

ORIGINAL

Valoración del índice de reserva de perfusión miocárdica por resonancia magnética en pacientes con trasplante cardíaco



J.M. Jiménez-Jaso^a, A. Ezponda^a, J. Muñoz Sáenz-Diez^b, M. Caballeros^c, G. Rábago^d y G. Bastarrika^{a,*}

^a Servicio de Radiología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^b Departamento de Cardiología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^c Servicio de Radiología, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España

^d Departamento de Cirugía Cardíaca, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 8 de enero de 2020; aceptado el 14 de abril de 2020

Disponible en Internet el 31 de mayo de 2020

PALABRAS CLAVE

Resonancia magnética;
Tomografía computarizada;
Trasplante cardíaco;
Prueba de estrés;
Regadenosón

Resumen

Objetivo: Comparar el índice de reserva de perfusión miocárdica (IRPM) medido por resonancia magnética cardíaca de estrés (RMC-estrés) con regadenosón en sujetos trasplantados frente a no trasplantados.

Material y métodos: Se compararon, de forma retrospectiva, 20 trasplantados cardíacos consecutivos, asintomáticos y sin sospecha clínica de enfermedad microvascular, a quienes se realizó RMC-estrés con regadenosón y coronariografía por TC (CTC) para descartar enfermedad vascular del injerto (EVI) respecto a 16 sujetos no trasplantados, con RMC-estrés realizada por indicación clínica, negativa para isquemia y sin signos de cardiopatía estructural. El IRPM se estimó de forma semicuantitativa tras calcular el valor de la pendiente durante la perfusión de primer paso y dividir el valor obtenido en estrés respecto al reposo. Se comparó IRPM en ambos grupos. Los pacientes con RMC-estrés positiva para isquemia o CTC con estenosis coronaria significativa fueron derivados a coronariografía convencional.

Resultados: Más de la mitad de los sujetos permanecieron asintomáticos durante la prueba de estrés. La RMC-estrés resultó positiva para isquemia en dos trasplantados, que se confirmó mediante CTC y coronariografía convencional. Los pacientes trasplantados presentaron menor volumen telediastólico indexado ($59,3 \pm 15,2$ ml/m² frente a $71,4 \pm 15,9$ ml/m², $p=0,03$), menor IRPM ($1,35 \pm 0,19$ vs. $1,6 \pm 0,28$, $p=0,003$) y menor respuesta hemodinámica al regadenosón que los no trasplantados (incremento medio de la frecuencia cardíaca de $13,1 \pm 5,4$ lpm frente a $28,5 \pm 8,9$ lpm, $p<0,001$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bastarrika@unav.es (G. Bastarrika).

KEYWORDS

Magnetic resonance imaging;
Computed tomography;
Heart transplant;
Stress test;
Regadenoson

Conclusión: La RMC-estrés con regadenosón es una técnica segura. En ausencia de enfermedad coronaria epicárdica significativa, los trasplantados presentan menor IRPM que los no trasplantados, lo que sugiere enfermedad microvascular. En pacientes trasplantados, la respuesta hemodinámica esperable al regadenosón es menor que en no trasplantados.

© 2020 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cardiac magnetic resonance imaging myocardial perfusion reserve index in heart transplant patients

Abstract

Objective: To compare the myocardial perfusion reserve index (MPRI) measured during stress cardiac magnetic resonance imaging (MRI) with regadenoson in patients with heart transplants versus in patients without heart transplants.

Material and methods: We retrospectively compared 20 consecutive asymptomatic heart transplant patients without suspicion of microvascular disease who underwent stress cardiac MRI with regadenoson and coronary computed tomography angiography (CTA) to rule out cardiac allograft vasculopathy versus 16 patients without transplants who underwent clinically indicated stress cardiac MRI who were negative for ischemia and had no signs of structural heart disease. We estimated MPRI semiquantitatively after calculating the up-slope of the first-pass enhancement curve and dividing the value obtained during stress by the value obtained at rest. We compared MPRI in the two groups. Patients with positive findings for ischemia on stress cardiac MRI or significant coronary stenosis on coronary CTA were referred for conventional coronary angiography.

Results: More than half the patients remained asymptomatic during the stress test. Stress cardiac MRI was positive for ischemia in two heart transplant patients; these findings were confirmed at coronary CTA and at conventional coronary angiography. Patients with transplants had lower end-diastolic volume index (59.3 ± 15.2 ml/m² vs. 71.4 ± 15.9 ml/m² in those without transplants, $p=0.03$), lower MPRI (1.35 ± 0.19 vs. 1.6 ± 0.28 in those without transplants, $p=0.003$), and a less pronounced hemodynamic response to regadenoson (mean increase in heart rate 13.1 ± 5.4 bpm vs. 28.5 ± 8.9 bpm in those without transplants, $p < 0.001$).

Conclusion: Stress cardiac MRI with regadenoson is safe. In the absence of epicardial coronary artery disease, patients with heart transplants have lower MPRI than patients without transplants, suggesting microvascular disease. The hemodynamic response to regadenoson is less pronounced in patients with heart transplants than in patients without heart transplants.

© 2020 SERAM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El trasplante cardíaco es el tratamiento de elección para pacientes con insuficiencia cardíaca terminal¹. En esta población, la enfermedad vascular del injerto (EVI) continúa siendo la principal causa de fallo del injerto y muerte tras el primer año del trasplante. La EVI es una forma de arteriosclerosis acelerada en la que existe una infiltración vascular por macrófagos repletos de lípidos y se produce como consecuencia del rechazo crónico. Aunque su patogenia no es bien conocida, se postulan factores inmunológicos y no inmunológicos que provocan una respuesta inmunitaria crónica que favorece el desarrollo de la enfermedad². Se manifiesta como un engrosamiento difuso y concéntrico de la capa intimal de las arterias epicárdicas e intramurales del injerto². En estudios de seguimiento, se estima que aproximadamente un 58% de los pacientes presenta engrosamiento intimal significativo tras el primer año del trasplante por ecografía intravascular (IVUS) y que el 42% de los pacientes

presenta algún signo angiográfico de EVI a los 5 años del trasplante².

Dada la importancia clínica de la EVI, los pacientes trasplantados son sometidos a un control estricto y a revisiones anuales. En este seguimiento tienen un papel clave las pruebas de imagen. El estándar de referencia para diagnosticar la EVI es la coronariografía convencional asociada a la IVUS. Dada la afectación de la microvascularización distal, en el contexto del trasplante cardíaco y, sobre todo para detectar EVI subclínica, las técnicas de imagen funcionales pueden tener mayor utilidad que las pruebas anatómicas. En estudios realizados con tomografía por emisión de positrones (PET), recientemente se ha observado que los pacientes trasplantados poseen valores de flujo miocárdico disminuidos respecto a los sujetos no trasplantados³. Algunos trabajos también han evaluado el papel de la resonancia magnética cardíaca (RMC) en esta población, y han demostrado que esta técnica también se puede emplear para detectar precozmente la microvasculopatía del injerto,

tanto mediante estudios convencionales⁴ como con protocolos de estrés, que permiten analizar la perfusión miocárdica⁵. La mayoría de estos trabajos de perfusión se han llevado a cabo empleando los fármacos vasodilatadores tradicionales (adenosina y dipiridamol)⁶. Se ha descrito que la adenosina puede estar relativamente contraindicada en pacientes con trasplante cardíaco debido a que el nodo sinusal del corazón denervado posee mayor sensibilidad a la adenosina exógena que el nodo innervado. Por tanto, potencialmente este grupo de pacientes posee mayor riesgo de bloqueo auriculoventricular prolongado^{7,8}. Apenas se conoce la utilidad del regadenosón en este contexto clínico⁹.

Este trabajo se realizó con el objetivo de establecer la utilidad diagnóstica de la RMC-estrés con regadenosón para detectar disfunción de la microvascularización en pacientes con trasplante cardíaco. Se postula que la RMC-estrés podría detectar EVI en estadios precoces y ser de utilidad en el manejo clínico de los pacientes.

Material y métodos

Sujetos

Se estudiaron de forma retrospectiva 20 pacientes consecutivos con trasplante cardíaco ortotópico a quienes se realizó RMC-estrés y coronariografía por TC (CTC) para descartar EVI en un intervalo de tiempo menor de 1 semana. Los pacientes se encontraban asintomáticos en el momento del estudio y sin sospecha clínica de enfermedad microvascular. Estos pacientes fueron comparados con 16 sujetos control, no trasplantados, emparejados por edad y sexo, a quienes se realizó RMC-estrés por indicación clínica y cuyo resultado fue negativo, no mostraron realce tardío de gadolinio ni otros signos de cardiopatía estructural. Se excluyeron los pacientes trasplantados con síntomas sugestivos de isquemia, sospecha clínica de enfermedad microvascular o situación hemodinámica inestable. A los pacientes se les pidió que no tomaran café ni otras bebidas o comidas que contuvieran sustancias estimulantes 24 horas antes de la exploración. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestro centro (proyecto 149/2015) y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio.

Protocolo de RMC-estrés

Los estudios de RMC se realizaron en un equipo de 1,5 Tesla (Magnetom Aera, Siemens Healthineers, Erlangen, Alemania), con una bobina de superficie de 6 canales. Se empleó un protocolo de RMC-estrés/reposo convencional que incluía secuencias específicas para valorar la anatomía y función del corazón, secuencias de perfusión miocárdica y secuencias de caracterización tisular¹⁰. Se utilizó regadenosón (Rapiscan, GE Healthcare) como fármaco vasodilatador para inducir el estrés, administrado como dosis intravenosa única de 0,4 mg (5 ml). El fármaco se administró mediante una infusión manual de unos 10 segundos de duración. El estudio de perfusión de estrés se llevó a cabo aproximadamente 70 segundos después de la administración del vasodilatador en tres cortes representativos del ventrículo izquierdo (basal, medioventricular y apical), con una secuencia Turbo-FLASH

(TR: 2,96 ms; TE: 1,1 ms, matriz: 160 × 82, campo de visión: 380 × 285 mm, tamaño del vóxel: 2,4 × 2,4 × 10 mm; 10 mm de grosor de corte, 59 segmentos, 50 adquisiciones), durante la administración de 0,075 mmol/kg de peso de gadobutrol (Gadovist, Bayer AG, Berlín, Alemania) a un flujo de 4 ml/s, con un inyector de doble cabezal (Medrad Inc, Warrendale, Pennsylvania, Estados Unidos). La perfusión de reposo se llevó a cabo 10 minutos después de la infusión del agente vasodilatador, empleando la misma secuencia y el mismo protocolo de inyección de contraste. Se utilizó eufilina intravenosa (200 mg) inmediatamente después de realizar la perfusión de estrés para revertir el efecto del regadenosón¹⁰.

Los pacientes fueron monitorizados durante todo el procedimiento mediante la toma de presión arterial (PA) y frecuencia cardíaca (FC) y se recogió cualquier efecto adverso que pudiera estar relacionado con el fármaco administrado, como broncoespasmo, bloqueo auriculoventricular, arritmias, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, necesidad de ingreso hospitalario, infarto de miocardio o fallecimiento.

Para conocer el efecto hemodinámico del regadenosón, se tomó la PA y la FC en reposo y bajo estrés farmacológico y se calculó su diferencia (FC pico – FC basal y PA pico – PA basal).

Protocolo de coronariografía-TC

Las CTC se realizaron con un equipo de TC de doble fuente (SOMATOM Definition, Siemens Healthineers, Forchheim, Alemania) con el paciente en decúbito supino, en inspiración, en sentido craneocaudal y con sincronización ECG-retrospectiva. Se emplearon 120 kVp, 350 mA para cada tubo, grosor de corte 64 × 0,6 mm, colimación 64 × 0,6 mm, tiempo de rotación de *gantry* 330 ms y resolución temporal 83 ms. Se utilizó un *pitch* variable (0,2-0,45) adaptado a la FC. La corriente del tubo se moduló de manera automática (*ECG pulsing*), administrándose la máxima dosis de radiación entre el 35% y el 70% del ciclo cardíaco y reduciéndose la corriente nominal del tubo al 5% en el resto de las fases del ciclo cardíaco. Los estudios se adquirieron tras inyectar 70 ml de contraste yodado (Iohexol, Omnipaque™ 300 mg/ml, General Electric, Madrid) seguidos de un bolo de 50 ml de suero fisiológico a través de una vena antecubital a una velocidad de flujo constante de 5 ml/s con un inyector de doble jeringa (CT Stellant, Medrad Inc. Indianota, EE. UU.). El tiempo de retraso se calculó mediante la técnica de *bolus tracking* con la región de interés colocada en la aorta ascendente y un umbral de disparo de 100 unidades Hounsfield (UH). Las imágenes se reconstruyeron con un grosor de corte de 0,75 mm, incremento de reconstrucción de 0,4 mm y filtro de partes blandas (B26f). Las imágenes se archivaron en el sistema de archivo digital del hospital (Picture Archiving and Communication System, PACS).

Análisis de los estudios

Los estudios fueron evaluados por dos radiólogos de manera independiente. Un radiólogo con 16 años de experiencia en radiología cardíaca analizó los estudios de CTC sin conocer los resultados de la RMC y otro con 3 años de experiencia analizó los estudios de RMC sin conocer los resultados

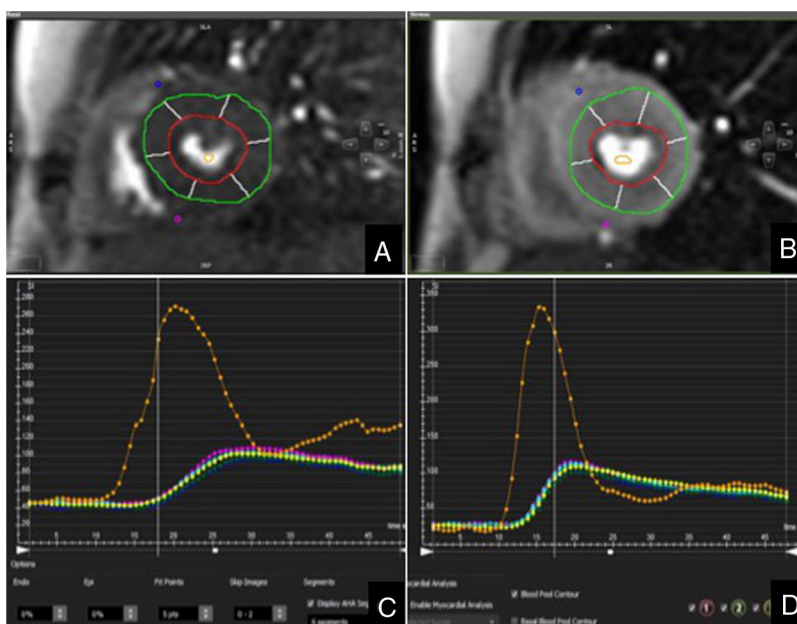


Figura 1 Trazado manual de los contornos endocárdicos y epicárdicos del ventrículo izquierdo en un corte medioventricular en reposo (A) y en estrés (B), con sus correspondientes curvas de perfusión en reposo (C) y en estrés (D). Eje de abscisas: tiempo en segundos; eje de ordenadas: intensidad de señal.

de la CTC. El análisis de los estudios de RMC se llevó a cabo en una estación de trabajo equipada con un programa específico (cmr 42, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canadá). Para la valoración de la función ventricular se trazaron manualmente los contornos endocárdicos y epicárdicos del ventrículo izquierdo en las imágenes telediastólicas y telesistólicas obtenidas en el eje corto¹¹. Los músculos papilares fueron excluidos del cálculo volumétrico y se incluyeron como masa miocárdica. Se obtuvieron la fracción de eyección (FE), el volumen telediastólico (VTD), el volumen telesistólico (VTS) y la masa miocárdica. Los parámetros se indexaron por área de superficie corporal.

El análisis de la perfusión miocárdica se realizó de manera cualitativa y semicuantitativa. Para el análisis cualitativo o visual, el ventrículo izquierdo fue dividido en seis segmentos equiangulares en los cortes basal y medioventricular y en cuatro segmentos en el corte apical, según las recomendaciones de la American Heart Association¹². Se evaluaron de forma simultánea las imágenes adquiridas en estrés y en reposo en el mismo visor y en modo cine. Se diagnosticó isquemia cuando en un segmento miocárdico se detectó ausencia de realce en la secuencia de perfusión de estrés, realce normal en la secuencia de perfusión en reposo y ausencia de hiperseñal en la secuencia de realce tardío. El análisis semicuantitativo se llevó a cabo en los segmentos medioventriculares. Primero se trazaron de manera manual los contornos endocárdicos y epicárdicos, excluyendo el miocardio más interno (10%) y más externo (30%), para evitar artefactos de volumen parcial. Posteriormente, se definieron los puntos de unión interventricular para dividir el miocardio en seis segmentos equiangulares y se dibujó una región de interés en la cavidad ventricular como muestra del contenido sanguíneo. Finalmente, los contornos fueron propagados a todas las imágenes. De esta manera se deter-

minó la intensidad de señal del miocardio en todos los puntos temporales para calcular el tiempo al pico, el índice de perfusión y la pendiente para cada segmento miocárdico tanto en estrés como en reposo (fig. 1). Los valores de pendiente fueron corregidos por la intensidad de señal de la cavidad ventricular para compensar los cambios que se pudieran producir en la compactación y velocidad del bolo de contraste^{13,14}. Se calculó el índice de reserva de perfusión miocárdica (IRPM) tras dividir la pendiente en máxima vasodilatación (estrés) respecto al reposo¹⁵. Se consideró patológico un valor de IRPM < 1,2¹⁶. Se excluyeron del análisis los estudios incompletos o de baja calidad. Tampoco se incluyeron en el análisis los segmentos miocárdicos que presentaran realce tardío de gadolinio secundario a infarto.

Las CTC se analizaron con un *software* comercial equipado con herramientas de posprocesamiento cardíaco avanzado (syngo.via, Siemens Healthineers), empleando la terminología CAD-RADS (Coronary Artery Disease Reporting and Data System)¹⁷, de manera que se consideró estenosis coronaria significativa la que presentara una reducción del diámetro de la luz del vaso de al menos un 50% (CAD-RADS ≥ 3).

Los pacientes con RMC-estrés positiva para isquemia o CTC con estenosis coronaria significativa fueron derivados a coronariografía convencional, considerándose como resultado positivo una reducción del diámetro de la luz del vaso de al menos un 50%. El análisis de los estudios de RMC se hizo por segmentos miocárdicos y la correlación entre CTC y coronariografía convencional, por vaso.

Análisis estadístico

Los datos se presentan como media $\pm$ desviación estándar para las variables cuantitativas y como frecuencias y

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

Características generales	Grupo trasplante	Grupo control	Valor de <i>p</i>
Sexo (varón/mujer)	13/5 (72,2/27,8)	15/1 (93,7/6,3)	
Edad (años)	56,7 ± 12,4	57 ± 11,2	0,86
Peso (kg)	70,9 ± 10,5	82,8 ± 15,3	0,02
Talla (cm)	170,7 ± 7,4	173,9 ± 6,1	0,15
IMC (kg/m ²)	24,4 ± 3,8	27,3 ± 4,5	0,08
ASC (m ²)	1,83 ± 0,2	1,99 ± 0,2	0,02
FC (lpm)	80 ± 9,5	64,7 ± 14,2	0,002
PA sistólica (mmHg)	144,6 ± 19,8	138,2 ± 24,2	0,71
PA diastólica (mmHg)	80,4 ± 10,5	81,9 ± 12,2	0,26
Tiempo medio desde el trasplante (años)	8,3 ± 4,4		
Ritmo cardíaco			
Sinusal/trastorno de la conducción	6/12 (33,3/66,7)	11/5 (68,8/31,2)	0,06
Factores de riesgo cardiovascular			
Fumador (no/sí/exfumador)	13/1/4 (72,2/5,6/22,2)	7/4/5 (43,7/25/31,3)	0,018
HTA	6 (33,3)	7 (43,7)	0,85
Dislipemia	4 (22,2)	8 (50)	0,51
Diabetes mellitus	7 (38,9)	2 (12,5)	0,26
EPOC	2 (25)	2 (12,5)	0,72
Obesidad (IMC ≥ 30 Kg/m ²)	3 (16,7)	3 (18,7)	0,38

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal. Los porcentajes se muestran entre paréntesis.

porcentajes para las variables cualitativas. La distribución normal de los datos se comprobó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se empleó la prueba de la *t* de Student para muestras independientes, para comparar las características de los sujetos, los parámetros ventriculares, los cambios en la FC y la PA y las diferencias en el IRPM. 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

De los 20 pacientes trasplantados inicialmente se excluyeron 2 pacientes por problemas técnicos durante la adquisición del estudio de RM. De los 18 pacientes analizados, 13 eran varones y 5 mujeres, con una edad media de 56,7 ± 12,4 años. El tiempo medio transcurrido entre el trasplante y el estudio de RMC fue de 8,3 ± 4,4 años. De los 16 pacientes control, 15 eran varones y 1 mujer, con una edad media de 57 ± 11,2 años. Los pacientes trasplantados presentaban una FC basal más alta que los del grupo control. Por el contrario, los controles mostraron mayor peso y área de superficie corporal que los pacientes trasplantados (*p* = 0,02 y *p* = 0,02, respectivamente). Las características demográficas generales, el ritmo cardíaco que presentaban al realizar el estudio y los factores de riesgo cardiovascular de ambos grupos se comparan en la [tabla 1](#).

RMC-estrés y CTC

Los resultados del estudio de RMC-estrés se resumen en la [tabla 2](#). Respecto al grupo control, los pacientes trasplantados presentaron un VTD indexado menor (59,3 ± 15,2 ml/m² frente a 71,4 ± 15,9 ml/m², *p* = 0,03). Se observó hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo en 38,9% de los pacientes trasplantados, remodelado concéntrico en 27,8% y morfología normal en 33,3%. En el grupo control, el ventrículo izquierdo presentó morfología normal en la mayoría de los pacientes (75%), y se observó remodelado concéntrico en el 12,4%, hipertrofia concéntrica en el 6,3% e hipertrofia excéntrica en el 6,3%.

En el análisis cualitativo, la prueba de estrés resultó positiva en 2 pacientes trasplantados (11,1%). Se observó isquemia en los segmentos anterior y anteroseptal en un paciente e isquemia en los segmentos anterior y anterolateral en otro paciente. En CTC se observó estenosis del 70-99% en el segmento proximal de la arteria coronaria descendente anterior en un paciente y estenosis del 70-99% en el ramo intermedio en otro paciente, que se confirmaron mediante coronariografía convencional ([fig. 2](#)). Todos los pacientes trasplantados con RMC-estrés negativa presentaron CAD-RADS < 3 en CTC.

Al realizar el análisis semicuantitativo, se confirmó un IRPM < 1,2 en los segmentos isquémicos. En un paciente se observó IRPM de 1,1 en los segmentos anterior y anteroseptal. En otro paciente, el IRPM fue de 1 en el segmento anterior y de 1,1 en el segmento anterolateral. En los

Tabla 2 Comparación de los volúmenes y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en los pacientes trasplantados y el grupo control

Parámetros del ventrículo izquierdo	Grupo trasplante	Grupo control	Valor de <i>p</i>
FE (%)	69,8 ± 6,2	68,9 ± 9,5	0,49
VTD indexado (ml/m ²)	59,3 ± 15,2	71,4 ± 15,9	0,03
VTS indexado (ml/m ²)	17,9 ± 6,7	23,6 ± 10,9	0,05
Masa indexada (g/m ²)	60,7 ± 12,6	65,2 ± 14,9	0,35

FE: fracción de eyección; VTD: volumen telediastólico; VTS: volumen telesistólico.

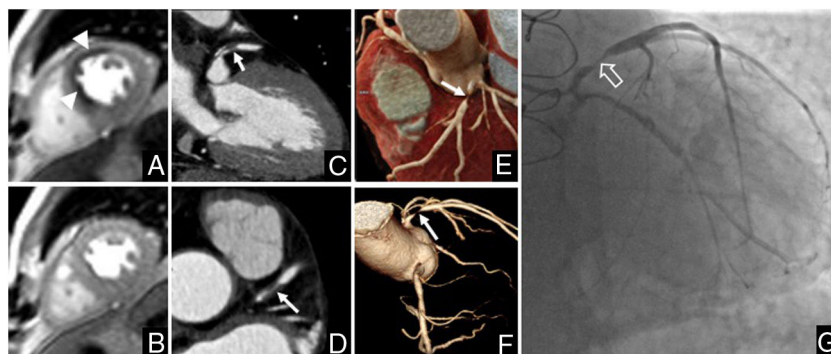


Figura 2 Estudio realizado en un paciente varón de 65 con trasplante cardíaco 15 años antes por insuficiencia cardíaca secundaria a cardiopatía isquémica. A) RMC perfusión de estrés. B) RMC perfusión de reposo. El estudio mostró isquemia miocárdica en los segmentos anterior y anteroseptal medios (puntas de flecha). C a F) Coronariografía por tomografía computarizada (CTC). C y D) Reconstrucción multiplanar. E) Reconstrucción cinemática. F) Reconstrucción volumétrica del árbol coronario. En la CTC se observó estenosis del 70-99% en el segmento proximal de la arteria coronaria descendente anterior (flechas), que se confirmó mediante cateterismo (flecha hueca en G).

Tabla 3 Comparación por segmentos miocárdicos (corte medioventricular) de los índices de reserva de perfusión miocárdica entre los pacientes trasplantados con RMC-estrés negativa y el grupo control

Segmento miocárdico	Grupo trasplante	Grupo control	Valor de <i>p</i>
Anterior	1,35 ± 0,21	1,57 ± 0,31	0,02
Anterolateral	1,25 ± 0,13	1,56 ± 0,27	< 0,001
Inferolateral	1,29 ± 0,22	1,62 ± 0,31	0,002
Inferior	1,41 ± 0,19	1,60 ± 0,31	0,04
Inferoseptal	1,39 ± 0,29	1,64 ± 0,32	0,03
Anteroseptal	1,38 ± 0,28	1,71 ± 0,36	0,008
Global	1,35 ± 0,19	1,6 ± 0,28	0,003

trasplantados con RMC-estrés negativa se observó menor IRPM que en los sujetos del grupo control, tanto al analizarlo de forma global (1,35 ± 0,19 vs. 1,6 ± 0,28, *p* = 0,003) como por segmentos miocárdicos (tabla 3).

La mayoría de los pacientes trasplantados mostraron un patrón de realce tardío de gadolinio no isquémico (72,2%). No se objetivó realce que sugiriera la presencia de infarto. En el grupo control, ningún paciente presentó realce tardío de gadolinio.

Síntomas clínicos, seguridad y respuesta hemodinámica del regadenosón

Más de la mitad de los pacientes trasplantados permanecieron asintomáticos durante la administración del

fármaco (55,6%). Los síntomas clínicos más frecuentes fueron la opresión centrotorácica (16,7%) y el enrojecimiento facial (16,7%). Un paciente refirió disnea y otro paciente, palpitaciones. En el grupo control, las manifestaciones clínicas debidas al regadenosón fueron similares: 10 (62,5%) pacientes permanecieron asintomáticos, 3 (18,7%) pacientes refirieron disnea, 2 (12,5%) pacientes opresión centrotorácica y 1 (6,3%) paciente enrojecimiento facial. No se observaron complicaciones que precisaran atención médica. Ningún paciente requirió ingreso hospitalario.

Como efecto de la vasodilatación inducida por el regadenosón se observó un incremento medio de la FC de 13,1 ± 5,4 lpm en los pacientes trasplantados y de 28,5 ± 8,9 lpm en los pacientes del grupo control (*p* < 0,001). Las cifras

Tabla 4 Comparación de parámetros de respuesta hemodinámica (frecuencia cardíaca y presión arterial) inducidos por el regadenosón entre los pacientes trasplantados y el grupo control

	Grupo trasplante	Grupo control	Valor p
Incremento de frecuencia cardíaca en estrés respecto a basal (lpm)	13,1 ± 5,4	28,5 ± 8,9	< 0,001
PAS en reposo (mmHg)	143,3 ± 25,8	146,6 ± 22,7	0,79
PAS en estrés (mmHg)	144,6 ± 18,9	147,4 ± 23,9	0,74
PAD en reposo (mmHg)	76,9 ± 2,6	77,7 ± 10,6	0,47
PAD en estrés (mmHg)	80,6 ± 9,9	73,8 ± 12,6	0,36

lpm: latidos por minuto; mmHg: milímetros de mercurio; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

medias de PA sistólica y diastólica en estrés y en reposo fueron similares en ambos grupos (tabla 4).

Discusión

Este trabajo subraya la utilidad de la RMC-estrés para realizar una valoración global del corazón trasplantado. Además de cuantificar los parámetros ventriculares y caracterizar el tejido miocárdico, el estudio de perfusión permitió detectar isquemia miocárdica y poner de manifiesto una reducción del IRPM en este grupo de pacientes, hecho que sugiere disfunción microvascular.

En pacientes con trasplante cardíaco, actualmente se recomienda emplear la RMC como alternativa a la ecocardiografía en pacientes con mala ventana acústica con los objetivos de establecer los volúmenes y función de las cavidades cardíacas, excluir rechazo agudo y/o realizar el seguimiento de la EVI¹⁸. La RMC proporciona una medición exacta de los volúmenes y de la fracción de eyección de ambos ventrículos. Además, empleando las secuencias de realce tardío de gadolinio o técnicas más novedosas como los mapas paramétricos T1 y T2, permite cuantificar cambios en la estructura miocárdica y detectar alteraciones tisulares, como el edema y la fibrosis, secundarias al rechazo agudo o a la EVI^{4,19-21}. En el caso concreto de la RMC-estrés se ha demostrado una reducción del flujo sanguíneo miocárdico en pacientes con EVI con respecto a la población normal, lo que permite estratificar la gravedad de la enfermedad vascular^{5,22}. Los resultados de nuestro trabajo apuntan en la misma línea. En la población estudiada se objetivó que los pacientes trasplantados con RMC-estrés negativa presentaron menor IRPM que los pacientes del grupo control (1,35 ± 0,19 frente a 1,6 ± 0,28, $p = 0,003$), una observación también similar a la llevada a cabo en estudios de PET, en los que se objetiva que los pacientes trasplantados presentan valores de perfusión miocárdica disminuidos respecto a los del grupo control en ausencia de defectos de perfusión cualitativos³. Un menor índice de perfusión miocárdica sugiere la existencia de disfunción microvascular secundaria a vasculopatía del injerto, fenómeno en el que las arterias coronarias epicárdicas no muestran lesiones significativas, pero en el que existe afectación de la microvascularización distal. De hecho, se ha descrito que el gradiente de perfusión endocárdico/epicárdico en reposo puede ser suficiente para establecer vasculopatía del injerto tras excluir la hipertrofia y el rechazo previo⁵. Por otra parte, el proceso de hipertrofia y remodelado ventricular que se da en los pacientes trasplantados implica un desequilibrio entre el

aporte y la demanda de oxígeno del miocardio, de manera que se reduce la reserva de perfusión miocárdica. Nuestra población de trasplantados presentaba un VTD indexado significativamente menor que los pacientes del grupo control, observándose alteración de la morfología ventricular hasta en dos tercios de los sujetos, secundaria al proceso de remodelado descrito. Otra de las consecuencias de la afectación de la microvasculatura es que se pueden producir microinfartos, lo que podría justificar la presencia de focos de realce tardío de gadolinio. En nuestro grupo observamos depósito de gadolinio en el 72,2% de los pacientes trasplantados.

Una particularidad del estudio que se presenta es que se empleó regadenosón como fármaco vasodilatador. Tradicionalmente, los estudios de RMC-estrés se han realizado con adenosina o dipiridamol, aunque existe controversia sobre su seguridad, dado que la adenosina podría provocar bloqueo auriculoventricular prolongado en pacientes trasplantados debido a la mayor sensibilidad a la adenosina exógena del corazón denervado^{7,8}. Según nuestro conocimiento, es el segundo trabajo que evalúa la eficacia y seguridad de dicho fármaco en estudios de RMC realizados en pacientes con trasplante cardíaco⁹. En nuestra cohorte observamos que la mayoría de los pacientes (el 55,6% de los trasplantados y el 62,5% de los no trasplantados) permanecieron asintomáticos durante su administración y que no ocurrieron efectos adversos, lo que subraya la seguridad del fármaco. La aparición de reacciones adversas al emplear otros vasodilatadores no es infrecuente. Por ejemplo, en el estudio Adenoscan, en el que se utilizó adenosina, se observaron efectos secundarios en la mayoría de los pacientes (81,1%)²³. De la misma manera, en estudios llevados a cabo con dipiridamol, Rahnosky et al. objetivaron 2 casos de muerte por infarto de miocardio, 6 casos de infarto de miocardio y 6 casos de broncoespasmo agudo en una cohorte de 3911 pacientes²⁴. La menor incidencia de efectos adversos relacionados con el regadenosón podría explicarse por su mecanismo de acción, que es selectivo del receptor A2a de la adenosina. De esta forma se evita la acción sobre los receptores A1, A2b y A3, responsable del broncoespasmo y del bloqueo auriculoventricular de alto grado que puede ocurrir al utilizar los demás vasodilatadores.

Una observación interesante de este trabajo es que, en los pacientes trasplantados, como respuesta hemodinámica inducida por el regadenosón, se observó menor incremento de la FC que en el grupo control (13,1 ± 5,4 lpm frente a 28,5 ± 8,9 lpm, $p < 0,001$). Este hecho puede deberse a la disfunción autonómica que caracteriza al corazón trasplantado. Al encontrarse denervado, el injerto funciona de

manera independiente, sin responder de forma fisiológica a los estímulos endógenos o exógenos que regulan su función, por lo que no responde al estímulo taquicardizante de la misma manera que un corazón fisiológicamente normal.

Este estudio posee limitaciones. Se incluyó un número de pacientes pequeño. Sin embargo, los hallazgos observados se encuentran en la línea de lo publicado por otros grupos. En nuestro trabajo se observaron defectos de perfusión atribuibles a enfermedad de arterias epicárdicas en 2 pacientes. En un estudio multiinstitucional se describe que a los 5 años del trasplante se observa enfermedad coronaria hasta en el 42% de los trasplantados, de manera leve en el 27%, moderada en el 8% y grave en el 7%²⁵. El periodo postrasplante en que se realizó el estudio de RMC fue variable y no se evaluó la asociación entre el tiempo transcurrido desde el trasplante y los hallazgos de RMC. Tampoco se comprobó la existencia o no de enfermedad microvascular posteriormente para confirmar los hallazgos de la RMC. Por otra parte, no se dispone de coronariografía convencional de todos los pacientes. No obstante, en todos los trasplantados se realizó una CTC, una técnica que posee un elevado valor predictivo negativo para descartar enfermedad coronaria significativa en este grupo de sujetos²⁶. Por último, la cuantificación del índice de reserva de perfusión miocárdica se realizó de manera semicuantitativa. Es necesario corroborar estos hallazgos con nuevas técnicas de perfusión por RMC, que permiten valorar de manera cuantitativa el flujo sanguíneo miocárdico^{27,28}.

Como conclusión, la RMC y, en particular la RMC-estrés, es una técnica que permite realizar una valoración global del injerto cardíaco en el paciente trasplantado. Aun en presencia de RMC-estrés negativa, los pacientes trasplantados poseen menor IRPM que los sujetos no trasplantados, lo que posiblemente refleje una disfunción a nivel microvascular. El regadenosón es un fármaco vasodilatador seguro y bien tolerado por los pacientes trasplantados, aunque la respuesta hemodinámica esperable es menor que en sujetos normales, probablemente debido a la disfunción autonómica que les caracteriza. Se requiere realizar estudios adicionales para confirmar los resultados observados y establecer la utilidad clínica de la RMC para estratificar el riesgo y establecer su valor pronóstico en el seguimiento de este grupo de pacientes.

Financiación

Este trabajo muestra los resultados preliminares del proyecto 01 GBA INVESTIGACION SERAM 2015 financiado por una beca SERAM Industria 2015.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Autoría

1. Responsable de la integridad del estudio: JMJJ, AE, JMSD, MC, GR, GB.
2. Concepción del estudio: JMJJ, AE, JMSD, MC, GB.
3. Diseño del estudio: JMJJ, JMSD, GB.

4. Obtención de los datos: JMJJ, AE, JMSD, GB.
5. Análisis e interpretación de los datos: JMJJ, AE, JMSD, GB.
6. Tratamiento estadístico: JMJJ, GB.
7. Búsqueda bibliográfica: JMJJ, JMSD, MC, GR, GB.
8. Redacción del trabajo: JMJJ, GB.
9. Revisión crítica del manuscrito con aportaciones intelectuales relevantes: JMJJ, AE, JMSD, MC, GR, GB.

Aprobación de la versión final: JMJJ, AE, JMSD, MC, GR, GB.

Bibliografía

1. Lázaro RJB, Pocovi SR, Cabeza PM, Fernández JL, Mejuto EC, García SS-F, et al. Trasplante cardíaco. *Cirugía Cardiovasc*. 2011;18:91-102.
2. Almenar L, Delgado J, Crespo M, Segovia J. Situación actual del trasplante cardíaco en España. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:132-49.
3. Pampaloni MH, Shrestha UM, Sciammarella M, Seo Y, Gullberg GT, Botvinick EH. Noninvasive PET quantitative myocardial blood flow with regadenoson for assessing cardiac allograft vasculopathy in orthotopic heart transplantation patients. *J Nucl Cardiol*. 2017;24:1134-44.
4. Taylor AJ, Vaddadi G, Pfluger H, Butler M, Bergin P, Leet A, et al. Diagnostic performance of multisequential cardiac magnetic resonance imaging in acute cardiac allograft rejection. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:45-51.
5. Muehling OM, Wilke NM, Panse P, Jerosch-Herold M, Wilson BV, Wilson RF, et al. Reduced myocardial perfusion reserve and transmural perfusion gradient in heart transplant arteriopathy assessed by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1054-60.
6. Nguyen K-L, Bandettini WP, Shanbhag S, Leung SW, Wilson JR, Arai AE. Safety and tolerability of regadenoson CMR. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:753-60.
7. Ellenbogen KA, Thames MD, DiMarco JP, Sheehan H, Lerman BB. Electrophysiological effects of adenosine in the transplanted human heart. Evidence of supersensitivity. *Circulation*. 1990;81:821-8.
8. Flyer JN, Zuckerman WA, Richmond ME, Anderson BR, Mendelsberg TG, McAllister JM, et al. Prospective Study of Adenosine on Atrioventricular Nodal Conduction in Pediatric and Young Adult Patients After Heart Transplantation. *Circulation*. 2017;135:2485-93.
9. Kazmirczak F, Nijjar PS, Zhang L, Hughes A, Chen K-HA, Okasha O, et al. Safety and prognostic value of regadenoson stress cardiovascular magnetic resonance imaging in heart transplant recipients. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2019;21:9.
10. Bastarrika G, Ezponda A, Baizan AG, Calvo M, Pueyo JC, Gavira JJ, et al. Seguridad del empleo de regadenosón como fármaco vasodilatador en resonancia magnética cardíaca de estrés. *Radiología*. 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2019.11.002>.
11. Hundley WG, Bluemke D, Bogaert JG, Friedrich MG, Higgins CB, Lawson MA, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance guidelines for reporting cardiovascular magnetic resonance examinations. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:5.
12. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105:539-42.
13. Gerber BL, Raman SV, Nayak K, Epstein FH, Ferreira P, Axel L, et al. Myocardial first-pass perfusion cardiovascular magnetic

- resonance: history, theory, and current state of the art. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:18.
14. Jerosch-Herold M, Muehling O. Stress perfusion magnetic resonance imaging of the heart. *Top Magn Reson Imaging*. 2008;19:33–42.
 15. Jerosch-Herold M, Seethamraju RT, Swingen CM, Wilke NM, Stillman AE. Analysis of myocardial perfusion MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2004;19:758–70.
 16. Ibrahim T, Nekolla SG, Schreiber K, Odaka K, Volz S, Mehili J, et al. Assessment of coronary flow reserve: Comparison between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:864–70.
 17. Cury RC, Abbara S, Achenbach S, Agatston A, Berman DS, Budoff MJ, et al. CAD-RADSTMCoronary Artery Disease – Reporting and Data System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10:269–81.
 18. Badano LP, Miglioranza MH, Edvardsen T, Colafranceschi AS, Muraru D, Bacal F, et al. European Association of Cardiovascular Imaging/Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:919–48.
 19. Marie PY, Angioi M, Carteaux JP, Escanye JM, Mattei S, Tzvetanov K, et al. Detection and prediction of acute heart transplant rejection with the myocardial T2 determination provided by a black-blood magnetic resonance imaging sequence. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:825–31.
 20. Miller CA, Fildes JE, Ray SG, Doran H, Yonan N, Williams SG, et al. Non-invasive approaches for the diagnosis of acute cardiac allograft rejection. *Heart*. 2013;99:445–53.
 21. Steen H, Merten C, Refle S, Klingenberg R, Dengler T, Giannitsis E, et al. Prevalence of different gadolinium enhancement patterns in patients after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1160–7.
 22. Rivard AL, Swingen CM, Blake D, Huang AS, Kanth P, Thomsen GF, et al. A comparison of myocardial perfusion and rejection in cardiac transplant patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007;23:575–82.
 23. Cerqueira MD, Verani MS, Schwaiger M, Heo J, Iskandrian AS. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:384–9.
 24. Ranhosky A, Kempthorne-Rawson J. The safety of intravenous dipyridamole thallium myocardial perfusion imaging. Intravenous Dipyridamole Thallium Imaging Study Group. *Circulation*. 1990;81:1205–9.
 25. Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, Heilman 3rd JK, Boehmer JP, Brozena SC, et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. *Cardiac Transplant Research Database*. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17:744–53.
 26. Barthelemy O, Toledano D, Varnous S, Fernandez F, Boutekadjirt R, Ricci F, et al. Multislice computed tomography to rule out coronary allograft vasculopathy in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:1262–8.
 27. Engblom H, Xue H, Akil S, Carlsson M, Hindorf C, Oddstig J, et al. Fully quantitative cardiovascular magnetic resonance myocardial perfusion ready for clinical use: a comparison between cardiovascular magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19:78.
 28. Mordini FE, Haddad T, Hsu L-Y, Kellman P, Lowrey TB, Aletras AH, et al. Diagnostic accuracy of stress perfusion CMR in comparison with quantitative coronary angiography: fully quantitative, semiquantitative, and qualitative assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:14–22.