of coronary artery disease: a comparison of 3 and 6 minute protocol [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 518A-9A.
 31. Nuclear Medicine Census Market Summary report. Des Plaines (IL): IMV; 2003. p. IV-27.
 32. Nuclear Medicine Census Market Summary report. Des Plaines (IL): IMV; 2006. p. IV-27.
 33. **Ignaszewski AP, McCormick LX, Heslip PG,**

- McEwan AJ, Humen DP.** Safety and clinical utility of combined intravenous dipyridamole/symptom-limited exercise stress test with thallium-201 imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Nucl Med* 1993; 34: 2053-61.
34. **Cramer MJ, Verzijbergen JF, Van der Wall EE, Vermeersch PH, Niemeyer MG, Zwinderman AH, et al.** Comparison of adenosine and high-dose dipyridamole both combined with low-level exercise stress for 99mTc-MIBI SPET myocardial perfusion imaging. *Nucl Med Commun* 1996; 17: 97-104.
35. **Casale PN, Guiney TE, Strauss HW, Boucher CA.** Simultaneous low level treadmill exercise and intravenous dipyridamole stress thallium imaging. *Am J Cardiol* 1988; 62(10 Pt 1): 799-802.
36. **Stern S, Greenberg ID, Corne R.** Effect of exercise supplementation on dipyridamole thallium-201 image quality. *J Nucl Med* 1991; 32: 1559-64.
37. **Pennell DJ, Mavrogeni SI, Forbat SM, Karwatowski SP, Underwood SR.** Adenosine combined with dynamic exercise for myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1300-9.
38. **Thomas GS, Prill NV, Majmundar H, Fabrizi RR, Thomas JJ, Hayashida C, et al.** Treadmill exercise during adenosine infusion is safe, results in fewer adverse reactions, and improves myocardial perfusion image quality. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 439-6.
39. **Elliott MD, Holly TA, Leonard SM, Hendel RC.** Impact of an abbreviated adenosine protocol incorporating adjunctive exercise on adverse effects and image quality in patients undergoing stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 584-9.
40. **Vidal I, Beretta M, Renner A, Fernández MA, Alonso O, Mut F.** Protocolo ejercicio-dipiridamol en cardiología nuclear: valor diagnóstico (resumen). *Rev Urug Cardiol* 2006; 21: 271.
41. **Gould KL, Westcott RJ, Albro PC, Hamilton GW.** Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilatation: II. Clinical methodology and feasibility. *Am J Cardiol* 1978; 41: 279-87.
42. **Albro PC, Gould KL, Westcott RJ, Hamilton GW, Ritchie JL, Williams DL.** Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilatation: III. Clinical trial. *Am J Cardiol* 1978; 42: 751-60.
43. **Meerdink DJ, Okada RD, Leppo JA.** The effect of dipyridamole on transmural blood flow gradients. *Chest* 1989; 96: 400-5.
44. **Verani MS, Mahmarian JJ.** Myocardial perfusion scintigraphy during maximal coronary artery vasodilation with adenosine. *Am J Cardiol* 1991; 67: 12D-7D.
45. **Cerqueira MD.** The future of pharmacologic stress: selective A_{2A} adenosine receptor agonist *Am J Cardiol* 2004; 94: 33D-40D.
46. **Nagashima S, Moore HJ, Kerensky R.** Dose ranging study of N-0861, a selective A₁ adenosine receptor antagonist, in patients receiving adenosine [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 874A.
47. **Martin PL, Ueeda M, Olsson RA.** 2-Phenylethoxy-9-methyladenine: an adenosine receptor antagonist that discriminates between A₂ adenosine receptors in the aorta and the coronary vessels from the guinea pig. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265: 248-53.
48. **Linden J, Thai T, Figler H, Jin X, Robeva AS.** Characterization of human A_{2B} adenosine receptors: radioligand binding, western blotting, and coupling to G(q) in human embryonic kidney 293 cells and HMC-1 mast cells. *Mol Pharmacol* 1999; 56: 705-13.
49. **Auchampach JA, Jin X, Wan TC, Caughey GH, Linden J.** Canine mast cell adenosine receptors: cloning and expression of the A₃ receptor and evidence that degranulation is mediated by the A_{2B} receptor. *Mol Pharmacol* 1997; 52: 846-60.
50. **Liu GS, Richards SC, Olsson RA, Mullane K, Walsh RS, Downey JM.** Evidence that the adenosine A₃ receptor may mediate the protection afforded by preconditioning in the isolated rabbit heart. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1057-61.
51. **Reeves JJ, Jones CA, Sheehan MJ, Vardey CJ, Whelan CJ.** Adenosine A₃ receptors promote degranulation of rat mast cells both in vitro and in vivo. *Inflamm Res* 1997; 46: 180-4.
52. **Botvinick EH.** Current methods of pharmacologic stress testing and the potential advantages of new agents. *J Nucl Med Technol* 2009; 37: 14-25.
53. **Barret RJ, Lamson MJ, Johnson J, Smith WB.** Pharmacokinetics and safety of binodenoson after intravenous dose escalation in healthy volunteers. *J Nucl Cardiol* 2005; 12: 166-71.
54. **Thomas GS, Thompson RC, Miyamoto MI, Ip TK, Rice DL, Milikien D, et al.** The Regex trial: a randomized, double-blind, placebo and active-controlled pilot study combining regadenoson, a selective A_{2A} adenosine agonist, with low-level exercise, in patients undergoing myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2009; 16: 63-72.
55. **Hodgson JM, Dib N, Kern MJ, Bach RG, Barret RJ.** Coronary circulation responses to binodenoson, a selective A_{2A} receptor agonist. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1619-20.
56. **Thomas GS, Tammelin BR, Schiffman GL, Marquez R, Rice DL, Milikien D, et al.** Safety of regadenoson a selective adenosine A_{2A} agonist, in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized double-blind, placebo-controlled trial (regCOPD trial). *J Nucl Cardiol* 2008; 15: 319-28.
57. **Iskandrian AE, Bateman TM, Belardelli L, Blackburn B, Cerqueira MD, Hendel RC, et al.** Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: Results of ADVANCE phase 3 multicenter international trial. *J Nucl Cardiol* 2007; 14: 645-58.