

Regadenoson

RAPISCAN® (Mallinckrodt)

RESUMEN

El regadenosón es un análogo de la adenosina, indicado como agente de la prueba de esfuerzo farmacológica para realizar estudios de imagen de perfusión miocárdica (MPI) con radionúclidos en pacientes adultos que no pueden someterse a una adecuada prueba de esfuerzo con ejercicio. Se trata de un agonista selectivo y de baja afinidad de los receptores A2A de la adenosina; su acción sobre los receptores situados en las membranas de las células musculares lisas de las paredes vasculares de las arterias coronarias da lugar a una vasodilatación momentánea, con el consiguiente incremento, también momentáneo, del flujo sanguíneo coronario en el miocardio.

La selectividad del regadenosón sobre los receptores A2A de la adenosina, frente a la ausencia de dicha selectividad en la adenosina y el dipiridamol (indirectamente, inhibiendo la recaptación de la adenosina) hacia el resto de receptores adenosinérgicos, permite un efecto vasodilatador coronario más "limpio", al no afectar significativamente a estos últimos y, en consecuencia, no producir efectos clínicamente menos relevantes sobre el propio corazón o sobre los mastocitos. No obstante, no parece que estas diferencias tengan gran relevancia en términos prácticos. Por el contrario, es mucho más conveniente la administración de un único bolo IV de una dosis fija de 400 µg regadenosón sin necesidad de ajuste posológico, frente a la infusión IV a velocidad controlada y con ajuste dependiente del peso que requieren adenosina y dipiridamol.

PRUEBA DE ESFUERZO MIOCÁRDICO

El ejercicio físico implica una respuesta fisiológica intensiva (estrés metabólico) y, por ello, puede facilitar la detección de anomalías cardiovasculars ausentes o muy difíciles de detectar en reposo, así como para determinar el perfil global del funcionamiento cardíaco. El denominado **test de esfuerzo** es utilizado frecuentemente para estudiar a pacientes con sospecha de cardiopatía coronaria y establecer un pronóstico.

El fundamento diagnóstico del test de esfuerzo consiste en que durante el ejercicio se produce un aumento de los requerimientos de oxígeno (O₂) por parte del músculo esquelético y cardíaco. Este aumento de la demanda de oxígeno desencadena una serie de mecanismos para aumentar su disponibilidad, que llega a aumentar hasta 10 veces el valor basal.

Los factores que contribuyen al consumo de oxígeno son la frecuen-

cia cardíaca (Fc), el gasto sistólico (Gs) y la diferencia entre las presiones parciales de oxígeno en la sangre arterial y la venosa (DavO₂), todos estos factores son agrupados en la fórmula de Fick ($VO_2 = Fc \times Gs \times DavO_2$), que permite deducir que el aumento del aporte de oxígeno se puede conseguir elevando el gasto cardíaco y la diferencia arteriovenosa de oxígeno. Cabe indicar, en este sentido, que el gasto sistólico aumenta con el ejercicio 5-6 veces, debido a un aumento en la frecuencia cardíaca y del volumen de eyección o volumen sistólico.

El incremento del volumen sistólico durante el ejercicio se debe a que hay un aumento del volumen de llenado o diastólico, al tiempo que aumenta la contractilidad y el flujo coronario. La frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica aumentan paulatinamente con el ejercicio hasta llegar al esfuerzo máximo donde se estabilizan, mientras que la presión diastólica se mantiene o disminuye por vasodilatación periférica. La diferencia arteriovenosa de oxígeno (DavO₂) aumenta con el ejercicio por una redis-

tribución del gasto cardíaco y por una mayor extracción tisular de oxígeno.

Con el ejercicio se incrementa el consumo de oxígeno hasta un límite, a partir del cual se mantiene constante a pesar de aumentar la carga de trabajo (consumo máximo de oxígeno o VO₂ máx). Esto constituye el índice que mide con mayor exactitud la capacidad funcional de un individuo.

Si hay isquemia miocárdica por obstrucción del flujo coronario no evidente en reposo, durante el ejercicio se hace manifiesta a través de la aparición alteraciones electrocardiográficas, al producirse un aumento en la demanda de oxígeno y no así de la oferta, por existir obstrucción coronaria. El desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno produce hipoxia tisular, lo que lleva a una glucólisis anaeróbica con acumulación de ácido láctico y descenso del pH y acidosis metabólica. Esta acidosis produce una alteración en el transporte del calcio, lo que significa en un principio una disminución de la relajación ventricular (disfunción diastólica) y posteriormente una disminución de la contractilidad miocárdica (disfunción sistólica).

Todas estas alteraciones en el metabolismo tisular y en la contractilidad miocárdica ocurren en ausencia de síntomas. La alteración de la función ventricular produce dilatación y aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, lo que hace que disminuya el flujo sanguíneo al subendocardio, se manifiesten las alteraciones electrocardiográficas y posteriormente aparezca el dolor anginoso.

El **test de esfuerzo** está indicado en el diagnóstico de **enfermedad coronaria**, particularmente en pacientes con una probabilidad intermedia de tener cardiopatía coronaria; también se usa para la estratificación del riesgo en pacientes con enfermedad coronaria probable o conocida. Tras un **infarto agudo de miocardio**, se emplea para evaluación pronóstica, prescripción de actividad física o incorporación a programas de rehabi-

litación cardíaca y evaluación de terapia médica. Igualmente, se emplea tras una **revascularización miocárdica** (angioplastia coronaria o cirugía de *bypass* coronario): si reaparecen síntomas sugerentes de isquemia y para prescripción de actividad física o incorporación a un programa de rehabilitación cardíaca.

Las pruebas de esfuerzos más comunes son las realizadas en cicloergómetro y, más frecuentemente, en cinta sin fin (*treadmill*), consiste en hacer caminar al paciente sobre una cinta rodante que aumenta en velocidad y pendiente según el protocolo utilizado, procediendo al mismo tiempo a un registro electrocardiográfico.

Sin embargo, no todos los pacientes son capaces de alcanzar un esfuerzo físico suficiente para un registro adecuado de la respuesta o, incluso, puede ocurrir que tal esfuerzo esté contraindicado por diferentes circunstancias (infarto muy reciente, etc.). Por ello, es cada vez más frecuente recurrir a las **pruebas de estrés farmacológico** en combinación con los **estudios de perfusión miocárdica** (EPM) con radioisótopos, que no solo constituyen una excelente alternativa diagnóstica, sino que han contribuido al crecimiento sustancial de la cardiología nuclear (*Beretta, 2009*). En este sentido, los radiofármacos actualmente utilizados en esta indicación son el cloruro de talio (^{201}Tl), tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-tetrofosmina y tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-sestamibi, particularmente los dos complejos de tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) porque el talio (^{201}Tl) se asocia con una mayor tasa de falsos positivos.

El estrés farmacológico puede ser dividido en dos categorías según el mecanismo de acción del agente utilizando para provocar el estrés farmacológico: agentes vasodilatadores coronarios (dipiridamol, adenosina y otros agonistas específicos de los receptores A_{2A} de adenosina) y agentes inotrópicos de tipo catecolamina (dobutamina).

Los vasodilatadores actúan directa o indirectamente sobre las arterias coronarias incrementado el flujo y en presencia de estenosis vascular significativa generan una heterogeneidad de perfusión miocárdica que puede ser registrada en imágenes

usando radioisótopos. Por su parte, los derivados catecolaminérgicos, como la dobutamina, son agentes inotrópicos y cronotrópicos positivos que aumentan el trabajo cardíaco, pudiendo provocar isquemia miocárdica o simplemente una redistribución de flujo al igual que con los agentes vasodilatadores. En definitiva, unos y otros, al igual que el ejercicio físico, están destinados a poner de manifiesto una perfusión miocárdica heterogénea como expresión de enfermedad coronaria hemodinámicamente significativa.

Por otro lado, las pruebas farmacológicas se han convertido en una herramienta indispensable tanto para los EPM como para la ecocardiografía, permitiendo ampliar el espectro de pacientes estudiados al incluir ancianos y sujetos portadores de comorbilidad que no pueden realizar un ejercicio físico adecuado, o pacientes en los cuales no se considera conveniente el abandono de la medicación betabloqueante u otra que condicione el trabajo cardíaco.

El **agente vasodilatador ideal** para una prueba de estrés farmacológico debería provocar una dilatación selectiva de las arterias coronarias con mínimos efectos sistémicos, no debe provocar bloqueo AV ni broncoespasmo, con escasos cambios sobre la frecuencia cardíaca y presión arterial, rápido inicio y corto tiempo de acción, pero debe mantener una hiperemia coronaria lo suficientemente prolongada durante la fase de captación del radiofármaco, en torno a 1-2 minutos. Es necesario que el fármaco aumente el flujo coronario dos a tres veces por encima del nivel basal. Su administración debe ser simple, en dosis única y preferentemente sin requerir bomba de infusión.

Los fármacos vasodilatadores provocan un mínimo o nulo aumento del consumo de oxígeno por el miocardio, pero alteran el equilibrio de la perfusión entre los territorios arteriales normales y alterados, que presentan diferente capacidad de dilatación. La adenosina ejerce acción directa sobre el músculo liso vascular al unirse a receptores específicos, mientras que el dipiridamol inhibe su recaptación celular, permitiendo una mayor concentración extracelular de la molécula y por tanto ejerce una acción indirecta.

Tanto la adenosina como el dipiridamol pueden incrementar el flujo coronario de tres a cinco veces respecto a los niveles basales en las zonas con arterias coronarias normales. El dipiridamol intravenoso produce la máxima vasodilatación coronaria 5 minutos después de su administración y sus efectos persisten durante 10 a 30 minutos. Una inyección de aminofilina, antagonista competitivo no selectivo de la adenosina endógena, revertirá rápidamente los efectos del dipiridamol.

La **adenosina** endógena es normalmente producida en el músculo liso vascular del miocardio y en las células endoteliales, estando presente en el espacio extracelular donde se une a los receptores ubicados en la membrana celular del músculo liso. La adenosina también es producida por la desfosforilación extracelular del ATP y del ADP, producidos por neuronas, plaquetas, mastocitos y otros tipos de células. La adenosina puede reingresar a las células endoteliales, músculo liso o eritrocitos donde es fosforilada por la adenosina cinasa a AMP, o inactivada por desaminación, o bien incorporada a otras moléculas. La adenosina tiene una semivida de eliminación muy breve, de aproximadamente 2 a 10 segundos, con un inicio de acción a los pocos segundos de su aplicación y alcanzando máxima vasodilatación a los dos minutos. De este modo, al cesar la infusión de adenosina se revierten rápidamente sus efectos farmacológicos.

La **adenosina** administrada por vía IV produce un ligero aumento de la frecuencia cardíaca y una caída de la presión arterial de magnitud variable, tanto sistólica como diastólica, usualmente no mayor a 20 mmHg. Cuando la adenosina extracelular se une uno de sus receptores de membrana, produce vasodilatación coronaria por activación de la adenilciclasa que provoca la apertura de los canales de potasio en el músculo liso vascular, hiperpolarizando la célula e inhibiendo el potencial de los canales de calcio, liberando el calcio intracelular y produciendo relajación.

En la actualidad se han identificado cuatro subtipos de receptores para la adenosina: A_1 , A_{2A} , A_{2B} y A_3 , cuya estimulación tiene una amplia variedad

de efectos sobre la conducción eléctrica, la vasodilatación y la broncoconstricción. Las anomalías en la conducción AV y posiblemente la generación de dolor precordial sean debidos a la activación de los receptores A_1 . Los receptores A_{2A} están relacionados con la resistencia de los vasos coronarios mediando una respuesta vasodilatadora a la adenosina, mientras que la estimulación de los receptores A_{2B} provoca relajación de la conductancia de los vasos. Además, los receptores A_{2B} causan vasodilatación periférica, broncoconstricción y desgranulación de los mastocitos. La activación de los receptores A_3 puede jugar algún papel en el mecanismo de preconditionamiento contra el daño miocárdico provocado por isquemia, y también estimula la desgranulación mastocitaria. La administración exógena de adenosina por vía endovenosa ejerce su efecto directamente sobre el músculo liso vascular, mientras que las xantinas (teofilina, cafeína, etc.) ejercen una acción competitiva a nivel de dichos receptores de adenosina, llegando a bloquear los efectos de ésta si ha sido administrada previamente, o bien a desplazarla de los receptores actuando como un verdadero antídoto.

Por su parte, el **dipiridamol** actúa inhibiendo la recaptación celular de adenosina endógena, incrementando así la disponibilidad extracelular de ésta para unirse a los receptores y, por tanto, indirectamente produciendo relajación del músculo liso vascular. El dipiridamol provoca cambios hemodinámicos similares a los observados con la adenosina, aunque algo menos intensos. Produce un modesto incremento de la frecuencia cardíaca y un descenso leve a moderado de la presión arterial tanto diastólica como sistólica, en general no mayor a 20 mmHg.

Tanto la adenosina como el dipiridamol son excelentes herramientas clínicas para la investigación de pacientes con cardiopatía isquémica, aunque se acompañan de una relativamente alta incidencia de efectos adversos, pues casi 80% de los pacientes describe algún tipo de sintomatología. Sin embargo, el riesgo de efectos adversos graves es muy bajo

(<0,1%), comparable a lo reportado para la ergometría en una población similar. La eficacia diagnóstica de los EPM con adenosina o dipiridamol es elevada y tienen la ventaja de permitir identificar áreas de potencial isquemia de forma simple, así como de proporcionar una estimación semicuantitativa de la severidad y extensión de las regiones hipoperfundidas del miocardio. Asimismo, su uso se ha extendido para la estratificación de riesgo en pacientes con EC conocida o sospechada, después del infarto de miocardio (IM) y para la evaluación previa de cirugía no cardíaca en pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular. Los EPM con fármacos vasodilatadores son especialmente útiles en pacientes con infarto de miocardio, ya que pueden ser realizados con seguridad a las 24-48 horas después del evento agudo.

Sin embargo, aunque la adenosina y el dipiridamol han sido tradicionalmente los fármacos preferidos para realizar EPM bajo estrés farmacológico, en aquellos pacientes con contraindicación a los anteriores por broncoconstricción (por ejemplo, asma o EPOC) o hipotensión (<90 mmHg de máxima) puede emplearse la dobutamina, un agonista de los receptores β_1 -adrenérgicos que incrementa la demanda de oxígeno del miocardio por efecto cronotrópico e inotrópico positivo; también incrementa el flujo sanguíneo en los vasos coronarios normales y reduce la presión de perfusión distal en la arteria coronaria estenótica. En general, los parámetros sensibilidad, especificidad y precisión con dobutamina son similares para las EPM realizadas con dipiridamol y adenosina.

ACCIÓN Y MECANISMO

El regadenosón es un análogo de la adenosina, indicado como agente de la prueba de esfuerzo farmacológica para realizar estudios de imagen de perfusión miocárdica (MPI) con radionúclidos en pacientes adultos que no pueden someterse a una adecuada prueba de esfuerzo con ejercicio. Se trata de un agonista selectivo y de baja afinidad de los receptores

A_{2A} de la adenosina; su acción sobre los receptores situados en las membranas de las células musculares lisas de las paredes vasculares de las arterias coronarias da lugar a una vasodilatación momentánea, con el consiguiente incremento, también momentáneo, del flujo sanguíneo coronario en el miocardio.

Tras su administración en bolo IV, provoca un rápido aumento del flujo sanguíneo coronario, que es especialmente marcado sobre las arterias coronarias normales (patentes o de alta conductancia sanguínea) frente a las arterias estenóticas (que con flujo sanguíneo reducido). Dicho aumento es máximo a los 30 segundos, normalizándose al cabo de menos de 10 minutos. Dado este efecto selectivo del regadenosón sobre las arterias coronarias sanas y puesto que la captación por el miocardio del radioisótopo utilizado en la técnica de visualización por imagen es proporcional al flujo sanguíneo coronario, dicha captación es proporcionalmente mayor por parte del miocardio irrigado por las coronarias no estenóticas (sanas), marcando la diferencia con las zonas irrigadas por las coronarias estenóticas. Asimismo, muestra un efecto preferente sobre los lechos vasculares coronarios frente a los periféricos (extremidades, cerebro, pulmones, etc.). El regadenosón produce una leve reducción de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica (en torno a 3-4 mmHg), aunque algunos pacientes pueden experimentar incrementos significativos, aunque pasajeros.

El regadenosón es un agonista de baja afinidad hacia los receptores A_{2A} de la adenosina, lo que explica su breve acción vasodilatadora, al ser fácilmente desplazado de dichos receptores. Su afinidad hacia otros receptores de la adenosina (A_1 , A_{2B} y A_3) es mucho menos aún que para los A_{2A} (diez veces en el caso del A_1) o, incluso, nula (A_{2B} y A_3). En este sentido, el regadenosón es unas 200 veces más activo potenciando la conductancia (efecto vasodilatador) coronaria, que está mediada por los receptores A_{2A} , que enlenteciendo la conducción del nódulo aurículo-ventricular (AV), efecto mediado por la activación de los receptores A_1 .

Cuando el regadenosón se une a los receptores A_{2A} de la membrana de las células del músculo liso vascular coronario, produce vasodilatación por activación de la adenilciclasa que provoca la apertura de los canales de potasio en la membrana, hiperpolarizando la célula e inhibiendo el potencial de los canales de calcio, lo que induce la liberación del calcio intracelular y produce la relajación de lá células muscular lisa.

La aminofilina (y la teofilina) revierten los efectos del regadenosón, desplazando a éste de los receptores A_{2A} . La cafeína también parece competir, aunque los efectos son mucho menos marcados; en este sentido, una dosis de 200 mg de cafeína reduce menos del 20% de la reserva del flujo coronario en pacientes a los que se ha administrado regadenosón.

ASPECTOS MOLECULARES

El regadenosón es un derivado pirazólico de la adenosina. Concretamente, se trata de la 2-[4-[(metil)carbonil]-1H-pirrol-1-il]-adenosina. La incorporación del resto pirazólico determina una acción selectiva sobre los receptores A_{2A} de la adenosina, con mucho menor afinidad hacia los A_1 , A_{2B} y A_3 . Asimismo, la farmacocinética del regadenosón difiere algo de la de la adenosina, cuya semivida de eliminación es de menos de 10 segundos, mientras que el regadenosón presenta una semivida inicial de 2-4 minutos, seguida de una fase intermedia con una semivida de 30 minutos que coincide con la pérdida del efecto farmacodinámico, y una fase terminal con una semivida de 2 horas.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

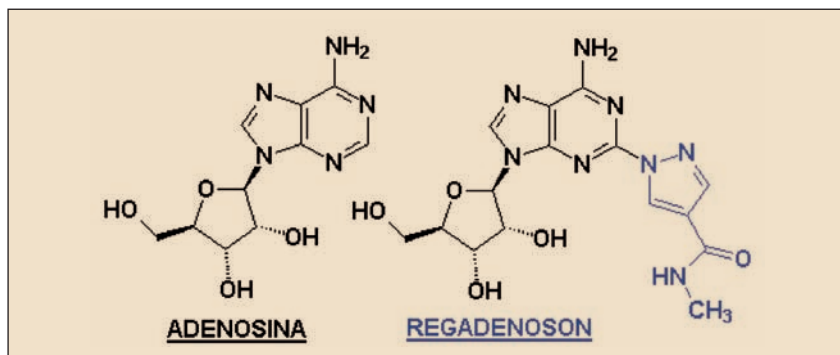
La eficacia y la seguridad clínicas del regadenosón han sido adecuadamente contrastadas en la indicación autorizada mediante dos ensayos clínicos principales de fase 3, aleatorizados, doblemente ciegos y enmascarados, y controlados con un comparador activo (adenosina). Ambos estudios, de similar diseño, fueron llevados a cabo con pacientes adultos sometidos a prueba de estrés farmacológico, con historial de revascularización coronaria en los últimos seis meses, o de infarto de miocardio o angina inestable en los últimos tres. Los pacientes tenían una mediana de edad de 66 años (26-93), un 69% eran varones, 75% de raza caucásica, mediana de peso de 82 kg (42-161) y de IMC (índice de masa corporal) de 29 (16-59). Entre sus antecedentes patológicos, el 81% presentaba hipertensión, 51 % había sufrido cirugía coronaria, 63% angina, 41% infarto agudo de miocardio, 33% arritmias clínicamente relevantes, 32% diabetes y 5% EPOC. Los pacientes recibieron una primera infusión IV de adenosina (3 mg/ml) en dosis de 140 µg/kg/min durante seis minutos; posteriormente, recibieron aleatoriamente una segunda infusión IV de adenosina o un bolo IV de 400 µg regadenosón, administrado en menos de 10 segundos.

Como variable primaria de eficacia se determinó el grado de concordancia entre las imágenes interpretadas de forma ciega por expertos procedentes de pacientes a los que se había administrado adenosina o regadenosón en segunda instancia, con relación a la primera administración de adenosina. Los evaluadores

de las imágenes utilizaron un modelo de 17 segmentos anatómicos, determinando el número de segmentos que mostraban un defecto de perfusión reversible, contabilizándose como segmentos defectuosos aquellos con una diferencia de puntuación entre la situación de esfuerzo y la de reposo de al menos dos puntos (en una escala validada de 0 a 5).

Los dos estudios principales (*ADVANCE MPI 1* y *ADVANCE MPI 2*) totalizaron 2.018 pacientes, finalizando 1.995 (98,9%). El primero de los estudios (*ADVANCE MPI 1*) aleatorizó a un total de 1.231 pacientes, de los que completaron el estudio el 98,4%. El grado de concordancia adenosina/adenosina (A/A) fue del 61% y el de adenosina/regadenosón (A/R) del 62%, siendo la diferencia del 1% ($CI_{95\%}$ -7,5% a +9,2%). No se observaron diferencias tampoco al estratificar los pacientes por la presencia o ausencia de estenosis coronaria, sexo o IMC. Considerando los hallazgos globalmente, la concordancia fue el 83% (A/A) y 85% (A/R). La calidad de las imágenes obtenidas fue buena o excelente en el 93% con ambos medicamentos. El grado de sensibilidad de la prueba para un estándar de al menos un 70% de estenosis coronaria fue del 86% (A/R) vs. 82% (A/A), mientras que la especificidad fue del 39% (A/R) vs. 50% (A/A); para un estándar de al menos un 50% de estenosis fue del 83% (A/R) vs. 80% (A/A), mientras que la especificidad fue del 35% (A/R) vs. 40% (A/A).

El segundo de los ensayos (*ADVANCE MPI 2*) estudió a 787 pacientes, completándolo el 99,6%. El grado de concordancia fue del 64% (A/A) vs. 63% (A/R), siendo la diferencia del -1% ($CI_{95\%}$ -11,2% a +8,7%). Tampoco se observaron diferencias al estratificar los pacientes por la presencia o ausencia de estenosis coronaria, sexo o IMC. Considerando los hallazgos globalmente, la concordancia fue el 75% (A/A) y 82% (A/R). La calidad de las imágenes obtenidas fue buena o excelente en el 88% (A/A) y 90% (A/R). El grado de sensibilidad de la prueba para un estándar de al menos un 70% de estenosis coronaria fue del 81% (A/R) vs. 85% (A/A), mientras que la especificidad fue del 42% (A/R) vs. 60% (A/A); para



un estándar de al menos un 50% de estenosis fue del 78% (A/R) vs. 83% (A/A), mientras que la especificidad fue del 39% (A/R) vs. 63% (A/A).

Agrupando los datos de ambos estudios, el grado de concordancia global fue del 62% (A/A) vs. 63% (A/R), con una diferencia del 0% (CI_{95%} -6,2% a +6,8%); es decir, el regadenosón no fue inferior a la adenosina.

La incidencia global de eventos adversos fue del 80% con regadenosón vs. 83% con adenosina, estando relacionados con el tratamiento en el 77% y 82%, respectivamente; en su gran mayoría fueron de carácter leve y pasajero, y menos del 1% de los pacientes en ambos grupos tuvieron que abandonar el estudio por este motivo, aunque un 9% con regadenosón y un 8% con adenosina requirieron tratamiento.

Los eventos adversos más frecuentes posiblemente relacionados con el tratamiento fueron la disnea (27% con regadenosón vs. 25% con adenosina) y la cefalea (25% vs. 16%). Otros eventos adversos frecuentes fueron rubefacción, mareos, cambios electrocardiográficos leves (modificación de los segmentos ST y QT), molestias abdominales y dolor torácico. La incidencia de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento fue del 2% con regadenosón y del 4% con adenosina.

ASPECTOS INNOVADORES

El regadenosón es un análogo de la adenosina, indicado como agente de la prueba de esfuerzo farmacológica para realizar estudios de imagen de perfusión miocárdica (MPI) con radionúclidos en pacientes adultos que no pueden someterse a una adecuada prueba de esfuerzo con ejercicio. Se trata de un agonista selectivo y de baja afinidad de los receptores A_{2A} de la adenosina; su acción sobre los receptores situados en las membranas de las células musculares lisas de las paredes vasculares de las arterias coronarias da lugar a una vasodilatación momentánea, con el consiguiente incremento, también momentáneo, del flujo sanguíneo coronario en el miocardio.

Los datos procedentes de los estudios clínicos controlados con adenosina muestran niveles de concordancia similares entre adenosina y regadenosón vs. adenosina y adenosina; es decir, si los datos obtenidos en pacientes tratados con regadenosón concuerdan con los obtenidos previamente con adenosina tan frecuentemente como lo hace ésta consigo misma, parece razonable concluir que el regadenosón no es inferior a la adenosina en esta indicación.

El perfil toxicológico del regadenosón es similar a los reportados con adenosina o dipiridamol, con frecuentes aunque casi siempre leves eventos adversos, especialmente cefalea (25% vs. 16% con adenosina) y disnea (27% vs. 25%); otros son rubefacción, mareos, cambios electrocardiográficos con modificación de los segmentos ST y QT (leves y escasa relevancia clínica), molestias abdominales y dolor torácico. Sin embargo, la tasa de eventos adversos graves relacionadas con el tratamiento fue doble con adenosina (4%) que con regadenosón (2%), si bien las cefaleas son más comunes con regadenosón (Iskandrian, 2007; Mahmarian, 2009).

Desde el punto de vista farmacológico, la principal ventaja del regadenosón vs. adenosina es la práctica ausencia de bradicardia – de hecho, se produce taquicardia moderada y efímera en la mayoría de los sujetos – y de bloqueo aurículo-ventricular (AV). En pacientes con bloqueo de rama izquierda, el regadenosón aumenta una media de 25,4 latidos/min vs. 15,3 con adenosina ($p = 0,0083$), pero esta diferencia no es significativa (11,8 vs. 8,1; $p = 0,1262$) en aquellos con marcapasos. En cualquier caso, no parece que estos efectos afecten a los defectos de perfusión miocárdica registrados (Thomas, 2013).

Hay estudios realizados con *Resonancia Magnética Cardiovascular (CMR)* en los que el regadenosón ha demostrado aportar un alto nivel de confianza en el pronóstico de personas con perfusión miocárdica normal, con valores predictivos negativos de hasta un 99% (Freed, 2013). Asimismo, la combinación de la prueba de estrés farmacológico con regadenosón asociada a la utilización de niveles submáximos de ejercicio físico

es bien tolerada, incluso en pacientes con asma o EPOC (Brinkert, 2014).

Las pruebas de estrés farmacológico usadas son en general seguras y se acompañan de una eficacia diagnóstica similar a la proporcionada por el ejercicio físico. De hecho, el uso de estos agentes ha permitido en los últimos años ampliar sustancialmente el espectro de pacientes capaces de ser estudiados con procedimientos de medicina nuclear. La incorporación de protocolos combinados, las modificaciones de algunos protocolos clásicos y la introducción de nuevos fármacos agonistas específicos hacen posible actualmente la aplicación de pruebas de estrés prácticamente “a medida” de cada paciente. En concreto, la selectividad del regadenosón sobre los receptores A_{2A} de la adenosina, frente a la ausencia de dicha selectividad en la adenosina y el dipiridamol (indirectamente, inhibiendo la recaptación de la adenosina) hacia el resto de receptores adenosinérgicos, permite un efecto vasodilatador coronario más “limpio”, al no afectar significativamente a estos últimos y, en consecuencia, no producir efectos clínicamente menos relevantes sobre el propio corazón o sobre los mastocitos. No obstante, no parece que estas diferencias tengan gran relevancia en términos prácticos. Por el contrario, es mucho más conveniente la administración de un único bolo IV de una dosis fija de 400 µg regadenosón sin necesidad de ajuste posológico, frente a la infusión IV a velocidad controlada y con ajuste dependiente del peso que requieren adenosina y dipiridamol. Por otro lado, los parámetros sensibilidad¹, especificidad² y precisión³ son muy similares para las EPM realizadas con regadenosón, en comparación con las descritas con adenosina, dipiridamol y dobutamina (Baretta, 2009).

¹ **Sensibilidad:** Cociente entre el número de verdaderos positivos y la suma de verdaderos positivos (VP) y falsos negativos (FN): $VP/[VP+FN]$.

² **Especificidad:** Cociente entre verdaderos negativos (VN) y la suma de verdaderos negativos (VN) y falsos positivos (FP): $VN/[VN+FP]$.

³ **Precisión:** Cociente de la suma de verdaderos positivos y negativos, y la suma de falsos y verdaderos positivos y negativos: $(VP + VN)/(VP + VN + FP + FN)$.

BIBLIOGRAFIA

- Beretta M, Mut F. Pruebas de estrés farmacológico en cardiología nuclear. *Rev Urug Cardiol* 2009; 24: 112-25.
- Brinkert M, Reyes E, Walker S, Latus K, Maenhout A, Mizumoto R, Nkomo C, Standbridge K, Wechalekar K, Underwood SR. Regadenoson in Europe: first-year experience of regadenoson stress combined with submaximal exercise in patients undergoing myocardial perfusion scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41(3): 511-21. doi: 10.1007/s00259-013-2619-0.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Doukky R, Rangel MO, Wassouf M, Dick R, Alqaid A, Morales Demori R. The safety and tolerability of regadenoson in patients with end-stage renal disease: the first prospective evaluation. *J Nucl Cardiol*. 2013; 20(2): 205-13. doi: 10.1007/s12350-012-9654-2.
- European Medicines Agency. Rapiscan. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/52566/2011; EMEA/H/C/001176. <http://www.ema.europa.eu/>.
- Freed BH, Narang A, Bhave NM, Czobor P, Mor-Avi V, Zaran ER, Turner KM, Cavanaugh KP, Chandra S, Tanaka SM, Davidson MH, Lang RM, Patel AR. Prognostic value of normal regadenoson stress perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013; 15: 108. doi: 10.1186/1532-429X-15-108.
- Ghimire G, Hage FG, Heo J, Iskandrian AE. Regadenoson: a focused update. *J Nucl Cardiol*. 2013; 20(2): 284-8. doi: 10.1007/s12350-012-9661-3.
- Iskandrian AE, Bateman TM, Belardinelli L, Blackburn B, Cerqueira MD, Hendel RC, Lieu H, Mahmarian JJ, Olmsted A, Underwood SR, Vitola J, Wang W; ADVANCE MPI Investigators. Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial. *J Nucl Cardiol*. 2007; 14(5): 645-58.
- Mahmarian JJ, Cerqueira MD, Iskandrian AE, Bateman TM, Thomas GS, Hendel RC, Moye LA, Olmsted AW. Regadenoson induces comparable left ventricular perfusion defects as adenosine: a quantitative analysis from the ADVANCE MPI 2 trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2(8): 959-68. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.04.011.
- Palani G, Ananthasubramaniam K. Regadenoson: review of its established role in myocardial perfusion imaging and emerging applications. *Cardiol Rev*. 2013; 21(1): 42-8. doi: 10.1097/CRD.0b013e3182613db6.
- Thomas GS, Kinser CR, Kristy R, Xu J, Mahmarian JJ. Is regadenoson an appropriate stressor for MPI in patients with left bundle branch block or pacemakers? *J Nucl Cardiol*. 2013; 20(6): 1076-85. doi: 10.1007/s12350-013-9802-3.

VALORACIÓN

REGADENOSON

► RAPISCAN® (Mallinckrodt)

Grupo Terapéutico (ATC): C01EB. APARATO CARDIOVASCULAR. Terapia cardiaca: otros.

Indicaciones autorizadas: Agente de la prueba de esfuerzo farmacológica para realizar estudios de imagen de perfusión miocárdica (MPI) con radionúclidos en pacientes adultos que no pueden someterse a una adecuada prueba de esfuerzo con ejercicio.

Condiciones de conservación y dispensación:

- H: Medicamento hospitalario
- EXO: Excluido de la oferta del SNS

VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.



Novedad físico-química: Mejora las características farmacocinéticas, con incidencia en las condiciones de uso.



FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Adenosina	Adenoscan	Sanofi Aventis	1998

COSTE ANUAL DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Fármaco	Dosis	Coste
Regadenosón	0,4 mg	171,41 €
Adenosina *	0,84 mg/kg	44,63 €

* Se ha considerado un paciente de 70 kg, utilizando fracciones completas de los envases comerciales de adenosina (Adenoscan®) y de dipiridamol (Persantin®).