

Guías y recomendaciones para el uso de ecocardiografía de contraste

*Foro Latinoamericano de Ecocardiografía de Contraste.
Facultad de Ciencias Médicas. Departamento de
Postgrado. Universidad Nacional de La Plata. Argentina*

Coordinador: Ricardo E Ronderos*!

**Mario Boskis,## Diomedes Corneli,* Gina Cuenca,+ Pedro Gutiérrez Fajardo,++
Wilson Mathias Jr,# Fernando Morcerf,# Manuel Pinto Soazo,^^ Nelson Pizzano,^
Héctor Revilla****

Introducción

El uso de agentes intravenosos, ecorrealzadores o agentes de contraste ultrasónico, en la ecocardiografía, está disponible desde hace varios años, con distintos grados de complejidad y variadas aplicaciones¹⁻⁴. Su uso está bien establecido en el caso de preparados artesanales (PESDA). Sin embargo en la última década, importantísimos avances se han producido en la elaboración de nuevos agentes, de sofisticadas propiedades, así como en la tecnología de ultrasonido, modificando sustancialmente las posibilidades de aplicación de estos agentes.

El vertiginoso avance de estos desarrollos y la constante evolución de la tecnología, sin una adecuada sistematización, han contribuido a una amplia confusión respecto a las posibilidades de aplicación en la clínica cardiológica y a confundir a los usuarios potenciales en el terreno asistencial, lo que hasta el momento ha dificultado una mayor aplicación, particularmente en Latinoamérica.

Esta región, ha contribuido de manera significativa al desarrollo de los citados agentes y tecnologías, pero en particular al análisis y propuesta de aplicaciones clínicas concretas, que si bien aún controvertidas, tienen evidencias científicas de importante peso como para influir en la dinámica de su uso en el terreno de la medicina asistencial. Conciente de esta situación, la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata, Argentina, donde se han desarrollado algunas experiencias en este campo, ha decidido a través de su Departamento de Postgrado, convocar a un foro Latinoamericano de expertos en ecocardiografía de contraste, a los fines de consensuar el estado actual de esta disciplina en cardiología, y elaborar guías y recomendaciones para el uso de la ecocardiografía de contraste en Latinoamérica.

Estas guías y recomendaciones, no pretenden ocupar el espacio de las guías que cada sociedad científica en el ámbito de la América Latina,

¡ Facultad de Ciencias Médicas. Dto. de Postgrado. Universidad Nacional de La Plata.

Buenos Aires, Argentina.

* Federación Argentina de Cardiología.

+ Sociedad Colombiana de Cardiología.

++ Sociedad Mexicana de Cardiología.

Sociedad Brasileña de Cardiología, Depto. de Ecocardiografía.

^ Sociedad Uruguaya de Cardiología.

^^ Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

** Sociedad Peruana de Ecocardiografía.

Correspondencia:

Prof. Dr. Ricardo E Ronderos

Facultad de Ciencias Médicas. Depto. de Postgrado. Universidad Nacional de La Plata. Calle 60 y 120 La Plata 1900 Argentina

Te: 54 221 4891265 magistercardio@netverk.com.ar iclp@netverk.com.ar

Recibido: 16 de marzo de 2006

Aceptado: 15 de mayo de 2007

puedan elaborar, sino contribuir, como el resultado de un consenso de expertos, sin ningún otro interés que la educación general, para la difusión y sistematización de los agentes de contraste ultrasónico en ecocardiografía.

Con sólo estos fines, se convocó a un grupo de expertos en el campo de la aplicación clínica de los agentes de contraste ultrasónico para consensuar y proponer una sistematización del uso de esta modalidad diagnóstica en el campo de la cardiología clínica.

Estado de situación general de la ecocardiografía de contraste en América Latina

Entendiendo la extensión de la América Latina desde México en el norte hasta la Argentina y Chile en el extremo sur del continente americano, son múltiples las realidades económicas, sociales y en políticas de salud. Sin embargo, se evidencian coincidencias claras en la limitada aplicación de la ecocardiografía de contraste hasta los presentes días.

En todos los países representados en este Foro, existen agentes de contraste ultrasónico aprobados para su comercialización y usos clínicos desde hace varios años. A pesar de esta realidad, se observa una coincidencia general en un uso muy limitado, concentrado en su mayor parte, en grupos cardiológicos dedicados a la investigación clínica y la docencia, comúnmente concentrados en grandes ciudades generalmente donde asientan Universidades.

El análisis de las causas de esta situación, puede sintetizarse en los siguientes conceptos:

1. Los agentes de contraste ultrasónico aprobados para el uso clínico no han tenido una presencia sostenida en los mercados de comercialización como para asegurar una provisión fluida y constante (Levovist[®], Optison[®]), o han sido agentes de preparación artesanal no autorizados para el uso masivo, sólo autorizados para desarrollo de investigación (PES-DA).
2. No ha existido programa de educación a la comunidad médica para su correcto uso, ni una sostenida divulgación de sus ventajas y debilidades a aquellos médicos encargados de evaluar su utilidad en el manejo de pacientes cardiológicos.
3. La tecnología de los equipos de ultrasonido ha evolucionado rápidamente con diferentes

software, que a pesar de realizar tareas similares, compiten entre sí con diferentes marcas registradas que contribuyen a la confusión de los potenciales usuarios, respecto a las posibilidades y alcances de cada uno.

4. La difusión de las aplicaciones clínicas se ha realizado mayormente a través de Congresos científicos donde la discusión se ha centrado en general en aspectos del desarrollo de la tecnología y sus aplicaciones, sin mayores esfuerzos en la difusión de una sistemática clara para su aplicación práctica.
5. Los costos de los agentes de contraste no han tenido en cuenta en su comercialización las realidades económicas de los distintos países latinoamericanos, quedando en general desfasados en relación a los costos de los sistemas de salud, en relación de los valores de la ecocardiografía y otras técnicas de diagnóstico que compiten por similares objetivos y aplicaciones.
6. Los costos de la tecnología de ultrasonido para el uso de agentes de contraste han sido siempre elevados, sin una clara definición, sobre el aspecto de la utilidad de “viejas tecnologías” respecto a las de nuevo desarrollo, con la constante sensación de que la aparición de nuevos desarrollos invalida la tecnología precedente.
7. No se ha estimulado la formación de los potenciales usuarios en áreas de imprescindible importancia como la comprensión mínima de aspectos físicos de los agentes de contraste, de las características de los instrumentos que influyen el comportamiento y visualización de éstos y el “software” dedicado a su detección. (Esta realidad contrasta con la etapa de desarrollo, de por ejemplo, el Doppler pulsado, continuo y color, que fue acompañada de una capacitación técnica y física elemental a los prestadores médicos que usan estos sistemas).

Equipamiento

La disponibilidad de equipamiento adecuado al uso de ecorrealzadores en Latinoamérica no es homogénea.

Conviven países donde existe una moderada dispersión de tecnologías adecuadas para la ecocardiografía de contraste con diferentes grados de antigüedad (Brasil, Argentina), con otros donde en los últimos años se ha producido una rápida actualización de la tecnología aunque me-

dianamente concentrada en las grandes ciudades (Chile, México, Colombia) y otros con baja capacidad tecnológica y alta concentración de los equipos en la capital (Uruguay y Perú), aunque con actual disponibilidad de acceder a tecnologías útiles si bien con cierto grado de antigüedad.

Costos de los agentes de contraste y su relación con los costos de la ecocardiografía y otras técnicas de diagnóstico

La distribución de los valores reembolsados por los sistemas de seguridad social y los seguros de salud a lo largo de la región es muy amplia. Coexisten no sólo valores de diferente magnitud, sino relaciones diversas en los distintos países entre las prácticas de diagnóstico no invasivo en cardiología.

Sin embargo, puede sintetizarse la situación, en una relación aproximada de 50% del valor de los estudios de ecocardiografía de stress, respecto a los estudios de Medicina Nuclear (SPECT), y algo menos del 35% para la ecocardiografía Doppler transtorácica.

Los agentes de contraste ultrasónico, si bien no tienen un precio absolutamente uniforme en toda América Latina, pueden compararse con los costos de productos similares, tales como los radioisótopos para estudios de cardiología nuclear, y en esta comparación surge que los valores por dosis son similares con ligeras variaciones en los diferentes países. De manera que adicionando estos valores a los de la ecocardiografía, surge con claridad, que los agentes de contraste ocuparían una proporción mucho mayor en la estructura de costo de la ecocardiografía de contraste, que la que ocupan los isótopos respecto al costo total de las prácticas de Medicina Nuclear, por ejemplo.

Esta realidad es sin duda INCONVENIENTE para fomentar su uso amplio. Además probablemente dificulte el reconocimiento para reembolso en los diferentes sistemas de salud.

Relación de distribución de equipamiento en comparación con otras técnicas de diagnóstico no invasivo de similar incumbencia

Coincidentemente en todos los países de Latinoamérica participantes, la distribución actual de equipos de ultrasonido con capacidad para realizar estudios con ecorrealzadores es y poten-

cialmente puede ser mucho más amplia que la de otros equipos utilizados actualmente en diagnóstico cardiológico por imágenes (Medicina Nuclear, Resonancia Magnética Nuclear).

Ventajas comparativas con otras modalidades de diagnóstico en cardiología

1. Disponibilidad de equipos de ultrasonido en mayor cantidad que las técnicas de Tomografía Computada o Medicina Nuclear, y con mayor potencial para crecer y ampliar la base de distribución de equipamiento.
2. Costos de equipos de ultrasonido reacondicionados, con tecnología adecuada aunque no en el tope de la tecnología, más accesibles que los de otras técnicas de diagnóstico alternativas.
3. Potencial costo menor de los estudios con agentes de contraste que los de las técnicas de diagnóstico alternativas.
4. Corta duración del estudio y mejor prestación en relación al tiempo de estudio que otras modalidades.
5. Disminución de las limitaciones de la ecocardiografía en grupos especiales de pacientes de creciente prevalencia y riesgo en cardiología (obesos por ejemplo).
6. Amplia aceptación de la ecocardiografía en el terreno clínico.
7. La cuantificación de la función ventricular, es una necesidad creciente en toda la región, de su precisión, dependen indicaciones de alto costo en salud (resincronizadores, desfibriladores implantables, etc). El uso de contraste aumenta la eficiencia de la Ecocardiografía en cuantificación de la función ventricular izquierda.
8. La dotación de equipos de tecnologías alternativas para esta cuantificación (RMN, TC multicorte, SPECT gatillado) es pequeña en general en Latinoamérica y su distribución heterogénea con concentración en ciudades principales con Universidades, en especial.
9. La movilidad de los equipos de ultrasonido con su capacidad operativa en salas de emergencia, cuidados intensivos, quirófanos, etc., constituye una ventaja comparativa de la ecocardiografía respecto a otras tecnologías alternativas.
10. La reducción de estudios falsos positivos y falsos negativos que podría aportar el contraste, implica un impacto muy significativo para los presupuestos de salud de la región,

ante la necesidad de prácticas de alto costo indicadas como derivación de sus resultados (cardiodesfibriladores implantables, Transplante cardíaco, "Stents" coronarios con drogas, terapias de resincronización, etc.).

11. Entrenamiento y curva de aprendizaje rápida en prestadores con nivel de entrenamiento 2 y mayores según la recomendación de la Sociedad Americana de Ecocardiografía.

Recomendaciones para la implementación de estudios de ecocardiografía de contraste en Latinoamérica

Referidas a los agentes de contraste ultrasónico

1. Los costos de los agentes de contraste deberían fijarse de acuerdo a las estructuras de costos y reembolsos de salud en cada país.
2. Las expectativas de ventas deberían fijarse en relación con el grado de desarrollo de la técnica y educación referida a ella en cada país, teniendo en cuenta la curva de educación y aprendizaje así como la adecuación del equipamiento de ultrasonido en cada región.
3. La disponibilidad en el mercado debe ser amplia y sostenida, con el objeto de no desalentar el desarrollo y la capacitación de los usuarios.
4. Se deberá acompañar a las Sociedades Científicas en las gestiones para la aceptación de los agentes de contraste y su reembolso por parte de los financiadores de salud.
5. Se deberían asesorar y asistir a las Sociedades Científicas en el estudio de costos que avale la mejoría en costo efectividad y costo eficiencia de la aplicación de ecocardiografía de contraste.
6. Se deberían implementar planes de educación para la capacitación de los efectores de estudios de ecocardiografía de contraste, y la capacitación del cuerpo médico en general para difundir la utilidad del uso de estas aplicaciones.

Referidas a la industria de equipamiento en ultrasonido

1. Debería realizarse la capacitación, no sólo técnica, sino en ampliación de conceptos físicos del ultrasonido y de los agentes de contraste, para los clientes usuarios de equipos con capacidad de realizar estudios de contraste ultrasónico.

2. Deberían realizarse presentaciones claras de los niveles de tecnología y software de los equipos nuevos y reacondicionados para precisar la capacidad operativa de los mismos en relación con las aplicaciones clínicas de la ecocardiografía de contraste.
3. Debería estimularse la cooperación en educación de la comunidad médica de las compañías de tecnología y productoras de agentes de contraste con las distintas instituciones interesadas en la educación en cada país.

Referidas a las instituciones interesadas en la educación y desarrollo de la Cardiología

1. Debería estimularse la interacción con la industria farmacéutica, la industria de tecnología y los financiadores de salud a fin de consensuar indicaciones, nivel de entrenamiento necesario, costos de los estudios y educación de los prestadores y solicitantes de los estudios de ecocardiografía de contraste.

Recomendaciones para la organización e implementación de un laboratorio de ecocardiografía para la realización de estudios de ecocardiografía de contraste

Estrategia institucional

1. Comunicación y coincidencia con el grupo de trabajo asistencial. Autorización y complementación con el servicio o grupo de cardiología, incluyendo autoridades y colegas que realizan otras técnicas y utilizan los diagnósticos por ecocardiografía.
2. Consensuar con los responsables de administración y compras de cada institución, la provisión de elementos necesarios y vías de reembolso y facturación administrativa.
3. Realizar la difusión de la guías para el correcto uso de la ecocardiografía de contraste en la comunidad médica relacionada con la Institución.
4. Contribuir con la educación de la comunidad médica (conferencias, ateneos clínicos, educación a médicos en formación).
5. Definir en el conjunto del grupo de cardiología de la institución el rol adjudicado a los diferentes usos de contraste.
6. Consensuar la estrategia de indicación para evitar estudios redundantes o repetición de estudios que incrementen los costos en las estrategias de diagnóstico.

Estrategia operativa en el laboratorio de ecocardiografía

1. Necesidad de contar con un ASISTENTE (puede ser una auxiliar de enfermería, técnica en cardiología, técnica en ultrasonido, enfermera profesional) de acuerdo a las características y modalidades de cada país y cada institución.
2. El ASISTENTE debe tener capacidad para la obtención de vías venosas periféricas, manipular y controlar el agente de contraste, estar capacitado para la manipulación e inyección de los agentes de contraste y conocer los aspectos administrativos para garantizar su amplia disponibilidad, su almacenamiento y facturación administrativa.
3. Debe estar capacitado para realizar procedimientos de Resucitación cardiopulmonar básica.
4. Contar con acceso a un REFRIGERADOR para el almacenamiento del agente de contraste si éste lo requiriera.
5. Disponer de rápido y continuo acceso a:
 - 5.1 Jeringas de inyección (10 y 20 cc)
 - 5.2 Vías de acceso venoso de tamaño 18 a 22
 - 5.3 Conectores o tubos intermediarios de 10 a 15 cm de longitud con calibres similares a las vías de acceso venosas
 - 5.4 Llaves de 3 vías
 - 5.5 Bombas de infusión continua de jeringa (opcional)
 - 5.6 Equipos de resucitación y oxígeno (opcional para los casos en que se realizan estudios de estrés)
6. Conocer las posibilidades del equipamiento en ultrasonido del que se dispone. *NO ES IMPRESCINDIBLE CONTAR CON LA ÚLTIMA TECNOLOGÍA PARA UTILIZAR CONTRASTE. PUEDEN REALIZARSE ESTUDIOS DE CONTRASTE, DE DISTINTA COMPLEJIDAD (REALCE DOPPLER, DETECCIÓN DE BORDES ENDOCÁRDICOS EN REPOSO Y ESTRÉS Y HASTA ANÁLISIS DE LA OPACIFICACIÓN MIOCÁRDICA), CON DIFERENTES NIVELES DE TECNOLOGÍA.*
 - 6.1 Colocar los “presets” (programación pre-determinada) particulares del laboratorio de acuerdo a las aplicaciones que se deseen practicar y a los agentes de contraste de los que se dispone.

Ajustar al menos 3 tipos de “presets”

 - a) Realce Doppler y detección de bordes endocárdicos (armónica de tejidos con

Índice Mecánico (IM) medio)

- b) Imágenes gatilladas con alto IM (con armónicas o ultra armónicas) (si está disponible)
- c) Imágenes de motilidad y perfusión en tiempo real con bajo IM (si está disponible)

- 6.2 Ampliar el conocimiento y nivel de entrenamiento en el uso de los “presets” y protocolos de contraste a todos los integrantes del laboratorio.

Recomendaciones para el uso de agentes de contraste ultrasónico

A los fines de clarificar el mensaje práctico al que apuntan estas guías y recomendaciones, es necesario utilizar un vocabulario universalmente entendido respecto a los niveles de evidencia científica con que se cuenta para evaluar las indicaciones de esta práctica en diferentes situaciones clínicas de uso corriente.

La evidencia científica se considera de Nivel A, cuando proviene de trabajos multicéntricos, prospectivos, randomizados con diseños elaborados para probar las hipótesis planteadas. El Nivel B, corresponde a trabajos multicéntricos, prospectivos, que no son randomizados de manera sistemática o cuando provienen de centros únicos, donde la hipótesis se valida a través de estos resultados. El Nivel C, cuando las aseveraciones provienen únicamente de trabajos individuales, observacionales o retrospectivos, así como de consensos de expertos tales como este foro.

En relación con estos Niveles de Evidencia, las recomendaciones de uso se graduarán de acuerdo a: Indicación I, cuando el uso es indiscutible, de primera elección en el escenario determinado. Puede corresponder a 3 subniveles (a, b, o c) dependiendo de las alternativas con otras opciones o la fuerza de la evidencia (A, B o C). Indicación II, cuando su uso es recomendado en forma segura, aunque basado en Niveles de Evidencia menores a A. Los subniveles a, b o c, dependen asimismo de las alternativas aplicables o la fuerza de la evidencia relacionada disponible. Finalmente la Indicación III, significa una indicación relativa, dependiente sólo de la decisión profesional personal, en la circunstancia especial dada, sin recomendación firme por falta de evidencia.

Recomendaciones para el uso de contraste en realce de señales Doppler

El uso de agentes de contraste ultrasónico para mejorar la detección de señales Doppler es una indicación que ha disminuido en los últimos años. Sin embargo, persisten situaciones especiales relacionadas con el nivel de equipamiento y tecnología disponible.

Realce de señales espectrales y Doppler color

1. Está indicado el uso de contraste en la detección de señal en Estenosis Aórticas donde el envoltorio de la señal espectral del Doppler continuo no está completa o la velocidad máxima obtenida no coincide con las características anatómicas de la válvula aórtica o la sospecha clínica de severidad.

INDICACIÓN IIa Nivel de evidencia B

2. Está indicado el uso de agentes de contraste para mejorar la detección del flujo de las venas pulmonares, de no obtener esta información con el nivel de tecnología con la que se cuenta.

INDICACIÓN IIb Nivel de evidencia B

3. La indicación de uso de contraste para la mejoría de la señal Doppler en insuficiencia tricuspídea en particular en pacientes con EPOC, es controvertida ya que puede realizarse con la inyección de solución salina agitada.

INDICACIÓN III Nivel de evidencia B

4. Está indicado en Doppler carotídeo cuando la presencia de calcio no permite obtener señal Doppler espectral, en presencia de lesiones estenóticas evidentes.

INDICACIÓN IIa Nivel de evidencia B

5. Indicación de uso de agentes de contraste para realce de la señal de Doppler color en insuficiencia mitral, en aurículas izquierdas de gran tamaño, o ante un jet de regurgitación de difícil visualización.

INDICACIÓN IIb Nivel de evidencia B

6. La indicación de agentes de contraste ultrasónico para la detección de cortocircuitos intracardíacos (fistulas coronarias, CIV, CIA, etc.) es controvertida. Para la detección de cortocircuitos entre cámaras de baja presión, puede realizarse con la inyección de solución salina agitada. El uso en otros tipos cortocircuitos no reúne evidencia suficiente y existen potenciales riesgos embólicos.

INDICACIÓN IIc Nivel de evidencia C
TODAS ESTAS INDICACIONES SON INDEPENDIENTES DEL USO DE ARMÓNICAS.

Recomendaciones para el uso de contraste en la detección de bordes endocárdicos del ventrículo izquierdo en reposo y en estudios de ecocardiografía de estrés

El uso de agentes de contraste ultrasónico para obtener una mejor definición de los bordes del endocardio del ventrículo izquierdo, puede hacerse tanto en ecocardiogramas con frecuencias fundamentales y/o con armónicas. Es fuertemente recomendado el uso de éstos con frecuencias armónicas e índices mecánicos medios (0.2 a 0.6). Se sugiere usar los más bajos con tecnologías de tiempo real (Modulación de amplitud, Inversión de pulsos con Doppler de amplitud y armónicas o armónicas con imágenes coherentes) y los más elevados del rango con armónicas de “tejidos”.^{1,2,4,5}

Otros aspectos técnicos

1. Con frecuencias fundamentales es imprescindible disminuir la potencia del equipo en 20 a 30%.
2. Con frecuencias armónicas de tejidos o sistemas de sustracción automática de frecuencias fundamentales (inversión de pulsos, modulación de amplitud, etc.) se recomienda: aumento de la COMPRESIÓN o disminución del RANGO DINÁMICO, IM 0.4- 0.6 para las primeras y 0.2-0.3 para las segundas.
3. La inyección del agente de contraste puede realizarse en bolo o por infusión continua. Para el Levovist®, el bolo debe ser lento, con una duración de al menos 1 minuto. En el caso de inyectar en bolo, debe esperarse hasta que la opacificación de la cavidad del ventrículo izquierdo sea homogénea y no se observe atenuación, sino por detrás de la parte media de la aurícula izquierda. En el caso de infusión continua con o sin bomba, debe ajustarse el ritmo de infusión hasta obtener la imagen de contraste descripta más arriba.
4. El FOCO debe colocarse a la altura de la válvula mitral.
5. El IM debe ser el más bajo que asegure visualización homogénea de la cavidad del ventrículo izquierdo sin destrucción apical del contraste.
6. En el caso de usar tecnología de imágenes en

tiempo real con inversión de pulsos o modulación de amplitud reducir la densidad de líneas o disminuir el ángulo de visualización, para incrementar el frame rate al nivel más alto posible.

Indicaciones para estudios de reposo

Existen evidencias de mejoría de la visualización de los bordes endocárdicos del ventrículo izquierdo con el uso de agentes de contraste. Su uso disminuye la variabilidad interobservador en el análisis de la motilidad parietal, mejora la eficiencia y disminuye el número de pruebas no diagnósticas.⁶⁻⁸

1. Incapacidad de visualización de 4 o más segmentos del ventrículo izquierdo

INDICACIÓN IIa Nivel de evidencia B

2. Incapacidad de visualización de 4 o más segmentos del ventrículo izquierdo en pacientes con necesidad de una evaluación precisa de la función ventricular.

INDICACIÓN IIa Nivel de evidencia B

3. Análisis de la motilidad parietal en pacientes con dolor torácico agudo, en especial en pacientes sin supradesnivel del segmento ST y troponina negativa. Aumenta la precisión diagnóstica y mejora el pronóstico.⁹⁻¹²

INDICACIÓN IIa Nivel de evidencia B

4. Sospecha de masas o trombos en la cavidad del ventrículo izquierdo.

INDICACIÓN IIa Nivel de evidencia B

5. Identificación de masas o tumores del ventrículo izquierdo, con el análisis de la vascularización de los mismos.

INDICACIÓN II b Nivel de evidencia B-C

6. Complicaciones del infarto agudo de miocardio (seudoaneurisma, CIV).

INDICACIÓN IIb Nivel de evidencia C

7. Diagnóstico de hipertrofia apical (miocardiopatía hipertrófica).

INDICACIÓN IIb Nivel de evidencia C

8. Identificación de falsa y verdadera luz y puertas de entrada en estudios transesofágicos con síndromes aórticos agudos.

INDICACIÓN IIc Nivel de evidencia C

9. Se recomienda el uso de agentes de contraste para la mejoría de la aplicación de “software” de detección automática de bordes (“Automatic Quantitation”, “Color kinesis”).

INDICACIÓN IIb Nivel de evidencia C

10. No existen evidencias suficientes aún para la recomendación del uso de agentes de con-

traste para realzar bordes en ecocardiografía tridimensional.

INDICACIÓN III No existe evidencia

Indicaciones para estudios de estrés

Existen evidencias en estudios multicéntricos que el uso de agentes de contraste en la evaluación de la motilidad parietal disminuye la variabilidad interobservador,⁶⁻⁸ aunque no reemplaza la experiencia del operador⁶ y aumenta el número de segmentos evaluables. *POR ESTA RAZÓN EL USO DE AGENTES DE CONTRASTE EN ECOCARDIOGRAFÍA DE ESTRÉS DEBE SER REALIZADO POR OPERADORES CON ENTRENAMIENTO EN ESTA MODALIDAD DE LA ECOCARDIOGRAFÍA.*

1. Utilizar cuando no se visualizan correctamente 4 o más segmentos del ventrículo izquierdo en reposo.
2. Está indicado de igual manera cualquiera sea la modalidad de estrés utilizada.
3. Su uso debe ser SIEMPRE en reposo y al máximo estrés. No debe usarse sólo en reposo o sólo en el estrés máximo. Puede considerarse de manera optativa la infusión continua del ecorrealizador durante todo el estudio de estrés si el paciente así lo requiere.

INDICACIÓN I Nivel de evidencia A

Aspectos técnicos relacionados con el uso de agentes de contraste en ecocardiografía de estrés

1. La inyección del agente de contraste puede realizarse en bolos repetidos, en las distintas etapas del protocolo de estrés.
2. El uso de bolos (generalmente diluidos de acuerdo al agente de contraste) disminuye la cantidad de contraste utilizado en relación con la infusión continua.
3. Por razones prácticas se desaconseja el uso de infusión continua en protocolos de ejercicio, sobre todo en bicicleta erecta o cinta deslizante.
4. Se recomienda el uso de un bolo seguido de un lavado rápido de la vía con solución salina 10 cc, 1 ó 2 minutos antes de finalizar cada etapa del protocolo de estrés.
5. El momento adecuado para la evaluación de la motilidad parietal es cuando se ha estabilizado la presencia y densidad del contraste hasta la mitad de la aurícula izquierda.

6. Los controles deben programarse de la misma forma enunciada para los estudios de reposo.
7. Las imágenes de mayor rendimiento para el uso de contraste en ecocardiografía de estrés son las apicales de 2, 3 y 4 cámaras.
8. En los protocolos con dobutamina se recomienda que los bolos de contraste y los lavados con solución salina sean LENTOS. Se recomienda el uso de 2 llaves de 3 vías con una vía separada para la infusión de dobutamina.

Recomendaciones para el uso de contraste en el estudio de la perfusión del ventrículo izquierdo a través de la opacificación miocárdica

Existen múltiples evidencias de la posibilidad de lograr opacificación del miocardio ventricular, en particular del ventrículo izquierdo utilizando diversos agentes de contraste ultrasónico.

La evolución de la tecnología en los equipos de ultrasonido ofrece diferentes “software” para la realización de estos estudios, pero la aparición de nuevos desarrollos no invalida la utilidad de los anteriores. Es así que recomendamos considerar a todos aquellos “software” que probadamente logran estos objetivos, como aptos para la realización de estudios de perfusión miocárdica a través del análisis de la opacificación de las paredes del ventrículo izquierdo.

Debe tenerse en cuenta que en todos los casos es IMPRESCINDIBLE EL USO DE ARMÓNICAS. Pueden en sentido práctico clasificarse estos diferentes “software” dependiendo del uso de energía ultrasónica baja o alta. De esto se desprende que podrían clasificarse como:

a. Estudios con alto Índice Mecánico (> 0.6 hasta 1.4)

Estos sistemas se utilizan con imágenes intermitentes o gatilladas. Se recomienda el uso de gatillado a fin de sístole, ubicando el disparo en la rama descendente de la onda T del ECG. Su utilización no permite la valoración simultánea de motilidad parietal y perfusión miocárdica, siendo productores de significativas señales de Armónicas de tejidos.

La utilización de frecuencias armónicas altas (ultraarmónicas) minimiza la producción de armónicas de tejidos, por lo que se recomienda su uso de ser posible en esta modalidad de estudios.

Con el uso de agentes de contraste ultrasónico de 1ª generación (Levovist®), esta modalidad es la recomendada.

b. Estudios con Índices Mecánicos Intermedios (0.3 a 0.6)

Este tipo de estudio debe utilizarse para optimizar la detección de bordes endocárdicos del ventrículo izquierdo, como se ha precisado precedentemente.

En estudios con agentes ultrasónicos de 2ª ó 3ª generación, pueden realizarse estudios gatillados o intermitentes con estos niveles de energía, que tienen como virtud disminuir la producción de señales armónicas de tejidos.

c. Estudios con bajo Índice mecánico (< 0.3)

Este tipo de estudios, que permite analizar la perfusión miocárdica en tiempo real, debe realizarse con equipos que cuenten con sistemas automáticos de supresión de señales fundamentales (modulación de amplitud, inversión de pulsos o imágenes coherentes).

La aplicación es óptima con el uso de sistemas basados en armónicas de Doppler de amplitud (“Power Doppler Harmonics”) dada la mayor sensibilidad de estas técnicas respecto a los sistemas basados en armónicas de ecos reflejados.

Su máxima virtud es la posibilidad de estudiar en forma simultánea y en tiempo real la motilidad y la perfusión de las paredes del ventrículo izquierdo y de minimizar al máximo la producción de señales acústicas provenientes de los tejidos, por lo que su utilización permitiría asumir que las señales acústicas obtenidas son sólo provenientes de los agentes de contraste ultrasónico.

Su debilidad consiste en un posible “frame rate” (cuadros por segundo) bajo que disminuye la calidad del análisis de la motilidad parietal, lo que se puede y se debe evitar con UN ADECUADO AJUSTE DEL SISTEMA.⁵

Si bien estos estudios no han sido autorizados aún como indicación precisa para la realización de estudios de contraste en reposo o durante estrés, esta modalidad de imágenes tiene la ventaja de que su análisis puede hacerse simultáneamente con la indicación del agente de contraste para la optimización de la detección de bordes endocárdicos, existiendo muy abundante evidencia de NIVEL B para sustentar el valor clínico diagnóstico de su aplicación.

Aspectos técnicos

1. Estudios con alto índice mecánico

- 1a. Las imágenes gatilladas con intensidad de IM de acuerdo al agente de contraste utili-

- zados, se utilizarán con armónicas o ultraarmónicas de acuerdo a las características y posibilidades del equipamiento disponible.
- 1b. El gatillado se programará al final de la onda T del ECG, con una ritmicidad de 1 vez cada 1 (1/1), 3 (1/3) ó 5 (1/5) sístoles. Se consensua que excepcionalmente se obtendrán beneficios mayores con incremento de los intervalos de gatillado por encima de 1/5.
 - 1c. Se recomienda realizar análisis de la motilidad parietal en cada etapa del estudio antes de proceder al gatillado o modo de imágenes intermitentes. Así mismo, es recomendable capturar las imágenes de motilidad en tiempo real realizadas con la modalidad de armónica de tejidos, en un formato de 4 imágenes para poder relacionar las imágenes de motilidad con las de perfusión miocárdica.
 - 1d. La GANANCIA del equipo se ubicará en un punto adecuado para la óptima visualización de las imágenes apicales de 2, 3 y 4 cámaras, y no se modificará durante la duración del estudio.
 - 1e. Los controles de TGC ("Time Gain Compensation" o Compensación de ganancia según tiempo) serán optimizados y no modificados durante la duración del estudio.
 - 1f. El FOCO será ubicado a nivel de la válvula mitral ampliando la profundidad del campo para que el ventrículo izquierdo ocupe toda la pantalla, pasando el Azimut del haz de ultrasonido por el eje mayor del ventrículo izquierdo
 - 1g. El RANGO DINÁMICO será el mayor posible en cada equipo.
 - 1h. Se recomienda mantener estable la posición del transductor recurriendo a imágenes de tiempo real para la recolocación del mismo, de perderse transitoriamente la vista obtenida SIN MODIFICAR LOS CONTROLES ANTES PRECISADOS.
 - 1i. La "PREPARACIÓN" de las imágenes debe ser óptima antes de proceder a la inyección de contraste, y NO MODIFICARSE DURANTE EL ESTUDIO.
2. Estudios con bajos índices mecánicos
 - 2.a Las recomendaciones respecto a la ubicación de los controles de ganancia general, TGC y FOCO son similares a 1.
 - 2b. El RANGO DINÁMICO debe ser BAJO, con compresión alta o intermedia.
 - 2c. El "Frame Rate" debe ELEVARSE al máximo posible (en general aunque dependiendo de los equipos) a través de la selección de la menor densidad de líneas posible. Se recomienda obtener un Frame Rate > 20 Hz para la realización de estudios en tiempo real.
 - 2d. El IM debe ajustarse a las características de cada paciente. Se debe "PREPARAR" la imagen comenzando con un Índice Mecánico < 0.3, reduciendo el mismo a través de la disminución de la POTENCIA del equipo hasta el más alto posible EN EL QUE NO SE OBSERVEN SEÑALES DE TEJIDO DE LAS PAREDES DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO.
 - 2e. El IM NO DEBE MODIFICARSE DURANTE TODA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO.
 - 2f. De utilizarse la modalidad combinada de imágenes en tiempo real y gatillado con bajo IM ("TRI" o Imágenes gatilladas con bajo IM, por ejemplo), debe utilizarse el MISMO IM para tiempo real y gatillado.
 - 2g. En la modalidad destrucción/reperfusion, los "FLASH" de alto IM se programan en forma independiente.

Formas de administración de los agentes de contraste ultrasónico

La administración en bolo rápido o lento, o la infusión continua puede ser indistinta si no se realiza CUANTIFICACIÓN de la velocidad de flujo coronario. La forma de administración se precisará de ser necesario en cada modalidad de estudio de la perfusión miocárdica.

La administración se realizará a través de las vías venosas explicadas anteriormente para estudios de optimización de la detección de bordes endocárdicos.

La infusión continua, puede realizarse manualmente por gravedad, o lo recomendado en estudios con CUANTIFICACIÓN es el uso de bombas de infusión con jeringa.

Estudio de la perfusión miocárdica en reposo

Estudios de perfusión miocárdica en reposo en la sala de emergencia/admisión o unidades de dolor torácico

Existen evidencias de nivel B en el uso de los agentes de contraste ultrasónico en reposo, en pacientes con dolor torácico de origen indeter-

minado, sin elevación del segmento ST en el electrocardiograma.

1. La opacificación de la cavidad del ventrículo izquierdo para la detección de bordes endocárdicos en este grupo de pacientes, mejora la eficiencia diagnóstica, disminuye el número de exámenes no diagnósticos y mejora la variabilidad interobservador, en la evaluación de la MOTILIDAD PARIETAL.⁶⁻¹⁰

Así mismo, existe evidencia de aumento del valor pronóstico para la ocurrencia de eventos a largo plazo.⁹⁻¹¹

Disminuye el tiempo de internación y contribuye a la decisión de estudios angiográficos.^{9,10}

INDICACIÓN IIa Nivel de evidencia B

2. En pacientes con síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST o infarto agudo del miocardio (IAM), existe evidencia de alto valor predictivo negativo para la recuperación funcional de los segmentos de la pared del ventrículo izquierdo afectado, en estudios de reposo realizados desde las primeras 24 horas hasta el 5º día de la ocurrencia del IAM.^{11,12}

INDICACIÓN IIa Nivel de evidencia B

3. El uso de estudios de estrés farmacológico, dentro de la 1er semana post IAM parece indicar que aumenta el valor predictivo positivo de la recuperación funcional de los segmentos afectados por el IAM.^{11,12}

INDICACIÓN IIb Nivel de evidencia C

Estudio de la perfusión miocárdica con ecocardiografía de estrés

Los estudios de perfusión miocárdica con ecocardiografía de contraste pueden realizarse con cualquiera de las modalidades de estrés físico o farmacológico.

Se recomienda utilizar la modalidad en la que el equipo de operadores se halle más entrenado, ya que el entrenamiento previo en ecocardiografía de estrés es IMPRESCINDIBLE, para la realización de estudios de perfusión miocárdica con ecocardiografía de contraste.

Puede considerarse que el nivel de entrenamiento exigible para la realización de estos estudios, corresponde al NIVEL 2 de las Guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía, más acreditación de experiencia en ecocardiografía de estrés. A esto deberá añadirse una experiencia guiada en al menos 50 estudios con el uso de

agentes de contraste ultrasónico para la evaluación de la perfusión miocárdica.

Se consensua que para el estudio de la perfusión resultan recomendables los exámenes con el uso de VASODILADORES.¹³⁻²³

Modalidades de estrés para el estudio de la perfusión miocárdica del ventrículo izquierdo

1. Vasodilatadores

1a. Adenosina

1a. 1 ADENOSINA EN BOLO

El protocolo de estudio de la perfusión miocárdica con ecocardiografía de contraste con el uso de la inyección en bolo de adenosina, ha sido validado para la modalidad de imágenes armónicas gatilladas, con armónicas, con IM medios o altos.^{14,15}

Su racionalidad se basa en evidenciar visualmente la reserva coronaria a través del incremento del brillo (video intensidad) de las paredes del ventrículo izquierdo luego de la inyección de altas dosis de adenosina.

Su efecto es fugaz, 20 a 25 seg., y puede realizarse la comparación casi inmediata de los cambios visuales de brillo de las paredes antes y después de la inyección del vasodilatador en cada una de las vistas ecocardiográficas utilizadas. Existen evidencias en un solo centro pero con un número muy grande de pacientes y adecuados resultados en comparación con SPECT y angiografía cuantitativa.^{16,17} Nivel de evidencia B.

Los aspectos técnicos aplicables son los descriptos para la modalidad de alto IM.

No deben realizarse en pacientes con asma bronquial o intolerancia conocida a la adenosina, ni en pacientes con Bloqueo AV de 2 grado o mayor o bradicardias sintomáticas.

Etapas

- a. "Preparar la imagen" utilizando vistas apicales de 2, 3 y/o 4 cámaras. Inyectar el contraste con infusión manual; la velocidad de infusión se regula para obtener una opacificación homogénea de la cavidad ventricular izquierda hasta el nivel de la válvula mitral en vistas apicales. Logrado esto, tal como se describió anteriormente, se comienza con un IM máximo y se lo va reduciendo hasta aproximadamente el 70% de ese valor con valores fijos de ganancia general, "TGC" y foco, con el objetivo de lograr homogeneidad del brillo de las paredes.

- b.** Lograda una imagen homogénea, se inyecta adenosina en bolo, comenzando, con 1 (una) ampola de 6 mg, de obtenerse incremento de brillo visible en las paredes del ventrículo izquierdo se procede a realizar la misma secuencia en imagen de 2 cámaras. De no obtenerse claro incremento de brillo se duplica la dosis de adenosina a 2 ampulas (12 mg) repitiendo la misma secuencia o se vuelve a incrementar a 3 ampulas (18 mg) hasta obtener incremento del brillo, con lo que se realiza la evaluación visual de los distintos territorios coronarios según las Guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía.
- c.** En cada vista se obtienen imágenes gatilladas con el IM programado a fin de sístole con ritmicidad de 1/1.

Complicaciones

Los pacientes refieren sensación súbita y de corta duración de desasosiego, agitación y palpitaciones, por efecto de taquicardia y rubor facial intenso.

Suelen producirse bradicardias extremas y muy fugaces o bloqueos aurículo-ventriculares completos que revierten casi instantáneamente.

Criterios de normalidad/anormalidad

1. Se considera NORMAL: Incremento del brillo en todos los territorios del ventrículo izquierdo.

 - 1a. La ausencia de brillo en reposo con homogéneo aumento luego de la inyección de adenosina permite reconocer atenuaciones más frecuentes en los segmentos basales de la cara lateral y menos frecuentemente del septum interventricular o la cara anterior en 2 cámaras.
2. Se considera ANORMAL: Falta de incremento o disminución del brillo de alguno de los territorios del VI.

 - 2a. La ausencia de brillo en reposo que no se modifica con la inyección de adenosina se considera un defecto fijo de perfusión.
 - 2b. La ausencia de brillo sólo tras la inyección de adenosina se considera un defecto de perfusión inducido por el vasodilatador y correlaciona en forma precisa con lesiones coronarias > 75%.

1a. 2 Adenosina en infusión continua

Existen evidencias de la utilidad del uso de adenosina en infusión continua para detectar defec-

tos de perfusión en el miocardio del ventrículo izquierdo. Nivel de evidencia B.

El protocolo de estrés con adenosina en infusión puede realizarse con modalidad de gatillado de imágenes intermitentes con alto o medio IM, así como con modalidades de Tiempo real con bajo IM.

Las etapas, aspectos técnicos y consideraciones para la realización de este protocolo son similares a las que se describirán para el uso de dipiridamol.

1b. Dipiridamol

Existen evidencias múltiples de la utilidad del dipiridamol para el estudio de la perfusión miocárdica y del alto valor agregado de las imágenes de perfusión sobre la información obtenida con el análisis de la motilidad parietal en estudios de dipiridamol, tanto en comparación con estudios de perfusión miocárdica con SPECT con Talio 201 o Tc sesta MIBI, como con angiografía cuantitativa. Estos estudios son multicéntricos y varios son prospectivos, con distintos agentes de contraste y dosis variables de 0.56 mg/kg de peso y 0.84 mg/kg de peso con dosis máxima de 60 mg.¹⁵⁻²²

Así mismo, existen evidencias del valor de estos estudios con o sin cuantificación de la velocidad de flujo coronario o con la aplicación de la valoración de la reserva coronaria en la microcirculación coronaria.

Están en marcha estudios multicéntricos randomizados con lectores ciegos utilizando esta modalidad con diferentes agentes de contraste. Nivel de evidencia A-B.

1b.1 Protocolo dipiridamol

El uso de dipiridamol puede realizarse en dosis de 0.56 mg/kg o 0.84 mg/kg, dependiendo de la dosis autorizada por las autoridades regulatorias de cada país. El uso de las dosis máximas tiene como ventaja una prolongación del efecto vasodilatador que alcanza a 6 o más minutos sin incrementar la potencia del efecto vasodilatador. Esta prolongación del efecto facilita la realización de los protocolos especialmente en la curva de aprendizaje inicial.

1b.1.a Alto o medio IM. imágenes gatilladas intermitentes.

Etapas

- a. Pueden utilizarse diferentes “software” de señales armónicas, siendo altamente recomendables las ultraarmónicas o sistemas simila-

res que minimicen la producción y/o detección de armónicas de tejidos.

Deben utilizarse imágenes gatilladas a fin de sístole de acuerdo a lo explicado precedentemente, y se recomienda utilizar imágenes gatilladas con una ritmicidad de 1/1, 1/3 y 1/5.¹⁶

Deben obtenerse imágenes apicales de 2 y 4 cámaras siendo recomendable utilizar asimismo las de 3 cámaras.

- b. Se recomienda obtener imágenes en tiempo real con armónicas de tejidos en 2, 3 y 4 cámaras apicales y adquirirlas en formato de 4 pantallas como en eco de estrés convencional antes de comenzar con las imágenes gatilladas tanto en reposo como luego del dipiridamol para contar con la información de la motilidad parietal.
- c. Obtenidas las imágenes de tiempo real se cambian a modalidad de armónicas o ultraarmónicas, se obtienen la imagen del ventrículo izquierdo en 2 y 4 cámaras asegurando que el azimut del haz de ultrasonido pase por el eje mayor o centro del ventrículo izquierdo.
- d. Se ajustan los controles de ganancia general, “TGC” y se coloca el foco a nivel de la válvula mitral, controles que NO se modificarán durante el estudio.
- e. Se ajusta el IM de acuerdo al paciente y el agente de contraste utilizado (con agentes de contraste de 2ª ó 3ª generación suele ser suficiente entre 0.4 y 0.6).
- f. Se inyecta el agente de contraste en bolo, seguido de un lavado lento de la vía con 10 cc de solución salina, o en infusión continua regulando su velocidad hasta obtener la opacificación de la cavidad homogénea hasta el nivel de la válvula mitral.
- g. Se inician las imágenes intermitentes con ritmicidad 1/1 cuando en bolo o en infusión, se ha logrado homogénea opacificación del ventrículo izquierdo hasta el nivel de la válvula mitral, cuando se logra obtener adecuadas imágenes se cambia a 1/3 y luego de guardadas se avanza a 1/5.
- h. Finalizada la etapa de reposo en al menos 2 y 4 cámaras se inicia inyección de dipiridamol: 0.56 mg/kg en bolo lento de 3 minutos de duración o 4 minutos para la dosis de 0.84 mg/kg.
- i. Finalizada la inyección de dipiridamol se registran las imágenes de tiempo real para análisis de la motilidad y rápidamente se pasa al

modo gatillado con controles IDÉNTICOS a los usados en las imágenes de reposo, repitiendo la secuencia de gatillado.

- j. Finalizada la adquisición de imágenes se recomienda la inyección de 1 ampula de aminofilina en bolo lento.

1.b.1.b Bajo IM. Imágenes en tiempo real. Destrucción/reperusión. Etapas

- a. Pueden utilizarse diferentes tipos de “software”, provenientes de diferentes fabricantes de equipos de ultrasonido.¹⁷⁻²²

Los denominados: Modulación de amplitud (Power modulation[®]), Inversión de pulsos con armónicas de Doppler de amplitud (Power Pulse inversión[®]) o Imágenes Coherentes (Coherent Imaging[®]).

En todos los casos, igualmente aplicable al uso de adenosina por infusión continua.

- b. Los aspectos técnicos aplicables son los descritos precedentemente para el conjunto de estudios de perfusión miocárdica con bajo IM.
- c. Obtenida la “PREPARACIÓN” adecuada de las imágenes, se debe proceder a la programación del Impulso o “FLASH” de alto IM, que se combinará con las imágenes de tiempo real.
- d. Programación del Impulso o “Flash” de alto IM: La mayoría de los “software”, otorgan al impulso un IM elevado (entre 1.2 y 1.4) por lo que sólo debe programarse la duración del mismo. Si bien ésta puede ser variable, con una duración muy corta puede no lograrse la completa destrucción de las burbujas en las paredes del ventrículo izquierdo, y si ésta es muy prolongada, la destrucción puede ser muy extensa y afectar incluso las burbujas en la cavidad del ventrículo izquierdo. Para la mayoría de los agentes de contraste aprobados una **duración de 5 a 7 “frames” (cuadros) es adecuada.**
- e. Se deben obtener las imágenes basales en 2, 3 y 4 cámaras apicales colocando los controles como se explicó anteriormente, y NO modificarlos en toda la extensión del estudio.
- f. El agente de contraste se administra por infusión continua (manual o con bomba si se pretende realizar cuantificación) con una velocidad que se ajusta a una óptima y homogénea opacificación de las paredes y de la cavidad del ventrículo izquierdo. Una vez lograda **no se modifica la velocidad de infusión si se desea evaluar cuantitativamente el flujo coronario.**

- g. Se obtienen las imágenes adecuadas, tras lo cual se procede a disparar un “FLASH” o impulso (previamente ajustado durará lo que fue programado) observándose la reperfusión de las paredes con imágenes en tiempo real.
- h. Cada “loop” (captura de cuadros digitales), en cada vista, debe guardarse incluyendo los cuadros de “Flash” y 10 latidos consecutivos luego del mismo para su posterior uso en cuantificación. De utilizar la modalidad de gatillado intermitente postFlash con bajo IM (TRI® u otros sistemas similares) el procedimiento es igual.
- i. Obtenidas las imágenes basales, se procede a la inyección en bolo lento de 3 ó 4 minutos de duración de acuerdo a la dosis de dipiridamol elegida (0.56 ó 0.84 mg/kg), observando en forma continua la motilidad parietal del ventrículo izquierdo en tiempo real. De detectarse cambios evidentes de la motilidad parietal, debe detenerse la inyección de dipiridamol y obtener las imágenes de perfusión.
- j. Finalizada la inyección de dipiridamol se obtienen las imágenes de la misma forma explicada para las imágenes basales.
- k. Al finalizar el estudio se recomienda la inyección de aminofilina.

Criterios de normalidad. Imágenes intermitentes o gatilladas

Se considera NORMAL: a una homogénea opacificación de las paredes del ventrículo izquierdo. Es frecuente observar defectos en el ápex del ventrículo izquierdo debido a la destrucción apical de burbujas de contraste como consecuencia de una mayor energía concentrada en el campo proximal. Se debe observar la integridad de las burbujas en la cavidad adyacente y de ser necesario trasladar el FOCO al ápex durante 2 o más latidos para observar su opacificación. De persistir el defecto se debe considerar anormal. La presencia de defectos en la porción basal de la cara lateral en 4 cámaras o cara anterior en 2 cámaras puede deberse a atenuación. De observarse la homogeneidad del contraste en la cavidad. De existir gradiente de brillo en ésta, se debe esperar a la distribución del agente si se usa BOLO, o disminuir la velocidad de infusión y revalorar este territorio.

El desplazamiento de la cara lateral hasta el azimut o centro del haz de ultrasonido debe intentarse de persistir el defecto luego de solucionados los pasos anteriores.

De presentarse un defecto con gatillado 1/1, debe observarse el mismo territorio en 1/3. La persistencia del defecto hasta 1/3, mejora la ESPECIFICIDAD del diagnóstico de defecto de perfusión.¹⁶

Se considera ANORMAL: a la heterogénea opacificación de las paredes del ventrículo izquierdo. La ausencia de opacificación de endocardio a epicardio, o la ausencia de opacificación subendocárdica con imagen homogénea de la cavidad adyacente es un criterio de anormalidad. Su persistencia hasta 1/3 aumenta la especificidad. Puede semicuantificarse la severidad de la restricción del flujo coronario en un territorio observando la secuencia de gatillado 1/1, 1/3 y 1/5. A mayor persistencia del defecto, más severa la restricción de flujo en el territorio.¹⁶

Se considera defecto de perfusión inducido a aquel que está presente luego del dipiridamol y ausente en reposo. Defecto fijo es aquel que no se modifica desde las condiciones basales habiendo descartado los errores de destrucción y/o atenuación.

Imágenes en tiempo real. Destrucción/reperfusión

La presencia de brillo o video intensidad homogénea en la pared del ventrículo izquierdo, ocupando el espesor de epicardio a endocardio, se considera como **PERFUSIÓN NORMAL**.

Tal como se describió para las imágenes intermitentes, pueden ocurrir defectos técnicos que dificulten la distinción entre los mismos.

En estudios de Tiempo Real, la **destrucción apical** de burbujas es frecuente por lo que se recomienda trasladar el foco al ápex al menos una vez en cada vista para aclarar la posibilidad de este fenómeno tal como se explicó precedentemente.

La **atenuación**, en particular en la porción basal de cara lateral (4 cámaras) y cara anterior (2 cámaras) debe solucionarse ajustando la velocidad de infusión para obtener una opacificación homogénea de la cavidad del ventrículo izquierdo, NO analizar las imágenes hasta no obtener esta homogeneidad hasta la parte media de la aurícula izquierda. Desplazar la cara lateral o anterior al azimut del haz de ultrasonido resulta de utilidad.

Debe considerarse así mismo, la **falta de contraste en cantidad adecuada**. Esta situación generalmente se acompaña de una difusa disminución del brillo de las paredes con ausencia

más marcada en la región apical del ventrículo izquierdo. Se resuelve aumentando la velocidad de infusión.

En ocasiones, no se obtienen imágenes adecuadas a pesar de estos ajustes. Debe considerarse el **agotamiento de los cristales del transductor de ultrasonido**.

En la modalidad Destrucción/Reperusión, resulta de gran utilidad considerar el tiempo visual de relleno de las paredes, como criterio de normalidad: En condiciones **basales la reperusión debe producirse en un máximo de 5 latidos luego del Flash, post dipiridamol o adenosina en hasta 2 latidos post Flash**.

PERFUSIÓN ANORMAL, la ausencia de brillo en el total del espesor de la pared, o en el subendocardio, o la reperusión en un tiempo mayor al explicado precedentemente.

Complicaciones

El dipiridamol aun en las mayores dosis ha demostrado una alta seguridad en estudios multicéntricos de elevado número de pacientes.^{23,24} Nivel de evidencia A.

Los pacientes suelen referir fugaz incremento de la frecuencia respiratoria, algún rubor facial y muy leve sensación de palpitaciones. Cualquier otra manifestación debe considerarse como ANORMAL para la interpretación del estudio.

Ventajas del uso de dipiridamol

El dipiridamol sólo produce una mínima taquicardia, por lo que los intervalos entre los distintos modos de gatillado no se modifican significativamente al comparar reposo y post vasodilatador.¹⁶ Esta circunstancia hace factible la cuantificación o semicuantificación visual de la secuencia de gatillado para facilitar el diagnóstico y la semicuantificación de las lesiones coronarias.

La duración del efecto vasodilatador es más prolongado que la adenosina en bolo o infusión lo que facilita su aplicación en la obtención de múltiples imágenes y múltiples intervalos de gatillado.

Los efectos colaterales son más leves que los observados con adenosina.

La recomendación del uso de adenosina o dipiridamol, es sin embargo, dependiente de la experiencia de cada operador y de los diferentes costos de los agentes

farmacológicos en los distintos países de aplicación

1. Dobutamina

El uso de dobutamina debe realizarse en un protocolo fijo, sea para análisis de la motilidad parietal, como para el adjunto análisis de la perfusión miocárdica.

Se recomienda utilizar etapas de 3 minutos con infusión de dobutamina a dosis crecientes de 5, 10, 20, 30 y 40 µg/kg/min. El uso de atropina se recomienda en dosis de 0.25 mg, en bolos lentos a partir de la etapa de 20 µg/kg/min, para evitar la inyección de un bolo al final del protocolo, lo que puede provocar hipotensión.²⁵⁻²⁷ Nivel de evidencia C.

Así mismo, existen evidencias que ante la duda de trastornos leves de la motilidad que no se distinguen con facilidad con la dosis máxima de dobutamina, puede adicionarse la inyección de metoprolol 5 mg IV en 1 minuto o hasta que la frecuencia cardíaca descienda por debajo de 100 lat/min.²⁶ Nivel de evidencia B. Existen evidencias de que los trastornos de perfusión son menos dependientes de la frecuencia cardíaca lograda, que los trastornos de motilidad, y que los primeros aparecen con dosis más bajas de dobutamina, por lo tanto podría detenerse el protocolo de observar anomalía en la perfusión claramente a partir de los 20 µg/kg/min. Esta circunstancia es esperable y se comprende a través de la reconocida fisiopatología de la “cascada isquémica”, por la cual los trastornos de perfusión preceden a los trastornos funcionales que se traducen en alteraciones de la motilidad parietal.²⁸⁻³¹ Nivel de evidencia B.

Evidencias de que el uso del citado protocolo aumenta la precisión diagnóstica y pronóstica fueron consideradas. Nivel de evidencia B.

El uso de protocolos de dobutamina o dipiridamol luego de 48 horas post síndromes coronarios agudos sin supradesnivel del ST y Troponina negativa es una INDICACIÓN II b. Nivel de evidencia C.

Los aspectos técnicos y las etapas de la aplicación de contraste en el protocolo con dobutamina, así como los criterios de normalidad y anomalía son similares a los descritos con dipiridamol, tanto para IMÁGENES INTERMITENTES como para TIEMPO REAL. La inyección del agente de contraste puede

hacerse en bolo al comienzo de cada etapa o por infusión continua en una vía paralela con los criterios antes explicados para determinar la velocidad de infusión.

Se recomienda usar 2 llaves de 3 vías con un conector corto para los bolos de contraste realizando los lavados con solución salina lentamente para evitar interrumpir la infusión de dobutamina y evitar bolos involuntarios de la droga cronotrópica.

Imágenes intermitentes vs tiempo real

Se consensua que ambas modalidades reúnen evidencias para su utilización clínica. Debe seleccionarse la modalidad de acuerdo al equipamiento que se disponga.

Los estudios en tiempo real son más fáciles de realizar, toman menos tiempo, requieren una curva de aprendizaje más corta y parecen más sensibles aunque con una ligera disminución de especificidad en comparación con los estudios de imágenes intermitentes con alto o medio IM. Nivel de evidencia B.

Es asimismo posible en un mismo paciente, durante un protocolo de estrés farmacológico, combinar ambas modalidades, lo que puede ayudar a la interpretación de estudios dudosos. Nivel de evidencia C.

2. Ejercicio

El uso de agentes de contraste para la detección de bordes endocárdicos del ventrículo izquierdo en estudios de estrés con ejercicio, demuestra ventajas en aumento de sensibilidad y especificidad de la técnica así como disminución de la variabilidad inobservador aun en estudios realizados con frecuencias armónicas. INDICACIÓN IIA. Nivel de evidencia B.

Pueden realizarse estudios tanto en plataforma deslizante como en bicicleta supina o erecta. Es imprescindible recordar que la máxima sensibilidad en estos protocolos se obtiene en el máximo esfuerzo o en el postesfuerzo con imágenes obtenidas en los 45 a 60 segundos luego de la interrupción del mismo. Por esta razón se recomienda el uso de técnicas en TIEMPO REAL para el estudio de la perfusión miocárdica con ejercicio.

Existen evidencias que sustentan el uso de protocolos en cinta deslizante o bicicleta supina, con excelente correlación con SPECT y angiografía coronaria.³² Nivel de evidencia B. Sin embargo, su utilización requiere de un

alto grado de entrenamiento en estudios de estrés con ejercicio previo al uso de contraste para el análisis de perfusión. INDICACIÓN IIC.

Aspectos técnicos (Tabla I)

- Debe contarse con software de Tiempo Real que permita alcanzar un frame rate de 20 Hz o mayor para poder analizar simultáneamente la motilidad parietal.
- Debe programarse el equipo con Rango Dinámico bajo.
- Persistencia apagada.
- La "TGC" debe ser máxima excepto en el campo cercano.
- El FOCO a nivel de la válvula mitral ya que se obtendrán sólo imágenes apicales de 2 y 4 cámaras.
- El contraste se administra sólo en bolo en basal y 1 minuto antes de la detención del esfuerzo.
- De tener dificultades técnicas insalvables en reposo se recomienda utilizar otra modalidad de estrés.

Utilización de la cuantificación del flujo coronario en el estudio de la perfusión miocárdica con ecocardiografía de contraste

Existen fuertes evidencias de la posibilidad de lograr el máximo provecho del uso de los agentes de contraste ultrasónicos, con el concepto de que las microburbujas que componen todos los agentes aprobados para uso clínico, tienen una reología similar a la de los glóbulos rojos.³³⁻³⁶

La condición aparte de lo expresado anteriormente, de ser agentes exclusivamente intravasculares, que pueden ser detectados selectivamente por los equipos de ultrasonido y además ser destruidos en forma voluntaria, permite elaborar sistemas capaces de cuantificar su dinámica y por ende la de los glóbulos rojos, lo que abre el camino para la cuantificación del flujo sanguíneo.³⁴

La evidencia aportada por Wei K y col,^{35,36} que esta dinámica de flujo corresponde a un modelo matemático específico (1- exponencial) ha permitido la elaboración de "software", actualmente disponibles comercialmente (Q LAB®, Philips Medical Systems, CUSQ® Siemens ultrasound, VIVID Echo Pac® General Electric, TOSHIBA, etc). Capaces de aplicar la cuantificación del flujo, en particular coronario, en la microcircula-

ción en estudios de perfusión miocárdica con ecocardiografía.

La cuantificación en valores absolutos (Db/seg, por ejemplo) conlleva ciertas y bien estudiadas dificultades técnicas dependientes de las particulares características de la distribución del ultrasonido en los tejidos, con heterogeneidad en su distribución, así como fenómenos de anisotropía en el miocardio y otros factores que hacen inconveniente su aplicación en estos términos en el terreno clínico. Sin embargo, el concepto de aplicación en base a los cambios inducidos por la acción de estímulos fisiológicos (ejercicio) o farmacológicos (dobutamina, vasodilatadores) sobre los parámetros de flujo, expresados como porcentaje de incremento de los parámetros medidos parece promisorio.

La reserva coronaria en la microcirculación puede expresarse como porcentaje de incremento en el flujo o la velocidad de flujo en la microcirculación coronaria.

Existen evidencias que un incremento $> 200\%$ (> 2) en la velocidad de flujo inducido por dipiridamol o adenosina, es un valor de corte adecuado para detectar lesiones en las coronarias epicárdicas $> 50\%$.³⁷

Estas evidencias se han adquirido en estudios bien programados en centros únicos o multicéntricos.³⁷⁻

⁴⁰ Utilizando tanto la modalidad de imágenes gatilladas con alto IM con intervalos crecientes (1/1, 1/3, 1/5) como en imágenes de tiempo real destrucción/reperfusión combinando imágenes con bajo IM con impulsos (Flash) de alto IM (destrucción) como se describió precedentemente.

Tabla I. Aspectos técnicos

Alto índice mecánico – armónicas o ultrarmónicas

Rango dinámico	Gatillado	Ganancia	Ganancia tiempo (TGC)	Foco
El mayor posible en cada equipo	Fin de sístole	Óptima para imágenes apicales	Optimizar	A nivel de V mitral
En algunos equipos compresión	1/1 1/3 1/5	2, 3 y 4 cámaras	2, 3 y 4 cámaras	2, 3 y 4 cámaras
No modificar reposo y estrés	No modificar reposo y estrés	No modificar reposo y estrés	No modificar reposo y estrés	No modificar reposo y estrés

Bajo índice mecánico

Armónicas Doppler de amplitud – imágenes coherentes

Rango dinámico	Gatillado	Ganancia é índice mecánico	Ganancia tiempo (TGC)	Foco
El menor posible	Sólo para flash alto IM o combinar con gatillado bajo IM (I/I sístole)	Máximo que no produzca imágenes de tejidos	Optimizar	A nivel de V mitral (puede moverse al ápex para evitar falsos positivos)
Máximo "frame rate"	Duración 5 a 7 frames	Ajustar con potencia	2, 3 y 4 cámaras	2, 3 y 4 cámaras
No modificar reposo y estrés	No modificar reposo y estrés	No modificar reposo y estrés	No modificar reposo y estrés	No modificar reposo y estrés

Índice mecánico intermedio – opacificación de bordes endocárdicos

Rango dinámico	Ganancia	Ganancia tiempo (TGC)	Foco	Inyección de contraste	Análisis de las imágenes
El menor posible	Óptima para imágenes apicales	Optimizar	A nivel de V mitral	Bolo o infusión	No realizar hasta homogénea opacificación del VI y parte de A izq.
Máximo "frame rate"	2, 3 y 4 cámaras	2, 3 y 4 cámaras	2, 3 y 4 cámaras	Lavado con sol. salina	2, 3 y 4 cámaras
No modificar reposo y estrés	No modificar reposo y estrés	No modificar reposo y estrés	No modificar reposo y estrés	Inyectar antes de finalizar cada etapa en estrés	Igual para reposo

Se recomienda utilizar vasodilatadores para la cuantificación, en especial el dipiridamol dada su menor influencia sobre la frecuencia cardíaca, su menor efecto de taquipnea, menor incidencia de arritmias y mayor duración del efecto vasodilatador, lo que facilita la adquisición de las imágenes adecuadas para el proceso.

El efecto del dipiridamol a través de la inhibición de la recaptación de adenosina, implica un efecto mixto, directo sobre el músculo liso arteriolar e indirecto a través de la activación del endotelio por el “tensil y shear” estrés (estrés tensional y de roce en superficie), lo que trae como consecuencia una caída de la resistencia microvascular coronaria y por ende un AUMENTO DE LA VELOCIDAD DE FLUJO CORONARIO.

El uso de cuantificación es un complemento de los protocolos recomendados anteriormente. Su aplicación parece mejorar la precisión diagnóstica de las pruebas de perfusión miocárdica con ecocardiografía y el reconocimiento de la extensión de los territorios afectados en estudios realizados con dipiridamol a 0.84 mg/kg de peso.³⁷ Aplicando un valor de corte > 2 veces de incremento de la velocidad de flujo β como criterio de normalidad o utilizando imágenes paramétricas en particular expresando el valor β . INDICACIÓN IIB Nivel de evidencia B.

Se recomienda el uso de dipiridamol para la realización de cuantificación de reserva de flujo coronario o imágenes paramétricas.

Aspectos técnicos

1. La administración del agente de contraste ultrasónico DEBE REALIZARSE por infusión continua en estudios donde se realizará cuantificación.
2. Una vez ajustada la velocidad de infusión de acuerdo a los parámetros explicados precedentemente para cada modalidad de imágenes de perfusión, NO DEBERÁ MODIFICARSE durante la adquisición de imágenes, igual que los parámetros programados en el equipo de ultrasonido.
3. En la modalidad de imágenes gatilladas, éstas deben obtenerse en fin de sístole.
4. Los intervalos de gatillado 1/1, 1/3 y 1/5 suelen ser suficientes para la cuantificación en el modelo 1- exponencial, se recomienda obtener un mínimo de 10 latidos consecutivos en total para proceder a la cuantificación.
5. En la modalidad de imágenes en tiempo real con bajo IM e Impulsos de alto IM el impulso

deberá programarse con una duración de entre 5 y 7 “frames” (adecuado para los contrastes actualmente aprobados para uso clínico).

6. De contar con gatillado con BAJO IM éste también deberá programarse en el final de la sístole.
7. De no contarse con la modalidad anterior, pueden obtenerse 10 o más latidos luego del impulso de alto IM y luego “OFF line” (fuera del equipo) proceder a la selección de sólo los “frames” correspondientes al final de la sístole en cada latido.
8. Para la cuantificación se recomienda cortar el “loop” (secuencia de imágenes) de imágenes adquiridas, ubicando el comienzo del “loop” a cuantificar en el primer frame POST IMPULSO O FLASH DE ALTO IM y continuar con 10 o más latidos con “frames” en fin de sístole.
9. Los “software” antes citados cuentan con la posibilidad de elegir una posición de acuerdo a la señal electrocardiográfica (ECG) y automáticamente seleccionar todos los “frames” en esa posición POR LO QUE RESULTA IMPRESCINDIBLE CONTAR CON UNA EXCELENTE SEÑAL ECG durante el estudio y la adquisición de imágenes para cuantificación.
10. En el uso de imágenes paramétricas se recomienda el uso de imágenes basadas en β (velocidad máxima de flujo) y utilizar imágenes únicas y no cine.

El uso de la cuantificación requiere una mayor experiencia en los operadores además del “software” adecuado. Su aplicación parece muy promisoría para el análisis de distintos aspectos de la fisiología coronaria en pacientes con diferentes grados de afección aterosclerótica, incluyendo aquellos con factores de riesgo cardiovascular, siendo muy interesante el conjunto de datos y evidencias obrantes en la literatura en este aspecto, aunque aún insuficientes como para RECOMENDAR su amplio uso en el terreno clínico. Asimismo recientes publicaciones parecen indicar que la cuantificación del volumen sanguíneo obtenido por esta modalidad puede ser suficiente para el diagnóstico de lesiones coronarias que restringen el flujo en condiciones de reposo.⁴¹ Sin embargo, es prematuro aun recomendar su uso clínico sin restricciones.

Aspectos económicos del uso del contraste en ecocardiografía y la perfusión miocárdica con ecocardiografía

Los estudios de costo-beneficio, costo-efectividad y costo-eficiencia no abundan para la ecocardiografía con uso de contraste y están ausentes en el terreno de perfusión miocárdica con ecocardiografía.^{42,43}

En el caso particular del Optison®, existe un único estudio de costo efectividad que señala positivo impacto del uso de este agente en la estrategia diagnóstica y terapéutica de pacientes con enfermedad coronaria crónica, utilizándolo como realzador de bordes endocárdicos del VI, con lo que mejora la eficiencia diagnóstica del ecocardiograma de estrés, sumando valor de precisión diagnóstica y reduciendo los costos respecto a la estrategia diagnóstica convencional.⁴⁴ Si bien no existen y serían necesarios estudios dirigidos a demostrar costo efectividad y costo beneficio con todos los agentes de contraste ultrasónico en todas sus formas de aplicación, se consensua que las evidencias y experiencias disponibles sugieren fuertemente un positivo impacto en la efectividad de las estrategias diagnósticas en América Latina. En la medida en que los costos de los agentes de contraste se adecuen al conjunto de los valo-

res de los sistemas de salud de la región y además, tengan en cuenta los valores relativos de las prácticas diagnósticas alternativas o de uso corriente actual en cada uno de los países que integran la región, se podrá universalizar su uso.

Agradecimientos

Los miembros del Foro desean agradecer especialmente a las autoridades de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata, Argentina, por haber brindado el marco para hacer posible esta iniciativa, al Departamento de Postgrado por su confianza y colaboración, a las Sociedades de Cardiología de Uruguay, Chile, Brasil, México, Colombia, a la Federación Argentina de Cardiología y la Sociedad Peruana de Ecocardiografía por haber aceptado los representantes propuestos por el Foro y haberles otorgado su representación. Por último a Bristol Myers Squibb Medical Imaging por el subsidio IRRESTRICTO para la realización del Foro sin injerencia alguna en el temario, selección de participantes ni participación alguna en las sesiones.

Referencias

1. PORTER TR, XIE F, KILZER K, DELIGONUL U: *Detection of myocardial perfusion abnormalities during dobutamine and adenosine stress echocardiography with transient myocardial contrast imaging after minute quantities of intravenous perfluoroborn exposed sonicated dextrose albumin*. J Am Soc Echocardiogr 1996; 9(6): 779-786.
2. PORTER TR, LI S, KRISFELD D, ARMBRUSTER RW: *Detection of myocardial perfusion in multiple echocardiographic windows with one intravenous injection of microbubbles using transient response second harmonic imaging*. J Am Coll Cardiol 1997; 29(4): 791-799.
3. PORTER TR, LI S, OSTER R, DELIGONU U: *The clinical implications of no Reflow demonstrated with intravenous perfluorocarbon containing microbubbles following restoration of thrombolysis in myocardial infarction TIMI 3 flow in patients with acute myocardial infarction*. Am J Cardiol 1998; 82: 1173-1177.
4. PORTER TR, LI S, JIANG L, GRAYBURN P, DELIGONUL U: *Real-time visualization of myocardial perfusion and wall thickening in human beings with intravenous ultrasonography contrast and accelerated intermittent harmonic imaging*. J Am Soc Echocardiogr 1999; 12(4): 266-271.
5. BECHER H, TIEMANN K, SCHLIEF R, LÜDERITZ B, NANDA N: *Harmonic power Doppler contrast echocardiography: Preliminary clinical results*. Echocardiography 1997; 14(6): 637-642.
6. HOFFMANN R, LETHEN H, MARXICK T, AMESE M, FIORETI P, PIGNITORE A, PICANO E, BUCK T, ERBEL R, FLACHSKAMPF FA, HANRATH PJ: *Analysis of inter-institutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiogram*. Am Coll Cardiol 1996; 27(2): 330-6.
7. MAIN ML, GRAYBURN PA: *Clinical applications of transpulmonary contrast echocardiography*. Am Heart J 1999; 137: 144.
8. KAUL S, SENIOR R, DITRICH H, RAVAL U, KHATTAR R, LAHIRI A: *Detection of coronary artery disease with myocardial contrast echocardiography: comparison with 99 Tc sesta MIBI single photon emission computed tomography*. Circulation 1997; 96: 785-792.
9. RINKEVICH D, KAUL S, WANG XQ, TONG KL, BELCIK T, KALVAITIS S, LEPPER W, DENT J, WEI K: *Regional left ventricular perfusion and function in patients presenting to the emergency department with chest pain and no ST segment elevation*. Eur Heart Journal 2005; 26: 1606-1611.
10. KOROSOGLOU G, LABADZE N, HANSEN A, SELTER C, GIANNITSIS E, KATUS H, KUECHERER H: *Usefulness of real-time myocardial perfusion imaging in the evaluation of patients with first time chest pain*. Am J Cardiol 2004; 94: 1225-31.
11. CALDAS MA, TSUTSUI JM, KOWATSC H, ANDRADE JL, NICOLAU JC, RAMIRES JF, MATHIAS W, ET AL: *J*

- Value of myocardial contrast echocardiography for predicting left ventricular remodeling and segmental functional recovery after anterior wall acute myocardial infarction.* J Am Soc Echocardiogr 2004; 17: 923-932.
12. HILLIS GS, MULVAGH SL, PELLIKA P, HAGEN, MUNDA M, HAGEN ME, WRIGHT S, OH JK: *Comparison of intravenous myocardial contrast echocardiography and low dose dobutamine echocardiography for predicting left ventricular functional recovery following acute myocardial infarction.* Am J Cardiol 2003; 92: 504-508.
 13. TSUTSUI J, ELHENDY A, ANDERSON JR, XIE F, MC GRAIN A, PORTER TR: *Prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast perfusion echocardiography.* Circulation 2005; 112: 1444-1450.
 14. MATHIAS W, TSUTSUI J, ANDRADE J, KOWASH I, LEMOS P, LEAL S, KHANDERIA B, RAMIRES J: *Value of rapid B Bloquers injection at peak dobutamine – atropine stress echocardiography for detection of coronary artery disease.* J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1583-1589.
 15. KAUL S, ITO H: *Microvasculature in acute myocardial ischemia: Part I. Evolving concepts in pathophysiology, Diagnosis and Treatment.* Circulation 2004; 109: 146-149.
 16. MORCERF F, MORAES A, CARRINHO M, DOHMANN HJ: *Study of coronary flow reserve with intravenous use of microbubbles (contrast echocardiography) and adenosine: protocol for clinical application in patients suspected of having coronary heart disease.* Arq Bras Cardiol 2002; 78(3): 281-98.
 17. CARRINHO M, MORAES A, MORCERF F, MEDEIROS C, CASTIER M, ROMEO LJ: *Myocardial contrast echocardiography in patients with suspected or known coronary artery disease: comparison with myocardial nuclear scintigraphy.* Arq Bras Cardiol 2004; 83(5): 419-23.
 18. RONDEROS RE, BOSKIS M, CHUNG N, CORNELI DB, ESCUDERO EM, HA JW, CHARLANTE C, RIM S, PORTIS M, FABRIS N, CAMILLETTI J, MELE A, OTERO F, PORTER T: *Correlation between myocardial perfusion abnormalities detected with intermittent imaging using intravenous perfluorocarbon microbubbles and radioisotope imaging during high-dose dipyridamole stress echo.* Clin Cardiol 2002; 25: 103-111.
 19. DAWSON D, RINKEVICH D, BELCIK T, JAYAWEEERA AR, RAFTER P, KAUL S, WEI K: *Measurement of myocardial blood flow velocity reserve with myocardial contrast echocardiography in patients with suspected coronary artery disease: comparison with quantitative gated Technetium 99m sestamibi single photon emission computed tomography.* J Am Soc Echocardiogr 2003; 16(11): 1171-7.
 20. PELTIER M, VANCRAEYNST D, PASQUET A, AY T, ROELANTS V, D'HONDT AM, MELIN JA, VANOVERSCHDELDE JL: *Assessment of the physiologic significance of coronary disease by dipyridamole real time myocardial contrast echocardiography.* J Am Coll Cardiol 2004; 43(2): 257-64.
 21. WEI K, CROUSE L, WEISS J, VILLANUEVA F, SCHILLER NB, NAQVI TZ, SIEGEL R, MONAGHAN M, GOLDMAN J, AGGARWAL P, FEIGENBAUM H, DeMARIA A: *Comparison of usefulness of dipyridamole stress myocardial contrast echocardiography to technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography for detection of coronary artery disease (PB127 Multicenter Phase 2 Trial results).* Am J Cardiol 2003; 91(11): 1293-8.
 22. SENIOR R, LEPPER W, PASQUET A, CHUNG G, HOFFMAN R, VANOVERSCHDELDE JL, CERQUEIRA M, KAUL S: *Myocardial perfusion assessment in patients with medium probability of coronary artery disease and no prior myocardial infarction: comparison of myocardial contrast echocardiography with 99mTc single-photon emission computed tomography.* Am Heart J 2004; 147(6): 1100.
 23. JANARDHANAN R, SENIOR R: *Accuracy of Dipyridamole myocardial contrast echocardiography for the detection of residual stenosis of the infarct related artery and multivessel disease early after acute myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 2004; 43(12): 2247-52.
 24. ORABY MA, HAYS J, MAKLADY FA, EL-HAWARY AA, YANEZA LO, ZABALGOITIA M: *Comparison of real-time coherent contrast imaging to dipyridamole thallium-201 single-photon emission computed tomography for assessment of myocardial perfusion and left ventricular wall motion.* Am J Cardiol 2002; 90(5): 449-54.
 25. YU EH, SKYBA DM, LEONG-POI H, SLOGGETT C, JAMORSKI M, GARG R, IWANOCHKO RM, SIU SC: *Incremental value of parametric quantitative assessment of myocardial perfusion by triggered Low-Power myocardial contrast echocardiography.* J Am Coll Cardiol 2004; 43(10): 1807-13.
 26. SICARI R, RIPOLI A, PICANO E, DI GIOVANBATTISTA R, MINARDI G, AMBATIELLO S, PULIGNANO G, ACCARINO M, LUSA AM, DEL ROSSO G, PEDRINELI R: *Preoperative prognostic value of dipyridamole echocardiography in vascular surgery A large scale multicenter study in 509 patients EPIC study group.* Circulation 1999; 100(19 suppl): II269-274.
 27. PIGNITORE A, PICANO E, VARGA A, GIGLI G, CORTIGIANI L, PREVITALI M, MINARDI G, COLOSIO MO, LOWENSTEIN J, MATHIAS W JR: *Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease a prospective, large scale, multicenter head to head comparison between dipyridamole and dobutamine tests Echo persantine international cooperative (EPIC) EDIC study groups.* J Am Coll Cardiol 1999; 15: 34, 1769-1777.
 28. TSUTSUI J, OSORIO AF, LARIO FA, FERNANDES DF, SODRE G, ANDRADE JL, RAMIRES JA, MATHIAS W: *Comparison of safety and efficacy of the early injection of atropine during dobutamine stress echo-*

- cardiography with the conventional protocol.* Am J Cardiol 2004; 94(11): 1367-1372.
29. TSUTSUI J, ELHENDY A, XIE F, O'LEHARY A, MC GRAIN A, PORTER TR: *Safety of dobutamine stress real time myocardial contrast echocardiography.* J Am Coll Cardiol 2005; 45: 235-242.
 30. TSUTSUI J, XIE F, O'LEARY E, ELHENDY A, ANDERSON J, MC GRAIN A, PORTER TR: *Diagnostic accuracy of dobutamine stress myocardial contrast echocardiography in patients with suspected acute coronary syndromes.* Echocardiography 2005; 22: 487-95.
 31. ELHENDY A, O'LEARY EL, XIE F, MCGRAIN AC, ANDERSON JR, PORTER TR: *Comparative accuracy of real time myocardial contrast perfusion imaging and wall motion analysis during dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease.* J Am Coll Cardiol 2004; 44(11): 2185-91.
 32. OLSZOWSKA M, KOSTKIEWICZ M, TRACZ W, PRZEWLOCKI T: *Assessment of myocardial perfusion in patients with coronary artery disease. Comparison of myocardial contrast echocardiography and 99mTc MIBI single photon emission computed tomography.* Int J Cardiol 2003; 90(1): 49-55.
 33. SHIMONI S, ZOGHBI WA, XIE F, KRCSFELD D, ISKANDER S, GOBAR L, MIKATI IA, ABUKHALIL J, VERANI MS, O'LEARY EL, PORTER TR: *Real-time assessment of myocardial perfusion and wall motion during bicycle and treadmill exercise echocardiography: comparison with single photon emission computed tomography.* J Am Coll Cardiol 2001; 37(3): 741-747.
 34. LINDNER JR, VILLANUEVA F, DENT JM, WEI K, KAUL S: *Assessment of resting perfusion with myocardial contrast echocardiography: Theoretical and practical considerations.* Am Heart J 200; 139: 231-240.
 35. WEI K, RAGOSTA M, THORPE J, COGGINS M, MOSS S, KAUL S: *Noninvasive quantification of coronary blood flow reserve using myocardial contrast echocardiography.* Circulation 2001; 103: 2560-2565.
 36. KAUL S: *Myocardial contrast echocardiography. 15 years of research and development.* Circulation 1997; 96: 3745-3760.
 37. KAUL S, JAWAWEERA AR: *Coronary and myocardial blood volumes: noninvasive tools to assess the coronary microcirculation?* Circulation 1997; 96: 719-724.
 38. VAN CAMP G, AY T, PASQUET A, LONDON V, BOL A, GISELLU G, HENDRICKX G, RAFTER P, MELIN JA, VANOVERSCHELDE JL: *Quantification of myocardial blood flow and assessment of its transmural distribution with real-time power modulation myocardial contrast echocardiography.* J Am Soc Echocardiogr 2003; 16(3): 263-70.
 39. YANO E, ITO H, IWAKURA K, KIMURA R, TANAKA K, OKAMURA A, KAWANO S, MASUYAMA T, FUJY K: *Comparisons of myocardial contrast intensity and calibrated CI among normal, kinetic and akinetic segments.* J Am Coll Cardiol 2004; 43(10):1799-1806.
 40. MASUGATA H, PETERS B, LAFITTE S, STRACHAN GM, OHMORI K, DEMARIA AN: *Quantitative assessment of myocardial perfusion during graded coronary stenosis by real-time myocardial contrast echo refilling curves.* J Am Coll Cardiol 2001; 37(1): 262-9.
 41. GRAYBURN P: *Stress echo without stress. Detection of coronary stenosis at rest by myocardial contrast echocardiography.* Circulation 2005; 112: 1085- 1087.
 42. SHAW L, MONAGHAN M, NIHOYANNOPOLOUS P: *Clinical and economical outcomes with myocardial contrast echocardiography.* Heart 1999; 82: 16-21.
 43. SHAW L, GUILLAM L, FEINSTEIN S, DENT J, PLOTNICK G for the Optison multicenter study group. *Use of intravenous contrast agent (Optison ®) to enhance echocardiography: Efficacy and cost implications.* Am J Man Care 1998; 4: SP169-SP176.