

ADENOSINA Y DERIVADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS TAQUICARDIAS SUPRAVENTRICULARES

Galduf Cabañas, J., *Farmacéutico Residente III*; **Monte Boquet, E.**, *Farmacéutico Adjunto, Especialista en Farmacia Hospitalaria, Doctor en Farmacia*; **Escrivá Muñoz, J. J.**, *Farmacéutico Jefe Clínico, Especialista en Farmacia Hospitalaria, Doctor en Farmacia*; **Romá Sánchez, E.**, *Farmacéutica, Especialista en Farmacia Hospitalaria*; **García Pellicer, J.**, *Farmacéutico Residente I*.

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari La Fe. Valencia

Palabras clave:

Adenosina. Adenosina-trifosfato. Evaluación de medicamentos. Formularios de hospital. Selección de medicamentos. Taquicardia supraventricular paroxística.

Resumen:

La adenosina y el adenosín trifosfato son fármacos de conocidas actividades fisiológicas, pero recientemente se ha despertado gran interés en sus acciones a nivel cardiovascular y su posible repercusión clínica. Clásicamente en el tratamiento de la taquicardia supraventricular paroxística se han utilizado fármacos como el verapamilo; sin embargo, en algunas situaciones, e incluso sustituyéndole recientemente, se ha extendido el uso de adenosina trifosfato o de adenosina. Se analizan las propiedades diferenciales a nivel cardiovascular de la farmacología y clínica de ambos productos. A pesar de las diferencias en su mecanismo de acción los efectos farmacológicos son similares y lo mismo ocurre con sus efectos adversos. Algunos estudios revelan que tampoco parecen existir diferencias en cuanto a la eficacia clínica, constituyendo una alternativa al verapamilo (clásicamente considerado de elección) en el tratamiento de la taquicardia supraventricular paroxística. Se analizan posteriormente los ensayos clínicos comparativos entre derivados de la adenina y verapamilo. Basándose en los datos de eficacia y seguridad se establecen criterios de utilización de la adenosina. Para finalizar se analizan aspectos económicos y prácticos de ambos productos derivados de la adenina en su aplicación terapéutica cardiovascular y se discuten de forma crítica los aspectos que condicionarían su selección en formularios terapéuticos hospitalarios.

Key words:

Adenosine. Adenosine triphosphate. Drug evaluation. Hospital therapeutical guides. Selection of drug. Paroxysmal supraventricular tachycardia.

Summary:

Although the physiological effects of adenosine and adenosine triphosphate are well known, their actions on the cardiovascular system with possible clinical repercussions have been the object of recent interest. Patients with paroxysmal supraventricular tachycardia have usually been treated with drugs such as verapamil. However, adenosine or adenosine triphosphate are increasingly proscribed for treating this condition. Differences in clinical pharmacology between these compounds are examined and despite a different mechanism of action, their effects on the cardiovascular system and side effects are similar. Some studies seem to indicate that the clinical efficacy of these drugs is also similar, so that adenosine or adenosine triphosphate may constitute a useful alternative to verapamil (traditionally considered the drug of choice) in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. Results of comparative clinical trials between verapamil and adenine derivatives are analyzed. According to data on efficacy and safety, criteria for the use of adenosine are established. Finally, economical and practical aspects of both adenine-derived compounds in the cardiovascular therapeutical use are reviewed and the aspects that may be taken into consideration for their inclusion in hospital therapeutical guides are critically discussed.

Farm Hosp 1996; 20: 279-288

INTRODUCCION Y CONTEXTO FISIOPATOLOGICO-CLINICO

La taquicardia supraventricular paroxística (TSVP) puede aparecer en todo tipo de pacientes (distintas eda-

Correspondencia: Juan J. Escrivá. Servicio de Farmacia. Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia

Fecha de recepción: 4-1-1996.

des con o, más raramente, sin cardiopatía de base). La causa más frecuente de TSVP es la reentrada en el nodo auriculoventricular (nodo AV) que corresponde al 60% de los casos y es una de las formas más comunes de taquicardia con complejo QRS estrecho. Otras causas son la reentrada a través de la vía accesoria [explica el 25% de los casos y forma parte del síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW)], reentrada en el nodo sinusal, reentrada intraauricular y el aumento de automatismo. La TSVP cursa en la mayoría de los pacientes con frecuencia cardíaca aumentada como único síntoma; sin embargo, otros pueden experimentar confusión, presíncope, síncope, síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar y «angor pectoris» que obligue a reestablecer el ritmo sinusal lo antes posible (1). Cada una de ellas responde a un tratamiento específico. Las medidas terapéuticas de la TSVP incluyen la cardioversión inmediata, la estimulación vagal, mediante masaje del seno carotídeo o maniobra de Valsalva, fármacos como la adenosina, adenosina trifosfato, verapamilo, bloqueantes betaadrenérgicos, digoxina, quinidina, procainamida, así como medidas más específicas, como la cardioversión selectiva y la estimulación auricular rápida. No obstante, hay que diferenciar varias situaciones. Si se trata de un episodio agudo en un paciente hemodinámicamente inestable, el tratamiento de elección es la cardioversión eléctrica. En el caso de que la hemodinámica no se vea comprometida, las maniobras vagales, si no están contraindicadas, son efectivas en un 50% de los casos, si no son efectivas se procede al tratamiento farmacológico (administración intravenosa directa rápida de adenosina, adenosina trifosfato, verapamilo o diltiazem). Entre dos administraciones de fármacos intravenosos se deben intentar maniobras vagales, ya que puede tener lugar un fenómeno de suma-ción de efectos de las maniobras vagales y del fármaco (2). En episodios crónicos se pueden utilizar fármacos como antagonistas del calcio, beta-bloqueantes adrenérgicos o digoxina (3, 4).

A la adenosina, un nucleósido endógeno distribuido por todo el organismo, se le reconocieron efectos electrofisiológicos desde 1929 (5), pero hasta finales de la década de los ochenta no se ha evaluado su potencial como fármaco antiarrítmico. Estudios en humanos han revelado que la adenosina inhibe la automaticidad del nodo sinusal, deprime la conducción del nodo AV y el período refractario e inhibe las arritmias ventriculares inducidas por isoproterenol (6). En Europa se ha utilizado mayoritariamente el ATP (precursor activo de la adenosina) como nucleótido antiarrítmico, mientras que en Estados Unidos lo ha sido la propia adenosina, ya que el ATP no se comercializa en dicho país. En España el ATP se comercializa como especialidad farmacéutica clasificada en el «Catálogo del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos» en el grupo de tónicos y reconstituyentes (Grupo A13A1A de la clasificación anatómica de especialidades farmacéuticas), adaptándose esta presentación a su uso como antiarrítmico (pese a la poca idoneidad de la dosis en la misma), ya que los viales contienen 100 mg y las dosis usuales como antiarrítmicos son de 10-20 mg. Recientemente se ha comercializado una especialidad que contiene adenosina, clasificada como antiarrítmico (grupo C01B1A) y

con la dosis ajustada para su uso en TSVP (6 mg). En esta revisión se pretende evidenciar y esclarecer las diferencias entre ambos fármacos desde un punto de vista experimental y clínico y su papel en la terapia antiarrítmica con el objetivo de facilitar la selección de medicamentos para el formulario del hospital.

INTERES DE LOS DERIVADOS PURINERGICOS (ADENOSINA, ADENOSINA TRIFOSFATO) COMO FARMACOS ANTIARRITMICOS

La adenosina y el adenosín trifosfato (ATP) son fármacos antiarrítmicos útiles para la recuperación de las taquicardias por reentrada del nodo AV y otras taquicardias por reentrada en las que esté envuelto el nodo AV (6). Además la adenosina y el ATP cuando se administran a pacientes en ritmo sinusal, con historia de taquicardia supraventricular paroxística, revelan preexcitación latente por enlentecimiento o bloqueo de la conducción a nivel del modo AV, evidenciando la existencia de vías alternativas de conducción (7).

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS Y CLINICAS DIFERENCIALES DE ADENOSINA VERSUS ADENOSINA TRIFOSFATO

Mecanismo de acción de farmacodinamia

La potencia relativa de las purinas sobre los receptores purinérgicos P_1 de la membrana celular del miocardio es diferente: adenosina > adenosina monofosfato (AMP) > adenosina trifosfato (ATP) (8, 9). Dichos receptores P_1 a su vez se subdividen en dos A_1 y A_2 . La activación de los A_1 produce inhibición de la adenilciclase y, por tanto, disminución del AMPc intracelular, lo que produce una reducción de la fuerza contráctil del corazón disminuyendo la corriente de calcio al interior celular (efecto «indirecto» de la adenosina o mediado por AMPc). La activación de receptores A_2 , estimula la adenilato ciclase. Los efectos cronotrópicos y dromotrópicos negativos de la adenosina están mediados por la estimulación directa de receptores A_1 , y tanto los A_1 como los A_2 están implicados en los efectos vasodilatadores coronarios de la adenosina (10, 11). Por otra parte, la activación de los receptores P_2 (más sensibles al ATP que al ADP) por la adenosina puede producir efectos vasodilatadores o vasoconstrictores según la localización (12, 13). En la práctica estas diferencias en el mecanismo de actuación sobre sus receptores se traducen en distinta potencia de estos fármacos y, por tanto, distintas dosis para conseguir el mismo efecto (14). El principal efecto electrofisiológico de la adenosina sobre el tejido auricular (nodo S-A, nodo A-V y aurícula), estudiado en distintas especies animales, está mediado por una corriente interna rectificadora de potasio tiempo-independiente que parece ser idéntica a la estimulada por la acetilcolina (ACh). Este efecto parece desencadenado por la unión de la adenosina al receptor A_1 en las células del miocardio (15, 16).

En los miocitos del ventrículo la densidad de estos canales de potasio sensibles a la adenosina y a la ACh [K(+)-ACh,m ADo] es mucho menor, por lo que la adenosina no tiene o tiene muy poco efecto sobre la forma, amplitud o duración del «potencial de acción ventricular». Sin embargo, en presencia de una corriente interna de potasio inducida por catecolaminas, el ventrículo sí que se sensibiliza a la acción de la adenosina, ya que esta inhibe dicha corriente, posiblemente por impedir la formación de AMPc (16).

Todos los efectos electrofisiológicos celulares de la adenosina son inhibidos de forma competitiva por las metilxantinas (pero no por la atropina) y se piensa están mediados por la estimulación de los subreceptores A₁ adenosínicos. Dicha activación de los receptores de la superficie celular es responsable, al parecer tanto de los efectos sobre los canales de potasio sensibles a la adenosina como sobre la formación de AMPc, a través de una proteína inhibidora fijadora de nucleótidos de guanina (G1) (17).

A pesar de las diferencias en su mecanismo de acción, la adenosina y el ATP tienen efectos farmacodinámicos similares (13). Una inyección intravenosa rápida (bolus) de adenosina deprime transitoriamente el automatismo del nodo sinusal, y en consecuencia deprime su frecuencia; deprime la conducción del nodo AV con el retraso o bloqueo de la conducción resultante, provoca hiperpolarización del tejido auricular con tendencia a disminuir la excitabilidad, atenúa los efectos relacionados con las catecolaminas sobre los miocitos ventriculares y deprime la actividad marcapasos en las fibras de Purkinje (13, 18-24). Los efectos del ATP son los mismos, por lo que las acciones del ATP sobre la conducción en el nodo AV deben explicarse por su rápida hidrólisis a adenosina. En perros se ha descrito un cierto efecto vagal del ATP (25), pero no así en humanos.

Farmacocinética y estabilidad

La adenosina es la principal molécula activa en ambos fármacos, ya que el ATP es rápidamente transformado en adenosina cuando actúa por vía exógena. Ambos fármacos consiguen su efecto farmacológico antes de los treinta segundos desde su administración intravenosa. Dicha rapidez es función de la vía de administración empleada, periférica o central (vena femoral, por ejemplo), siendo esta última la más rápida (26). La semivida plasmática ($t_{1/2}$) de ambos fármacos «in vivo» puede ser menor de diez segundos, ya que es rápidamente captado y metabolizado por las células de la sangre y endoteliales vasculares, lo que dificulta enormemente la realización de estudios farmacocinéticos convencionales y de monitorizar sus niveles plasmáticos debido a su extremadamente corta $t_{1/2}$. La adenosina se metaboliza fundamentalmente a inosina y posteriormente a hipoxantina. Además la adenosina sufre fosforilaciones hasta AMP. En treinta segundos tras la administración de la dosis intravenosa es eliminada totalmente del plasma. Este valor de $t_{1/2}$ condiciona que la duración del efecto de la adenosina sea de alrededor de diez segundos (la duración de sus efectos adversos, en general también es muy corta) (28). Como se deduce de su rápido metabolismo

celular y corta $t_{1/2}$ plasmática no se requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal y hepática.

Una de las diferencias entre ambas moléculas es su estabilidad en solución. La estabilidad de la adenosina es mucho mayor que la del ATP en solución del NaCl al 0,9% o agua para inyección. Concretamente a concentraciones de ambos fármacos de 5 mg/ml el ATP se degrada (a AMP y ADP) casi un 50% en dos meses a 15°C, mientras que la adenosina se mantiene estable. Manteniendo la solución de ATP a bajas temperaturas (4°C o bien congelando a -20°C) dicha degradación se reduce a menos del 10% (28). En España el ATP se comercializa en forma de vial liofilizado para reconstituir en el momento de la administración, reflejando precisamente dichos problemas de estabilidad al no existir en solución ya disuelto. No obstante, estas diferencias carecen de significación clínica.

Efectos adversos

Puech et al. (20) han sugerido que existen diferencias de efectos adversos entre el ATP y la adenosina, siendo menores para la adenosina (Tabla 1). El ATP parece asociarse a mayor frecuencia de efectos adversos a ni-

Tabla 1. Incidencia de efectos adversos para adenosina, ATP y verapamilo

Efecto adverso	Adenosina	ATP	Verapamilo
Cardiovascular			
Taquicardia	Fibrilación y flutter auricular. Fibrilación y flutter ventricular (80). Torsades des Pointes (81).	Taquicardia sinusal (frecuente). Bloqueos sinusal y AV.	Taquicardia severa (1%)
Bradycardia	Asistolia ventricular (82).	Frecuente.	Sí (1,2%).
Hipotensión	Infrecuente. Si acaso ligera HTA.		Hipotensión sintomática (1,5%).
Inotropismo (-)	No.	No.	Sí.
Rubor facial	Frecuente (18-30%).	Frecuente.	
Dolor torácico	Sí. Compatible origen cardíaco.	Sí.	
SNC, respiratorio y gastrointestinal			
Irritabilidad	En niños.		
Náuseas y vómitos	Sí (3%)	Sí (5%).	Sí (0,9%).
Disbea	Frecuente (12-20%). Precaución en asmáticos.	Frecuente. Precaución en asmáticos.	No.
Insuficiencia respiratoria	(83) (un paciente).		
Tos		Sí.	
Hiperpnea		Sí.	
Cefaleas	Sí (2%)		Sí (1,2%).
Vértigos			Sí (1,2%).
Mareos	Sí (2%).		

vel cardiovascular y respiratorio. Dichos efectos se pueden reducir si se inician tratamientos con dosis bajas (10 mg) (29). Otra forma de reducir los efectos adversos del ATP es pretratando con iosina (30). Por el contrario, la adenosina ha producido mínimos efectos cardíacos y no cardíacos a dosis altas (23 mg) (6).

En general los efectos son leves, fugaces y dependientes de la dosis, siendo ambos fármacos bien tolerados. En un ensayo clínico, doble ciego y aleatorizado con 39 pacientes y 68 episodios (31), no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos entre ambos fármacos utilizados en el tratamiento de taquicardias supraventriculares. La frecuencia global de efectos adversos fue del 81% para la adenosina y del 94% para el ATP. Los más comunes fueron dolor torácico y disnea descritos en el 48 y 55% de pacientes tratados con adenosina y en un 54 y 42% en los tratados con ATP, respectivamente. Otros síntomas fueron cefaleas, rubor facial y ligero mareo igual de frecuentes con ambos fármacos. Todos estos síntomas duraron menos de un minuto y fueron leves. En dos pacientes (uno de cada grupo) la intensidad de los síntomas fue tal que rechazaron que se les administrara nuevas dosis. Con ambos compuestos ocurrieron extrasístoles ventriculares prematuras (en 12 episodios con adenosina y 14 con ATP). Dos pacientes tratados con ATP evidenciaron fibrilación auricular temporal, mientras que dicho efecto no tuvo lugar en ninguno de los tratados con adenosina. No se observaron más efectos adversos, excepto un ligero aumento de la presión arterial tras la restauración del ritmo sinusal.

Existen algunas evidencias de que los síntomas respiratorios inducidos por la adenosina se deben a la activación de receptores adenosínicos (32). La administración intravenosa directa rápida de adenosina en humanos produjo disnea vía aorta ascendente, pero no la produjo si se administra en la aorta descendente. Administrada en infusión continua la adenosina causó disnea, rubor facial y dolor cordial. A altas dosis aumentaron los efectos a nivel cordial, disminuyó la PCO₂ arterial y se desarrolló alcalosis respiratoria. En sujetos sanos la hiperventilación no se asoció con hipoxia ni con cambios espirométricos (33). En un paciente tratado con ATP se observaron convulsiones y asma bronquial (34). En otro paciente empeoró el asma tras la administración de 12 mg de ATP (35). La inhalación de adenosina o ATP provoca broncoconstricción en pacientes con obstrucción reversible de vías aéreas, pero no parece provocarla en sujetos sanos (36). Por extensión se piensa que vía sistémica puede agravar un broncospasmo (existe algún caso descrito antes mencionado), pero no está bien establecido dicho efecto ni su curso temporal.

Teratogenicidad y seguridad en el embarazo

Debido a la distribución natural de adenosina no son de esperar en principio grandes riesgos para el feto. Hay algún caso de mujer gestante que recibió dosis de adenosina durante la 39 semana de gestación y el niño al nacer no presentó efecto adverso alguno sobre el corazón, mientras que fue clínicamente efectivo en la ma-

dre (37, 38). Esto es particularmente importante, ya que el verapamilo atraviesa bien la barrera placentaria y han sido descritos efectos como bradicardia, bloqueo, inotropismo negativo e hipotensión en el feto. No obstante, la FDA la clasifica en la categoría de riesgo fetal «C», ya que se han visto algunos efectos mutagénicos «in vitro» (39).

Interacciones farmacológicas

A continuación se describen las interacciones clínicamente significativas descritas hasta la fecha con adenosina y/o ATP. No obstante, dada la corta semivida plasmática de ambas moléculas las interacciones son difíciles de valorar.

Con dipiridamol. Está bien documentada una interacción de la adenosina con el dipiridamol en el sentido de aumentar la toxicidad de la adenosina (hipotensión, disnea y vómitos). El comienzo de la interacción es rápido, de efecto moderado y parece ser por disminución del metabolismo de la adenosina (40-44).

Con teofilina. La teofilina (y otras metilxantinas como la cafeína) disminuyen la efectividad de la adenosina de forma rápida y moderada, posiblemente por disminuir la vasodilatación por antagonismo de los efectos farmacológicos. Esta interacción ha sido bien documentada (45, 46).

Con los antagonistas del calcio. Concentraciones tóxicas de antagonistas del calcio y administración de adenosina (dosis terapéuticas) pueden producir bradicardias prolongadas (47).

Con nicotina. En un estudio pobremente documentado se describe el aumento de la taquicardia en personas que tomaban chicles de nicotina y adenosina a la vez; el efecto fue leve y el mecanismo desconocido (48).

Eficacia terapéutica

Hasta la fecha, de los dos derivados de la adenina, el ATP ha sido más estudiado en el tratamiento de las taquicardias supraventriculares paroxísticas en Europa (en Estados Unidos no está comercializado). En un reciente estudio realizado en 89 pacientes con TSVP atendidos en urgencias de un hospital español se obtuvo un 91% de eficacia clínica con ATP (49). En Europa se han utilizado dosis de 10-20 mg de ATP en adultos (3-15 mg en niños) con una eficacia clínica media del 95% (89-98%). La finalización de la taquicardia tuvo lugar en los diez-cuarenta segundos tras la inyección, siendo más rápido cuando se administraba por vena central (29, 34, 50, 51).

En un reciente estudio de ámbito prehospitalario llevado a cabo por equipos paramédicos de urgencia se trataron con adenosina intravenosa 84 pacientes con TSVP, obteniéndose un 85% de eficacia clínica (52). La administración intravenosa directa rápida de adenosina (dosis de 83 ± 35 µg/kg) durante 32 episodios de TSVP en cinco pacientes obtuvo éxito en terminar la taquicardia en todos los episodios (53). La forma en que acababan las taquicardias fue similar a la del ATP. Se ha visto que el

margen de dosis eficaz para la adenosina varía de 2,5 a 25 mg. DiMarco et al. (54) realizaron un ensayo clínico controlado con placebo multicéntrico para evaluar la eficacia de dosis secuenciales de adenosina en el tratamiento de la TSVP. Se administraron secuencialmente dosis de 3, 6, 9 y 12 mg de adenosina por vía venosa periférica y se compararon con volúmenes correspondientes de suero salino isotónico. Los porcentajes de respuesta acumulados fueron 35,2, 62,3, 80,2 y 91,4%, respectivamente. Sorprendentemente se obtuvo una respuesta final acumulada del 16,1% en el grupo placebo que los autores achacaron a los criterios de inclusión de pacientes. Rankin et al. (28) evidenciaron que las dosis mínimas efectivas variaban de un paciente a otro e incluso que dependían de la vía de administración. La mínima dosis efectiva fue de 3 mg cuando se administraba a través de una vena femoral y 10,8 mg cuando se administraban vía periférica. Más recientemente se han realizado varios estudios con adenosina. En Australia se administraron dosis incrementales de adenosina a 32 adultos y cinco niños durante 39 episodios de taquicardia paroxística (55). Se aplicó «análisis por intención de tratar», obteniéndose porcentajes de eficacia del 87% [incluidos dos pacientes que se diagnosticaron de taquicardia ventricular tras fallar el tratamiento con adenosina (interés diagnóstico)]. Otros estudios con adenosina han sido realizados en Estados Unidos para tratar las TSVP en adultos y en niños (56, 57, 58).

En la bibliografía consultada hemos encontrado pocos ensayos clínicos comparativos entre ATP y adenosina. Rankin et al. (31) realizaron un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego comparativo de adenosina *versus* ATP en 39 pacientes y 68 episodios de taquicardia supraventricular. La adenosina restableció el ritmo sinusal en 20 pacientes (25/27 episodios) y reveló arritmias auriculares en nueve. El ATP restableció el ritmo sinusal en 17 pacientes (22/25 pacientes) y reveló taquicardias auriculares en seis. En pacientes que recibieron ambos compuestos, la dosis efectiva de adenosina fue 3,8 mg y de ATP de 6,6 mg ($p < 0,05$), lo que sugiere una potencia equimolar. Los autores concluyen que la única diferencia entre adenosina y ATP es su estabilidad química, ya que su eficacia clínica y seguridad son comparables.

En resumen, tanto la adenosina como el ATP son efectivos en el tratamiento de las TSVP con porcentajes de efectividad en torno al 90% (13, 26, 31).

En cuanto a las diferencias clínicas existentes entre los derivados de la adenina y el verapamilo (clásico tratamiento farmacológico de elección en la TSVP), cabe destacar un estudio en el que se comparó la eficacia del ATP *versus* verapamilo en la finalización de taquicardias del nodo AV inducidas eléctricamente en 20 pacientes (59). El ATP fue efectivo en el 100% de los casos mientras se administran a dosis suficientes (20 mg). El verapamilo fue efectivo en el 75-80% de los casos según la dosis fuera de 5 o 10 mg, respectivamente.

Más recientemente se ha comparado la eficacia clínica del ATP *versus* verapamilo en pacientes atendidos en el servicio de urgencia de un hospital español (60). Los pacientes fueron diagnosticados de TSVP resistentes a maniobras vagales y se les administró aleatoria-

mente 5-10 mg de verapamilo o 5-20 mg de ATP. Los fracasos terapéuticos de cada uno de ellos se trataron con el fármaco alternativo. Los porcentajes de eficacia del verapamilo y ATP fueron 86 y 83%, respectivamente, por lo que se concluye que la eficacia es similar.

En un ensayo clínico, aleatorizado y multicéntrico se comparó la adenosina con el verapamilo en el tratamiento de taquicardias supraventriculares espontáneas e inducidas en 158 pacientes (54). Los porcentajes de respuesta acumulados de adenosina en una primera dosis de 6 mg, y si era necesario una de 12 mg posterior, fueron del 57,4 y 93,4%, respectivamente; en el caso del verapamilo a dosis de 5 mg seguidos de 7,5 mg si era necesario, fueron del 81,3 y 91,4%, respectivamente. No hubo diferencias significativas entre la adenosina y el verapamilo en términos de eficacia o aparición de arritmias tras el efecto antiarrítmico.

Hood et al. (61) realizaron un ensayo clínico aleatorizado doblemente cruzado en el tratamiento de la taquicardia supraventricular en el que 25 pacientes (ya que de los 32 iniciales siete respondieron a maniobras vagales) fueron aleatorizados a recibir adenosina o verapamilo. El diseño del estudio permitía que si no se alcanzaba el ritmo sinusal con el primer fármaco, se le administrara el otro. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la eficacia relativa. El 86% (12/14) de los pacientes que respondieron a la adenosina lo hicieron a dosis $\leq 120 \mu\text{g}/\text{kg}$. Tampoco hubo diferencias en la incidencia de arritmias de conversión por ambos fármacos.

Recientemente se ha comparado la eficacia de verapamilo y adenosina para el tratamiento de la TSVP en el medio prehospitalario (62). En dicho estudio se analizaron tratamientos de verapamilo de forma retrospectiva y con adenosina de forma prospectiva. El verapamilo obtuvo un porcentaje de efectividad del 64% y la adenosina del 78% en el restablecimiento del ritmo sinusal. El estudio puso de manifiesto la dificultad del correcto diagnóstico de las taquiarritmias por el personal paramédico y médicos generales, así como la tendencia a prescribir preferentemente adenosina por los médicos generales en este estudio.

Garratt et al. (63) realizaron un estudio comparativo entre adenosina y verapamilo en la finalización de taquicardias paroxísticas del nodo AV. A 20 pacientes sometidos a estudio electrofisiológico cardíaco invasivo, se les administró vía intravenosa ambos fármacos, de manera que cada paciente fue su propio control. La administración de 0,125 mg/kg (intervalo de 0,05 a 0,20) resultó en la finalización de todas las taquicardias. Por su parte la administración de verapamilo (0,145 mg/kg) consiguió finalizar la taquicardia en 19 de 20 pacientes. En este último caso se produjeron arritmias sintomáticas en dos pacientes. El análisis de los resultados en términos de finalización de taquicardias, ausencia de arritmias significativas tras la conversión a ritmo sinusal, y desenmascaramiento de preexcitación latente o intermitente reveló que el tratamiento con adenosina fue satisfactorio en todos los pacientes (20/20), mientras que el verapamilo sólo en 14 pacientes (14/20) ($p < 0,05$). Los seis pacientes con mala respuesta al verapamilo tenían taquicardia por reentrada AV. Los autores conclu-

Tabla 2. Coste por tratamiento de adenosina y de ATP

Medicamento	Coste/tratamiento
ATP (Atepodín®, Medix).....	330-660 pesetas (10-20 mg)**
Adenosina (Adenocor®, Sanofi-Winthrop).....	565-3.955 pesetas (3-21 mg)

*Estos precios son PVP + IVA para el tratamiento de taquicardias supraventriculares con las dosis mínimas-máximas recomendadas. **El coste por miligramo es 10 veces menor que el reflejado, pero como se desecha cada vez el resto del vial, en realidad el coste real es por vial utilizado (se haya utilizado o no todo el contenido del mismo en ese momento, ya que la posibilidad de que se requieran tratar a más de un paciente a la vez es muy baja).

yeron que la adenosina presenta ciertas ventajas respecto al verapamilo en el tratamiento agudo de pacientes que presenten taquicardias por reentrada AV.

Eficacia diagnóstica

Es relativamente frecuente la realización de diagnósticos erróneos en pacientes con arritmias, lo cual puede desencadenar graves consecuencias para los mismos.

Los diagnósticos erróneos aún se producen a pesar de existir excelentes publicaciones de criterios diagnósticos de arritmias mediante electrocardiografía de gran especificidad y sensibilidad (64). En un ensayo multicéntrico llevado a cabo por DiMarco (54) (que comparaba la adenosina *versus* verapamilo en taquicardias paroxísticas del nodo AV ya comentado anteriormente) se tuvo que excluir al 15% de pacientes admitidos inicialmente porque la revisión de sus ECG iniciales revelaba que presentaban taquicardias auriculares y no del nodo AV. Los errores de diagnóstico son más frecuentes con las arritmias de complejos QRS anchos y sus consecuencias pueden ser más graves que las de complejos QRS estrechos. Pacientes que presentan clásicos patrones del ECG de taquicardia ventricular o arritmias auriculares de preexcitación son confundidas con taquicardias supraventriculares con conducción aberrante y en consecuencia tratados con verapamilo intravenoso. Este tratamiento puede conllevar a hipotensión y aceleración de la taquicardia ventricular y de la frecuencia ventricular de la arritmia auricular por preexcitación (65-70). Ambas arritmias, la taquicardia ventricular y la arritmia auricular por preexcitación, pueden poner en peligro la vida del paciente, incluso en ausencia de verapamilo. No está del todo aclarado que el efecto adicional sobre el

Tabla 3. Protocolo de uso de adenosina

Indicaciones de uso	Excepciones
<p>1. Conversión a ritmo sinusal de TSVP cuando se dé alguna de las siguientes situaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) TSVP resistente a una dosis acumulada de 10 mg de verapamilo o menor de 10 mg si aparece hipotensión (sistólica < 90 mmHg o diastólica < 70 mmHg). b) Contraindicación de uso de verapamilo por al menos una de las siguientes causas: <ul style="list-style-type: none"> 1. Hipotensión. 2. Signos o síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (distensión vena yugular, tercer ruido, congestión pulmonar y edema). 3. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. < 0,40. 4. Pretratamiento con fármacos betabloqueantes adrenérgicos intravenosos. c) Posible asociación de TSVP con vías accesorias alternativas, sugeridas por al menos uno de los siguientes datos: <ul style="list-style-type: none"> 1. Historial de síndrome de preexcitación. 2. Vía de acceso alternativa diagnosticada por estudio electrofisiológico o intento previo con adenosina. 3. Evidencia electrocardiográfica de preexcitación. 	<p>Aplicación de técnicas de reanimación avanzada.</p>
<p>2. Conversión a ritmo sinusal de taquicardia de complejo amplio de tipo incierto (duración del QRS > 0,12 s), que no ha respondido a una dosis total máxima de 3 mg/kg de lidocaína.</p>	
<p>3. Producción de bloqueo AV con el fin de facilitar el diagnóstico de síndromes de preexcitación latentes en pacientes con las dos situaciones siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) ECG que evidencia ritmo sinusal sin evidencias de preexcitación. b) Episodios documentados de taquiarritmias. 	
<p>4. Producción de bloque AV con el fin de facilitar la identificación de taquiarritmias supraventriculares en pacientes que presenten las dos siguientes situaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) ECG sugerente de (pero no diagnóstico) TSVP, fibrilación auricular o flutter auricular. b) Contraindicación al verapamilo (ya comentada arriba). 	<p>Presencia de vías de conducción alternativas</p>
<p>5. Producción de bloqueo AV con el fin de facilitar la determinación del origen de taquicardias regulares de complejo amplio (duración del QRS > 0,12 s).</p>	

Tabla 4. Indicadores críticos en la utilización de adenosina

Indicaciones	Excepciones
No evidencias de bloqueos AV de segundo y tercer grados o síndrome del seno enfermo.	Presencia de marcapasos de función auricular.
Ausencia de historia de hipersensibilidad a la adenosina.	Ninguna.
No evidencias de flutter o fibrilación auricular.	Pacientes tratados por las justificaciones 4 o 5 de la Tabla 3.
Embarazo o lactancia materna.	Los beneficios son mayores que el riesgo para el feto o lactante en madres que hayan dado su consentimiento informado.
Monitorización continua mediante ECG durante la administración de adenosina.	Ninguna.
Dosis inicial apropiada: 6 mg i.v. por vena periférica administrados en 1-2 s.	Los pacientes que estén en tratamiento con dipiridamol deben recibir una cuarta parte de la dosis (1,25 mg), los pacientes sometidos a un trasplante cardíaco deben recibir una quinta a tercera parte de la dosis (1-2 mg), los pacientes en tratamiento con carbamazepina, asmáticos, o los que se les administre la adenosina por vía central deben recibir menores dosis.
Si es necesario dos dosis posteriores de 12 mg i.v. (cada una) administradas por vía periférica 1-2 minutos después de la anterior.	Los pacientes que estén en tratamiento con dipiridamol deben recibir una cuarta parte de la dosis (3 mg), los pacientes sometidos a trasplante cardíaco deben recibir una quinta a tercera parte de la dosis (2,5-4 mg), los pacientes en tratamiento con carbamazepina, asmáticos, o los que se les administre la adenosina por vía central deben recibir menos dosis.
Tras cada dosis debe administrarse una inyección rápida de solución salina isotónica (10 ml).	Ninguna.

estado hemodinámico del verapamilo aumente la mortalidad (71). La adenosina puede facilitar el diagnóstico de las taquicardias AV (con y sin complejos aberrantes), produciendo bloqueo del nodo AV que revelará arritmias intraauriculares sin afectar a las arritmias auriculares por preexcitación ni a las taquicardias ventriculares.

Otros usos (investigación experimental)

La adenosina se ha empleado también en otras situaciones que se enmarcan fundamentalmente en el terreno de la investigación experimental, siendo algunas de ellas:

- Reducción de la sobrecarga en situaciones de bajo gasto (27).
- Profilaxis de la oclusión de injerto post «bypass» (27).
- Hipotensión controlada en aneurisma cerebral quirúrgico (72).
- Diagnóstico de vasoconstricción pulmonar (73).
- Imágenes miocárdicas con ²⁰¹Talio (74, 75).

INDICACIONES APROBADAS PARA LA ADENOSINA Y PROTOCOLO DE UTILIZACION

Las indicaciones aprobadas en España a nivel cardiológico para la adenosina y ATP son dobles. (Datos obtenidos de la ficha técnica de Adenocor®):

Uso terapéutico. Reversión rápida a ritmo sinusal de taquicardias paroxísticas supraventriculares, incluyendo aquellas asociadas a vías de conducción anómalas (síndrome de Wolff-Parkinson-White), en las que el nódulo AV participe en el circuito de reentrada.

Uso diagnóstico. Ayuda al diagnóstico de taquicardias supraventriculares con complejos anchos o estrechos. Si bien no revierte el flutter auricular, la fibrilación auricular o la taquicardia ventricular a ritmo sinusal, el enlentecimiento de la conducción por el nodo AV facilita el diagnóstico de una actividad auricular. Además se puede usar en investigación electrofisiológica endocavitaria.

Dado que no se recomienda la utilización de adenosina para el tratamiento de pacientes con taquicardias irregulares (7), creemos conveniente, de acuerdo con Camm et al. (7), restringir la utilización de la adenosina a los siguientes casos.

- Pacientes con taquicardia regular de complejo (QRS) estrecho en los casos de duda entre taquicardia auricular o nodal.
- Pacientes con taquicardia nodal cuando exista evidencia de insuficiencia de la función ventricular o concurra bloqueo betaadrenérgico (farmacológico).
- Pacientes no graves, con diagnóstico electrocardiográfico dudoso de taquicardia regular de complejo amplio.

En la Tabla 3 se detalla un posible protocolo de uso de adenosina (7, 50, 54, 72-74, 76-78). Conviene además recordar una serie de indicadores críticos en el uso de adenosina que se detallan en la Tabla 4 (7, 31, 68, 79).

CONSIDERACIONES FARMACOECONOMICAS, PRACTICAS Y CONCLUSION

En la Tabla 2 se indica el coste, en diciembre de 1995, de los tratamientos a las dosis usuales para ambos fármacos comercializados en España. El análisis de minimización de costes se aplica a dos fármacos que se supone tienen similar efectividad, de manera que el tratamiento con menor coste es el que en principio debe seleccionarse como más apropiado. Como se deduce de la Tabla 2 el ATP presenta un menor coste. Además de las consideraciones farmacoeconómicas otros factores de índole práctica, como la idoneidad de la presentación (menor probabilidad de errores de dosificación y administración), junto con un previsible bajo consumo (adecuado a sus indicaciones), pueden igualar e incluso invertir la balanza en pro de la especialidad comercializada que contiene adenosina a la hora de incluirlo en el formulario del hospital. La mejora en la presentación de la especialidad con ATP, junto con su contenido coste, obligaría a replantearse dicha decisión.

Otra cuestión es si la adenosina (o el ATP en su caso) puede sustituir completamente al verapamilo como tratamiento de elección en la TSVP. Actualmente la adenosina es una eficaz alternativa al verapamilo en el tratamiento de las taquicardias de complejo estrecho y quizá sea más importante todavía su papel en el contexto diagnóstico-terapéutico de las taquicardias de complejos amplios de causa incierta. Recientemente algunos estudios ponen de manifiesto las ventajas de la adenosina y el ATP frente al verapamilo en ciertas indicaciones.

Finalmente hay que destacar que la comercialización de la adenosina no debería motivar su uso indiscriminado en el tratamiento de taquiarritmias cardíacas (servicios de urgencias médicas) recordando que son las terapéuticas no farmacológicas (maniobras vagales) las que primero se deben probar en estos pacientes y que el verapamilo fue, y quizá sea aún, un fármaco revolucionario en el tratamiento de la TSVP (7).

BIBLIOGRAFIA

- Bauman J L. *Understanding and treating supraventricular arrhythmias*. Clin Pharm 1983; 2: 312-20.
- Conti LA. *Trifosfato de adenosina en el tratamiento de la taquicardia paroxística supraventricular: Comparación con verapamilo*. Rev Esp Cardiol 1995; 48: 499-500.
- Ewald G A, McKenzie C R. *Manual de terapéutica médica*. Department of Medicine. Washington University: Masson-Little Brown, 1996.
- Spingh B N, Collet J T, Chew C Y C. *New perspectives in the pharmacologic therapy of cardiac arrhythmias*. Prog Cardiovasc Dis 1980; 22: 243-301.
- Drury A N, Szent-Gyorgi A. *The physiological activity of adenine compound with special reference to their action upon the mammalian heart*. J Physiol 1929; 68: 213-37.
- DiMarco J P, Sellers T D, Lerman B B, et al. *Diagnostic and therapeutic use of adenosine in patients with supraventricular tachyarrhythmias*. J. Am Coll Cardiol 1985; 6: 417-25.
- Camm A J, Garratt C J. *Adenosine and supraventricular tachycardia*. N Engl J Med 1991; 325: 1621-9.
- Burnstock G. *Purinergic receptors in the heart*. Circ Res 1980; 46 (Supl I): 175-82.
- Olsson R A, Pearson J D. *Cardiovascular purinoreceptors*. Physiol Rew 1990; 70: 761-845.
- Londos C, Wolff J. *Two distinct adenosine-sensitive sites on adenylate cyclase*. Proc Natl Acad Sci 1977; 74: 5482-6.
- Londos C, Cooper D M F, Wolff J. *Subclasses of external adenosine receptors*. Proc Natl Acad Sci 1980; 77: 2551-4.
- Belardinelli L, Linden J, Berne R M. *The cardiac effects of adenosine*. Prog Cardiovas Dis 1990; 32: 73-97.
- Faulds D, Chrisp P, Buckley M M T. *Adenosine: An evaluation of its use in cardiac diagnostic procedures, and in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia*. Drugs 1991; 41: 596-624.
- Gilman A G, Rall T W, Nies A S, et al, editores. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 8.ª edición. New York, NY: Pergamon Press, 1990.
- Raggazi E, Wu S N, Shryock J, Belardinelli L. *Electrophysiological and receptor binding studies to assess activation of the cardiac adenosine receptor by adenine nucleotides*. Circ Res 1991; 68: 1035-44.
- Belardinelli L, Shryock J C, Song Y, Wang D, Srivas M. *Ionic basis of the electrophysiological actions of adenosine on cardiomyocytes*. FASEB J 1995; 9: 369-75.
- Kurachi Y, Nakajima T, Sugimoto T. *On the mechanism of activation of muscarinic K⁺ channels by adenosine in isolated atrial cells: Involvement of GTP-binding proteins*. Pflugers Arch 1986; 407: 264-74.
- James T B. *The chronotropic action of ATP and related compounds studied by direct perfusion of the sinus node*. J Pharmacol Exp Ther 1965; 149: 233-47.
- Pelleg A. *Cardiac cellular electrophysiologic actions of adenosine and adenosine triphosphate*. Am Heart J 1985; 110: 688-93.
- Puech P, Muñoz A, Sassine A, et al. *Use of adenosine as an antiarrhythmic agent*. En: Vaughan Williams E M, editor. *Antiarrhythmic drugs, handbook of experimental pharmacology 89*. Berlin: Springer-Verlag, 1989: 453-60.
- Belardinelli L, Pelleg A. *Cardiac electrophysiology and pharmacology of adenosine*. J Cardiovasc Electrophysiol 1990; 1: 327-39.
- Ellenbogen K A, Thames M D, DiMarco J P, et al. *Electrophysiological effects of adenosine in the transplanted human heart*. Circulation 1990; 81: 821-8.
- LeClerq J F, Coumel P. *Les effets de l'adenosine triphosphate (ATP) sur le noeud sinusal et le noeud auriculoventriculaire chez l'homme*. Coeur Med Interne 1978; 17: 541.
- Pelleg A, Porter R S. *The pharmacology of adenosine*. Pharmacotherapy 1990; 10: 157-74.
- Pelleg A, Belhassen B, Reuben I, Laniado S. *Comparative electrophysiologic effects of adenosine triphosphate and adenosine in the canine heart: Influence of atropine, propranolol, vagotomy, dipyrindamole and aminophylline*. Am J Cardiol 1985; 55: 571-6.
- Belhassen B, Pelleg A. *Acute management of paroxysmal supraventricular tachycardia: Verapamil, adenosine, triphosphate or adenosine?* Am J Cardiol 1984; 54: 225-7.

27. Sollevi A. *Cardiovascular effects of adenosine in man: Possible clinical implications*. Prog Neurobiol 1986; 27: 319-49.
28. Rankin A C, Oldroyd K G, Ching E, Rae A P, Cobbe S M. *Value and limitations of adenosine in the diagnosis and treatment of narrow and broad complex tachycardias*. Br Heart J 1989; 62: 195-203.
29. Motté G, Waynberger M, Lebars A, Bouvrain Y. *L'adenosine triphosphorique dans les tachycardies paroxystiques. Intérêt es thérapeutique*. Nouv Press Med 1972; 1: 3057-61.
30. Belhassen B, Pelleg A. *Adenosine triphosphate and adenosine: Perspectives in the acute management of paroxysmal supraventricular tachycardia*. Clin Cardiol 1985; 8: 460-4.
31. Rankin A C, Oldroyd K G, Chong E, et al. *Adenosine or adenosine triphosphate for supraventricular tachycardias? Comparative double-blind randomized study in patients with spontaneous or inducible arrhythmias*. Am Heart J 1990; 119: 316-23.
32. McQueen D S, Riberiro J A. *Effect of adenosine on carotid chemoreceptor activity in the cat*. Br J Pharmacol 1981; 74: 129-36.
33. Biaggioni I, Olafsson B, Robertson R M, Hollister A S, Robertson D. *Cardiovascular and respiratory effects of adenosine in conscious man: Evidence for chemoreceptor activation*. Circ Res 1987; 61: 779-86.
34. Latour H, Puech P, Grolleau R, et al. *L'utilisation de l'adenosine-5-triphosphate dans le diagnostic et le traitement des tachycardies paroxystiques nodales (abstract)*. Arch Mal Coeur 1968; 61: 293.
35. Taviot B, Pacheco Y, Coppere B, et al. *Bronchospasme incluit par l'injection d'adenosine chez una asthmaticque*. Presse Med 1986; 15: 1103.
36. Cushely M G, Tattersfield A E, Holgate S T. *Inhaled adenosine and guanosine on airway resistance in normal and asthmatic subjects*. Br J Clin Pharmacol 1983; 15: 161-5.
37. Podolsky S M, Varon J. *Adenosine use during pregnancy*. Ann Emerg Med 1991; 20: 1027-8.
38. Mason B A, Ricci-Goodman J, Koobs B J. *Adenosine in the treatment of maternal paroxysmal supraventricular tachycardia*. Obstet Gynecol 1992; 80: 478-80.
39. Physicians' Desk Reference. *Adenocard® 1994*. 48 edición. Medical Economics Data, 958-9.
40. Klabunde R E. *Dipyridamole inhibition of adenosine metabolism in human blood*. Eur J Pharmacol 1983; 93: 21-6.
41. Lerman B B, Wesley R C, Belardinelli L. *Electrophysiologic effects of dipyridamole on atrioventricular nodal conduction and supraventricular tachycardia: Role of endogenous adenosine*. Circulation 1989; 80: 1536-43.
42. Watt A H, Bernard M S, Webster J, et al. *Intravenous adenosine in the treatment of supraventricular tachycardia: A dose-ranging study and interaction with dipyridamole*. Br J Clin Pharmacol 1986; 21: 227-30.
43. Chan S Y, Brunken R C, Czernin J, et al. *Comparison of maximal myocardial blood flow during adenosine infusion with that of intravenous dipyridamole in normal men*. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 979-85.
44. Martin T W, Seaworth J F, Johns J P, et al. *Comparison of adenosine, dipyridamole, and dobutamine in stress echocardiography*. Ann Intern Med 1992; 116: 190-6.
45. Smits P, Lenders J W, Thien T. *Caffeine and theophylline attenuate adenosine-induced vasodilation in human*. Clin Pharmacol Ther 1990; 48: 410-8.
46. Berul C I. *Higuer adenosine dosage required for supraventricular tachycardia in infants treated with theophylline*. Clin Pediatr 1993; 32: 167-8.
47. Porter R S. *Adenosine: Supplementary considerations about activity and use*. Clin Pharm 1990; 9: 271-4.
48. Smits P, Eijsbouts A, Thien T. *Nicotine enhances the circulatory effects of adenosine in human beings*. Clin Pharmacol Ther 1989; 46: 272-8.
49. Roig J J, Jiménez L M, Clemente M J, et al. *The clinical usefulness and efficacy of adenosine triphosphate in a emergency service*. Rev Clin Esp 1994; 194: 594-8.
50. Greco R, Musto B, Arienzo V, et al. *Treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia in infancy with digitalis, adenosine-5-triphosphate, and verapamil: A comparative study*. Circulation 1982; 66: 504-8.
51. Belhassen B, Pelleg A, Shoshani D, Geva B, Laniado S. *Electrophysiologic effects of adenosine-5'-triphosphate on atrioventricular reentrant tachycardia*. Circulation 1983; 68: 827-33.
52. Gausche M, Persse D E, Sugarman T, et al. *Adenosine for the prehospital treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia*. Ann Emerg Med 1994; 24: 183-9.
53. DiMarco J P, Sellers T D, Berne R M, West G A, Belardinelli L. *Adenosine: Electrophysiologic effects and therapeutic use for terminating paroxysmal supraventricular tachycardia*. Circulation 1983; 68: 1254-63.
54. DiMarco J P, Miles W, Akhtar M, et al. *Adenosine for paroxysmal supraventricular tachycardia: Dose ranging and comparison with verapamil*. Ann Intern Med 1990; 113: 104-10.
55. Ho K Y, Wilson N J, Smith W M. *Acute treatment of paroxysmal tachycardia by adenosine*. Aust N Z J Med 1994; 24: 176-81.
56. Overholt E D, Rheuban K S, Gutgesell H P, et al. *Usefulness of adenosine for arrhythmias in infants and children*. Am J Cardiol 1988; 61: 336-40.
57. Parker R B, McCollam P L. *Adenosine in the episodic treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia*. Clin Pharm 1990; 9: 261-71.
58. Rossi A F, Steinberg L G, Kipel G, et al. *Use of adenosine in the management of perioperative arrhythmias in the pediatric cardiac intensive care unit*. Crit Care Med 1992; 20: 1107-11.
59. Belhassen B, Glick A, Laniado S. *Comparative clinical and electrophysiologic effects of adenosine triphosphate and verapamil on paroxysmal reciprocating junctional tachycardia*. Circulation 1988; 77: 795-805.
60. Gil J, Lázaro S, Sentenac G, Sepúlveda M A, et al. *Trifosfato de adenosina en el tratamiento de la taquicardia paroxística supraventricular: Comparación con verapamilo*. Rev Esp Cardiol 1995; 48: 55-8.
61. Hood M A, Smith W M. *Adenosine versus verapamil in the treatment of supraventricular tachycardia: A randomized double-crossover trial*. Am Heart J 1992; 123: 1543-9.
62. Madsen C D, Pointer J E, Lynch T G. *A comparison of adenosine and verapamil for the treatment of supraventricular tachycardia in the prehospital setting*. Ann Emerg Med 1995; 25 (5): 649-55.
63. Garratt C, Linker N, Griffith M, et al. *Comparison of adenosine and verapamil for termination of paroxysmal junctional tachycardia*. Am J Cardiol 1989; 64: 1310-6.

64. Wellens H J J, Bar F W H M, Lie K I. *The value of the electrocardiogram in the differential diagnosis of a tachycardia with a widened QRS complex.* *Am J Med* 1978; 64: 27-33.
65. Dancy M, Camm A J, Ward D E. *Misdiagnosis of chronic recurrent ventricular tachycardia.* *Lancet* 1985; 2: 230-3.
66. Stewart R B, Bardy G H, Greene H L. *Wide complex tachycardia: Misdiagnosis and outcome after emergent therapy.* *Ann Intern Med* 1986; 104: 766-71.
67. McGovern B, Garan H, Ruskin J N. *Precipitation of cardiac arrest by verapamil in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome.* *Ann Intern Med* 1986; 104: 791-4.
68. Rankin A C, Rae A P, Cobbe S M. *Misuse of intravenous verapamil in patients with ventricular tachycardia.* *Lancet* 1987; 2: 472-4.
69. Garratt C J, Antoniou A, Ward D E, Camm A J. *Misuse of verapamil in preexcited atrial fibrillation.* *Lancet* 1989; 1: 367-9.
70. Gulamhusein S, Ko P, Carruthers S G, Klein G J. *Acceleration of the ventricular response during atrial fibrillation in the Wolf-Parkinson-White syndrome after verapamil.* *Circulation* 1982; 65: 348-54.
71. Jacobs A S, Neilson D H, Gianelly R E. *Fatal ventricular fibrillation following verapamil in the Wolff-Parkinson-White syndrome with atrial fibrillation.* *Ann Emerg Med* 1985; 14: 159-60.
72. Sollevi A, Lagerkranser M, Irested L, et al. *Controlled hypotension with adenosine in cerebral aneurysm surgery.* *Anesthesiology* 1984; 61: 400-5.
73. Haywood G A, Sneddon J F, Bashir Y, et al. *Adenosine infusion for the reversal of pulmonary vasoconstriction in biventricular failure. A good test but a poor therapy.* *Circulation* 1992; 86: 896-902.
74. McGuinness M E, Talbert R L. *Pharmacologic stress testing: Experienced with dipyridamole, adenosine and dobutamine.* *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 328-46.
75. Abreu A, Mahmarian J J, Nishimura S, et al. *Tolerance and safety of pharmacologic coronary vasodilation with adenosine in association with thallium-201 scintigraphy in patients with suspected coronary artery disease.* *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 730-5.
76. Malcolm A D, Garratt C J, Camm A J. *Usos terapéuticos y diagnósticos electrofisiológicos cardíacos de adenosina.* *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7: 139-47.
77. Clarke B, Till J, Rowland E, et al. *Rapid and safe termination of supraventricular tachycardia in children by adenosine.* *Lancet* 1987; 1: 299-301.
78. Till J, Shinebourne E A, Rigby M L, et al. *Efficacy and safety of adenosine in the treatment of supraventricular tachycardia in infants and children.* *Br Heart J* 1989; 62: 204-11.
79. Rankin A C, Rae A P, Houston A. *Acceleration of ventricular response to atrial flutter after intravenous adenosine.* *Br Heart J* 1993; 69: 263-5.
80. Ben-Sorek E S W, Wiesel J. *Ventricular fibrillation following adenosine administration.* *Arch Intern Med* 1993; 153: 2701-2.
81. Harrington G R, Froelich E G. *Adenosine-induced torsades de pointes.* *Chest* 1993; 103: 1299-301.
82. McCollam P L, Uber W E, Van Bakel A B. *Adenosine-related ventricular asystole (letter).* *Ann Intern Med* 1993; 118: 315.
83. Brukhart K K. *Respiratory failure following adenosine administration.* *Am J Emerg Med* 1993; 11: 249-50.