

De Archivos Brasileños de Cardiología: Nueva prueba combinada ejercicio-dipiridamol para cardiología nuclear en el esfuerzo insuficiente: apropiada sensibilidad diagnóstica manteniendo el pronóstico del ejercicio

Inés Vidal Cortinas, Mario Beretta, Omar Alonso, Fernando Mut

Este artículo fue publicado en Arq Bras Cardiol 2015;105(2):123-129.

<http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150051> y es reproducido y traducido con autorización.

Resumen

Fundamento: el centellograma de perfusión miocárdica (CPM) presenta una reducida sensibilidad en pacientes que no alcanzan el 85% de la frecuencia cardíaca máxima prevista (FCMP).

Objetivos: intentando mantener la sensibilidad diagnóstica sin perder los datos funcionales del ejercicio, se desarrolló un nuevo protocolo combinado de ejercicio y dipiridamol (PCED). Nuestro objetivo fue evaluar la factibilidad y seguridad de este protocolo y comparar su sensibilidad diagnóstica con las de los protocolos convencionales de ejercicio y dipiridamol.

Métodos: a los pacientes que no alcanzaron una prueba de esfuerzo suficiente (PES) y sin contraindicaciones, se les administró 0,56 mg/kg de dipiridamol intravenoso durante 1 minuto, simultáneamente con el ejercicio, seguido de la inyección de ^{99m}Tc-MIBI.

Resultados: de los 155 pacientes incluidos, 41 se realizaron CPM con el PCED, 47 con una PES ($\geq 85\%$ de FCMP) y 67 con la prueba convencional de dipiridamol solo (DIP). Todos se realizaron coronariografía dentro de los tres meses. Se comparó la sensibilidad de los tres métodos de estrés para el diagnóstico de lesiones coronarias. Para estenosis $\geq 70\%$ el PCED tuvo 97% de sensibilidad, la PES 90% y el DIP 95% ($p=0,43$). Para lesiones $\geq 50\%$, la sensibilidad fue de 94%, 88% y 95%, respectivamente ($p=0,35$). Solo el 12% de los pacientes estudiados con PCED presentaron efectos colaterales, significativamente menos que con DIP ($p < 0,001$).

Conclusiones: el protocolo combinado propuesto es un método válido y seguro, con sensibilidad diagnóstica adecuada en los pacientes que no logran alcanzar la frecuencia cardíaca objetivo, manteniendo la información pronóstica del ejercicio y con menos efectos colaterales que el DIP.

Palabras clave: ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA
PRUEBA DE ESFUERZO
IMAGEN DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA/métodos
DIPIRIDAMOL/uso diagnóstico

Departamento de Medicina Nuclear de la Asociación Española. Montevideo, Uruguay.

Dirección de correo: Inés Vidal Cortinas. Presidente Giró, 2540. Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: invi@montevideo.com.uy

Recibido: 6 de junio de 2014; revisado: 1 de enero de 2015; aceptado: 1 de enero de 2015.

Traducido con autorización de Arq Bras Cardiol 2015;105(2):123-129.

<http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150051>

Introducción

Es bien conocida la reducida sensibilidad diagnóstica del centellograma de perfusión miocárdica (CPM) en los pacientes que no alcanzan una prueba de esfuerzo suficiente⁽¹⁻⁴⁾. Muchos laboratorios, en ausencia de contraindicaciones, suelen realizar una prueba con vasodilatador en estos pacientes, ya sea en la misma sesión o en una distinta. No obstante, este proceder consume tiempo y es costo-ineficiente dado que el personal debe realizar y monitorizar una segunda prueba de estrés completa.

Conocer la capacidad funcional es importante para el pronóstico de los pacientes evaluados por enfermedad arterial coronaria (EAC)⁽⁵⁻⁹⁾. Puede decirse lo mismo de la respuesta cronotrópica al ejercicio y de la velocidad de recuperación de la frecuencia cardíaca^(10,11). Por lo tanto, con el fin de mejorar la sensibilidad diagnóstica sin perder los datos funcionales de la ergometría, los pacientes con pruebas de esfuerzo insuficiente podrían beneficiarse de un protocolo combinado que usara vasodilatadores en adición al estrés físico. Otra ventaja sería que los pacientes no tendrían que ser trasladados de la cinta o la bicicleta ergométricas a una camilla donde esperar la recuperación antes de recibir el estímulo farmacológico.

Se ha reportado sensibilidad diagnóstica adecuada en pacientes con pruebas de esfuerzo insuficiente y limitada capacidad funcional, usando un protocolo combinado de ejercicio y dipiridamol⁽¹²⁾. Además, los efectos colaterales del dipiridamol son menos serios en los pacientes que al mismo tiempo realizan ejercicio⁽¹³⁻¹⁶⁾. Debe darse consideración adicional a la mejora de la calidad diagnóstica de las imágenes centellográficas que se consigue con la inyección simultánea del vasodilatador. Esto es debido a una disminución de la captación hepática e intestinal del radiotrazador, que suele ser elevada tras dipiridamol⁽¹³⁻¹⁶⁾.

Los objetivos de nuestra investigación fueron:

- 1) Establecer la seguridad y la sensibilidad para el diagnóstico de EAC de un nuevo protocolo que combina el ejercicio con el dipiridamol administrado a lo largo de un minuto.
- 2) Validar el uso de ese protocolo en pacientes que realizan un esfuerzo insuficiente, comparando su sensibilidad diagnóstica con las de las pruebas convencionales: prueba de esfuerzo suficiente (PES) y prueba del dipiridamol solo (DIP).

Métodos

Desde marzo de 2004 todo paciente con CPM de esfuerzo insuficiente (que no alcanzara al menos el

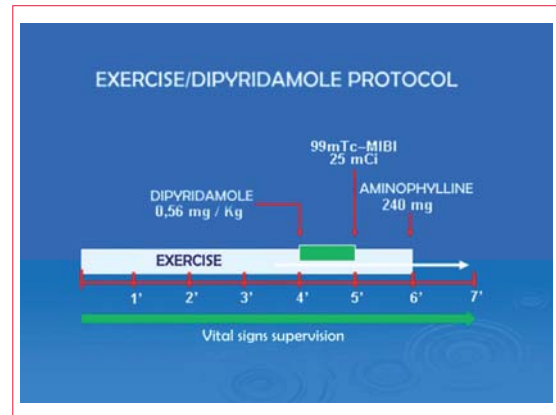


Figura 1. Representación esquemática del protocolo combinado propuesto.

85% de la frecuencia cardíaca máxima prevista [FCMP] para su edad, calculada como 220-la edad en años) y que no presentara contraindicaciones al vasodilatador, recibió la inyección intravenosa (IV) de 0,56 mg/kg peso de dipiridamol durante un minuto, manteniendo mientras tanto el esfuerzo físico. Un minuto después de la finalización de la infusión del dipiridamol se administró ^{99m}Tc- metoxi-isobutil-isonitrilo (^{99m}Tc-MIBI) por vía IV a la dosis de 14 MBq/kg. Si el paciente no era capaz de continuar ejercitándose al esfuerzo máximo alcanzado, se disminuía la carga durante la infusión de dipiridamol. Esto permitió a todos los pacientes mantener algún nivel de ejercicio hasta el final de la prueba. Un minuto después de la inyección del trazador, se administraron 240 mg de aminofilina IV, siendo detenido el ejercicio al finalizar (figura 1).

Debido a la incorporación de este protocolo todos los pacientes fueron instruidos para ayunar al menos dos horas antes de la prueba y para abstenerse de cafeína y otras xantinas por un mínimo de 24 horas previas. Se obtuvo consentimiento informado en todos los casos. El ejercicio fue realizado en un cicloergómetro en posición vertical, añadiendo cargas de 150 o 300 kgm/min en cada etapa.

El protocolo incluyó la adquisición de una tomografía computada de emisión por fotón único (SPECT en inglés) sincronizada posestrés, aproximadamente 30-45 minutos después de la inyección del radiotrazador y, en día separado, de un SPECT sincronizado en reposo. Los estudios fueron obtenidos usando una gamma cámara de doble cabezal equipada con colimadores de alta resolución, rotación de 180°, 32 proyecciones, 40 segundos por proyección, 8 cuadros/ciclo, no rechazo por arritmia y una matriz de 64 por 64 con un zoom de 1,5. Estos estudios se reconstruyeron utilizando un algoritmo iterativo (OSEM), sin corrección de atenuación o radiación dispersa y se realinearon a lo largo del eje cardíaco. La interpretación de las imágenes

Tabla 1. Factores de riesgo en los tres grupos de pacientes

<i>Risk factor</i>	<i>Combined (n=41)</i>	<i>Exercise (n=47)</i>	<i>Dipyridamole (n=67)</i>	<i>P value</i>
Diabetes	13 (32%)	9 (19%)	19 (28%)	0,36
Hypertension	27 (66%)	31 (66%)	52 (78%)	0,28
Dyslipidemia	26 (63%)	27 (57%)	35 (52%)	0,52
Smoking	12 (29%)	9 (19%)	17 (25%)	0,53
BMI \geq 25	25 (61%)	16 (34%)	40 (60%)	0,01
Family history	15 (37%)	24 (51%)	34 (51%)	0,29

nes fue realizada por uno o más miembros del equipo médico. Los criterios diagnósticos se basaron en la presencia de defectos de la perfusión, siendo los reversibles considerados como isquemia, los fijos como infarto y los parcialmente reversibles como infarto asociado a isquemia. No se utilizó el análisis cuantitativo sino el análisis visual de observadores experimentados.

Incluimos los pacientes estudiados con CPM utilizando nuestro protocolo combinado ejercicio -dipiridamol (PCED), pacientes con PES y pacientes sometidos al DIP convencional (0,56 mg/kg durante 4 minutos). Todos los pacientes incluidos en esta investigación fueron estudiados en la primera mitad de 2012, siendo el criterio de selección que tuvieran una coronariografía realizada no más allá de tres meses después de la CPM.

Los efectos colaterales del nuevo protocolo fueron registrados y comparados con aquellos del DIP convencional.

Se determinó la sensibilidad diagnóstica del protocolo propuesto para lesiones coronarias severas (estenosis \geq 70% y \geq 50% en caso de compromiso del tronco coronario) así como para lesiones al menos moderadas (estenosis \geq 50%). La sensibilidad se calculó con el intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se utilizó el test de la t de Student para la comparación de las medias de la muestra y el test de chi cuadrado para la comparación de los datos categóricos entre los diferentes subgrupos. Las diferencias fueron consideradas significativas para $p < 0,05$ y los cálculos fueron realizados utilizando el programa GraphPad Prism, versión 6.00 para Windows (GraphPad Software, La Jolla, California, EEUU).

Resultados

De 155 pacientes reclutados, el PCED fue seguido en 41 (73% sexo masculino, edad media 62,26 [DS=9,4] años). Cuarenta y siete pacientes [72% sexo masculino, edad media 59,8 (DS=9,2) años] realizaron una PES mientras que fueron sometidos al

DIP 67 pacientes [51% sexo masculino, edad media 64 (DS=9,2) años]. No hubo diferencias significativas en la edad media de los tres grupos de pacientes. Los factores de riesgo resultaron similares entre los grupos, excepto el sobrepeso que fue menos prevalente en el grupo de PES (tabla 1). No hubo diferencias significativas en cuanto a la presencia de infarto de miocardio previo: 15 pacientes en el grupo PCED; 14 pacientes en el grupo PES y 22 pacientes en el grupo DIP ($p=0,79$).

Los pacientes que llevaron a cabo una PES alcanzaron una frecuencia cardíaca media más alta y desarrollaron un gasto metabólico mayor que aquellos que siguieron el protocolo combinado: 87% versus 70% de la FCMP y 5,8 (DS=1,56) versus 5,1 (DS=1,57) METs, respectivamente, cada uno con $p=0,03$. En los pacientes sometidos al PCED, la presión arterial sistólica media fue 180 mmHg (DS=27) al máximo esfuerzo y decreció a 152 mmHg (DS=24) tras la inyección de dipiridamol ($p < 0,001$), mientras que los valores de presión arterial diastólica media fueron 103 mmHg (DS=13) y 88 mmHg (DS=13), respectivamente ($p < 0,001$).

No hubo diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes en la prevalencia de EAC, tanto en cuanto a la severidad de las lesiones como al número de vasos afectados (tabla 2). En 83% de los pacientes se encontraron lesiones coronarias severas (76% de aquellos sometidos al PCED, 83% de pacientes con PES y 87% con DIP). Tenían afectación de un vaso 42% de los pacientes, de dos vasos 23% y de tres vasos o su equivalente (tronco y coronaria derecha) 17%. El protocolo combinado tuvo una sensibilidad diagnóstica de 97% para las lesiones coronarias severas (95% IC: 83,2% a 99,5%), mientras que para la PES fue de 90% (95% IC: 75,8% a 97,1%) y para el protocolo DIP de 95% (95% IC: 85,8% a 98,9%), no habiendo diferencias significativas entre ellas ($p=0,43$) (figura 2). Las lesiones coronarias al menos moderadas estuvieron presentes en el 88% de la población total (85% de los pacientes sometidos al PCED, 87% de aquellos con

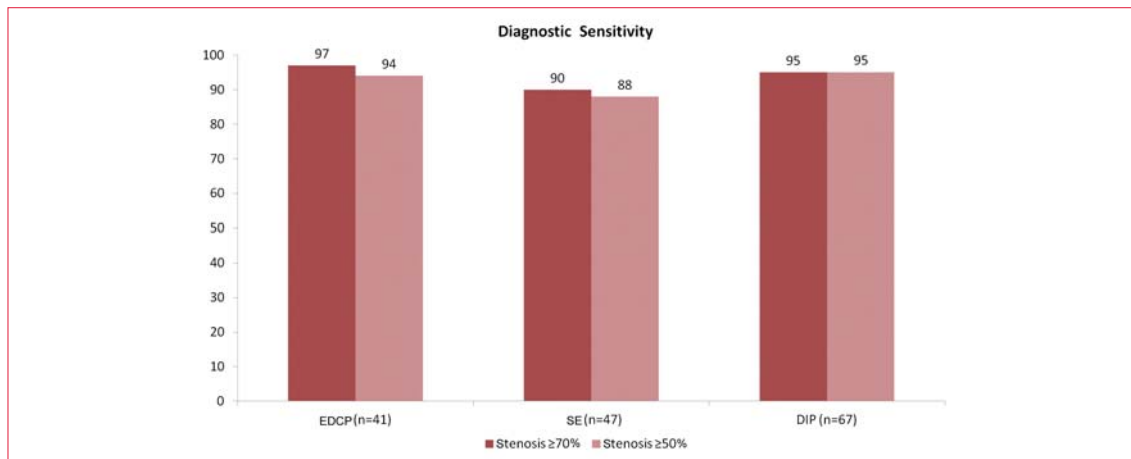


Figura 2. Comparación de la sensibilidad diagnóstica de los tres protocolos para estenosis coronarias $\geq 70\%$ y $\geq 50\%$.

PES y 91% de aquellos con DIP). El PCED mostró una sensibilidad de 94% para las lesiones coronarias moderadas (95% IC: 80,8% a 99,1%); la PES de 88% (95% IC: 73,8% a 95,9%) y el protocolo DIP de 95% (95% IC: 86,3% a 98,9%). Estas diferencias en la sensibilidad entre los distintos protocolos no mostraron significación estadística ($p=0,35$) (figura 2).

En cuanto a los efectos colaterales, 49 pacientes del grupo DIP (73%) presentaron uno o más. La cefalea estuvo presente en 40% de los pacientes, sensación de calor en 30%, debilidad en 22%, malestar gástrico en 10% y mareo en 6%. En cambio, el mareo fue el único efecto colateral presente con el PCED (cinco pacientes), generalmente en relación con una caída de la presión arterial. Estos resultados establecen una diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0,001$). El mareo estuvo presente en cinco pacientes (12%) del PCED y en cuatro pacientes del grupo de DIP (6%) ($p=0,25$). Se encontró una caída media de la presión de 26 mmHg (DS 13,6) en los pacientes que no presentaron síntomas, mientras que el descenso fue 37 mmHg (DS 15) en los pacientes con mareo ($p=0,14$).

No se observó cambio del intervalo PR en el protocolo DIP ni en el PCED.

Discusión

La idea de combinar una prueba de esfuerzo insuficiente con el estímulo de dipiridamol a fin de alcanzar una adecuada sensibilidad diagnóstica, sin perder datos de la capacidad funcional, parece ser teóricamente correcta y haber logrado resultados prácticos positivos. Candell-Riera y colaboradores⁽¹²⁾ demostraron que la sensibilidad diagnóstica para lesiones coronarias del 50% de su protocolo combinado (89%) fue significativamente mayor que aquella de la prueba de esfuerzo insuficiente (71%) y comparable a la de la prueba de esfuerzo suficiente

(91%). Nosotros logramos resultados similares: la diferencia entre la sensibilidad diagnóstica de nuestro protocolo combinado y la de la PES para lesiones $\geq 50\%$ no fue significativa. También la comparamos con la del protocolo DIP y tampoco encontramos diferencias significativas. Sin embargo, no hicimos ninguna comparación con la sensibilidad diagnóstica de la prueba de esfuerzo insuficiente sola. Como regla general, en nuestro servicio no se realiza ceterlografía con esfuerzo insuficiente salvo cuando esta es específicamente solicitada por el médico tratante. Antes de la adopción del PCED, cualquier paciente que no conseguía llegar al menos al 85% de la FCMP, se colocaba en una camilla y tras 10-15 minutos era sometido a la prueba convencional con dipiridamol. Con el PCED se logra sensibilidad diagnóstica adecuada sin perder la información del ejercicio acerca de la capacidad funcional y la respuesta cronotrópica. Además, se acorta el tiempo total necesario para completar el procedimiento.

Candell-Riera y colaboradores⁽¹²⁾ administraron 0,56 mg/kg IV de dipiridamol a lo largo de 4 minutos durante la prueba de esfuerzo. Las principales diferencias con nuestro protocolo son que nosotros inyectamos la dosis en solo un minuto y que se utiliza en todos los pacientes que no alcanzan un esfuerzo suficiente, no solamente en aquellos que alcanzan menos de 5 METs. Elegimos acortar el tiempo de infusión porque la mayoría de los pacientes con pruebas de ejercicio insuficientes mostraban dificultades para seguir manteniendo el esfuerzo. A diferencia del trabajo de los autores antes mencionados, solamente se tomó en cuenta la frecuencia cardíaca y no los METs; cada vez que no se alcanzó el 85% de la FCMP –y en ausencia de contraindicaciones– se administró siempre dipiridamol. Nuestros resultados parecen validar los criterios seguidos por cuanto la sensibilidad diagnóstica del PCED no fue signifi-

Tabla 2. Prevalencia de EAC en los tres grupos

<i>Angiography</i>	<i>EDCP (n=41)</i>	<i>SE (n=47)</i>	<i>DIP (n=67)</i>	<i>Total (n=155)</i>	<i>P value</i>
Lesions ≥ 70%	31 (76%)	39 (83%)	58 (87%)	128 (83%)	0,45
3V	8 (20%)	6 (15%)	12 (18%)	26 (17%)	0,66
2V	8 (20%)	10 (21%)	19 (28%)	37 (24%)	0,51
1V	15 (37%)	23 (49%)	27 (40%)	65 (42%)	0,47
Lesions ≥ 50%	35 (85%)	41 (87%)	61 (91%)	137 (88%)	0,19
3V	12 (29%)	11 (23%)	15 (22%)	38 (25%)	0,71
2V	9 (22%)	8 (17%)	18 (27%)	35 (23%)	0,46
1V	14 (34%)	22 (47%)	28 (42%)	64 (41%)	0,48

tivamente diferente de la de la PES, aun cuando fueron incluidos algunos pacientes con un gasto metabólico medio mayor a 5 METs (5,1, DS=1,57).

Puede argumentarse que el efecto vasodilatador completo de dipiridamol podría no haberse alcanzado en todos los casos al momento de la inyección del radiotrazador debido al corto tiempo permitido para la acción farmacológica. Sin embargo, no se demostró diferencia en la sensibilidad en comparación con los protocolos convencionales. Este hecho permite asumir que la vasodilatación fue adecuada a los propósitos diagnósticos. Además, aun si la vasodilatación farmacológica no hubiera sido óptima, debe tenerse en cuenta que algún grado de vasodilatación ya estaba presente con el ejercicio y que la extracción miocárdica del radiotrazador no es lineal con el flujo, especialmente a altos valores⁽¹⁷⁾, por lo que un incremento marginal con el tiempo podría no haberse reflejado en las imágenes.

También confirmamos el hecho previamente demostrado de que la combinación de ejercicio con dipiridamol produce menos efectos colaterales que la utilización aislada de dipiridamol. Solamente 12% de los pacientes estudiados con el nuevo protocolo combinado presentaron mareo, lo cual puede estar asociado con una caída de la presión arterial. Este descenso (rápidamente compensado al acostar el paciente) podría explicarse por la sumatoria del efecto vasodilatador de dipiridamol con la disminución fisiológica de la presión resultante de la reducción o cese del ejercicio. De hecho, los pacientes con mareo tuvieron una baja más pronunciada, aunque no significativa, de la presión arterial sistólica. Por el contrario, la mayoría de los pacientes (73%) estudiados con el protocolo DIP experimentaron algún tipo de malestar, principalmente cefalea. La posición supina, habitual durante el estrés farmacológico convencional, permite mejor tolerancia a la hipotensión que la posición erecta. No obstante, no encontramos una diferencia estadísticamente sig-

nificativa entre ambos grupos con respecto a la presencia de mareo.

Al comienzo de la implementación del protocolo combinado generalmente se solicitaba al paciente que detuviera el ejercicio después de la inyección del MIBI. Seguidamente se iniciaba la administración de aminofilina. Con frecuencia observábamos una brusca caída de la presión arterial causada por el efecto vasodilatador del dipiridamol sumado al cese súbito del esfuerzo físico. Esto se resolvía colocando rápidamente el paciente en decúbito. En consecuencia, posteriormente decidimos instruir a los pacientes para que continuaran pedaleando, a un nivel inferior, hasta completar la infusión de aminofilina. Como resultado se redujo significativamente la prevalencia de mareo como efecto colateral, como se describe en este estudio.

Se ha demostrado que la asociación del ejercicio con dipiridamol mejora la calidad de las imágenes⁽¹³⁻¹⁶⁾. Aunque en nuestra investigación no fueron específicamente evaluadas las características de las imágenes de los diferentes protocolos, todas las imágenes fueron adecuadas a los propósitos diagnósticos de acuerdo a los criterios estándar de interpretación.

Hasta donde sabemos, a excepción de nuestro protocolo y el descrito por Candell-Riera y colaboradores⁽¹²⁾, todos los que combinan ejercicio con dipiridamol comienzan primero con el vasodilatador, siendo luego complementado con ejercicio, ya sea a baja intensidad o limitado por síntomas^(13,16,18). Sin embargo, esta secuencia no permite la monitorización clínica, lo que es más relevante en pacientes con síntomas relacionados con el ejercicio, ni una evaluación adecuada de la capacidad funcional.

Ahlberg y colaboradores⁽¹⁸⁾ refirieron que casi un tercio de los pacientes enviados para un CPM alcanzaron el 85% de su FCMP. Si esto se hubiese sabido de antemano, la estimulación con dipiridamol antes del ejercicio habría sido innecesaria. Estos autores de-

mostraron el valor pronóstico de su protocolo, que combina dipiridamol con ejercicio limitado por síntomas, pero reconocen limitaciones al no comparar con un grupo similar de pacientes con esfuerzo subóptimo o utilizando dipiridamol solo. Un editorial⁽¹⁹⁾ escrito acerca de su trabajo menciona la necesidad de un grupo control, tal como dipiridamol con bajo nivel de ejercicio, dipiridamol solo o ejercicio aislado. Además, destaca la falta de coronariografía para evaluar la sensibilidad y especificidad de la prueba. Por lo tanto, no es posible conocer si la prueba de dipiridamol/ejercicio limitado por síntomas mejora la sensibilidad diagnóstica para EAC en comparación con otros protocolos. Las mismas conclusiones se podrían extraer del análisis de los protocolos adenosina/ejercicio.

Un enfoque similar al nuestro ha sido posible con regadenoson, un fármaco vasodilatador que específicamente estimula los receptores A2a. En recientes trabajos de Parker y colaboradores⁽²⁰⁾ y Ross y colaboradores⁽²¹⁾ se administró regadenoson en inyección en bolo, en el pico de esfuerzo máximo, si el paciente no había alcanzado el 85% de su FCMP. Sin embargo, los individuos estudiados fueron enviados a una prueba farmacológica y aceptaron realizarse una prueba de esfuerzo como procedimiento adicional. Es decir, no se trataba de pacientes directamente asignados a un CPM con ejercicio que no alcanzaron la frecuencia cardíaca objetivo. Parker y colaboradores⁽²⁰⁾ refieren que 50% de sus pacientes fueron capaces de alcanzar 85% de la FCMP, mientras este era el caso en 62,5% de los pacientes de la serie de Ross y colaboradores⁽²¹⁾. Por consiguiente, por lo menos la mitad de sus pacientes no requirieron la administración de un estímulo vasodilatador puesto que el ejercicio fue adecuado. Esto pone de relieve una percepción médica frecuentemente errónea de la capacidad de ejercicio de los pacientes cuando se indican pruebas de perfusión. También apoya el diseño de un protocolo orientado a complementar una prueba de esfuerzo insuficiente, que al mismo tiempo preserva los datos funcionales pronósticos del estrés físico.

Por lo tanto, todo paciente referido a nuestro servicio para realizarse un CPM con esfuerzo es instruido para abstenerse de xantinas durante las 24 horas previas a la prueba, por si acaso hubiera que administrar dipiridamol en un protocolo combinado. A este respecto, compartimos la idea de administrar un vasodilatador cuando es necesario⁽²²⁾. Tanto Parker y colaboradores⁽²⁰⁾ como Ross y colaboradores⁽²¹⁾ demostraron que sus respectivos protocolos son factibles y seguros, y que se asocian con menos efectos colaterales en comparación con la administración solo de regadenoson. No obstante, sus pacientes no fueron sometidos a coronariografía, por lo que no se determinó la sensibilidad diagnóstica.

El presente trabajo prueba que nuestro PCED es factible, seguro, y más importante, que tiene una sensibilidad diagnóstica al menos semejante a la proporcionada por una PES o un DIP. Si unimos a ello la evaluación de los síntomas inducidos por el ejercicio, de los cambios del electrocardiograma, la capacidad funcional y la respuesta cronotrópica, podemos decir, parafraseando a Hendel y Frost⁽²²⁾, que con nuestro protocolo combinado trabajamos con una indicación no establecida, pero alcanzando el objetivo y con exactitud diagnóstica.

Limitaciones

Se estableció la anatomía coronaria de solamente unas pocas docenas de pacientes entre centenares sometidos al PCED porque la indicación de coronariografía dependió principalmente de un resultado positivo de la prueba nuclear, produciéndose un fuerte sesgo de referencia que explica la alta prevalencia de EAC. Esto fue un obstáculo obvio para evaluar la especificidad, la exactitud, así como los valores predictivos positivo y negativo de la técnica.

Conclusiones

Demostramos que nuestro protocolo combinado para CPM es bien tolerado y proporciona una sensibilidad diagnóstica al menos similar a aquellas de la PES o el dipiridamol solo. Mantiene la información pronóstica del ejercicio aun cuando la prueba de esfuerzo es insuficiente. Además, se puede completar en forma segura, en un tiempo menor que otros protocolos combinados con dipiridamol propuestos y cercano a aquel que utiliza regadenoson.

Contribuciones de los autores

Concepción y diseño de la investigación: Vidal I. Adquisición de datos: Vidal I, Beretta M. Análisis e interpretación de los datos: Vidal I, Mut F. Análisis estadístico: Alonso O. Escritura del manuscrito: Vidal I, Mut F. Revisión crítica del manuscrito en el contenido intelectual: Mut F. Supervisión como investigadora principal: Vidal I.

Potenciales conflictos de interés: no se informó ningún conflicto de interés relevante para este artículo.

Fuentes de financiamiento: no hubo fuentes de financiamiento externas para este estudio.

Estudio asociado: este estudio no está asociado con ninguna tesis ni trabajo de disertación.

Traducción: Dra. Inés Vidal.

Bibliografía

1. **Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E.** Effect of the exercise level on the ability of thallium-201 tomographic imaging in detecting coronary artery disease: analysis of 461 patients. *J Am Coll Cardiol* 1989;14(6):1477-86.
2. **Verzijlbergen JF, Vermeersch PH, Laarman GJ, Ascoop CA.** Inadequate exercise leads to suboptimal imaging. Thallium-201 myocardial perfusion imaging after dipyridamole combined with low-level exercise unmasks ischemia in symptomatic patients with non-diagnostic thallium-201 scans who exercise submaximally. *J Nucl Med* 1991;32(11):2071-8.
3. **Heller GV, Ahmed I, Tilkemeier PL, Barbour MM, Garber CE.** Influence of exercise intensity on the presence, distribution, and size of thallium-201 defects. *Am Heart J* 1992;123(4 Pt 1):909-16.
4. **Santana-Boado C, Candell-Riera J, Castell-Conesa J, Olona M, Palet-Balart J, Aguadé-Bruix S, et al.** Influence of ergometric parameters on the results of myocardial perfusion tomographic scintigraphy. *Med Clin (Barc)* 1997;109(11):406-9.
5. **Snader CE, Marwick TH, Pashkow FJ, Harvey SA, Thomas JD, Lauer MS.** Importance of estimated functional capacity as a predictor of all-cause mortality among patients referred for exercise thallium single-photon emission computed tomography: report of 3.400 patients from a single center. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(3):641-8.
6. **Lauer MS.** Exercise electrocardiogram testing and prognosis: novel markers and predictive instruments. *Cardiol Clin*. 2001;19(3):401-14.
7. **Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE.** Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346(11):793-801.
8. **Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, et al.** Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation*. 2003;108(13):1554-9.
9. **Miller TD.** Exercise treadmill test: estimating cardiovascular prognosis. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(6):424-30.
10. **Myers J, Tan SY, Abella J, Aleti V, Froelicher VF.** Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(2):215-21.
11. **Gulati M, Shaw LJ, Thisted RA, Black HR, Bairey Merz CN, Arnsdorf MF.** Heart rate response to exercise stress testing in asymptomatic women: the St. James women take heart project. *Circulation* 2010;122(2):130-7.
12. **Candell-Riera J, Santana-Boado C, Castell-Conesa J, Aguadé-Bruix S, Olona M, Palet J, et al.** Simultaneous dipyridamole/maximal subjective exercise with 99mTc-MIBI SPECT: improved diagnostic yield in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(3):531-6.
13. **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.
14. **Stern S, Greenberg ID, Corne RA.** Qualification of walking exercise required for improvement of dipyridamole thallium-201 image quality. *J Nucl Med*. 1992;33(12):2061-6.
15. **Brown KA.** Exercise-dipyridamole myocardial perfusion imaging: the circle is now complete. *J Nucl Med* 1993;34(12):2061-3.
16. **Vitola JV, Brambatti JC, Caligaris F, Lesse CR, Nogueira PR, Joaquim AI, et al.** Exercise supplementation to dipyridamole prevents hypotension, improves electrocardiogram sensitivity, and increases heart-to-liver activity ratio on Tc-99m sestamibi imaging. *J Nucl Cardiol* 2001;8(6):652-9.
17. **Berman DS, Kiat H, Maddahi J.** The new 99mTc myocardial perfusion imaging agents: 99m-Tc-sestamibi and 99m.Tc-teboroxime. *Circulation*. 1991;84(3 Suppl):17-21.
18. **Ahlberg AW, Baghdasarian SB, Athar H, Thompson JP, Katten DM, Noble GL, et al.** Symptom-limited exercise combined with dipyridamole stress: prognostic value in assessment of known or suspected coronary artery disease by use of gated SPECT imaging. *J Nucl Cardiol*. 2008;15(1):42-56.
19. **Bybee KA, Bateman TM.** Symptom-limited exercise during vasodilator stress: best of both worlds? *J Nucl Cardiol* 2008;15(1):3-6.
20. **Parker MW, Morales DC, Slim HB, Ahlberg AW, Katten DM, Cyr G, et al.** A strategy of symptom-limited exercises with regadenoson-as-needed for stress myocardial perfusion imaging: a randomized controlled trial. *J Nucl Cardiol* 2013;20(2):185-96.
21. **Ross MI, Wu E, Wilkins JT, Gupta D, Shen S, Aulwes D, et al.** Safety and feasibility of adjunctive regadenoson injection at peak exercise during exercise myocardial perfusion imaging: the Both Exercise and Regadenoson Stress Test (BERST) trial. *J Nucl Cardiol* 2013;20(2):197-204.
22. **Hendel RC, Frost L.** Off-label, but on target: use of regadenoson with exercise (editorial). *J Nucl Cardiol* 2013;20(2):179-81.