

El regadenosón como agente de estrés en cardio-RM. Descripción de nuestra experiencia.

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: Ana Alvarez Vázquez, Vicente Martínez De Vega, Manuel Recio Rodriguez, Gonzalo Pizarro Sánchez, Cecilia García Villafañe, Julio Fernández Mata

Objetivos Docentes

- Definir el papel de la cardio RM con perfusión miocárdica en nuestro centro.
- Revisar la literatura descrita de los agentes vasodilatadores y realizar su comparativa.
- Exponer las características farmacológicas y ventajas del regadenosón.
- Describir nuestro protocolo de Cardio RM con regadenosón como agente de estrés.
- Mostrar con imágenes nuestra experiencia en la práctica diaria.

Revisión del tema

Introducción

Aunque la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica en los países desarrollados ha descendido en las últimas cuatro décadas, continúa siendo la causa de aproximadamente un tercio de todas las muertes de mayores de 35 años y una de las primeras causas de mortalidad en nuestro país. En este contexto, se explica fácilmente que resulta indispensable estratificar el riesgo de episodios isquémicos en el seno de la enfermedad coronaria, cuya prevalencia continua siendo muy elevada por muchos factores, uno de ellos el envejecimiento progresivo de la población.

Queremos enfatizar la importancia de las pruebas que cuantifican la isquemia, en particular de la cardio RM de estrés, una prueba cada vez más vigente, con un papel importante en el enfoque multimodal de la enfermedad coronaria.

Papel de la Cardio RM de estrés

La Cardio RM de estrés es una de las técnicas no invasivas que disponemos para valorar la perfusión miocárdica, es decir, la cinética del medio de contraste en el miocardio tanto en reposo como en un estado de estrés provocado ([Figura 2](#))

Las técnicas de imagen de perfusión en estrés se basan en la reserva de flujo coronario. Este concepto de reserva coronaria se refiere a la capacidad de la circulación coronaria para aumentar el flujo sanguíneo

cuando el lecho coronario se dilata al máximo. Su objetivo consiste en poner de manifiesto defectos de perfusión miocárdicos en situación de estrés inducido (mediante fármacos vasodilatadores).

Cuando una arteria coronaria tiene una estenosis significativa reacciona de forma compensadora con una dilatación máxima de su luz en reposo. La administración del fármaco provoca un efecto vasodilatador en el resto del territorio coronario, que generará una reducción de la perfusión en el territorio irrigado por la arteria estenosada, donde se generará isquemia (por un fenómeno de “Robo coronario”).

De esta forma, nos permite identificar déficits de perfusión miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria, es decir, el significado hemodinámico de las estenosis coronarias.

En nuestro centro, está en aumento el uso de la Cardio RM de estrés para el estudio de angina estable.

Inicialmente el riesgo de enfermedad coronaria y de isquemia miocárdica se extrapola de los síntomas clínicos. Si un paciente presenta una angina típica inducida por el ejercicio, normalmente con una prueba de imagen morfológica (ya sea un angioTC de coronarias o un cateterismo coronario) es suficiente para el diagnóstico. Sin embargo, ante sintomatología atípica y/o pacientes con pluripatología, las pruebas de imagen que nos aportan información morfológica, es decir, si existe enfermedad coronaria, no son suficientes. Lo mismo sucede en pacientes con antecedentes de eventos isquémicos, en los que existe mucha enfermedad coronaria conocida o tras resultados de las pruebas morfológicas, donde es difícil predecir qué significado tendrá una lesión coronaria (por ser un vaso de pequeño calibre, por la existencia de circulación colateral...).

En estos casos, es necesario acudir a herramientas para el diagnóstico de isquemia miocárdica, siendo habitualmente el siguiente paso en nuestro centro la prueba de esfuerzo y la ecografía de estrés.

No obstante, en determinadas situaciones clínicas puede ser complicado valorar el resultado de la prueba de esfuerzo o de la ecografía de estrés, por ejemplo en pacientes que no son capaces de realizar el ejercicio necesario para la prueba, tienen alteraciones en el ECG basal, antecedentes de IAM, mucha enfermedad coronaria o muy mala ventana ecográfica... En estos contextos, la cardio RM como herramienta complementaria puede ayudar a la toma de decisiones terapéuticas.

En conjunto, la cardio RM de estrés, nos sirve para conocer morfología y función cardíacas, detectar enfermedad coronaria, el riesgo de isquemia y el miocardio viable y necrótico, permitiendo extrapolar el beneficio de las estrategias terapéuticas.

Agentes vasodilatadores

Actualmente son tres los vasodilatadores aprobados para uso en test de estrés farmacológico: adenosina, dipiridamol y regadenosón. Adenosina y dipiridamol son los vasodilatadores más utilizados.

- **Adenosina** es un agonista no selectivo directo del receptor de adenosina que interacciona con los cuatro subtipos de los receptores adenosínicos. (Figura 3) Sus efectos secundarios son breves y reversibles, siendo muy frecuentes (más de 1 de cada 10): bradicardia, pausa sinusal, bloqueo auriculoventricular, taquicardia ventricular no sostenida, extrasístole ventricular, sensación de dificultad respiratoria, dolor en el pecho, opresión torácica y sofocos. Está contraindicado en ciertos bloqueos AV, hipotensión grave, asma bronquial o EPOC o enfermedades con presencia de broncoespasmo.
- **Dipiridamol** es un agonista no selectivo del receptor de adenosina pero su efecto se produce porque inhibe la recaptación intracelular y la eliminación de adenosina, aumentando los niveles endógenos de adenosina. Su efecto es menos predecible. También se ha asociado con efectos adversos graves como infarto o broncoespasmo.
- Recientemente se ha aprobado el uso de **regadenosón** como agente vasodilatador, siendo el primer agonista selectivo de la circulación coronaria por lo que tiene menos efectos secundarios como broncoespasmo y bloqueo de rama (por tener menos afinidad de los receptores que causan estos efectos). Produce hiperemia máxima rápidamente, es de corta duración, pero mantiene hiperemia el tiempo suficiente y se puede administrar en un bolo simple de dosis fija (mientras que los dos anteriores han de administrarse en bomba de infusión), es seguro y bien tolerado.

Farmacología del regadenosón

El regadenosón es un agonista de baja afinidad del receptor A_{2A} de la adenosina, y con una afinidad al menos 10 veces menor por el receptor A₁ de la adenosina y una afinidad muy baja o nula por los receptores A_{2B} y A₃ de la adenosina. La activación del receptor A_{2A} de la adenosina produce vasodilatación coronaria y aumenta el flujo sanguíneo coronario.

Se ha demostrado que no es inferior a la adenosina en detectar isquemia y que presenta menos efectos adversos. Es el vasodilatador de elección en el 80% de los laboratorios que hacen estrés en EEUU. ([Figura 4](#))

Su perfil de concentración sanguínea presenta tres fases:

La concentración plasmática máxima de regadenosón se alcanza transcurridos 1 a 4 minutos tras la inyección y se corresponde con el inicio de la respuesta farmacodinámica. La semivida de esta fase inicial es de aproximadamente 2 a 4 minutos y a máxima concentración causa vasodilatación coronaria de forma muy rápida y aumento del flujo miocárdico de forma marcada.

Le sigue una fase intermedia, con una semivida en promedio de 30 minutos que coincide con pérdida de efecto farmacodinámico.

La fase terminal consiste en una disminución de la concentración plasmática con una semivida de aproximadamente 2 horas.

Efectos adversos:

Los efectos adversos suelen ser leves y transitorios, desapareciendo en 30 minutos.

Los comunicados con mayor frecuencia (1 de cada 10 pacientes) son: disnea, cefalea, enrojecimiento, dolor torácico, cambios en el ECG, náuseas y mareo.

Se han documentado en la literatura, reacciones adversas graves de forma excepcional:

Los agonistas del receptor de la adenosina incluido el regadenosón, tienen la capacidad de deprimir los nodulos sinusal y AV, y pueden causar bloqueo AV de primer o segundo grado o bradicardia sinusal.

Inducen vasodilatación arterial e hipotensión. El riesgo de hipotensión grave es mayor en pacientes con disfunción autonómica, hipovolemia, estenosis de la arteria coronaria principal izquierda, cardiopatía valvular estenótica, pericarditis o derrames pericárdicos o enfermedad estenótica de la arteria carótida con insuficiencia cerebrovascular

Puede provocar aumentos significativos de la PA, lo que en algunos pacientes puede dar crisis HTA. El riesgo de aumento significativo de PA mayor en pacientes con HTA no controlada.

Los agonistas del receptor de la adenosina pueden causar broncoconstricción y afectación respiratoria. Recordemos que este efecto ocurre por la activación de receptores A_{2B} y A₃ por los que regadenosón tiene muy baja afinidad.

Aún no está bien definida la seguridad y tolerancia de regadenosón en pacientes con EPOC y asma aunque ya se han llevado a cabo con éxito estudios con pacientes con afección leve y moderada. No obstante, debe seguir estudiándose su uso en estos contextos.

La isquemia miocárdica inducida por los agentes de la prueba de esfuerzo farmacológica puede condicionar efectos adversos graves como parada cardíaca mortal, arritmias ventriculares potencialmente mortales e infarto de miocardio, muy raramente, se cree que es debido a fenómeno de robo coronario, robo transmural, hipotensión global y vasoconstricción

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Bloqueo auriculoventricular (AV) de alto grado o disfunción del nódulo sinusal, a menos que estos pacientes lleven un marcapasos funcionando.
- Angina inestable que no haya sido estabilizada con tratamiento médico.
- Hipotensión grave.
- Estados descompensados de insuficiencia cardíaca.
- Asma bronquial severo

Deberá utilizarse con precaución

- . En pacientes con IAM o exacerbación respiratoria reciente
- . En pacientes EPOC con Oxígeno domiciliario 24h
- . EPOC con antecedentes de intubación por fallo respiratorio

Nuestro protocolo de cardio RM de estrés con regadenosón

Preparación previa:

- Abstención de cafeína y teofilina durante 12 horas previas: debido a que las metilxantinas (p. ej., cafeína y teofilina) son antagonistas inespecíficos del receptor de la adenosina y pueden interferir con la actividad vasodilatadora de regadenosón.
- Ayunas de 6 horas
- Se suspende dipiridamol desde 48 horas antes cuando sea posible ya que aumenta las concentraciones sanguíneas de adenosina, y la respuesta a regadenosón puede verse alterada.

Cardio RM de estrés (Figura 5)

- En el Hospital Universitario Quirón Madrid, utilizamos una RM 1,5 Optima 4,50W (GE Medical Systems) con bobina de superficie multicanal y el estudio se lleva a cabo sincronizado con el electrocardiograma y con apneas mantenidas al final de la espiración (colocamos sistema de sincronización pulmonar para comprobar correcta pauta respiratoria durante la prueba).
- Imprescindible la monitorización: ECG, PA y FC.
- Localizadores y secuencia Triple IR FSE (secuencias de sangre negra) ponderadas en T2 para descartar la presencia de edema miocárdico.
- Una secuencia de prueba de la perfusión, de 39 segundos de duración, para una correcta planificación.
- A partir de este punto, siempre está presente uno de los cardiólogos del hospital y uno de los radiólogos especialistas en imagen cardíaca.
- Se administra una inyección intravenosa en bolo cuya cantidad no depende del peso del paciente: una dosis única de 400microgramos en una solución de 5ml de regadenosón, seguida de 5ml de cloruro sódico al 0,9%. La inyección de regadenosón tardará unos 10 segundos en completarse. No se puede repetir en las siguientes 24 horas. No se ajusta con insuficiencia hepática o renal
- En el primer minuto empieza su efecto y vemos cambios en la FC. Duración del efecto un plazo de 30minutos.
- Cuando vemos que ha aumentado significativamente la FC, administramos una dosis de Gadovist (1 mmol/ml) en relación 0,1mlxkg de peso de paciente.
- Perfusión de estrés farmacológico: es una secuencia eco gradiente ultrarrápida potenciada en T1 con un pulso de saturación y grosor de corte 5-10 mm, adquirida en eje corto cubriendo el miocardio desde la base al ápex. Tiene alta resolución temporal y máxima relación señal/ruido que aprovecha la llegada del bolo de contraste intravenoso para analizar la perfusión del miocardio. Las imágenes se adquieren al final de la diástole (máximo retraso en la sincronización) para permitir la máxima captación coronaria del miocardio. Aunque debería adquirirse toda la cobertura ventricular sobre su eje largo, es frecuente tener que ajustar el número de cortes a la resolución temporal requerida. (Figura 6)
- Posteriormente, mientras va desapareciendo el efecto del fármaco, se realiza el estudio morfológico y funcional, aprovechando que a mayor frecuencia cardíaca, las apneas son más cortas. Secuencias de cine RM, FIESTA obtenidas en los tres ejes cardíacos y secuencias de contraste de fase para valorar los flujos aórtico y mitral.
- Se adquiere perfusión en reposo tras otra dosis de contraste de Gadovist (1 mmol/ml) en relación 0,1mlxkg de peso de paciente. Las imágenes en reposo se adquieren iguales que las de estrés, a menos 20 minutos después, cuando la FC ha vuelto a sus cifras iniciales. (Figura 7)
- Secuencias de realce tardío tras la administración de gadolinio potenciadas en T1 con sangre negra en los tres ejes cardíacos 10 minutos después. Debido a que en la cicatriz de un IAM previo, existe

un déficit de perfusión, es importante la secuencia de realce tardío para diferenciar isquemia de necrosis.

Después de la prueba:

- Si se observan efectos adversos rápidos se puede administrar aminofilina que reduce la acción del regadenosón (100 mg, administrada mediante inyección intravenosa lenta durante 60 segundos).
- Deben monitorizarse las constantes vitales a intervalos frecuentes hasta que ECG, FC y PA hayan regresado a sus valores iniciales.
- Es una forma eficaz de detección de enfermedad coronaria significativa. Podemos dar información sobre la presencia de isquemia o necrosis coronaria, prácticamente de inmediato.

Casos

A continuación mostramos ejemplos de nuestra práctica diaria para poner de manifiesto algunas de las indicaciones y la repercusión clínica de la cardio RM de estrés con regadenosón.

Caso 1: paciente con factores de riesgo cardiovascular, enfermedad coronaria y antecedentes de IAM que ha sido propuesto para cirugía de reparación de aneurisma de Aorta ascendente. Realizamos cardio RM de estrés para valorar el riesgo de isquemia en la cirugía. ([Figuras 8 y 9](#))

Caso 2 : paciente HTA y obeso con dolor atípico que no se relaciona con la actividad. En el cateterismo coronario se observa una suboclusión de una división final de escaso calibre del ramo intermedio (muy desarrollado). Se completa el estudio con cardio RM de estrés para evaluar la repercusión hemodinámica de la estenosis. ([Figura 10](#))

Caso 3: paciente con antecedentes de IAM inferior y del VD que ha sido tratado con fibrinólisis y tres stent en CD. En un estudio de seguimiento se observa obstrucción proximal del stent de CD cuyo lecho distal se suple de amplia red de colaterales de la DA. Se realiza cardio RM de estrés para valorar isquemia en territorio de la CD. ([Figura 11 y 12](#))

Caso 4: paciente con antecedentes de hematoma espontáneo intramural de la DA. AngioTC de control normal. En ETT se observa hipoquinesia inferior. ([Figura 13](#)) Se completa con cardio RM de estrés para valorar isquemia/infarto en territorio de DA.

Caso 5: paciente con angina típica. Mucha enfermedad coronaria revascularizada con doble bypass. En el cateterismo se observa permeabilidad de bypass y lesión obstructiva en circunfleja (no dominante). Se enfoca la cardio RM de estrés para valorar si la angina es secundaria a esa lesión. ([Figura 14](#))

Imágenes en esta sección:



Fig. 1: Portada

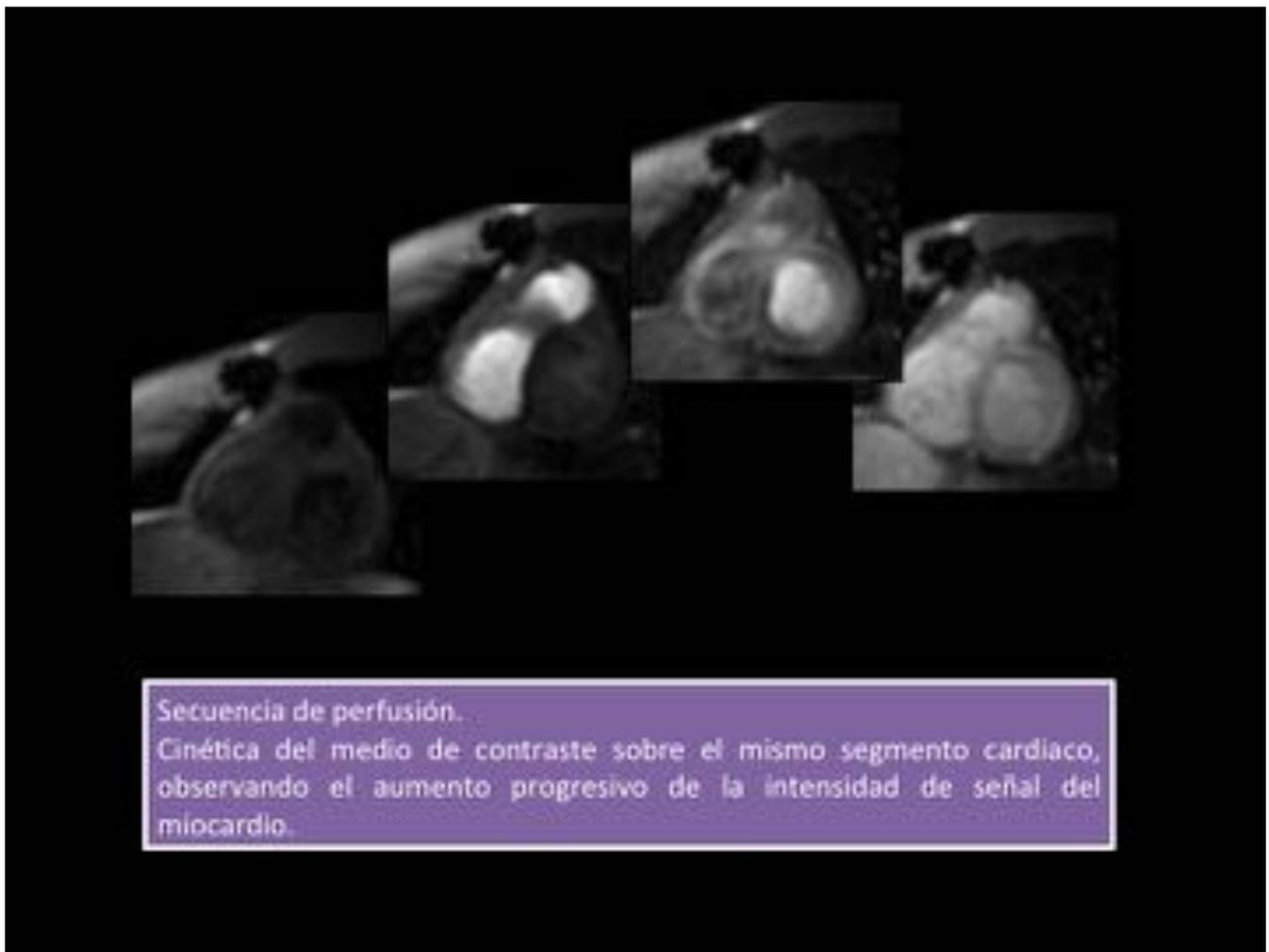


Fig. 2: Cinética del medio de contraste

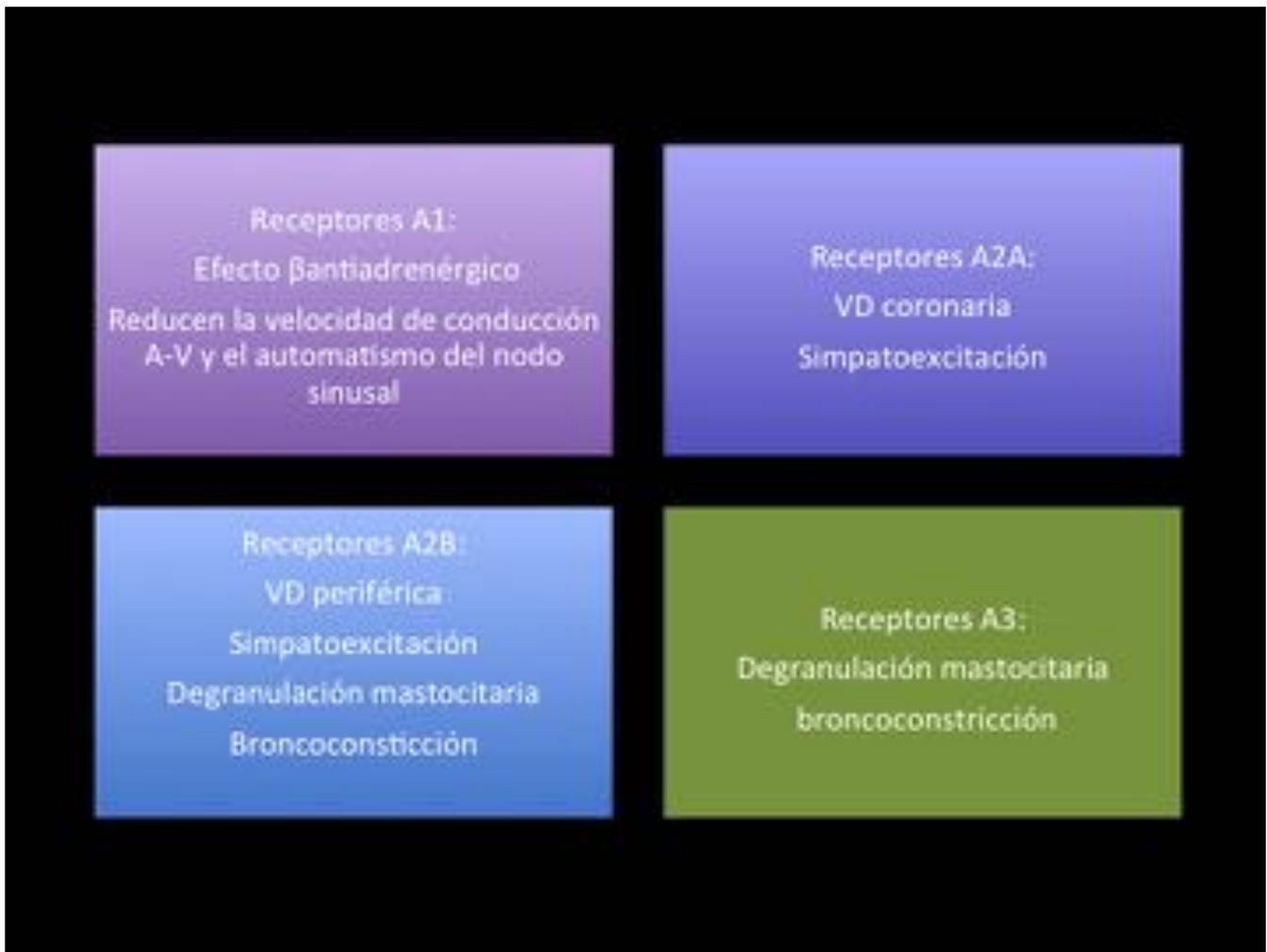


Fig. 3: Receptores de adenosina

Adenosina y regadenosón por activación de receptores A2A aumentan de forma comparable el flujo sanguíneo miocárdico

Adenosina versus regadenosón

Adenosina cambia la presión sistólica del VI, regadenosón no

Regadenosón no afecta a la resistencia de vasos renales, sí adenosina

Disminución de PA similar

Ambos producen taquicardia por excitación simpática, ligeramente mayor con regadenosón

Adenosina es un agonista no selectivo y Regadenosón selectivo con muy baja afinidad por el receptor A1 y prácticamente nula por A2B y A3

Regadenosón menos efectos adversos: dolor torácico, enrojecimiento, disnea...

Los pacientes en ensayos clínicos han reportado una experiencia más favorable con regadenosón que adenosina.

Regadenosón se administra en bolo, independiente del peso, adenosina en infusión con dosis dependiente del peso.

Fig. 4: Regadenosón versus adenosina



Fig. 5: Protocolo de cardio RM

Fig. 6: Secuencia de perfusión de estrés

Fig. 7: Secuencia de perfusión de reposo

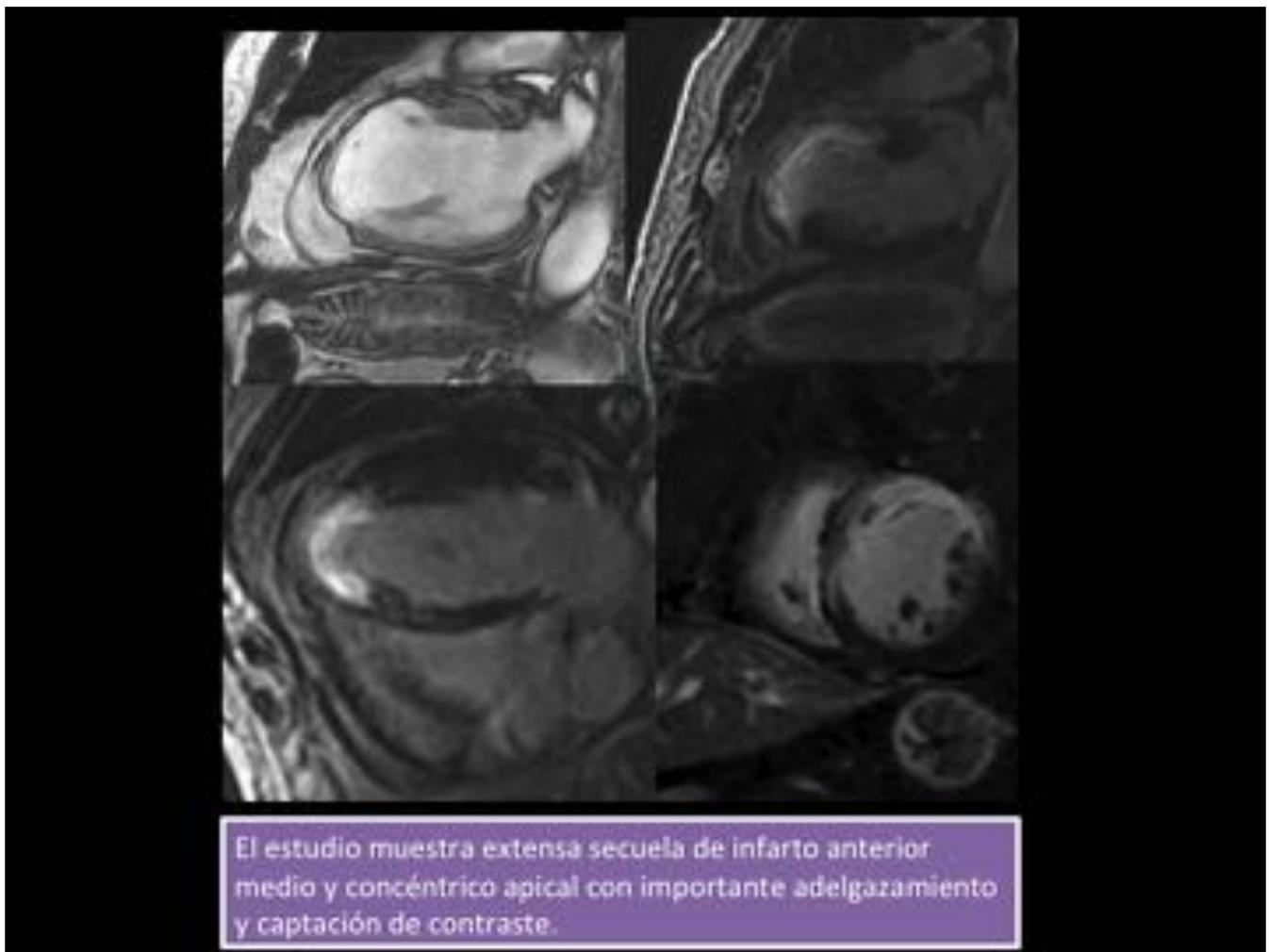


Fig. 8: Caso 1

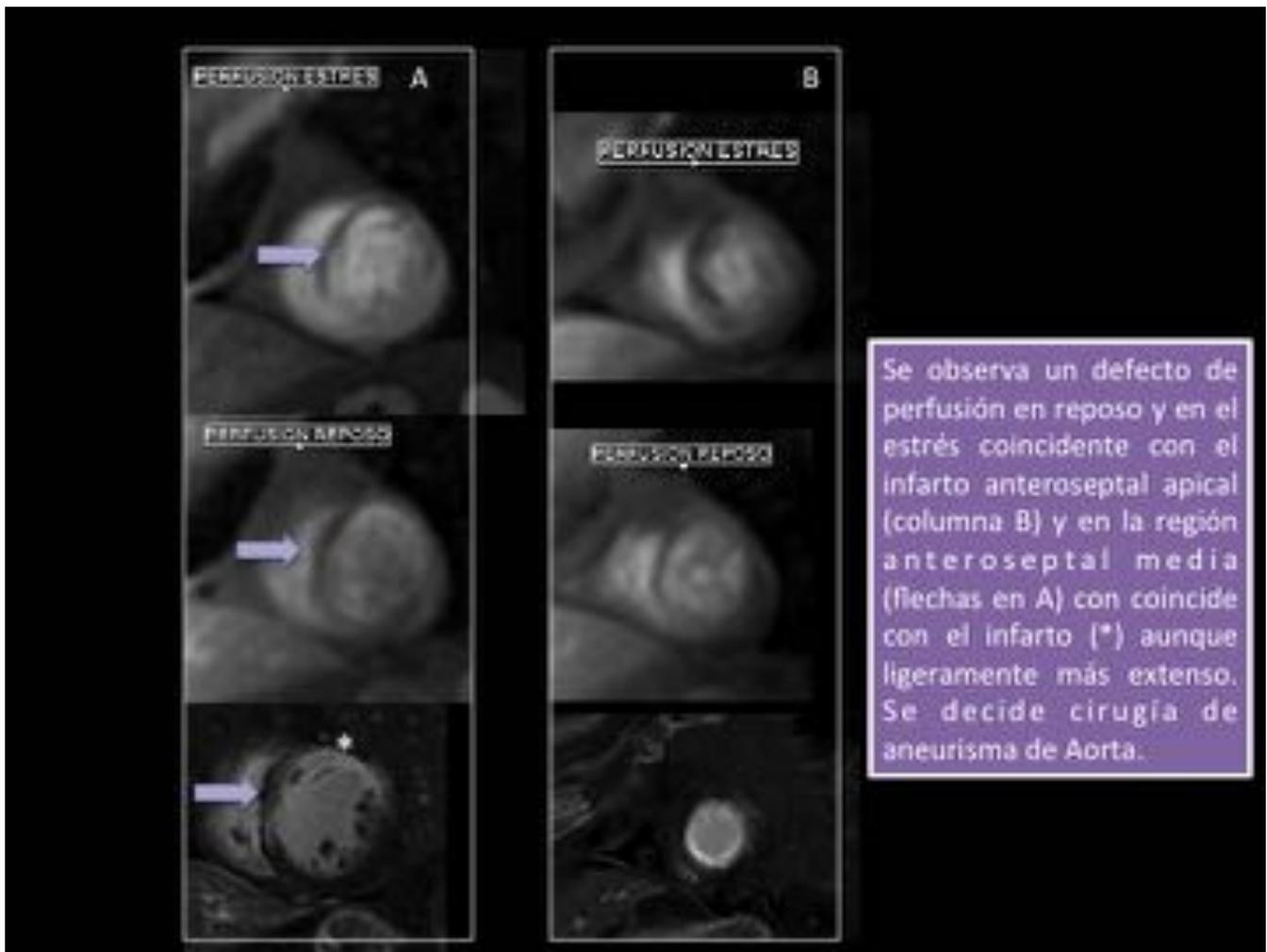
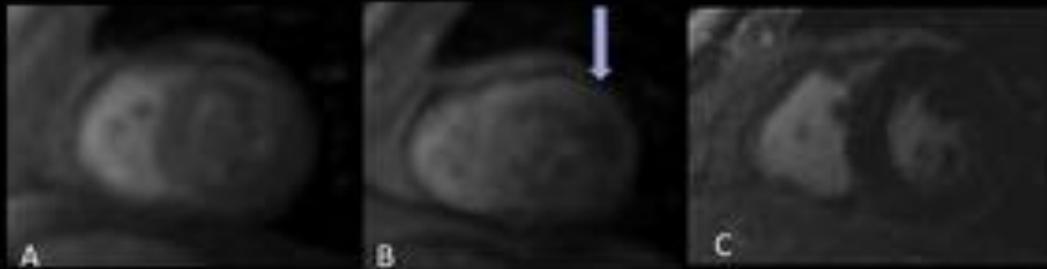


Fig. 9: Caso 1



Se comprueba un defecto de perfusión en estrés en el segmento medio de la pared libre del VI (flecha) que no se observa en reposo (A) ni en el realce tardío (C), que traduce isquemia inducible origen de la clínica atípica. Se decide tratamiento conservador por ser un defecto pequeño.

Fig. 10: Caso 2

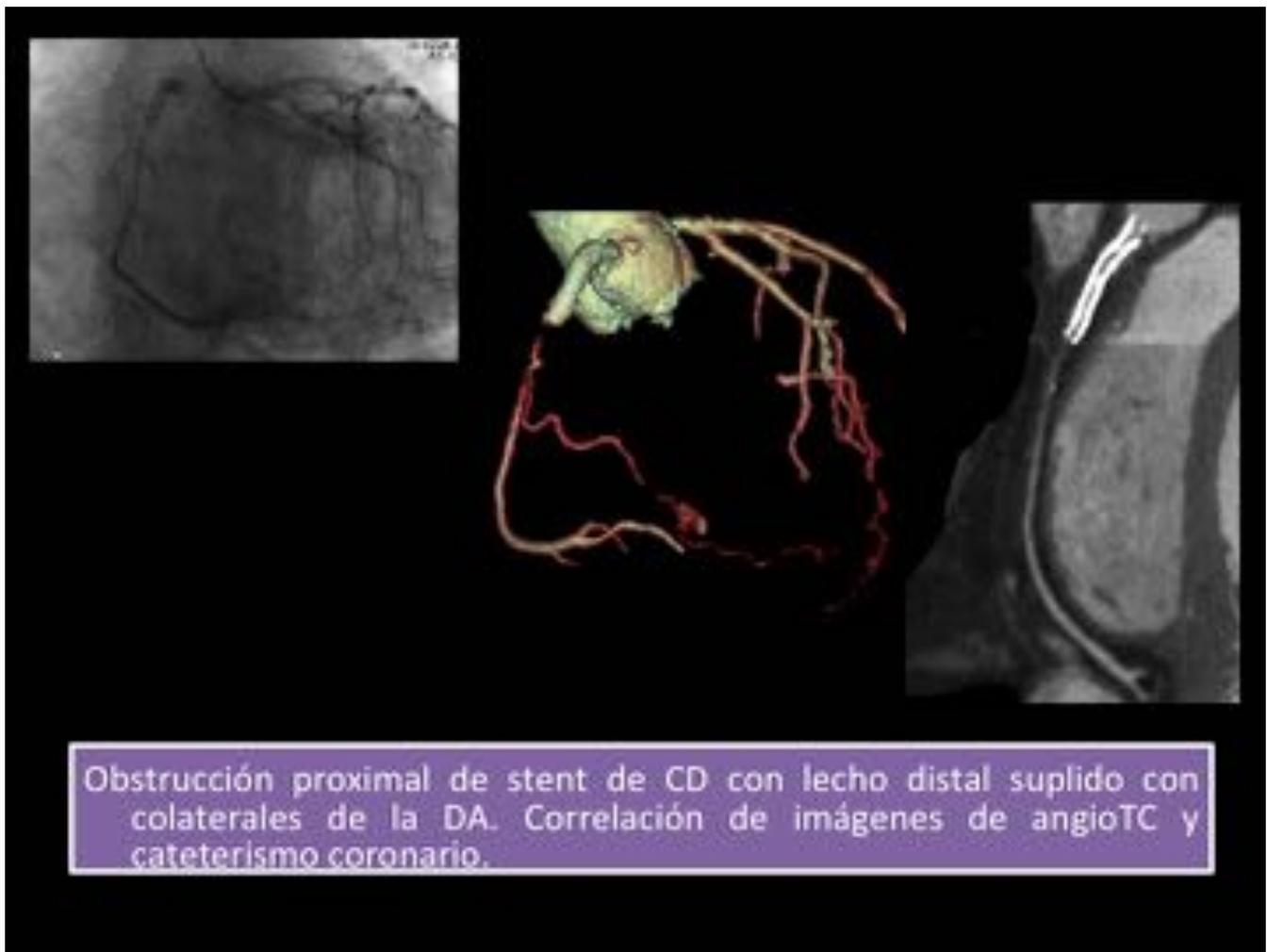


Fig. 11: Caso 3

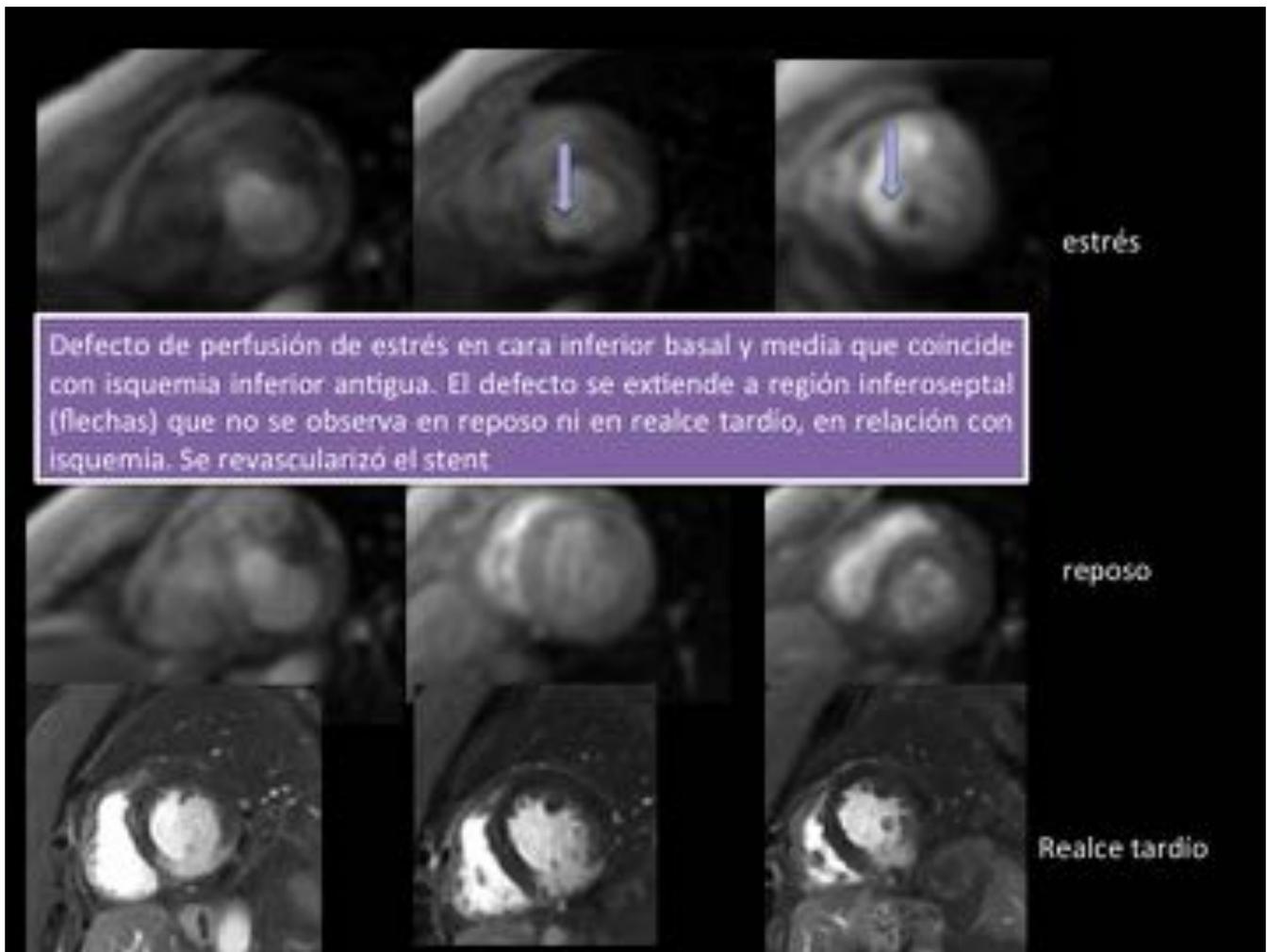


Fig. 12: Caso 3

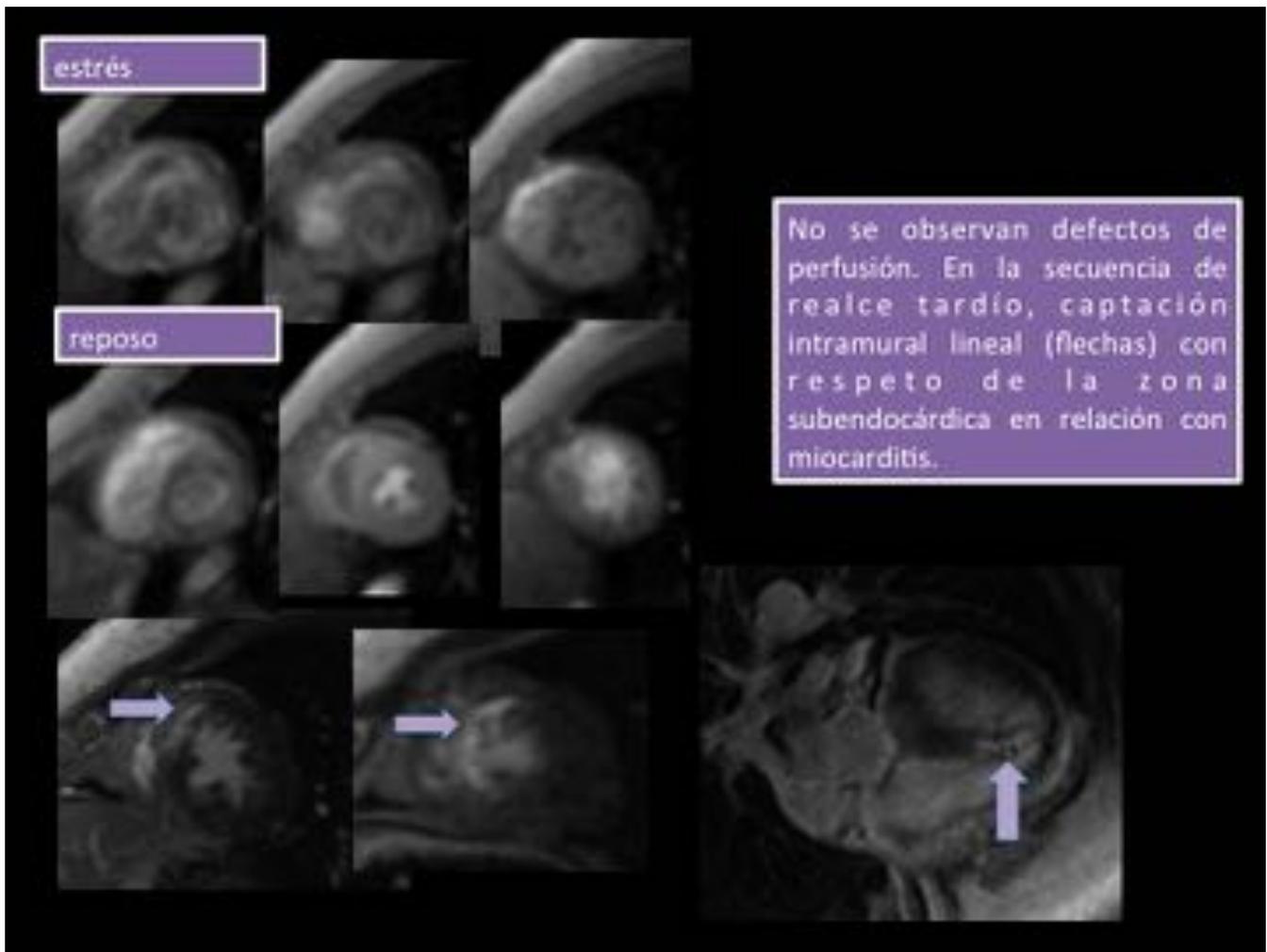


Fig. 13: Caso 4

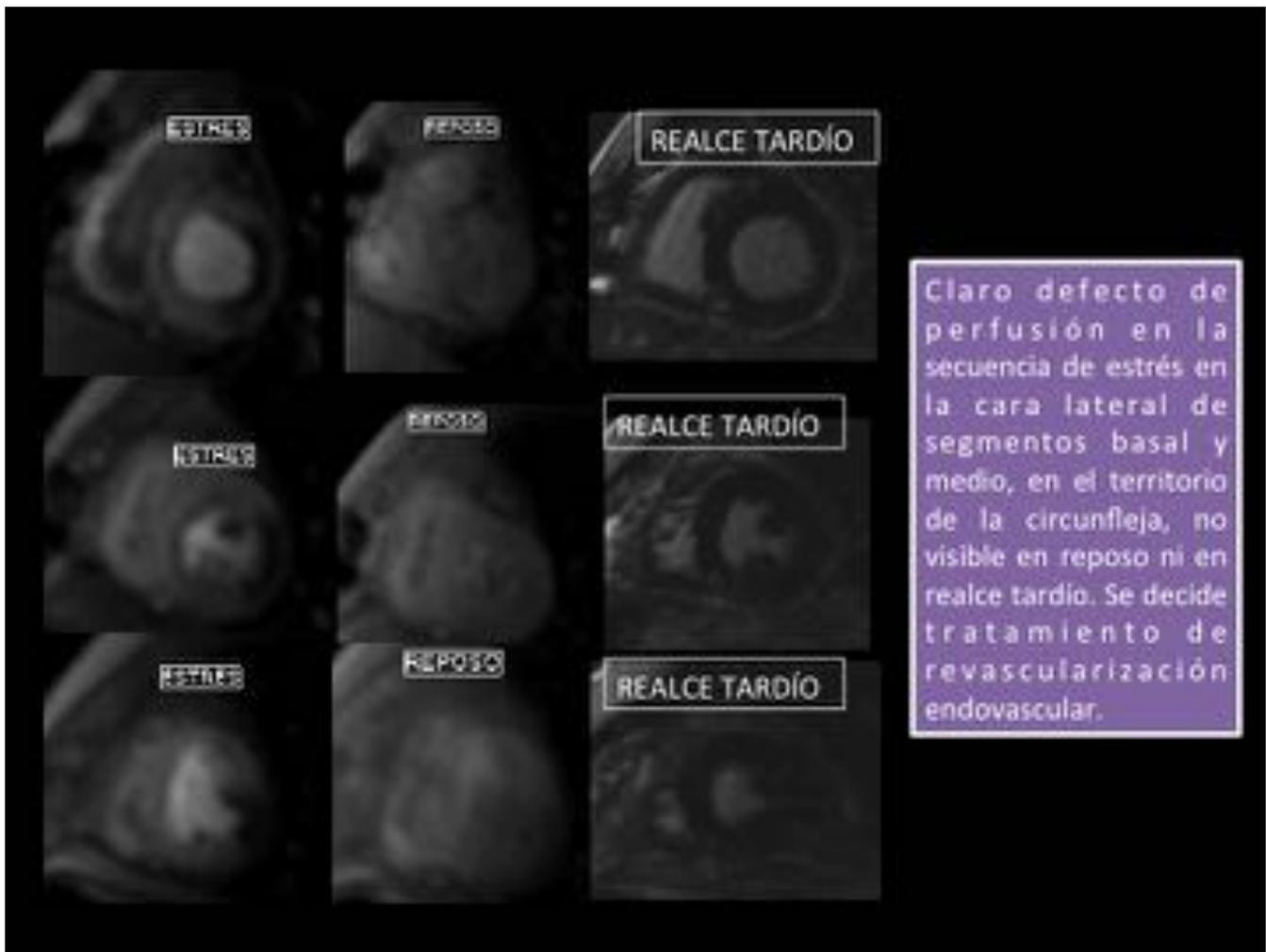


Fig. 14: Caso 5

Conclusiones

En nuestra experiencia, la CRM de estrés con regadenosón es una manera eficaz y segura para valorar la perfusión miocárdica y evaluar el riesgo de isquemia en pacientes con enfermedad coronaria.

Bibliografía / Referencias

- Wael Al Jaroudi, MD, Ami E. Iskandrian, MD. Regadenoson: A New Myocardial Stress Agent. Journal of the American College of Cardiology Vol. 54, No. 13, 2009
- Yasmeen Golzar, Rami Doukky. Regadenoson use in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the state of current knowledge. International Journal of COPD 2014;9:129-137.
- P.L. Jager, M. Buiting, M. Mouden, A.H.J. Oostdijk, J. Timmer, S. Knollema. El regadenosón como nuevo agente de estrés para la adquisición de imágenes SPECT de perfusión miocárdica. Experiencia inicial en Holanda Revista española de medicina nuclear e

