



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario de Iniciación a la Investigación en Medicina
Curso 2018-2019

PREDICTORES CLÍNICOS Y ECOCARDIOGRÁFICOS DE RECHAZO CRÓNICO TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO

*Clinical and echocardiographic predictors of chronic rejection
after heart transplantation.*

Autora: Belén Peiro Aventín

Médico Residente de Cardiología,
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Tutora: Teresa Olóriz Sanjuán

Médico Adjunto de Cardiología, Unidad de Arritmias,
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Contenido

| | | |
|----|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. | RESUMEN..... | 5 |
| 2. | ABSTRACT | 6 |
| 3. | INTRODUCCIÓN..... | 8 |
| | 3.1. Trasplante cardiaco..... | 7 |
| | 3.1.1. Insuficiencia cardiaca terminal..... | 7 |
| | 3.1.2. Manejo de la IC terminal en la actualidad..... | 7 |
| | 3.1.3. Indicaciones del trasplante cardiaco..... | 8 |
| | 3.1.4. Contraindicaciones del trasplante..... | 10 |
| | 3.2. Tratamiento médico e inmunosupresor..... | 10 |
| | 3.3. Seguimiento tras el trasplante..... | 11 |
| | 3.4. Rechazo del injerto..... | 12 |
| | 3.4.1. Rechazo hiperagudo..... | 12 |
| | 3.4.2. Rechazo agudo celular..... | 12 |
| | 3.4.3. Rechazo agudo humoral..... | 13 |
| | 3.4.4. Rechazo crónico..... | 14 |
| | 3.5. Papel actual del ecocardiograma en el paciente trasplantado cardiaco..... | 16 |
| | 3.5.1. Ecocardiograma en el injerto sano..... | 16 |
| | 3.5.2. Ecocardiograma en el rechazo agudo..... | 17 |
| | 3.5.3. Ecocardiograma en el rechazo crónico..... | 17 |
| | 3.5.4. Análisis de la velocidad y la deformación miocárdica..... | 17 |
| 4. | HIPÓTESIS | 20 |
| 5. | OBJETIVOS | 20 |
| 6. | MATERIAL Y MÉTODOS..... | 21 |
| | 6.1. Diseño del estudio..... | 21 |
| | 6.2. Criterios de inclusión..... | 21 |
| | 6.3. Criterios de exclusión..... | 21 |
| | 6.4. Metodología del estudio..... | 21 |
| | 6.5. Análisis estadístico..... | 22 |

| | | |
|----|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 7. | RESULTADOS | 23 |
| | 7.1. Características de la muestra..... | 23 |
| | 7.2. Análisis bivalente de las variables clínicas..... | 26 |
| | 7.3. Análisis bivalente de las variables ecocardiográficas..... | 27 |
| | 7.4. Análisis de regresión logística univariante y multivariante..... | 28 |
| 8. | DISCUSIÓN | 29 |
| 9. | BIBLIOGRAFÍA..... | 33 |

1. RESUMEN

Introducción: La enfermedad vascular del injerto (EVi), o rechazo crónico, constituye la primera causa de mortalidad tras el primer año del trasplante. A los 5 años, un tercio de los pacientes desarrollan enfermedad vascular del injerto. La etiología de este proceso no está claramente definida, y su diagnóstico se lleva a cabo a través de coronariografías de control, aunque la sensibilidad de esta técnica es baja y puede infraestimar su incidencia. Los signos y síntomas de la EVi suelen ser inespecíficos a causa de la denervación del injerto y es frecuente la progresión silente de la enfermedad hasta fases más avanzadas. Una vez establecida, las opciones terapéuticas son limitadas y de escasa eficacia, de donde surge la necesidad de herramientas de prevención primaria y detección temprana del rechazo crónico.

Objetivo: Determinar si existen parámetros clínicos o ecocardiográficos que aparezcan de forma incipiente en los pacientes que desarrollan EVi y que podrían postularse como factores predictores de rechazo crónico.

Material y métodos: Realizamos un estudio monocéntrico, observacional y retrospectivo de los pacientes trasplantados cardíacos de Aragón. Se incluyeron aquellos pacientes sometidos a cateterismo cardíaco diagnóstico del 2º, 5º, 10º y 15º año desde enero de 2015 hasta julio de 2019, y a los que posteriormente se les realizó un ecocardiograma de control. Se recogieron diversas variables clínicas y ecocardiográficas para la realización de un análisis bivariado y para la elaboración posterior de un modelo de regresión logística para identificar aquellas que influían de forma significativa en el desarrollo de enfermedad vascular del injerto.

Resultados: La enfermedad vascular del injerto fue más frecuente en aquellos pacientes de mayor edad [OR 1,06 (IC 95%: 1,011; 1,112), $p=0,015$], IMC más alto [OR 1,14 (IC 95%: 1,009; 1,287), $p=0,035$] y en los hipertensos [OR 3,34 (IC 95%: 1,299; 8,591), $p=0,012$]. Aquellos con mayores cifras de filtrado glomerular desarrollaban menos EVi [OR 0,962 (IC 95%: 0,942; 0,983), $p=0,001$]. Analizando los ecocardiogramas realizados tras el cateterismo, observamos que en aquellos con hipertrofia ventricular izquierda [OR 5,167 (IC 95%: 1,735; 15,387), $p=0,003$], dilatación auricular izquierda [OR 3,354 (IC 95%: 1,208; 9,316), $p=0,02$] y disfunción diastólica [OR 10,33 (IC 95%: 1,91; 55,8), $p=0,007$] era más frecuente el desarrollo de EVi. La FEVI era significativamente mayor en aquellos que no presentaban rechazo crónico [OR 0,91 (IC 95%: 0,850; 0,977), $p=0,009$].

En el análisis multivariante de las variables clínicas, se obtuvo que el IMC [OR 1,298 (IC 95%: 1,102; 1,529), $p=0,002$] y el filtrado glomerular [OR 0,948 (IC 95%: 0,924; 0,973), $p<0,01$] fueron factores predictores independientes de desarrollo de enfermedad vascular del injerto. En el de las variables ecocardiográficas, la hipertrofia ventricular izquierda [OR 4,875 (IC 95%: 1,567; 15,165), $p=0,006$] y la disfunción diastólica [OR 6,13 (IC 95%: 0,31; 36,512), $p=0,004$] fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de rechazo crónico.

Conclusión: La edad, el IMC elevado, la hipertensión arterial y el filtrado glomerular disminuido se asociaron de forma estadísticamente significativa al desarrollo de enfermedad vascular del injerto. Así lo hicieron también los valores bajos de FEVI, la hipertrofia ventricular izquierda, la dilatación auricular y la disfunción diastólica. A través del análisis multivariante, obtuvimos que constituían factores de riesgo independientes clínicos el IMC y la tasa de filtrado glomerular, y ecocardiográficos la hipertrofia ventricular izquierda y la disfunción diastólica.

Palabras clave: trasplante cardíaco, insuficiencia cardíaca, rechazo crónico, enfermedad vascular del injerto, ecocardiografía, *strain* longitudinal global, patrón diastólico.

2. ABSTRACT

Background: Chronic allograft rejection is the first cause of mortality after the first year after heart transplantation. 5 years post-surgery, on third of the patients will develop chronic allograft rejection. Its etiology is not clearly defined, and its diagnosis is made by control coronariographies, although the sensibility of this test is low and may underestimate its real incidence. Signs and symptoms of chronic rejection are usually non specific due to the graft denervation, and silent progression is frequent until advanced phases of the disease. Once established, therapeutic options are limited and highly ineffective. Primary prevention and early detection tools are needed to improve the management of the disease.

Purpose: To identify clinical or echocardiographic parameters that appear more frequently in patients with cardiac allograft vasculopathy, and could be proposed as predictors of chronic allograft rejection.

Material and methods: An observational, retrospective and monocentric study where we selected the heart transplant patients of Aragón to which a diagnostic coronary angiography was performed between January 2015 and July 2019, with a posterior ecocardiography control. We analyzed multiple clinical and echocardiographic variables, as well as the result of the coronariography, to determine if there could be any relation between the first ones and the development of cardiac allograft vasculopathy.

Results: Chronic rejection was more frequent in older patients [OR 1,06 (IC 95%: 1,011; 1,112), p= 0,015], those with higher BMI [OR 1,14 (IC 95%: 1,009; 1,287), p= 0,035] and hypertension [OR 3,34 (IC 95%: 1,299; 8,591), p= 0,012]. Patients with higher glomerular filtration rate developed less allograft vasculopathy [OR 0,962 (IC 95%: 0,942; 0,983), p= 0,001]. Analyzing echocardiograms performed after the coronariography, we observed that in those with left ventricular hypertrophy [OR 5,167 (IC 95%: 1,735; 15,387), p= 0,003], dilatation of left atrium [OR 3,354 (IC 95%: 1,208; 9,316), p= 0,02] and diastolic dysfunction [OR 10,33 (IC 95%: 1,91; 55,8), p= 0,007], allograft vasculopathy was more frequent. LVEF was significantly higher in patients without chronic rejection [OR 0,91 (IC 95%: 0,850; 0,977), p= 0,009].

In the multivariant analysis of clinical variables, we found BMI [OR 1,298 (IC 95%: 1,102; 1,529), p= 0,002] and glomerular filtration rate [OR 0,948 (IC 95%: 0,924; 0,973), p<0,01] to be independent predictors of development of chronic rejection. In the análisis of echocardiographic variables, left ventricular hypertrophy [OR 4,875 (IC 95%: 1,567; 15,165), p= 0,006] and diastolic dysfunction [OR 6,13 (IC 95%: 0,31; 36,512), p= 0,004] were independent risk factors for chronic allograft vasculopathy.

Conclusions: Age, BMI, hypertension and low glomerular filtration rate were significantly correlated with development of chronic rejection. So did LVEF, left ventricular hypertrophy, left atrium dilatation and diastolic dysfunction. BMI and glomerular filtration rate were found to be two clinical independent risk factors, and left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction were the two echocardiographic independent risk factors for its development.

Key words: heart transplant, cardiac failure, chronic allograft rejection, cardiac allograft vasculopathy, echocardiography, global longitudinal strain, diastolic function.

Abreviaturas

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association

Aza: azatioprina

ATGAM: globulina antitimocítica

BEM: biopsia endomiocárdica

CMV: citomegalovirus

CsA: ciclosporina A

ECA: enzima conversor de angiotensina

EVI: enfermedad vascular del injerto

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda

HLA: antígeno leucocitario humano

HVI: hipertrofia ventricular izquierda

IC: insuficiencia cardíaca

ICN: inhibidores de la calcineurina

IL-2: interleucina 2

IMC: índice de masa corporal

ISHLT: *International Society for Heart and Lung transplantation*

ISP: inhibidores de la señal de proliferación

LVEF: *left ventricular ejection fraction*

MMF: micofenolato de mofetilo.

mTOR: *mammalian Target of Rapamycin*

NF-MACE: Eventos cardíacos mayores no fatales

Tac: tacrólimus

TAPSE: excursión sistólica del anillo tricuspídeo

3. INTRODUCCIÓN

3.1. TRASPLANTE CARDIACO

3.1.1. *Insuficiencia cardiaca terminal.*

El trasplante cardiaco es actualmente considerado el tratamiento “*gold standard*” de la insuficiencia cardiaca terminal, cuando es refractaria a cualquier otro tratamiento médico o quirúrgico. En esta situación el paciente presenta una limitación funcional significativa y una alta mortalidad.

La prevalencia de insuficiencia cardiaca (IC) en los países desarrollados hoy en día se encuentra en torno al 1% de la población. Entre los individuos que la presentan, un 10% se encuentra en un estadio avanzado de la enfermedad¹.

A día de hoy, el aumento de la esperanza de vida y los importantes avances en el manejo de la insuficiencia cardiaca han permitido un aumento notable de la supervivencia de estos pacientes, llevando inevitablemente a un aumento de la prevalencia de la enfermedad.

La escasez de donantes continúa siendo un factor limitante para el desarrollo del trasplante cardiaco, cuyas indicaciones cada vez son mayores, especialmente tras la instauración de los dispositivos mecánicos de asistencia circulatoria².

En 1967 se llevó a cabo el primer trasplante cardiaco, pero no fue hasta el final de la década de los 70 cuando, gracias a la aparición de la ciclosporina como inmunosupresor, se logró un mejor control de rechazo, y así un mejor desarrollo de la técnica y del manejo del trasplante cardiaco².

3.1.2. *Manejo de la IC terminal en la actualidad.*

En las últimas décadas, el manejo de la insuficiencia cardiaca ha progresado notablemente, especialmente tras la demostración de los beneficios sobre la supervivencia aportados por los fármacos inhibidores de la ECA (IECAs), los antialdosterónicos y los betabloqueantes. Del mismo modo, el desarrollo de los fármacos diuréticos ha contribuido a mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Pese a ello, el aumento de la prevalencia y la progresión de la enfermedad obliga a plantear nuevas alternativas terapéuticas antes del trasplante cardiaco. Para ello se han desarrollado en los últimos años los dispositivos de asistencia ventricular, la terapia de resincronización cardiaca, la cirugía y la terapia celular. Algunas de estas alternativas se han planteado incluso como terapia de destino para aquellos pacientes que han sido desestimados para el trasplante cardiaco. En 2001 se publicó el estudio REMATCH, que demostró un aumento de la supervivencia en los pacientes a los que se les implantó un dispositivo de asistencia ventricular HeartMate como terapia de destino, en comparación con aquellos bajo tratamiento médico óptimo (23% vs 8% a 2 años; $p=0,001$)¹.

Actualmente, el pronóstico de la mayoría de los pacientes con IC en situación de estabilidad clínica es comparable con la supervivencia a 1 año del trasplante cardiaco (85-90%), lo que cuestiona el beneficio del trasplante en ellos. En su lugar, éste se prioriza en aquellos pacientes que, estando en lista de espera, sufren episodios de descompensación aguda. La implantación de los dispositivos mecánicos de asistencia ventricular ha permitido a muchos de estos lograr sobrevivir hasta el trasplante cardiaco¹.

3.1.3. Indicaciones del trasplante cardiaco

El trasplante cardiaco constituye el tratamiento de elección cuando se considera que ni la supervivencia ni la calidad de vida pueden mejorar con cualquier otra alternativa terapéutica. Existen indicaciones específicas según el tipo de patología, siendo la más frecuente la disfunción miocárdica severa irreversible refractaria a tratamiento con una expectativa de vida inferior a tres meses.

En adultos, la etiología más frecuente que motiva el trasplante cardiaco es la cardiopatía isquémica (42%), seguida de las miocardiopatías (34%) y las valvulopatías (9%). Un 3% son retrasplantes. En niños las indicaciones varían según la edad, pero las más frecuentes son las cardiopatías congénitas (65%) y las miocardiopatías (29%). Un 1% son retrasplantes¹.

Para la evaluación previa al trasplante se evaluarán aspectos tanto subjetivos como objetivos para lograr la adecuada indicación. Además de la evaluación clínica, se realizarán test funcionales como el test de la marcha de 6 minutos o el consumo de O₂ y el VE/O₂, que constituyen dos parámetros estrechamente relacionados con el pronóstico del paciente con IC².

Según las guías de práctica clínica de la ACC/AHA, las indicaciones de trasplante cardiaco son las siguientes³:

Indicaciones claras

1. Shock cardiogénico refractario al tratamiento médico
2. Dependencia documentada de soporte inotrópico intravenoso para mantener una adecuada perfusión de órganos.
3. VO₂ pico < 10 mL/kg/min habiendo alcanzado metabolismo anaeróbico.
4. Síntomas severos de isquemia que limitan de forma consistente la actividad habitual y que no son susceptibles de intervención quirúrgica, revascularización coronaria o intervencionismo percutáneo.
5. Arritmias ventriculares recurrentes refractarias a todas las modalidades terapéuticas.

Indicaciones relativas

1. VO₂ pico de 11-14 mL/kg/min (o 55% del estimado) y limitación importante de la actividad diaria del paciente.
2. Isquemia inestable y recurrente no susceptible de otra intervención.
3. Inestabilidad recurrente del balance fluidos/función renal no debida a un mal cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.
4. Shock cardiogénico que requiere soporte mecánico (ventilación mecánica, balón aórtico de contrapulsación, asistencia ventricular mecánica) y disfunción orgánica múltiple reversible

Indicaciones insuficientes

1. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida.
2. Historia de síntomas de IC en clase funcional III o IV de la NYHA.
3. VO₂ pico > 15 mL/kg/min (y mayor del 55% del estimado) sin otras indicaciones.³

3.1.4. Contraindicaciones del trasplante.

Múltiples factores empeoran el pronóstico y los resultados del trasplante cardiaco y por esto se consideran contraindicaciones. Entre ellas, destacan:

- Hipertensión pulmonar irreversible (mayor de 6 unidades Wood).
- Enfermedad cerebrovascular o vascular periférica severa.
- Diabetes mellitus con daño severo de órgano diana.
- Enfermedad renal, hepática o pulmonar irreversibles.
- Infarto pulmonar reciente.
- Infección activa y no tratada.
- Infección por VIH.
- Neoplasia maligna en los últimos 5 años.
- Osteoporosis.
- Enfermedad psiquiátrica no compatible con el régimen de vida postrasplante.
- Adicción activa a tabaco, alcohol u otras drogas.¹

3.2. TRATAMIENTO MÉDICO E INMUNOSUPRESOR

Uno de los pilares del trasplante cardiaco es el asegurar una supresión efectiva de la respuesta inmune, de forma a prevenir el rechazo del injerto. El tratamiento inmunosupresor óptimo es aquel que, con la menor dosis posible de fármacos consiga una supresión inmune suficiente, ya que se trata de medicación con efectos adversos a medio y largo plazo, como el desarrollo de infecciones y neoplasias. Actualmente, se utilizan regímenes inmunosupresores constituidos por una combinación de varios fármacos que actúan en sinergia, con el objetivo de reducir la dosis de estos. Se distinguen el tratamiento de inducción y el de mantenimiento.⁴

Tratamiento de inducción. OKT3, timoglobulinas y antagonistas de los receptores de IL-2 (daclizumab y basiliximab).

Se trata del tratamiento instaurado inicialmente, en los primeros momentos tras el trasplante cardiaco, asegurando así un bloqueo inmunológico profundo y efectivo inicial. Pese a que se sigue utilizando, se trata de una estrategia sin claro beneficio sobre la supervivencia en los ensayos clínicos, y se ha asociado a mayor riesgo de infecciones y neoplasias.^{1,5}

Tratamiento de mantenimiento

Combina un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), un antiproliferativo (micofenolato de mofetilo) y esteroides. El periodo de los 6 primeros meses del trasplante es el de mayor riesgo de rechazo, por lo que debe mantenerse un buen nivel de inmunosupresión. Tras este tiempo, puede reducirse progresivamente en función del resultado de las biopsias y las características individuales de cada paciente.⁴

Inhibidores de la calcineurina. Ciclosporina (CsA) y tacrólimus (Tac).

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de los genes que codifican la expresión de citoquinas inflamatorias, evitando la activación y la proliferación de los linfocitos T.

Los efectos adversos de los ICN son dosis dependientes, e incluyen la toxicidad renal (que aparece en prácticamente todos los pacientes en mayor o menor medida), la HTA y la dislipemia. También la diabetes, la neurotoxicidad y las alteraciones electrolíticas. La ciclosporina y el tacrólimus tienen un efecto nefrotóxico similar, y deben ajustarse a la función renal del paciente.

Además, se trata de fármacos que se metabolizan por el citocromo P450, por lo que presentan numerosas interacciones farmacológicas⁵.

Fármacos antiproliferativos. Azatioprina (Aza) y micofenolato de mofetilo (MMF)

Inhiben la síntesis de purinas y con esto, la proliferación de los linfocitos B y T. En los regímenes actuales de tratamiento se usa el MMF antes que la azatioprina, ya que ha demostrado mayor potencia inmunosupresora. Además, su sinergia con los ICN permite reducir la dosis de estos manteniendo el mismo nivel de inmunosupresión.

Sus efectos secundarios más frecuentes son la leucopenia y la intolerancia gastrointestinal.

Esteroides. Metilprednisolona.

Se emplean tanto en el tratamiento de inducción (a dosis elevadas), en el mantenimiento, y también en caso de rechazo. Sus efectos secundarios son múltiples: HTA, DM, hiperlipidemia, osteopenia, retraso en la curación de las heridas, miopatía y alteraciones emocionales.

Tras los primeros meses del trasplante, se intenta reducir la dosis de corticoides.

Inhibidores de la señal de proliferación (ISP). Inhibidores de mTOR y sirolimus.

Inhiben la proliferación de los linfocitos T y B, y la de las células musculares lisas. Everolimus y Sirolimus han demostrado menor incidencia de episodios de rechazo agudo, así como un papel protector en el desarrollo de EVi.

Como efectos adversos, los pacientes pueden sufrir leucopenia, dislipemia, edema, alteraciones gastrointestinales, retraso en la cicatrización y neumonitis intersticial. En combinación con ICN, potencian el efecto nefrotóxico de estos. Además, presentan interacciones con numerosos fármacos por su metabolismo por el citocromo P450.

Actualmente, se emplean en la EVi en lugar del MMF, o como alternativa a los ICN en pacientes con insuficiencia renal.⁴

Muchos de estos fármacos requieren una monitorización estrecha de sus niveles plasmáticos para prevenir tanto la infra como la sobredosificación, así como su interacción con otras medicaciones. Se monitorizan los niveles de ciclosporina, tacrolimus, MMF, sirolimus y everolimus.¹

3.3. SEGUIMIENTO TRAS EL TRASPLANTE

Biopsia endomiocárdica (BEM).

La biopsia endomiocárdica es actualmente la técnica utilizada para el diagnóstico del rechazo agudo celular. No obstante, no permite valorar el rechazo crónico (ya que no valora el árbol coronario) y la valoración del rechazo humoral es de difícil interpretación.

La BEM se realiza mediante acceso yugular derecho o, en segundo lugar, venoso femoral. Se realiza cada 15 días en los 3 primeros meses en la mayoría de los centros de trasplante. Posteriormente, mensual o bimensual durante los 6 primeros meses. Tras el año del trasplante, menos de un 3% de los pacientes presentan episodios de rechazo agudo.⁶

Coronariografías.

La enfermedad vascular del injerto (EVI) constituye la causa más frecuente de muerte tras el primer año del trasplante cardíaco. Su prevalencia es del 11% tras 1 año del trasplante, del 22% tras 2 años, y del 45% tras 4 años.

El diagnóstico de la EVI se realiza mediante coronariografía (o angiografía coronaria). Se trata de una técnica con elevada especificidad, aunque su sensibilidad es baja. La EVI consiste en un estrechamiento concéntrico que afecta de forma difusa a las arterias coronarias. Por esto, y dado que la coronariografía convencional se basa en hallazgos visuales, en muchas ocasiones puede subestimar las lesiones, como ha sido demostrado en estudios con ecografía intracoronaria. Ésta es, en la actualidad, la técnica más sensible de la que disponemos para la detección de rechazo crónico, ya que permite valorar el engrosamiento intimal y proporcionar así datos tanto cualitativos como cuantitativos sobre la pared de las arterias coronarias. Es una técnica costosa, que además requiere experiencia y tiempo, por lo que no se realiza de forma rutinaria en todos los centros de trasplante. Tampoco se han establecido recomendaciones claras sobre las actuaciones que implica el hallazgo de alteraciones en la ecografía intracoronaria.⁶

3.4. RECHAZO DEL INJERTO

El rechazo del injerto constituye una complicación importante y temida del trasplante. Su incidencia se ha reducido gracias a los progresos realizados en los tratamientos inmunosupresores, pero continúa siendo uno de los retos en el manejo de los pacientes trasplantados cardíacos.

Existen tres tipos de rechazo: el hiperagudo, el agudo (celular o humoral) y el crónico, o enfermedad vascular del injerto.

3.4.1. Rechazo hiperagudo

El rechazo hiperagudo aparece de forma fulminante en los primeros minutos u horas del trasplante, tras restablecerse la circulación coronaria. Los pacientes que lo sufren presentarán una deterioro brusco y grave de la función del injerto, con consecuencias fatales en la mayoría de los casos. Su causa es la presencia de anticuerpos preformados en el receptor, contra antígenos ABO, HLA o del endotelio del donante. Factores de riesgo identificados son la politransfusión (múltiparas y politransfundidos) y la incompatibilidad ABO. En la actualidad, este tipo de rechazo es de raro, gracias a los numerosos controles que se realizan previo al trasplante¹.

3.4.2. Rechazo agudo

El rechazo agudo ocurre en los primeros meses tras el trasplante cardíaco. Suele darse en los primeros 3-6 meses tras la cirugía, siendo su máxima incidencia al mes del trasplante. Tras el sexto mes es menos frecuente, y suele darse en pacientes con antecedente de episodios previos de rechazo, o en pacientes a los que se les haya reducido recientemente la terapia inmunosupresora o no hayan tenido un buen cumplimiento.

El rechazo agudo es más frecuente en pacientes que han recibido OKT3 como inmunosupresor, en los receptores jóvenes, mujeres y raza negra. También es más frecuente a más incompatibilidades HLA entre donante y receptor.

La mortalidad de los pacientes por rechazo agudo es del 7% en el primer mes, 12% entre 1 mes y 1 año y 10% entre 1 y 3 años. Su forma de presentación es variable, con signos de fallo

izquierdo o derecho, arritmias auriculares. Solo el 5% se presenta con compromiso hemodinámico¹.

Su diagnóstico se realiza mediante biopsia endomiocárdica, que se realiza periódicamente según los protocolos de cada centro de trasplante, o en caso de sospecha de rechazo.

La gravedad del rechazo celular se gradúa según la clasificación de la ISHLT51:

- Grado 0: sin evidencia de rechazo o daño de los miocitos.
- Grado 1A (Rechazo leve focal): infiltrados linfocitarios focales, perivasculares o intersticiales, que no causan daño de los miocitos, y que pueden encontrarse en uno o varios fragmentos.
- Grado 1B (Rechazo leve difuso): infiltrado linfocitario más difuso, perivascular, intersticial o mixto, sin daño de miocitos.
- Grado 2 (Rechazo moderado focal): un único foco grande de infiltrado inflamatorio, compuesto de linfocitos con o sin eosinófilos, bien circunscrito, que puede presentar daño de miocitos en su interior.
- Grado 3A (Rechazo moderado multifocal): infiltrados inflamatorios múltiples con linfocitos grandes con o sin eosinófilos, que pueden dañar miocitos, y que pueden encontrarse en varios fragmentos.
- Grado 3B (Rechazo casi severo, multifocal): infiltrado inflamatorio difuso, compuesto de linfocitos, eosinófilos y algunos polimorfonucleares, afectando varios fragmentos, con evidencia de daño miocítico.
- Grado 4 (Rechazo severo): infiltrado inflamatorio difuso, polimorfo (linfocitos, eosinófilos, neutrófilos), con daño o necrosis de miocitos evidente. Suele acompañarse de edema, hemorragia y vasculitis.⁶

Solo se tratarán las formas con compromiso hemodinámico o los grados 2, 3A, 3B y 4. El tratamiento consiste en la administración de corticoides, agentes antilinfocíticos (ATGAM, timoglobulina, OKT, daclizumab) y ajuste del tratamiento inmunosupresor oral.¹

3.4.3. Rechazo agudo humoral.

El rechazo humoral está mediado por anticuerpos dirigidos contra antígenos HLA o endoteliales del donante. Se caracteriza por edema celular intersticial, infiltrado polimorfonuclear, edemas de células endoteliales y vasculitis con focos hemorrágicos. Las formas severas pueden cursar con necrosis miofibrilar y depósitos de inmunoglobulinas y complemento en los vasos.⁶

Afecta al 7% de los pacientes trasplantados, y se asocia a disfunción ventricular izquierda severa y aumento de la incidencia de rechazo crónico.

El rechazo humoral es más frecuente en mujeres, pacientes con un panel elevado de anticuerpos reactivos en el screening, seropositivos para CMV y en los sensibilizados para OKT332.

El tratamiento del rechazo humoral carece de evidencia científica sólida actualmente, por lo que se recomienda el ajuste de tratamiento inmunosupresor, pudiendo asociarse inmunoglobulinas intravenosas, ciclofosfamida o plasmaféresis.¹

3.4.4. Rechazo crónico

El rechazo crónico constituye la causa primaria de muerte más importante tras el primer año del trasplante. Es responsable del 13% de las muertes tras este periodo. Junto con las neoplasias, son los dos principales factores limitantes de la supervivencia a largo plazo.

Según la ISHLT, entre 1994 y 2004 la incidencia de EVI fue 9% a 1 año, 34% a 5 años y 48% a 8 años.¹

La EVI posee numerosas características en común con la enfermedad coronaria clásica, pero a diferencia de esta, consiste en un engrosamiento de la capa íntima vascular, de distribución difusa, y que suele afectar a los segmentos medios o distales de las arterias coronarias.

La enfermedad vascular del injerto se presenta como una inflamación perivascular persistente e hiperplasia intimal.

Su expresión clínica es similar a la de la enfermedad coronaria clásica: infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, muerte súbita...pero, a causa de la denervación del injerto, no suele presentarse como angina de pecho.

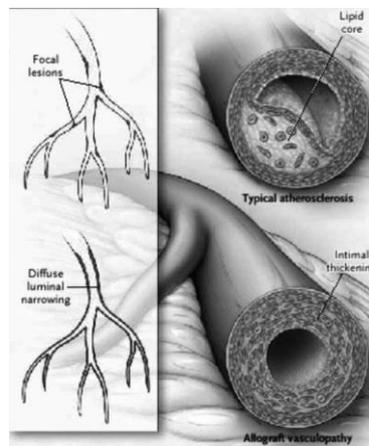


Figura 1. Diferencias entre aterosclerosis típica y enfermedad vascular del injerto⁷.

En la actualidad no se conoce la patogenia del rechazo crónico. Se postula que en su origen existe un mecanismo multifactorial, que involucra factores inmunológicos (discordancia HLA, activación del endotelio, citoquinas, rechazo humoral y anticuerpos) y no inmunológicos (hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, dislipemia y tabaquismo).

El diagnóstico precoz de la EVI es difícil y constituye un reto en la actualidad. Su dificultad radica en la escasez de síntomas clínicos, causada por la denervación del injerto, que hace que en ocasiones el infarto de miocardio o la muerte súbita sean las primeras manifestaciones.

El diagnóstico del rechazo crónico se realiza mediante coronariografías periódicas. Se trata de una prueba de alta especificidad pero escasa sensibilidad, es frecuente que se subestimen las lesiones coronarias. La ecografía intracoronaria es más sensible, aunque también más costosa, y requiere de material y experiencia para su correcta interpretación. Este método permite la medición del máximo grosor intimal (maximal intimal thickness- MIT-) y del índice intimal (medido a partir de las áreas luminal e intimal¹). Se ha demostrado que un aumento del espesor de la íntima >0,5 mm en el primer año después del trasplante se correlaciona con una mayor mortalidad, eventos cardiovasculares fatales y con el desarrollo de enfermedad coronaria a 5 años⁸.

Uno de los problemas que se plantean es que, una vez establecida la enfermedad, el tratamiento es complicado por su carácter difuso, que no permite una estrategia de revascularización percutánea o quirúrgica, de ello la importancia radica en la prevención de su aparición.

Para ello, se debe incidir en un buen manejo de la hiperlipemia con estatinas, que han demostrado reducir la incidencia y la progresión de la EVI. También el uso de diltiazem demostró una reducción en la incidencia de EVI en un estudio randomizado.⁹

Otros fármacos que han demostrado una reducción en la progresión de la enfermedad son los inhibidores de la mTOR (everolimus y sirolimus), por su efecto antiproliferativo sobre el músculo liso.²

En aquellos casos susceptibles de revascularización percutánea, se recomienda el implante de stents para mantener la permeabilidad de las arterias coronarias, aunque no se ha demostrado su impacto sobre la supervivencia. Tampoco en el caso de la cirugía de revascularización coronaria, que se realiza solo en casos muy seleccionados.

Finalmente, el retrasplante es el único tratamiento definitivo de la EVI, aunque siempre teniendo en cuenta que el pronóstico de los retrasplantados es peor que el de los trasplantados por primera vez (48% de supervivencia vs 79%).¹

En la actualidad se están realizando estudios en animales sobre la terapia génica, que constituye una alternativa prometedora, mediante la introducción de genes de tPA y óxido nítrico sintetasa.¹

Clasificación de la enfermedad vascular del injerto según la ISHLT⁴:

- ISHLT CAV0 (no significativa): Sin lesión angiográfica detectable.
- ISHLT CAV1 (leve): TCI < 50%, o vaso primario < 70% o cualquier estenosis de rama < 70% (incluyendo estrechamiento difuso) sin disfunción injerto.
- ISHLT CAV2 (moderada): TCI < 50%, un único vaso primario ≥ 70%, o rama ≥ 70% de dos sistemas, sin disfunción injerto
- ISHLT CAV3 (severa): TCI ≥ 50%, 2 o más vasos primarios ≥70% o ramas aisladas ≥70% de los 3 sistemas, o CAV

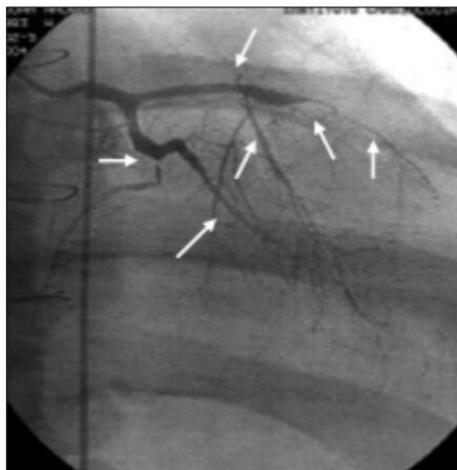


Figura 2. Coronariografía de arteria coronaria izquierda afectada de enfermedad vascular del injerto de grado severo. Se aprecia estrechamiento arterial a varios niveles (flechas blancas), así como afilamiento vascular distal⁷.

3.5. Papel actual del ecocardiograma en el paciente trasplantado cardiaco

El seguimiento estrecho de los pacientes trasplantados cardiacos es fundamental para la detección precoz de rechazo agudo y enfermedad vascular del injerto. Es por ello por lo que se realizan de forma rutinaria y periódicamente biopsias endomiocárdicas y coronariografías. No obstante, dado que se trata de técnicas invasivas y no exentas de riesgos, es fundamental el apoyo de otras técnicas no invasivas para el seguimiento estrecho de estos pacientes.¹⁰

El ecocardiograma se convirtió en una técnica prometedora para el seguimiento post trasplante cardiaco tras la introducción del Doppler tisular y el *strain* o deformación miocárdica, parámetros que permiten la cuantificación de disfunción miocárdica menor, no detectable mediante ecocardiografía estándar. A día de hoy, no se ha logrado describir ninguna alteración ecocardiográfica que resulte inequívocamente signo de rechazo agudo, pero sí se han establecido varios parámetros que, si resultan alterados, aumentan el riesgo potencial de rechazo del injerto.¹²

3.5.1. Ecocardiograma en el injerto sano

Dentro del estudio ecocardiográfico de un corazón trasplantado libre de rechazo agudo o crónico, debe tenerse en cuenta que pueden hallarse ciertas alteraciones con respecto a un estudio normal, pero que no se relacionan con la presencia o no de rechazo.

La función sistólica suele ser buena o incluso en el límite superior de la normalidad, por el aumento de catecolaminas circulantes, por lo que una fracción de eyección normal no descarta la presencia de rechazo agudo o crónico. Alteraciones de la motilidad como el movimiento septal paradójico son típicas tras las cirugías cardiacas.

Los corazones trasplantados pueden presentar disfunción diastólica, no siendo raro el hallazgo de alteraciones de la relajación o patrón diastólico restrictivo, más frecuentes con el avance del tiempo.

El espesor de la pared de ambos ventrículos puede estar aumentado, así como el tamaño de las aurículas, especialmente el aquellos trasplantados mediante técnica de conservación biauricular, en los que se pueden observar aurículas aumentadas de tamaño y de morfología atípica. En los corazones trasplantados, el ventrículo derecho está frecuentemente dilatado, especialmente en los primeros meses tras el trasplante, probablemente en relación con el aumento de las resistencias vasculares pulmonares.

Por la denervación y la pérdida de tono vagal, es típico que la frecuencia cardiaca en reposo sea algo mayor de lo habitual, en torno a 90-110 lpm¹⁰.

3.5.2. *Ecocardiograma en el rechazo agudo*

Se han descrito diversas alteraciones del injerto en situación de rechazo agudo. Puede hallarse disfunción ventricular sistólica, así como aparición o aumento de derrame pericárdico. También el aumento de la masa del ventrículo izquierdo o en engrosamiento mural con ecogenicidad alterada puede ser indicador de edema miocárdico.

No obstante, la mayoría de estos cambios son evidentes una vez que el rechazo agudo se encuentra en fase avanzada, y la dificultad radica en la definición de parámetros ecocardiográficos de detección precoz de la patología.

Las alteraciones de la diástole se han descrito como los indicadores más tempranos de rechazo agudo, y precederían a la disfunción sistólica, aunque su evaluación es difícil ya que, como se ha dicho previamente, injertos sanos pueden presentar también disfunción diastólica sin esto ser indicador de rechazo.^{10,12}

3.5.3. *Ecocardiograma en el rechazo crónico*

El desarrollo de la enfermedad vascular del injerto puede ser insidioso pero también acelerado, y la denervación del injerto hace que los pacientes no presenten los síntomas típicos de angina de pecho que ayudan a una detección más temprana de la enfermedad.

Por otra parte, el electrocardiograma de un paciente trasplantado cardiaco presentará alteraciones basales de la repolarización, que dificultan su análisis e interpretación en caso de sospecha de rechazo crónico. Del mismo modo, la realización de pruebas de inducción de isquemia (ecocardiograma de esfuerzo) es de difícil interpretación por varias razones. En primer lugar, se trata de pacientes postoperados, generalmente con mala ventana acústica. No suelen presentar los síntomas de angor y el electrocardiograma es de difícil interpretación.

Además, la enfermedad vascular del injerto suele afectar de forma difusa a la circulación coronaria y en particular a la microcirculación, son raras las lesiones focales, por lo que la inducción de isquemia en segmentos miocárdicos concretos no es habitual, suelen hallarse alteraciones globales de la motilidad.¹⁰

3.5.4. *Análisis de la velocidad y la deformación miocárdica.*

En los últimos años se han comenzado a analizar parámetros de Doppler tisular (TDI) y de deformación miocárdica (*strain*) para cuantificar la disfunción sistólica y diastólica regional y global, y que permiten una detección de alteraciones más precoz, antes de que sea evidente de forma visual. Estos parámetros se han postulado como posibles indicadores precoces de disfunción del injerto, antes de que la función sistólica visual se vea alterada.

DOPPLER TISULAR.

Los estudios realizados hasta la fecha, centrados en el rechazo agudo, hallan una disminución de las velocidades sistólicas y diastólicas miocárdicas en aquellos pacientes en los que la BEM evidenciaba rechazo agudo, en comparación con aquellos en los que la BEM fue normal. No obstante, se trata de estudios muy heterogéneos en los que el tiempo del trasplante es variable y del mismo modo lo es el segmento miocárdico sobre el que se midieron las velocidades.¹³

La disfunción diastólica suele preceder a la sistólica, por ello se han realizado varios estudios analizando las velocidades diastólicas del ventrículo izquierdo: precoz (e') y tardía (a'). En ellos, se hallaron valores disminuidos de estas en aquellos pacientes que presentaban rechazo agudo. No obstante, de nuevo son datos a analizar de forma cautelosa, ya que también los trasplantados que no presentan rechazo muestran con frecuencia alteraciones de la función diastólica. Los escasos estudios realizados sobre el rechazo crónico también hallan mayor frecuencia de disfunción diastólica, aunque sin que la presencia de esta sea predictora de desarrollo de enfermedad vascular del injerto.¹⁴

El estudio de la función diastólica se vuelve especialmente difícil tras el año del trasplante, ya que el injerto progresivamente va presentando más fibrosis y tendencia a la fisiología de diástole restrictiva, sin que esto sea signo de rechazo agudo o crónico.

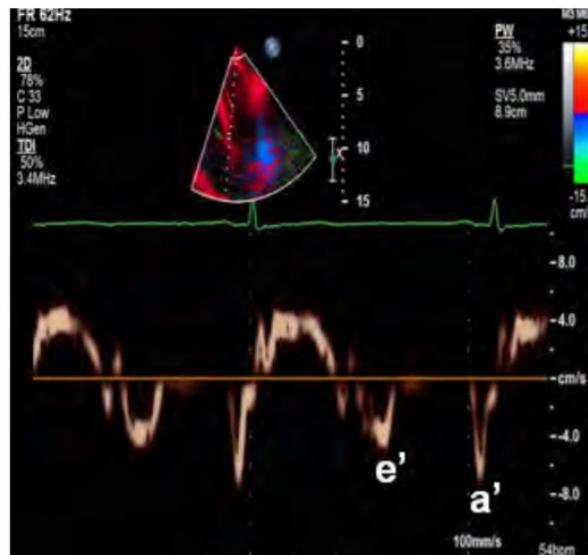


Figura 3. Doppler tisular del anillo mitral a nivel septal¹⁵

4. HIPÓTESIS

H0: No existen variables clínicas o ecocardiográficas predictoras de rechazo crónico en los pacientes trasplantados cardiacos.

H1: Existen variables clínicas y ecocardiográficas medibles que aparecen de forma más frecuente en los pacientes trasplantados cardiacos que desarrollan enfermedad vascular del injerto y que podrían postularse como factores predictores de rechazo crónico.

5. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Determinar si existen parámetros ecocardiográficos que se vean alterados de forma precoz en los pacientes que presentan rechazo crónico, antes de que se vea afectada la función sistólica miocárdica, en comparación con aquellos pacientes que no presenten rechazo crónico.

Objetivos secundarios:

- Determinar si existen parámetros clínicos (edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular...) que se relacionen de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de enfermedad vascular del injerto.
- Estudiar si existe relación entre la enfermedad que motivó el trasplante y el desarrollo de rechazo crónico.
- Analizar si aquellos pacientes trasplantados cardiacos con insuficiencia renal desarrollan más enfermedad del injerto que aquellos con función renal normal.
- Del mismo modo, en aquellos estudios ecocardiográficos en los que sea posible, calcular el *strain* longitudinal global y determinar si se ve afectado antes que la función sistólica en los pacientes con rechazo crónico.
- Analizar si otros parámetros ecocardiográficos como la presión pulmonar sistólica, la hipertrofia ventricular o la dilatación auricular izquierda se asocian de forma estadísticamente significativa la enfermedad vascular del injerto.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio monocéntrico, observacional, analítico y retrospectivo de los pacientes trasplantados cardiacos de Aragón a los que se sometió a cateterismo del 2º, 5º, 10º y 15º año entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de julio de 2019.

6.2. Criterios de inclusión

Se incluyó a aquellos pacientes a los que se les realizó el cateterismo cardiaco izquierdo para determinar el grado de enfermedad vascular del injerto (rechazo crónico) y a los que posteriormente se les realizó un ecocardiograma transtorácico de control. En aquellos en los que no se realizó en el mismo día, se analizó el ecocardiograma realizado en la fecha más próxima si esta se incluía en los seis meses anteriores o posteriores al procedimiento.

6.3. Criterios de exclusión

Se excluyeron:

- Los pacientes de los que se disponía de ecocardiograma de control.
- Aquellos de los que no se disponía de la información clínica requerida, o cuyo cateterismo o ecocardiograma hubiese sido realizado en otro centro y del que no se dispusiese del informe.
- Los pacientes con enfermedad coronaria del donante.

6.4. Metodología del estudio

En un primer tiempo, se recogieron las siguientes variables clínicas en los pacientes incluidos en el estudio:

- Edad
- Sexo
- Peso
- Talla
- Índice de masa corporal
- Factores de riesgo cardiovascular
 - HTA
 - Dislipemia
 - Diabetes mellitus
 - Tabaquismo
- Filtrado glomerular (calculado a través de la fórmula de Cockcroft-Gault)
- Enfermedad que motivó el trasplante cardiaco
- Fecha del trasplante
- Momento de la biopsia (2º, 5º, 10º o 15º año)

Una vez recogidas, se trató de determinar si alguna de ellas aparecía de forma más frecuente (y estadísticamente significativa) en aquellos pacientes que habían desarrollado rechazo crónico, de forma que podrían asociarse con la aparición de enfermedad vascular del injerto.

En un segundo tiempo, se analizaron los ecocardiogramas realizados en la fecha del cateterismo cardiaco (o en caso de no disponer de ellos, se seleccionó uno realizado en los seis meses anteriores o posteriores al procedimiento). Se recogieron las siguientes variables ecocardiográficas:

- Fracción de eyección ventricular izquierda.
- *Strain* longitudinal global (en aquellos en los que lo permitía el equipo con el que se realizó el ecocardiograma).
- Hipertrofia ventricular izquierda.
- Dilatación de aurícula izquierda.
- Patrón diastólico. E/A y E/e'.
- TAPSE.
- Presión en aurícula derecha.
- Presión arterial pulmonar sistólica.

Las mediciones de los parámetros ecocardiográficos se obtuvieron a partir de los informes de ecocardiografía elaborados tras el cateterismo. Se realizaron además medidas adicionales de FEVI y *strain* longitudinal global a través del programa Philips Xcelera®, aunque por limitaciones técnicas de los equipos de ecocardiografía de nuestro centro, solo se pudo calcular el *strain* longitudinal global en 23 pacientes.

6.5. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con “Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versión 19.0, Chicago, IL). Las variables cuantitativas se expresaron como la media +/- el error estándar en las distribuciones normales y la mediana en aquellas con distribuciones que no cumplían el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. La diferencia de medias se obtuvo en las primeras con el test de la T de Student y en las segundas con test no paramétricos. Las diferencias en la distribución de las variables cualitativas se obtuvieron mediante el test de Chi cuadrado.

Una vez realizado el análisis bivalente, con aquellas variables que habían mostrado una relación estadísticamente significativa con la enfermedad vascular del injerto, se realizó un modelo de regresión logística univariante. Posteriormente, con aquellas variables que resultaron estadísticamente significativas en éste se llevó a cabo un análisis multivariante por pasos hacia adelante, valorando la Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95%.

7. RESULTADOS

7.1. Características de la muestra

Fueron incluidos en el estudio un total de 78 pacientes. De estos, 56 eran varones (71,8%) y 22 mujeres (28,2%). La mediana de edad fue de 65 años (rango 24-84).

Se analizaron 15 biopsias del 2º año (19,2%), 27 biopsias del 5º año (34,6%), 23 biopsias del 10º año (29,5%) y 13 biopsias del 15º año (16,7%).

Sobre el motivo del trasplante, 19 pacientes fueron trasplantados por miocardiopatía dilatada no isquémica (24,4%), 37 por causa isquémica (47,4%), 8 de ellos por miocardiopatía hipertrófica (10,3%), 5 por enfermedad valvular (6,4%) y 9 por otros motivos: enfermedad de Danon, miocardiopatía no compactada, miocardiopatía dilatada por quimioterapia, sarcoidosis, amiloidosis, tormenta arrítmica y displasia arritmogénica de ventrículo derecho.

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular que analizamos: 33 pacientes eran hipertensos (42,3%), 28 dislipémicos (36%) y 24 diabéticos (30,8%). Ocho eran fumadores activos (10,3%) y 22 exfumadores (28,2%). Cuarenta de los pacientes padecían insuficiencia renal (51,3%). La media de IMC fue de 26,7. Cincuenta y cuatro pacientes presentaban un IMC superior a 25 (69,2%).

Treinta y dos de nuestros pacientes presentaron algún grado de enfermedad vascular del injerto (41%). De ellos, dieciocho presentaban EVI grado 1, siete grado 2 y siete grado 3.

La FEVI media fue de 62,3% [53,9; 70,3]. La mayoría de nuestros pacientes presentaba valores de FEVI por encima del 60%, 8 entre 50 y 59%, 3 entre 40 y 49%. Únicamente 2 presentaban disfunción sistólica moderada con FEVI entre 30 y 39%, y ninguno presentaba disfunción sistólica severa. El *strain* longitudinal global medio de nuestra muestra fue de -19,7% [-22,9; -16,5].

Veinticuatro pacientes (36%) presentaban algún grado de hipertrofia ventricular, la mayoría en grado ligero (20 pacientes, 83%). Treinta y nueve pacientes presentaban dilatación auricular izquierda (55%) y 31 alteración de la diástole (41,3%). En 20 pacientes (25%), la contractilidad del ventrículo derecho estaba disminuida, con valores de TAPSE inferiores a 17 mm. La presión pulmonar sistólica era normal en 19 pacientes (64%).

En las tablas 1 y 2 se resumen las características clínicas y ecocardiográficas de nuestra muestra.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.

| | N | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------------------------|----------|-------------------|-------------------|
| Sexo | 78 | | |
| Hombres | | 56 | 71,9 |
| Mujeres | | 22 | 28,2 |
| Años del trasplante | 78 | | |
| 2 años | | 15 | 19,2 |
| 5 años | | 27 | 34,6 |
| 10 años | | 23 | 29,5 |
| 15 años | | 13 | 16,7 |
| Factores de riesgo cardiovascular | 78 | | |
| HTA | | 33 | 42,3 |
| Dislipemia | | 28 | 36 |
| Diabetes mellitus | | 24 | 30,8 |
| Tabaquismo activo | | 8 | 10,3 |
| Ex tabaquismo | | 22 | 28,2 |
| Insuficiencia renal | | 40 | 51,3 |
| IMC > 25 | | 54 | 69,2 |
| Motivo del trasplante | 78 | | |
| MCD no isquémica | | 19 | 24,4 |
| Cardiopatía isquémica | | 37 | 47,4 |
| Miocardiopatía hipertrófica | | 8 | 10,3 |
| Valvular | | 5 | 6,4 |
| Otros motivos | | 9 | 11,5 |
| Enfermedad vascular del injerto | 78 | | |
| No EVi | | 46 | 59 |
| EVi grado 1 | | 18 | 23,1 |
| EVi grado 2 | | 7 | 9 |
| EVi grado 3 | | 7 | 9 |

Tabla 2. Características ecocardiográficas de los pacientes.

| | N | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------------------------------------------|-----------|-------------------|-------------------|
| Fracción de eyección ventricular izquierda | 78 | | |
| >60% | | 65 | 83,3 |
| 50-59% | | 8 | 10,2 |
| 40-49% | | 3 | 3,8 |
| 30-39% | | 2 | 2,5 |
| < 30% | | 0 | 0 |
| Hipertrofia ventricular izquierda | 65 | | |
| Ligera | | 20 | 25,6 |
| Moderada | | 3 | 3,8 |
| Severa | | 1 | 1,3 |
| Aurícula izquierda | 70 | | |
| No dilatada | | 31 | 39,7 |
| Ligeramente dilatada | | 24 | 30,8 |
| Moderadamente dilatada | | 12 | 15,4 |
| Severamente dilatada | | 3 | 3,8 |
| Patrón diastólico | 75 | | |
| Normal | | 44 | 56,4 |
| Relajación alterada | | 6 | 7,7 |
| Pseudonormal | | 4 | 5,1 |
| Restrictivo | | 21 | 26,9 |
| TAPSE | 78 | | |
| ≥17 mm | | 58 | 74,4 |
| <17 mm | | 20 | 25,6 |
| Presión en aurícula derecha | 70 | 64 | 82 |
| ≤ 5 mmHg | | 14 | 18 |
| >5 mmHg | | | |
| Presión pulmonar sistólica | 64 | | |
| <30 mmHg | | 59 | 75,6 |
| ≥30 mmHg | | 19 | 24,4 |

7.2. Análisis bivalente de las variables clínicas

| DESARROLLO DE EVI | | | | | |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------|-----------------|
| VARIABLES CATEGÓRICAS | | | | | |
| | N | No EVi | EVi | χ^2 | p |
| Total | 78 | 46 | 32 | | |
| Sexo | | | | | |
| Varón | 56 (71,9%) | 32 (57,1%) | 14 (42,8%) | 0,275 | 0,397 |
| Mujer | 22 (28,1%) | 14 (63,6%) | 8 (36,3%) | | |
| HTA | | | | | |
| No | 45 (57,7%) | 32 (71,1%) | 13 (28,9%) | 6,476 | 0,01 |
| Si | 33 (42,4%) | 13 (42,4%) | 19 (57,6%) | | |
| Dislipemia | | | | | |
| No | 50 (64,1%) | 32 (64,0%) | 18 (36,0%) | 1,454 | 0,167 |
| Si | 28 (35,9%) | 14 (50,0%) | 14 (50,0%) | | |
| Diabetes mellitus | | | | | |
| No | 54 (69,2%) | 35 (64,8%) | 19 (35,2%) | 2,474 | 0,09 |
| Si | 24 (30,8%) | 11 (45,8%) | 13 (54,2%) | | |
| Tabaquismo | | | | | |
| No | 48 (61,5%) | 30 (62,5%) | 18 (37,5%) | 0,528 | 0,31 |
| Si | 30 (38,5%) | 16 (53,3%) | 14 (46,7%) | | |
| Tiempo del trasplante | | | | | |
| 2 años | 15 (19,2%) | 12 (80%) | 3 (20%) | 1,69 (ANOVA) | 0,197 |
| 5 años | 27 (34,6%) | 16 (59,3%) | 11 (40,7%) | | |
| 10 años | 23 (29,5%) | 11 (47,8%) | 12 (52,2%) | | |
| 15 años | 13 (16,7%) | 7 (53,8%) | 6 (46,2%) | | |
| Motivo del trasplante | | | | | |
| Cardiopatía isquémica | 37 | 18 (48,6%) | 19 (51,4%) | 3,102 | 0,63 |
| Otros motivos | 41 | 28 (68,3%) | 13 (31,7%) | | |
| VARIABLES NUMÉRICAS | | | | | |
| | N | No EVi | EVi | Diferencia de medias | p |
| Total | 78 | 46 | 32 | | |
| Edad | 63,0 [50,0;75,4] | 60,0 [46,5;73,5] | 67,3 [58,5;76,1] | -2,65 [-12,85;-1,83] | 0,01 |
| IMC | 26,7 [23,6;31,8] | 25,9 [21,5;30,3] | 27,9 [24,6;31,2] | -2,21 [-3,87;-0,21] | 0,05 |
| Filtrado glomerular | 74,3 [42,0; 105,1] | 85,6 [54,8; 116,4] | 58,1 [33,8; 82,4] | 27,5 [14,5; 50,6] | <0,01 |

7.3. Análisis bivalente de las variables ecocardiográficas

| DESARROLLO DE EVI | | | | | |
|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------|-----------------|
| VARIABLES CATEGÓRICAS | | | | | |
| | N | No EVi | EVi | χ^2 | p |
| Total | 78 | 46 | 32 | | |
| HVI | 65 | | | | 0,19 |
| No | 41 (63,1%) | 31 (75,6%) | 10 (24,4%) | 9,289 | 0,003 |
| Si | 24 (36,9%) | 9 (37,5%) | 15 (62,5%) | | |
| Alt. Diástole | 53 | | | | |
| No | 43 (81,1%) | 31 (72,1%) | 12 (27,9%) | 9,370 | 0,004 |
| Si | 10 (18,9%) | 2 (20,0%) | 8 (80,0%) | | |
| TAPSE | 78 | | | | |
| Normal | 58 (74,4%) | 35 (60,3%) | 23 (39,7%) | 0,176 | 0,43 |
| Disminuido | 20 (25,6%) | 11 (55,0%) | 9 (45,0%) | | |
| Dilatación AI | 70 | | | | |
| No | 31 (44,3%) | 23 (74,2%) | 8 (25,8%) | 5,596 | 0,016 |
| Si | 39 (55,7%) | 18 (46,2%) | 21 (55,7%) | | |
| PAPs | 70 | | | | |
| Normal | 51 (72,9%) | 32 (62,7%) | 19 (37,3%) | 0,590 | 0,31 |
| Elevada | 19 (27,1%) | 10 (52,6%) | 9 (47,4%) | | |
| VARIABLES NUMÉRICAS | | | | | |
| | N | No EVi | EVi | Diferencia de medias | p |
| Total | 78 | 46 | 32 | | |
| FEVI | 62,3 [53,9; 70,3] | 64,5 [56,8;72,2] | 59,1 [51,1;67,1] | 2,97 [1,80;9,09] | 0,004 |
| GLS | -19,77 [-22,97; -16,57] | -20,74 [-22,94 ; -18,54] | -15,15 [-18,55; -11,75] | -4,10 [-8,37; -2,82] | <0,01 |

7.4. Análisis de regresión logística univariante y multivariante.

Se realizó un análisis univariante con las 9 variables que en el análisis bivariante mostraron una relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Se alcanzó la significación estadística en: edad [OR 1,06 (IC 95%: 1,011; 1,112), $p = 0,015$], IMC [OR 1,14 (IC 95%: 1,009; 1,287), $p = 0,035$], hipertensión arterial [OR 3,34 (IC 95%: 1,299; 8,591), $p = 0,012$] y FG [OR 0,962 (IC 95%: 0,942; 0,983), $p = 0,001$]. También en: FEVI [OR 0,91 (IC 95%: 0,850; 0,977), $p = 0,009$], HVI [OR 5,167 (IC 95%: 1,735; 15,387), $p = 0,003$], dilatación auricular izquierda [OR 3,354 (IC 95%: 1,208; 9,316), $p = 0,02$] y disfunción diastólica [OR 10,33 (IC 95%: 1,91; 55,8), $p = 0,007$].

Con estas variables, se realizó el análisis multivariante en primer lugar de las variables clínicas en el que se obtuvo que el IMC [OR 1,298 (IC 95%: 1,102; 1,529), $p = 0,002$] y el filtrado glomerular [OR 0,948 (IC 95%: 0,924; 0,973), $p < 0,01$] fueron factores predictores de desarrollo de enfermedad vascular del injerto. Posteriormente, en el análisis multivariante de las variables ecocardiográficas, la hipertrofia ventricular izquierda [OR 4,875 (IC 95%: 1,567; 15,165), $p = 0,006$] y la disfunción diastólica [OR 6,13 (IC 95%: 0,31; 36,512), $p = 0,004$] fueron identificados del mismo modo como predictores de desarrollo de EVi.

Factores clínicos relacionados con el desarrollo de EVi:

| Factor | UNIVARIANTE OR (95% IC) | p | MULTIVARIANTE OR (95% IC) | p |
|--------|----------------------------|-------|------------------------------|-------|
| Edad | 1,06 [1,011; 1,112] | 0,015 | | |
| IMC | 1,14 [1,009; 1,287] | 0,035 | 1,298 [1,102; 1,529] | 0,002 |
| HTA | 3,34 [1,299; 8,591] | 0,012 | | |
| FG | 0,962 [0,942; 0,983] | 0,001 | 0,948 [0,924; 0,973] | <0,01 |

Factores ecocardiográficos relacionados con el desarrollo de EVi:

| Factor | UNIVARIANTE OR (95% IC) | p | MULTIVARIANTE OR (95% IC) | p |
|-----------------------|----------------------------|-------|------------------------------|-------|
| FEVI | 0,91 [0,850; 0,977] | 0,009 | | |
| GLS | 3,071 [0,956; 9,866] | 0,06 | | |
| HVI | 5,167 [1,735; 15,387] | 0,003 | 4,875 [1,567; 15,165] | 0,006 |
| Dilatación AI | 3,354 [1,208; 9,316] | 0,02 | | |
| Disfunción diastólica | 10,33 [1,91; 55,8] | 0,007 | 6,13 [1,031; 36,512] | 0,004 |

8. DISCUSIÓN

La enfermedad vascular del injerto continúa siendo actualmente la primera causa de muerte tras un año del trasplante cardiaco. Su diagnóstico precoz es difícil y, una vez establecida, no se dispone de un tratamiento curativo. Por esto es esencial la identificación de aquellos pacientes de mayor riesgo de desarrollar rechazo crónico, en vista a implementar en ellos un seguimiento más estrecho. Del mismo modo es fundamental la detección de la enfermedad en estadios iniciales, antes de que se vea afectada la función sistólica miocárdica, para así poder aplicar de forma precoz aquellas medidas que han probado retrasar su progresión.

Los factores de riesgo cardiovascular están estrechamente ligados a la enfermedad coronaria clásica, pero existe cada día mayor evidencia de que también afectan al desarrollo de enfermedad vascular del injerto.

Lázaro et al. estudiaron a 72 pacientes trasplantados cardiacos desde 2001 hasta 2005, analizando el desarrollo de vasculopatía del injerto y su relación con los factores de riesgo cardiovascular clásicos. El resultado fue que la dislipemia se asoció de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de enfermedad vascular del injerto a un año. La edad avanzada, la HTA, el tabaquismo y el IMC elevado también se asociaron a desarrollo de EVI¹⁸.

Estos resultados son concordantes con los de nuestro estudio y con los de otros autores que han realizado análisis similares. Nosotros observamos que los pacientes de mayor edad desarrollaban más frecuentemente enfermedad vascular del injerto, también aquellos que presentaban hipertensión arterial y cifras elevadas de IMC.

Chamorro et al. analizaron de forma prospectiva a 22 pacientes. Se les realizó una primera coronariografía con IVUS en 1 mes postrasplante y otra tras 2 años. Obtuvieron que, entre aquellos pacientes que habían desarrollado enfermedad vascular del injerto, el porcentaje de diabéticos y dislipémicos era más alto, en comparación con aquellos que no habían desarrollado enfermedad vascular del injerto¹⁹.

En su estudio, Nagji et al. observaron que el sexo masculino, la hipertensión arterial, la diabetes, y el tabaquismo eran factores de riesgo independientes para el desarrollo de enfermedad vascular del injerto. También que la edad del donante tenía influencia sobre el desarrollo de EVI, particularmente en receptores mayores de 40 años²⁰.

Otros estudios de diseño similar arrojan conclusiones diferentes. Kobashigawa et al. realizaron un estudio de diseño similar, multicéntrico con un mayor número de pacientes (N=280), analizando el impacto de los factores de riesgo en el desarrollo de enfermedad vascular del injerto, eventos cardiacos mayores no fatales (NF-MACE) y muerte. Tras el análisis multivariante, obtuvieron que tanto la hipercolesterolemia como la diabetes se asociaban con mayor frecuencia a los NF-MACE, y la insuficiencia renal y el IMC > 33 con la muerte del receptor, pero no obtuvieron ningún factor de riesgo estadísticamente significativo para el desarrollo de EVI²¹.

En cuanto a la relación del índice de masa corporal y el desarrollo de rechazo crónico, nuestros resultados son consistentes con los de Doumouras et al., que evaluaron el efecto del IMC pre-trasplante en el desarrollo de infecciones, rechazo agudo y vasculopatía del injerto, obteniendo que aquellos pacientes obesos y los se encontraban en infrapeso mostraban una

mayor morbimortalidad post-trasplante. Además, la obesidad fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de rechazo crónico²².

Mehra et al. describen en 2004 un ensayo clínico en el que se aleatorizó a 32 receptores de trasplante cardiaco a recibir tratamiento antihipertensivo (antagonistas del calcio o IECAs) o placebo, para posteriormente analizar las diferencias en el engrosamiento intimal mediante IVUS. El resultado fue que dicho engrosamiento era menor en aquellos que habían recibido tratamiento antihipertensivo²³. Schroeder et al. llevaron a cabo un estudio similar, en el que aleatorizaron a 57 pacientes a recibir antagonistas del calcio (diltiazem) o placebo. Tras un seguimiento de dos años, aquellos que habían recibido el fármaco presentaban diámetros coronarios mayores que los que había recibido el placebo, por lo que dedujeron que un mejor control tensional se podría relacionar con menores tasas de desarrollo de enfermedad vascular del injerto²⁴.

Por otra parte, en nuestro estudio observamos que aquellos pacientes que se trasplantaron por cardiopatía isquémica desarrollaban con más frecuencia enfermedad vascular del injerto, aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística ($p=0.06$), quizás por el tamaño muestral limitado. Guddeti et al realizaron un estudio comparativo en función del motivo del trasplante y el desarrollo de EVi, obteniendo que aquellos pacientes cuya miocardiopatía que motivaba el trasplante era la isquémica se asociaban de forma estadísticamente significativa con progresión de enfermedad coronaria y mayor tasa de eventos cardiovasculares tras el trasplante cardiaco²⁵.

En cuanto a la influencia de los factores de riesgo cardiovascular del donante, se han realizado pocos estudios al respecto. Guihaire et al. realizaron un estudio en el que se analizaron 216 trasplantes cardiacos, comparando aquellos realizados entre 1999 y 2004 con aquellos realizados entre 2005 y 2013. El resultado fue que en el periodo de tiempo más reciente se habían aceptado donantes de mayor edad y con mayores factores de riesgo cardiovascular, no siendo esto un determinante de peor evolución del receptor en el postoperatorio, y no hubo diferencias en el desarrollo de enfermedad vascular del injerto ni en la supervivencia²⁶.

En resumen, los factores de riesgo cardiovascular son relativamente frecuentes entre los pacientes trasplantados cardiacos. Para prevenir o ralentizar la progresión de la vasculopatía del injerto debe implementarse un tratamiento intensivo para lograr controlar aquellos que sean modificables, como la hipertensión, la dislipemia o el tabaquismo.

Así como la prevención del desarrollo de EVi es fundamental, su diagnóstico precoz es también de vital importancia para poder instaurar las modificaciones terapéuticas que han demostrado retrasar la progresión de la enfermedad, y para asegurar una estrecha monitorización. El diagnóstico de vasculopatía del injerto se lleva a cabo mediante coronariografía, una técnica invasiva no exenta de riesgos, por lo que la realización de estudios adicionales no invasivos para supervisar la función del injerto es una estrategia recomendable. A día de hoy no existe ningún parámetro ecocardiográfico identificado como patognomónico de presencia de enfermedad vascular del injerto, pero se está investigando para definir aquellas alteraciones que aparecen de forma más frecuente en los pacientes afectados, y que podrían identificar a aquellos de mayor riesgo de desarrollarla.

Dandel et al. llevaron a cabo el estudio pivotal sobre el valor clínico del Doppler tisular para la supervisión de los pacientes tras el trasplante cardiaco. Analizaron a 304 pacientes trasplantados cardiacos mediante ecocardiografía, obteniendo que los parámetros de Doppler

tisular medidos (S_m , e' y a') eran significativamente menores entre aquellos pacientes que desarrollaban EVi, demostrando un alto valor predictivo positivo para el desarrollo de ésta²⁷.

También analizaron la fiabilidad del análisis del Doppler tisular por ecocardiograma como herramienta para determinar el momento apropiado para realizar las pruebas invasivas tras el trasplante cardiaco, para así evitar biopsias endomiocárdicas innecesarias. Obtuvieron que, en aquellos pacientes cuyos parámetros diastólicos fuesen estrictamente normales, el rechazo agudo podía con casi total seguridad excluirse, y que aquellos con velocidades pico sistólicas y tiempo de sístole alterados con mayor frecuencia presentaban enfermedad coronaria del injerto. Así, propusieron estos parámetros como identificadores de aquellos pacientes de alto riesgo de desarrollar rechazo crónico²⁸.

Posteriormente publicaron otro estudio en el que sugerían el valor de la evolución de los parámetros de Doppler tisular para detectar disfunción ventricular antes que otros métodos convencionales por ecocardiograma²⁹.

Un enfoque diferente fue el realizado por Giacomini et al., que relacionaron estos parámetros obtenidos por Doppler tisular (S_m , e' y a') y el MAPSE con la reserva de flujo coronaria, como indicadores no invasivos de ésta. Dado que se encuentra alterada en la enfermedad vascular del injerto, sugirieron que estas determinaciones ecocardiográficas podrían ser indicadores de alarma de desarrollo de EVi³⁰.

En pacientes pediátricos se han publicado también estudios sobre el seguimiento ecocardiográfico tras el trasplante. Buddhe realizó un análisis de la diástole en 50 niños trasplantados cardiacos, obteniendo que aquellos que había desarrollado rechazo crónico presentaban más frecuentemente alteraciones de la diástole, con valores mayores de la relación E/e' ³¹.

De todos modos, la evaluación de la diástole continúa siendo difícil, ya que en muchos trasplantados cardiacos se encuentra alterada, sin ser este indicador de disfunción del injerto. A medida que transcurre el tiempo desde la fecha del trasplante, la probabilidad de presentar alteración de la diástole es mayor³⁴, por lo que su interpretación en el rechazo crónico es controvertida, y se han de buscar otros indicadores de disfunción incipiente. En nuestro estudio, obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en el análisis de la deformación miocárdica mediante el *strain* longitudinal global, que se encontraba disminuido con mayor frecuencia en aquellos pacientes con enfermedad vascular del injerto. Se ha publicado poca literatura al respecto, algunos estudios con resultados contradictorios, pero la mayoría en concordancia con nuestros resultados:

Uno de los primeros estudios centrados en el análisis de la deformación miocárdica fue el de Zengin et al., que observaron que el *strain* longitudinal, circunferencial y radial y el *strain rate* eran comparables a los de los voluntarios sanos. No obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentaban rechazo crónico y los que no³².

Eleid et al. exploraron en 2010 la evolución temporal de la mecánica del ventrículo izquierdo, así como los posibles marcadores ecográficos de rechazo del injerto. Observaron que todos los trasplantados cardiacos tenían unos valores de *strain* inferiores a los de la población general, y que aquellos cuyos valores de *strain* no aumentaba > 1 DE tras tres meses del trasplante presentaban más incidencia de muerte y eventos cardiacos, así como de rechazo del injerto³³.

Posteriormente se han publicado estudios como el de Clemmensen et al., en el que se valoran las diferencias entre *strain* longitudinal global en función de la presencia o no de rechazo del injerto. En dicho estudio, obtienen que el SLG se relaciona con la presencia y el grado de enfermedad vascular del injerto, así como la FEVI y el patrón diastólico (excluyendo el patrón restrictivo, que aparecía de forma más frecuente en los pacientes trasplantados, pero sin correlación con la EVi)³⁴.

Esto se confirmó en varios estudios posteriores: Dandel et al siguieron a 58 trasplantados cardiacos con FEVI conservada, observando que aquellos con EVi documentada en los cateterismos mostraban valores significativamente menores de los parámetros de Doppler tisular en los segmentos cardiacos posteriores, así como valores inferiores de *strain longitudinal global* y de *strain rate*³⁵.

Stork et al. diseñaron un modelo predictivo en el que, en el análisis multivariante, la edad del donante y las alteraciones de la motilidad parietal evaluadas por ecocardiograma demostraron ser factores predictores independientes de enfermedad vascular del injerto³⁶

En cuanto al espesor de las paredes del ventrículo izquierdo, no es raro obtener valores compatibles con hipertrofia en pacientes trasplantados cardiacos, sin ser esto indicador de rechazo³⁴. No encontramos literatura que relacionase una mayor incidencia de hipertrofia ventricular izquierda en aquellos pacientes que sufrían rechazo crónico.

Aunque actualmente no existe ningún método validado de estratificación del riesgo de desarrollo de EVi, se han publicado varios modelos predictivos.

Mehra et al. publicaron un modelo de predicción del riesgo de desarrollo de hiperplasia intimal tras el trasplante cardiaco. Obtuvieron tres factores de riesgo independientes: la edad del donante (>35 años), la hipertrigliceridemia y los episodios de rechazo agudo durante el primer año, construyendo un modelo predictivo con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 90%³⁸.

Posteriormente, Kransdorf et al. elaboraron un estudio de cohortes con 14328 receptores, a los que siguieron durante 6,8 años. El resultado fue que el sexo masculino, el trasplante por cardiopatía isquémica, el IMC elevado, los valores aumentados de creatinina y de colesterol fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de EVi. No se evaluaron variables ecocardiográficas en este estudio³⁹.

En conclusión, la enfermedad vascular del injerto continúa siendo una de las primeras causas de fallo tardío del injerto tras el trasplante cardiaco. Su etiología es todavía desconocida, pero probablemente una combinación de factores inmunológicos y no inmunológicos. Su prevención y diagnóstico precoz, mediante monitorización de los factores de riesgo estrechamente ligados a su desarrollo tanto clínicos como ecocardiográficos es de vital importancia para prevenir su aparición.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Ubilla M, Mastrobuoni S, Martín Arnau A, Cordero A, Alegría E, Gavira J et al. Trasplante cardíaco. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2006;29.
2. Mangini S, Alves B, Silvestre O, Pires P, Pires L, Curiati M et al. Heart transplantation: review. *Einstein (São Paulo)*. 2015;13(2):310-318.
3. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey D, Colvin M et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2017;23(8):628-651.
4. Prada Delgado O, Crespo Leiro M. Manual de trasplante cardiaco para residentes. A Coruña: Hospital Universitario A Coruña; 2012.
5. Guías Clínicas Sociedad Chilena de Trasplante - Capítulo X - Trasplante Cardíaco - Sociedad Chilena de Trasplantes [Internet]. *Sociedaddetrasplante.cl*. 2019 [cited 12 August 2019]. Available from: <https://www.sociedaddetrasplante.cl/biblioteca/gui-as-cli-nicas-sociedad-chilena-de-trasplante/category/21-capitulo-x-trasplante-cardiaco.html>
6. Alonso-Pulpón L, Almenar L, Crespo M, Silva L, Segovia J, Manito N et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Trasplante cardíaco y de corazón-pulmones. *Revista Española de Cardiología*. 1999;52(10):821-839.
7. Careaga-Reyna G, Zetina-Tun H. Retrasplante cardiaco electivo. Primer caso en México. *Gaceta de México*. 2018;154(5).
8. Ewel C, Foegh M. Chronic Graft Rejection: Accelerated Transplant Arteriosclerosis. *Immunological Reviews*. 1993;134(1):21-31.
9. Schroeder J, Gao S, Alderman E, Hunt S, Johnstone I, Boothroyd D et al. A Preliminary Study of Diltiazem in the Prevention of Coronary Artery Disease in Heart-Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(3):164-170.
10. Dandel M, Hetzer R. The use of echocardiography post heart transplantation. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2016;14(10):1161-1175.
11. Mavrogeni S, Athanasopoulos G, Gouziouta A, Leontiadis E, Adamopoulos S, Kolovou G. Cardiac transplantation: towards a new noninvasive approach of cardiac allograft rejection. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2017;15(4):307-313.
12. Lu W, Zheng J, Pan X, Sun L. Diagnostic Performance of Echocardiography for the Detection of Acute Cardiac Allograft Rejection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2015;10(3):e0121228.

13. Stengel S. Doppler tissue imaging for assessing left ventricular diastolic dysfunction in heart transplant rejection. *Heart*. 2001;86(4):432-437.
14. Dandel M. Early detection of left ventricular dysfunction related to transplant coronary artery disease. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2003;22(12):1353-1364.
15. SEC - Servicio de Ecografía Cardíaca [Internet]. SEC. 2019 [cited 28 August 2019]. Available from: <http://www.sec.com.uy/articulos/imagenes-tipicas-de-mapas-polares-del-Strain-Longitudinal-Global-de-diferentes-patologias.html>
16. Hashimoto S, Kato T, Sumita Y, Tanaka N, Kitakaze M. Strain Rate Imaging Would Predict Sub-clinical Acute Rejection in Heart Transplant Recipients. *Journal of Cardiac Failure*. 2010;16(9):S156.
17. ECOSIAC Asociación de Ecocardiografía de la Sociedad Interamericana de Cardiología [Internet]. Asecho.org. 2019 [cited 28 August 2019]. Available from: https://www.asecho.org/wp-content/uploads/2013/05/Left-Ventricular-Diastolic-Function_Spanish.pdf
18. Lázaro I, Bonet L, López J, Lacuesta E, Martínez-Dolz L, Ramón-Llín J et al. Influence of Traditional Cardiovascular Risk Factors in the Recipient on the Development of Cardiac Allograft Vasculopathy After Heart Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2008;40(9):3056-3057.
19. Chamorro C, Almenar L, Martínez-Dolz L, Sánchez-Lacuesta E, Martín-Pastor J, Ten-Morro F et al. Do Cardiovascular Risk Factors Influence Cardiac Allograft Vasculopathy?. *Transplantation Proceedings*. 2006;38(8):2572-2574.
20. Nagji A, Hranjec T, Swenson B, Kern J, Bergin J, Jones D et al. Donor Age Is Associated With Chronic Allograft Vasculopathy After Adult Heart Transplantation: Implications for Donor Allocation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2010;90(1):168-175.
21. Kobashigawa J, Starling R, Mehra M, Kormos R, Bhat G, Barr M et al. Multicenter Retrospective Analysis of Cardiovascular Risk Factors Affecting Long-term Outcome of De Novo Cardiac Transplant Recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2006;25(9):1063-1069.
22. Doumouras B, Fan C, Mueller B, Dipchand A, Manlhiot C, Stehlik J et al. The effect of pre-heart transplant body mass index on posttransplant outcomes: An analysis of the ISHLT Registry Data. *Clinical Transplantation*. 2019;33(7).
23. Mehra M, Ventura H, Smart F, Collins T, Ramee S, Stapleton D. An intravascular ultrasound study of the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium entry blockers on the development of cardiac allograft vasculopathy. *The American Journal of Cardiology*. 1995;75(12):853-854.

24. Schroeder J, Gao S, Alderman E, Hunt S, Johnstone I, Boothroyd D et al. A Preliminary Study of Diltiazem in the Prevention of Coronary Artery Disease in Heart-Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(3):164-170.
25. Guddeti R, Matsuo Y, Matsuzawa Y, Aoki T, Lennon R, Lerman L et al. Ischemic Cardiomyopathy is Associated With Coronary Plaque Progression and Higher Event Rate in Patients After Cardiac Transplantation. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(4).
26. Guihaire J, Noly P, Martin A, Rojo M, Aymami M, Ingels A et al. Impact of donor comorbidities on heart transplant outcomes in the modern era. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2017;24(6):898-904.
27. Dandel M. Early detection of left ventricular dysfunction related to transplant coronary artery disease. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2003;22(12):1353-1364.
28. Dandel M, Hummel M, Müller J. Reliability of tissue doppler wall motion monitoring after heart transplantation for replacement of invasive routine screenings by optimally timed cardiac biopsies and catheterizations. *ACC Current Journal Review*. 2002;11(2):37-38.
29. Dandel M, Hummel M, Meyer R, Müller J, Kapell S, Ewert R et al. Left ventricular dysfunction during cardiac allograft rejection: early diagnosis, relationship to the histological severity grade, and therapeutic implications. *Transplantation Proceedings*. 2002;34(6):2169-2173.
30. Giacomini E, Gasperini S, Zacà V, Ballo P, Diciolla F, Bernazzali S et al. Relationship Between Coronary Microcirculatory Dysfunction and Left Ventricular Long-Axis Function in Heart Transplant Recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2007;26(12):1349-1350.
31. Buddhe S, Richmond M, Gilbreth J, Lai W. Longitudinal Strain by Speckle Tracking Echocardiography in Pediatric Heart Transplant Recipients. *Congenital Heart Disease*. 2015;10(4):362-370.
32. Zengin E, Westermann D, Radunski U, Ojeda F, Muellerleile K, Reichenspurner H et al. Cardiac mechanics in heart transplant recipients with and without transplant vasculopathy. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2015;31(4):795-803.
33. Eleid M, Caracciolo G, Cho E, Scott R, Steidley D, Wilansky S et al. Natural History of Left Ventricular Mechanics in Transplanted Hearts. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(10):989-1000.
34. Clemmensen T, Løgstrup B, Eiskjær H, Poulsen S. Evaluation of longitudinal myocardial deformation by 2-dimensional speckle-tracking echocardiography in heart transplant recipients: Relation to coronary allograft vasculopathy. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015;34(2):195-203.

35. Dandel M, Wellnhofer E, Lehmkuhl H, Knosalla C, Grauhan O, Hetzer R. Early detection of left ventricular wall motion alterations in heart allografts with coronary artery disease: Diagnostic value of tissue Doppler and two-dimensional (2D) strain echocardiography. *European Journal of Echocardiography*. 2006;7:S127-S128.
36. Stork S, Behr T, Birk M, Uberfuhr P, Klauss V, Spes C et al. Assessment of Cardiac Allograft Vasculopathy Late After Heart Transplantation: When Is Coronary Angiography Necessary?. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2006;25(9):1103-1108.
37. Wu H, Koliass T. Cardiac transplantation: pretransplant and posttransplant evaluation. In: Otto C, ed. by. *The practice of clinical echocardiography*. 4th ed. Philadelphia (PA): Saunders; 2019.
38. Mehra M, Ventura H, Chambers R, Collins T, Ramee S, Kates M et al. Predictive model to assess risk for cardiac allograft vasculopathy: An intravascular ultrasound study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(6):1537-1544.
39. Kransdorf E, Loghmanpour N, Kanwar M, Temkit M, Stehlik J. Prediction model for cardiac allograft vasculopathy: Comparison of three multivariable methods. *Clinical Transplantation*. 2017;31(4):12925.