Signos predictores de enfermedad coronaria multivaso en la ecocardiografía con dobutamina

Mercè Cladellas, Jordi Bruguera, Santi Grau*, Juan Hernández, Jaume Illa y Roser Sardà

Servicios de Cardiología y *Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona.

isquemia miocárdica/ ecocardiografía/ dobutamina/ enfermedad multivaso

Objetivo. **El objetivo del presente estudio consistió en evaluar la capacidad de la ecocardiografía con dobutamina para identificar la enfermedad coronaria multivaso con o sin tratamiento betabloqueante.**

Pacientes y métodos. **Se estudiaron un total de 101 pacientes a quienes se les practicó una ecocardiografía con dobutamina (por dolor torácico en 76, para valorar la extensión de la enfermedad coronaria después de un infarto en 19 y por otras causas en 6).**

Resultados. **Diez pacientes fueron excluidos porque se detuvo prematuramente la ecocardiografía con dobutamina. De los 91 pacientes que finalizaron esta prueba, 54 presentaron enfermedad coronaria multivaso (sensibilidad del 93% y especificidad del 46%). La frecuencia cardíaca a la dosis máxima de dobutamina o de atropina fue de 88 ± 21 lat/min para la enfermedad coronaria multivaso y de 104 ± 21 lat/min sin ella (p < 0,001). El punto de corte para distinguir a los pacientes con enfermedad coronaria multivaso fue inferior a 94 lat/min. El análisis multivariado, después de ajustar el tratamiento con los betabloqueantes, la frecuencia cardíaca inferior a 94 lat/min, el ECG positivo para isquemia y las alteraciones basales de la contractilidad con la aparición de asinergias remotas son predictores independientes de enfermedad coronaria multivaso (probabilidad > 90% cuando están presentes dos o más variables).**

Conclusiones. **La frecuencia cardíaca inferior a 94 lat/min a la dosis máxima de dobutamina o después de la administración de atropina, ECG positivo para isquemia y las alteraciones basales de la contractilidad con la aparición de asinergias remotas durante la ecocardiografía con dobutamina son factores independientes de enfermedad coronaria multivaso.**

PREDICTORS OF MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE IN DOBUTAMINE STRESS ECHOCARDIOGRAPHY

Aims. **To assess the ability of dobutamine echocardiography to detect multivessel coronary artery disease and to determine predictive factors for multivessel disease with or without β-blockers.**

Patients and methods. **A total of 101 patients underwent dobutamine stress echocardiography and coronary angiography (evaluation of chest pain 76, extent of coronary disease after myocardial infarction 19, other indications 6).**

Results. **Ten patients in whom the test was prematurely terminated were excluded. Out of 91 patients who underwent dobutamine echocardiography, 54 patients had multivessel disease (sensitivity of dobutamine test 93%, specificity 46%). Heart rate at the maximum dose of dobutamine or atropine was 88 ± 21 beats/min for multivessel diseases and 104 ± 21 beats/min without multivessel disease (p < 0.001). A cut-off value < 94 beats/min discriminated patients at risk for multivessel disease. After adjusting for treatment with β-blockers, heart rate < 94 beats/min, ECG signs of ischemia, and abnormalities on baseline echocardiogram with remote asynergies during dobutamine testing were independent predictors of multivessel disease in the multivariate analysis (probability > 90% when at least two factors were present).**

Conclusion. **A heart rate < 94 beats/min at peak dose of dobutamine or after atropine, ECG signs of ischemia, and the presence of abnormalities on echocardiogram at rest with remote asynergies during dobutamine stress testing were independent predictive factors of multivessel coronary artery disease.**

(*Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 772-777)

INTRODUCCIÓN

Diversos estudios han demostrado que la ecocardiografía con dobutamina (EDBT) es una exploración que permite el diagnóstico de la cardiopatía isquémica[1-6], con una sensibilidad entre el 72 y el 96% y una especi-

Correspondencia: Dra. M. Cladellas.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario del Mar.
Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona.

Recibido el 7 de marzo de 1997.
Aceptado para su publicación el 9 de julio de 1997.

ficidad entre el 66 y el 96%, semejante a la de la prueba de esfuerzo con talio. Sin embargo, el valor de la EDBT para el diagnóstico de la enfermedad coronaria multivaso (ECM) está por establecer, y es precisamente en este grupo de pacientes donde se ha demostrado que la revascularización coronaria es superior al tratamiento médico[7].

El objetivo del presente estudio consistió en evaluar la capacidad de la EDBT para identificar la ECM con o sin tratamiento betabloqueante.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Desde septiembre de 1992 hasta mayo de 1995 se estudiaron 190 pacientes consecutivos que aceptaron y firmaron el consentimiento informado. De ellos se excluyeron a los pacientes con angina inestable, enfermedad congénita o valvular, hipertensión arterial no controlada con tratamiento e infarto de miocardio en los 3 meses anteriores a la EDBT. La población de estudio consistió en 101 pacientes (75 varones y 26 mujeres) programados por indicación clínica para una coronariografía, sin tener conocimiento de los resultados de la EDBT, con una edad media de 61 años (rango, 31-78). La EDBT se llevó a cabo antes de la coronariografía y el intervalo entre ambas exploraciones fue inferior a un mes. En 76 pacientes (27 tenían antecedentes de infarto de miocardio) se realizó por dolor torácico, en 19 para evaluar la extensión de la enfermedad coronaria, en 2 como valoración del riesgo quirúrgico preoperatorio de cirugía vascular y en otros 2 por una miscelánea de indicaciones. En el momento del estudio, 85 pacientes recibían tratamiento antianginoso que incluía betabloqueantes en 62, antagonistas del calcio en 8, nitritos en 9 y una combinación de antagonistas del calcio y nitritos en 6.

Protocolo de administración de dobutamina

La dobutamina se administró i.v. a una dosis inicial de 5 μg/kg/min y con incrementos de 5 μg/kg/min cada tres minutos hasta una dosis máxima de 40 μg/kg/min. Desde diciembre del 1992 se añadió atropina en bolo (0,5-2 mg) si al finalizar la dosis máxima no se había alcanzado el 85% de la frecuencia cardíaca máxima según la edad del paciente y no existían alteraciones de la contractilidad[8]. Durante la perfusión de dobutamina y hasta 10 min después de finalizar la prueba se llevó a cabo una monitorización ecocardiográfica y electrocardiográfica continua. Un ECG completo y un control de la presión arterial se llevaron a cabo un min antes de aumentar la dosis de dobutamina y a los 5 y 10 min de finalizar la perfusión de dobutamina o de administrar la atropina.

Análisis ecocardiográfico

El estudio ecocardiográfico bidimensional se llevó a cabo con el paciente en decúbito lateral izquierdo, antes de la coronariografía, y para cada dosis admistradada se realizaron los siguientes planos ecocardiográficos: paraesternal del eje largo y corto y apical de 2 y 4 cámaras. Se utilizó un equipo Hewlett Packard Sonos 1.000 que permite la digitalización de la imagen ecocardiográfica en ciclo continuo, utilizándose cuádruple pantalla para comparar las imágenes en reposo con las obtenidas durante el estrés.

El ventrículo izquierdo se dividió en 16 segmentos según las normas de la Sociedad Americana de Ecocardiografía[9]. Se valoró el engrosamiento y la motilidad sistólica de cada segmento miocárdico. Se consideró una respuesta como normal cuando el engrosamiento y la motilidad se incrementaron progresivamente (hipercinesia). Las asinergias o alteraciones de la contractilidad se dividieron en hipocinesia, acinesia y discinesia.

La EDBT se consideró positiva cuando se observaron asinergias regionales no presentes a nivel basal en uno o más segmentos. La EDBT fue negativa cuando no existían alteraciones en la contractilidad y se había alcanzado el 85% de la frecuencia cardíaca máxima según la edad del paciente.

La EDBT se suspendió en las situaciones siguientes: *a)* EDBT positiva en 2 o más segmentos, o en segmentos irrigados por territorios coronarios distintos; *b)* descenso del segmento ST del ECG superior a 2 mm; *c)* arritmias significativas; *d)* bradicardia; *e)* hipertensión arterial (sistólica > 220 mmHg o diastólica > 120 mmHg); *f)* hipotensión arterial (sistólica igual o inferior a 90 mmHg o disminución de 30 mmHg de la sistólica respecto al estadio inmediatamente anterior); *g)* pérdida de la calidad ecocardiográfica, y *h)* efectos secundarios no cardíacos (cefalea, ansiedad, etc.) que el paciente no tolerase.

Electrocardiograma de estrés

El ECG se consideró positivo para isquemia cuando se observó un descenso del segmento ST horizontal o descendente 80 ms después del punto J en cualquier derivación y en 3 latidos consecutivos. La elevación de un 1 mV del segmento ST 80 ms después del punto J era considerado como isquemia en los pacientes sin infarto de miocardio.

Coronariografía

Las estenosis coronarias fueron estimadas visualmente por parte de 2 angiografistas expertos y se consideró significativa cuando la reducción del diámetro luminal fue ≥ 70% en cualquiera de las arterias epicárdicas coronarias o la enfermedad del tronco común

≥50%. Se definió como ECM la afectación del tronco común y/o las estenosis coronarias de 2 o 3 vasos epicárdicos.

Análisis estadístico

La sensibilidad se definió como el porcentaje de pacientes con una EDBT positiva entre aquellos que presentan ECM. La especificidad se definió como el porcentaje de pacientes una EDBT negativa de aquellos que no tienen ECM. Se utilizaron las pruebas de la t de Student y de la χ^2 para tablas 2 × 2 para valorar la asociación de cada variable con la presencia de ECM. Se consideraron las variables siguientes: presión sistólica y diastólica a la máxima dosis de dobutamina o después de la administración de la atropina, tratamiento con betabloqueantes, aparición o empeoramiento de las anomalías segmentarias de la contractilidad en dos territorios simultáneos, alteraciones basales de la contractilidad con la aparición de asinergias remotas (aparición de nuevas alteraciones de la contractilidad en territorios irrigados por arterias coronarias distintas de las alteraciones basales) durante la EDBT, acinesia o discinesia durante la administración de dobutamina no observada en reposo, máxima dosis de dobutamina administrada, frecuencia cardíaca a la dosis máxima de dobutamina o después de la administración de atropina, ECG positivo, discinesia durante la EDBT y empeoramiento de la contractilidad de acinesia a discinesia. Para valorar el punto de corte óptimo de la frecuencia cardíaca que permitiera distinguir a los pacientes con riesgo de ECM a la dosis máxima de dobutamina o después de la atropina, se utilizó la fórmula desarrollada por Roberts et al[10]. Este punto de corte se encontró en 94 lat/min. Las variables que en el análisis bivariado fueron significativas con la ECM se introdujeron en un análisis de regresión logística, a partir del que se calculó la probabilidad de presentar ECM en presencia de cada variable de interés y de las distintas combinaciones entre ellas[11]. En los modelos de regresión logística se ajustó por el efecto del tratamiento con betabloqueantes, además de por el efecto de las variables de interés.

RESULTADOS

De los 101 pacientes fueron excluidos 10 (10%) por haber finalizado prematuramente la EDBT; debido a arritmias fueron excluidos 6 (taquicardias supraventricular 3, extrasístoles > 6 min en 3); por efectos secundarios no cardíacos 3 (inestabilidad 2 y cefalea 1), y por deficiente ventana ecográfica 1. Los resultados de la coronariografía en este grupo de pacientes fueron enfermedad de 2 vasos en 4, de 1 vaso en 4 y coronarias normales en 2. Según los resultados de la coronariografía, los 91 pacientes se dividieron en dos grupos: con y sin ECM. La ECM se diagnosticó en 54 de ellos (59%): enfermedad coronaria de 2 vasos en 28; el 64% (18 de los 28) tenían estenosis en la descendente anterior), de 3 vasos en 23 y 3 vasos más afectación del tronco común en 3 pacientes. Fueron diagnosticados de ausencia de ECM 37 pacientes (41%). Diecisiete pacientes tenían afectación de 1 vaso, sin lesiones coronarias en 16 y con lesiones inferiores al 70% en 4 pacientes.

TABLA 1
Razones de finalización de la ecografía de estrés con dobutamina

	Enfermedad coronaria multivaso		
	No (n = 37)	Sí (n = 54)	Valor de p
Alteraciones de la contractilidad	20 (54%)	50 (93%)	< 0,0001
Alcanzar el 85% de la FCM	11 (30%)	1 (2%)	
Dosis máxima de dobutamina	4 (11%)	1 (2%)	
Dosis máxima de dobutamina + atropina	2 (5%)	1(2%)	

FCM: frecuencia cardíaca máxima.

Ecocardiografía de estrés con dobutamina

Las principales razones para la finalización de la exploración en los 54 pacientes con ECM y en los 37 pacientes sin ECM se describen en la tabla 1. En algunos casos el paciente tenía más de un motivo para su finalización, por ejemplo, arritmia y alteraciones de la contractilidad.

La sensibilidad de la EDBT para el diagnóstico de cardiopatía isquémica fue del 93% (66 de 71 pacientes con enfermedad coronaria y EDBT positiva) con una especificidad del 80% (16 de los 20 sin enfermedad coronaria y EDBT negativa). En el grupo de pacientes con enfermedad coronaria, la especificidad descendió al 46% (17 de 37 pacientes).

Las variables con asociación significativa con la ECM en el análisis bivariado se exponen en la tabla 2. La frecuencia cardíaca inferior a 94 lat/min, el ECG positivo y las alteraciones basales de la contractilidad con la aparición de asinergias remotas durante la EDBT fueron identificados como factores predictores independientes de ECM en el análisis multivariado después de ajustar el tratamiento con los betabloqueantes. Las correspondientes *odds ratio* (OR) y el intervalo de confianza (IC) del 95% de estas variables se exponen en la tabla 3.

La frecuencia cardíaca inferior a 94 lat/min muestra una sensibilidad del 69% (37 de 54 pacientes) y una especificidad del 70% (26 de 37 pacientes). La sensibilidad fue igual en los pacientes con infarto de miocardio previo o angina (69%). El ECG positivo para

TABLA 2
Variables que se asocian con la enfermedad coronaria multivaso en el análisis bivariado

	Enfermedad coronaria multivaso		
	No (n = 37)	Sí (n = 54)	Valor de p
Presión arterial sistólica* (mmHg)	117 ± 21	116 ± 24	
Presión arterial diastólica* (mmHg)	58 ± 11	58 ± 13	
Frecuencia cardíaca* (lat/min)	104 ± 21	88 ± 21	< 0,001
ECG positivo	1 (3%)	12 (22%)	<0,01
Acinesia o discinesia	13 (35%)	29 (54%)	
Aparición o empeoramiento de alteraciones de la contractilidad en 2 territorios coronarios durante la EDBT	1 (3%)	18 (33%)	< 0,001
Asinergias basales/asinergias remotas	2 (5%)	26 (48%)	< 0,0001
Empeoramiento de acinesia a discinesia	–	11 (20%)	< 0,001
Discinesia	28 (76%)	40 (74%)	
Tratamiento con β-bloqueantes	18 (49%)	38 (70%)	
Dosis máxima de dobutamina (μg/kg/min)	28 ± 9	27 ± 10	
Atropina	2 (5%)	6 (11%)	

*A la dosis máxima o después de atropina; EDBT: ecografía de estrés con dobutamina.

TABLA 3
Predictores independientes de enfermedad coronaria multivaso en el análisis de regresión logística*

	OR	IC del 95%	p
Frecuencia cardíaca < 94 lat/min	5	1,7-16	< 0,01
ECG positivo	17	1,8-165	< 0,05
Asinergias basales/asinergias remotas	13	2,7-68	< 0,001

*Estas variables se han ajustado por el tratamiento betabloqueante.

isquemia tuvo una sensibilidad del 22% (12 de los 54 pacientes) y una especificidad del 97% (36 de los 37 pacientes). La sensibilidad fue del 23% (7 de 30) en los pacientes con infarto previo y del 21% (5 de 24) en los pacientes con antecedentes de angina. Las alteraciones basales de la contractilidad con la aparición de asinergias remotas durante la EDBT presentaron una sensibilidad del 48% (26 de los 54 pacientes) y una especificidad del 94% (35 de 37 pacientes). Esta última variable se incrementó hasta un 60% (18 de 30 pacientes) en los que tenían antecedentes de infarto y disminuyó a un 33% (8 de 24) en los casos de angina.

Las probabilidades de diagnosticar ECM se recogen en la figura 1. Cuando se observa la presencia de 2 o

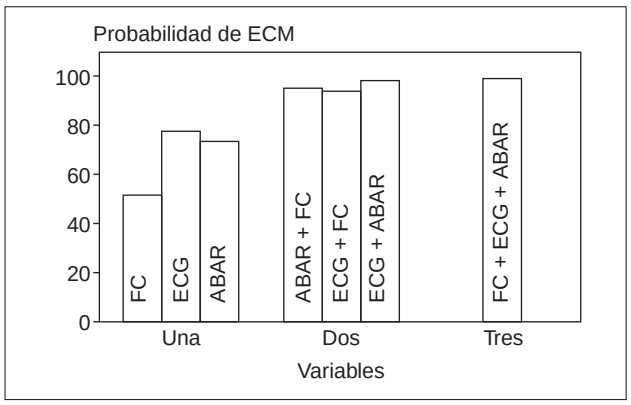

Fig. 1. Probabilidades de enfermedad coronaria multivaso (ECM) en relación a la presencia de una o más variables ecocardiográficas; FC: frecuencia cardíaca inferior a 94 lat/min; ECG: signos de isquemia en el ECG; ABAR: alteraciones basales y asinergias remotas en otros territorios coronarios.

más variables o las 3 están presentes, la probabilidad de ECM es superior al 90%. La sensibilidad y la especificidad para la presencia de dos variables fueron del 37% (20 de 54 pacientes) y del 95% (35 de 37 pacientes), respectivamente, y para la presencia de las 3 variables, del 6% (3 de los 54 pacientes) y del 100%, respectivamente.

DISCUSIÓN

El valor de la EDBT para el diagnóstico de cardiopatía isquémica ha sido observado en numerosos estudios[1-6], pero la sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de ECM no han sido completamente definidas. En este estudio, la frecuencia cardíaca inferior a 94 lat/min, el ECG positivo para isquemia y las alteraciones basales de la contractilidad con la aparición de asinergias remotas durante la EDBT son variables independientes que identifican a la ECM en el análisis multivariado.

En otros estudios[1,12], la sensibilidad y la especificidad de la EDBT en presencia de alteraciones basales de la contractilidad con la aparición de asinergias remotas durante la EDBT en pacientes con un infarto de miocardio varían entre el 81 y el 85%, y entre el 87 y el 88%, respectivamente. En este estudio, la propia sensibilidad de esta variable fue del 48%, y puede ser explicada por la heterogeneidad en nuestra población (con y sin infarto de miocardio previo). La presencia de isquemia en el ECG contrasta con la publicada en otros estudios[13-15]. Esta reducida sensibilidad (22%) en nuestro estudio puede estar relacionada con la aparición precoz de las alteraciones de la contractilidad segmentaria como primera manifestación de isquemia[16].

El aspecto más novedoso de este estudio es el hallazgo del incremento de la frecuencia cardíaca inferior a 94 lat/min a la dosis máxima de dobutamina

o después de atropina como variable independiente de ECM. Estudios experimentales[17] y clínicos[15] han demostrado la importancia del incremento de la frecuencia cardíaca para la aparición de la isquemia miocárdica. También se ha observado que el incremento de la frecuencia cardíaca es menor en la afectación coronaria de 3 vasos respecto de los que tienen lesiones en 1 solo vaso epicárdico[18,19]. En nuestro estudio, el incremento de la frecuencia cardíaca inferior a 94 lat/min a dosis elevadas de dobutamina o después de la administración de la atropina es un signo indirecto de ECM con una probabilidad del 52%. Éste es independiente de la presencia de signos ecocardiográficos de isquemia y del tratamiento recibido.

El incremento limitado de la frecuencia cardíaca en pacientes con ECM puede ser atribuido al mecanismo farmacológico de la dobutamina[20]. En presencia de enfermedad isquémica existe una disminución de la producción de ATP y de AMPc, y consecuentemente, una estimulación menor de los receptores betaadrenérgicos que ejercen un inotropismo y cronotropismo positivo[21]. Por otro lado, la dobutamina tiene poco efecto en los receptores alfa que presentan una respuesta inotrópica positiva independientemente de la estimulación del AMPc. Por lo tanto, la respuesta inotrópica está mediada por dos mecanismos y la cronotrópica sólo por uno.

En estudios experimentales, Vatner et al[22] refieren que en ausencia de enfermedad coronaria la dobutamina incrementa la frecuencia cardíaca en un 20% y la contractilidad en un 125%; en presencia de oclusión coronaria, el incremento de la frecuencia es sólo de 15% con dobutamina y de un 102% con el ejercicio, mientras que la contractilidad se incrementa un 32% con dobutamina y disminuye un 63% con el ejercicio. Esto implica que la aparición de la isquemia miocárdica se deba a dos mecanismos distintos; el principal determinante del consumo de oxígeno durante la prueba de esfuerzo es la frecuencia cardíaca, mientras que, en el caso de la dobutamina, es el incremento de la contractilidad miocárdica[3,23,24]. Esto demuestra que el umbral de isquemia con dobutamina es menor que con el ejercicio.

De acuerdo con estudios previos[25], la aparición o empeoramiento de las anomalías segmentarias de la contractilidad en dos territorios simúltaneos durante la EDBT y el empeoramiento de acinesia a discinesia eran significativamente más frecuentes en la ECM. No obstante, de acuerdo con Arnese et al[26], el empeoramiento de la acinesia a discinesia debería ser interpretado como un fenómeno mecánico de hipercontractilidad del miocardio adyacente y no como isquemia.

Este estudio muestra que la frecuencia cardíaca con una frecuencia cardíaca inferior a 94 lat/min a la dosis máxima de dobutamina o después de administrar atropina, el ECG positivo para isquemia y las alteraciones basales de la contractilidad con la aparición de asinergias remotas durante la EDBT, son factores predictivos independientes de la ECM. Cuando 2 o más variables están presentes, la probabilidad de ECM es superior al 90%. Consecuentemente, la coronariografía está particularmente indicada en estos pacientes con riesgo elevado de ECM.

AGRADECIMIENTO

Nuestro agradecimiento al Dr. J. Marrugat por su ayuda en el análisis estadístico, al Dr. C. Permanyer por sus consejos científicos y a la Dra. M. Pulido por la edición de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sawada SG, Segar S, Ryan T, Brown SE, Dohan AM, Williams R et al. Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. Circulation 1991; 83: 1.605-1.614.
2. Marcovitz PA, Armstrong WF. Accuracy of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease. Am J Cardiol 1992; 69: 1.269-1.273.
3. Cohen JL, Ottenweller J, George AK, Duvvuri S. Comparison of dobutamine and exercise echocardiography for detecting coronary artery disease. Am J Cardiol 1993; 72: 1.226-1.231.
4. Marwick T, D'Hondt AM, Baudhuin T, Willemart B, Wijns W, Detry JM et al. Optimal use of dobutamine stress for the detection and evaluation of coronary artery disease: combination with echocardiography or scintigraphy, or both? J Am Coll Cardiol 1993; 22: 159-167.
5. Marwick TH. Stress echocardiography using exercise-stimulating techniques. En: Marwick TH, editor. Stress echocardiography. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994; 61-80.
6. San Román JA, Vilacosta I, Castillo JA, Rollán MJ, Sánchez-Harguindey L. Comparación de la ecocardiografía con administración de dobutamina y la prueba de esfuerzo en la detección de enfermedad coronaria. Rev Esp Cardiol 1994; 47: 221-226.
7. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Homes DR, Chaitman BR et al. Long-term survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study. Study (CASS) registry. Circulation 1994; 90: 2.645-2.657.
8. Cladellas Capdevila M, Bruguera Cortada J, Hernández Herrero J, Villena Segura J, Serrat Serradell R, Sardà Palou R. Efectos secundarios de la ecocardiografía de estrés con dobutamina. Rev Esp Cardiol 1996; 49: 22-28.
9. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 1989; 2: 358-367.
10. Roberts C, Vermont J, Bosson JL. Formulas for threshold computations. Comput Biomed Res 1991; 24: 514-529.
11. Vaqué Rafart J. Aplicación de la regresión logística múltiple. En: Candell Riera J, Ortega Alcalde D, editores. Cardiología Nuclear. Barcelona: Doyma, 1992; 335-351.
12. Berthe D, Pierard LA, Hiernaux M, Trotteur G, Lempereur P, Carlier J et al. Predicting the extent and location of coronary artery disease in acute myocardial infarction by echocardiography during dobutamine infusion. Am J Cardiol 1986; 58: 1.167-1.172.
13. Coma-Canella I, Abascal P. Sensitivity of dobutamine-electrocardiography test to detect multivessel disease after acute myocardial infarction. Eur Heart J 1990; 11: 249-257.
14. Manca G, Bianchi G, Effendy FN, Bolognesi R, Cucchini F, Visioli O. Comparison of five different stress testing methods in the

ECG diagnosis of coronary artery disease. Cardiology 1979; 64: 325-332.
15. McNeill AJ, Fioretti PM, El-Said EM, Salustri A, Forster T, Roelandt JRTC. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. Am J Cardiol 1992; 70: 41-46.
16. Nesto RW, Kowalchuck GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expression of ischaemia. Am J Cardiol 1991; 67: 1.311-1.318.
17. Rude RE, Izquierdo C, Buja LM, Willerson JT. Effects of inotropic and chronotropic stimuli on acute myocardial ischemic injury. Circulation 1982; 65: 1.321-1.328.
18. Cohen JL, Greene TO, Ottenweller J, Binenbaum SZ, Wilchfort SD, Kim CS. Dobutamine digital echocardiography for detecting coronary artery disease. Am J Cardiol 1991; 67: 1.311-1.318.
19. Segar DS, Brown SE, Sawada SG, Ryan T, Feigenbaum H. Dobutamine stress echocardiography: correlation with coronary lesion severity as determined by quantitative angiography. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 1.197-1.202.
20. Tuttle RR, Millis J. Development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. Cir Res 1975; 36: 185-196.
21. Broadley KJ. Review cardiac adrenoreceptors. J Auton Pharmac 1982; 2: 119-145.
22. Vatner SF, McRitchie RJ, Maroko PR, Patrik TA, Braunwald E. Effects of catecholamines, exercise and nitroglycerin on the normal and ischemic myocardium in conscious dogs. J Clin Invest 1974; 54: 563-575.
23. Meyer SL, Curry GC, Donsky MS, Twieg DB, Parker RW, Willerson JT. Influence of dobutamine on hemodynamics and coronary blood flow in patients with and without coronary artery disease. Am J Cardiol 1976; 38: 103-108.
24. Dagianti A, Penco M, Agati L, Sciomer S, Dagianti A, Rosanio S et al. Stress echocardiography: comparison of exercise, dipyridamole and dobutamine in detecting and predicting the extent of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 18-25.
25. Roger VL, Pellika PA, Oh JK, Bailey KR, Tajik J. Identification of multivessel coronary artery disease by exercise echocardiography. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 109-114.
26. Arnese M, Fioretti PM, Cornel JH, Postma-Tjoa J, Reijs AEM, Roelandt RTC. Akinesia becoming dyskinesia during high-dose dobutamine stress echocardiography: a marker of myocardial ischemia or a mechanical phenomenon? Am J Cardiol 1994; 73: 896-899.