

Enrique Vallejo Venegas*

Palabras clave: Trasplante cardiaco. Evaluación no-invasiva. Cardiología nuclear.

Key words: Cardiac transplant. Non-invasive evaluation. Nuclear cardiology.

El trasplante cardiaco es un tratamiento efectivo de la fase terminal en pacientes con insuficiencia cardiaca. El éxito de esta terapéutica se debe en gran medida a los avances de la inmunosupresión, incluyendo el uso de la ciclosporina.¹ Sin embargo, la sobrevida del paciente trasplantado se encuentra siempre bajo el riesgo del rechazo o bien de la vasculopatía coronaria. Por otro lado, el estudio del metabolismo y la reinervación en el corazón trasplantado han logrado captar la atención de los investigadores en los últimos años. Las diferentes técnicas de imagen con radionúclidos que permiten el estudio del sistema nervioso autónomo en el corazón y del metabolismo cardiaco son fundamentales para evaluar cuantitativamente estas variantes fisiológicas en el corazón trasplantado.

Enfermedad por rechazo

La biopsia endomiocárdica es el método de elección para el diagnóstico de la enfermedad por rechazo del corazón trasplantado (ERCT).² El examen histopatológico demuestra, dependiendo del grado de rechazo, infiltrado perivascular e intersticial así como evidencia de necrosis. Sin embargo, la biopsia endomiocárdica dista mucho de ser el estudio perfecto para la detección de ERCT. La inflamación ocasionada por el rechazo se presenta en "parches" rodeados de áreas completamente normales.³ Por este motivo las biopsias endomiocárdicas se encuentran inevitablemente sujetas al error de muestreo y por tanto expuestas a una baja sensibilidad.⁴

Otros métodos han sido propuestos para el diagnóstico de ERCT (*Tabla I*). La disminución en el voltaje del complejo QRS en el electrocardiograma

diagrama de superficie⁵ así como el incremento en la masa ventricular izquierda⁶ son manifestaciones de rechazo en fases avanzadas. La disfunción diastólica evaluada mediante ventriculografía radioisotópica en equilibrio (VRIE)⁷ o estudio Doppler⁸ sugieren la presencia de ERCT en fases tempranas, sin embargo, requiere del estudio histopatológico confirmatorio. Aunque la espectroscopia con resonancia magnética ha demostrado que la relación fosfoCreatinina/fosfato inorgánico se encuentra disminuida en fases tempranas de la ERCT⁹ e incluso 24 a 48 horas previas a la aparición de necrosis miocárdica en el estudio histopatológico, la disponibilidad del método es un factor limitante.

Los métodos de imagen con radioisótopos han sido utilizados en el diagnóstico de ERCT. Los estudios con pirofosfatos y con talio-201 carecen de una adecuada sensibilidad para el diagnóstico.¹⁰ Meneguetti correlacionó los hallazgos de las imágenes con Ga-67 y las biopsias endocárdicas en 7 pacientes trasplantados.¹¹ La sensibilidad del galio-67 fue de 83%, sin embargo la correlación con los resultados histopatológicos fue de sólo 52%.

Tomando en cuenta que la ERCT se encuentra mediada por infiltración linfocítica se ha investigado la utilidad de imágenes obtenidas con linfocitos marcados con In-111. Rubin estudió 7 pacientes 5 ± 2 meses después del trasplante cardiaco y demostró una buena correlación con los hallazgos histopatológicos en casos de ERCT.¹² Sin embargo, esta técnica es incapaz de diferenciar entre el rechazo y cualquier otro proceso inflamatorio (i.e. infecciones) en que se origine un infiltrado de linfocitos en el miocardio. Con el objetivo de mejorar la especificidad, se han utilizado anticuerpos monoclonales contra miosina marcados con In-111.

Servicio de Cardiología Nuclear. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH. Juan Badiano No. 1. 14080 México, D.F). Tel. 55732911, Ext. 1138-1238

* Médico adscrito

Aceptado: 9 de junio de 2000

Tabla 1.
Métodos diagnósticos no invasivos para la enfermedad por rechazo.

Método	Fenómeno detectado
Cambios en el ECG	Edema intramiocárdico
Ánalisis de Fourier en el ECG	Heterogeneidad de conducción
Ecocardiografía/Doppler	Función y masa ventricular
Ventriculografía radioisotópica	Función sistólica/diastólica
Estudios de perfusión miocárdica	Viabilidad celular
Tomografía con positrones	Cambios metabólicos
Resonancia magnética	Cambios metabólicos
Estudios con galio-67	Inflamación intramiocárdica
Anticuerpos antimiosina	Daño al miocito

Frist¹³ demostró una buena correlación con los hallazgos histopatológicos en 16 de 20 estudios utilizando esta técnica.

El índice de actividad con estos anticuerpos varía de acuerdo al tiempo postrasplante. Un mes después de la cirugía, la actividad cardiaca de estos anticuerpos se relaciona con la necrosis miocárdica ocasionada por el procedimiento quirúrgico.¹⁴ En ausencia de ERCT, la actividad de los anticuerpos se hace negativa en un periodo de 10 meses.¹⁵ Ballester demostró que las imágenes positivas en los primeros tres meses postrasplante se asociaron a complicaciones de rechazo en el 56% de los pacientes.⁴ Por otro lado, en ninguno de los pacientes trasplantados e imágenes negativas para la actividad de estos anticuerpos se presentaron complicaciones asociadas a ERCT. Un estudio normal, un año después de la cirugía, indica bajo riesgo de ERCT para el paciente. El mismo autor sugiere que este resultado evita la necesidad de realizar en forma rutinaria una biopsia endomiocárdica para descartar la ERCT y estratifica anualmente al paciente en bajo riesgo para rechazo.¹⁶

Puig et al,¹⁷ publicaron recientemente los resultados de la centelleografía cardiaca con anticuerpos antimiosina marcados con In-111 y su correlación con los estudios histopatológicos para la detección de ERCT y apoptosis¹⁸ en pacientes sometidos a trasplante cardiaco. Los autores demostraron apoptosis en el 47% de los pacientes con centelleografía positiva para anticuerpos antimiosina y sin evidencia histológica de ERCT. Estos resultados demuestran que la apoptosis cardiaca, en pacientes con captura anormal de anticuerpos antimiosina y sin rechazo inmunológico, es causa adicional de

daño al miocito y con un mecanismo diferente al ocasionado por la ERCT. De acuerdo a estudios previos,¹⁹ la apoptosis es origen de miocarditis, isquemia e insuficiencia cardiaca.

Finalmente, otras modalidades de la cardiología nuclear han sido evaluadas para el diagnóstico de la ERCT. Latre et al,⁷ demostraron que la evaluación de la función diastólica mediante ventriculografía radioisotópica en equilibrio se correlaciona favorablemente con las imágenes con anticuerpos antimiosina y con los resultados histopatológicos sugestivos de ERCT. Los autores concluyen que el seguimiento con esta metodología es confiable y evitan los procedimientos invasivos en el paciente trasplantado.

Con base en los estudios referidos, la biopsia endomiocárdica estaría indicada como estudio confirmatorio en el diagnóstico de ERCT y no como método de evaluación rutinaria en los pacientes sometidos a trasplante cardiaco. Es razonable considerar la elaboración de estudios multicéntricos que agrupen un mayor número de pacientes y en caso de que los resultados así lo sugieran, se debe proponer un seguimiento no invasivo que permita estratificar el riesgo de rechazo e identificar aquellos pacientes que realmente ameriten el estudio histopatológico.

Inervación del corazón trasplantado

El corazón trasplantado carece de la regulación autonómica en el periodo posquirúrgico inmediato. Sin embargo, con el paso del tiempo algunos pacientes logran una regulación adecuada de la respuesta cardiaca en el esfuerzo o bien presentan dolor sugestivo de angina, ambas condiciones sugieren reinervación.

La metaiodobenzilguanidina marcada con yodo-123 (MIBG) ha sido ampliamente utilizada en estudios experimentales y clínicos para evaluar el sistema nervioso autónomo del corazón. MIBG es un análogo de la noradrenalina y es capturada por las terminaciones simpáticas de manera similar a esta hormona pero sin ser metabolizada. Esta novedosa técnica de imagen en cardiología nuclear ha permitido evaluar las anomalías de la actividad simpática del corazón en pacientes con cardiopatía isquémica, miocardiopatías, insuficiencia cardiaca y algunos tipos de arritmias.

Estudios realizados con MIBG-123 en pacientes trasplantados han demostrado que la reinervación es un proceso lento que inicia después del primer año.^{20,21}

Guerner et al, demostraron denervación cardíaca en pacientes recientemente trasplantados (ausencia de captura de MIBG) con reinervación a los 12 meses postrasplante (captura de MIBG).¹⁵ En otro estudio con seguimiento hasta por doce años,¹⁶ se demostró que la reinervación del corazón trasplantado es un fenómeno incompleto que puede ser retrasado por la vasculopatía coronaria.

Otros estudios han evidenciado que la reinervación postrasplante es menor en pacientes portadores de miocardiopatía dilatada que en aquellos con diferentes causas de insuficiencia cardíaca.²² Aunque el tamaño de la muestra es pequeño, estos hallazgos sugieren que la fisiopatología de la enfermedad de base afecta la eventual reinervación del corazón transplantado.

Finalmente, gracias a esta metodología sabemos que el proceso de reinervación en pacientes trasplantados conserva el patrón de distribución nerviosa del corazón sano: alta densidad de terminaciones nerviosas en la base del corazón con disminución progresiva hacia el apex y mayor captación de MIBG en la región anteroseptal con menor captación en la región inferior.^{23,24}

En otras situaciones clínicas, como en la insuficiencia cardíaca o en la cardiopatía isquémica, las imágenes con captación reducida de MIBG identifican a un grupo de pacientes con alto riesgo para muerte súbita. Las consecuencias funcionales de estos cambios en el corazón trasplantado aun son desconocidas y se requiere de un mayor número de estudios para demostrar el valor pronóstico en este particular grupo de pacientes.

Metabolismo del corazón trasplantado

Bajo condiciones fisiológicas el corazón es un órgano aeróbico que utiliza el metabolismo de los ácidos grasos como principal sustrato energético. La tomografía con emisión de positrones (PET) es una técnica de imagen con radionúclidos que permite evaluar con gran confiabilidad el flujo coronario²⁵ y el metabolismo cardíaco. Drake-Holland et al,²⁶ fueron pioneros en los estudios metabólicos con PET y demostraron que la oxidación de los ácidos grasos se encuentra signifi-

ficativamente reducida en animales trasplantados; los autores sugirieron que los cambios son secundarios a la denervación autonómica del corazón trasplantado. Sin embargo, existen otros factores adicionales que pueden afectar el metabolismo, como por ejemplo: 1) el incremento de las catecolaminas circulantes,²⁷ 2) la hipertensión inducida por ciclosporina,²⁸ 3) la vasculopatía coronaria,²⁹ y 4) la ERCT.³⁰

En condiciones basales, la frecuencia cardíaca y la presión sistólica de los pacientes trasplantados se encuentran elevados con respecto a los controles sanos.³¹ De igual manera, en el corazón trasplantado sin evidencia de ERCT, se ha demostrado que la tasa del metabolismo regional de la glucosa es más alta. Este incremento en la utilización de glucosa es desproporcionadamente mayor que el incremento en los índices de trabajo del corazón.³² Si bien el estado de "hipercontractilidad cardíaca" en estos pacientes explica parcialmente los cambios metabólicos, el aumento en la densidad de los receptores adrenérgicos y la hipersensibilidad a la estimulación beta también contribuye al incremento en el metabolismo de la glucosa. Otras posibles causas de las diferencias metabólicas están relacionadas con la vasculopatía coronaria y la ERCT. Sin embargo, estos cambios metabólicos persisten con flujo coronario normal, demostrado por PET, y sin evidencia de ERCT en las biopsias endocárdicas.

Los estudios realizados hasta el momento demuestran que el corazón trasplantado tiene "preferencia metabólica" por la glucosa. Este "desacoplamiento metabólico-funcional" está relacionado con los niveles elevados de catecolaminas circulantes, que son independientes de las condiciones hemodinámicas del corazón, del flujo miocárdico y de la presencia de ERCT. Es válido suponer, en los pacientes trasplantados con reinervación cardíaca, que los niveles de catecolaminas plasmáticas disminuyan y entonces el metabolismo se hiciera más "fisiológico". Esta hipótesis representa una interesante línea de investigación que ocupa a un gran número de expertos en el área.

Vasculopatía coronaria

La detección oportuna de la vasculopatía coronaria es uno de los aspectos más importantes en el seguimiento de los pacientes con trasplante cardíaco.

Aunque la infección y el rechazo son las causas de mortalidad más comunes en el periodo posoperatorio inmediato,³³ la vasculopatía coronaria lo es a largo plazo.³⁴ Se ha demostrado que la angiografía coronaria tiene baja sensibilidad en la detección de la vasculopatía coronaria en el paciente trasplantado debido a las características particulares de la enfermedad.^{35,36}

Verhoeven et al,³⁷ investigaron el valor pronóstico de la perfusión miocárdica para predecir la sobrevida en pacientes sometidos a trasplante cardiaco. En el análisis univariado, la edad del donador, el tiempo de isquemia y las pruebas de histocompatibilidad alcanzaron un valor pronóstico. Sin embargo, en el análisis multivariado, se demostró que la perfusión miocárdica tiene el valor pronóstico más alto para evaluar a estos enfermos. La predicción de la sobrevida a 5 años, en el grupo de pacientes con perfusión normal al año de trasplante, fue de 97% y sólo del 26% para los pacientes con defectos de perfusión. El valor predictivo de la fracción de eyeción no fue significativo.

En otro estudio similar,³⁸ los autores demostraron una baja sensibilidad de la prueba de esfuerzo y un valor predictivo positivo de la gammagrafía cardiaca con talio-201 del 100% con un valor predictivo negativo del 88%. En el seguimiento de 13 ± 3 meses ningún paciente con perfusión normal presentó eventos cardíacos. La sensibilidad de la gammagrafía cardiaca en este estudio fue del 67%; sin

embargo 15 pacientes (30%) no alcanzaron el 85% de la frecuencia cardiaca máxima esperada.

Sobre la base de estos estudios, podemos concluir que los estudios de perfusión miocárdica con radionúclidos identifican a los pacientes de alto riesgo que requieren de una evaluación invasiva.

Conclusiones

El trasplante cardiaco es hoy en día una opción exitosa en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca terminal. La sobrevida a un año alcanza el 90%. Sin embargo la morbilidad y la mortalidad de estos enfermos se ve amenazada por el rechazo, la infección y la enfermedad vascular coronaria.

En la identificación del rechazo varios estudios han demostrado los beneficios de evaluar la respuesta inmune con anticuerpos antimiosina. En cuanto a los mecanismos de adaptación metabólica y neuronal del corazón trasplantado, los estudios con radionúclidos son fundamentales para el entendimiento y evaluación de estos procesos. Finalmente, en la identificación de los pacientes con enfermedad arterial coronaria, se ha demostrado la utilidad del método para identificar grupos de alto riesgo y establecer factores pronósticos. Es posible concluir que las aplicaciones de la cardiología nuclear en la evaluación del paciente sometido a trasplante cardiaco son costo-efectivas en el seguimiento de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. OYER PE, STINSON EB, JAMIESON SW, HUNT SA, BILLINGHAM M, SCOTT W, ET AL: *Cyclosporin-A in cardiac allografting: a preliminary experience*. Transplant Proc 1983; 15: 1247-52.
2. CAVES PK, STINSON EB, BILLINGHAM ME: *Diagnosis of human allograft rejection by serial cardiac biopsy*. J Thoraci Cardiovasc Surg 1973; 66: 461-6.
3. GOSWITZ JJ, BRAUNLIN E, KUBO SH, BOLMAN EM III, NAKHLEH RE: *Pathology of heart transplantation: study of autopsied and explanted allografts with emphasis on possible biopsy findings*. Clin Transplant 1992; 6: 450-7.
4. BALLESTER M, OBRADOR D, CARRIO I, MOYA C, AUGE JM, BORDES, ET AL: *Early postoperative reduction of monoclonal antimyosin antibody uptake is associated with absent rejection-related complications after heart transplantation*. Circulation 1992; 85: 61-8.
5. HABERL R, WEBER M, REICHENSPUMER H, KEMKES BM, OSTERHOLZER G, ANTHUBER M, ET AL: *Frequency analysis of the surface electrocardiogram for recognition of acute rejection after orthotopic cardiac transplantation in man*. Circulation 1987; 76: 101-8.
6. DUBROFF JM, CLARKE MB, WONG CYH: *Changes in left ventricular mass associated with the onset of acute rejection after cardiac transplantation*. J Heart Transplant 1984; 3: 105-7.
7. LATRE JM, ARIZON JM, JIMENEZ-HEFFEMAN A, ANGUITA M, GONZALEZ FM, RUBIO FL, ET AL: *Noninvasive radioisotopic diagnosis of acute heart rejection*. J Heart Lung Transplant 1992; 11: 453-6.
8. VALANTINE HA, FOWLER MB, HUNT SA, NAASZ C, HATLE LK, BILLINGHAM ME, ET AL: *Changes in Doppler echocardiographic indexes of left ventricular function as potential markers of acute cardiac rejection*. Circulation 1987; 76: 86-92.
9. CANBY RC, EVANOCKO WT, BARRET LV, KIRKLIN JK, McGRIGGINS DC, SAKAI TT, ET AL: *Monitoring the bioenergetics of cardiac allograft rejection using in vivo P-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy*. J Am Coll Cardiol 1987; 9: 1067-74.

10. YAMAMOTO S, BERGSLAND J, MICHALEK S: *Uptake of myocardial imaging agents by rejecting and nonrejecting cardiac transplants: A comparative clinical study of thallium-201, technetium 99m, and gallium 67*. J Nucl Med 1989; 30: 1464-9.
11. MENEGUETTI JC, CAMARGO EE, SOARES J JR: *Gallium-67 imaging in human heart transplantation: correlation with endomyocardial biopsy*. J Heart Transplant 1987; 6: 171-6.
12. RUBIN PJ, HATMAN JJ, BAKKE JE, BERGMANN SR: *Imaging of cardiac transplant rejection with indium-111-labeled lymphocytes*. Circulation 1995; 92(suppl 1): 1-577.
13. FRIST W, YASUDA T, SEGALL G, KHAW BA, STRAUSS HW, GOLD H, ET AL: *Noninvasive detection of human cardiac transplant rejection with indium-111 monoclonal antimyosin Fab*. Circulation 1987; 76(suppl V): V-81.
14. CARRIO I, BEMA L, BALLESTER M, ESTORCH M, OBRADOR D, CLADELLAS M, ET AL: *Indium-111 antimyosin scintigraphy to assess myocardial damage in patients with myocarditis and cardiac rejection*. J Nucl Med 1988; 29: 1893-900.
15. KHAW B-A, NARULA J: *Antibody imaging in the evaluation of cardiovascular diseases*. J Nucl Cardiol 1994; 1: 457-76.
16. BALLESTER M, OBRADOR D, CARRIO I, AUGE JM, MOYA C, PONS-LLADÓ G, ET AL: *Indium-111-monoclonal antimyosin antibody studies after the first year of heart transplantation: Identification of risk groups for developing rejection during long-term follow-up and clinical implications*. Circulation 1990; 82: 2100-8.
17. PUIG M, BALLESTER M, MATÍAS-GUIU X, BORDES R, CARRIÓN I, HOLODGIE FD, ET AL: *Burden of myocardial damage in cardiac allograft rejection: Scintigraphic evidence of myocardial injury and histologic evidence of myocyte necrosis and apoptosis*. J Nucl Cardiol 2000; 7: 132-9.
18. NARULA J, KHARBANDA S, KHAW BA: *Apoptosis and the heart*. Chest 1997; 112: 1358-62.
19. BLANKENBERG F, STRAUSS HW, NARULA J: *In vivo detection of apoptotic cell death: a necessary measurement for evaluating therapy for myocarditis, ischemia and failure*. J Nucl Cardiol 1999; 6: 531-9.
20. GUERTNER C, KRAUSE BJ, KLEPZIG H: *Sympathetic re-inervation after heart transplantation: dual-isotope neurotransmitter scintigraphy, norepinephrine content and histological examination*. Eur J Nucl Med 1995; 22: 443-452.
21. ESTORCH M, CAMPRECIO M, FLOTATS A, MARI C, BERNÀ L, CATAFAU AM, ET AL: *Sympathetic reinnervation of cardiac allograft evaluated by 123I-MIBG imaging*. J Nucl Med 1999; 40: 911-6.
22. DEMARCO T, DAE MW, YUEN-GREEN MS: *Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic assessment of the transplanted human heart: Evidence for late reinnervation*. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 927-931.
23. GILL JS, HUNTER GJ, GANE G, CAMM AJ: *Heterogeneity of the human myocardial sympathetic innervation: In vivo demonstration by iodine-123-labeled metaiodobenzylguanidine scintigraphy*. Am Heart J 1993; 126: 390-398.
24. SCHWAIGER M, HUTCHINS GD, KALIFF V: *Evidence for regional catecholamine uptake and storage sites in the transplanted human heart by positron emission tomography*. J Clin Invest 1991; 87: 1681-90.
25. KROVOKAPICH J, STEVENSON LW, KOBASHIGAWA J, HUANG SC, SCHELBERT HR: *Quantification of absolute myocardial perfusion at rest and during exercise with positron emission tomography after human cardiac transplantation*. Circulation 1991; 18: 512-7.
26. DRAKE-HOLLAND AJ, CUMMINS P, ENGLISH TA, WALLWORK J, BIRCH PJ: *Metabolic changes in the autotransplanted bovine heart*. Transplantation 1984; 38: 454-9.
27. LEENEN FHH, DAVIES RA, FOURNEY A: *Role of cardiac b_2 -receptors in cardiac responses to exercise in cardiac transplant patients*. Circulation 1995; 91: 685-90.
28. BENNETT WM, PORTER GA: *Cyclosporine associated hypertension*. Am J Med 1988; 85: 131-3.
29. GAO SZ, ALDERMAN EL, SCHROEDER ES, SILVERMAN JF, HUNT SA: *Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary angiographic findings*. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 586-95.
30. HOFF SJ, STEWART JR, FRIST WH: *Noninvasive detection of heart transplant rejection with positron emission scintigraphy*. Ann Thorac Surg 1992; 53: 572-7.
31. BANNER NR, LLOYD MH, HAMILTON RD, INNES JA, GUZ A, YACOUB M: *Cardiopulmonary response to dynamic exercise after heart and combined heart-lung transplantation*. Br Heart J 1989; 61: 215-23.
32. RECHAVIA E, DE SILVA R, KUSHWAHA SS, RHODES CG, ARAUJO L, JONES T, MASERI A, ET AL: *Enhanced myocardial ^{18}F -2-deoxyglucose uptake after orthotopic heart transplantation assessed by positron emission tomography*. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 533-8.
33. GAO S, SCHROEDER J, ALDERMAN E, HUNT S, STINSON E: *Clinical and laboratory correlates on accelerated coronary artery disease in the cardiac transplant patient*. Circulation 1987; 76 Suppl V: V56-V61.
34. GAO S, SCHROEDER J, HUNT S, STINSON E: *Retransplantation for severe vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings*. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 334-40.
35. HOSENPUJD JD, SHIPLEY GD, WAGNER CR: *Cardiac allograft vasculopathy: current concepts, recent developments, and future directions*. J Heart Lung Transplant 1992; 11: 9-23.
36. O'NEILL BJ, PFLUGFELDER PW, SINGH NH, MENKIS AH, MCKENZIE FN, KOSTUK WJ: *Frequency of angiographic detection and quantitative assessment of coronary arterial disease one and three years after cardiac transplantation*. Am J Cardiol 1989; 63: 1221-6.
37. VERHOEVEN P, FORRESTER AL, RAMAHI T, FRANCO K, MENDES DE LEÓN C, AMATRUDA J, ET AL: *Prognostic value of noninvasive testing one year after orthotopic cardiac transplantation*. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 183-9.
38. CILIBERTO GR, MANGIACACCI M, BANFI F, MASSA D, DANZI G, CATALDO G, ET AL: *Coronary artery disease after heart transplantation: non-invasive evaluation with exercise thallium scintigraphy*. Eur Heart J 1993; 14: 226-9.