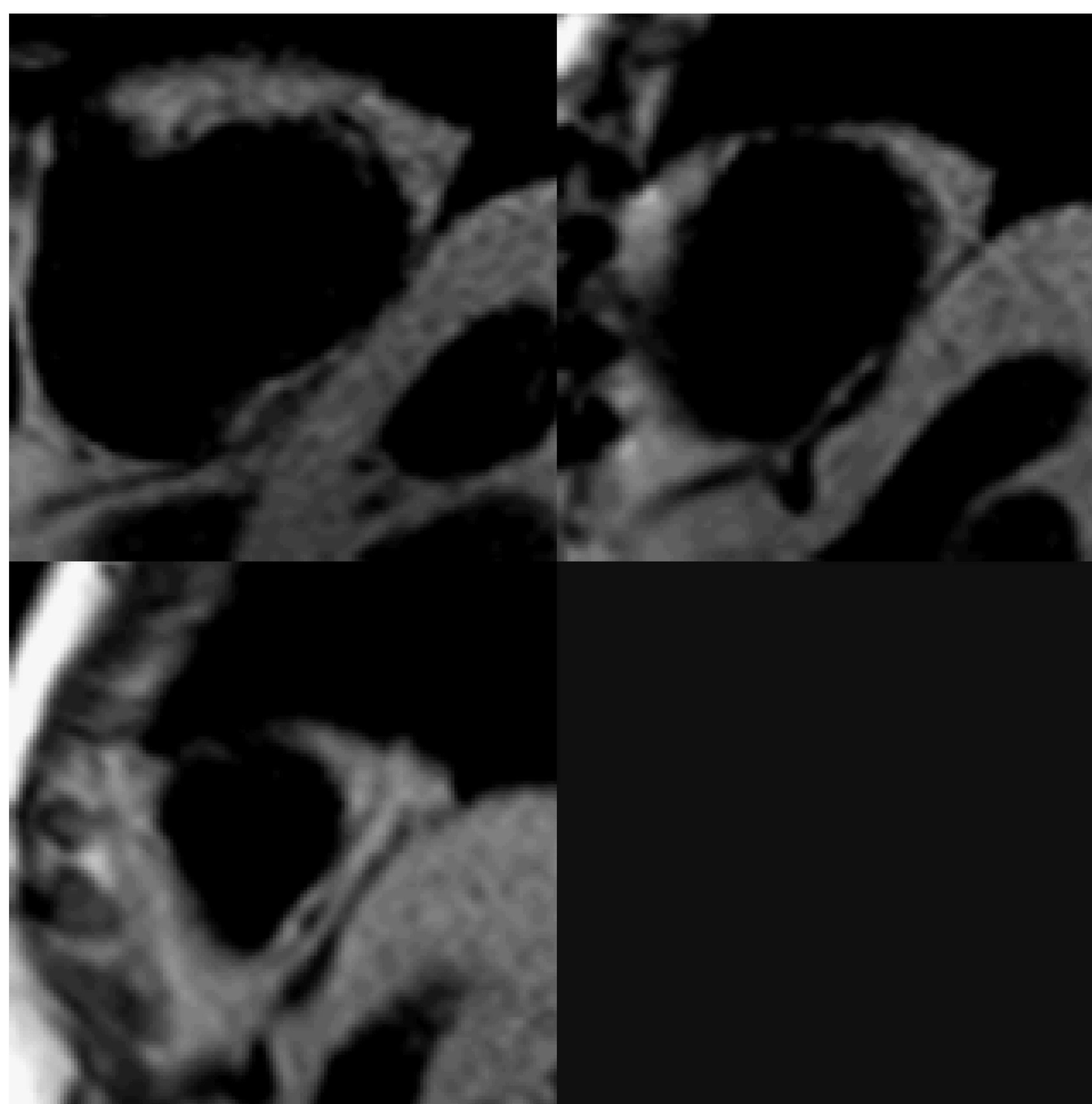


Seguridad del empleo de regadenosón como fármaco vasodilatador en cardioRM de estrés

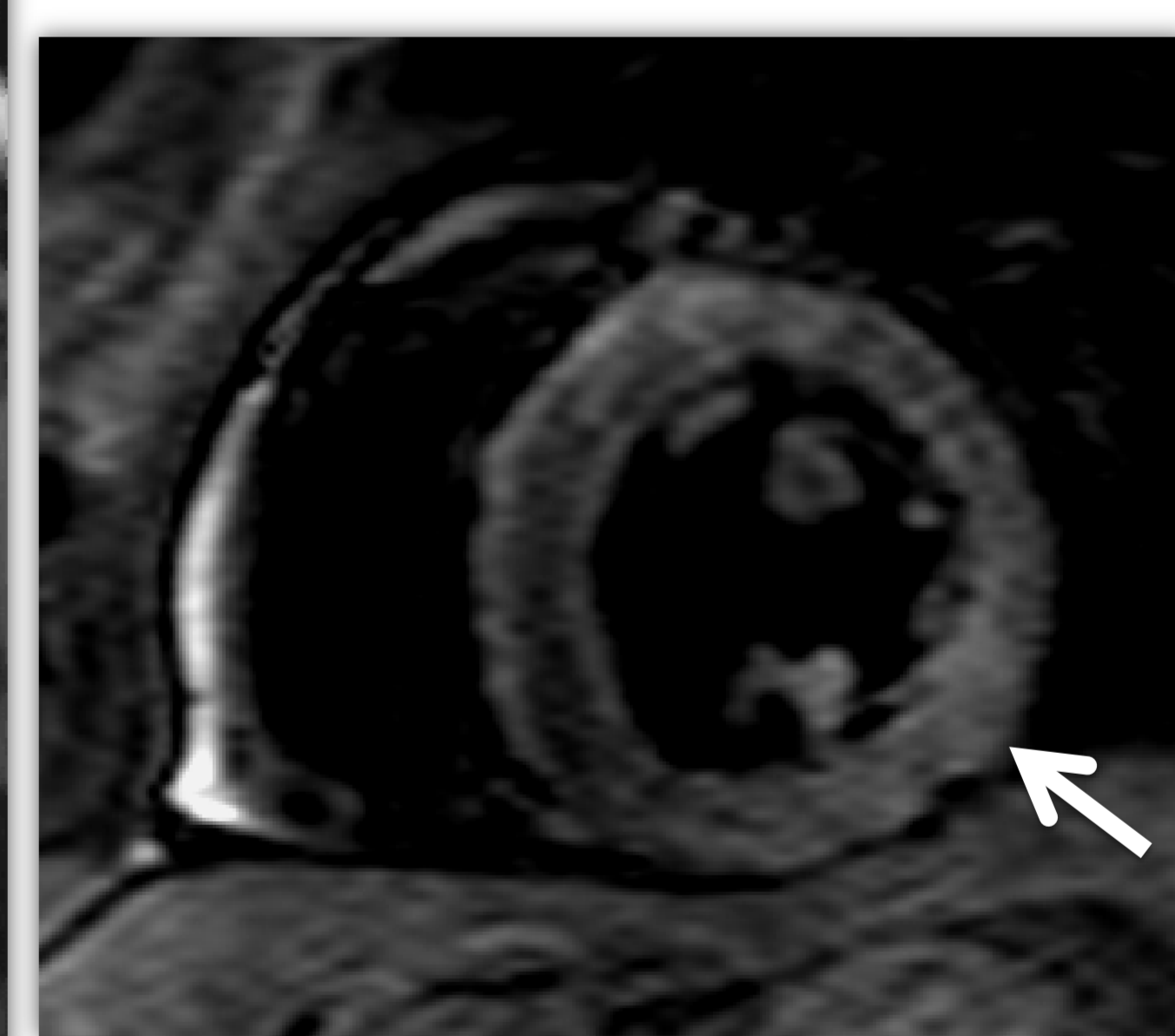
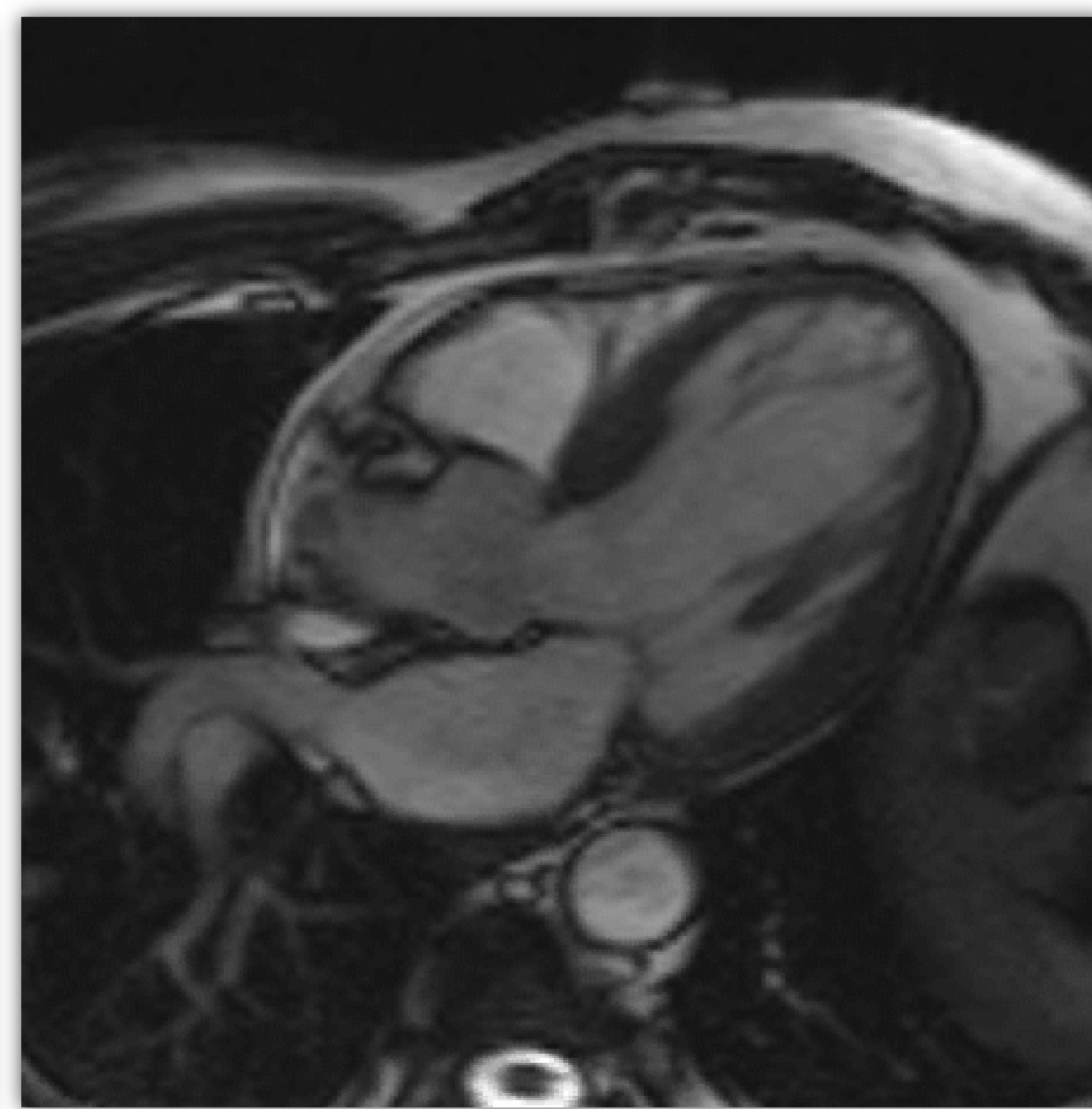
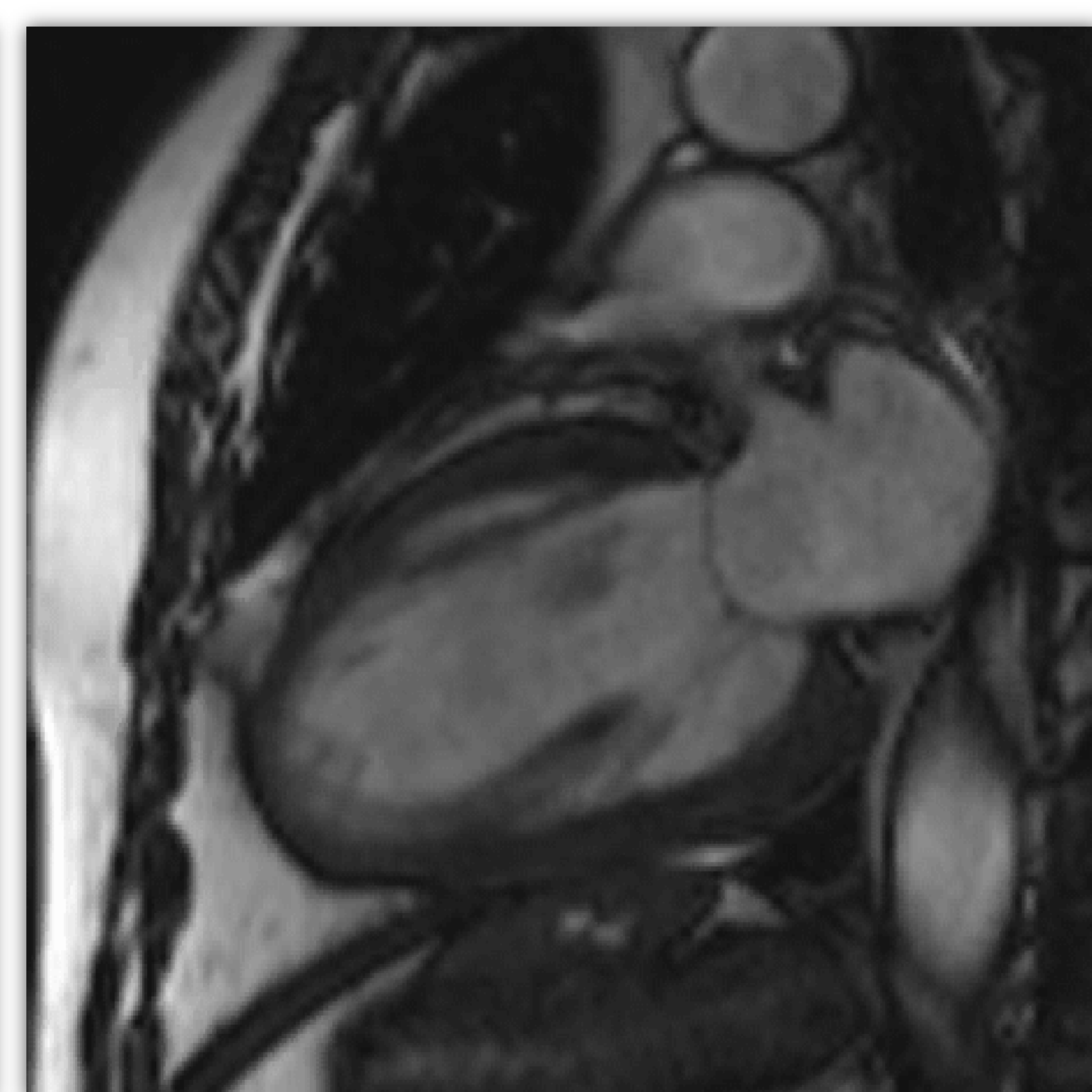
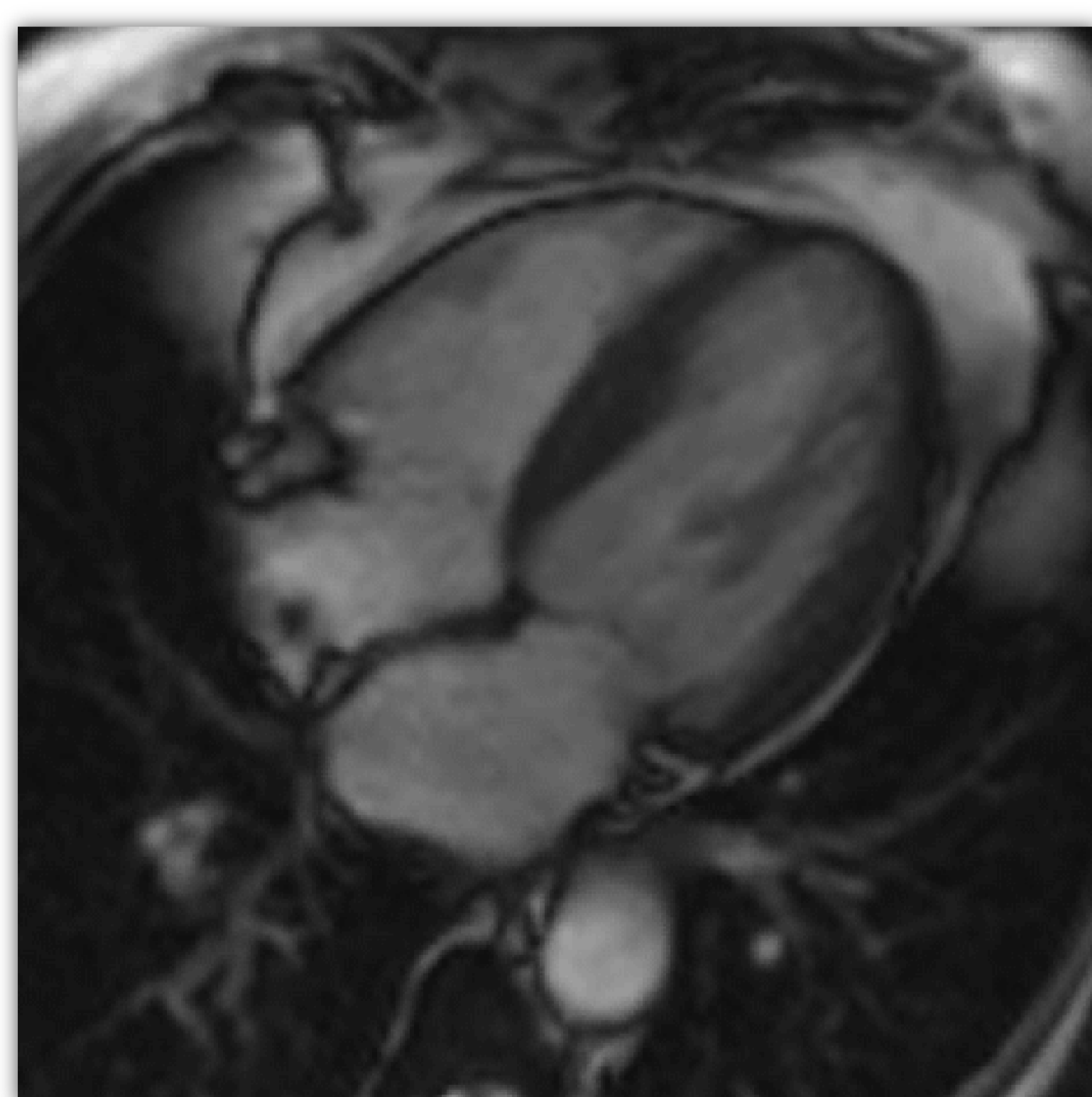


Gorka Bastarrika, Ana Ezponda, Alejandra García Baizan,
Marta Calvo, Ignacio González de la Huebra, Jesús C. Pueyo

Servicio de Radiología
Clínica Universidad de Navarra
Pamplona

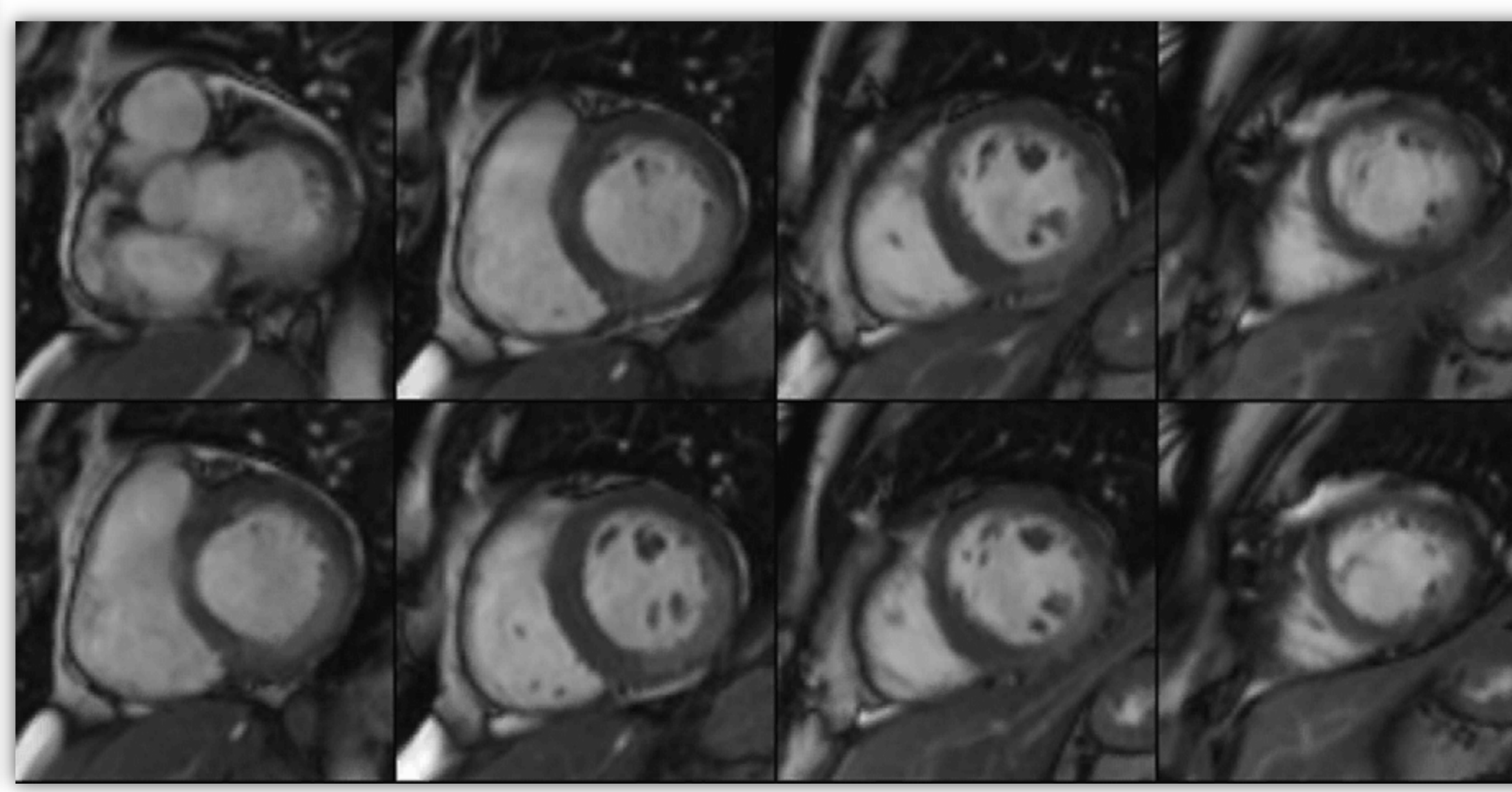
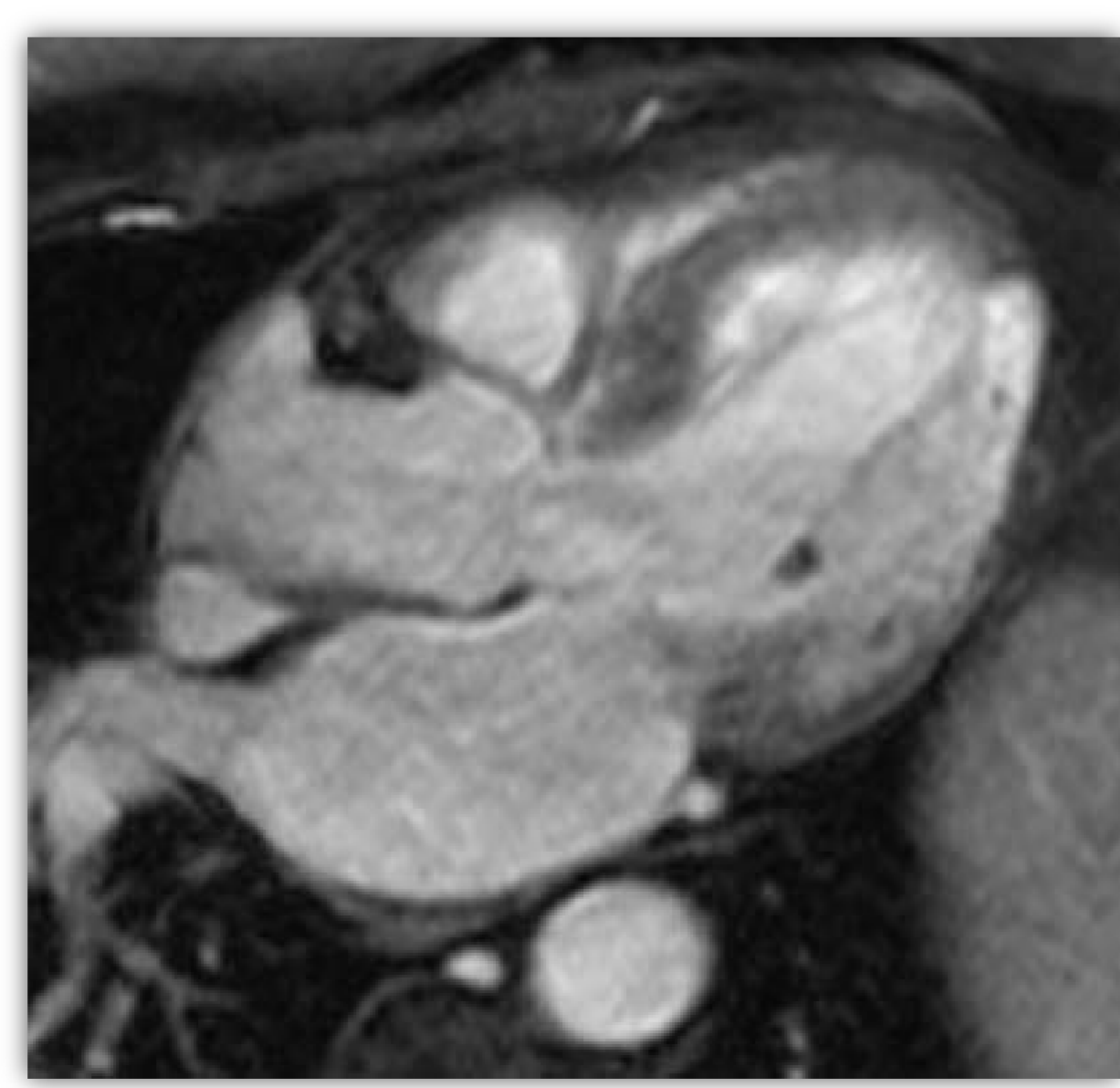
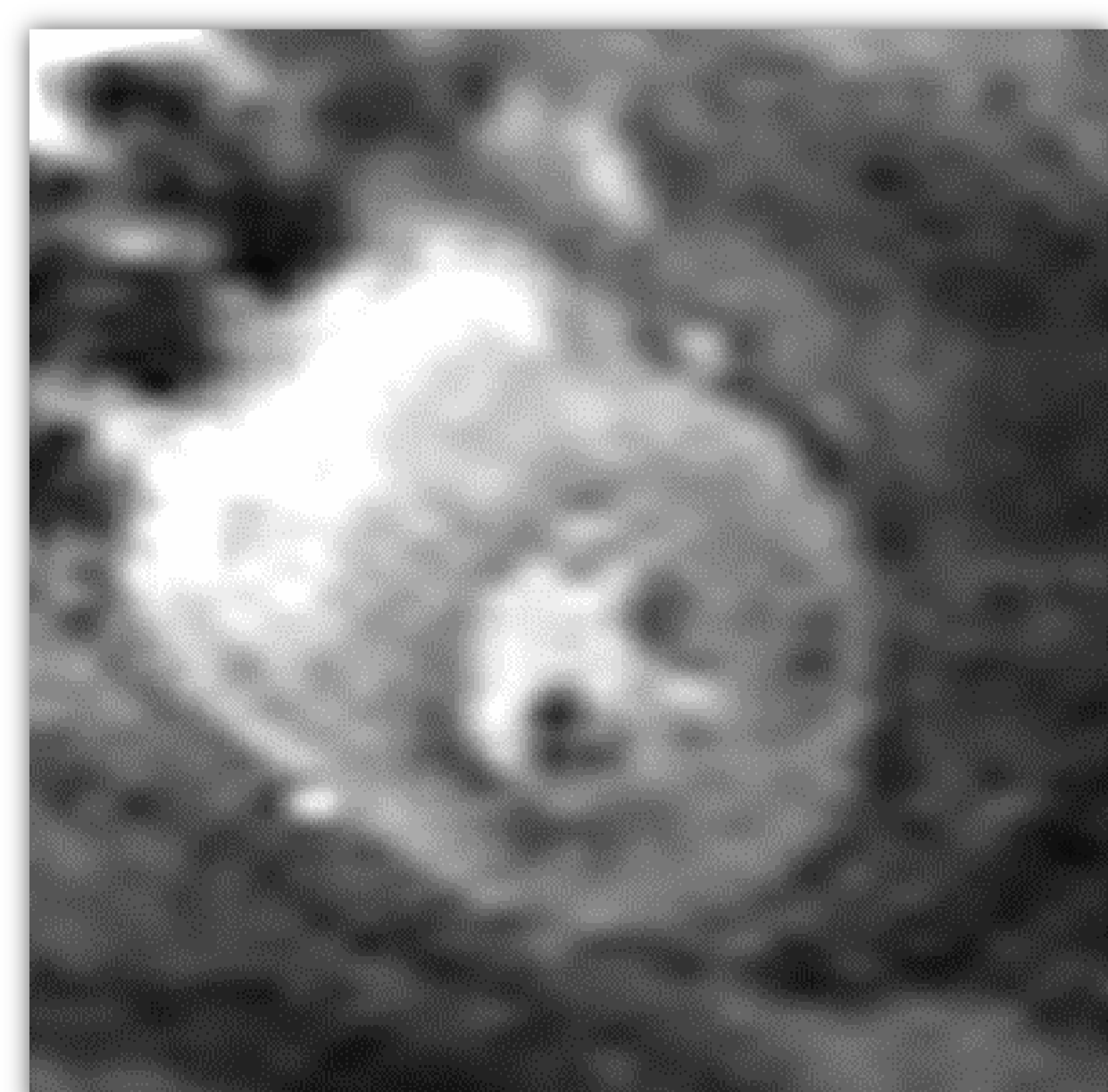
INTRODUCCIÓN

- La cardio-resonancia magnética (CRM) permite realizar una valoración global de la cardiopatía isquémica
- Técnica de elección para:
 - Estudiar la función ventricular
 - Analizar la contractilidad miocárdica segmentaria
 - Evaluar la perfusión del miocardio
 - Establecer la viabilidad del miocardio isquémico o con infarto
- Según estudios recientes, la CRM-estrés es mejor que la tomografía computarizada por emisión de positrones (SPECT) para detectar estenosis coronaria significativa



Contractilidad regional

Edema / Hemorragia



Perfusión

Obstrucción
microvascular

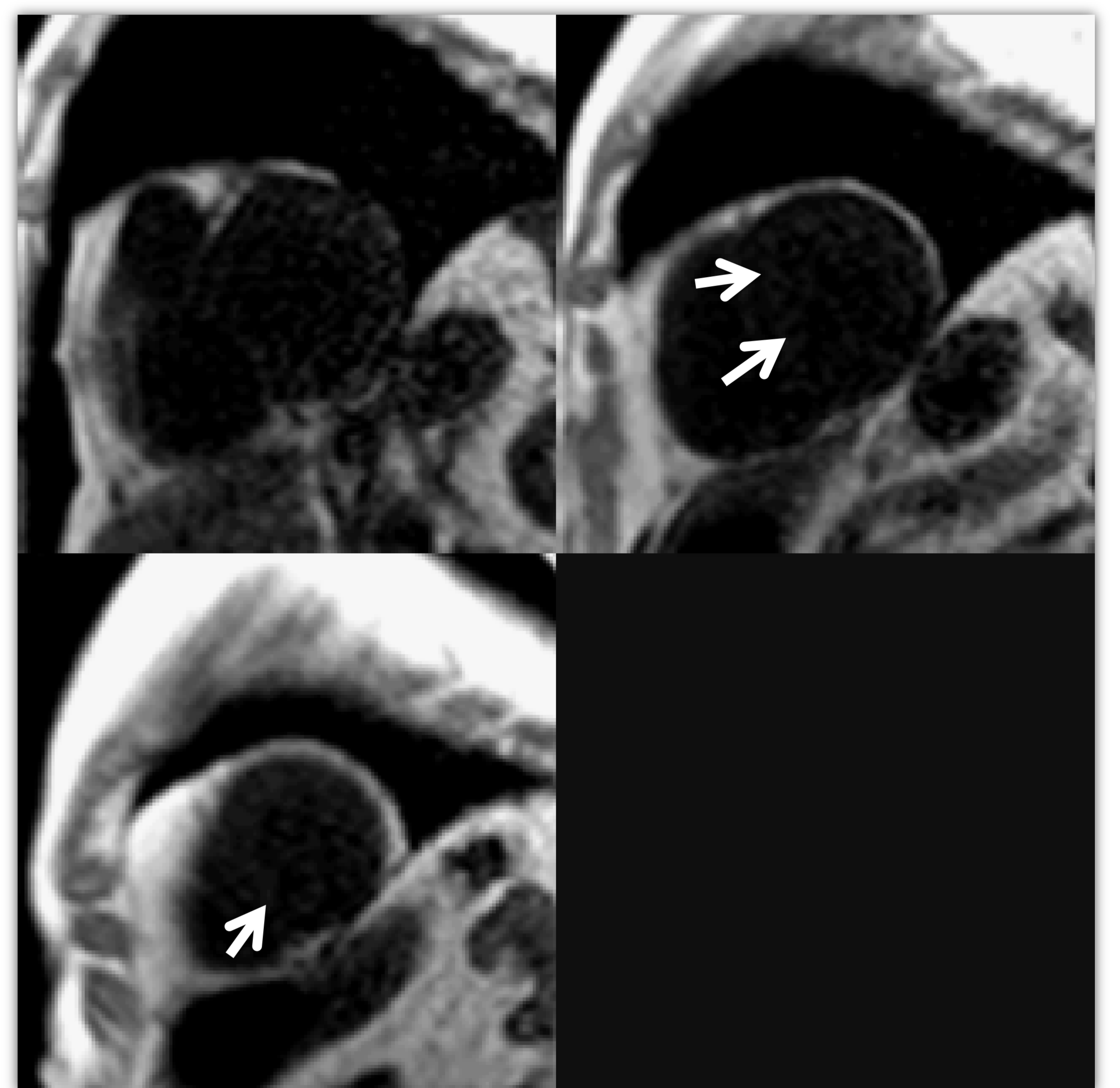
Función global y regional

Necrosis miocárdica

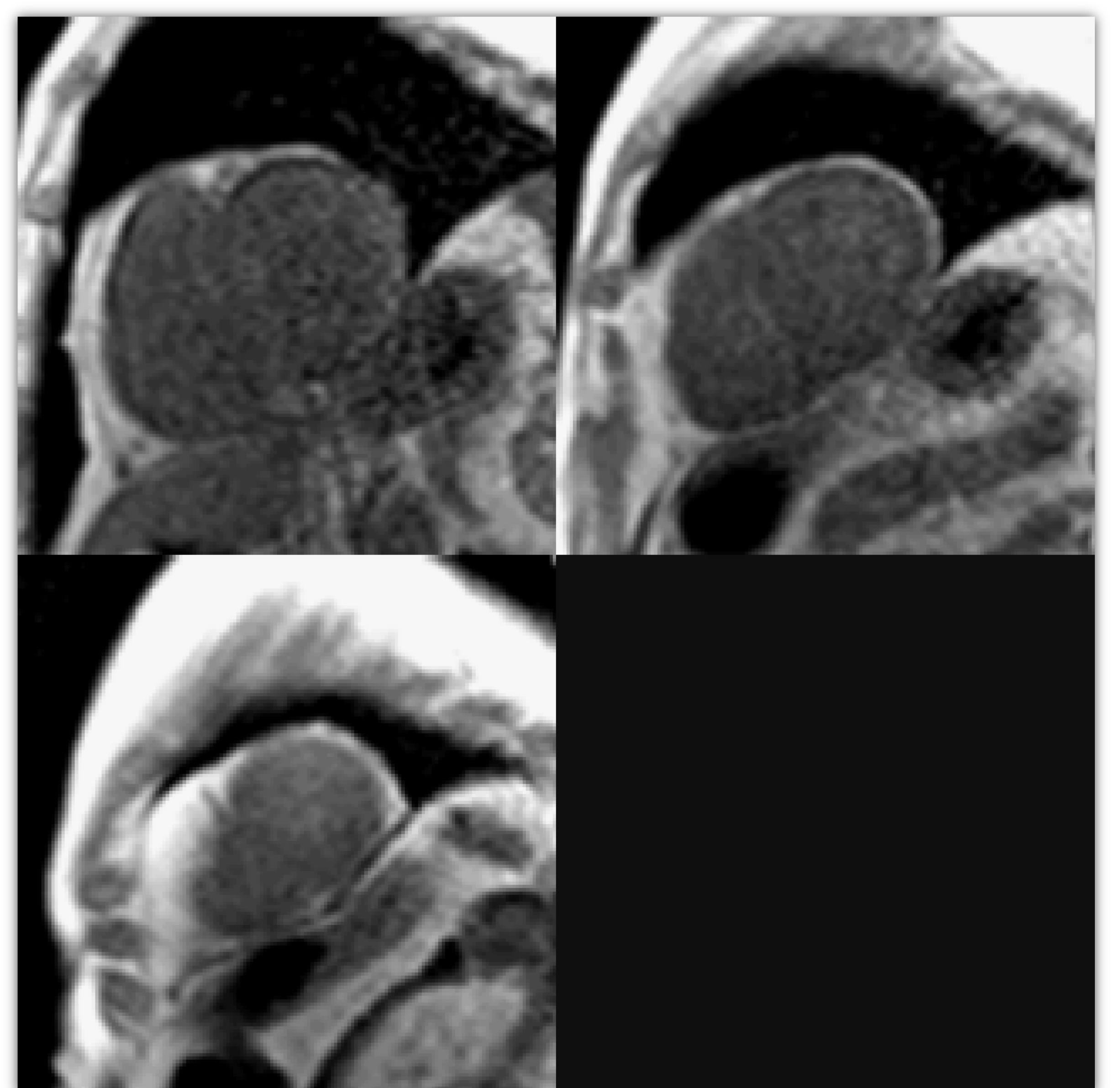
INTRODUCCIÓN

- Tradicionalmente, la CRM-estrés se ha realizado con fármacos vasodilatadores como el dipiridamol o la adenosina
 - Pueden provocar broncoconstricción y bloqueo aurículoventricular como consecuencia de la activación de los receptores A1, A2B, y A3 de la adenosina
- El **regadenosón** es un fármaco vasodilatador **selectivo de los receptores A2A**, por lo que carece de los efectos adversos secundarios a la activación del resto de los receptores
- La literatura más reciente describe que el regadenosón es un fármaco seguro para ser empleado en CRM-estrés, aunque su uso todavía no se encuentra muy extendido

Estrés



Reposo

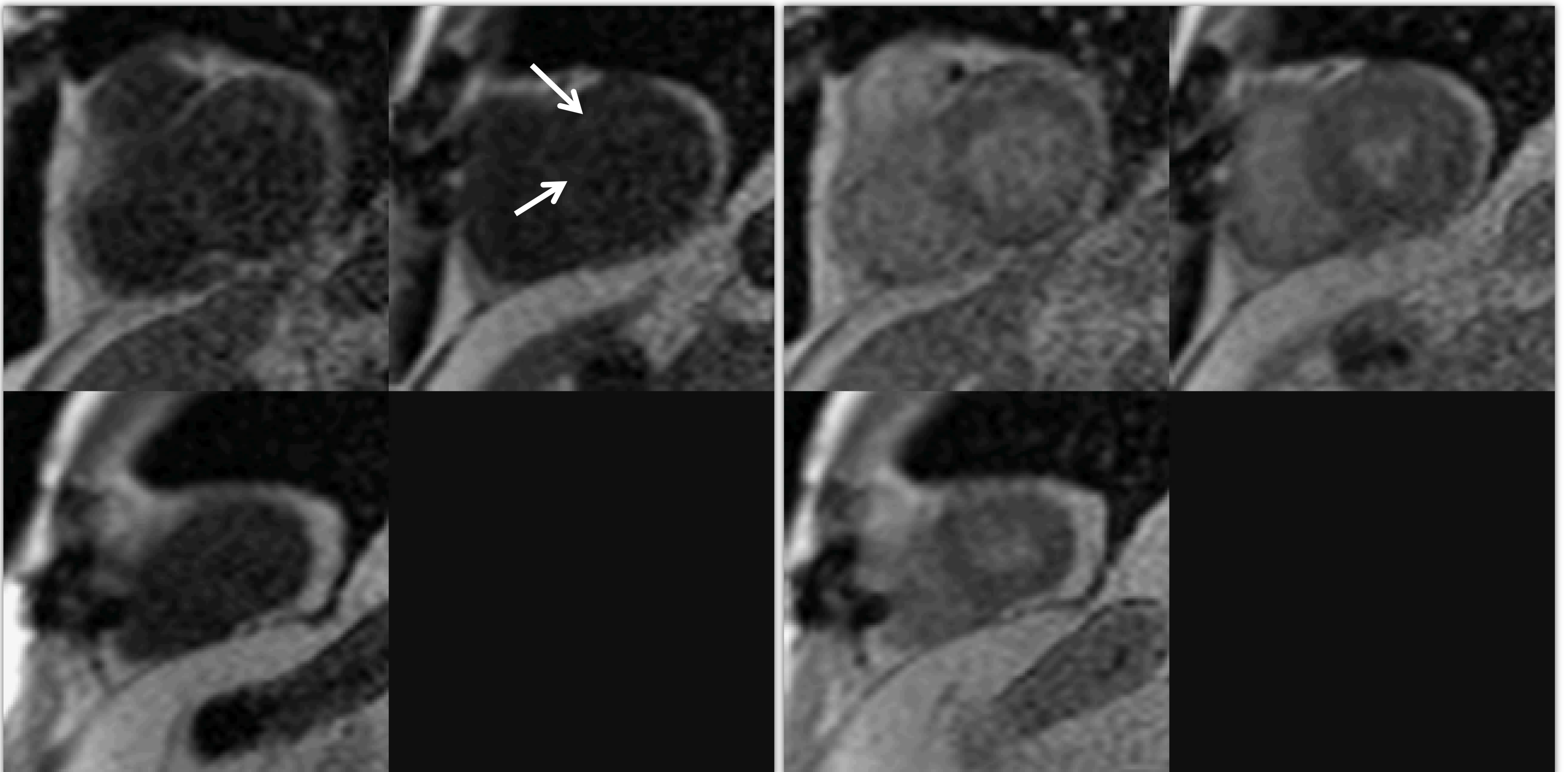


OBJETIVO

- Demostrar la **seguridad del regadenosón** empleado como fármaco vasodilatador en estudios de CRM-estrés en pacientes no seleccionados en quienes se realizó este tipo de exploración por indicación clínica

Estrés

Reposo



MATERIAL Y MÉTODOS

- Periodo de inclusión: mayo a octubre de 2017
- Estudio prospectivo: 120 pacientes
- Criterios de inclusión:
 - Sospecha de enfermedad coronaria o con enfermedad coronaria conocida, e indicación clínica para cardioRM de estrés
- Criterios de exclusión:
 - Pacientes con marcapasos, desfibrilador o cualquier dispositivo que pueda interferir en la RM
 - Grapas de aneurisma intracraneal
 - Elementos metálicos oculares
 - Hábito corporal que excediera las restricciones de la RM
 - Filtrado glomerular ≤ 30 mL/min
 - Claustrofobia no respondedora a ansiolíticos intravenosos ligeros
 - Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia
 - Pacientes con incapacidad para permanecer en decúbito supino durante al menos 30 minutos o soportar apneas de 15 segundos
 - Pacientes con situación hemodinámica inestable
 - Contraindicaciones para administrar regadenosón
- A los pacientes se les pidió que no tomaran café ni otras bebidas o comidas que contuvieran cafeína 24 horas antes de la exploración
- El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestro centro y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado de la exploración

MATERIAL Y MÉTODOS

Protocolo de CRM-estrés

- Equipo de 1,5 Tesla (Magnetom Aera, Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania)
- Bobina de superficie de 6 canales
- Protocolo de CRM-estrés convencional
 - **Función ventricular:**
 - En los planos de cuatro cámaras, dos cámaras, tres cámaras y eje corto
 - Secuencia *steady-state free precession* (SSFP)
 - Sincronización ECG-retrospectiva
 - TR: 43,26 ms, TE: 1,3 ms
 - Matriz: 156 x 192
 - Campo de visión: 380 x 285 mm
 - Tamaño del vóxel: 1,7 x 1,7 mm x 8 mm
 - Grosor de corte 8 mm, sin solapamiento
 - 14 segmentos, 25 fases calculadas
 - **Perfusión miocárdica** (0.075 mmol/kg de peso de gadobutrol (Gadovist[®], Bayer AG, Berlín, Alemania) a 4 ml/s (dosis total de 0.15 mmol/kg)
 - En tres ejes cortos (basal, medio, apical)
 - Secuencia TurboFLASH
 - Sincronización ECG-prospectiva
 - TR: 2,96 ms; TE: 1.1 ms, matriz
 - Matriz: 160 x 82%
 - Campo de visión: 380 x 285 mm
 - Tamaño del vóxel: 2.4 × 2.4 × 10 mm
 - Grosor de corte: 10 mm de grosor
 - 59 segmentos, 50 adquisiciones
 - **Realce tardío:**
 - En los ejes largos y en el eje corto
 - Secuencia *steady-state free precession* (SSFP)
 - Sincronización ECG-prospectiva
 - TR: 16 ms; TE: 1.74 ms, matriz
 - Matriz: 256 x 71%
 - Campo de visión: 340 x 300 mm
 - Tamaño del vóxel: 1.3 × 1.3 × 8 mm
 - Grosor de corte: 8 mm de grosor
 - 46 segmentos

MATERIAL Y MÉTODOS

Protocolo de administración de regadenosón

- Regadenosón (Rapiscan, Rapidsan Pharma Solutions, EU Ltd., Londres, Reino Unido) como fármaco vasodilatador para inducir el estrés
- Dosis única, fija, intravenosa, de 0.4 mg
- Inyección manual de 10 segundos de duración
- Eufilina intravenosa (200 mg) para revertir el efecto del regadenosón durante los primeros 3 minutos
- Monitorización continua por radiólogo, cardiólogo, técnico y enfermera de radiología
- Se recogieron los efectos adversos que pudieran estar relacionados con el regadenosón:
 - Broncoespasmo, bloqueo aurículoventricular, arritmias, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, necesidad de ingreso hospitalario, infarto de miocardio o fallecimiento

MATERIAL Y MÉTODOS

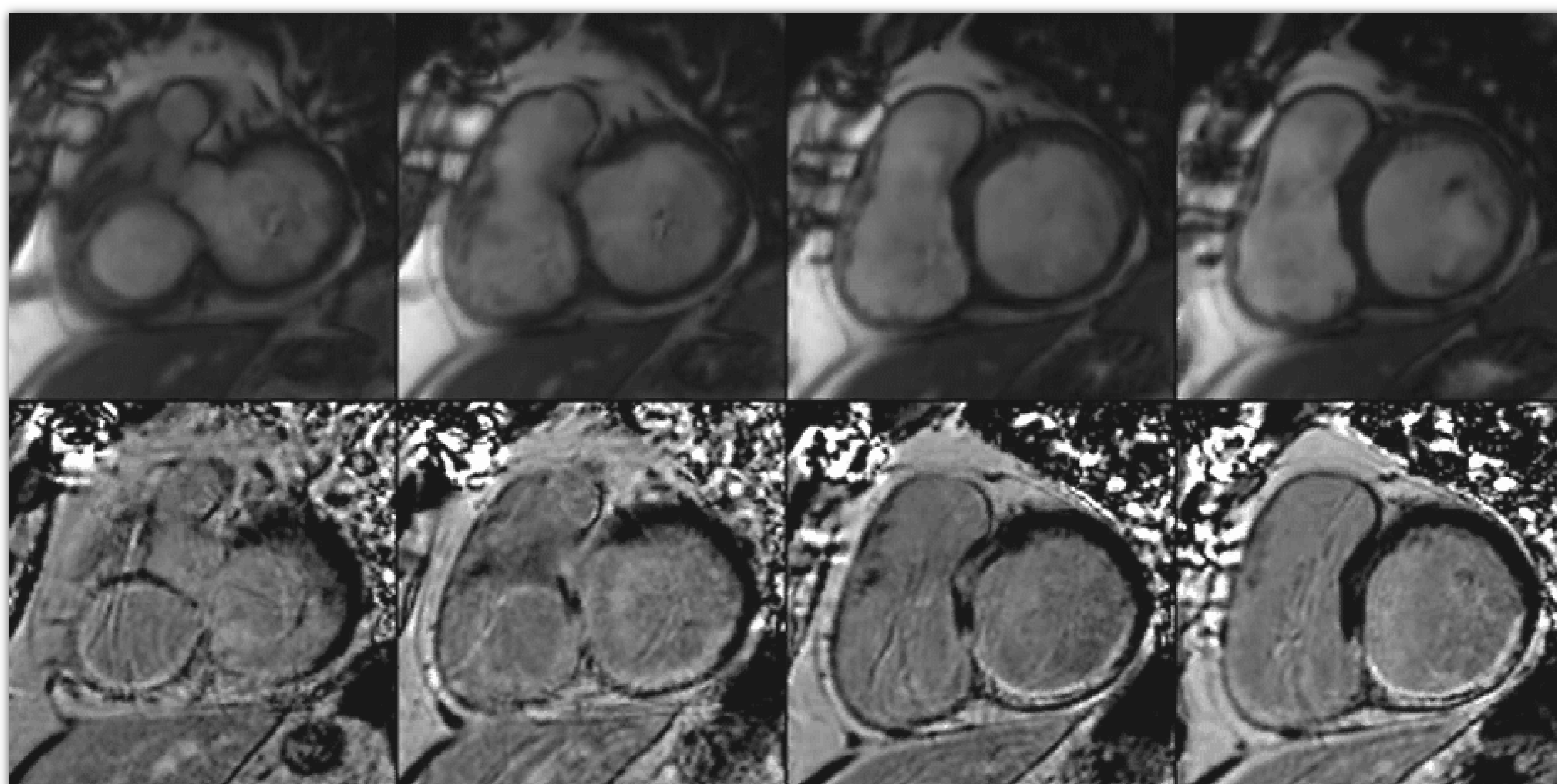
Protocolo de administración de regadenosón

- Se tomó la PA y la FC en reposo y bajo estrés farmacológico para conocer el efecto hemodinámico del regadenosón
- Se definió como:
 - FC pico: la mayor FC que presentara el paciente durante el estudio de perfusión
 - PA pico: la tomada antes de la administración de eufilina
- Para calcular la respuesta de FC y a PA se emplearon las siguientes fórmulas:
 - $([FC \text{ pico} - FC_{\text{basal}}] / FC_{\text{basal}}) \times 100$
 - $([PA_{\text{pico}} - PA_{\text{basal}}] / PA_{\text{basal}}) \times 100$

MATERIAL Y MÉTODOS

Análisis de los estudios

- **Función ventricular:** se trazaron manualmente los contornos endocárdicos y epicárdicos del ventrículo izquierdo en las imágenes telediastólicas y telesistólicas obtenidas en el eje corto, de acuerdo con la práctica habitual
- **Perfusión miocárdica:** se realizó de manera cualitativa. El ventrículo izquierdo fue dividido en 6 segmentos equiangulares en los cortes basal y medio y en 4 segmentos en el corte apical, según las recomendaciones de la AHA. Se consideró isquémico aquel segmento miocárdico que mostrara hipoperfusión durante el estrés y que presentara una perfusión normal en reposo y no se correspondiera con un infarto confirmado en las imágenes de realce tardío
- **Realce tardío:** fue evaluado conjuntamente con las secuencias de función para establecer la correlación entre las alteraciones de la contractilidad segmentaria y la presencia de infarto. Se consideró transmural cualquier infarto en el que el realce tardío fuera superior al 50% del grosor miocárdico en el segmento afecto y no transmural, el realce subendocárdico que afectara a menos del 50% del miocardio infartado. Además del patrón isquémico, también se recogieron patrones no isquémicos de realce tardío



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Los datos se presentan según las características de las variables y su distribución
- La distribución normal de los datos se comprobó con el test de Kolmogorov-Smirnov
- Las variables continuas se compararon con la prueba t de Student para muestras independientes
- Los datos categóricos se presentan en porcentajes y se compararon con la prueba de chi-cuadrado
- Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS para Mac (versión 20.0/SPSS Inc., Chicago, IL)
- Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$

RESULTADOS

Población de estudio

- 120 sujetos consecutivos
 - 88 varones
 - 32 mujeres
- Edad media de $67 \pm 11,6$ años
- Ningún paciente fue excluido por claustrofobia o por contraindicaciones para la CRM, administración de gadolinio o de contraste paramagnético
- Todos los pacientes completaron el protocolo de estudio

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio e indicaciones para CRM-estrés.

Datos demográficos	
Sexo (varón/mujer)	88/32 (73,3%/26,7%)
Edad (años)	67±11,6
Peso (Kg)	78,2±15,1
Talla (cm)	169,4±7,7
IMC (Kg/m ²)	27.2±4,5
ASC (m ²)	1,9±0,2
FC (lpm)	65,5±13,2
PA sistólica (mmHg)	151,3±21,6
PA diastólica (mmHg)	76±10,6
Ritmo cardíaco	
Sinusal	81 (67,5%)
Sinusal con algún trastorno de la conducción	31 (25,8%)
Fibrilación auricular	8 (6,7%)
Factores de riesgo cardiovascular	
Fumador (no/sí/ex)	48/13/59 (40%/10,8%/49,2%)
HTA	77 (64,2%)
Dislipemia	75 (62,5%)
Hiperuricemia	12 (10%)
Diabetes mellitus	38 (31,7%)
EPOC	21 (17,5%)
Obesidad	31 (25,8%)
Antecedente de revascularización (bypass/stent)	46 (9/37) (38,3%)
Antecedente familiares de cardiopatía isquémica	40 (33,3%)

RESULTADOS

Indicación clínica

- La mayoría de los estudios se realizacon en pacientes que habían sido revascularizados previamente y presentaban dolor torácico atípico o posible equivalente isquémico (48/120 sujetos, 40%) o en pacientes con sospecha de miocardiopatía (27/120 sujetos, 22,5%)

Indicación clínica CRM-estrés	
Antecedente revascularización coronaria y dolor torácico atípico o posible equivalente isquémico	48 (40%)
Sospecha de miocardiopatía o cardiopatía estructural	27 (22,5%)
Dolor torácico atípico	20 (16,7%)
Factores de riesgo CV	11 (9,2%)
Taquicardia ventricular	7 (5,8%)
Prueba de esfuerzo o coro-TC previo con resultados no concluyentes	7 (5,8%)

RESULTADOS

Resultados de CRM

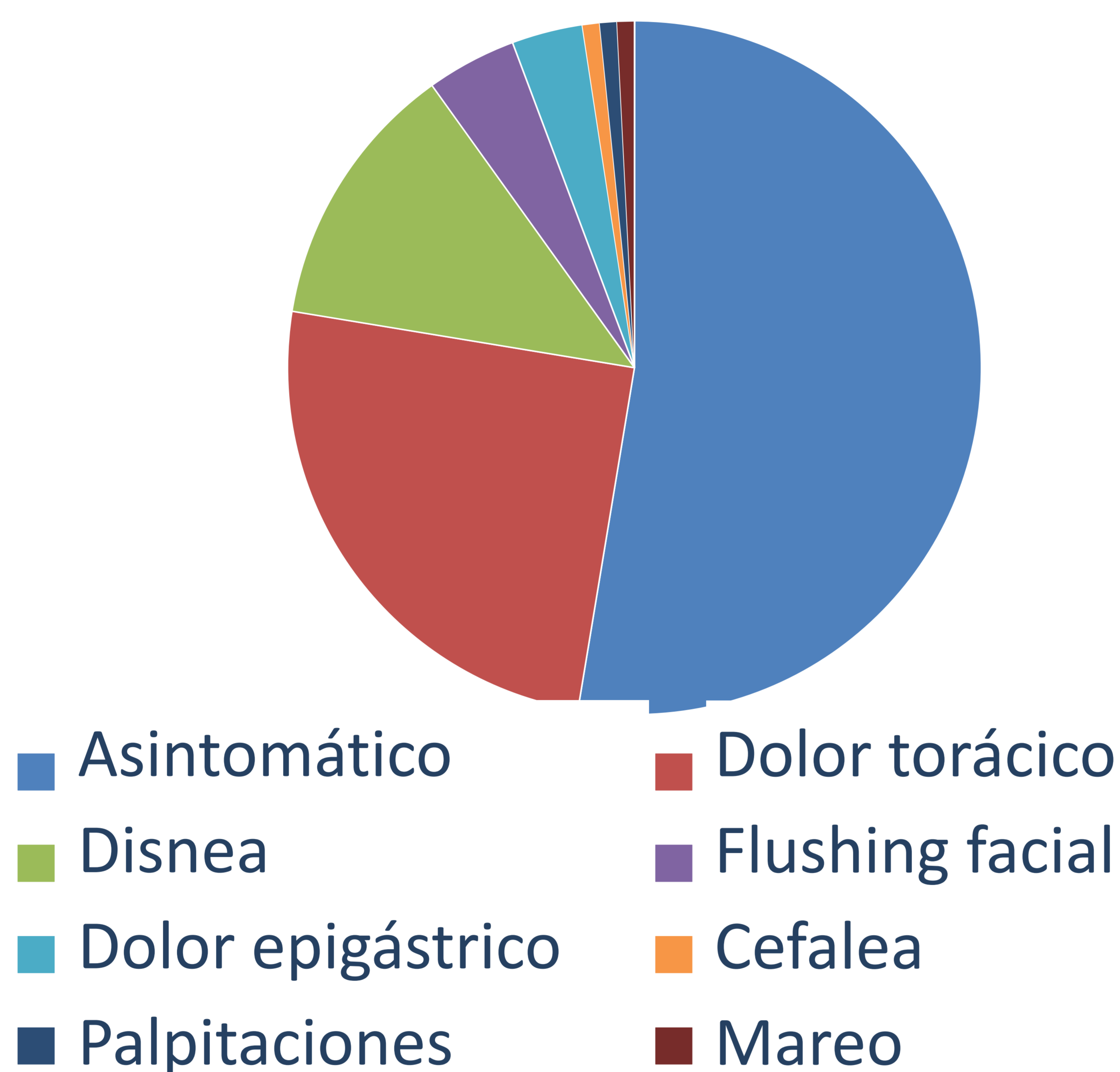
Tabla 2. Parámetros de CRM ajustados por área de superficie corporal (ASC) y resultado de la prueba.

Parámetros ventriculares	
FE-VI (%)	62,7±13,8
VTDi-VI (mL/m ²)	77,9±28,5
VTSi-VI (mL/m ²)	31,9±25,6
Mi-VI (g/m ²)	63,8±15,3
FE-VD (%)	63,1±10,4
VTDi-VD (mL/m ²)	70,1±23,3
VTSi-VD (mL/m ²)	31,6±25,3
Morfología del ventrículo izquierdo	
Normal	64 (53,3%)
Remodelado concéntrico	19 (15,8%)
Hipertrofia asimétrica	8 (6,7%)
Hipertrofia concéntrica	8 (6,7%)
Hipertrofia excéntrica	5 (4,2%)
Dilatado	16 (13,3%)
Prueba de estrés	
Positiva	38 (31,7%)
Negativa	82 (68,3%)
Realce tardío	
No	47 (39,2%)
Patrón isquémico	41 (34,2%)
Patrón no isquémico	32 (26,6%)

Nota. FE: fracción de eyección; VI: ventrículo izquierdo; VTDi: volumen teleadiastólico indexado; VTSi: volumen telesistólico indexado; Mi: masa indexada; VD: ventrículo derecho.

RESULTADOS

Síntomas clínicos y seguridad del regadenosón

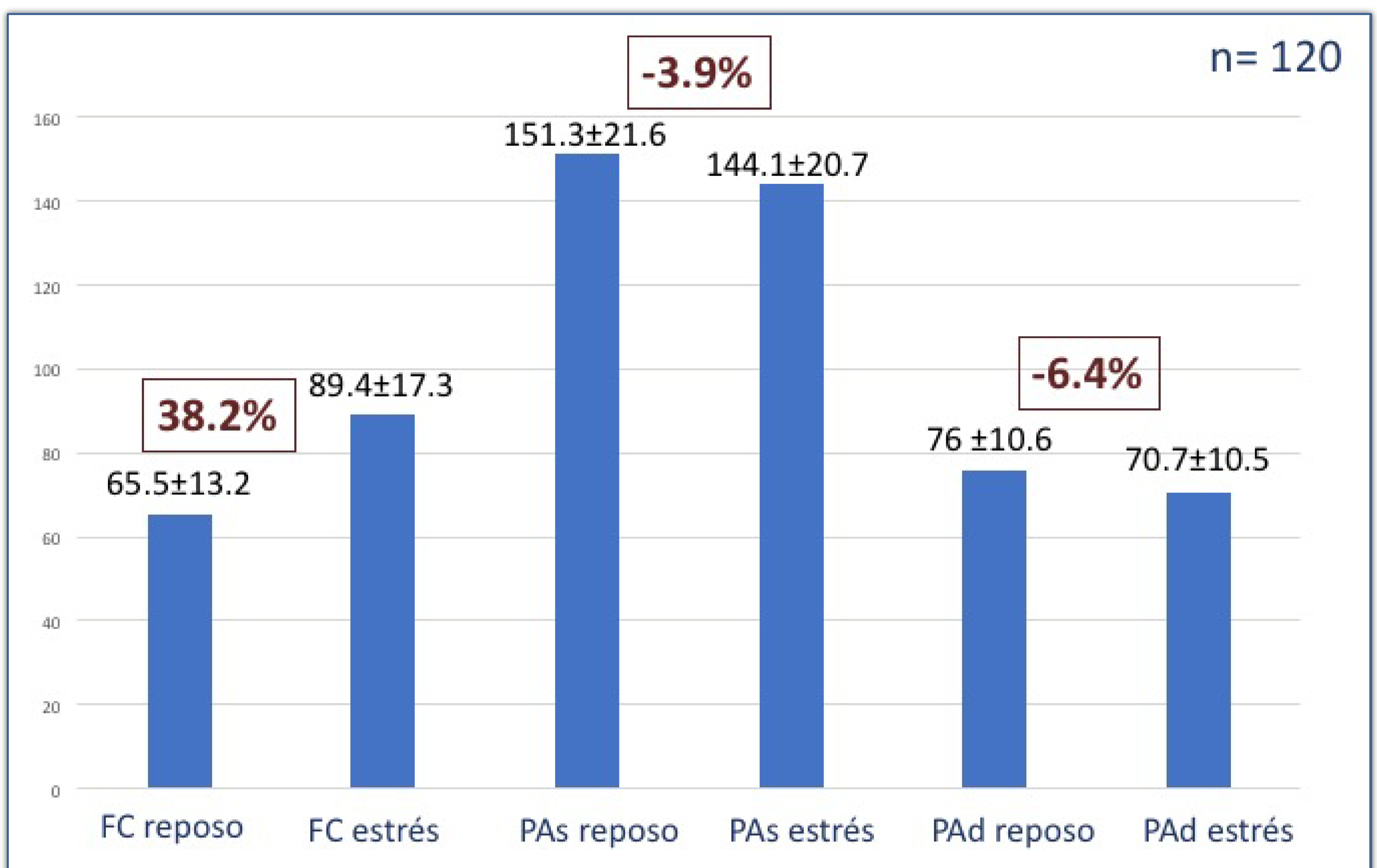


- En ningún paciente se observó ninguna complicación que requiriera atención médica
 - No ocurrió ningún episodio de infarto, descompensación de insuficiencia cardíaca, taquicardia ventricular, bloqueo aurículoventricular de alto grado o fallecimiento
 - No sucedió broncoespasmo que requiriera tratamiento médico
 - En ningún paciente se tuvo que administrar nitroglicerina para aliviar el dolor torácico
- Un paciente sufrió extravasación del contraste que fue tratada de manera conservadora

RESULTADOS

Respuesta hemodinámica al regadenosón

- La FC basal media de los pacientes estudiados fue de $65,5 \pm 13,2$ latidos por minuto (lpm)
- Durante el estrés se observó un incremento medio de la frecuencia cardíaca de $23,9 \pm 11,4$ lpm
- Como efecto del fármaco vasodilatador, en los pacientes se observó un descenso medio de la presión arterial (PA) sistólica y diastólica de $7,1 \pm 18,8$ mmHg y de $5,3 \pm 9,2$ mmHg, respectivamente



RESULTADOS

Respuesta hemodinámica al regadenosón

- Al analizar las diferencias en este porcentaje de incremento de la frecuencia cardíaca en función de los factores de riesgo cardiovascular y las características clínicas de los pacientes, se observaron **diferencias estadísticamente significativas en pacientes obesos y en pacientes diabéticos**, en quienes se objetivó **menor respuesta hemodinámica al regadenosón**
- Los pacientes que refirieron **sintomatología clínica** con el fármaco presentaron **mayor incremento de la frecuencia cardíaca** que los sujetos que permanecieron asintomáticos ($43,5 \pm 18,9\%$ vs. $33 \pm 18,3\%$, $p=0,03$)
- Los pacientes con revascularización previa presentaron una respuesta hemodinámica similar a los no revascularizados
- La presencia de isquemia miocárdica durante la prueba de estrés no influyó en la respuesta hemodinámica

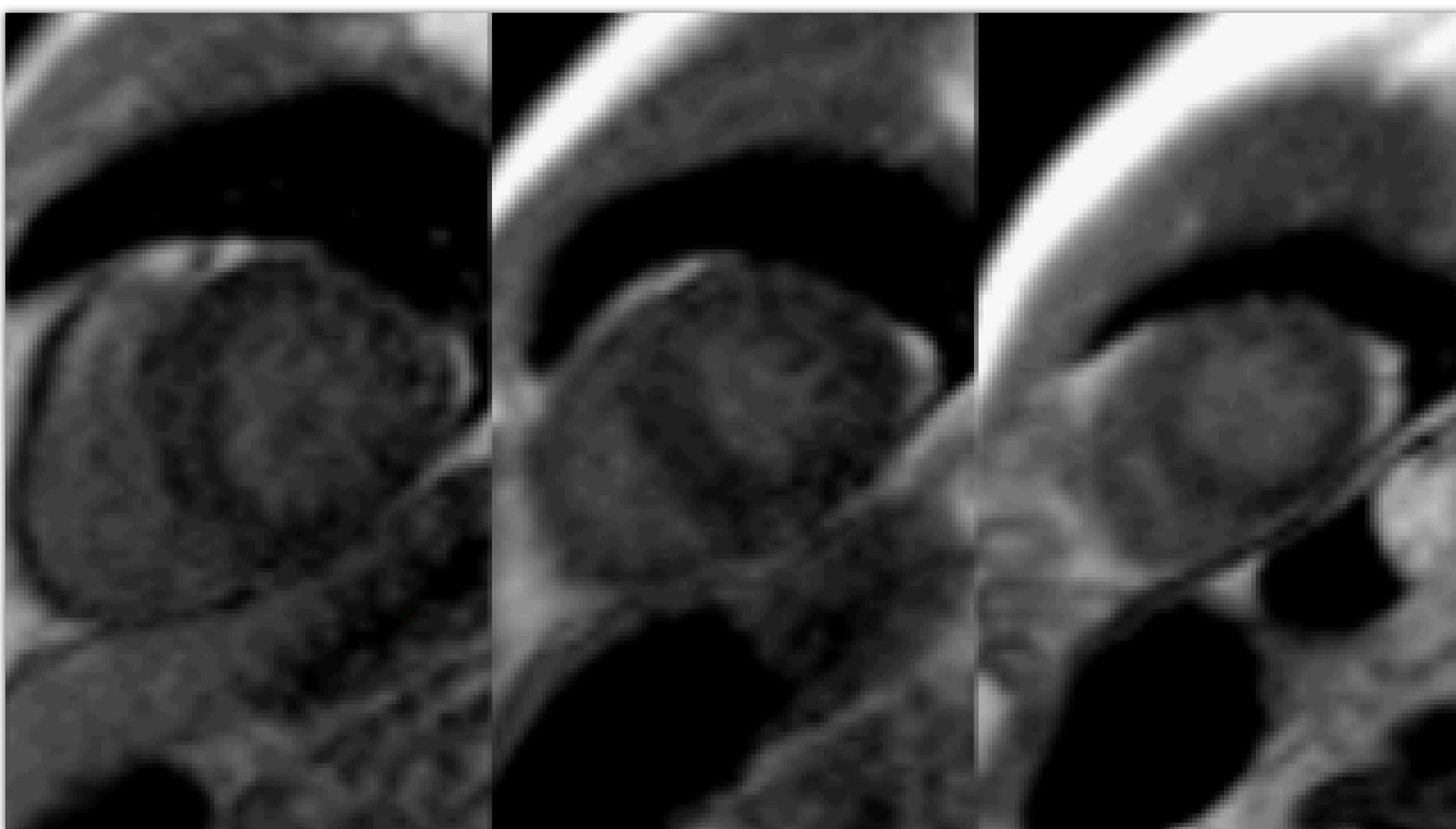
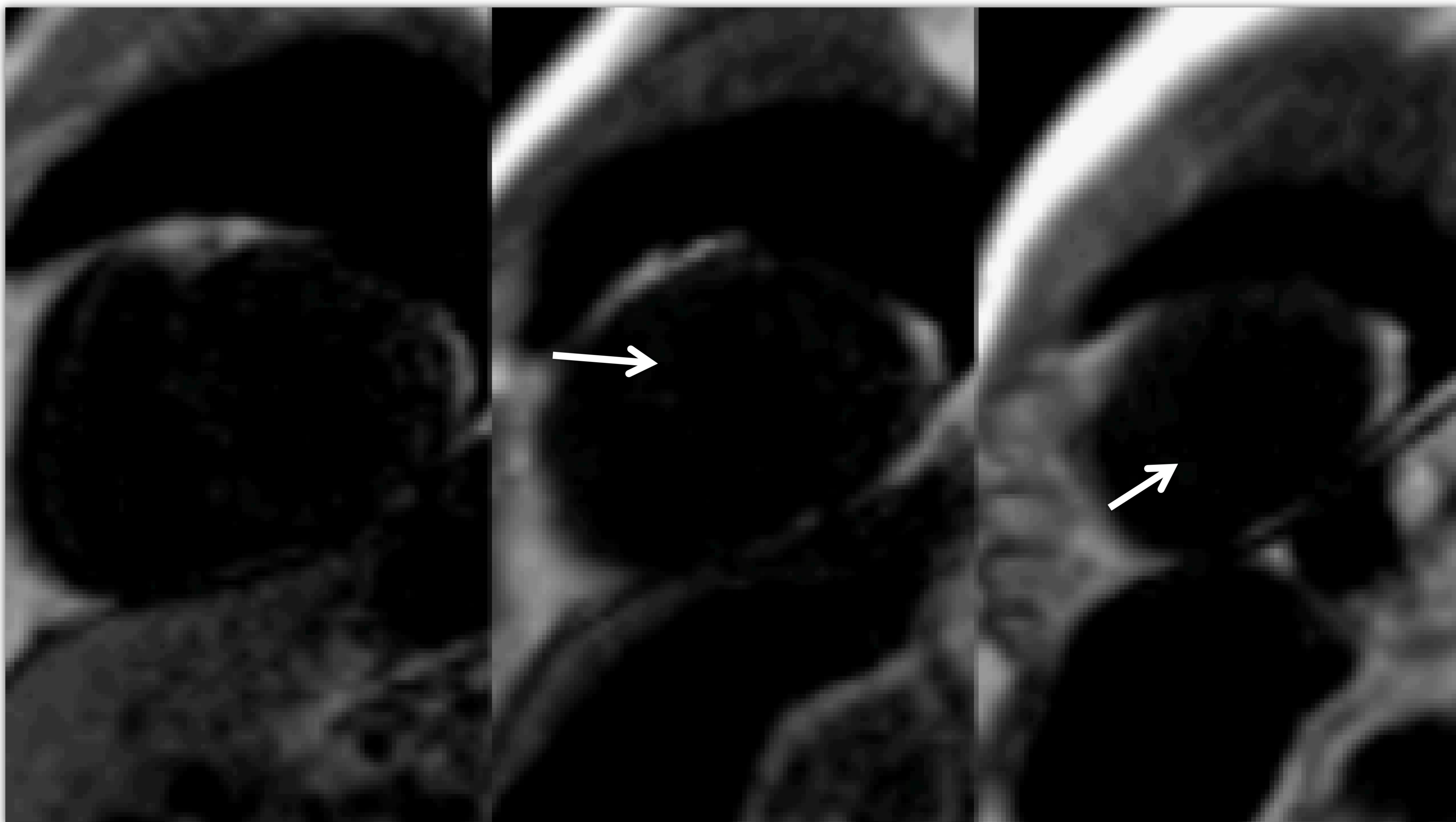
Tabla 4. Diferencias en la respuesta hemodinámica cuantificada como porcentaje de incremento de la frecuencia cardíaca durante el estrés farmacológico respecto a la frecuencia cardíaca en reposo según los factores de riesgo cardiovascular, revascularización previa, síntomas clínicos durante la administración de fármacos y resultado de la prueba.

	No	Sí	Valor p
Hipertensión	41±15,7	36,7±20,9	0,26
Dislipemia	36,9±18,7	38,9±19,7	0,59
Hiperuricemia	39±19,7	31±12,9	0,17
Diabetes mellitus	43±19,3	28,1±15	<0,001*
EPOC	38,4±19,3	37,7±19,7	0,88
Obesidad	40,8±20,5	31,2±13,4	0,005*
Hábito tabáquico	39,1±21,8	37,7±14,5	0,71
Antecedentes familiares	36,6±19,7	41,6±18,1	0,19
Revascularización previa	37,9±21,2	38,7±15,6	0,84
Síntomas clínicos	33±18,3	43,5±18,9	0,03*
Presencia de isquemia	37±16,8	41±23,9	0,36

CONCLUSIÓN

- El regadenoson es un fármaco **bien tolerado** y que se puede utilizar de manera **segura** en cardioRM de estrés

Estrés



Reposo

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thomas DM, Minor MR, Aden JK, Lisanti CJ, Steel KE. Effects of adenosine and regadenoson on hemodynamics measured using cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017 Dec 4;19(1):96.
2. Abbasi SA, Heydari B, Shah RV, Murthy VL, Zhang YY, Blankstein R, Steigner M, Jerosch-Herold M, Kwong RY. Risk stratification by regadenoson stress magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2014 Oct 15;114(8):1198-203.
3. Nguyen KL, Bandettini WP, Shanbhag S, Leung SW, Wilson JR, Arai AE. Safety and tolerability of regadenoson CMR. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014 Jul;15(7):753-60.
4. Vasu S, Bandettini WP, Hsu LY, Kellman P, Leung S, Mancini C, Shanbhag SM, Wilson J, Booker OJ, Arai AE. Regadenoson and adenosine are equivalent vasodilators and are superior than dipyridamole- a study of first pass quantitative perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013 Sep 24;15:85.
5. Bhave NM, Freed BH, Yodwut C, Kolanczyk D, Dill K, Lang RM, Mor-Avi V, Patel AR. Considerations when measuring myocardial perfusion reserve by cardiovascular magnetic resonance using regadenoson. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012 Dec 28;14:89.

seram 34

Sociedad Española de Radiología Médica

Congreso Nacional

PAMPLONA **24** MAYO
27 2018

Palacio de Congresos Baluarte

23 mayo Cursos Precongreso



bastarrika@unav.es



Clínica
Universidad
de Navarra