



Universidad de Oviedo

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**Utilidad de la ecocardiografía de estrés con dipiridamol  
en el diagnóstico de enfermedad vascular del injerto en  
pacientes trasplantados cardiacos**

Irene Álvarez Pichel





Universidad de Oviedo

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**Utilidad de la ecocardiografía de estrés con dipiridamol  
en el diagnóstico de enfermedad vascular del injerto en  
pacientes trasplantados cardiacos**

Irene Álvarez Pichel







## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: UTILIDAD DE LA ECOCARDIOGRAFÍA DE ESTRÉS CON DIPYRIDAMOL EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD VASCULAR DEL INJERTO EN PACIENTES TRASPLANTADOS CARDIACOS	Inglés: UTILITY OF DIPYRIDAMOLE STRESS ECHOCARDIOGRAPHY FOR THE DIAGNOSIS OF CARDIAC ALLOGRAFT VASCULOPATHY IN HEART TRANSPLANT PATIENTS

2.- Autor	
Nombre: IRENE ÁLVAREZ PICHEL	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: CIENCIAS DE LA SALUD	
Órgano responsable: CENTRO INTERNACIONAL DE POSTGRADO	

### RESUMEN (en español)

<p><b>INTRODUCCIÓN:</b></p> <p>La enfermedad vascular del injerto (EVI) es el principal factor limitante de la supervivencia a largo plazo tras del trasplante cardíaco. La detección temprana de EVI es crucial porque permite la implementación de estrategias terapéuticas antes de la insuficiencia cardíaca terminal.</p> <p>La coronariografía se usa de manera rutinaria para evaluar el desarrollo de la EVI. Este procedimiento es invasivo y conlleva un mayor riesgo de morbilidad en los trasplantados cardíacos trasplantes, cuya función renal se encuentra con frecuencia alterada.</p> <p>La evaluación conjunta de la contractilidad del ventrículo izquierdo y la reserva de flujo coronario (RFC) en la arteria descendente anterior (DA) durante la ecocardiografía de estrés con dipiridamol (DiSE) ha sido propuesta por la Asociación Europea de Ecocardiografía como un método viable y preciso para el diagnóstico de la enfermedad. coronaria. La reserva contráctil del ventrículo izquierdo (RCVI) es un método útil para evaluar la contractilidad del ventrículo izquierdo durante el estrés y aporta información pronóstica.</p> <p>La hipótesis del nuestro estudio es que una evaluación multimodal con DiSE, con medida de RFC y RCVI permite la identificación de EVI y proporciona información pronóstica en pacientes trasplantados cardíacos. El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad de la DiSE con medida de RFC y RCVI en la detección de EVI y su capacidad para predecir eventos cardíacos mayores en el seguimiento.</p> <p><b>MATERIAL Y MÉTODOS:</b></p> <p>La población incluyó a 74 pacientes trasplantados cardíacos que fueron sometidos a coronariografía de rutina dentro del protocolo de seguimiento de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada de nuestro hospital entre noviembre de 2011 y noviembre de 2013. Se definió la EVI siguiendo la nomenclatura recomendada por la <i>International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)</i>.</p> <p>La DiSE se realizó utilizando el protocolo de alta dosis, en un plazo máximo de 12 semanas respecto a la coronariografía. La RFC se evaluó mediante imágenes intermitentes tanto del movimiento de la pared del ventrículo izquierdo como del flujo en la DA. Se consideró anormal un valor de CFR &lt;2.0. La RCVI se definió como la relación estrés/ reposo de la elastancia, calculada como la relación entre la presión sistólica y el índice de volumen telesistólico del ventrículo izquierdo indexado por superficie corporal. Se consideró anormal un valor de RCVI &lt;1.5.</p> <p><b>RESULTADOS:</b></p> <p>La muestra final del estudio la formaron 74 pacientes (70.3% varones; 59,2±11.14 años). El tiempo transcurrido desde el trasplante cardíaco fue de 5,25±3,60 años.</p> <p>La coronariografía mostró EVI no significativa (CAV 0) en 51(68.9%) pacientes, EVI leve (CAV 1) en 12 (16.2%) pacientes y EVI moderada-severa (CAV 2 y CAV 3) en 11 pacientes (14.8%). La duración media de la prueba fue de 44±6 minutos y no hubo ningún efecto adverso mayor. La DiSE resultó negativa para isquemia por criterios de contractilidad en todos los casos. El valor medio de RFC fue de 2.03±0.60. 34 pacientes presentaron RFC normal y 40 RFC</p>
---



anormal. El valor medio de RCVI fue de  $1.63 \pm 2.56$ . 31 pacientes presentaron RCVI normal y 43 RCVI anormal.

La evaluación combinada de la contractilidad del ventrículo izquierdo, RFC y la RCVI mostró una sensibilidad del 100%, una especificidad del 25.57%, un valor predictivo positivo del 19.64% y un valor predictivo negativo del 100% para la detección de EVI significativa. Ninguno de los 18 pacientes con una DiSE normal mostró un EVI significativa por coronariografía.

Durante un tiempo de seguimiento promedio de  $68.20 \pm 20.20$  meses, 32 (43.5%) pacientes desarrollaron eventos cardíacos mayores. Mediante el análisis de las características operativas del receptor (ROC), el valor de RFC de 1.53 y el valor de RCVI de 0.97 tuvieron la mayor precisión en la predicción de eventos cardíacos mayores.

#### DISCUSIÓN:

Una DiSE con evaluación de RFC y RCVI negativa es altamente predictiva de la ausencia de EVI significativa. El resultado anormal de la RFC no se correlaciona con la presencia de EVI significativa por coronariografía, y este dato es concordante con el hecho conocido de que existe un grupo pequeño pero significativo de pacientes que manifiestan inicialmente EVI de pequeño vaso con angiografía normal; siendo ésta probablemente la causa de los falsos negativos en los casos en los que se utiliza la coronariografía como el *gold standard* en la detección de EVI.

La DiSE multimodal podría complementar al ecocardiograma transtorácico en el protocolo de seguimiento de Trasplante Cardíaco y podría ser útil en pacientes seleccionados para ajustar el tiempo y las indicaciones de la coronariografía.

### RESUMEN (en inglés)

#### INTRODUCTION:

Cardiac allograft vasculopathy (CAV) is the main factor limiting long-term survival after cardiac transplantation. Early detection of CAV is critical because it allows the implementation of therapeutic strategies before end-stage heart failure.

Coronary angiography is routinely used to monitor the development of CAV. This procedure is invasive and carries an increased risk of morbidity in transplant recipients, whose kidney function is frequently altered.

The combined evaluation of wall motion and coronary flow reserve (CFR) of the left anterior descending artery (LAD) during dipyridamole stress echocardiography (DiSE) has been proposed by the European Association of Echocardiography as a feasible and accurate method for the diagnosis of coronary artery disease. Left ventricular contractile reserve (LVCR) is a useful method to assess left ventricular contractility during stress providing prognostic information.

The hypothesis of the study is that a multimodal evaluation using DiSE, with measurement of CFR and LVCR allows the identification of CAV and provides prognostic information in heart transplant patients. The aim of this study is to evaluate the utility of DiSE with measurement of RFC and LVCR in the detection of CAV and its ability to predict major cardiac events in the follow-up.

#### MATERIALS AND METHODS:

The population included 74 heart transplant patients who underwent routine coronary angiography within the monitoring protocol of the Advanced Heart Failure Unit of our hospital between November 2011 and November 2013. CAV was defined following the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) recommended nomenclature.

High-dose DiSE was performed within a maximum of 12 weeks of coronary angiography. CFR was assessed during the stress echo examination by intermittently imaging of both wall motion and LAD flow. A CFR value  $< 2.0$  was considered abnormal. LVCR was defined as the stress/rest ratio of force, calculated as the ratio between systolic pressure and left ventricular end-systolic volume index. A LVCR value  $< 1.5$  was considered abnormal.

#### RESULTS:

74 patients (men 70.3%; age  $59.2 \pm 11.14$  years) formed the final study sample. Time since heart transplant was  $5.25 \pm 3.60$  years.

Coronary angiography revealed normal coronary arteries (CAV 0) in 51 (68.9%) patients, mild CAV (CAV 1) in 12 (16.2%) patients and significant CAV (CAV 2 or CAV 3) in 11 (14.8%) patients.



The mean duration of DiSE was  $44 \pm 6$  minutes, and no major advents occurred during the procedure. During DiSE performance, no test was positive for myocardial ischemia. Mean CFR value was  $2.03 \pm 0.60$ . 34 patients exhibited normal and 40 abnormal CFR. Mean LVCR value was  $1.63 \pm 2.56$ . 31 patients exhibited normal and 43 abnormal LVCR.

The combined evaluation of wall motion analysis, CFR evaluation and LCVR evaluation resulted in a sensitivity of 100%, a specificity of 25.57%, a positive predictive value (PPV) of 19.64 % and a negative predictive value (NPV) of 100% for detecting significant CAV. None of the 18 patients with a tiple DiSE result normal exhibited significant CAV.

During a mean follow-up time of  $68.20 \pm 20.20$  months, 32 (43.5%) patients developed major cardiac events. Using receiver operating characteristics (ROC) analysis, the CFR value of 1.53 and the LCRV value of 0.97 had the highest accuracy in predicting major cardiac events.

#### DISCUSSION:

A negative DiSE for wall motion, a normal CFR and a normal LVCR are highly predictive of the absence of significant CAV. Abnormal result of CFR does not correlate with the presence of significant CAV according to ISHLT definition, and this is according with the known fact that there is a small but significant group of patients who manifest primarily small vessel CAV with normal angiography which is likely the cause for the false negative cases using angiography as the gold standard in the detection of CAV.

Multimodal DiSE could be useful in addition to transthoracic echocardiography in Heart transplant follow up protocol and could be helpful in selected patients to adjust the time and indications of coronary angiography.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO  
EN CIENCIAS DE LA SALUD**





*A mis padres, por los valores que me han transmitido con su ejemplo, por su cariño, por su abnegación, por su sacrificio. Por todo lo que me han enseñado, por el verdadero amor incondicional; por sus sonrisas, sus caricias y sus ánimos sinceros cuando el desaliento quería aflorar. Lo que soy y los objetivos que he alcanzado en mi vida ha sido gracias a ellos.*

*A mi hermano Pablo, por estar siempre a mi lado, por ser mi referente, por cuidarme, ayudarme a crecer y protegerme. Aunque yo no sea capaz de transmitir lo que siento, él ya lo sabe.*

*A mi marido Alberto, por la ayuda firme para recorrer todos los caminos, por escarpados que sean, tendiéndome su mano como apoyo constante. Por su amor para conmigo.*

*A Gonzalo, por el tiempo que esta tesis te ha robado y que, desde hoy, te debo.*

*Esta tesis es para ti.*



Estas líneas materializan mi deseo de expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que, de una u otra manera, me han impulsado, apoyado y ayudado a elaborar este empeño. Sin su colaboración, sin su asistencia y sin su aliento, esta Tesis Doctoral no habría sido posible.

En particular, quiero expresar mi reconocimiento y poner en valor a:

La Dra. María Martín Fernández, directora de esta tesis, por su estímulo incansable y perseverante para que este trabajo fuera llevado a buen término. Por su empatía y su perspicaz comprensión de las condiciones que rodean la redacción de un trabajo de este tenor.

La Dra. Oliva Concepción Fernández Cimadevilla, co-directora de esta tesis, por ser la sinapsis desencadenante de este proyecto, por su generosa ayuda, por su incondicional apoyo y su profundo rigor científico.

Tania Iglesia Cabo, por su disponibilidad incondicional, su paciencia y tolerancia y su vital colaboración en el análisis estadístico.

El Dr. José María de la Hera, el Dr. José Manuel García Ruíz, el Dr. Emilio Pasanisi y la Dra. Rosa Sicari por su indispensable colaboración cuando este proyecto era aún incipiente.

Todos los miembros de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada del HUCA por todo cuanto he aprendido de ellos, tanto personal como profesionalmente, y por su inestimable cooperación en este trabajo.

Los propios pacientes trasplantados cardíacos, por su ejemplo, pundonor y generosidad, sin las cuales no habría sido posible esta Tesis.

Mis compañeros del Hospital Vital Álvarez Buylla, por su comprensión, su cariño y su ayuda incondicional, que fueron pilares básicos para finalizar esta Tesis Doctoral.



# ÍNDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS .....	1
ÍNDICE DE TABLAS.....	3
ÍNDICE DE FIGURAS.....	5
INTRODUCCIÓN .....	7
1.    Generalidades .....	9
2.    Epidemiología de la enfermedad vascular del injerto.....	12
3.    Histología de la enfermedad vascular del injerto .....	13
4.    Fisiopatología de la enfermedad vascular del injerto .....	16
4.1.    Mecanismos inmunológicos implicados en el desarrollo de la enfermedad vascular del injerto .....	16
4.1.1.    Papel de la inmunidad celular en el desarrollo de la enfermedad vascular del injerto.....	17
4.1.2.    Papel del rechazo celular agudo en el desarrollo de la enfermedad vascular del injerto.....	17
4.1.3.    Papel de la inmunidad mediada por anticuerpos en el desarrollo de la enfermedad vascular del injerto .....	18
4.2.    Mecanismos no inmunológicos implicados en el desarrollo de la enfermedad vascular del injerto .....	19
4.2.1.    Infección por Citomegalovirus .....	19
4.2.2.    Factores clásicos de riesgo cardiovascular .....	20
4.2.3.    Otros factores no inmunológicos.....	22

4.3. Papel de la disfunción endotelial en el desarrollo de la enfermedad vascular del injerto.....	23
5. Manifestaciones clínicas de la enfermedad vascular del injerto.....	27
6. Diagnóstico de la enfermedad vascular del injerto.....	28
6.1. Diagnóstico invasivo.....	28
6.1.1. Coronariografía.....	28
6.1.2. Ecografía intracoronaria (intravascular ultrasound-IVUS).....	31
6.1.3. Tomografía de coherencia óptica (OCT).....	33
6.2. Diagnóstico no invasivo.....	35
6.2.1. Ecocardiografía transtorácica.....	35
6.2.2. Estudios de perfusión miocárdica isotópicos.....	36
6.2.3. Ecocardiografía de estrés.....	39
6.2.3.1. Ecocardiografía de estrés con dobutamina.....	39
6.2.3.2. Ecocardiografía de estrés con dipiridamol.....	42
6.2.4. Angiografía coronaria por tomografía computarizada.....	47
6.2.5. Resonancia magnética cardíaca.....	49
6.2.6. Biomarcadores.....	50
7. Prevención de la enfermedad vascular del injerto.....	51
7.1. Fármacos inmunosupresores.....	51
7.2. Estatinas.....	53
7.3. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina.....	53
7.4. Antagonistas de los canales del calcio.....	54
7.5. Aspirina.....	54

7.6. Vitaminas antioxidantes .....	54
7.7. Profilaxis de la infección por citomegalovirus.....	55
8. Tratamiento de la enfermedad vascular del injerto.....	55
8.1. Intervencionismo coronario percutáneo .....	55
8.2. Cirugía de revascularización miocárdica .....	56
8.3. Retrasplante cardiaco .....	56
JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DEL ESTUDIO .....	59
OBJETIVOS .....	63
MATERIAL Y MÉTODOS .....	67
1. Diseño del estudio.....	69
2. Población del estudio.....	69
2.1. Criterios de inclusión.....	69
2.2. Criterios de exclusión.....	69
3. Variables a estudio .....	71
4. Coronariografía.....	74
5. Ecocardiografía de estrés con dipiridamol .....	75
6. Seguimiento clínico .....	80
7. Análisis estadísticos.....	81
RESULTADOS .....	83
1. Análisis descriptivo general.....	85
2. Coronariografía.....	91
2.1. Características poblacionales en función de la presencia de EVI.....	93
3. Ecocardiografía de estrés con dipiridamol .....	96
3.1. Reserva de flujo coronario .....	99



3.2.	Reserva contráctil del ventrículo izquierdo.....	102
3.3.	Variabilidad interobservador .....	103
4.	Capacidad diagnóstica de la ecocardiografía de estrés con dipiridamol .....	103
4.1.	Capacidad diagnóstica de la DiSE para cualquier grado angiográfico de EVI.....	103
4.2.	Capacidad diagnóstica de la DiSE para EVI significativa por coronariografía .....	106
4.3.	Correlación entre DiSE y coronariografía:.....	108
5.	Seguimiento clínico .....	110
5.1.	EVI en el seguimiento .....	111
6.	Mortalidad.....	113
6.1.	Mortalidad cardiovascular .....	117
7.	Capacidad pronóstica de la ecocardiografía de estrés dipiridamol.....	121
7.1.	Capacidad pronóstica de la reserva de flujo coronario.....	121
7.2.	Capacidad pronóstica de la reserva contráctil del ventrículo izquierdo.....	124
	DISCUSIÓN .....	127
	CONCLUSIONES .....	145
	BIBLIOGRAFÍA.....	149

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

<b>ACTC</b>	Angiografía coronaria por tomografía computarizada
<b>ACV</b>	Accidente cerebrovascular
<b>AIT</b>	Accidente isquémico transitorio
<b>AMR</b>	Rechazo mediado por anticuerpos
<b>ARA-II</b>	Antagonista del receptor de angiotensina II
<b>Bi</b>	Arteria bisectriz
<b>BNP</b>	Péptido natriurético cerebral
<b>CAV</b>	Cardiac allograft vasculopathy-enfermedad vascular del injerto
<b>CD</b>	Arteria coronaria derecha
<b>CMR</b>	Resonancia magnética cardíaca
<b>CMV</b>	Citomegalovirus
<b>CX</b>	Arteria circunfleja
<b>DA</b>	Arteria descendente anterior
<b>DiSE</b>	Ecocardiografía de estrés con dipiridamol
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DP</b>	Arteria descendente posterior
<b>DSE</b>	Ecocardiografía de estrés con dobutamina
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>ETT</b>	Ecocardiografía transtorácica
<b>FC</b>	Frecuencia cardíaca
<b>FG</b>	Filtrado glomerular
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>HUCA</b>	Hospital Universitario Central de Asturias
<b>ICAM</b>	Molécula de adhesión intercelular
<b>ICP</b>	Intervencionismo coronario percutáneo
<b>IECA</b>	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal

<b>IMP</b>	índice de motilidad parietal
<b>IVUS</b>	Intravascular ultrasound-ecografía intracoronaria
<b>IVU-VH</b>	Histología virtual
<b>LDL</b>	Lipoproteínas de baja densidad
<b>LGS</b>	Deformación miocárdica global longitudinal
<b>MBG</b>	Blush miocárdico
<b>MMF</b>	Micofenolato mofetilo
<b>mTOR</b>	Mammalian target of rapamycin-diana de rapamicina en células de mamífero
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OCT</b>	Tomografía de coherencia óptica
<b>PA</b>	Presión arterial
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>PET</b>	Tomografía por emisión de positrones
<b>PGI2</b>	Prostaciclina
<b>SPECT</b>	Tomografía computarizada por emisión de fotones simples
<b>RCVI</b>	Reserva contráctil del ventrículo izquierdo
<b>RFC</b>	Reserva de flujo coronario
<b>RTG</b>	Realce tardío con gadolinio
<b>RTMCE</b>	Ecocardiografía de contraste miocárdico en tiempo real
<b>TCI</b>	Tronco coronario izquierdo
<b>TCMD</b>	Tomografía computarizada multidetector
<b>VCAM</b>	Molécula de adhesión vascular
<b>VI</b>	Ventrículo izquierdo
<b>VPN</b>	Valor predictivo negativo
<b>VPP</b>	Valor predictivo positivo
<b>VTSVI</b>	Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo
<b>vWF</b>	Factor de von Willebrand

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad vascular del injerto. ....	30
Tabla 2. Capacidad diagnóstica de la SPECT en la enfermedad vascular del injerto. ....	37
Tabla 3. Capacidad diagnóstica de la ecocardiografía de estrés con dobutamina en la EVI. ....	40
Tabla 4. Clasificación del grado funcional de la NYHA. ....	74
Tabla 5. Características clínicas de la población. ....	85
Tabla 6. Variables antropométricas. ....	86
Tabla 7. Parámetros bioquímicos. ....	87
Tabla 8. Datos relativos al trasplante. ....	88
Tabla 9. Clasificación del grado funcional según la NYHA. ....	89
Tabla 10. Tratamiento farmacológico. ....	90
Tabla 11. Descripción angiográfica de las lesiones coronarias. ....	92
Tabla 12. Factores de riesgo cardiovascular en función de la presencia de EVI. ....	93
Tabla 13. Variables relacionadas con el trasplante en función de la presencia de EVI. ....	94
Tabla 14. Tratamiento farmacológico en función de la presencia de EVI. ....	95
Tabla 15. Efectos adversos durante la DiSE. ....	96
Tabla 16. Valores de presión arterial y frecuencia cardíaca durante la DiSE. ....	97
Tabla 17. Principales parámetros ecocardiográficos recogidos en el estudio. ....	98
Tabla 18. Valores de RFC obtenidos durante la DiSE. ....	99
Tabla 19. Distribución de factores de riesgo cardiovascular y otras variables clínicas en función de los valores de RFC. ....	100
Tabla 20. Distribución del tratamiento farmacológico en función de los valores de RFC. ....	101
Tabla 21. Parámetros ecocardiográficos en función de los valores de RFC. ....	102
Tabla 22. Valores de RCVI obtenidos durante la DiSE. ....	102

Tabla 23. Rendimiento diagnóstico de la DiSE por criterio de motilidad para cualquier grado angiográfico de EVI. ....	103
Tabla 24. Rendimiento diagnóstico de la DiSE por doble criterio para cualquier grado angiográfico de EVI. ....	104
Tabla 25. Rendimiento diagnóstico de la DiSE por triple criterio para cualquier grado angiográfico de EVI. ....	105
Tabla 26. Rendimiento diagnóstico de la DiSE por criterio de motilidad para EVI significativa .....	106
Tabla 27. Rendimiento diagnóstico de la DiSE por doble criterio para EVI significativa. ....	107
Tabla 28. Rendimiento diagnóstico de la DiSE por triple criterio para EVI significativa. ....	108
Tabla 29. Eventos registrados en el seguimiento. ....	110
Tabla 30. Análisis univariante y multivariante de los factores asociados a EVI en el seguimiento .....	112
Tabla 31. Causas de mortalidad.....	114
Tabla 32. Análisis univariante y multivariante de los factores asociados a mortalidad. ....	115
Tabla 33. Análisis univariante y multivariante de los factores asociados a mortalidad cardiovascular.....	119

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Supervivencia media por períodos en pacientes adultos receptores de trasplante cardíaco. Datos del Registro de la International Society for Heart and Lung Transplantation....	10
Figura 2. Comparación de las curvas de supervivencia entre los periodos 2008-2017 y 1984-2007 del Registro Español de Trasplante Cardíaco.....	11
Figura 3. Incidencia relativa de las causas de muerte por periodo de seguimiento tras el trasplante cardíaco. Datos del Registro de la International Society for Heart and Lung Transplantation.....	12
Figura 4. Corte transversal de una arteria coronaria con EVI .....	13
Figura 5. Representación esquemática de las diferencias anatómicas entre aterosclerosis coronaria no relacionada con el trasplante y enfermedad vascular del injerto. ....	15
Figura 6. Representación esquemática de las diferencias entre un endotelio sano y un endotelio disfuncionante. ....	24
Figura 7. Esquema de los mecanismos implicados en el desarrollo EVI. ....	26
Figura 8. Representación esquemática de los cuatro tipos de afectación angiográfica en la EVI del paciente trasplantado de corazón.....	29
Figura 9. Imagen típica de IVUS. ....	32
Figura 10. Imagen de OCT de un paciente con hiperplasia intimal significativa. ....	34
Figura 11. Protocolo de seguimiento de los pacientes trasplantados cardiacos en nuestro centro .....	70
Figura 12. Protocolo de alta dosis de dipiridamol.....	76
Figura 13. Evaluación de RFC. ....	78
Figura 14. Etiología de la cardiopatía de base que motivó el trasplante cardiaco .....	88
Figura 15. Diagnóstico de EVI por coronariografía.....	91

Figura 16. Correlación entre la DiSE según doble criterio y la coronariografía.....	108
Figura 17. Correlación entre la DiSE según triple criterio y la coronariografía. ....	109
Figura 18. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global. ....	113
Figura 19. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global según la presencia de tratamiento con diuréticos de asa. ....	116
Figura 20. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia de causa cardiovascular .....	117
Figura 21. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia cardiovascular según la presencia de tratamiento con diuréticos de asa. ....	120
Figura 22. Curva ROC-AUC de la RFC para variable combinada. ....	122
Figura 23. Curva ROC-AUC de la RFC para EVI en el seguimiento.....	123
Figura 24. Curva ROC-AUC de la RCVI para variable combinada .....	124
Figura 25. Curva ROC-AUC de la RCVI para EVI en el seguimiento.....	125

# INTRODUCCIÓN





## 1. Generalidades:

Desde que en diciembre de 1967 Christiaan Barnard realizase el primer trasplante de corazón humano con éxito en Sudáfrica, esta terapia se ha consolidado como el tratamiento de elección, en ausencia de contraindicaciones, para aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada, a pesar de un tratamiento médico óptimo y con dispositivos.

A partir de entonces, el ámbito del trasplante cardiaco ha crecido exponencialmente, con un aumento sostenido en el número de trasplantes realizados en todo el mundo anualmente, acompañado de un incremento de la supervivencia post-trasplante y otros resultados favorables. (1–3).

Según las cifras aportadas por el último registro de la *International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*, desde 1982 hasta el 30 de junio de 2017 se han realizado 141.268 procedimientos en receptores de todas las edades, incluyendo 126.204 trasplantes en pacientes adultos (2). En España, desde mayo de 1984 hasta diciembre del 2017, se han llevado a cabo 8.137 trasplantes en receptores de 16 o más años de edad (3).

A lo largo de los años, la supervivencia de los pacientes trasplantados de corazón ha ido mejorando de manera significativa, consolidando el trasplante como la mejor opción de tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Esta mejora en la supervivencia, se ha centrado en una adecuada selección de los candidatos, en avances de la técnica quirúrgica y sobre todo en el tratamiento médico de los pacientes trasplantados de corazón; fundamentalmente, en el primer año post-intervención y especialmente dirigido a prevenir y tratar las infecciones y controlar la respuesta inmunológica contra el injerto (1,4). Así, la incidencia actual de rechazo agudo significativo, definido como aquel con necesidad de tratamiento, es del 12.7 % en el primer año según los datos del último registro de la ISHLT (2),

lo que representa un descenso significativo respecto al 23 % publicado hace 10 años (5). La baja incidencia de rechazo, junto con un mayor control de las infecciones, permite que en la actualidad la supervivencia al año del trasplante cardíaco sea del 85%, tal y como se muestra en la figura 1.

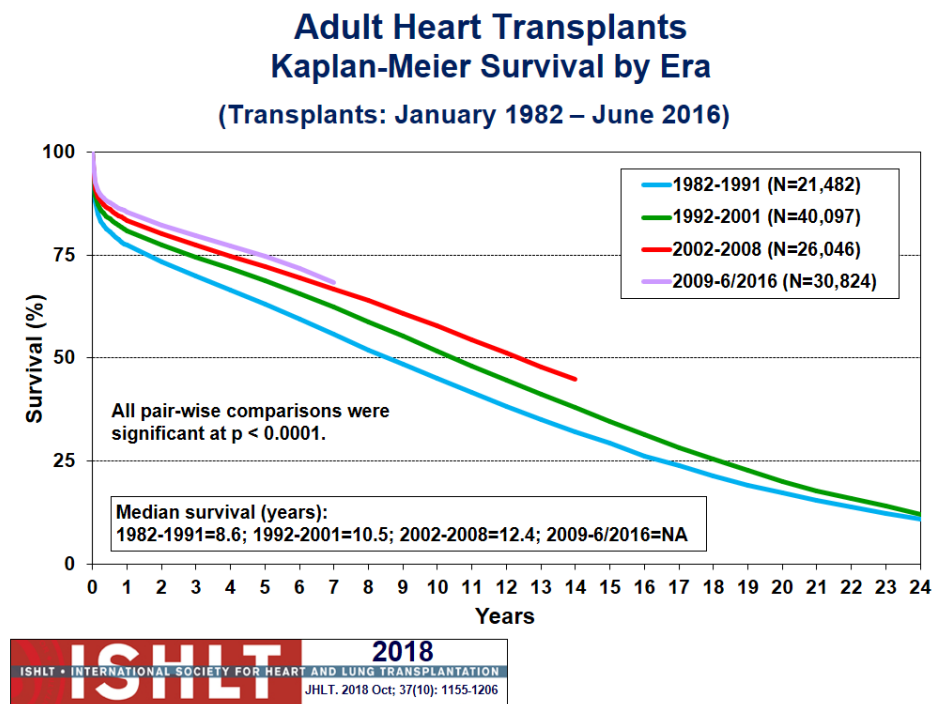


Figura 1. Supervivencia media por períodos en pacientes adultos receptores de Trasplante cardíaco. Datos del Registro de la International Society for Heart and Lung Transplantation. Tomada de *J Heart Lung Transpl* 2018;37:1155–1168.

En el caso de España, según los datos aportados por el Registro Español de Trasplante Cardíaco, la supervivencia al año en el periodo 2008-2017 es el del 78%, lo que supone una mejoría estadísticamente significativa respecto al periodo anterior (1984-2007), según se recoge en la figura 2.

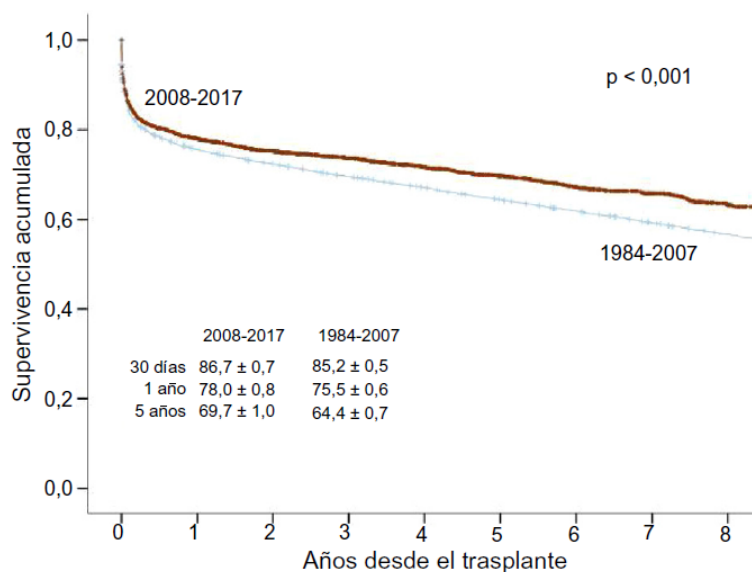


Figura 2. Comparación de las curvas de supervivencia entre los periodos 2008-2017 y 1984-2007 del Registro Español de Trasplante Cardíaco. Tomada de *Rev Esp Cardiol.* 2018;71(11):952–960.

En lo que respecta a la supervivencia a largo plazo, los datos aportados por el último registro de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* no muestran una mejoría significativa de la supervivencia más allá del año del trasplante cardíaco en la última década (2).

La morbimortalidad en el primer año tras la cirugía, se relaciona con disfunción del injerto, fracaso multiorgánico e infección severa. Sin embargo, la morbimortalidad de los pacientes una vez superado el primer año cambia de forma muy significativa y se relaciona con dos causas

fundamentalmente: la enfermedad vascular del injerto (EVI) y las enfermedades oncológicas, como se observa en la figura 3 (2,4).

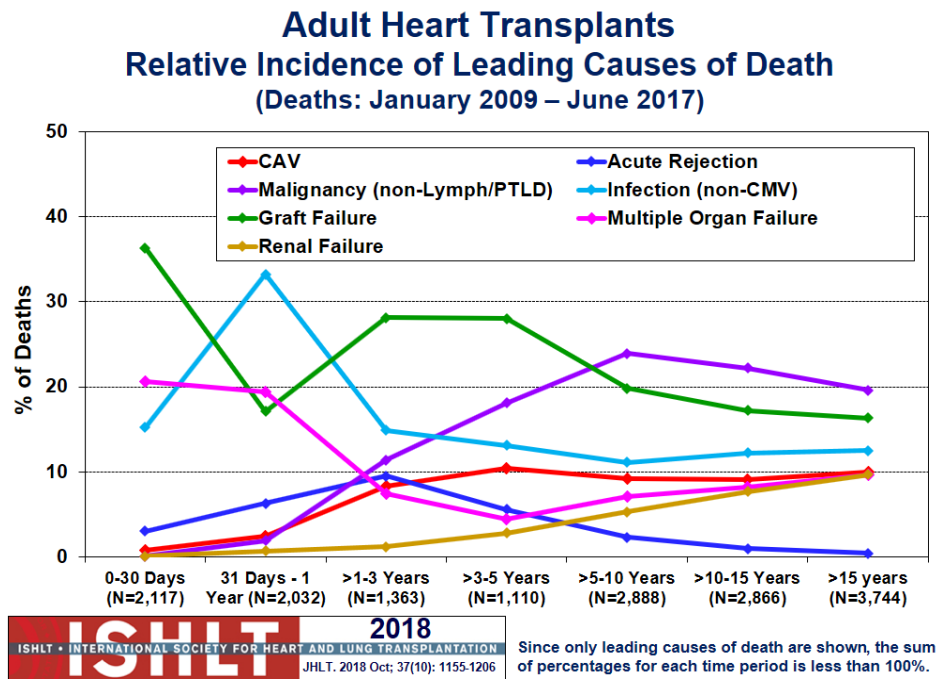


Figura 3. Incidencia relativa de las causas de muerte por periodo de seguimiento tras el trasplante cardíaco. Datos del Registro de la International Society for Heart and Lung Transplantation. Tomada de *J Heart Lung Transpl* 2018;37:1155–1168.

## 2. Epidemiología de la enfermedad vascular del injerto:

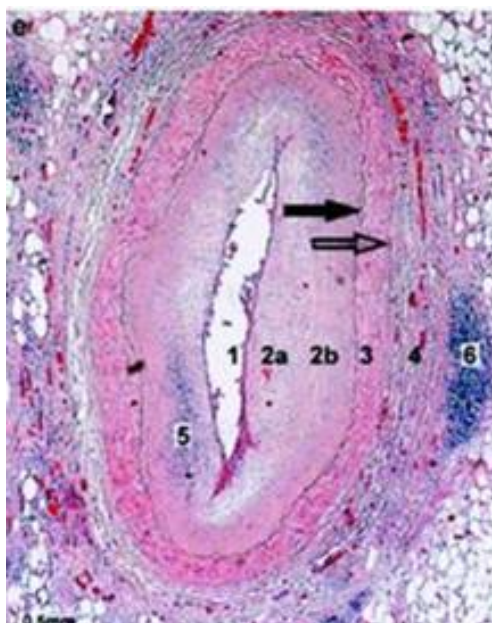
La EVI es el factor limitante más importante en la supervivencia a largo plazo de los pacientes trasplantados cardíacos, con una prevalencia del 7,6% en el primer año, el 29,2% en 5 años y el 47,2% en 10 años, según los últimos datos publicados en el Registro de la ISHLT.

La incidencia de la EVI ha ido disminuyendo ligera, pero significativamente, con el paso de los años, y la magnitud de la EVI como causa de muerte tardía en los trasplantados se ha reducido notablemente en la última década (2,6).

### 3. Histología de la enfermedad vascular del injerto:

La enfermedad vascular del injerto se caracteriza por la afectación de los vasos coronarios de los corazones implantados, incluyendo las arterias epicárdicas, las venas y la microcirculación, como expresión del rechazo crónico frente al injerto cardiaco (7).

Desde el punto de vista histológico, como se aprecia en la figura 4, se caracteriza por una hiperplasia difusa, concéntrica y longitudinal, que afecta fundamentalmente a la íntima de los vasos epicárdicos por proliferación de células musculares lisas, depósito de proteoglicanos, matriz extracelular y fibrosis (8,9), así como a la media de los vasos más distales (10,11), responsables directos de la microcirculación (7,12), lo que conduce a una obliteración progresiva de los vasos afectados (13).



*Figura 4. Corte transversal de una arteria coronaria con EVI. El estudio histológico identifica las siguientes capas 1: endotelio; 2: neointima dividida en dos partes, segmento 2 a sin células musculares lisas y con un acúmulo de células mononucleares y el segmento 2 b con células las musculares lisas; 3: media; 4: adventicia; 6: acumulación de células mononucleares en la pared del vaso. Tomada de Circulation 2006;114:1599-1607.*

Si nos ceñimos estrictamente a criterios ecográficos intravasculares de los vasos epicárdicos, la enfermedad vascular del injerto se define habitualmente como un engrosamiento intimal superior a 0,5 mm. La rápida progresión de este engrosamiento tras finalizar el primer año desde el trasplante, ha demostrado ser un potente predictor de mortalidad por cualquier causa, infarto agudo de miocardio y coronariografía patológica en el seguimiento (14).

Frente a este engrosamiento difuso, la tradicional aterosclerosis se caracteriza por lesiones focales, no tan circunferenciales y localizadas preferentemente en los segmentos proximales de los vasos epicárdicos. Las clásicas placas ateroscleróticas presentan de forma característica un núcleo central lipídico necrótico y un grado variable de calcificación, típicamente ausente en los estadios precoces de la enfermedad vascular del injerto (11,15).

En los pacientes trasplantados de corazón se distinguen de forma clara, por tanto, dos patrones de afectación coronaria de acuerdo a la morfología y a la distribución de las lesiones: Un engrosamiento circunferencial intimal que corresponde a la forma de presentación clásicamente descrita de la enfermedad vascular de injerto, y donde la ruptura de placa no es frecuente debido fundamentalmente a su extensión difusa. Y por otro lado, un patrón de afectación más focal y excéntrico, con una distribución más proximal, en el caso de la aterosclerosis coronaria, transmitida generalmente por el donante, aunque también puede desarrollarse a largo plazo y detectarse de novo en el seguimiento de estos pacientes, especialmente a partir de los cinco años desde el trasplante, como se refleja en la figura 5 (16). Estos hallazgos apoyan la hipótesis de un doble origen en la patología coronaria del paciente trasplantado de corazón. Se trata de etiologías y pronósticos diferentes que necesitan un abordaje terapéutico distinto, por lo que el adecuado diagnóstico presenta relevantes implicaciones desde el punto de vista clínico y terapéutico (9).

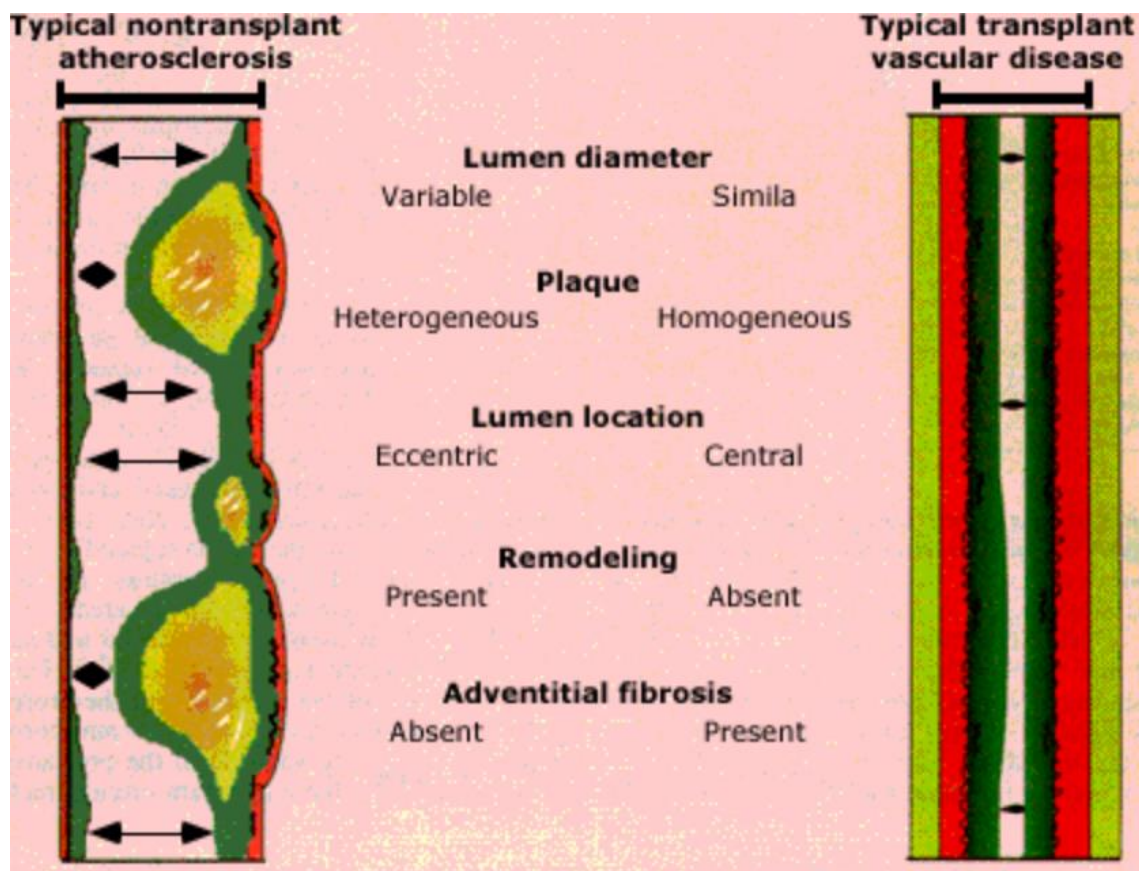


Figura 5. Representación esquemática de las diferencias anatómicas entre aterosclerosis coronaria no relacionada con el trasplante y enfermedad vascular del injerto. Tomada de Arbustini E, Roberts WC. Am J Cardiol 1996;78:814.



#### **4. Fisiopatología de la enfermedad vascular del injerto:**

El conocimiento de la fisiopatología de la EVI ha avanzado mucho en los últimos 10 años , a pesar de que una parte de los mecanismos implicados en el desarrollo de la EVI son desconocidos, se cree que el origen de la misma estaría en la disfunción del endotelio de los vasos del órgano implantado (17–19). Diferentes factores inmunológicos y no inmunológicos (7,20), a través de la lesión endotelial llevarían a la aparición de las lesiones coronarias (21).

##### **4.1. Mecanismos inmunológicos implicados en el desarrollo de la enfermedad vascular del injerto:**

A lo largo de los años, está adquiriendo cada vez mayor consistencia la base inmunológica de la enfermedad vascular del injerto. La respuesta inmune del huésped, en la que están implicadas las células T, las células B y los macrófagos, se postula como una de las principales causas de la disfunción endotelial del injerto. El reconocimiento de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) y de determinados antígenos, conduce a la activación de las células T responsables de la respuesta citotóxica (22). Por otra parte, el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra determinadas moléculas del donante también se ha implicado en el desarrollo de la enfermedad vascular del injerto.

Esta respuesta inmunológica en el receptor, ya sea a través de la activación linfocitaria o mediante anticuerpos antiHLA y no antiHLA, puede dañar el endotelio mediante la fijación del complemento o promoviendo respuestas proinflamatorias a través de la activación de señales de transducción (23).

#### **4.1.1. Papel de la inmunidad celular en el desarrollo de la enfermedad vascular del injerto:**

Diferentes trabajos realizados en modelos animales (24,25) mostraron que la respuesta de linfocitos T juega un papel relevante en el desarrollo de vasculopatía del injerto. Una vez activados los linfocitos T CD4+ se diferencian en Th1 o Th2, que liberan diferentes citocinas. Los linfocitos T, a través de las citocinas inflamatorias, entre ellas IL-2 e IFN- $\gamma$ , y de la activación de mecanismos de adhesión celular, contribuirían a la lesión endotelial y al desarrollo progresivo de la afectación vascular (26). Estudios experimentales (27,28) han mostrado que el IFN- $\gamma$  juega un papel fundamental en el reclutamiento y migración de células mononucleares inflamatorias de la luz arterial a la neoíntima.

Varios estudios apoyan la participación e implicación desigual de las diferentes poblaciones linfocitarias en el desarrollo de la vasculopatía del injerto, con un papel predominante de los linfocitos Th1 en el desarrollo de la enfermedad vascular del injerto (27,29–31). Según estos autores, los linfocitos T liberarían IFN- $\gamma$  provocando la activación de macrófagos y produciendo factores de crecimiento que contribuirían a la proliferación de células neointimales, con el consiguiente desarrollo de lesiones obstructivas coronarias.

#### **4.1.2. Papel del rechazo celular agudo en el desarrollo de la enfermedad vascular del injerto:**

Diferentes trabajos (32–37) muestran una correlación entre el rechazo agudo y el desarrollo de vasculopatía del injerto, lo que apoyaría la base inmunológica de la EVI.

Raichlind y colaboradores (34,35) estudiaron en pacientes trasplantados cardiacos la correlación entre el rechazo celular en los primeros 6 meses postrasplante y el desarrollo de EVI angiográfica (definida por la presencia de lesiones coronarias >40% en un vaso principal

y/o oclusión de un secundario). Los pacientes con índices de rechazo más elevados durante los primeros seis meses tras el trasplante, presentaban mayor riesgo de desarrollar EVI y mayor incidencia de “placas inflamatorias “(definidas por un contenido de core necrótico y calcio >30%) en el estudio mediante histología virtual de las arterias coronarias, lo que sugiere la relación entre los mecanismos inflamatorios y el desarrollo de vasculopatía del injerto.

En la misma línea, Stoica (36) y colaboradores, en un estudio llevado a cabo en 489 trasplantados cardíacos, concluyeron que el rechazo agudo moderado y severo tenía un efecto acumulativo en el inicio de la EVI.

#### **4.1.3. Papel de la inmunidad mediada por anticuerpos en el desarrollo de la enfermedad vascular del injerto:**

El rechazo mediado por anticuerpos (AMR) se define como la disfunción del injerto que se acompaña de evidencia histológica de daño capilar mediado por la respuesta humoral (expresada como la positividad en las tinciones de inmunohistoquímica o inmunofluorescencia para CD 68 y/o depósito de complemento) y de la detección de anticuerpos anti donante específicos (DSA) circulantes (38).

Se ha asociado la presencia de AMR con el desarrollo de vasculopatía del injerto. En esta línea, diferentes estudios (39–42) han mostrado que los pacientes con AMR tienen una mayor incidencia de EVI y esta aparece de manera más precoz.

En una cohorte de 587 pacientes trasplantados cardíacos, Taylor (43) y colaboradores demostraron que aquellos que presentaban datos histológicos de AMR, tuvieron una incidencia de EVI a los 5 años significativamente superior (15.7 % vs 5.7 %;  $p=0.002$ ).

Tambur y colaboradores (44) concluyeron que la aparición de anticuerpos HLA de clase II de novo se asociaba de forma significativa con la presencia de EVI diagnosticada por IVUS (intravascular ultrasound-ecografía intracoronaria).

Respecto a la incompatibilidad del HLA, un metaanálisis reciente (45) que revisó los factores asociados al desarrollo de EVI en 66 estudios, sólo encontró asociación estadísticamente significativa entre la incompatibilidad HLA-DR y la EVI en 2 trabajos (37,46), mientras que en otros estudios no se encontró asociación o no alcanzó la significación estadística.

#### **4.2. Mecanismos no inmunológicos implicados en el desarrollo de la enfermedad vascular del injerto:**

Diferentes mecanismos no inmunológicos pueden contribuir al desarrollo y progresión de la EVI tal y como se detalla a continuación.

##### **4.2.1. Infección por Citomegalovirus:**

Diferentes trabajos (47–49) han demostrado que la infección por citomegalovirus (CMV) incrementa el riesgo de desarrollar EVI. Se han propuesto dos alternativas por las que la infección por CMV podría contribuir al desarrollo de EVI:

- En primer lugar, algún componente del propio CMV sería responsable de la disfunción endotelial (50).
- Por otra parte, la respuesta inmune frente al virus desencadenada en el receptor puede dañar el endotelio vascular (51).

Estos hallazgos resaltan la importancia de la detección de la carga viral de CMV y las estrategias terapéuticas apropiadas para prevenir la infección asintomática por el virus (52,53).

#### **4.2.2. Factores clásicos de riesgo cardiovascular:**

Los factores clásicos de riesgo cardiovascular, como el tabaquismo, la obesidad, la diabetes, la dislipemia y la hipertensión arterial, aumentan el riesgo de EVI (2,54,55).

Según los últimos datos publicados por el Registro de la ISHLT, el 50% de los receptores de trasplante cardiaco en Europa eran fumadores y el 13% presentaban obesidad (índice de masa corporal [IMC]> 30 kg/m<sup>2</sup>).

En lo que respecta a la aparición del factores de riesgo cardiovascular en el seguimiento, el 21% de los pacientes padecen diabetes al año del trasplante, porcentaje que se incrementa hasta el 34,5% a los 5 años (2).

Los datos más recientes respecto a dislipemia e hipertensión arterial corresponden al Registro de la ISHLT de 2014. El 80% de las pacientes trasplantados cardiacos presentan dislipemia al año del trasplante y el 72% hipertensión arterial .A los 5 años de seguimiento, el 88 % de los pacientes presenta dislipemia y el 92% hipertensión arterial (56).

Sin embargo, la relación entre los factores de riesgo cardiovascular convencionales y el desarrollo de aterosclerosis en receptores de trasplante de corazón es menos clara que en la población general (2), posiblemente porque los trasplantados cardiacos reciben, a menudo, terapias farmacológicas agresivas que enmascaran dicha asociación.

- **Dislipemia:**

La hipercolesterolemia es frecuente tras el trasplante cardiaco y la dislipemia podría ser el factor de riesgo más importante para el desarrollo de EVI (57,58).

Múltiples trabajos han demostrado los beneficios del tratamiento con inhibidores de la CoA reductasa (estatinas) en pacientes trasplantados cardiacos. El tratamiento con estatinas disminuye la incidencia de EVI y mejora la supervivencia (59–61).

En esta línea, un estudio reciente ha demostrado que un valor de LDL-colesterol <100 mg/dl disminuye significativamente el riesgo de padecer EVI (62).

- **Hipertensión arterial:**

La presencia de hipertensión arterial se ha asociado de forma significativa al desarrollo de EVI (54).

Existe evidencia de que la hipertensión arterial es debida tanto a la denervación del injerto, como al tratamiento inmunosupresor (63). A este respecto, se ha demostrado que los regímenes de tratamiento inmunosupresor con tacrolimus se asocian a menor riesgo de hipertensión arterial que aquellos que reciben ciclosporina (64).

Por otra parte, el tratamiento de la hipertensión arterial con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) ha demostrado, en modelos animales, que reduce la progresión de la arteriopatía coronaria (65).

- **Diabetes y resistencia a la insulina:**

Tal y como referimos previamente, casi el 35% de los pacientes presentan diabetes a los 5 años del trasplante cardiaco (2). Al igual que en el caso de la hipertensión arterial, se ha demostrado el efecto diabetogénico del tratamiento inmunosupresor (66,67).

Tanto la diabetes previa al trasplante como aquella que se desarrolla de novo se asocian a peor pronóstico (63). Asimismo, la resistencia a la insulina se ha visto implicada en el desarrollo de EVI. En esta línea, Valantine y colaboradores demostraron en una serie de 66 pacientes que las concentraciones séricas altas de insulina o glucosa se asociaron con una probabilidad significativamente menor de ausencia de EVI (57% frente a 82% en pacientes con valores normales) y con una supervivencia reducida (68).

- **Sexo y edad:**

Dentro de los factores de riesgo cardiovascular no modificables, la edad y el sexo también se relacionan con el desarrollo de EVI.

Respecto a las características del donante, diferentes trabajos han demostrado que la edad avanzada se vincula con el desarrollo de EVI (69–71). En esta línea, un estudio que incluyó 2010 pacientes del Registro Nacional de Trasplante Cardíaco demostró que aquellos que recibían injertos de donantes mayores de 50 años presentaban mayor riesgo a medio plazo de desarrollar EVI (72).

En el mismo sentido, respecto a las características del receptor, la edad más joven se asocia con mayor riesgo de EVI (36,73).

En lo que refiere al género, el sexo masculino tanto en el caso del donante como en el caso del receptor es un factor de riesgo para padecer EVI (69,71).

#### **4.2.3. Otros factores no inmunológicos:**

Respecto a la etiología de la cardiopatía de base que motiva el trasplante cardíaco, diferentes trabajos han demostrado que la cardiopatía isquémica se asocia a mayor riesgo de desarrollar EVI (54,70,74). Asimismo, entre las características del donante, también se ha evidenciado asociación entre la cardiopatía isquémica y la aparición de EVI (75,76).

Otros factores implicados en el desarrollo de EVI, incluirían la muerte cerebral del donante de etiología traumática (por ejemplo, por hemorragia cerebral o traumatismo craneal) (77,78), un tiempo de isquemia peritrasplante prolongado (79), y la disfunción ventricular precoz tras el trasplante cardíaco (80).

#### **4.3. Papel de la disfunción endotelial en el desarrollo de la enfermedad vascular del injerto:**

Las células endoteliales desempeñan un papel crucial en el mantenimiento de la función de la pared vascular; por su capacidad para inhibir la formación de trombos, la adhesión de diferentes células, entre ellas linfocitos T y monocitos, la proliferación de células musculares lisas; así como la regulación del tono vasomotor. (81). En consecuencia, en condiciones normales el endotelio mantiene una función vasodilatadora, anticoagulante y antiinflamatoria (82).

La disfunción endotelial juega un papel fundamental en la fisiopatología de la enfermedad vascular del injerto (19).

La alteración de la permeabilidad vascular es uno de los mecanismos que caracteriza el inicio de la disfunción endotelial. La pérdida de la capacidad del endotelio para controlar el tráfico de determinadas moléculas hacia el interior de la pared, permite el depósito de moléculas circulantes, como el fibrinógeno y las lipoproteínas de baja densidad (LDL). El endotelio disfuncionante expresa proteínas de membrana (E-selectina, P-selectina, VCAM-1- molécula de adhesión vascular-, ICAM 1-2-3- molécula de adhesión intercelular-) que actúan como moléculas de adhesión para receptores específicos de monocitos y linfocitos T (82–85) Una vez adheridos al endotelio, los monocitos y linfocitos T son activados produciendo diferentes citoquinas implicadas en la estimulación de la elaboración de matriz extracelular (colágeno y proteoglicanos ) y en la migración de las células musculares lisas hacia la íntima, lo que conduce a la formación de la placa aterosclerótica, como se aprecia en la figura 6 (83).



## Introducción

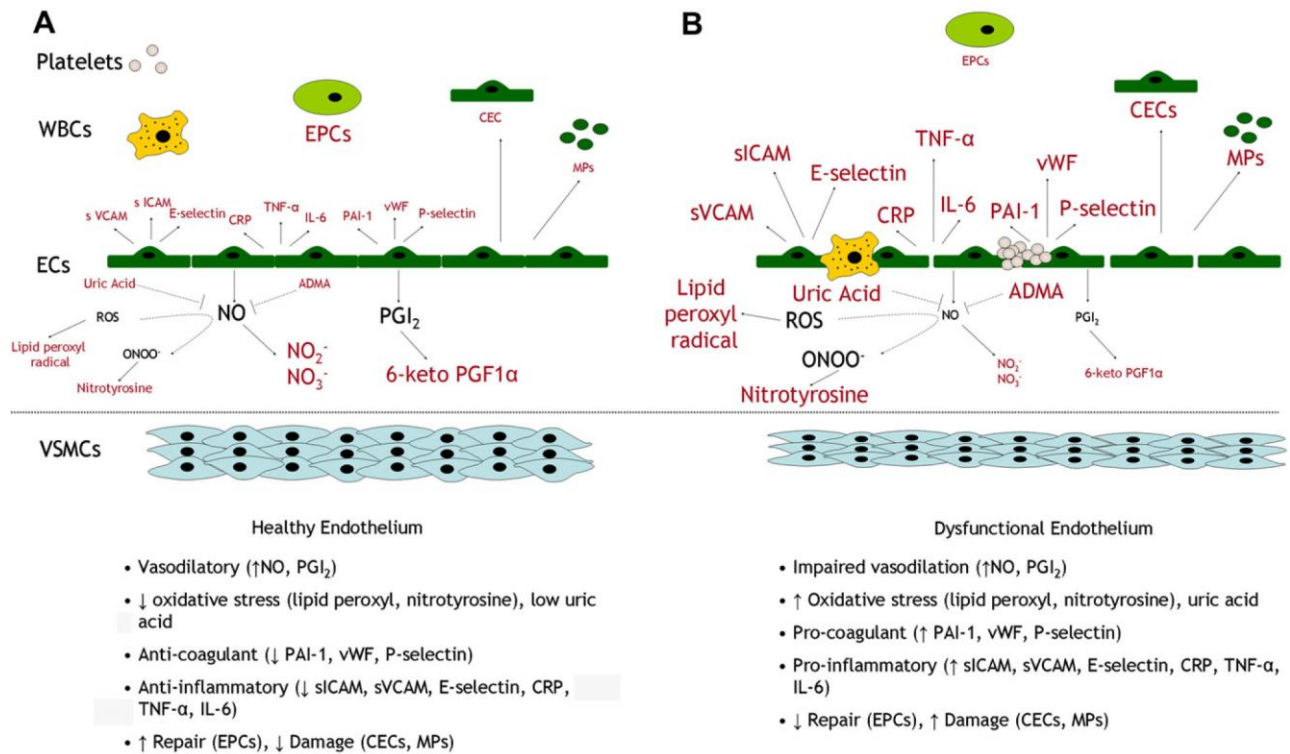


Figura 6. Representación esquemática de las diferencias entre un endotelio sano y un endotelio disfuncionante. A: Endotelio sano. Funciones del endotelio en condiciones normales y moléculas implicadas en el mantenimiento de la actividad vasodilatadora, anticoagulante, antitrombótica. B. Alteraciones en el endotelio disfuncionante con incremento de la expresión de moléculas inflamatorias y procoagulantes y pérdida del tono vasomotor que conducen a un estado de vasoconstricción, proinflamatorio y protrombótico. Tomado de *J Am Soc Hypertns* 2012;6(2):85-99.

Asimismo, el endotelio normofuncionante tiene una actividad antitrombótica y anticoagulante, gracias a la producción del activador tisular del plasminógeno (82,83). En cambio, en el endotelio disfuncionante prevalece el estado protrombótico, al fabricar sustancias procoagulantes y protrombóticas como el factor von Willebrand y la molécula de adhesión plaquetaria (82).

Otra de las características que acompaña a la disfunción endotelial es la alteración del tono vasomotor. En condiciones normales las células, endoteliales sintetizan y liberan óxido nítrico y PGI<sub>2</sub> (prostaciclina), que difunde hacia las células musculares lisas originando la relajación de las mismas y en consecuencia la vasodilatación arterial (82–85). La disfunción endotelial altera la producción de dichas moléculas, lo que predispone a la vasoconstricción.

En lo que respecta al recambio celular, las células endoteliales tienen un índice de recambio muy bajo, que aumenta en las zonas más vulnerables a la aparición lesiones, donde también se detecta un mayor número de células en proceso de apoptosis. Esta observación sugiere que la apoptosis de las células endoteliales puede ser el paso inicial en el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas (85,86).

La enfermedad vascular del injerto sería el resultado del daño endotelial acumulado, ocasionado tanto por mecanismos inmunológicos como no inmunológicos (7,20,57), tal y como se muestra en la figura 7 (21).

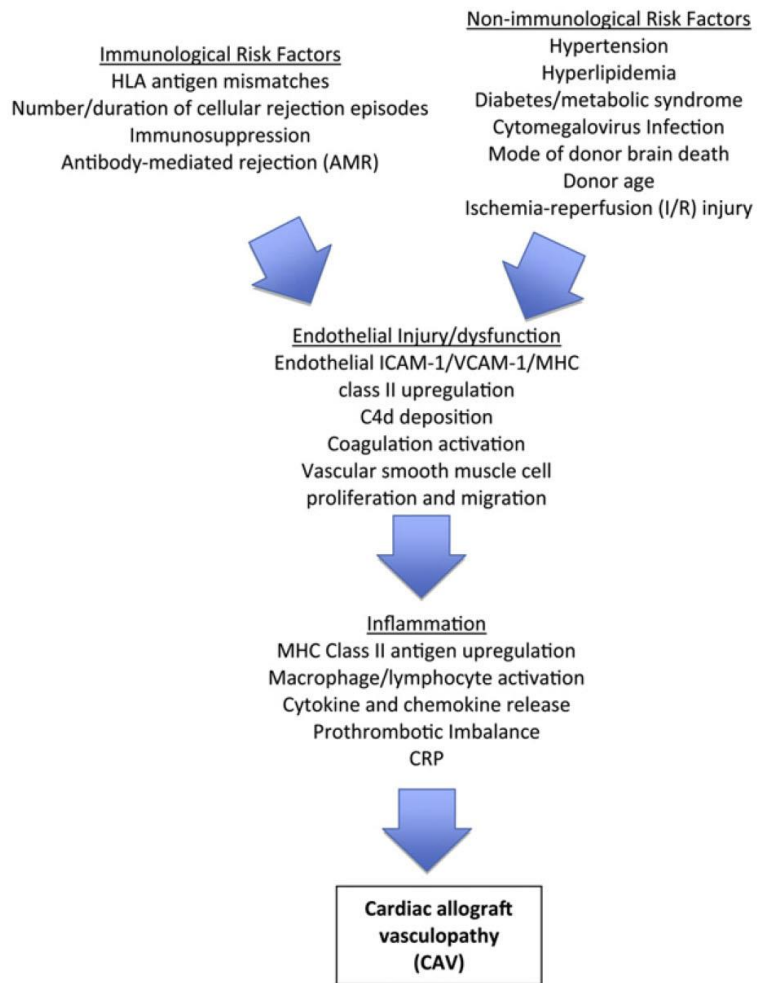


Figura 7. Esquema de los mecanismos implicados en el desarrollo EVI. Tomado de *Translational Research* 2012;159:238–251.

## **5. Manifestaciones clínicas de la enfermedad vascular del injerto:**

La enfermedad vascular del injerto cursa generalmente de forma silente ya que, como consecuencia de la denervación del órgano trasplantado, los síntomas secundarios a la isquemia miocárdica debida a la EVI suelen estar ausentes o manifestarse de forma atípica (87). Aunque existe evidencia de reinervación en algunos pacientes transcurridos cinco años tras el trasplante, ésta ocurre lentamente y generalmente es incompleta (88). Este es el principal motivo por el cual la enfermedad vascular del injerto cursa generalmente de forma silente, incluso en aquellos casos donde su progresión es rápida.

Los síntomas premonitorios asociados al ejercicio, tales como la angina, la disnea, la diaforesis o el presíncope no suelen existir o aparecen de forma muy atípica, sin generar en muchas ocasiones la alarma necesaria para iniciar la búsqueda diagnóstica (89) El infarto agudo de miocardio silente, las arritmias ventriculares y la muerte súbita, así como la insuficiencia cardiaca son las formas típicas de presentación secundarias a la isquemia silente, que se produce cuando la enfermedad ya está muy avanzada y la microcirculación muy afectada (88,89).

Por todo ello, es necesario establecer protocolos de screening que faciliten su diagnóstico en fases precoces de la enfermedad, aún sin síntomas ni signos, cuando es posible modificar pautas de actuación y pautar tratamientos que permitan modificar la historia natural de la enfermedad, antes de la progresión a la etapa en que se requiere la revascularización (90).

## **6. Diagnóstico de la enfermedad vascular del injerto:**

Tal y como hemos referido anteriormente, el diagnóstico de la enfermedad vascular del injerto conlleva cierta complejidad, especialmente en las fases iniciales de la misma.

La EVI puede manifestarse como un infarto de miocardio silente, diagnosticado en el electrocardiograma (ECG) o mediante técnicas de imagen cardiaca (anomalías de la contractilidad segmentaria en ecocardiograma). Sin embargo, el valor diagnóstico del ECG es limitado debido a la alta prevalencia de anomalías electrocardiográficas en estos pacientes (cambios en el segmento ST, inversión de la onda T y ondas Q) (91).

Las guías del año 2010 de la ISHLT sobre el cuidado de pacientes trasplantados cardiacos, recomiendan la realización de una coronariografía anual o bianual para descartar la presencia de EVI. Asimismo sugieren que, transcurridos de 3 a 5 años tras el trasplante, en aquellos pacientes libres de EVI y con deterioro de la función renal, podría considerarse una estrategia diagnóstica menos invasiva (92).

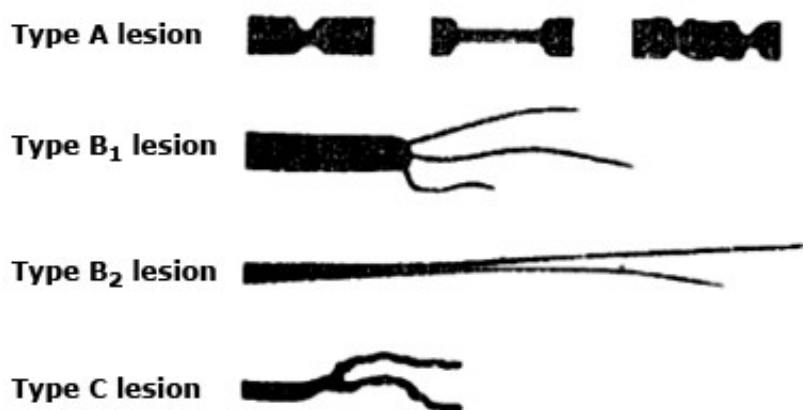
### **6.1. Diagnóstico invasivo:**

#### **6.1.1. Coronariografía:**

La coronariografía constituye la técnica de elección para el diagnóstico y seguimiento de la EVI, según recomendaciones de la ISHTL del año 2010 (92), especialmente si se realiza con la ayuda de la ecografía intracoronaria (intravascular ultrasound: IVUS) (93,94).

Hasta el año 2010 no se dispuso de criterios homogéneos y uniformes para la clasificación y estratificación pronóstica de la enfermedad vascular del injerto. Una de las primeras descripciones de EVI (95) se basó en la presencia de lesiones moderadas-severas (>40% de estenosis) en los segmentos proximales y medios de los vasos coronarios por angiografía. Dichas

alteraciones predicen una mortalidad superior al 50% a los 2 años del trasplante cardiaco. La descripción angiográfica de EVI, llevada a cabo por Gao y colaboradores (75) clasifica las anomalías coronarias en cuatro tipos de lesiones, atendiendo a aspectos morfológicos de las mismas, tal y como se detalla en la figura 8, sin evidenciarse significado pronóstico asociada al tipo de lesión.



*Figura 8. Representación esquemática de los cuatro tipos de afectación angiográfica en la EVI del paciente trasplantado de corazón. Tipo A: Focal, tubular o múltiples estenosis. Tipo B1: Pérdida de luz distal difusa por estrechamiento concéntrico con posterior obliteración de vasos. Tipo B2: Afectación más proximal y gradual, detectándose luz residual distal. Tipo C: Estrechamiento irregular de los vasos distales con terminación abrupta de la luz distal. Tomada de J Am Coll Cardiol 1988;12:334.*

Costanzo y colaboradores (96) realizaron un estudio multicéntrico en el que clasificaron más de 5000 coronariografías de receptores de trasplantes cardíacos, atendiendo a la severidad y localización de las lesiones coronarias; concluyendo que la probabilidad de muerte o retras-

plante a 5 años fue del 50 % en aquellos pacientes con criterios angiográficos de severidad para EVI.

En el año 2010, la ISHLT homogeneiza los criterios angiográficos para la definición de EVI, así como la severidad de la misma y su significado pronóstico, tal y como se recoge en la Tabla 1 (93).

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad vascular del injerto.

<b>CAV 0</b> <b>(EVI no significativa)</b>	Ausencia de lesiones angiográficas.
<b>CAV 1</b> <b>(EVI leve)</b>	Lesión <50% en tronco coronario izquierdo, o lesiones <70% en arterias principales y ramas de arterias principales, incluyendo adelgazamiento difuso coronario, sin disfunción del injerto.
<b>CAV 2</b> <b>(EVI moderada)</b>	Lesión <50% en tronco coronario izquierdo, o lesiones $\geq$ 70% en un vaso principal o en ramas secundarias de 2 arterias coronarias diferentes, sin disfunción del injerto.
<b>CAV 3</b> <b>(EVI severa)</b>	Lesión $\geq$ 50% en tronco coronario izquierdo, o lesiones $\geq$ 70% en 2 o más arterias principales, o lesiones $\geq$ 70% en ramas de los 3 vasos principales, o CAV1 o CAV 2 con disfunción del injerto (definida como FE $\leq$ 45% en presencia de defectos segmentarios) o evidencia de fisiología restrictiva.

FE: Fracción de Eyección. CAV: Cardiac Allograft Vasculopathy. Modificada de J Heart Lung Transplant 2010;29:717-727.

Sin embargo, la coronariografía presenta una serie de limitaciones. Se trata de una técnica diagnóstica invasiva, que incrementa el riesgo de daño renal; especialmente en aquellos trasplantados cardiacos que reciben tratamiento con ciclosporina, cuya función renal está alterada con frecuencia (97). Por otra parte, esta técnica aporta información sobre la luz vascular pero no permite estudiar la anatomía de la pared arterial, lo que limita su sensibilidad diagnóstica, debido a la afectación difusa y a menudo concéntrica del árbol coronario en la enfermedad vascular del injerto (98). De igual manera, no es posible la detección del remodelado vascular positivo, que se produce en los estadios iniciales de la enfermedad (99,100) y no es útil en la detección de disfunción endotelial, que se ha demostrado que precede al desarrollo de vasculopatía clínicamente significativa y eventos clínicos (101).

Las limitaciones de la coronariografía hacen necesario el desarrollo de otras técnicas de imagen que permitan evaluar la pared vascular y la microvasculatura.

Recientemente, se ha demostrado la utilidad de la cuantificación del grado de blush miocárdico (MBG) en los angiogramas coronarios de receptores de trasplante cardiaco, que puede ayudar con la identificación de EVI temprana en pacientes con reserva de perfusión alterada pero sin aterosclerosis evidente angiográficamente (102,103).

### **6.1.2. Ecografía intracoronaria (intravascular ultrasound-IVUS):**

El eco intracoronario (IVUS) aporta imágenes transversales tanto de la luz como de la pared arterial, lo que permite cuantificar el grosor intimal mínimo, el grosor intimal máximo y el área intimal; parámetros útiles en el seguimiento del remodelado vascular y en el desarrollo de la EVI, tal y como se muestra en la figura 9 (104).



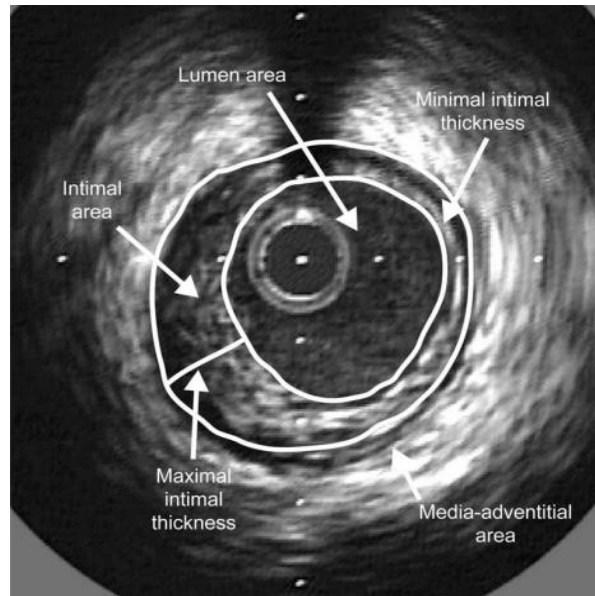


Figura 9. Imagen típica de IVUS. Las flechas señalan los parámetros medidos en la evaluación de EVI. Tomada de *Tanspl.Proc* 2005;37 (Suppl. 4S),4S-17S.

El uso de IVUS en pacientes trasplantados cardíacos comenzó a principios de la década de 1990, como medio de validación de la eficacia de la coronariografía. St. Goar y colaboradores (105) demostraron que un año después del trasplante, la mayoría de los pacientes presentaban engrosamiento de la íntima, a pesar de una coronariografía normal.

Tuzcu y colaboradores confirmaron que la velocidad en la progresión del engrosamiento íntimo era más rápida durante el primer año tras el trasplante, asociándose a un peor pronóstico; seguida por una progresión más lenta a lo largo del tiempo (14). En la misma línea, un estudio multicéntrico llevado a cabo por Kobashigawa (106) y colaboradores, evidenció que un incremento de 0.5 mm en el grosor íntimo máximo en el primer año tras el trasplante se asocia con una mayor incidencia de muerte, pérdida del injerto, evento cardíaco adverso mayor no fatal y mayor probabilidad de desarrollar EVI severa. De igual forma, varios trabajos (107–110),

han correlacionado el grado de hiperplasia intimal con el desarrollo posterior de lesiones angiográficas y con la mortalidad en el seguimiento.

A pesar de sus ventajas, el IVUS presenta una serie de limitaciones. Se restringe a la evaluación de los segmentos proximales de las arterias coronarias epicárdicas, al igual que la coronariografía, sin evaluar los vasos más distales intramiocárdicos, donde inicialmente es más evidente la EVI (111); y de igual manera, no permite evaluar la estructura real de las diferentes lesiones y definir el origen de las mismas (ateroscleróticas frente a EVI). Recientemente, diversos avances técnicos han permitido analizar el espectro de los datos de radiofrecuencia obtenidos mediante IVUS, lo que ha dado lugar a la denominada histología virtual (IVU-VH), lo que permite diferenciar ambas entidades, con las implicaciones pronósticas y terapéuticas que esto conlleva (112–114).

Por otra parte, el IVUS añade complejidad y morbilidad a la coronariografía; aunque el riesgo en manos expertas es bajo, menor de un 1,6% de complicaciones (115), siendo la más frecuente el espasmo coronario, el IVUS aumenta la dosis de radiación utilizada en el procedimiento y el volumen de contraste yodado nefrotóxico, lo que conlleva un mayor riesgo de nefropatía e incrementa los costes del procedimiento.

### **6.1.3. Tomografía de coherencia óptica (OCT):**

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una modalidad de imagen intravascular que emplea luz con longitud de onda alta, similar a la luz infrarroja, que penetra en la pared del vaso coronario. La señal óptica capturada construye una imagen de la pared vascular con una elevada resolución espacial (10  $\mu\text{m}$ ), diez veces superior a la resolución del IVUS (116–118).

Además de tener una mayor resolución espacial, la OCT puede visualizar la composición de las placas ateroscleróticas, lo que permite una caracterización tisular de la enfermedad

coronaria. En esta línea, un trabajo reciente de Shan y colaboradores (119) concluyó que la OCT podría ser útil en la distinción de la EVI de la enfermedad coronaria nativa, al identificar los hallazgos distintivos entre ambas, tanto en la distribución como en la morfología de las lesiones coronarias.

Estudios recientes con OCT han demostrado que esta nueva técnica ofrece una menor variabilidad interobservador y una mejor caracterización de la pared vascular que el IVUS (120,121). La OCT proporciona imágenes cuantitativas de alta resolución de las arterias coronarias, tal y como se muestra en la figura 10, y su uso permite la evaluación detallada de la pared de la arteria coronaria y los cambios morfológicos tempranos que se producen después del trasplante cardíaco (122); sin embargo la penetración tisular es de 1,5 a 3 mm (menor que el IVUS) y son necesarios estudios prospectivos que permitan determinar su capacidad pronóstica.

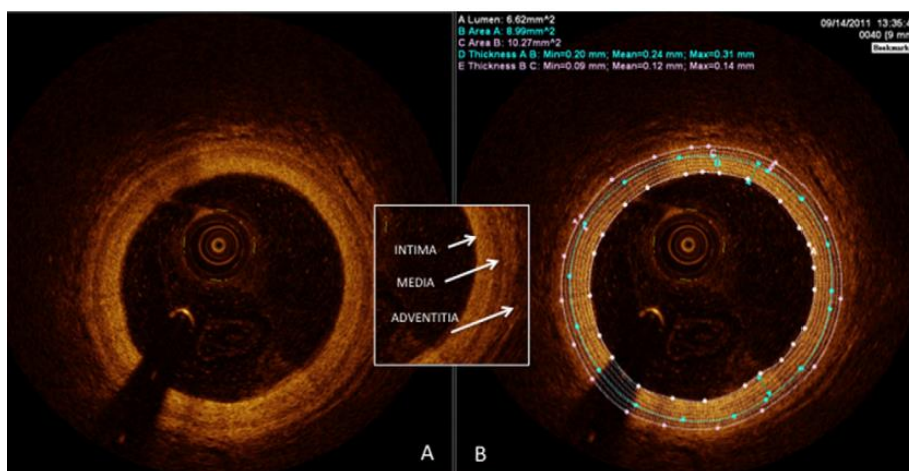


Figura 10. Imagen de OCT de un paciente con hiperplasia intimal significativa. A: Corte transversal de la arteria coronaria. B: Método de rastreo de las capas íntima y media. Modificada de *J Heart Lung Transplant* 2013;32:596–602.

## **6.2. Diagnóstico no invasivo**

Desafortunadamente, no todas las técnicas no invasivas se usan de manera rutinaria en el diagnóstico de la EVI debido a su precisión diagnóstica variable. Además, el uso concomitante de diferentes modalidades de imagen y test de estrés eleva los costes, sin un incremento en la eficacia diagnóstica (123,124).

### **6.2.1. Ecocardiografía transtorácica:**

La ecocardiografía transtorácica es una modalidad diagnóstica no invasiva de bajo coste y que se realiza de forma rutinaria en receptores de trasplante cardiaco. Es una herramienta versátil que proporciona información completa sobre la estructura y función cardíaca. Su sensibilidad es bastante pobre en la detección de EVI, pero se encuentra compensada por su especificidad satisfactoria y es un buen predictor pronóstico de eventos cardíacos (125,126). La sensibilidad diagnóstica de la ecocardiografía transtorácica mejora con la evaluación del Doppler tisular. En esta línea, un estudio que incluyó cerca de 300 trasplantados cardíacos con medición de la velocidad de onda pulsada por Doppler tisular en la pared inferolateral basal del ventrículo izquierdo, demostró que una velocidad sistólica  $\leq 10$  cm/s tenía un valor predictivo positivo del 97%, mientras que valores  $\geq 11$  cm/s presentaban un valor predictivo negativo del 90% para el diagnóstico de EVI (127).

La presentación de novo de anomalías de la contractilidad segmentaria en reposo se ha asociado con la presencia de EVI, con una baja sensibilidad, pero con una alta especificidad (69-100%) (128); por todo ello, el desarrollo de nuevas anomalías de la contractilidad segmentaria debe alertar de la posible aparición de EVI e incitar a la realización de pruebas diagnósticas adicionales que confirmen dicha hipótesis.

Se ha demostrado que la FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) reducida en el primer año tras el trasplante es un predictor para el desarrollo de rechazo agudo y EVI. Asimismo, una reducción tardía de la FEVI tras el trasplante cardiaco se correlaciona con la progresión de la EVI y con un peor pronóstico (129).

Por otra parte, trabajos recientes han probado que la reducción en la deformación miocárdica global longitudinal (LGS) mediada por ecocardiografía bidimensional speckle-tracking se asociado con la presencia y la severidad de EVI, así como con eventos clínicos adversos en el seguimiento (130–132).

### **6.2.2. Estudios de perfusión miocárdica isotópicos:**

Existe una variabilidad considerable en la metodología y los resultados de los estudios que evalúan la precisión diagnóstica de la SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotones simples) para la detección de EVI. En este sentido, cabe destacar que la SPECT sólo ha sido evaluado en relación con la coronariografía, considerando estenosis angiográficas  $\geq 50\%$  y que, debido a la limitada reserva de flujo coronario y la participación difusa del lecho arterial coronario, los vasodilatadores como el dipiridamol y la adenosina pueden tener una sensibilidad limitada para detectar las fases más precoces de la EVI (133).

En la tabla 2 se recogen los principales estudios que evalúan la SPECT en el diagnóstico de EVI, detallando a continuación aquellos con mayor relevancia.

En la serie más larga publicada, Ciliberto y colaboradores (134) demostraron que una estrategia combinada de ecocardiografía y SPECT-99mTC sestamibi de estrés con dipiridamol permite la exclusión concomitante de EVI significativa (valor predictivo negativo 100%) y de pronóstico desfavorable, siendo segura y rentable en los receptores de trasplante cardiaco.

Tabla 2. Capacidad diagnóstica de la SPECT en la enfermedad vascular del injerto.

Estudio	Nº de pacientes	Trazador	Estrés	Diagnóstico de EVI	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Ciliberto et al, 1993	50	Talio-201	Ejercicio	Coronariografía <sup>+</sup>	67	100
Rodney et al, 1994	25	Talio-201	Ejercicio	Coronariografía <sup>*</sup>	77	100
Bacal et al, 2004	39	Talio-201	Ejercicio	Coronariografía <sup>*</sup>	40	96
Smart et al, 1991	73	Talio-201	Dipiridamol	Coronariografía <sup>*</sup>	21	88
Carlsen et al, 2000	67	<sup>99m</sup> Tc sestamibi o <sup>99m</sup> Tc tetrofosmina	Dipiridamol	Coronariografía <sup>*</sup>	80	92
Ciliberto et al, 2001	78	<sup>99m</sup> Tc sestamibi	Dipiridamol	Coronariografía <sup>*</sup>	92	86
				Coronariografía <sup>#</sup>	56	89
Elhendy et al, 2000	50	<sup>99m</sup> Tc tetrofosmina	Dobutamina	Coronariografía <sup>*</sup>	90	55
Hacker et al, 2005	630	<sup>99m</sup> Tc sestamibi	Dobutamina	Coronariografía <sup>*</sup>	82	87
Wu et al, 2005	47	Talio-201	Dobutamina	Coronariografía <sup>*</sup>	89	71

<sup>+</sup>Estenosis discretas o estrechamiento coronario concéntrico difuso; <sup>\*</sup>estenosis coronaria > 50%; <sup>#</sup> cualquier anomalía angiográfica incluyendo irregularidades lumbales. Modificada de *Circ.Cardiovasc.Imaging* 2011;4:583–593(135).

La capacidad pronóstica de la SPECT se ha evaluado en diferentes estudios. En esta línea, un trabajo de Manrique y colaboradores (136) evidenció que la presencia de defectos de la perfusión en más de 3 segmentos por SPECT-<sup>99m</sup>Tc sestamibi o SPECT-Talio 201 de estrés con dipiridamol fue un factor predictor independiente de muerte o trasplante. Recientemente, se

ha publicado un seguimiento a largo plazo (9,5 años) de pacientes trasplantados cardiacos a los que se les realizó una SPECT-99mTC sestamibi de estrés con dobutamina, concluyendo que aquellos con resultado normal presentaban una menor mortalidad por todas las causas, hasta 5 años después de la prueba, en comparación con pacientes con SPECT anormal (137).

La PET (tomografía por emisión de positrones) utilizando marcadores de perfusión miocárdica como N-13 amonio, O-15 agua o Rb-82, puede medir el flujo sanguíneo miocárdico en reposo y al pico de estrés; así como la reserva de flujo de miocardio, sin requerir la presencia de una hipoperfusión regional; lo que permite detectar anomalías tanto en los vasos coronarios epicárdicos como en la microcirculación coronaria. La reserva de flujo miocárdico es un poderoso predictor de eventos cardíacos, proporcionando información adicional sobre la isquemia miocárdica regional (138,139). Gracias a esto, la PET permite detectar estadios precoces de la EVI y se puede utilizar como un marcador de progresión de la enfermedad (140), así como un marcador pronóstico, tal y como se evidenció en un trabajo reciente de McArdle y colaboradores, que demostraron que defectos de perfusión evidenciados por PET-Rb 82 de estrés con dipiridamol se asociaban con eventos adversos cardiovasculares y mortalidad global (141).

La PET es preferible a la SPECT por su mayor sensibilidad para diagnosticar estenosis coronarias angiográficamente significativa, aunque es un procedimiento con un elevado coste y su disponibilidad es limitada (142).

Ambas técnicas presentan como limitación la dosis de radiación asociada, particularmente en el caso de estudios seriados (135).

### **6.2.3. Ecocardiografía de estrés:**

La prueba de esfuerzo con electrocardiograma (ECG) convencional tienen un valor diagnóstico limitado en la evaluación de la isquemia miocárdica en los receptores de trasplante cardíaco, dada la alta prevalencia de anomalías electrocardiográficas en esta población, incluidas las ondas Q, la elevación o la depresión del segmento ST y la inversión de la onda T (91,125).

La ecocardiografía de estrés se ha evaluado exhaustivamente como herramienta diagnóstica en la detección de la EVI.

La ecocardiografía de ejercicio presenta una baja sensibilidad diagnóstica debido a la incapacidad del corazón trasplantado denervado para alcanzar la frecuencia cardíaca objetivo, así como tasa alta de falsos negativos para la detección de estenosis coronarias moderadas (123,143).

#### **6.2.3.1. Ecocardiografía de estrés con dobutamina:**

Diferentes estudios han demostrado que la ecocardiografía de estrés con dobutamina (DSE) aporta tanto valor diagnóstico como información pronóstica importante en pacientes trasplantados cardíacos (144–146), posicionándose como la principal estrategia no invasiva en el diagnóstico de la EVI.

La DSE permite evaluar el movimiento de la pared del ventrículo izquierdo, la isquemia inducible y la viabilidad miocárdica. Sin embargo, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo varían significativamente entre los diferentes estudios, tal y como se recoge en la tabla 3.



Tabla 3. Capacidad diagnóstica de la ecocardiografía de estrés con dobutamina en la EVI.

Estudio	Nº Pacientes	Diagnóstico de EVI	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Akosah et al, 1994	41	Coronariografía	95	55	69	92
Derumeaux et al, 1995	41	Coronariografía	86	91	86	91
Spes et al, 1996	46	IVUS	79	83	88	71
Derumeaux et al, 1998	37	Coronariografía	65	95	92	76
Spes et al, 1999	109	Coronariografía o IVUS	72	88	92	62
Bacal et al, 2004	39	Coronariografía	64	91	78	84
Eroglu et al, 2008	42	Coronariografía	88	85		92
Sade et al, 2014	23	Coronariografía	56	64	50	69
Chirakarnianakorn et al, 2015	497	Coronariografía	7	98	82	41
Clerkin et al, 2016	222	Coronariografía	0	99	0	82

VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo. Modificada de *Circ.Cardiovasc.Imaging* 2011;4:583–593(135).

A pesar de estas limitaciones, Spes y colaboradores (145) observaron que en pacientes con una DSE anormal, el 90% tenía EVI significativa por IVUS, pero solo el 49% por angiografía; nuevamente evidenciando la insensibilidad relativa de la angiografía. Además, demostraron que una DSE normal después de un trasplante cardíaco tiene un alto valor predictivo negativo para cualquier evento cardiovascular adverso relevante. En un estudio realizado en una cohorte

pediátrica, se evidenció que la probabilidad de un resultado de DSE anormal crece con el aumento del grado angiográfico de EVI, y por lo tanto, se podría usar la DSE para la detección inicial de EVI, reservando la coronariografía para la confirmación y clasificación de la severidad de la vasculopatía (147).

El análisis cuantitativo de la DSE, utilizando parámetros de deformación sistólica, puede mejorar la sensibilidad y especificidad diagnóstica de la misma. En esta línea, un estudio de 42 pacientes, concluyó que una *strain rate* longitudinal global sistólica pico  $<0.5/s$  presentaba una sensibilidad del 88% para detectar enfermedad coronaria, incluyendo irregularidades difusas, frente al 63% para la DSE convencional (148). Por lo tanto, el *strain rate* durante la DSE se puede usar de manera segura como prueba de diagnóstico no invasivo para detectar EVI en receptores de trasplante cardíaco. Adicionalmente, se ha comprobado que en los pacientes trasplantados cardíacos, en el pico de estrés con dobutamina, las velocidades obtenidas mediante Doppler Tisular a nivel del anillo mitral (velocidad sistólica-S', velocidad diastólica precoz-E' y velocidad diastólica tardía-A') se encuentran reducidas, incluso en ausencia de anomalías de la contractilidad regional (149).

Por otra parte, la ecocardiografía de contraste miocárdico en tiempo real (RTMCE) durante la DSE constituye una prueba de detección de EVI factible en pacientes trasplantados cardíacos e incrementa la sensibilidad y especificidad diagnóstica de la DSE convencional (150,151).

### **6.2.3.2. Ecocardiografía de estrés con dipiridamol:**

Desde el punto de vista fisiopatológico, el dipiridamol produce vasodilatación mediante la inhibición de la recaptación celular de adenosina en el miocardio, aumentando su biodisponibilidad a nivel de los receptores A<sub>2</sub> del músculo liso vascular no dependiente del endotelio. En pacientes con estenosis coronarias significativas, esta vasodilatación produce un fenómeno de robo del flujo coronario; lo que conduce a una redistribución del flujo arteriolar coronario, con un empeoramiento en la perfusión. Los mecanismos por los que se desencadena este fenómeno son por una parte: el “robo vertical” que consiste en una caída de la presión de perfusión en el lecho distal a la lesión estenótica, lo que produce una disminución de la perfusión del endocardio; y el “robo horizontal”, donde el aumento de la reserva vasodilatadora en las arterias sanas produce una disminución del flujo donado al territorio enfermo (152).

El dipiridamol se utilizó originalmente junto con el ECG de 12 derivaciones por Tau-chert (153) y colaboradores a mediados de la década de 1970; en una etapa posterior, junto con imágenes de perfusión de Medicina Nuclear; siguiendo el trabajo pionero de Gould (154), y finalmente con ecocardiografía bidimensional, con la cual se detecta la isquemia miocárdica como alteración transitoria de la contractilidad regional del ventrículo izquierdo. Desde entonces, se ha demostrado ampliamente que la ecocardiografía de estrés con dipiridamol (DiSE) es una herramienta no invasiva útil para el diagnóstico de la enfermedad arterial coronaria evaluada en diferentes escenarios clínicos. (155–167).

Respecto a la precisión de la DiSE para el diagnóstico de enfermedad coronaria, un metanálisis publicado por Picano y colaboradores (168) demostró que el dipiridamol y la dobutamina presentaban un índice de validez similar en el diagnóstico de enfermedad coronaria: 87% (intervalo de confianza [IC] 83–90) frente a 84% (IC: 80–88,  $p = 0.48$ ), con una sensibilidad de 85%, (IC: 80–89), frente a 86% (IC: 78–91,  $p = 0.81$ ) y una especificidad del 89% (IC: 82–94)

frente a 86%, (IC:75–89,  $p = 0.15$ ), concluyendo, de acuerdo con el Documento de Consenso de Expertos en Ecocardiografía de Estrés de la Sociedad Europea de Cardiología (169), que ambas pruebas son igualmente potentes para inducir anomalías de la contractilidad segmentaria en presencia de estenosis coronarias significativas.

Las principales ventajas de esta prueba son su alta factibilidad, seguridad, buena tolerancia y bajo coste. Se ha demostrado que los efectos secundarios menores, clínicamente no significativos, pero limitantes (es decir, que justifican la interrupción de la prueba) aparecen en menos de un 5% de los casos; siendo la hipotensión arterial, la bradicardia, la cefalea y las náuseas o vómitos los más frecuentes. La incidencia de complicaciones mayores, tales como bloqueo aurículo-ventricular de tercer grado, asistolia, infarto de miocardio o edema agudo de pulmón, es aproximadamente de 1/1200 casos y la tasa de mortalidad es de 1/10 000 casos, similar a la de la ecocardiografía de ejercicio (170,171).

- **Reserva de flujo coronario:**

La reserva de flujo coronario (RFC) representa la capacidad de la circulación coronaria para dilatarse, en respuesta a un aumento de la demanda metabólica miocárdica y puede expresarse por la diferencia entre las curvas de flujo hiperémico en reposo. La evaluación no invasiva de la RFC mediante ecocardiografía transtorácica (ETT) demuestra una adecuada correlación con la evaluación invasiva de misma por coronariografía (172), por ello la evaluación de la RFC junto con la contractilidad regional se ha establecido como la técnica actual más avanzada en la ecocardiografía de estrés con dipiridamol (169); permitiendo la identificación de pacientes que, a pesar de un test negativo con dipiridamol por el criterio clásico de contractilidad, tienen un pronóstico menos favorable a largo plazo.

La presencia de una RFC reducida, evaluada mediante el estudio con Doppler color y pulsado en el territorio de la arteria descendente anterior distal durante una DiSE, es un parámetro adicional en la valoración de la severidad de la isquemia durante la ecocardiografía de estrés, incrementando el valor diagnóstico (173–177) y la capacidad pronóstica respecto a la ecocardiografía de estrés convencional (178–181).

En pacientes con sospecha de enfermedad coronaria, la RFC tiene una alta sensibilidad pero una especificidad limitada para la detección de la misma, y sólo evalúa la arteria descendente anterior, lo que limita su utilidad en el diagnóstico (172).

El principal interés de la RFC radica, por lo tanto, en la estratificación de riesgo. Una RFC reducida es un predictor de mortalidad que, a diferencia de las anomalías de la contractilidad regional, no se ve afectado por el tratamiento antianginoso (182,183).

La valoración de RFC ha demostrado aportar información pronóstica independiente en diferentes escenarios clínicos, como en pacientes diabéticos y no diabéticos con enfermedad coronaria conocida o sospechada y DiSE negativo por criterios de contractilidad (180), en pacientes con dolor torácico y arterias coronarias sin lesiones significativas (184), en pacientes diabéticos asintomáticos con un elevado riesgo cardiovascular (185), en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica (186), en pacientes con enfermedad coronaria de un solo vaso de severidad intermedia bajo tratamiento médico (179), pacientes asintomáticos con estenosis aórtica moderada-severa, fracción de eyección conservada y arterias coronarias sin lesiones significativas (187) y en pacientes con miocardiopatía hipertrófica (188). Asimismo, se ha confirmado que la información pronóstica de la evaluación de RFC durante la ecocardiografía de estrés con dipyridamol ha demostrado ser superior a la aportada por los estudios de perfusión miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria (189). Además, recientemente se ha propuesto que la medida de la reserva coronaria mediante DiSE y estudio Doppler en la arteria descendente anterior,

no sólo es un fuerte predictor pronóstico independiente en pacientes con enfermedad coronaria conocida o sospechada, sino que también aporta una estratificación pronóstica de los pacientes según un espectro continuo de valores de reserva coronaria (190).

- **Reserva contráctil del ventrículo izquierdo:**

La contractilidad es la capacidad intrínseca del músculo cardíaco para generar fuerza y acortarse, independientemente de los cambios en la precarga, postcarga o frecuencia cardiaca (191).

La reserva contráctil del ventrículo izquierdo (RCVI) se evalúa mediante la razón estrés/reposo de la elastancia ventricular izquierda. La elastancia se obtiene por la relación entre la presión telesistólica (medida por un esfigmomanómetro) y el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo [VTSVI] (medido por ecocardiografía bidimensional). Por lo tanto, la RCVI aporta información sobre dos marcadores pronósticos bien reconocidos en la cardiopatía isquémica; ya que el descenso de la presión arterial sistólica y el aumento del VTSVI durante el estrés determinan una elastancia atenuada y se han asociado de manera independiente con un aumento de la mortalidad (192,193).

La evaluación de la RCVI es altamente factible durante todas las formas de ecocardiografía de estrés: ejercicio (194), estimulación (195), dobutamina (196) y dipiridamol (197,198); y es un método útil para evaluar la contractilidad del ventrículo izquierdo durante el estrés al proporcionar información pronóstica, más allá del movimiento regional de la pared. En esta línea, Bombardini y colaboradores confirmaron que, en pacientes con angina crónica estable y función ventricular izquierda normal en reposo, la reducción en la RCVI durante una DiSE mostraba una sensibilidad del 86% y una especificidad del 87% para detectar enfermedad coronaria angiográficamente significativa (197). De igual manera, también se ha demostrado que una re-

ducción en la RCVI presenta una capacidad pronóstica superior a la FEVI y a la contractilidad regional del ventrículo izquierdo en diferentes escenarios clínicos (196,199,200).

- **Papel de la ecocardiografía de estrés con dipiridamol en el diagnóstico de EVI:**

El papel de la DiSE como herramienta diagnóstica en el trasplante cardiaco fue propuesto por vez primera, en 1990, por Picano y colaboradores (201). En su trabajo, demostraron que la DiSE es una técnica factible y segura en pacientes trasplantados cardiacos y que el rechazo cardiaco agudo podría ir acompañado de una depresión del segmento ST inducida por dipiridamol, sin acompañarse de deterioro en la función sistólica global; concluyendo que estos cambios podrían considerarse como marcadores no invasivos para la vigilancia del rechazo.

En un estudio posterior, Ciliberto y colaboradores (202) evidenciaron una elevada sensibilidad (87%) y especificidad (100%) de la DiSE en el diagnóstico de estenosis coronarias superiores al 50%, y este resultado es acorde con estudios previos que demuestran que la positividad de un estudio de DiSE está ligada a la presencia de lesiones coronarias críticas y que permite la detección de aquellos pacientes que se beneficiarían de un seguimiento estrecho. Además, en su trabajo la negatividad de los parámetros electrocardiográficos durante la infusión de dipiridamol sugiere la ausencia de enfermedad de pequeño vaso (microvascular), de acuerdo con estudios previos (157,164,201).

Ciliberto y colaboradores (134) también confirmaron que la ausencia de anomalías de la contractilidad segmentaria en reposo junto con una perfusión miocárdica normal evaluada por SPECT-99mTC sestamibi de estrés con dipiridamol, descarta la presencia de EVI significativa en pacientes trasplantados cardiacos. Por el contrario, las anomalías de la contractilidad regional en reposo y los defectos de perfusión demostraron ser fuertes predictores de eventos cardiacos adversos. Un estudio posterior confirma que la ausencia de anomalías de la contractilidad seg-

mentaria en reposo está relacionada con bajo riesgo de eventos cardiacos y sugiere que la DiSE puede complementar la evaluación pronóstica en dichos pacientes, ayudando a identificar a aquellos que merecen un seguimiento más estrecho (203).

Por otra parte, se ha demostrado con distintas técnicas que la disfunción microvascular afecta a la función global y regional del ventrículo izquierdo (204) y por lo tanto la valoración de la reserva coronaria, que permite detectar la presencia de enfermedad microvascular, podría ser una opción excelente para evaluar la integridad de la microcirculación coronaria en los pacientes trasplantados cardiacos. En esta línea, Tona y colaboradores demostraron que la presencia de disfunción microvascular, diagnosticada por una RFC reducida, en pacientes trasplantados cardiacos con arterias coronarias sin lesiones por coronariografía, se asociaba con la presencia de EVI de nueva aparición y con mayor riesgo de mortalidad independiente de EVI (205).

#### **6.2.4. Angiografía coronaria por tomografía computarizada:**

La angiografía coronaria por tomografía computarizada (ACTC) permite evaluar la luz coronaria, así como el grosor de la pared vascular y la hiperplasia de la íntima; lo que la convierte en una herramienta atractiva para el diagnóstico precoz de la EVI. Se ha demostrado que la ACTC diagnóstica el engrosamiento de la pared vascular en un 50% más de segmentos que la coronariografía invasiva (206).

Diferentes trabajos han evaluado la capacidad de la ACTC en el diagnóstico de EVI, reportando sensibilidades (70-100%) y especificidades (81-100%) relativamente altas en el diagnóstico de EVI significativa, en comparación con IVUS y coronariografía (206–214).

Un meta-análisis de 13 estudios llevado a cabo por Wever-Pinzón y colaboradores (215), demostró que la ACTC tenía alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo para detectar EVI (irregularidades lumbinales) y EVI significativa (estenosis > 50%) en frente a la coro-



nariografía convencional; observándose que la sensibilidad y el valor predictivo negativo eran mayores con el uso de tomografía computarizada multidetector (TCMD) de 64 canales frente a TCMD de 16 canales.

La ACTC también ha demostrado ser útil como herramienta en el seguimiento de la EVI, tal y como sugieren en su trabajo Rohnean y colaboradores, que consideran que la ACTC puede reemplazar a la coronariografía para la detección temprana de EVI. Asimismo, concluyen que en pacientes con ACTC basal normal, un seguimiento bianual mediante ACTC sería una estrategia segura que evitaría el uso de la coronariografía invasiva (216).

Por otra parte, un estudio reciente demostró que la ausencia de calcio en la ACTC predice prevalencias muy bajas de EVI moderada-severa (CAV 2–3 de la clasificación de la ISHLT) y estenosis coronaria significativa por coronariografía con un valor predictivo negativo del 97% y del 88%, respectivamente; y que se asocia menor número de eventos adversos en el seguimiento (217).

A pesar de sus ventajas, la ACTC presenta una serie de limitaciones que se detallan a continuación. A pesar de que la ACTC puede evaluar el espesor de la pared de la arteria coronaria, no es tan sensible como el IVUS y no permite una adecuada visualización de los vasos de menos de 1,5 mm de diámetro. menores de 1,5 mm. Además, la resolución temporal se ve limitada, debido a la elevada frecuencia cardíaca en reposo del corazón denervado (218), aunque la tecnología actualmente disponible limita sólo a un 4% los segmentos no evaluables, a pesar de frecuencias cardíacas en reposo de 80 latidos por minuto (214). Por otra parte, muchos trasplantes cardiacos tienen insuficiencia renal por uso crónico de fármacos inmunosupresores y la ACTC requiere una dosis relativamente alta de contraste nefrotóxico (70 ml aproximadamente). De igual manera, aunque los pacientes se ven expuestos a radiación ionizante, la dosis empleada con los equipos de última generación es comparable a la de la coronariografía (94).

### 6.2.5. Resonancia magnética cardiaca:

La resonancia magnética cardiaca (CMR) es una herramienta diagnóstica atractiva para la EVI, debido a la ausencia de radiación ionizante y a su capacidad para evaluar múltiples aspectos de la patología en un solo examen (incluida la función ventricular, la perfusión miocárdica y la caracterización tisular).

Se ha demostrado que la reducción en la perfusión miocárdica evaluada por CMR se asocia con la presencia de EVI, incluso en aquellos casos en los que, a pesar de ausencia de EVI angiográficamente significativa, existe evidencia histológica de daño microvascular. La medición de la perfusión miocárdica es capaz de clasificar la severidad de la EVI en función de los valores de la reserva de flujo miocárdico (219,220). Adicionalmente, se ha demostrado que la reserva de perfusión miocárdica y el *strain* diastólico representan marcadores tempranos de la enfermedad y, por lo tanto, pueden ser herramientas útiles para el seguimiento de los pacientes trasplantados cardiacos, reduciendo la necesidad adicional de pruebas invasivas (221).

Por otra parte, la CMR con realce tardío con gadolinio (RTG) permite identificar infartos silentes en pacientes trasplantados cardiacos, aparentemente libres de eventos, y es capaz de revelar fibrosis miocárdica en pacientes con ausencia de EVI o con EVI ligera por coronariografía; por lo que podría ser útil para establecer un diagnóstico precoz de EVI e intensificar el tratamiento médico (222).

La medición por CMR de la tasa de llenado pico permite una evaluación no invasiva de la disfunción diastólica asociada con la EVI, antes de que se aparezca disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o zonas de RTG sugestivas de infarto (223). Asimismo, se ha demostrado que, en pacientes asintomáticos, la reducción de la tasa de llenado pico se asocia con EVI precoz y precede al descenso en la reserva de flujo coronario evaluada de forma invasiva (224).

#### **6.2.6. Biomarcadores:**

Se han realizado diferentes estudios tratando de encontrar un biomarcador no invasivo en el diagnóstico de la EVI.

El péptido natriurético cerebral (BNP) y la proteína C reactiva (PCR) se han sugerido como biomarcadores para el desarrollo de la EVI; aunque ambos muestran cierta sensibilidad, su especificidad no es suficiente para el diagnóstico de EVI (225–227). También se ha demostrado que los niveles del factor de von Willebrand (vWF) determinados en el primer año posterior al trasplante ayudan a distinguir un subgrupo de pacientes con una incidencia más alta de EVI (228).

Dada la participación de la respuesta inmune en la EVI, se ha propuesto que la relación entre las distintas poblaciones de linfocitos (linfocitos T activados/linfocitos T reguladores) podría constituir un biomarcador preciso para identificar la EVI de forma precoz (229). En esta línea, un trabajo publicado recientemente, concluye que la evaluación de una citocina o mediador inmunitario único no permite la identificación de pacientes con EVI. Sin embargo, la combinación de las concentraciones de las interleucinas -4, -6, -10, -21, -23, -31 y -33, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , y el ligando CD40, lleva al desarrollo de un “score de citocinas” con una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EVI significativa (230).

Asimismo, se ha identificado el micro-RNA 628-5p como un biomarcador que permite detectar la presencia de EVI avanzada en pacientes trasplantados cardiacos (231).

Serían precisos estudios adicionales que identificasen biomarcadores útiles para el diagnóstico precoz y seguimiento de la EVI.

## 7. Prevención de la enfermedad vascular del injerto:

Dado el mal pronóstico de la EVI establecida, se necesita un tratamiento preventivo efectivo.

### 7.1. Fármacos inmunosupresores:

El régimen inmunosupresor estándar después del trasplante cardiaco incluye un inhibidor de la calcineurina (como ciclosporina o tacrolimus) combinado con un agente antiproliferativo (micofenolato mofetilo [MMF] o azatioprina) con o sin corticosteroides. En los últimos años, ha habido una transición importante al uso preferentemente de tacrolimus sobre ciclosporina y MMF sobre azatioprina (92).

Kobashigawa y colaboradores (232) demostraron que la supervivencia a 5 años y la incidencia de EVI angiográfica fueron similares entre los grupos tratados con Ciclosporina A o tacrolimus. En cambio, otro trabajo con un seguimiento a 10 años, confirmó una menor progresión de EVI en el grupo que recibió tratamiento con tacrolimus frente al que realizó terapia con ciclosporina, presentado ambos regímenes terapéuticos supervivencias similares a largo plazo (233).

El MMF se asocia con la reducción de la adhesión leucocitaria al endotelio vascular y la inhibición de la proliferación de células de músculo liso (234). Los pacientes trasplantados cardiacos a tratamiento con MMF, en comparación con los pacientes tratados con azatioprina, ambos tratados simultáneamente con Ciclosporina-A y corticosteroides, tienen una progresión significativamente menor del engrosamiento de la íntima y una mayor supervivencia a largo plazo (235).

El everolimus y sirolimus son fármacos inmunosupresores inhibidores de la mTOR (mammalian target of rapamycin-diana de rapamicina en células de mamífero) que inhiben la

proliferación de las células del músculo liso y los fibroblastos y han demostrado una reducción en la incidencia y progresión de la EVI (236).

Un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado que comparó everolimus con azatioprina, mostró una menor incidencia de EVI, con un menor aumento del grosor máximo intimal evaluado por IVUS en el grupo de pacientes tratado con everolimus (237). En un seguimiento a cuatro años, se demostró menor incidencia y severidad de la EVI; así como, menos hospitalizaciones y eventos adversos cardíacos mayores en el grupo que recibió tratamiento con everolimus (238).

Otro sub-análisis de un ensayo clínico aleatorizado, en el que se comparó everolimus con micofenolato mofetilo (MMF) (239) demostró que el tratamiento con everolimus se asociaba con menor incidencia de EVI evaluada por IVUS (236).

Un ensayo clínico multicéntrico escandinavo aleatorizó a 115 pacientes trasplantados cardíacos, transcurridas 7-11 semanas después del trasplante, a recibir everolimus sin inhibidor de la calcineurina frente a terapia estándar de inmunosupresión con ciclosporina; observándose progresión significativamente menor de la EVI en el grupo de everolimus (240).

Los ensayos clínicos que evalúan el uso de sirolimus en comparación con azatioprina o micofenolato mofetilo han demostrado reducciones importantes en el desarrollo a largo plazo de EVI, con un estudio que revela una progresión de la íntima ausente hasta 2 años después del trasplante con el uso de novo de sirolimus (241,242).

De acuerdo a estos resultados, las guías de la ISHLT recomiendan el tratamiento con everolimus, sirolimus o MMF tras el trasplante cardíaco para minimizar la aparición y el desarrollo de la EVI (92).

## **7.2. Estatinas:**

Las estatinas además de su actividad hipolipemiente, realizan otra serie de funciones que incluyen la inhibición de la actividad inflamatoria y la activación de citoquinas, la atenuación de la disfunción endotelial y la actividad inmunosupresora (59,243).

El tratamiento con pravastatina se ha demostrado que mejora los niveles de colesterol, reduce la incidencia de rechazo con compromiso hemodinámico, reduce la incidencia de EVI y mejora la supervivencia (59). En un seguimiento posterior, a 10 años, se mantienen dichos beneficios (244).

De la misma manera, el inicio precoz tras el trasplante del tratamiento con simvastatina conduce a una supervivencia significativamente mejor a los 8 años y a una incidencia significativamente menor de EVI, sin deterioro de la función del injerto ni efectos adversos graves (61).

Estos resultados beneficiosos con el uso de la estatinas han sido confirmados por 2 meta-análisis posteriores (60,245).

## **7.3. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina:**

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) reducen la incidencia de la EVI por diferentes mecanismos, que incluyen una disminución de las células mononucleares periféricas que posteriormente se diferencian en células musculares lisas; alterando así la cascada de eventos necesaria para el desarrollo de la EVI (246,247).

El ramipril ha demostrado estabilizar la placa endotelial y mejorar la función microvascular lo que conlleva una inhibición en el desarrollo de la EVI (248).

#### **7.4. Antagonistas de los canales del calcio:**

El nifedipino provoca una respuesta vasodilatadora exagerada en las arterias coronarias con mayor hiperplasia intimal y con disfunción endotelial, lo que produce efectos beneficiosos en aquellos pacientes con mayor carga de EVI (249).

Asimismo, se ha demostrado que el diltiazem administrado precozmente tras el trasplante cardiaco puede prevenir la disminución del calibre arterial en pacientes trasplantados cardiacos (250).

Adicionalmente, la terapia combinada con IECA y antagonistas del calcio ha demostrado reducir la progresión de la hiperplasia intimal, demostrando un efecto antiproliferativo sinérgico (251,252).

#### **7.5. Aspirina:**

Un estudio observacional reciente sugiere que la administración precoz de la aspirina podría estar asociada con un riesgo menor de desarrollo de EVI moderada y severa, siendo precisos estudios prospectivos controlados que validen esta hipótesis (253).

#### **7.6. Vitaminas antioxidantes:**

El hecho de que el estrés oxidativo participe en el desarrollo de la EVI, sugiere que las vitaminas antioxidantes pueden ser beneficiosas en este contexto. Esta hipótesis fue evaluada en un ensayo clínico que aleatorizó a 40 pacientes trasplantados cardiacos a recibir vitamina C y vitamina E frente a placebo. Los resultados a un año, demostraron un retraso en la progresión de la placa aterosclerótica, evaluada por IVUS, en el grupo tratado con vitaminas (254); observándose, en el seguimiento a 10 años, una incidencia significativamente menor de EVI y eventos adversos graves en el grupo suplementado con vitaminas (255).

### **7.7. Profilaxis de la infección por citomegalovirus:**

Un estudio prospectivo que incluyó un reducido número de pacientes demostró que la profilaxis de la infección por citomegalovirus, mediante tratamiento antiviral a partir de la primera semana del trasplante, se asoció con menor engrosamiento intimal evaluado por IVUS al año del trasplante (256).

## **8. Tratamiento de la enfermedad vascular del injerto:**

Cuando la EVI es severa, las opciones terapéuticas incluyen la revascularización o el re-trasplante. Los procedimientos de revascularización han demostrado su efectividad en el caso de isquemia inducible por estrés o en el caso de EVI de alto riesgo; sin embargo, los pacientes sin evidencia de isquemia inducible han mostrado buen pronóstico (257).

### **8.1. Intervencionismo coronario percutáneo:**

Dada la naturaleza difusa de la EVI, así como la afectación de la microvasculatura distal, el intervencionismo coronario percutáneo (ICP) se considera una estrategia terapéutica paliativa limitada a aquellos casos con afectación de un único vaso.

En pacientes trasplantados cardíacos, el ICP con implante de stents se puede realizar con altas tasas de éxito primario; si bien, la tasa de reestenosis es mayor en comparación con el ICP en las arterias coronarias nativas (258,259) y no se ha demostrado una mejoría en la supervivencia (260,261). En estudios previos, los stents liberadores de fármacos habían demostrado menores tasas de reestenosis que los stents convencionales (259,262–265); sin embargo, un meta-análisis reciente, que incluyó 1470 pacientes sometidos a ICP, no encontró diferencias significativas en la tasa de reestenosis, en la mortalidad global ni en la mortalidad de causa cardiovascular entre los diferentes tipos de stents (266).



### **8.2. Cirugía de revascularización miocárdica:**

La cirugía de revascularización miocárdica se ha realizado sólo en un pequeño número de pacientes con EVI, altamente seleccionados; observándose un mayor beneficio clínico en aquellos que padecen EVI avanzada, con afectación coronaria de tres vasos. A pesar de lo cual, se ha demostrado una mayor mortalidad que en aquellos pacientes sometidos a ICP (266–269).

### **8.3. Retrasplante cardiaco:**

El retrasplante cardiaco es el único tratamiento definitivo para la EVI, a pesar de que la recurrencia de la misma en el segundo injerto es elevada (270).

La escasez de donantes adecuados y el dilema ético de un segundo trasplante restringen su aplicación a aquellos pacientes con progresión de la enfermedad, a pesar de la revascularización, o aquellos con afectación coronaria difusa generalizada (271–273). Por otra parte, se ha demostrado que la supervivencia en los pacientes retrasplantados es menor que en aquellos que reciben un primer trasplante (274).





# JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DEL ESTUDIO



La enfermedad vascular del injerto es uno de los principales factores limitantes de la supervivencia a largo plazo en pacientes trasplantados cardiacos; siendo la coronariografía la técnica de elección en el diagnóstico de la misma, a pesar de tratarse de una técnica invasiva, no exenta de riesgos. Por otra parte, la ecocardiografía de estrés con dipiridamol ha demostrado una adecuada rentabilidad diagnóstica en diferentes escenarios clínicos. Nos planteamos, por tanto, la necesidad de una técnica diagnóstica no invasiva, sensible, precisa, reproducible y coste-efectiva que, además, pueda proporcionar información acerca de la presencia de enfermedad microvascular y que aporte valor pronóstico en el seguimiento de los pacientes trasplantados cardiacos.

En base a lo expuesto anteriormente, la hipótesis de nuestro trabajo es que una evaluación multimodal mediante ecocardiografía de estrés dipiridamol, con medida de reserva de flujo coronario y reserva contráctil del ventrículo izquierdo permite la identificación de la enfermedad vascular del injerto en pacientes trasplantados cardiacos, así como la estratificación de riesgo de los mismos.



# OBJETIVOS





Los objetivos de esta Tesis Doctoral son los siguientes:

- **Objetivo principal:**

Evaluar la utilidad de la ecocardiografía de estrés dipiridamol con la medida de la reserva de flujo coronario y la reserva contráctil como herramienta diagnóstica no invasiva en la detección de la enfermedad vascular del injerto en pacientes trasplantados cardiacos evaluando la sensibilidad, especificidad y capacidad diagnóstica global de esta técnica en este contexto.

- **Objetivo secundario:**

Evaluar la capacidad pronóstica de la ecocardiografía de estrés dipiridamol con la medida de la reserva de flujo coronaria y la reserva contráctil con respecto a eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento de los pacientes trasplantados cardiacos.



# MATERIAL Y MÉTODOS



## **1. Diseño del estudio:**

Se realizó un estudio observacional prospectivo. El proyecto fue presentado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) y todos los sujetos incluidos en él dieron su Consentimiento Informado, siendo respetados los principios éticos para la investigación en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki.

## **2. Población del estudio:**

Seleccionamos a todos los pacientes trasplantados cardiacos que fueron sometidos a coronariografía de rutina dentro del protocolo de seguimiento de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada del HUCA (*figura 11*) entre noviembre de 2011 y noviembre de 2013 y que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

### **2.1. Criterios de inclusión:**

- Pacientes trasplantados cardiacos con menos de 10 años de evolución desde el trasplante cardiaco.
- Elegibilidad para la realización de la ecocardiografía de estrés con dipiridamol.
- Elegibilidad para su inclusión en un programa de seguimiento.

### **2.2. Criterios de exclusión:**

- Comorbilidad significativa del paciente que reduzca su esperanza de vida (por ejemplo, cáncer, enfermedad renal terminal y enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa).

- Ventana ecoacústica subóptima en la valoración adecuada de la función regional miocárdica o de la medida de la reserva coronaria mediante la obtención del flujo Doppler en la arteria descendente anterior distal.
- Contraindicación para la infusión de dipiridamol.
- Rechazo del paciente a participar en el estudio.

<b>Primer año</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evaluación clínica/ECG/Analítica:</b> 15 días-1 mes</li> <li>• <b>Radiografía de tórax/ Ecocardiografía transtorácica:</b> Previa al alta, a los 6 meses y a los 12 meses</li> <li>• <b>Coronariografía:</b> Previa al alta, 12 meses</li> <li>• <b>Biopsia endomiocárdica:</b> Mensual durante los primeros 6 meses, después a los 9 y a los 12 meses</li> <li>• <b>Evaluación invasiva de la presión pulmonar:</b> 12 meses</li> </ul>
<b>Segundo año</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evaluación clínica/ECG/Analítica:</b> cada 4 meses</li> <li>• <b>Ecocardiografía transtorácica:</b> 24 meses</li> </ul>
<b>Tercer año</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evaluación clínica/ECG/Analítica:</b> cada 4 meses</li> <li>• <b>Ecocardiografía transtorácica:</b> 36 meses</li> <li>• <b>Coronariografía:</b> 36 meses</li> </ul>
<b>Cuarto año</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evaluación clínica/ECG/Analítica:</b> cada 4 meses</li> <li>• <b>Ecocardiografía transtorácica:</b> 48 meses</li> </ul>
<b>Quinto-décimo año</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evaluación clínica/ECG/Analítica:</b> cada 4 meses</li> <li>• <b>Ecocardiografía transtorácica:</b> anual</li> <li>• <b>Coronariografía:</b> 5º año y 10º año</li> </ul>
<b>A partir del décimo año</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evaluación clínica/ECG/analítica:</b> cada 6 meses</li> <li>• <b>Ecocardiografía transtorácica/coronariografía/biopsia endomiocárdica:</b> De acuerdo al criterio clínico</li> </ul>
<b>Coronariografía</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Protocolo:</b> Previa al alta, 1º, 3º, 5º y 10º año de seguimiento</li> <li>• Puede realizarse, en el caso de sospecha de EVI, en cualquier momento del seguimiento, de acuerdo al criterio clínico</li> </ul>

Figura 11. Protocolo de seguimiento de los pacientes trasplantados cardiacos en nuestro centro.

La población inicial incluía 82 pacientes; 5 pacientes fueron excluidos de acuerdo a los criterios anteriormente citados y otros 3 fueron excluidos porque las imágenes de la DiSE no eran concluyentes o no se pudieron interpretar. Así, 74 pacientes trasplantados cardiacos conformaron la población final del estudio.

### **3. Variables a estudio:**

Además de las variables demográficas como la edad y el sexo, se recogieron otras variables que se clasifican en los siguientes grupos:

#### **1.1. Factores de riesgo cardiovascular y otros antecedentes médicos:**

##### **1.1.1. Hipertensión arterial:**

La hipertensión arterial (HTA) se definió como el cumplimiento de alguno de los siguientes criterios: historia de HTA diagnosticada o tratada con medicación, dieta y/o ejercicio; presión arterial sistólica igual o superior a 140 mm Hg o diastólica igual o superior a 90 mm Hg, al menos en dos determinaciones o tratamiento antihipertensivo que no es administrado como terapia a otra patología diferente a la hipertensión arterial.

##### **1.1.2. Diabetes mellitus:**

Se consideró la existencia de diabetes mellitus (DM) en función de la presencia de alguna de las siguientes premisas: glucemia en ayunas superior o igual a 200 mg/dl en presencia de síntomas de DM, al menos dos determinaciones de glucemia en ayunas superior o igual a 126 mg/dl (entendiéndose como ayunas un periodo sin ingesta de al menos 8 horas), al menos dos determinaciones de Hb1Ac superior o igual a 6.5% o utilización actual de tratamientos hipoglucemiantes orales y/o insulina.

##### **1.1.3. Dislipemia:**

La dislipemia se definió de acuerdo al cumplimiento de alguno de los siguientes criterios: historia de dislipemia diagnosticada y/o tratada con mediación, dieta y/o ejercicio, cifras de co-



lesterol total superior a 200 mg/dl, colesterol-LDL superior o igual a 130 mg/dl, colesterol-HDL inferior a 40 mg/dl, triglicéridos superiores o iguales a 150 mg/dl o tratamiento hipolipemiente.

**1.1.4. Tabaquismo:**

Se consideró fumador actual a cualquier individuo fumador activo durante el último año, ex-fumador a aquel individuo que haya abandonado el hábito tabáquico en un periodo mayor a un año y no fumador a aquella persona que nunca haya adquirido el hábito tabáquico.

**1.1.5. Consumo perjudicial de alcohol:**

Se definió como perjudicial el consumo de más de 7 bebidas estándar a la semana.

**1.1.6. Enfermedad vascular arterial periférica:**

La presencia de enfermedad vascular arterial periférica se definió en base al cumplimiento de alguna de las siguientes premisas: claudicación intermitente, aneurisma aórtico documentado, amputación por insuficiencia vascular arterial o cirugía de denervación arterial o intervención percutánea en las extremidades.

**1.1.7. Enfermedad carotídea:**

La enfermedad carotídea significativa se definió en base a la existencia de una estenosis carotídea superior o igual al 70%.

**1.1.8. Accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio:**

Se consideró accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT) ante la constancia de dicho diagnóstico en los informes médicos.

### **1.1.9. Enfermedad renal crónica:**

La insuficiencia renal se definió de acuerdo a la presencia de un filtrado glomerular (FG) menor a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

### **1.2. Variables antropométricas:**

Se obtuvieron datos del peso (kg), estatura (m) e índice de masa corporal (IMC), definido como la relación existente entre el peso del paciente y su estatura, que se calculó mediante la fórmula de Quetelet [IMC= peso (kg)/estatura (m<sup>2</sup>)].

### **1.3. Variables bioquímicas:**

Se recogieron los valores de creatinina (mg/dl), colesterol-LDL (mg/dl), colesterol-HDL (mg/dl) y triglicéridos (mg/dl) obtenidos de la analítica más reciente realizada por protocolo en el seguimiento clínico de los pacientes.

### **1.4. Variables relacionadas con el trasplante:**

Se recogieron datos relativos a la edad del donante, la edad del receptor, la cardiopatía de base que motivó el trasplante y el tiempo transcurrido desde el trasplante cardiaco hasta la inclusión en el estudio.

### **1.5. Variables clínicas:**

#### **1.5.1. Grado funcional:**

El grado funcional de los pacientes se determinó siguiendo las indicaciones de la *New York Heart Association* (NYHA) (tabla 4).

Tabla 4. Clasificación del grado funcional de la NYHA.

Clase funcional	Sintomatología
<b>I</b>	Actividad ordinaria sin síntomas. No existe limitación de la actividad física ordinaria
<b>II</b>	El paciente tolera la actividad ordinaria, pero existe una ligera limitación de la actividad física, apareciendo disnea con los esfuerzos intensos
<b>III</b>	La actividad física que el paciente puede realizar es inferior a la ordinaria. Notablemente limitado por la disnea
<b>IV</b>	El paciente tiene disnea al menor esfuerzo o en reposo y es incapaz de realizar cualquier actividad física

#### 1.5.2. Tratamiento farmacológico:

Se recogió el tratamiento farmacológico que estaban recibiendo los pacientes en el momento de su inclusión en el estudio, incluyendo el tratamiento inmunosupresor.

#### 4. Coronariografía:

A todos los pacientes se les realizó coronariografía de acuerdo con el protocolo de seguimiento establecido en nuestro centro (figura 11), asimismo, se realizó coronariografía en los casos de sospecha clínica de EVI.

La coronariografía se realizó según la técnica de Judkins, mediante acceso femoral o radial. Se adquirieron al menos cinco proyecciones (incluidas dos proyecciones ortogonales) para la arteria coronaria izquierda y al menos dos proyecciones ortogonales para la arteria coronaria derecha. Se obtuvieron proyecciones adicionales apropiadas en el caso de la superposición de ramas laterales o el acortamiento del segmento de interés.

La evaluación de los resultados de la coronariografía se realizó por cardiólogos intervencionistas expertos del Laboratorio de Hemodinámica del HUCA, que desconocían el resultado de otras pruebas diagnósticas.

Las lesiones coronarias se definieron siguiendo la nomenclatura recomendada por la ISHLT para la clasificación de la EVI (tabla 1) (93).

## **5. Ecocardiografía de estrés con dipiridamol:**

Se realizó DiSE con medida de reserva de flujo coronario (RFC) y reserva contráctil del ventrículo izquierdo (RCVI) a todos los pacientes trasplantados cardíacos, con menos de 12 semanas de diferencia respecto a la coronariografía que les correspondía de acuerdo al protocolo de seguimiento de nuestro centro.

La DiSE se llevó a cabo utilizando el protocolo de alta dosis de dipiridamol (0.84 mg/kg de peso durante 6 minutos), como se representa en la figura 11 (169).

Las imágenes ecocardiográficas y el electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones se analizaron continuamente y se grabaron intermitentemente previo al inicio de la infusión y transcurridos 20 minutos tras el comienzo de la misma.

Asimismo, la medida de la presión arterial mediante esfigomanómetro se realizó cada 2 minutos durante la infusión del fármaco.

La aminofilina se administró en todos los casos, al final del test o antes, según la tolerancia del paciente a los efectos secundarios del dipiridamol, a criterio del ecocardiografista que realizó la prueba.

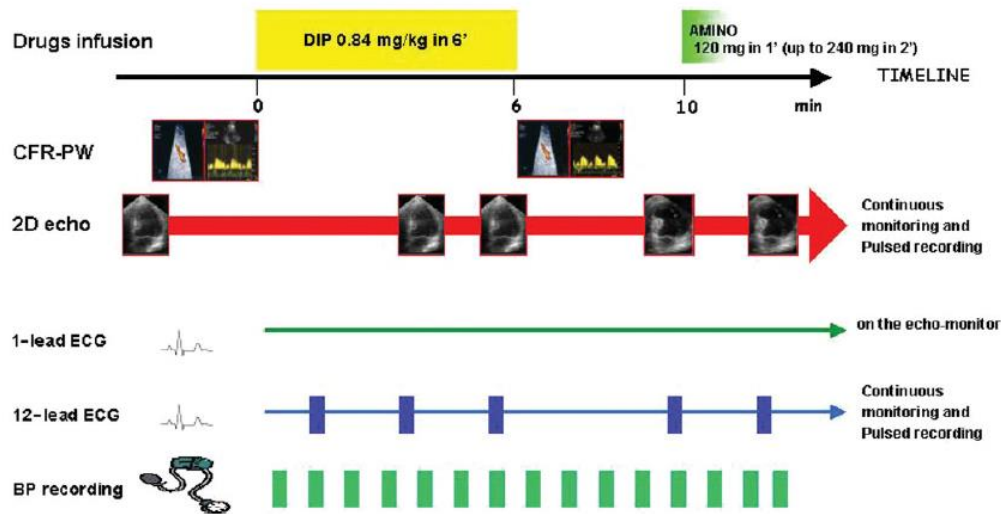


Figura 12. Protocolo de alta dosis de dipiridamol. Tomada de *European Journal of Echocardiography* 2008;9:415–437.

Los estudios ecocardiográficos se realizaron utilizando un equipo adecuado para la correcta valoración de la contractilidad regional y la obtención de flujo en la arteria descendente anterior distal [DAd] (Phillips IE33, Andover MA), equipado con un transductor sectorial multifrecuencia (S5) y tecnología de segundo armónico.

La fracción de eyección ventricular izquierda se calculó según la fórmula de Simpson biplanar (volumen telediastólico-volumen telesistólico/volumen telediastólico) mediante imágenes obtenidas en los planos ecocardiográficos apical-4 cámaras y apical-2 cámaras.

La evaluación de la contractilidad regional se realizó de acuerdo con el modelo de segmentación del ventrículo izquierdo en 17 segmentos de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (275). Para cada segmento se asignó la contractilidad como normal=1, hipoquinética=2, aquinética=3 o disquinética=4 y el índice de motilidad parietal (IMP) se derivó

de la suma de la puntuación de todos los segmentos visualizados dividida por el número de segmentos analizados.

Las anomalías basales de la contractilidad regional se definieron como aquellos segmentos aquinéticos o disquinéticos, sin engrosamiento durante el estrés y se consideraron significativas cuando afectaron al menos a dos segmentos consecutivos.

Se consideró positividad del test desde el punto de vista ecocardiográfico ante la detección de una asinergia regional, al menos en dos segmentos consecutivos, que no se presentaba basalmente o bien por un marcado empeoramiento de una disinergia regional basal.

Electrocardiográficamente, se consideró una respuesta positiva el descenso del segmento ST de al menos 1mm, 80 milisegundos después del punto J.

Todos los estudios se almacenaron digitalmente para simplificar las revisiones y mediciones *offline*, que fueron realizadas por dos ecocardiografistas que no participaban en la atención clínica del paciente y que no disponían de información del resultado de la coronariografía.

#### **1.6. Reserva de flujo coronario:**

La reserva de flujo coronario (RFC) se evaluó durante el estudio estándar de la DiSE, mediante imágenes intermitentes tanto del movimiento de la pared del ventrículo izquierdo como del flujo en la arteria descendente anterior (DA) (175).

El flujo coronario en la parte distal-media de la DA se identificó en la proyección paraesternal-eje largo bajo, mediante el uso de un mapeo de flujo Doppler color para la identificación del flujo arterial, como se muestra en la figura 13.

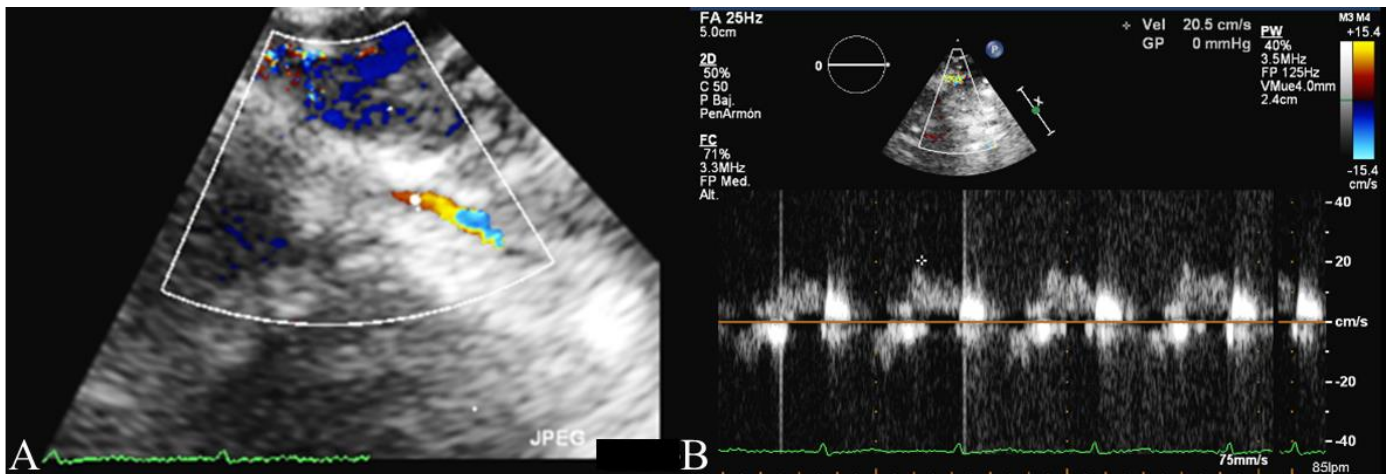


Figura 13. Evaluación de RFC. 13.A: Flujo Doppler color de la DAd en proyección paraesternal-eje largo baja. 13. B: Velocidad diastólica máxima evaluada por Doppler pulsado a nivel de DAd.

Se utilizó el Doppler pulsado para la obtención de la máxima velocidad diastólica en la DAd. Se evaluó la velocidad diastólica máxima en 2 momentos durante la DiSE: en situación basal y al pico de estrés, antes de la inyección de aminofilina. Para cada medida, se obtuvieron 3 valores y se promediaron los resultados. La RFC se definió como el cociente de la media de velocidades obtenidas al pico de estrés dividido por la media de velocidades obtenidas basalmente. Los parámetros de flujo coronario se analizaron offline utilizando el paquete de cálculo incorporado en la unidad de ultrasonido (QLAB 10.2, Philips, Andover, MA).

Se consideró anormal un valor de RFC menor de 2 (172,173).

Para tratar de identificar la presencia de factores que puedan contribuir a una reducción de la RFC en ausencia de EVI, se comparó la distribución de las principales variables clínicas y ecocardiográficas entre el grupo con RFC normal y el grupo con RFC reducida.

### **1.7. Reserva contráctil del ventrículo izquierdo:**

La reserva contráctil del ventrículo izquierdo (RCVI) se evaluó mediante la razón estrés/reposo de la elastancia ventricular izquierda.

La elastancia ventricular izquierda se determinó en reposo y al pico de estrés como el cociente entre la presión arterial sistólica (medida por esfigmomanómetro) y el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (VTSVI) indexado por superficie corporal.

El VTSVI se calculó offline en las proyecciones apical-4 cámaras y apical-2 según el método de Simpson biplanar. Sólo se consideraron los ciclos cardiacos con una visualización óptima del endocardio y se trazó el borde endocárdico, excluyendo los músculos papilares; tomándose el valor promedio de 3 mediciones. El frame donde la cavidad del ventrículo izquierdo presentaba menor tamaño se consideró el telesistólico.

Se consideró anormal un valor de RCVI menor de 1.5 (192).

### **1.8. Capacidad diagnóstica de la ecocardiografía de estrés dipiridamol:**

Se evaluó la DiSE como herramienta diagnóstica no invasiva de la EVI, calculando la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo frente a la coronariografía. Se estudió la capacidad diagnóstica para cualquier grado de EVI según la definición de la ISHLT y para EVI significativa (CAV 2 y 3 según definición de la ISHLT).

Se evaluó la validez diagnóstica según criterio de motilidad, por doble criterio (considerando motilidad y RFC) y por triple criterio (considerando motilidad, RFC y RCVI).



## **6. Seguimiento clínico:**

De acuerdo con el protocolo de seguimiento del HUCA, los pacientes trasplantados cardiacos se evaluaron mediante revisiones periódicas cada 4 meses, desde el momento de su inclusión en el estudio hasta el fallecimiento o hasta noviembre de 2018.

Los datos del seguimiento se obtuvieron de la revisión de las historias clínicas correspondientes a dichas visitas médicas.

Se evaluó la mortalidad global y se definió un variable combinada compuesta por muerte de causa cardiovascular, insuficiencia cardiaca, infarto agudo de miocardio o necesidad de revascularización miocárdica y muerte súbita.

La aparición o la progresión de la insuficiencia cardíaca se definió como al menos uno de los siguientes: empeoramiento de la clase funcional a NYHA clase III y IV, nueva hospitalización por insuficiencia cardíaca o re-trasplante cardíaco. El infarto agudo de miocardio se definió de acuerdo a los criterios diagnósticos recogidos por las guías de la Sociedad Europea de Cardiología.

Asimismo, a los pacientes se les realizó coronariografía, según el protocolo vigente en nuestro centro, evaluando la aparición de EVI en el seguimiento.

Se evaluó la capacidad de la DiSE como herramienta pronóstica en el seguimiento.

## **7. Análisis estadísticos:**

Se realizó un análisis descriptivo de cada variable, proporcionando las distribuciones absolutas y relativas para las variables cualitativas, y medidas de posición tales como la media, mediana, mínimo, máximo o medidas de dispersión como la desviación típica en el caso de variables cuantitativas.

Las relaciones entre variables cualitativas se valoraron con el test Chi Cuadrado de Pearson o con el test de Fisher, según se verificase o no la hipótesis sobre frecuencias esperadas.

Las diferencias de variables cuantitativas se estudiaron con el test t de Student para muestras independientes ante el cumplimiento de la hipótesis de normalidad.

Se evaluó la validez de las pruebas diagnósticas proporcionando valores como la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo.

Se obtuvieron curvas de Kaplan- Meier para la supervivencia global y se construyeron modelos de cox univariantes y multivariantes, empleando un método de selección paso a paso para determinar los factores asociados con la mortalidad.

Se calculó el punto de corte óptimo, según el índice de Youden, para pronosticar un evento en el seguimiento y para pronosticar la presencia de EVI, utilizando como variables predictoras la RFC y RCVI. Se determinó para el punto de corte, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, así como el área bajo la curva ROC o AUC.

Se evaluó la variabilidad interobservador mediante el índice de kappa y el coeficiente de correlación intraclase.

El nivel de significación empleado fue 0.05.

El análisis estadístico se efectuó mediante el programa R (R Development Core Team), versión 3.4.4. <https://www.R-project.org/> (276), se emplearon los paquetes pROC (277) y OptimalCutpoints de R (278).



# RESULTADOS



## 1. Análisis descriptivo general:

Entre noviembre de 2011 y noviembre de 2013, se realizó ecocardiografía de estrés con dipiridamol a 74 pacientes trasplantados cardiacos, que constituyen la población final del estudio. La edad media de la población a estudio fue de  $59.20 \pm 11.14$  años, con una mayoría de individuos varones (70.3%).

### 1.1. Prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular y otras variables clínicas a estudio:

La distribución de los principales factores de riesgo cardiovascular en la población y otras variables clínicas se recogen en la tabla 5.

Tabla 5. Características clínicas de la población.

<b>Edad (años)</b>	59.20±11.14
<b>Varones</b>	52 (70.3%)
<b>Hipertensión arterial</b>	25 (33.8%)
<b>Diabetes mellitus</b>	21 (28.4%)
<b>Dislipemia</b>	26 (35.1%)
<b>Tabaquismo</b>	16 (21.6%)
<b>Consumo perjudicial de alcohol</b>	15 (20.3%)
<b>Enfermedad vascular arterial periférica</b>	4 (5.4%)
<b>Enfermedad carotídea</b>	1 (1.4%)
<b>Accidente cerebrovascular/Accidente isquémico transitorio</b>	2 (2.7%)
<b>Enfermedad renal crónica</b>	48 (64.9%)

IMC: índice de masa corporal. Los datos se muestran como individuos (%) o como media±DE.

## Resultados

El factor de riesgo cardiovascular más frecuente fue la dislipemia (35.1%), seguido de la hipertensión arterial (33.8%) y la diabetes mellitus.

### 1.2. Variables antropométricas:

Los resultados relativos al peso, la estatura y el índice de masa corporal se recogen en la tabla 6.

Tabla 6. Variables antropométricas.

<b>Variable</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Peso (kg)</b>	76.17	15.42	75.5	42	119
<b>Estatura (m)</b>	164.72	20.92	168.5	148	188
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.26	4.93	26.25	18.17	39.97

Respecto al índice de masa corporal, el 44.6% de los trasplantados cardiacos presentaban sobrepeso (IMC>25 kg/m<sup>2</sup>) y el 23% de los pacientes presentaban algún grado de obesidad (IMC>30 kg/m<sup>2</sup>).

### 1.3. Parámetros bioquímicos:

Los resultados de los parámetros bioquímicos registrados se exponen en la tabla 7.

Tabla 7. Parámetros bioquímicos.

<b>Creatinina (mg/dl)</b>	1.46±0.76
<b>Colesterol-LDL (mg/dl)</b>	101.71±38.52
<b>Colesterol-HDL (mg/dl)</b>	48.68±14.54
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	141.22±76.63

Los datos se muestran como media±DE.

### 1.4. Variables relacionadas con el trasplante:

En la figura 14 se recoge la etiología de la cardiopatía de base que motivó el trasplante. La miocardiopatía isquémica fue la etiología más frecuente en 38 pacientes (51.4%), seguida de la miocardiopatía dilatada idiopática en 22 pacientes (29.7%), la miocardiopatía valvular en 4 casos (5.4%), la miocardiopatía hipertrófica en 3 pacientes (4.1%), la miocardiopatía restrictiva (2 [2.7%]), miocarditis (2 [2.7%]), cardiopatía congénita (1 [1.4%]) y 2 casos (2.7%) en relación con cardiotoxicidad por antraciclinas.

Los datos relativos a la edad del receptor, la edad del donante y el tiempo desde el trasplante a la inclusión en el estudio, se reflejan en la tabla 8.



Resultados

Tabla 8. Datos relativos al trasplante.

Variable	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Edad del receptor	59.20	11.14	61.06	53.98	76.72
Edad del donante	39.64	13.38	43	14	61
Tiempo desde el trasplante	5.25	3.60	4.63	2.63	9.40

Los datos se muestran en años.

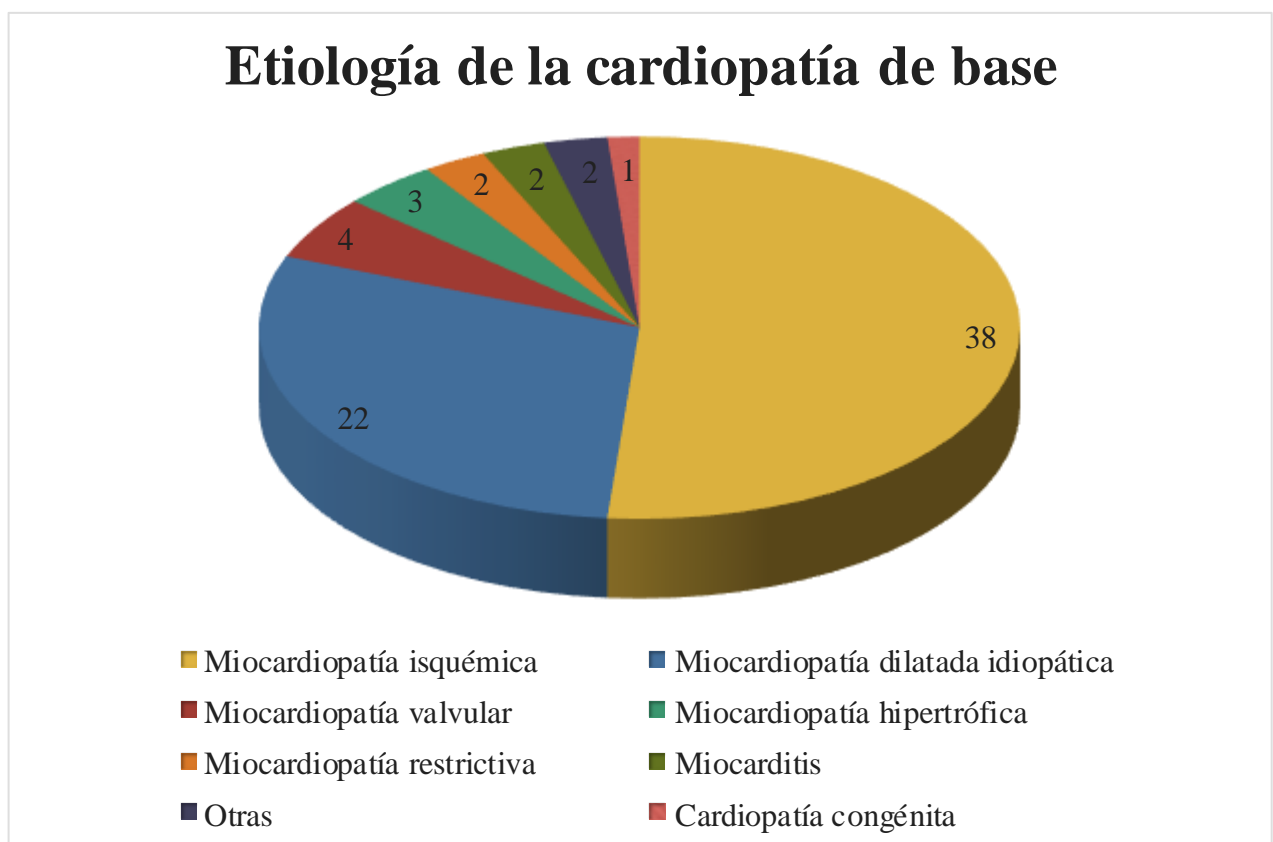


Figura 14. Etiología de la cardiopatía de base que motivó el trasplante cardiaco.

### 1.5. Variables clínicas:

El grado funcional de los pacientes, siguiendo las recomendaciones de la NYHA, se recoge en la tabla 9.

*Tabla 9. Clasificación del grado funcional según la NYHA.*

NYHA I	56 (75.7%)
NYHA II	18 (24.3%)
NYHA III	0 (0%)
NYHA IV	0 (0%)

*Los datos se muestran como individuos (%).*

Como se aprecia en la tabla 9 todos los pacientes trasplantados cardiacos se encontraban en grado funcional NYHA I y NYHA II en el momento de su inclusión en el estudio.

El tratamiento farmacológico que recibían los pacientes, incluido el tratamiento inmunosupresor, se detalla en la tabla 10.

## Resultados

Tabla 10. Tratamiento farmacológico.

<b>Antiagregante</b>	64 (86.5%)
<b>IECA/ARA II</b>	38 (51.4%)
<b>Antagonista de la aldosterona</b>	1 (1.4%)
<b>Diurético de asa</b>	24 (32.4%)
<b>Antagonista del calcio</b>	24 (32.4%)
<b>Estatinas</b>	55 (74.3%)
<b>Corticoides</b>	6 (8.1%)
<b>Ciclosporina A</b>	10 (13.4%)
<b>Tacrolimus</b>	63 (85.1%)
<b>Everolimus</b>	25 (33.8%)
<b>Micofenolato Mofetil</b>	47 (63.5%)

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. ARA II: Antagonista del receptor de angiotensina II. Los datos se muestran como individuos (%).

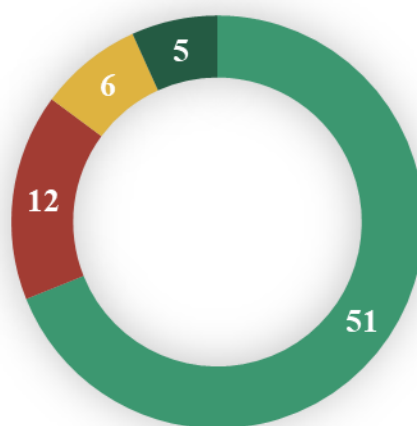
## 2. Coronariografía:

A todos los pacientes se les realizó coronariografía de acuerdo con el protocolo de seguimiento establecido en nuestro centro (figura 11).

Las lesiones coronarias se definieron siguiendo la nomenclatura recomendada por la ISHLT para la clasificación de la EVI (tabla 1).

De acuerdo con los hallazgos de la coronariografía, 51 pacientes (68.9%) presentaban EVI no significativa (CAV 0), 12 pacientes (16.2%) presentaban EVI leve (CAV 1), 6 pacientes (8.1%) EVI moderada (CAV 2) y 5 pacientes (6.8%) EVI severa (CAV 3), como puede apreciarse en la figura 15.

### Diagnóstico de EVI por coronariografía



■ CAV 0 ■ CAV 1 ■ CAV 2 ■ CAV 3

Figura 15. Diagnóstico de EVI por coronariografía.

## Resultados

La descripción angiográfica de las lesiones coronarias en los pacientes que presentaban EVI se muestra en la tabla 11. Se detecta la presencia de EVI moderada-severa (CAV 2 y CAV 3) en 11 pacientes trasplantados cardiacos, de los cuales, 9 presentan afectación de la arteria descendente anterior, tal y como se aprecia en la tabla 11.

Tabla 11. Descripción angiográfica de las lesiones coronarias.

Paciente	CAV (ISHLT)	Hallazgos angiográficos
1	1	DAm 40%
2	1	TCI 25%
3	1	CDp 60%
4	1	DAm 40%
5	1	DAP 50%
6	1	CXp 50%, DPd 50%
7	1	DAm 60%
8	1	DAd 40%
9	1	DAm 25%, CDm 50%, CDd 50%
10	1	DAm 25%, DAd 25%, DPd 60%
11	1	DAm 50%
12	1	DAm 20%, CDm 50%
13	2	DAP 20%, CDp 100%
14	2	DAP 75%
15	2	CXm 100%, CDd 20%
16	2	CXp 90%
17	2	DAP 75%, CDm 60%
18	2	DAd 90%
19	3	DAm 90%, CXm 80%, CDp 70%
20	3	DAm 90%, CXd 100%, CDd 90%
21	3	DAm 50%, CXd 75%, DPd 100%
22	3	DAm 100%, CXp 75%, CDm 50%, DPd 99%
23	3	DAd 75%, DAP 75%, BIm 75%, BIp 90%, CXp 25%

DA: descendente anterior; CX: circunfleja, CD: coronaria derecha, Bi: arteria bisectriz, DP: descendente. TCI: tronco coronario izquierdo, posterior; p: proximal, m: medio, d: distal.

### 2.1. Características poblacionales en función de la presencia de EVI:

Se describe a continuación la distribución de los factores de riesgo cardiovascular y otros factores no inmunes en función de la presencia de EVI.

Tabla 12. Factores de riesgo cardiovascular en función de la presencia de EVI.

<b>Variable</b>	<b>CAV 0</b>	<b>CAV 1/2/3</b>	<b>p-valor</b>
<b>Varones</b>	33(64.71%)	19 (82.61%)	0.119
<b>Hipertensión arterial</b>	17 (33%)	8 (34.78%)	0.903
<b>Diabetes mellitus</b>	15(29,41%)	6 (26.09%)	0.852
<b>Dislipemia</b>	17 (33.33%)	9 (39.13%)	0.629
<b>Colesterol-LDL</b>	101.02±38.04	103.22±40.38	0.823
<b>Colesterol-HDL</b>	49.70±13.82	46.48±16.11	0.177
<b>Triglicéridos</b>	136.32±82.34	151.87±62.82	0.424
<b>Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.68± 4.65	28.56 ±5.40	0.13
<b>Tabaquismo</b>	9 (17.65%)	7 (30.43%)	0.42
<b>Consumo perjudicial de alcohol</b>	11 (21.57%)	4 (17.39%)	0.484

Los datos se muestran como individuos (%) o como media±DE.

Como se observa en la tabla 12, la distribución de las variables es homogénea entre ambos grupos.

Tabla 13. Variables relacionadas con el trasplante en función de la presencia de EVI.

Variable	CAV 0	CAV 1/2/3	p-valor
Edad del receptor (años)	58.35±11.28	61.09±10.84	0.267
Edad del donante (años)	37.37 ±13.88	44.65 ±10.84	0.025
Tiempo desde el trasplante (meses)	58.44±43.2	72.6±42.8	0.193
<b>Etiología de cardiopatía de base</b>			
<b>Miocardopatía isquémica</b>	25 (49.02%)	13 (34.21%)	
<b>Miocardopatía dilatada idiopática</b>	16 (31.37%)	6 (26.09%)	
<b>Miocardopatía valvular</b>	2 (3.92%)	2 (8.70%)	0.749
<b>Miocardopatía hipertrófica</b>	3 (5.88%)	0 (0%)	
<b>Miocardopatía restrictiva</b>	1 (1.96%)	1 (4.35%)	
<b>Otras</b>	4 (7.84%)	1 (4.35%)	
<b>Fracción de eyección del VI (%)</b>	64.95±7.34	60.25±8.51	0.018

Los datos se muestran como individuos (%) o como media±DE.

Como se observa en la tabla 13, la edad del donante fue significativamente mayor entre los pacientes que desarrollaban EVI. Asimismo, la fracción de eyección del VI se mostró más reducida dentro del grupo de EVI, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 14. Tratamiento farmacológico en función de la presencia de EVI.

<b>Variable</b>	<b>CAV 0</b>	<b>CAV 1/2/3</b>	<b>p-valor</b>
<b>Antiagregante</b>	42 (82.35%)	22 (95.65%)	0.158
<b>IECA/ARA II</b>	22 (43.14%)	16 (69.57%)	0.035
<b>Antagonista de la aldosterona</b>	1 (1.96%)	0 (0%)	1
<b>Diurético de asa</b>	13 (25.49%)	11 (47.83%)	0.057
<b>Antagonista del calcio</b>	17 (33.33%)	7 (30.43%)	0.805
<b>Estatinas</b>	36 (70.59%)	19 (82.61%)	0.273
<b>Corticoides</b>	2 (3.92%)	4 (17.36%)	0.071
<b>Ciclosporina A</b>	5 (9.80%)	5 (21.74%)	0.268
<b>Tacrolimus</b>	46 (90.20%)	17 (73.91%)	0.085
<b>Everolimus</b>	16 (31.37%)	9 (39.13%)	0.514
<b>Micofenolato Mofetil</b>	34 (66.67%)	13 (56.52%)	0.401

Los datos se muestran como individuos (%).

En la tabla 14 se muestra la distribución del tratamiento farmacológico de acuerdo a la presencia de EVI. Solamente se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el caso de los IECA/ARA II, siendo más frecuente su uso en el grupo de pacientes que no desarrollan EVI.



### 3. Ecocardiografía de estrés con dipiridamol:

Se realizó DiSE con medida de reserva de flujo coronario (RFC) y reserva contráctil del ventrículo izquierdo (RCVI) a todos pacientes trasplantados cardiacos, con un tiempo medio de  $3.73\pm 3.17$  meses de diferencia respecto a la coronariografía que les correspondía de acuerdo al protocolo de seguimiento de nuestro centro.

La duración media de la prueba fue de  $44\pm 6$  minutos y no hubo ningún efecto adverso mayor. Los efectos adversos menores se exponen en la tabla 15.

Tabla 15. Efectos adversos durante la DiSE.

<b>Ninguno</b>	57 (77%)
<b>Cefalea</b>	6 (8.1%)
<b>Náuseas</b>	6 (8.1%)
<b>Sofocación intensa</b>	4 (5.4%)
<b>Hipotensión sintomática</b>	1 (1.4%)

Los datos se muestran como individuos (%).

El electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones se analizó continuamente y se registró de forma intermitente desde antes del inicio de la infusión hasta 20 minutos tras el comienzo de la misma, sin detectarse alteraciones electrocardiográficas sugestivas de isquemia.

Asimismo, la medida de la presión arterial mediante esfigmomanómetro se realizó cada 2 minutos durante la infusión del fármaco, mostrándose en la tabla 16 los valores de presión arterial y frecuencia cardiaca recogidos durante la DiSE.

Tabla 16. Valores de presión arterial y frecuencia cardiaca durante la DiSE.

<b>Variable</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>PA sistólica basal</b>	124.47	21.72	122	82	190
<b>PA sistólica pico</b>	113.34	16.26	113	78	154
<b>FC pico</b>	90.43	13.50	93	53	115

PA: presión arterial, FC; frecuencia cardiaca. Los datos se expresan como mmHg y como latidos por minuto.

Desde el punto de vista ecocardiográfico, 5 pacientes (6.8%) presentaban anomalías de la contractilidad regional en la ecocardiografía basal, que no se modificaron durante el estrés; resultando la DiSE negativa por criterios de contractilidad en todos los casos.

Los principales resultados de la ecocardiografía basal y de estrés se muestran en la tabla 17.

Tabla 17. Principales parámetros ecocardiográficos recogidos en el estudio.

<b>Fracción de eyección del VI (%)</b>	63.49±7.97
<b>Septo interventricular (mm)</b>	11.69±2.24
<b>Función diastólica</b>	
-Normal (Tipo I)	56 (75.7%)
-Relajación prolongada (Tipo II)	10 (13.5%)
-Pseudonormal (Tipo III)	1 (1.4%)
-Restrictiva (Tipo IV)	7 (9.5%)
<b>E/e'</b>	8.56±3.49
<b>Onda S mitral (cm/s)</b>	9.54±2.28
<b>TAPSE (mm)</b>	16.21±3.64
<b>Insuficiencia mitral</b>	
-No/leve	71 (96%)
-Moderada	2 (2.7%)
-Severa	1 (1.4%)
<b>Insuficiencia aórtica</b>	
-No/leve	72 (97.3%)
-Moderada	2 (2.7%)
<b>Índice de motilidad parietal basal</b>	
1 (normal)	69 (93.2%)
>1 (patológico)	5 (6.8%)
<b>Índice de motilidad parietal pico estrés</b>	
1 (normal)	69 (93.2%)
>1 (patológico)	5 (6.8%)

VI: ventrículo izquierdo. TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo. Los datos se muestran como individuos (%) o como media±DE.

### 3.1. Reserva de flujo coronario:

Se evaluó la reserva de flujo coronario (RFC), mostrando un resultado patológico ( $RFC < 2$ ) en 40 pacientes (54.1%) y un resultado normal ( $RFC \geq 2$ ) en 34 pacientes (45.9%). Los valores de RFC calculados durante el estudio se muestran en la tabla 18.

*Tabla 18. Valores de RFC obtenidos durante la DiSE.*

Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
2.03	0.60	1.96	1	4.60

A continuación, se expone la distribución de los factores de riesgo cardiovascular, y las principales variables clínicas y ecocardiográficas en función del resultado de la RFC.

Resultados

Tabla 19. Distribución de factores de riesgo cardiovascular y otras variables clínicas en función de los valores de RFC.

Variable	RFC<2	RFC≥2	p-valor
<b>Varones</b>	28 (70%)	24 (71%)	0.956
<b>Edad del receptor (años)</b>	58.53±13.17	59.99±8.27	0.564
<b>Edad del donante (años)</b>	39.60 ±14.47	39.68 ±12.17	0.981
<b>Tiempo desde el trasplante (meses)</b>	67.08±42	57.96±44.76	0.368
<b>Hipertensión arterial</b>	9 (22.5%)	16 (47%)	0.026
<b>Diabetes mellitus</b>	11(27,5%)	10 (29.41%)	1
<b>Dislipemia</b>	14(35%)	12 (35.29%)	0.79
<b>Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28.03± 5.21	26.36 ±4.49	0.147
<b>Tabaquismo</b>	7 (17.5%)	9 (26.47%)	0.589
<b>Consumo perjudicial de alcohol</b>	5 (12.5%)	10 (29.41%)	0.193
<b>Enfermedad vascular arterial periférica</b>	2 (5%)	2 (5.88%)	1
<b>Enfermedad carotídea</b>	1 (2.5%)	0	1
<b>ACV/AIT</b>	1 (2.50%)	1 (2.94%)	1
<b>Enfermedad renal crónica</b>	25 (62.5%)	23 (67.5%)	0.644
<b>Grado funcional de la NYHA:</b>			
<b>-NYHA I</b>	29 (72.5%)	27(79.41%)	0.49
<b>-NYHA II</b>	11 (27.5%)	7(20.59%)	

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio. Los datos se muestran como individuos (%) o como media±DE.

Como se aprecia en la tabla 19, la distribución de las variables es uniforme en ambos grupos, a excepción de la hipertensión arterial, con mayor frecuencia de individuos hipertensos en el grupo de RFC normal ( $\geq 2$ ), siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 20. Distribución del tratamiento farmacológico en función de los valores de RFC.

<b>Variable</b>	<b>RFC&lt;2</b>	<b>RFC<math>\geq</math>2</b>	<b>p-valor</b>
<b>Antiagregante</b>	36 (90%)	28 (82.35%)	0.497
<b>IECA/ARA II</b>	20(50%)	18 (52.94%)	0.801
<b>Antagonista de la aldosterona</b>	0	1 (2.94%)	0.459
<b>Diurético de asa</b>	18 (45%)	6 (17.65%)	0.012
<b>Antagonista del calcio</b>	12 (30%)	12 (35.29%)	0.628
<b>Estatinas</b>	32 (80%)	23 (67.65%)	0.225
<b>Corticoides</b>	4 (10%)	2 (5.88%)	0.681
<b>Ciclosporina A</b>	7 (17.50%)	3 (8.82%)	0.326
<b>Tacrolimus</b>	32 (80%)	31 (91.18%)	0.178
<b>Everolimus</b>	13 (32.5%)	12 (35.29%)	0.8
<b>Micofenolato Mofetil</b>	26 (55.32%)	21 (61.76%)	0.773

IECA/ARAI: Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina/Antagonista receptor de angiotensina. Los datos se muestran como individuos (%).

El tratamiento farmacológico que recibían los pacientes, fue igual en ambos grupos, salvo el tratamiento con diuréticos de asa que fue significativamente más frecuente en el grupo con RFC reducida ( $< 2$ ), como se observa en la tabla 20.

Tabla 21. Parámetros ecocardiográficos en función de los valores de RFC.

Variable	RFC<2	RFC≥2	p-valor
<b>Fracción de eyección del VI (%)</b>	63.77± 7.52	63.16 ±8.56	0.231
<b>Septo IV (mm)</b>	11.95± 2.24	11 ±2.23	0.289
<b>Función diastólica</b>			
-Normal (Tipo I)	29 (72.5%)	27 (79.41%)	0.957
-Relajación prolongada (Tipo II)	6 (15%)	4 (11.76%)	
-Pseudonormal (Tipo III)	1 (2.5%)	0 (0%)	
-Restrictiva (Tipo IV)	4 (10%)	3 (8.82%)	

VI: ventrículo izquierdo. IV: interventricular. Los datos se muestran como individuos (%) o como media±DE.

Como se observa en la tabla 21, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los parámetros ecocardiográficos entre ambos grupos.

### 3.2. Reserva contráctil del ventrículo izquierdo:

Se evaluó la reserva contráctil del ventrículo izquierdo (RCVI), mostrando un resultado patológico (RCVI<1.5) en 43 pacientes (58.1%) y un resultado normal (RCVI≥1.5) en 31 pacientes (41.9%). Los valores de RCVI calculados durante el estudio se muestran en la tabla 22.

Tabla 22. Valores de RCVI obtenidos durante la DiSE.

Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
1.63	2.56	1.32	-6.07	8.56

### 3.3. Variabilidad interobservador:

La medida de la variabilidad interobservador se obtuvo mediante un índice de Kappa de 0.930 y un coeficiente de correlación intraclass de acuerdo absoluto de 0.876 (IC 95%:0.754-0.940).

## 4. Capacidad diagnóstica de la ecocardiografía de estrés con dipiridamol:

### 4.1. Capacidad diagnóstica de la DiSE para cualquier grado angiográfico de EVI:

Se evaluó la capacidad de la DiSE para diagnosticar cualquier grado angiográfico de EVI de acuerdo a la clasificación de EVI de la ISHLT (CAV 1, 2 y 3).

#### 4.1.1. DiSE por criterio de motilidad:

Se consideró que la DiSE resultaba positiva ante un resultado del índice de motilidad parietal (IMP)>1.

En la tabla 23 se muestra el rendimiento diagnóstico de la DiSE por criterio de motilidad frente a la coronariografía.

Tabla 23. Rendimiento diagnóstico de la DiSE por criterio de motilidad para cualquier grado angiográfico de EVI.

		EVI por Coronariografía	
		Cualquier EVI (CAV 1, 2 y 3)	Sin Evidencia de EVI
DiSE	Positiva	4	1
	Negativa	19	50



## Resultados

En este caso, la DiSE muestra sensibilidad del 17.39%, especificidad del 98.04% valor predictivo positivo (VPP) del 80 %, y valor predictivo negativo (VPN) del 72.46%.

### 4.1.2. DiSE por doble criterio:

Se consideró que la DiSE resultaba positiva ante un resultado del índice de motilidad parietal (IMP)>1 o un valor de RFC<2.

En la tabla 24 se muestra el rendimiento diagnóstico de la DiSE por doble criterio frente a la coronariografía.

Tabla 24. Rendimiento diagnóstico de la DiSE por doble criterio para cualquier grado angiográfico de EVI.

		EVI por Coronariografía	
		Cualquier EVI (CAV 1, 2 y 3)	Sin Evidencia de EVI
DiSE	Positiva	14	27
	Negativa	9	24

En este caso, la DiSE muestra sensibilidad del 60.87%, especificidad del 47.06%, VPP del 34.15 %, y VPN del 72.73%.

#### 4.1.3. DiSE por triple criterio:

Se consideró que la DiSE resultaba positiva ante un resultado del índice de motilidad parietal (IMP) $>1$  o un valor de RFC $<2$  o un valor de RCVI $<1.5$ .

En la tabla 25 se muestra el rendimiento diagnóstico de la DiSE por doble criterio frente a la coronariografía.

Tabla 25. Rendimiento diagnóstico de la DiSE por triple criterio para cualquier grado angiográfico de EVI.

		EVI por Coronariografía	
		Cualquier EVI (CAV 1, 2 y 3)	Sin Evidencia de EVI
DiSE	Positiva	19	37
	Negativa	4	14

En este caso, la DiSE muestra sensibilidad del 82.61%, especificidad del 27.45%, VPP del 33.93 %, y VPN del 77.78%.

#### 4.2. Capacidad diagnóstica de la DiSE para EVI significativa por coronariografía:

Se evaluó la capacidad de la DiSE para diagnosticar EVI significativa por coronariografía de acuerdo a la clasificación de EVI de la ISHLT (CAV 2 y 3).

##### 4.2.1. DiSE por criterio de motilidad:

Se consideró que la DiSE resultaba positiva ante un resultado del índice de motilidad parietal (IMP)>1.

En la tabla 26 se muestra el rendimiento diagnóstico de la DiSE por criterio de motilidad frente a la coronariografía.

Tabla 26. Rendimiento diagnóstico de la DiSE por criterio de motilidad para EVI significativa.

		EVI por Coronariografía	
		EVI significativa (CAV 2 y 3)	EVI no significativa
DiSE	Positiva	2	3
	Negativa	9	60

En este caso, la DiSE muestra sensibilidad del 18.18%, especificidad del 95.24% VPP del 40 %, y VPN del 86.96%.

#### 4.2.2. DiSE por doble criterio:

Se consideró que la DiSE resultaba positiva ante un resultado del índice de motilidad parietal (IMP)>1 o un valor de RFC<2.

En la tabla 27 se muestra el rendimiento diagnóstico de la DiSE por doble criterio frente a la coronariografía.

Tabla 27. Rendimiento diagnóstico de la DiSE por doble criterio para EVI significativa.

		EVI por Coronariografía	
		EVI significativa (CAV 2 y 3)	EVI no significativa
DiSE	Positiva	8	33
	Negativa	3	30

En este caso, la DiSE muestra sensibilidad del 72.73%, especificidad del 47.62%, VPP del 19.51 %, y VPN del 90.91%.

#### 4.2.3. DiSE por triple criterio:

Se consideró que la DiSE resultaba positiva ante un resultado del índice de motilidad parietal (IMP)>1 o un valor de RFC<2 o un valor de RCVI<1.5.

En la tabla 28 se muestra el rendimiento diagnóstico de la DiSE por triple criterio frente a la coronariografía.

Tabla 28. Rendimiento diagnóstico de la DiSE por triple criterio para EVI significativa.

		EVI por Coronariografía	
		EVI significativa (CAV 2 y 3)	EVI no significativa
DiSE	Positiva	11	45
	Negativa	0	18

En este caso, la DiSE muestra sensibilidad del 100%, especificidad del 28.57%, VPP del 19.64 %, y VPN del 100%.

#### 4.3. Correlación entre DiSE y coronariografía:

En la figura 16 se muestra la correlación entre la DiSE según doble criterio y la coronariografía.

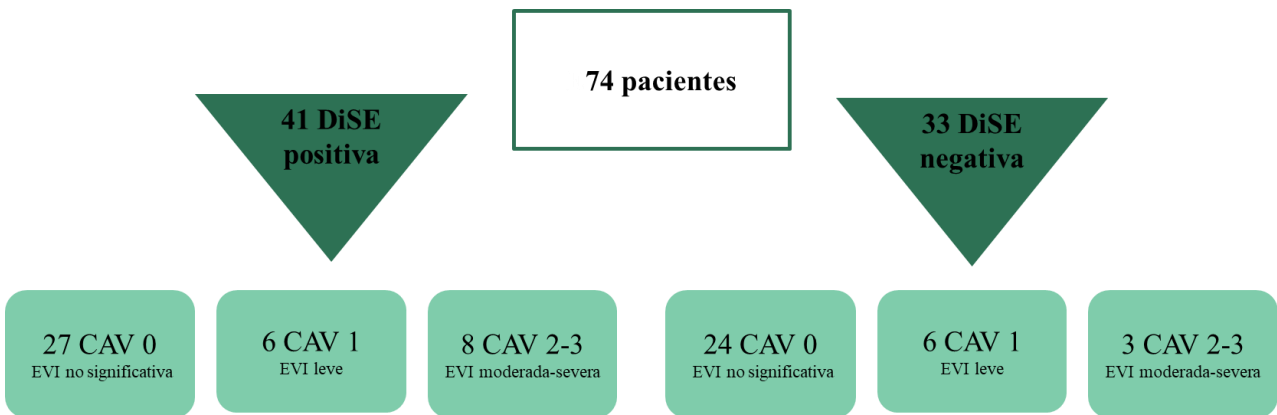


Figura 16. Correlación entre la DiSE según doble criterio y la coronariografía.

Como se puede observar en la figura 16, de los 33 pacientes con DiSE negativa por doble criterio, sólo 3 presentan EVI moderada-severa (CAV 2 o CAV 3) por coronariografía.

En la figura 17 se muestra la correlación entre la DiSE según triple criterio y la coronariografía.

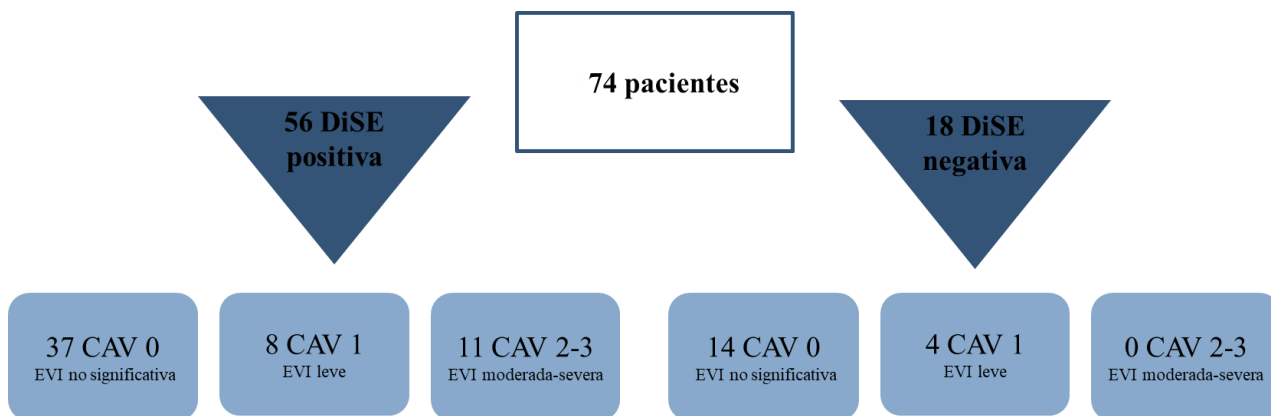


Figura 17. Correlación entre la DiSE según triple criterio y la coronariografía.

Como se puede apreciar en la figura 17, de los 18 pacientes con DiSE negativa por triple criterio, ninguno presenta EVI moderada-severa (CAV 2 o CAV 3) por coronariografía.

## 5. Seguimiento clínico:

El tiempo medio de seguimiento clínico fue de  $68.20 \pm 20.20$  meses, desde la realización de la DiSE hasta el 30 de noviembre de 2018 (fecha fin de seguimiento) o hasta el fallecimiento.

En la tabla 29 se recogen los principales eventos registrados en el seguimiento.

Tabla 29. Eventos registrados en el seguimiento.

<b>Neoplasia</b>	15 (20.3%)
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	23 (31.1%)
<b>Síndrome coronario agudo/necesidad de revascularización</b>	8 (11%)
<b>Muerte súbita</b>	1 (1.4%)

*Los datos se muestran como individuos (%).*

Como se muestra en la tabla 29, en 32 casos (43.5%) aconteció un evento de etiología cardiovascular.

### **5.1. EVI en el seguimiento:**

De acuerdo con el protocolo vigente en nuestro centro, se realizó coronariografía en el seguimiento a 53 pacientes (71.6%), objetivándose EVI de nueva aparición o progresión angiográfica de la misma en 10 casos (18.9%).

Se realizaron modelos univariantes de Cox para determinar los factores asociados a la EVI. De entre ellos, se seleccionan aquellos con significación inferior a 0.20, para incluirlos como variables predictoras en un modelo multivariante de Cox. Posteriormente, a través de un algoritmo de selección paso a paso, se simplificó el modelo, obteniendo como variables asociadas a la EVI el sexo, las cifras de colesterol-HDL, las cifras de triglicéridos y el tratamiento con IECA/ARAII. Si bien, al nivel de significación del 5%, sólo resultaron asociadas las dos últimas variables, tal y como se muestra en la tabla 30.



Tabla 30. Análisis univariante y multivariante de los factores asociados a EVI en el seguimiento.

Variable	Univariante HR (IC 95%)	p-valor	Multivariante HR (IC 95%)	p-valor
Edad del receptor	1.02 (0.96-1.08)	0.599		
Edad del donante	1 (0.96-1.05)	0.976		
Tiempo desde el trasplante	0.97 (0.81-1.17)	0.767		
Mujeres	0.21 (0.03-1.70)	0.145	0.12 (0.98-1.14)	0.077
Hipertensión arterial	2 (0.58-6.92)	0.273		
Diabetes mellitus	2.20 (0.55-8.81)	0.264		
Dislipemia	3.34 (0.94-11.8)	0.062		
Colesterol-LDL	1.01 (0.99-1.02)	0.283		
Colesterol-HDL	0.94 (0.89-0.99)	0.044	1.06 (0.98-1.14)	0.139
Triglicéridos	1.01 (1-1.01)	0.015	1.01 (1.00-1.02)	0.012
IMC	1.1 (0.98-1.23)	0.106		
Tabaquismo	2.90 (0.26-32.03)	0.384		
Consumo perjudicial de alcohol	0.512 (0.06-4.13)	0.533		
IECA/ARA II	11.1 (1.41-88.1)	0.022	45.98 (3.64-580.23)	0.003
Diurético de asa	1.46 (0.38-5.65)	0.586		
Antagonista del calcio	0.88 (0.23-3.4)	0.853		
Estatinas	0.82 (0.21-3.19)	0.78		
Corticoides	1.53 (0.19-12.1)	0.687		
Ciclosporina A	0.78 (0.10-6.12)	0.809		
Tacrolimus	0.58 (0.12-2.74)	0.493		
Everolimus	2.06 (0.60-7.13)	0.252		
Micofenolato Mofetil	0.57 (0.16-1.97)	0.373		
RFC<2	0.45 (0.12-1.74)	0.247		
RCVI<1.5	0.14 (0.02-1.08)	0.059		

IMC: índice de masa corporal. IECA/ARAII: Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina/Antagonista receptor de angiotensina. RFC: reserva de flujo coronario. RCVI: reserva contráctil del ventrículo izquierdo. Se muestran los Hazard Ratio (HR) junto con su intervalo de confianza (IC) y significación, tanto para los modelos univariantes construidos como para el multivariante una vez simplificado. Se obtiene un valor  $C=0.887$  y un valor para el test de Razón de Verosimilitud de 19.97 ( $p<0.001$ ).

## 6. Mortalidad:

Respecto a la mortalidad, de los 74 pacientes incluidos en el estudio, 16 (21.62%) fallecieron durante el tiempo de seguimiento. En la figura 18 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global.

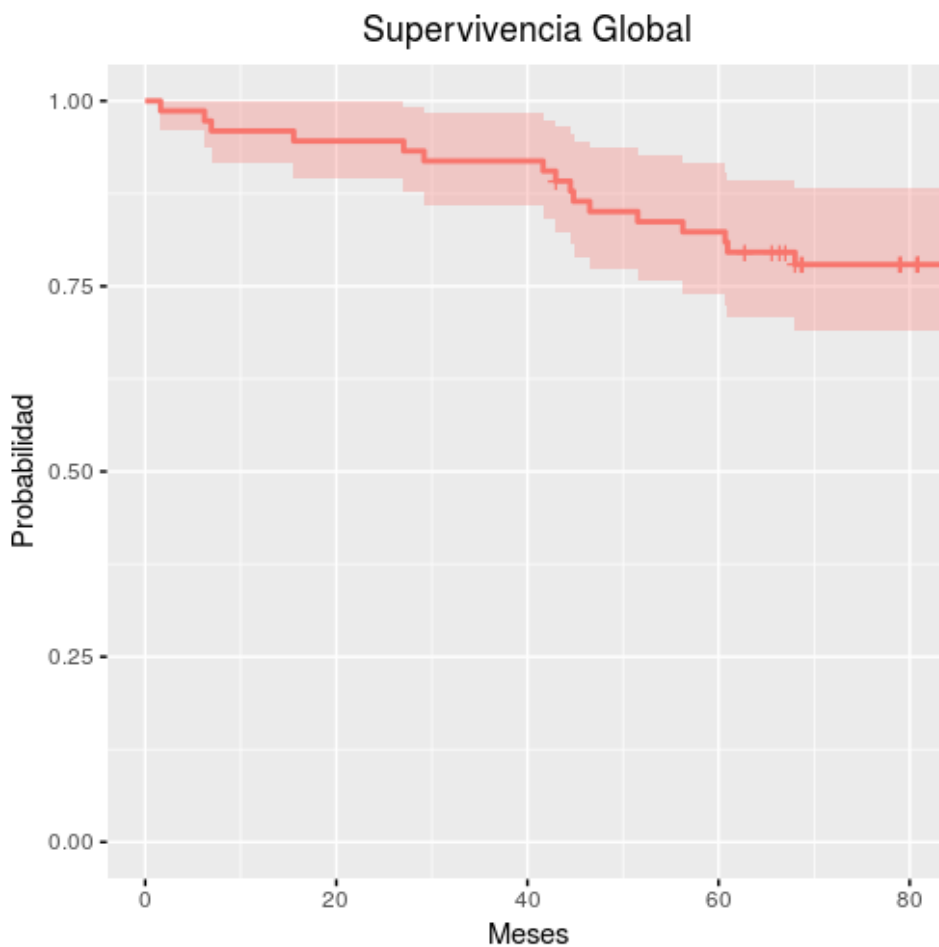


Figura 18. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global.

Las causas responsables de la mortalidad se detallan en la tabla 31.

Tabla 31. Causas de mortalidad.

<b>Neoplasia</b>	6 (37.5%)
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	6 (37.5%)
<b>Fracaso multiorgánico</b>	2 (12.5%)
<b>Muerte súbita</b>	1 (6.2%)
<b>Rotura de aneurisma abdominal</b>	1(6.2%)

Los datos se muestran como individuos (%).

Se realizaron modelos univariantes de Cox para determinar los factores asociados la mortalidad. De entre ellos, se seleccionan aquellos con significación inferior a 0.20, para incluirlos como variables predictoras en un modelo multivariante de Cox. Posteriormente, a través de un algoritmo de selección paso a paso, se simplificó el modelo, obteniendo como variables asociadas a la mortalidad la enfermedad renal crónica, las cifras de colesterol-LDL y el tratamiento con diuréticos de asa. Si bien, al nivel de significación del 5%, sólo resultó asociada la última variable, tal y como se muestra en la tabla 32.

Tabla 32. Análisis univariante y multivariante de los factores asociados a mortalidad.

Variable	Univariante HR (IC 95%)	p-valor	Multivariante HR (IC 95%)	p-valor
Edad del receptor	1.05 (0.99-1.11)	0.083		
Edad del donante	1.03 (0.99-1.07)	0.204		
Tiempo desde el trasplante	1.04 (0.91-1.19)	0.542		
Mujeres	0.31 (0.07-1.36)	0.12		
Hipertensión arterial	0.86 (0.29-2.48)	0.784		
Diabetes mellitus	0.93 (0.21-4.30)	0.925		
Dislipemia	1.56 (0.58-4.18)	0.381		
Colesterol-LDL	1.01 (0.99-1.02)	0.118	1.01 (0.99-1.02)	0.091
Colesterol-HDL	0.96 (0.92-1)	0.081		
Triglicéridos	1 (0.99-1.01)	0.853		
IMC	1.08 (0.99-1.19)	0.095		
Tabaquismo	2.49 (0.45-13.60)	0.292		
Consumo perjudicial de alcohol	2.47 (0.78-7.81)	0.122		
Enfermedad vascular arterial	1.03 (0.14-7.83)	0.974		
Enfermedad carotídea	6.09 (0.79-47.20)	0.084		
ACV/AIT previo	2.27 (0.29-17.20)	0.428		
Enfermedad renal crónica	4.22 (0.96-18.60)	0.057	3.53 (0.79-15.75)	0.097
Grado funcional NYHA II	1.39 (0.48-4)	0.543		
Antiagregante	2.65 (0.35-20.10)	0.345		
IECA/ARA II	2.23 (0.774-6.43)	0.137		
Antagonista de la aldosterona	7.57 (0.96-59.80)	0.055		
Diurético de asa	5.89 (2.04-17.00)	0.001	6.39 (2.19-18.68)	<0.001
Antagonista del calcio	0.70 (0.23-2.17)	0.539		
Estatinas	1.05 (0.34-3.26)	0.933		
Corticoides	1.89 (0.43-8.32)	0.4		
Ciclosporina A	0.97 (0.22-4.28)	0.971		
Tacrolimus	0.68 (0.19-2.40)	0.551		
Everolimus	1.16 (0.42-3.19)	0.778		
Micofenolato Mofetil	0.99 (0.36-2.72)	0.984		
RFC<2	1.49 (0.54-4.10)	0.44		
RCVI<1.5	0.93 (0.34-2.49)	0.88		

IMC: índice de masa corporal. ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio. IECA/ARAII: Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina/Antagonista receptor de angiotensina. RFC: reserva de flujo coronario. RCVI: reserva contráctil del ventrículo izquierdo. Se muestran los Hazard Ratio (HR) junto con su intervalo de confianza (IC) y significación, tanto para los modelos univariantes construidos como para el multivariante una vez simplificado. Se obtiene un valor  $C=0.786$  y un valor para el test de Razón de Verosimilitud de 19.97 ( $p<0.001$ ).

## Resultados

En la figura 19, se muestra la curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en los pacientes según la presencia de tratamiento con diuréticos de asa.

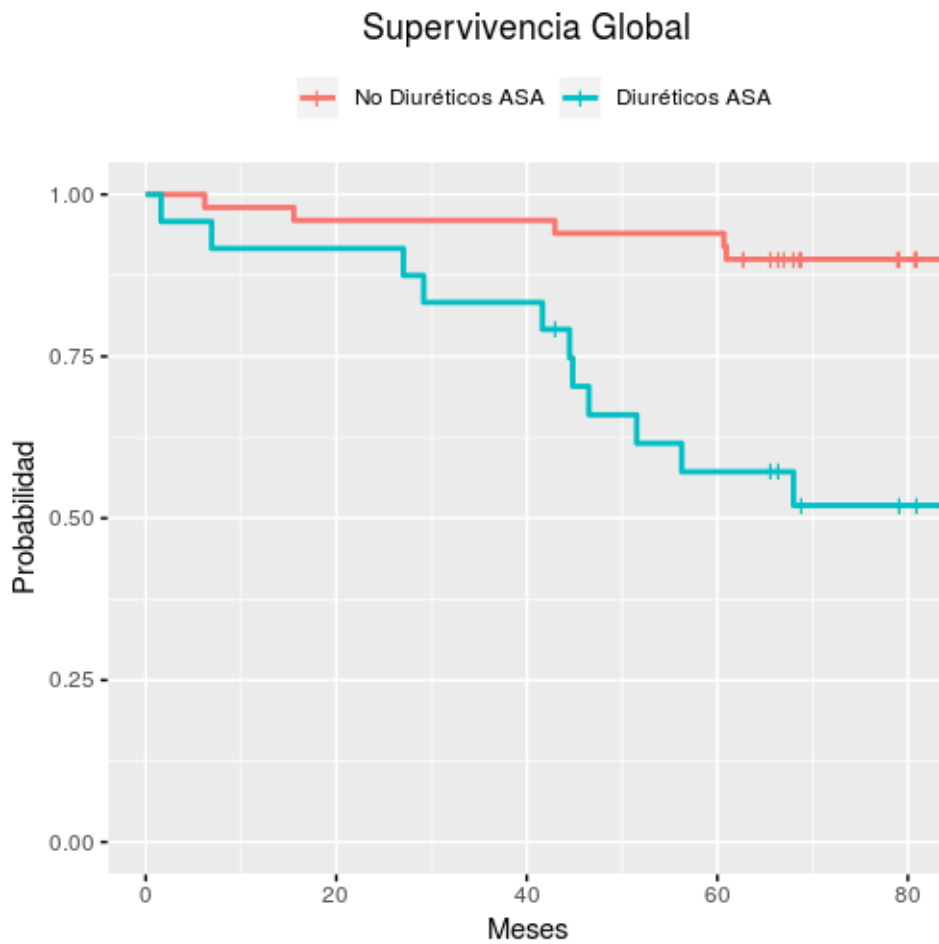


Figura 19. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global según la presencia de tratamiento con diuréticos de asa.

### 6.1. Mortalidad cardiovascular:

Tal y como se aprecia en la tabla 27, el origen cardiovascular fue el responsable del 62.5% de los fallecimientos (10 pacientes).

En la figura 20, se muestra la curva de Kaplan-Meier para la supervivencia de causa cardiovascular.

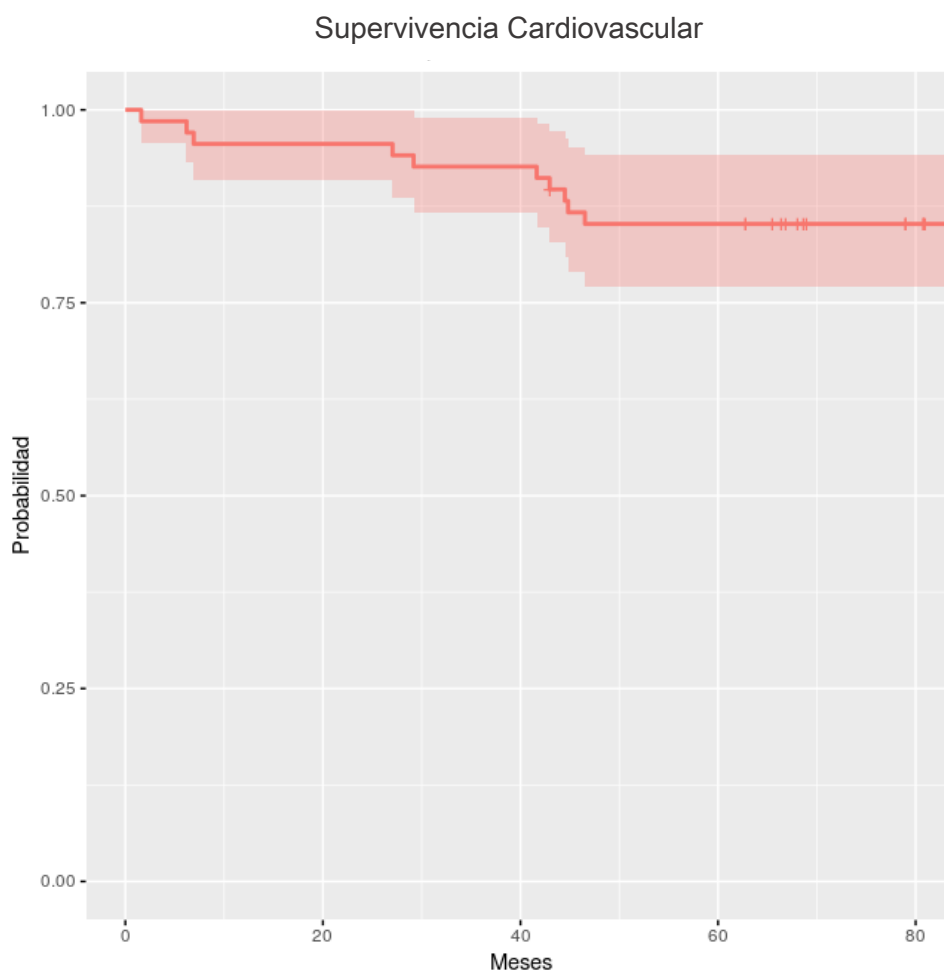


Figura 20. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia de causa cardiovascular.

## *Resultados*

Se realizaron modelos univariantes de Cox para determinar los factores asociados a la mortalidad cardiovascular. De entre ellos, se seleccionaron aquellos con significación inferior a 0.20, para incluirlos como variables predictoras en un modelo multivariante de Cox. Posteriormente, a través de un algoritmo de selección paso a paso, se simplificó el modelo, obteniendo como variables asociadas a la mortalidad de causa cardiovascular, la presencia de enfermedad renal crónica y el tratamiento con diuréticos de asa. Si bien, al nivel de significación del 5 % solo resultó asociada la última variable, tal y como se muestra en la tabla 33.

Tabla 33. Análisis univariante y multivariante de los factores asociados a mortalidad cardiovascular.

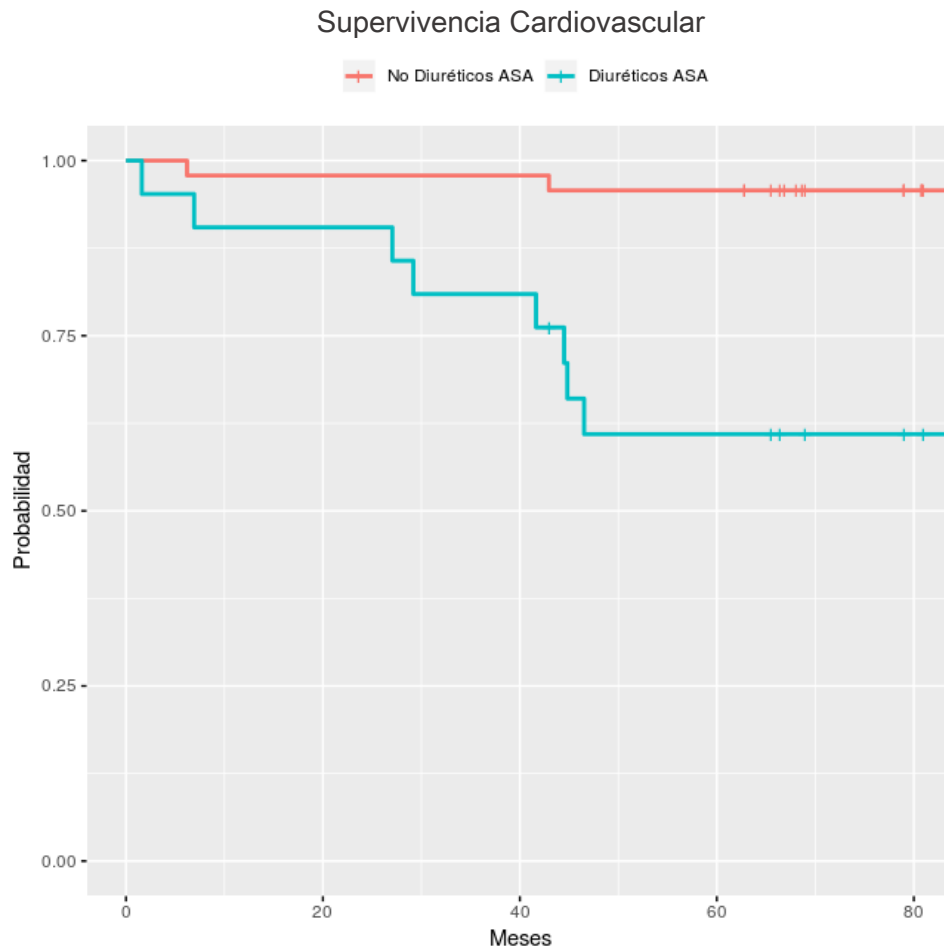
Variable	Univariante HR (IC 95%)	p-valor	Multivariante HR (IC 95%)	p-valor
Edad del receptor	1.04 (0.97-1.11)	0.274		
Edad del donante	1.04 (0.98-1.09)	0.173		
Tiempo desde el trasplante	1.05 (0.89-1.24)	0.59		
Mujeres	4.23 (0.54-33.40)	0.171		
Hipertensión arterial	0.83 (0.21-3.21)	0.788		
Diabetes mellitus	0.71 (0.09-5.93)	0.755		
Dislipemia	1.41 (0.39-5)	0.593		
Colesterol-LDL	1.01 (0.99-1.03)	0.12		
Colesterol-HDL	0.97 (0.92-1.02)	0.12		
Triglicéridos	1 (0.99-1.01)	0.955		
IMC	1.11 (0.99-1.24)	0.0789		
Tabaquismo	1.98 (0.33-11.88)	0.454		
Consumo perjudicial de alcohol	2.59 (0.57-11.43)	0.157		
Enfermedad renal crónica	0.18 (0.02-1.41)	0.102	0.18 (0.02-1.40)	0.102
Grado funcional NYHA II	1.4 (0.36-5.43)	0.624		
IECA/ARA II	2.43 (0.63-9.4)	0.198		
Diurético de asa	10.8 (2.29-51)	0.003	11.36 (2.41-53.70)	0.002
Antagonista del calcio	0.512 (0.11-2.24)	0.404		
Estatinas	0.84 (0.22-3.24)	0.799		
Corticoides	2.92 (0.62-13.8)	0.175		
Ciclosporina A	1.57 (0.33-7.4)	0.569		
Tacrolimus	0.41 (0.11-2.4)	0.551		
Everolimus	1.25 (0.35-4.43)	0.73		
Micofenolato Mofetil	0.92 (0.26-3.25)	0.898		
RFC<2	0.48 (0.12-1.87)	0.292		
RCVI<1.5	0.95 (0.27-3.38)	0.94		

IMC: índice de masa corporal. IECA/ARAII: Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina/Antagonista receptor de angiotensina. RFC: reserva de flujo coronario. RCI: reserva contráctil del ventrículo izquierdo. Se muestran los Hazard Ratio (HR) junto con su intervalo de confianza (IC) y significación, tanto para los modelos univariantes construidos como para el multivariante una vez simplificado. Se obtiene un valor  $C=0.827$  y un valor para el test de Razón de Verosimilitud de 19.97 ( $p<0.001$ ).



## Resultados

En la figura 21, se muestra la curva de Kaplan-Meier para la supervivencia cardiovascular en los pacientes según la presencia de tratamiento con diuréticos de asa.



*Figura 21. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia cardiovascular según la presencia de tratamiento con diuréticos de asa.*

## **7. Capacidad pronóstica de la ecocardiografía de estrés dipiridamol:**

Con la finalidad de evaluar la capacidad pronóstica de la DiSE se definió un variable combinada compuesta por muerte de causa cardiovascular, insuficiencia cardiaca, infarto agudo de miocardio o necesidad de revascularización miocárdica y muerte súbita.

Asimismo, se evaluó la capacidad de la DiSE para pronosticar el desarrollo de EVI en el seguimiento, definida como CAV 1, 2 ó 3 por coronariografía.

### **7.1. Capacidad pronóstica de la reserva de flujo coronario:**

En el caso de la variable combinada compuesta por muerte de causa cardiovascular, insuficiencia cardiaca, infarto agudo de miocardio o necesidad de revascularización miocárdica y muerte súbita, se consideró que el punto óptimo de RFC según el índice de Youden es 1.53, obteniéndose una sensibilidad de 46.67 %, especificidad de 93.18 %, VPP de 82.35 %, VPN de 71.93 % y un AUC (área bajo la curva) 0.744 (0.625-0.862). El AUC es significativamente distinto del valor obtenido por azar (0.5), con lo cual la RFC resultó útil para discriminar los pacientes que sufrirán evento de los que no, como se muestra en la figura 22.

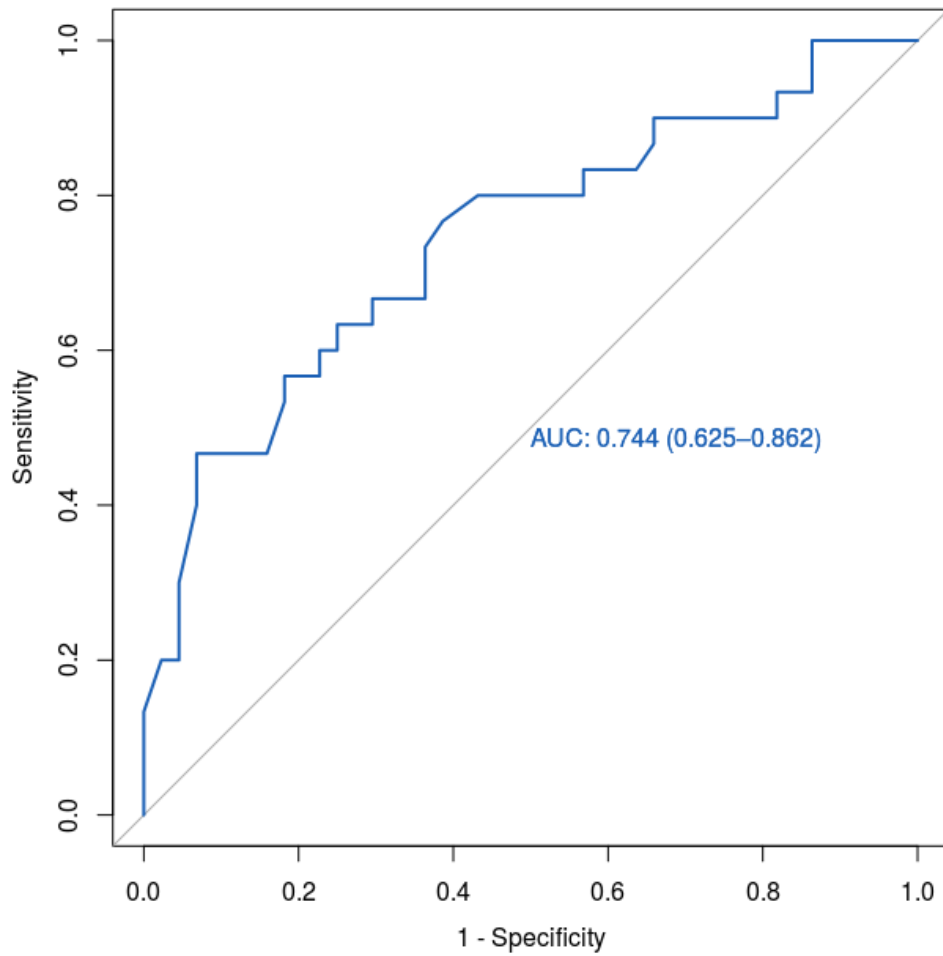


Figura 22. Curva ROC-AUC de la RFC para variable combinada.

En el caso del desarrollo de EVI en el seguimiento, se consideró que el punto óptimo de RFC según el índice de Youden es 1.51, obteniéndose una sensibilidad de 37.50 %, especificidad de 86.49 %, VPP de 54.54 %, VPN de 76.19 % y un AUC 0.597 (0.420-0.774). El AUC no resulta significativo, con lo cual la RFC no resultó útil para predecir el desarrollo de EVI en el seguimiento, como se muestra en la figura 23.

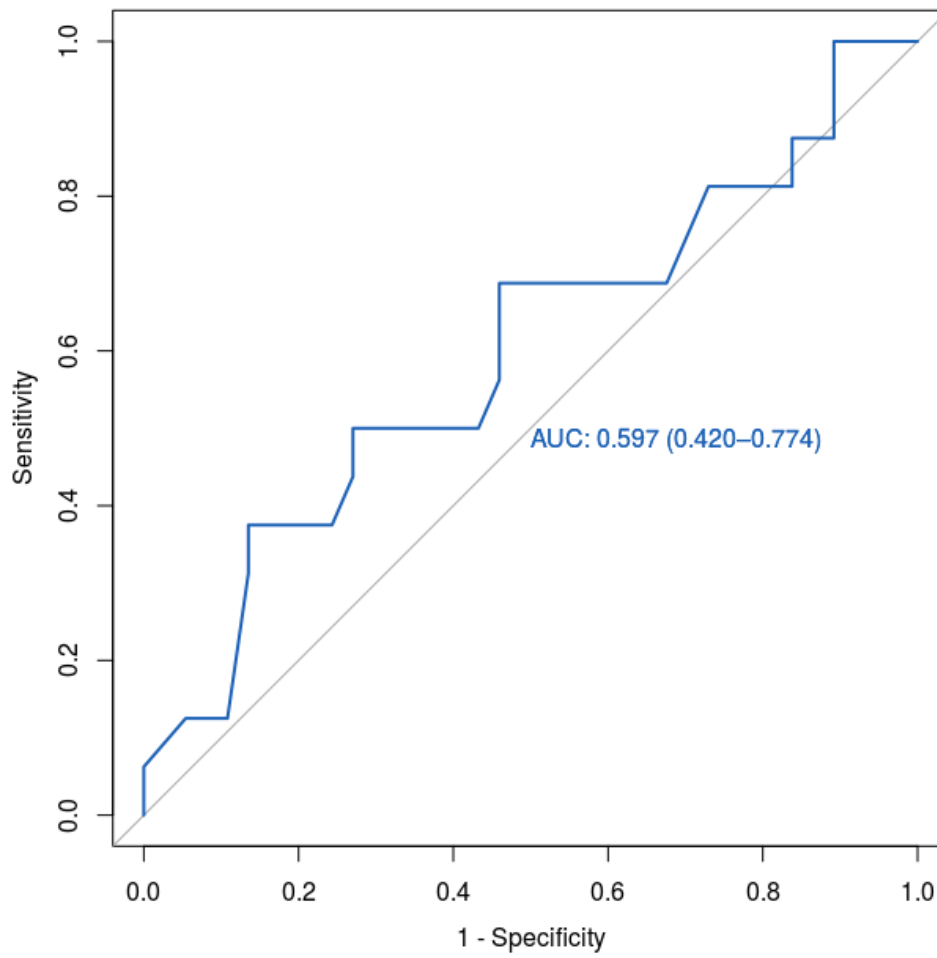


Figura 23. Curva ROC-AUC de la RFC para EVI en el seguimiento.

### 7.2. Capacidad pronóstica de la reserva contráctil del ventrículo izquierdo:

En el caso de la variable combinada compuesta por muerte de causa cardiovascular, insuficiencia cardiaca, infarto agudo de miocardio o necesidad de revascularización miocárdica y muerte súbita, se consideró que el punto óptimo de RCVI según el índice de Youden es 0.97, obteniéndose una sensibilidad de 65.52 %, especificidad de 72.73 %, VPP de 61.29 %, VPN de 76.19 % y un AUC 0.718 (0.596-0.840). El AUC es significativamente distinto del valor obtenido por azar (0.5), con lo cual la RCVI resultó útil para discriminar los pacientes que sufrirán evento de los que no, como se observa en la figura 24.

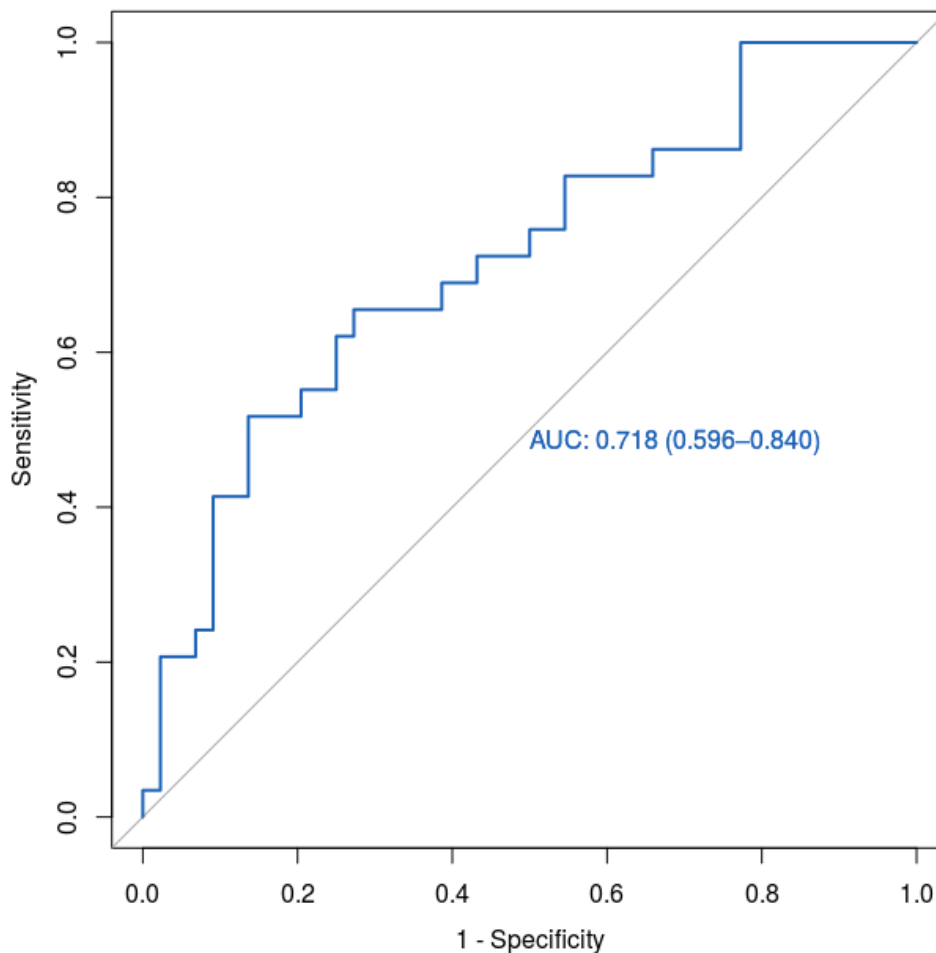


Figura 24. Curva ROC-AUC de la RCVI para variable combinada.

En el caso de EVI en el seguimiento, se consideró que el punto óptimo de RCVI según el índice de Youden es 0.97, obteniéndose una sensibilidad de 66.67 %, especificidad de 75.68 %, VPP de 2.63 %, VPN de 84.85 % y un AUC 0.713(0.549-0.876). El AUC sí resulta significativo, con lo cual la RCVI resultó útil para predecir el desarrollo de EVI en el seguimiento, como se observa en la figura 25.

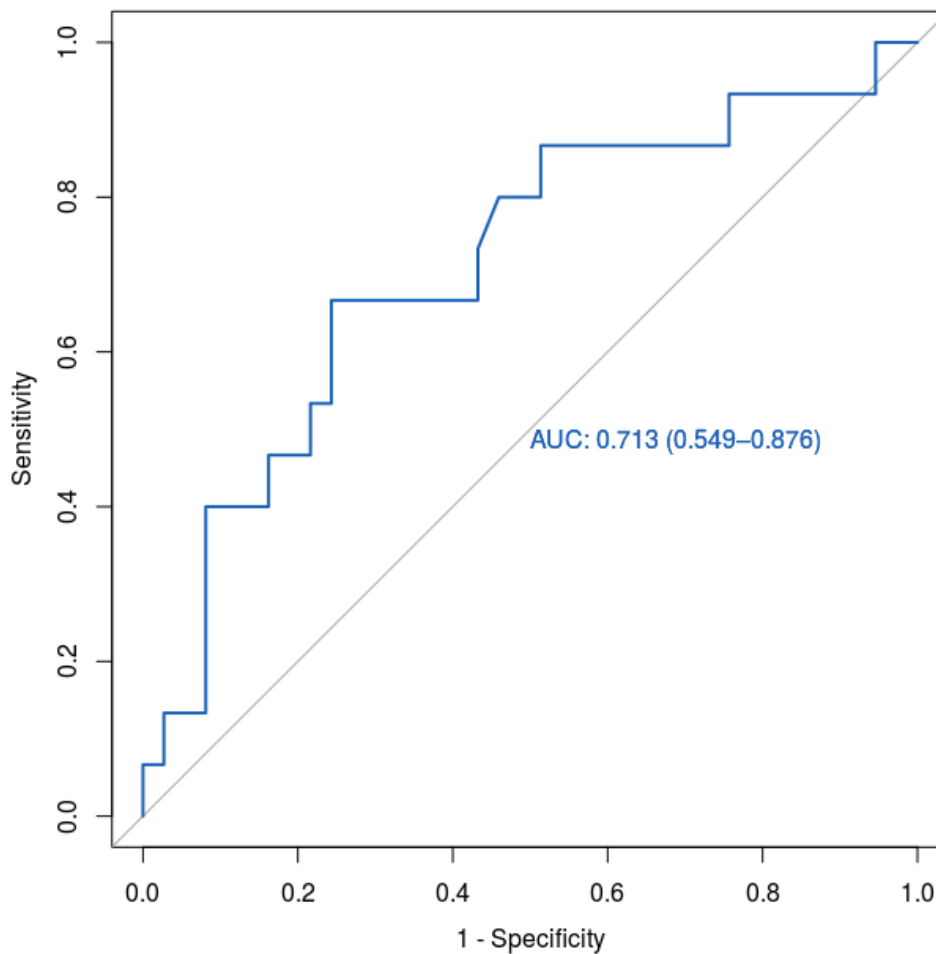


Figura 25. Curva ROC-AUC de la RCVI para EVI en el seguimiento.



# DISCUSIÓN





El trasplante cardiaco se ha consolidado como la terapia de elección de la insuficiencia cardiaca avanzada refractaria a tratamiento optimizado (farmacológico y con dispositivos). A lo largo de los años, la supervivencia de los pacientes trasplantados cardiacos ha ido aumentando de manera significativa gracias a la selección adecuada de los donantes y los receptores, al perfeccionamiento de la técnica quirúrgica y a los avances en el tratamiento médico, lo que permite una elevada supervivencia al año del trasplante cardiaco (1–3). Sin embargo, no se han alcanzado resultados tan prometedores con la supervivencia a largo plazo, siendo las neoplasias y la enfermedad vascular del injerto los principales factores limitantes de la misma (2,4).

### **1. Características de la población:**

Los pacientes incluidos en nuestro estudio constituyen una muestra representativa de las poblaciones recogidas en los registros internacionales y nacionales de trasplante cardiaco (2,3), siendo la mayoría de ellos varones con una prevalencia análoga de los factores de riesgo cardiovascular y con edades similares tanto en el caso del donante como en el caso del receptor. Sin embargo, en nuestra población la cardiopatía de base que motivó el trasplante fue con mayor frecuencia la miocardiopatía isquémica (51% de los casos) en comparación con los datos aportados por el último registro de la *International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)* (2), que mostraban una mayor proporción de etiología no isquémica (50%) de la cardiopatía de base.

## **2. Enfermedad vascular del injerto:**

La coronariografía constituye la técnica de elección para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad vascular del injerto (EVI), según recomendaciones de la ISHTL del año 2010 (92), especialmente si se realiza con la ayuda de la ecografía intracoronaria (intravascular ultrasound: IVUS) (93,94). Sin embargo, la coronariografía presenta una serie de limitaciones. Se trata de una técnica diagnóstica invasiva, que incrementa el riesgo de daño renal. Por otra parte, esta técnica aporta información sobre la luz vascular pero no permite estudiar la anatomía de la pared arterial, lo que limita su sensibilidad diagnóstica, debido a la afectación difusa y a menudo concéntrica del árbol coronario en la enfermedad vascular del injerto (98). De igual manera, no es útil en la detección de disfunción endotelial, que se ha demostrado que precede al desarrollo de vasculopatía clínicamente significativa y a los eventos clínicos (101).

La presencia de EVI se evaluó mediante coronariografía por cardiólogos intervencionistas expertos del Laboratorio de Hemodinámica del Hospital Universitario Central de Asturias. La clasificación de la EVI (CAV 0, CAV1, CAV 2 y CAV 3) se realizó conforme a las recomendaciones de la ISHLT (93), evaluando en cada caso el tipo y número de arterias lesionadas, la severidad de las lesiones y datos adicionales como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la presencia de patrón diastólico restrictivo evaluados por ecocardiografía transtorácica.

Respecto a la prevalencia de la EVI, el diseño de nuestro estudio no permitió evaluar la misma a los 5 y a los 10 años, sino que obtuvimos una prevalencia global del 31.1%; sin embargo, teniendo en cuenta que el tiempo medio desde el trasplante fue de 5.25 años, podemos considerar que la prevalencia de la EVI en nuestro trabajo no difiere respecto a los datos aportados por la ISHLT acerca de la prevalencia de EVI a los 5 años del trasplante cardiaco (29.2%).

Tradicionalmente se han implicado diferentes factores inmunológicos y no inmunológicos en la fisiopatología de la EVI (7,63). Distintos trabajos han demostrado que los factores clásicos

de riesgo cardiovascular incrementan el riesgo de padecer EVI (54,55,58). En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas en los factores de riesgo cardiovascular basales entre los pacientes que desarrollaron EVI y los que no desarrollaron EVI. No se ha cuantificado el grado de severidad de dichos factores de riesgo ni su progresión a lo largo del seguimiento.

Asimismo, se han implicado en el desarrollo de EVI otros factores relacionados con el trasplante cardiaco como la edad del donante (69–71), la edad del receptor (71,73), la etiología isquémica de la cardiopatía de base que motiva el trasplante (70,74) y la disfunción ventricular precoz tras el trasplante cardiaco (80). En esta línea, no encontramos diferencias en la edad del receptor entre ambos grupos; en cambio, en el grupo de pacientes que desarrollaron EVI se demostró una edad del donante significativamente mayor (44.65 años frente a 37.37 años) respecto a aquellos que no presentaron vasculopatía, de acuerdo con los datos publicados en diferentes trabajos. En referencia a la etiología de la cardiopatía de base que motivó el trasplante, no encontramos diferencias en función de la presencia o ausencia de EVI: Por otra parte, observamos que los pacientes que desarrollaron EVI, presentaban una fracción de eyección del ventrículo izquierdo más reducida respecto a aquellos que no padecían EVI; aunque no presentaban disfunción ventricular izquierda, este dato es acorde a los trabajos publicados previamente.

Diferentes trabajos han comprobado el papel protector del tratamiento inmunosupresor en la EVI (233–241), de acuerdo con la implicación de los mecanismos inmunológicos en la fisiopatología de la misma; sin embargo, la distribución del tratamiento inmunosupresor ha sido homogénea en nuestra población. En cambio, hemos encontrado una mayor proporción de pacientes que recibían tratamiento con IECA/ARA II dentro del grupo de aquellos que no presentaron EVI; de acuerdo con los trabajos que afirman el efecto protector de dichos fármacos frente a la vasculopatía del injerto (246–248).

### **3. Ecocardiografía de estrés con dipiridamol:**

La ecocardiografía de estrés con dipiridamol (DiSE) ha demostrado ser una herramienta no invasiva, segura, reproducible y con bajo coste, útil para el diagnóstico de la enfermedad arterial coronaria evaluada en diferentes escenarios clínicos. (155–167), presentando un índice de validez similar en el diagnóstico de enfermedad coronaria similar a la ecocardiografía de estrés con dobutamina (168).

La ecocardiografía de estrés con dipiridamol (DiSE) se realizó en todos los pacientes, utilizando el protocolo de alta dosis de dipiridamol, de acuerdo con el Documento de Consenso de Expertos en Ecocardiografía de Estrés de la Sociedad Europea de Cardiología (169). No se registró ningún efecto adverso mayor, lo que confirma la seguridad de la prueba, tal y como se había demostrado en los estudios previos (170,171).

En nuestro estudio ningún test resultó positivo para isquemia inducible por criterios de contractilidad, observándose anomalías de la contractilidad segmentaria en reposo en 5 pacientes, que no se modificaron durante la DiSE. Los resultados del presente estudio respecto al análisis convencional de la ecocardiografía de estrés por criterios de contractilidad muestran una escasa correlación con los resultados de otros estudios que evaluaron la ecocardiografía con estrés con dobutamina (144–146). Esto se debe a varios factores: la prevalencia de EVI documentada por la coronariografía en nuestra muestra y el uso de dipiridamol como agente estresor, que induce anomalías segmentarias de la contractilidad del ventrículo izquierdo en menor medida que la dobutamina. Por lo tanto, es necesario realizar la DiSE junto con el análisis de la RFC para mejorar la precisión de la técnica (173–177).

La evaluación de la reserva de flujo coronario (RFC) junto con la contractilidad regional se ha establecido como la técnica actual más avanzada utilizada en los estudios DiSE (169); incrementando el valor diagnóstico respecto a la ecocardiografía de estrés convencional (173–177) y

permitiendo la identificación de pacientes que, a pesar de un test negativo con dipiridamol por el criterio clásico de contractilidad, tienen un pronóstico menos favorable a largo plazo (178–181). En este sentido, la RFC evaluada durante la ecocardiografía de estrés con adenosina ha demostrado una buena precisión diagnóstica para el reconocimiento de un grosor intimal máximo de 0,5 mm por IVUS (sensibilidad del 80%, especificidad del 100%, valor predictivo negativo del 89% con un valor de corte establecido en 2.9) (279). Picano y colaboradores demostraron que en los receptores de trasplante cardiaco, el mejor marcador de rechazo cardíaco agudo era la depresión del segmento ST inducida por DiSE sin deterioro detectable en la función sistólica regional (201). Ciliberto y colaboradores (202) han demostrado que el movimiento normal de la pared en reposo evaluado por ecocardiografía junto con una perfusión miocárdica con estrés normal descarta la presencia de una EVI significativa en muchos receptores de trasplante de corazón. Finalmente, Sade y colaboradores propusieron que en pacientes trasplantados cardiacos, la evaluación de la RFC junto con la ecocardiografía de estrés con dobutamina mejoró la sensibilidad y la precisión diagnóstica de este último método (280).

En nuestro trabajo, considerando anormal un valor de RFC menor de 2 (172,173), 40 pacientes (54.1%) presentaron un resultado patológico ( $RFC < 2$ ) y 34 pacientes (45.9%) un resultado normal ( $RFC \geq 2$ ). Los 5 pacientes que tenían anomalías de la contractilidad segmentaria en reposo, también mostraban una RFC reducida.

Para tratar de identificar la presencia de factores que pudieran contribuir a una reducción de la RFC en ausencia de EVI evaluada por coronariografía, se comparó la distribución de las principales variables clínicas y ecocardiográficas entre el grupo con RFC normal y el grupo con RFC reducida. Encontramos una distribución homogénea de todas las variables en ambos grupos, salvo en el caso de la hipertensión arterial, con mayor presencia de hipertensión arterial dentro del grupo de pacientes con RFC normal (47%) frente a 22.5 % en el caso de RFC

reducida, por lo que descartamos que la hipertensión arterial sea un factor responsable de la reducción de la RFC en ausencia de EVI. Por otra parte, los pacientes con RFC reducida recibían tratamiento diurético en mayor proporción (45%) que aquellos que presentaban un RFC normal (17.65%), lo que podría contribuir al descenso de la RFC en ausencia de EVI, resultado que discutiremos posteriormente.

La evaluación de la reserva contráctil del ventrículo izquierdo (RCVI) es altamente factible durante la DiSE (197,198); y constituye un método útil para evaluar la contractilidad del ventrículo izquierdo durante el estrés al proporcionar información pronóstica, más allá del movimiento regional de la pared. En pacientes con función ventricular izquierda basal normal y ecocardiografía de estrés negativa por criterios estándar de contractilidad, la evaluación de la RCVI aporta información diagnóstica adicional, permitiendo identificar formas menores de afectación coronaria significativa que son incapaces de producir el déficit de perfusión subendocárdica necesario para inducir las anomalías en la contractilidad segmentaria del ventrículo izquierdo (197).

En nuestro estudio, considerando anormal un valor de RCVI menor de 1.5 (192), 43 pacientes (58.1%) presentaron un resultado patológico ( $RCVI < 1.5$ ) y 31 pacientes (41.9%) un resultado normal ( $RCVI \geq 1.5$ ). Los 5 pacientes que tenían anomalías de la contractilidad segmentaria en reposo, también mostraban una RCVI reducida.

#### 4. Rendimiento diagnóstico de la ecocardiografía de estrés con dipiridamol:

El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar la capacidad de la DiSE para el diagnóstico de EVI; con esta finalidad valoramos el rendimiento diagnóstico de la DiSE por criterio de motilidad, con el valor adicional de la RFC (doble criterio), así como con el estudio de la RCVI (triple criterio) para cualquier grado angiográfico de EVI (CAV 1, CAV 2 y CAV 3) y para EVI significativa (CAV 2 y CAV 3). Como se aprecia en los resultados, la evaluación conjunta de la RFC y la RCVI junto con el criterio de motilidad incrementa la sensibilidad y el valor predictivo negativo de la DiSE, tanto en el caso de cualquier grado de EVI, como en el caso de EVI significativa (CAV 2 y CAV 3), que es donde la DiSE muestra su mayor rendimiento diagnóstico tal y como expondremos a continuación.

En referencia a la DiSE por doble criterio, 41 pacientes presentaban una DiSE positiva, de los cuales, sólo 8 mostraban EVI significativa por coronariografía (CAV2 y CAV 3, según la definición de EVI de ISHLT); por tanto, el resultado anormal de la DiSE por doble criterio no se correlaciona con la presencia de EVI significativa por coronariografía, y este dato es concordante con el hecho conocido de que existe un grupo pequeño pero significativo de pacientes trasplantados cardiacos que manifiestan inicialmente EVI de pequeño vaso con angiografía normal; siendo ésta probablemente la causa de los falsos negativos en aquellos casos en los que se utiliza la coronariografía como el *gold standard* en la detección de EVI. Asimismo, tratando de identificar factores que pudieran incrementar el número de falsos positivos por DiSE según doble criterio y, tras haber encontrado diferencias estadísticamente significativas en la distribución del tratamiento diurético en función de los valores de RFC, analizamos la proporción de pacientes clasificados como falsos positivos y que recibían tratamiento diurético y encontramos que sólo un tercio de los mismos recibía dicho tratamiento; lo que concuerda con la posibilidad de que dicho resultado sea debido a enfermedad de pequeño vaso, no detectada por coronariografía.



Por otro parte, cuando evaluamos la anatomía coronaria en el grupo de los 33 pacientes que presentaron una DiSE normal por doble criterio, los resultados de la coronariografía mostraron EVI no significativa (CAV 0) en 24 pacientes, EVI ligera (CAV 1) en 6 pacientes y EVI moderada o severa en 3 pacientes (CAV 2 o CAV 3): este hallazgo respalda el resultado principal del presente estudio: Una DiSE negativa por criterio de contractilidad y con RFC normal es altamente predictiva de la ausencia de EVI significativa (valor predictivo negativo de DiSE por doble criterio en el diagnóstico de EVI del 90.91%). Este resultado es concordante con los trabajos previamente publicados con ecocardiografía de estrés con dobutamina que muestran un elevado valor predictivo negativo (89%) en el diagnóstico de EVI significativa (CAV 2 y CAV 3) (281). Asimismo, los presentes resultados se suman a la evidencia que respalda el uso de la RFC como herramienta de diagnóstico estándar para la evaluación de EVI. En ausencia de anomalías en la contractilidad regional del ventrículo izquierdo, la RFC permite explorar las alteraciones microvasculares que pueden ser un signo temprano de EVI.

La capacidad diagnóstica de la DiSE se incrementa con la evaluación de la RCVI, tal y como referimos previamente y como se demuestra en nuestro trabajo: La DiSE por triple criterio presenta una sensibilidad del 100% y un valor predictivo negativo del 100% para el diagnóstico de EVI significativa (CAV 2 y CAV 3); es decir, cuando evaluamos la anatomía coronaria en los 18 pacientes que presentaban DiSE normal por triple criterio, los resultados de la coronariografía mostraron EVI no significativa (CAV 0) en 14 pacientes, EVI ligera (CAV 1) en 4 pacientes y ningún paciente con EVI moderada-severa (CAV 2 o CAV 3), lo que refuerza la capacidad de la DiSE para excluir EVI significativa.

## **5. Seguimiento clínico:**

Se realizó un seguimiento clínico de todos los pacientes trasplantados cardiacos desde el momento de su inclusión hasta noviembre de 2018 o hasta el fallecimiento. De acuerdo con el protocolo de nuestro hospital, se realizó seguimiento clínico en consulta cada 4 meses, ecocardiografía transtorácica anual y coronariografía al tercer, quinto y décimo año del trasplante a aquellos pacientes que les correspondía por protocolo.

Los principales eventos en el seguimiento fueron las neoplasias en 15 pacientes (20.3%) y la insuficiencia cardiaca en 23 pacientes (31.1%).

De acuerdo con el protocolo de seguimiento de nuestro hospital, se realizó coronariografía en el seguimiento a 53 pacientes (71.6%), objetivándose en 10 casos (18.9%) EVI de nueva aparición o progresión angiográfica de la misma respecto a la coronariografía basal, en el momento de su inclusión en el estudio. Se analizaron los posibles factores asociados a la aparición de EVI en el seguimiento, demostrándose que las cifras elevadas de triglicéridos se comportaban como una variable predictora de EVI, confirmandose la asociación de EVI con el síndrome metabólico y la hipertrigliceridemia, tal y como se recoge en trabajos previos (68,282). Asimismo, el tratamiento con IECA/ARA II mostró asociación estadísticamente significativa; si bien este dato no concuerda con lo descrito previamente en la literatura, que demuestra un efecto protector de los IECA/ARA II frente al desarrollo y progresión de la EVI, puede justificarse dicho resultado debido al pequeño tamaño poblacional.

Durante el periodo de seguimiento fallecieron 16 pacientes (21.62%) siendo las neoplasias y la insuficiencia cardiaca las principales responsables de la mortalidad. Se analizaron los posibles factores asociados a mortalidad global y a mortalidad de causa cardiovascular, demostrándose en ambos casos una asociación estadísticamente significativa con el tratamiento con

diuréticos de asa, al ser la insuficiencia cardiaca una de las principales causas de la mortalidad global y la principal responsable de la mortalidad de causa cardiovascular.

## **6. Capacidad pronóstica de la ecocardiografía de estrés con dipiridamol:**

La presencia de una RFC reducida es un parámetro adicional en la valoración de la severidad de la isquemia durante la ecocardiografía de estrés, incrementando la capacidad pronóstica de la misma que, a diferencia de las anomalías de la contractilidad regional, no se ve afectado por el tratamiento antianginoso (178–182).

La valoración de RFC ha demostrado aportar información pronóstica independiente en diferentes escenarios clínicos, por ejemplo, en pacientes diabéticos y no diabéticos con enfermedad coronaria conocida o sospechada y DiSE negativo por criterios de contractilidad (180), en pacientes con dolor torácico y arterias coronarias sin lesiones significativas (184), en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica (186) y en pacientes trasplantados cardiacos, independientemente de la presencia de EVI (279) Además, recientemente se ha propuesto que la medida de la RFC mediante DiSE y estudio Doppler en la arteria descendente anterior, no sólo es un fuerte predictor pronóstico independiente en pacientes con enfermedad coronaria conocida o sospechada, sino que también aporta una estratificación pronóstica de los pacientes según un espectro continuo de valores de reserva coronaria (190).

Al igual que sucede con la RFC, el principal interés de la evaluación de la RCVI radica en su capacidad pronóstica. Grosu y colaboradores demostraron la utilidad pronóstica de la RCVI en pacientes remitidos para realizar una ecocardiografía de estrés con dobutamina, independientemente de la cardiopatía de base que presentaban (196). En la misma línea, Cortigiani y colaboradores confirmaron que una RCVI reducida se asociaba a peor pronóstico en pacientes diabéticos con ecocardiografía de estrés dobutamina negativa por criterios de contractilidad

(199). Por su capacidad pronóstica, así como diagnóstica, en un trabajo reciente de Picano y colaboradores se recomienda integrar la evaluación de la RCVI y de la RFC al protocolo convencional de la ecocardiografía de estrés (192).

En base a lo expuesto anteriormente, nos planteamos como objetivo secundario de nuestro estudio, evaluar la capacidad pronóstica de la ecocardiografía de estrés dipiridamol con la medida de la reserva de flujo coronaria y la reserva contráctil con respecto a eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento de los pacientes trasplantados cardiacos.

Para valorar la capacidad pronóstica, construimos una variable combinada compuesta por muerte de causa cardiovascular, insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio o necesidad de revascularización miocárdica y muerte súbita. Asimismo, se evaluó la capacidad de la DiSE para pronosticar el desarrollo de EVI en el seguimiento, definida como CAV 1, CAV 2 o CAV 3 por coronariografía.

En el caso de la RFC se demostró que un valor de 1.53 presentaba capacidad pronóstica para predecir eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento, definidos dentro de la variable combinada; sin embargo, no mostró capacidad para predecir la aparición de EVI en el seguimiento.

Respecto a la RCVI, un valor de 0.97 demostró utilidad tanto para predecir eventos cardiovasculares mayores como para predecir la aparición de EVI en el seguimiento.

## **7. Implicaciones clínicas de la ecocardiografía de estrés dipiridamol:**

### **7.1. Implicaciones en el diagnóstico de la EVI:**

El elevado valor predictivo negativo de la DiSE con evaluación de motilidad regional, RFC y RCVI en el diagnóstico de la EVI, permitiría retrasar el diagnóstico invasivo (coronariografía, en el caso de nuestro hospital) de la misma en aquellos pacientes con una DiSE negativa por doble o triple criterio. Esto es muy relevante si consideramos que 48 pacientes (64.9%) de nuestra cohorte presentaron insuficiencia renal. Sin embargo, en el caso de una DiSE positiva por criterio de motilidad, RFC o RCVI, se recomienda realizar la coronariografía.

Nuestros resultados no apoyan la sustitución sistemática de la angiografía coronaria por la DiSE para el diagnóstico de EVI, pero debido a que es una técnica segura y con alta disponibilidad, podría complementar a la ecocardiografía transtorácica de rutina en el protocolo de seguimiento de trasplante cardíaco.

### **7.2. Implicaciones en la predicción de eventos:**

La evaluación de la RFC y la RCVI durante la DiSE aporta información pronóstica a la misma; de tal manera que aquellos pacientes con valores reducidos de RFC (por debajo de 1.53) y RCVI (por debajo de 0.97) están expuestos a un mayor riesgo de padecer eventos en el seguimiento y, por tanto, se beneficiarían de un seguimiento clínico más estrecho, ajustando el momento y las indicaciones de la coronariografía.

## 8. Limitaciones:

Nuestro trabajo presenta una serie de limitaciones que deben conocerse:

- En nuestro estudio, la RFC y la RCVI demostraron un alto valor predictivo negativo, pero mostraron sensibilidad y especificidad subóptimas. El tamaño de la muestra es limitado al tratarse de un estudio unicéntrico, y la baja prevalencia de EVI puede llevar a la sobreestimación del valor predictivo negativo en nuestra serie.

- Una de las principales debilidades de este estudio es la falta de datos de IVUS para comparar la precisión diagnóstica de la progresión de la EVI, que es el *gold standard* recomendado por ISHLT. Se sabe que la coronariografía es poco capaz de evaluar la progresión de la EVI e incluso el IVUS no es suficiente para diagnosticar todas las variedades de progresión de la misma. Esta es, de hecho, la razón por la cual la clasificación de la ISHLT de la EVI se basa en resultados angiográficos y no en imágenes de IVUS. La coronariografía continúa siendo la técnica de elección para detectar EVI en la gran mayoría de los protocolos de trasplante cardiaco en Europa.

- En nuestro trabajo, el IVUS no se realizó de forma rutinaria por dos razones principales: La primera fue económica, porque en el momento del estudio no fue posible asumir el coste adicional del IVUS en la cohorte inicial de 82 pacientes. En segundo lugar, el IVUS no formaba parte del protocolo de seguimiento de Trasplante Cardíaco en nuestro centro cuando se inició este estudio.

- La RFC no se evaluó en la arteria circunfleja ni en la arteria coronaria derecha debido a razones técnicas: Alta dificultad para obtener el flujo coronario en arterias coronarias distales y más pequeñas por Doppler color. Otros estudios que evaluaron la RFC por DiSE también limitaron la evaluación a la arteria descendente anterior. En nuestro estudio, los valores reducidos de RFC en la arteria descendente anterior también se observaron en pacientes con le-

## *Discusión*

siones angiográficas en la arteria circunfleja y la arteria coronaria derecha, sin evidencia de EVI significativa en la arteria descendente anterior; lo que confirma el hecho de que la RFC reducida proporciona un valor diagnóstico independiente de los hallazgos de la coronariografía.

- El tiempo transcurrido desde el trasplante a la prueba fue muy variable ( $5.25 \pm 3.60$  años) y puede haber resultado en la inclusión de pacientes con diferentes alteraciones microvasculares y macrovasculares. De hecho, pensamos que esto revela el amplio espectro de la EVI y mejora la validez externa del estudio.







# CONCLUSIONES



En el presente trabajo de Tesis Doctoral hemos podido extraer las siguientes conclusiones:

1. Una ecocardiografía de estrés con dipiridamol con evaluación de reserva de flujo coronario y reserva contráctil del ventrículo izquierdo negativa es altamente predictiva (valor predictivo negativo del 90.91% % por doble criterio y del 100% por triple criterio) de la ausencia de enfermedad vascular del injerto significativa por coronariografía (CAV 2 y CAV 2 según la clasificación de la enfermedad vascular del injerto de la International Society for Heart and Lung Transplantation). Por tanto, la evaluación no invasiva de la enfermedad vascular del injerto mediante ecocardiografía de estrés dipiridamol con medida de reserva de flujo coronario y reserva contráctil del ventrículo izquierdo es una estrategia segura, que podría considerarse en el seguimiento rutinario de los pacientes trasplantados cardiacos, especialmente aquellos con insuficiencia renal u otras circunstancias que limiten el uso de la coronariografía.
2. Una reducción de la reserva de flujo coronario y de la reserva contráctil del ventrículo izquierdo, evaluadas durante la ecocardiografía de estrés con dipiridamol es predictiva de eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento y permitiría identificar a aquellos pacientes en riesgo, que se beneficiarían de un seguimiento clínico más estrecho.

Estas conclusiones nos permiten, por tanto, confirmar nuestra hipótesis de trabajo: *“Una evaluación multimodal mediante ecocardiografía de estrés dipiridamol, con medida de reserva de flujo coronario y reserva contráctil del ventrículo izquierdo permite la identificación de la enfermedad vascular del injerto en pacientes trasplantados cardiacos, así como la estratificación de riesgo de los mismos”*.



# BIBLIOGRAFÍA



1. Ventura HO, Muhammed K. Historical perspectives on cardiac transplantation: the past as prologue to challenges for the 21st century. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:118–123.
2. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D, Kucheryavaya AY et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report—2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2018;37:1155–1168.
3. González-Vílchez F, Gómez-Bueno M, Almenar-Bonet L, Crespo-Leiro MG, Arizón del Prado JM, Delgado-Jiménez J et al. Spanish Heart Transplant Registry. 28th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure (1984-2016). *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2017;70:1098–1109.
4. Hunt SA, Haddad F. The changing face of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:587–598.
5. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fifth Official Adult Lung and Heart/Lung Transplantation Report—2008. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2008;27:957–969.
6. Kass M, Haddad H. Cardiac allograft vasculopathy: pathology, prevention and treatment. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:132–137.
7. Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation* 2008;117:2131–2141.



8. Uretsky BF, Murali S, Reddy PS, Rabin B, Lee A, Griffith BP et al. Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 1987;76:827–834.
9. Tuzcu EM, De Franco AC, Goormastic M, Hobbs RE, Rincon G, Bott-Silverman C et al. Dichotomous pattern of coronary atherosclerosis 1 to 9 years after transplantation: insights from systematic intravascular ultrasound imaging. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:839–846.
10. Tanaka H, Swanson SJ, Sukhova G, Schoen FJ, Libby P. Early proliferation of medial smooth muscle cells in coronary arteries of rabbit cardiac allografts during immunosuppression with cyclosporine A. *Transplant Proc* 1995;27:2062–2065.
11. Hiemann NE, Wellnhofer E, Knosalla C, Lehmkuhl HB, Stein J, Hetzer R et al. Prognostic impact of microvasculopathy on survival after heart transplantation: evidence from 9713 endomyocardial biopsies. *Circulation* 2007;116:1274–1282.
12. van Loosdregt J, van Oosterhout MFM, Bruggink AH, van Wichen DF, van Kuik J, de Koning E et al. The Chemokine and Chemokine Receptor Profile of Infiltrating Cells in the Wall of Arteries With Cardiac Allograft Vasculopathy Is Indicative of a Memory T–Helper 1 Response. *Circulation* 2006;114:1599–1607.
13. Colvin-Adams M, Agnihotri A. Cardiac allograft vasculopathy: current knowledge and future direction. *ClinTransplant* 2011;25:175–184.

14. Tuzcu EM, Kapadia SR, Sachar R, Ziada KM, Crowe TD, Feng J et al. Intravascular ultrasound evidence of angiographically silent progression in coronary atherosclerosis predicts long-term morbidity and mortality after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1538–1542.
15. Rahmani M, Cruz RP, Granville DJ, McManus BM. Allograft vasculopathy versus atherosclerosis. *Circ Res* 2006;99:801–815.
16. Arbustini E, Roberts WC. Morphological observations in the epicardial coronary arteries and their surroundings late after cardiac transplantation (allograft vascular disease). *Am J Cardiol* 1996;78:814–820.
17. Martí V, Romeo I, Aymat R, García J, Guiteras P, Ballester M et al. Coronary endothelial dysfunction as a predictor of intimal thickening in the long term after heart transplantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2001;122:1174–1180.
18. Hollenberg SM, Klein LW, Parrillo JE, Scherer M, Burns D, Tamburro P et al. Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death. *Circulation* 2001;104:3091–3096.
19. Valantine HA. Cardiac allograft vasculopathy: central role of endothelial injury leading to transplant ‘atheroma’. *Transplantation* 2003;76:891–899.
20. Mehra MR. Contemporary concepts in prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Transplant* 2006;6:1248–1256.
21. Labarrere CA, Jaeger BR. Biomarkers of heart transplant rejection: the good, the bad, and the ugly! *Transl Res* 2012;159:238–251.

22. Mitchell Richard N., Libby Peter. Vascular Remodeling in Transplant Vasculopathy. *Circulation Research* 2007;100:967–978.
23. Libby P, Pober JS. Chronic rejection. *Immunity* 2001;14:387–397.
24. Räisänen-Sokolowski A, Glysing-Jensen T, Mottram PL, Russell ME. Sustained anti-CD4/CD8 treatment blocks inflammatory activation and intimal thickening in mouse heart allografts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2115–2122.
25. Koglin Jörg, Glysing-Jensen Troels, Gadiraju Silpa, Russell Mary E. Attenuated Cardiac Allograft Vasculopathy in Mice With Targeted Deletion of the Transcription Factor STAT4. *Circulation* 2000;101:1034–1039.
26. Shao Y, Cheng Z, Li X, Chernaya V, Wang H, Yang X. Immunosuppressive/anti-inflammatory cytokines directly and indirectly inhibit endothelial dysfunction--a novel mechanism for maintaining vascular function. *J Hematol Oncol* 2014;7:80.
27. Hagemeyer MC, van Oosterhout MFM, van Wichen DF, van Kuik J, Siera-de Koning E, Gmelig Meyling FHJ et al. T cells in cardiac allograft vasculopathy are skewed to memory Th-1 cells in the presence of a distinct Th-2 population. *Am J Transplant* 2008;8:1040–1050.
28. Zhao DX-M, Hu Y, Miller GG, Luster AD, Mitchell RN, Libby P. Differential expression of the IFN-gamma-inducible CXCR3-binding chemokines, IFN-inducible protein 10, monokine induced by IFN, and IFN-inducible T cell alpha chemoattractant in human cardiac allografts: association with cardiac allograft vasculopathy and acute rejection. *J Immunol* 2002;169:1556–1560.

29. Methe H, Wiegand D, Welsch U, Krombach F, Meiser B, Nabauer M et al. Peripheral expansion of circulating T-helper 1 cells predicts coronary endothelial dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:833–840.
30. Mirabet S, Gelpí C, Roldán C, Brossa V, Mendoza CA, Lopez L et al. Assessment of immunological markers as mediators of graft vasculopathy development in heart transplantation. *Transplant Proc* 2011;43:2253–2256.
31. Roldán C, Mirabet S, Brossa V, Moltó E, Lopez L, Alvaro Y et al. Correlation of immunological markers with graft vasculopathy development in heart transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:2653–2656.
32. Lamich R, Ballester M, Martí V, Brossa V, Aymat R, Carrió I et al. Efficacy of augmented immunosuppressive therapy for early vasculopathy in heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:413–419.
33. Mehra MR, Ventura HO, Chambers RB, Ramireddy K, Smart FW, Stapleton DD. The prognostic impact of immunosuppression and cellular rejection on cardiac allograft vasculopathy: time for a reappraisal. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:743–751.
34. Raichlin E, Bae J-H, Kushwaha SS, Lennon RJ, Prasad A, Rihal CS et al. Inflammatory burden of cardiac allograft coronary atherosclerotic plaque is associated with early recurrent cellular rejection and predicts a higher risk of vasculopathy progression. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1279–1286.

## Bibliografía

35. Raichlin E, Edwards BS, Kremers WK, Clavell AL, Rodeheffer RJ, Frantz RP et al. Acute cellular rejection and the subsequent development of allograft vasculopathy after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:320–327.
36. Stoica SC, Cafferty F, Pauriah M, Taylor CJ, Sharples LD, Wallwork J et al. The cumulative effect of acute rejection on development of cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:420–425.
37. Lindelöw B, Bergh C-H, Lamm C, Andersson B, Waagstein F. Graft coronary artery disease is strongly related to the aetiology of heart failure and cellular rejections. *European Heart Journal* 1999;20:1326–1334.
38. Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:1147–1162.
39. Kfoury AG, Stehlik J, Renlund DG, Snow G, Seaman JT, Gilbert EM et al. Impact of repetitive episodes of antibody-mediated or cellular rejection on cardiovascular mortality in cardiac transplant recipients: defining rejection patterns. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1277–1282.
40. Topilsky Y, Gandhi MJ, Hasin T, Voit LL, Raichlin E, Boilson BA et al. Donor-specific antibodies to class II antigens are associated with accelerated cardiac allograft vasculopathy: a three-dimensional volumetric intravascular ultrasound study. *Transplantation* 2013;95:389–396.

41. Starling RC, Stehlik J, Baran DA, Armstrong B, Stone JR, Ikle D et al. Multicenter Analysis of Immune Biomarkers and Heart Transplant Outcomes: Results of the Clinical Trials in Organ Transplantation-05 Study. *Am J Transplant* 2016;16:121–136.
42. Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J, Alejos JC, Burch C, Takemoto S et al. Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:58–69.
43. Taylor DO, Yowell RL, Kfoury AG, Hammond EH, Renlund DG. Allograft coronary artery disease: clinical correlations with circulating anti-HLA antibodies and the immunohistopathologic pattern of vascular rejection. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:518–521.
44. Tambur AR, Pamboukian SV, Costanzo M-R, Herrera ND, Dunlap S, Montpetit M et al. The presence of HLA-directed antibodies after heart transplantation is associated with poor allograft outcome. *Transplantation* 2005;80:1019–1025.
45. Braga JR, Santos IS, McDonald M, Shah PS, Ross HJ. Factors associated with the development of cardiac allograft vasculopathy--a systematic review of observational studies. *ClinTransplant* 2012;26:E111–E124.
46. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Lewis NP, Hunt SA, Gamberg P, Alderman EL et al. Correlation of donor characteristics with transplant coronary artery disease as assessed by intracoronary ultrasound and coronary angiography. *Am J Cardiol* 1995;76:340–345.
47. Koskinen PK, Kallio EA, Tikkanen JM, Sihvola RK, Häyry PJ, Lemström KB. Cytomegalovirus infection and cardiac allograft vasculopathy. *Transpl Infect Dis* 1999;1:115–126.

## Bibliografía

48. Koskinen PK, Nieminen MS, Krogerus LA, Lemström KB, Mattila SP, Häyry PJ et al. Cytomegalovirus infection and accelerated cardiac allograft vasculopathy in human cardiac allografts. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:724–729.
49. Delgado JF, Reyne AG, de Dios S, López-Medrano F, Jurado A, Juan RS et al. Influence of cytomegalovirus infection in the development of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1112–1119.
50. Potena L, Grigioni F, Ortolani P, Magnani G, Marrozzini C, Falchetti E et al. Relevance of cytomegalovirus infection and coronary-artery remodeling in the first year after heart transplantation: a prospective three-dimensional intravascular ultrasound study. *Transplantation* 2003;75:839–843.
51. Sedmak DD, Guglielmo AM, Knight DA, Birmingham DJ, Huang EH, Waldman WJ. Cytomegalovirus inhibits major histocompatibility class II expression on infected endothelial cells. *Am J Pathol* 1994;144:683–692.
52. Johansson I, Andersson R, Friman V, Selimovic N, Hanzen L, Nasic S et al. Cytomegalovirus infection and disease reduce 10-year cardiac allograft vasculopathy-free survival in heart transplant recipients. *BMC Infect Dis* 2015;15:582.
53. Weill D. Role of cytomegalovirus in cardiac allograft vasculopathy. *Transpl Infect Dis* 2001;3 Suppl 2:44–48.
54. Radovancevic B, Poindexter S, Birovljev S, Velebit V, McAllister HA, Duncan JM et al. Risk factors for development of accelerated coronary artery disease in cardiac transplant recipients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990;4:309–312; discussion 313.

55. Escobar A, Ventura HO, Stapleton DD, Mehra MR, Ramee SR, Collins TJ et al. Cardiac allograft vasculopathy assessed by intravascular ultrasonography and nonimmunologic risk factors. *AmJCardiol* 1994;74:1042–1046.
56. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:996–1008.
57. Seki A, Fishbein MC. Predicting the development of cardiac allograft vasculopathy. *Cardiovasc Pathol* 2014;23:253–260.
58. Sanchez L I, Almenar BL, Moro LJ, Sanchez LE, Martinez-Dolz L, Agüero Ramon-Llin J et al. Influence of traditional cardiovascular risk factors in the recipient on the development of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *TransplantProc* 2008;40:3056–3057.
59. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM et al. Effect of Pravastatin on Outcomes after Cardiac Transplantation. *New England Journal of Medicine* 1995;333:621–627.
60. Mehra MR, Raval NY. Metaanalysis of statins and survival in de novo cardiac transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:1539–1541.
61. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997;96:1398–1402.



62. Harris J, Teuteberg J, Shullo M. Optimal low-density lipoprotein concentration for cardiac allograft vasculopathy prevention. *Clin Transplant* 2018;32:e13248.
63. Valantine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:S187-193.
64. Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, Renlund DG, Mentzer RM, Smart FW et al. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:336–345.
65. Richter M, Skupin M, Grabs R, Schramm D, Richter H, Olbrich HG. New approach in the therapy of chronic rejection? ACE- and AT1-blocker reduce the development of chronic rejection after cardiac transplantation in a rat model. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:1047–1055.
66. Depczynski B, Daly B, Campbell LV, Chisholm DJ, Keogh A. Predicting the occurrence of diabetes mellitus in recipients of heart transplants. *Diabet Med* 2000;17:15–19.
67. Reichart B, Meiser B, Viganò M, Rinaldi M, Martinelli L, Yacoub M et al. European Multicenter Tacrolimus (FK506) Heart Pilot Study: one-year results--European Tacrolimus Multicenter Heart Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:775–781.
68. Valantine H, Rickenbacker P, Kemna M, Hunt S, Chen Y-DI, Reaven G et al. Metabolic Abnormalities Characteristic of Dysmetabolic Syndrome Predict the Development of Transplant Coronary Artery Disease: A Prospective Study. *Circulation* 2001;103:2144–2152.

69. Nagji AS, Hranjec T, Swenson BR, Kern JA, Bergin JD, Jones DR et al. Donor Age Is Associated With Chronic Allograft Vasculopathy After Adult Heart Transplantation: Implications for Donor Allocation. *Ann Thorac Surg* 2010;90:168–175.
70. Gao HZ, Hunt SA, Alderman EL, Liang D, Yeung AC, Schroeder JS. Relation of donor age and preexisting coronary artery disease on angiography and intracoronary ultrasound to later development of accelerated allograft coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:623–629.
71. Eskandary FA, Kohl M, Dunkler D, Aliabadi A, Grömmer M, Schiferer A et al. Lack of donor and recipient age interaction in cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:629–635.
72. Roig E, Almenar L, Crespo-Leiro M, Segovia J, Mirabet S, Delgado J et al. Heart transplantation using allografts from older donors: Multicenter study results. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:790–796.
73. Johnson MR. Transplant coronary disease: nonimmunologic risk factors. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:S124-132.
74. Guddeti RR, Matsuo Y, Matsuzawa Y, Aoki T, Lennon RJ, Lerman LO et al. Ischemic Cardiomyopathy is Associated With Coronary Plaque Progression and Higher Event Rate in Patients After Cardiac Transplantation. *J Am Heart Assoc* 2014;3. doi:10.1161/JAHA.114.001091.
75. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, Silverman JF, Hunt SA. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:334–340.

76. Kimura Y, Seguchi O, Iwasaki K, Toda K, Kikuchi N, Matsuda S et al. Impact of Coronary Artery Calcification in the Donor Heart on Transmitted Coronary Artery Disease in Heart Transplant Recipients. *Circ J* 2018;82:3021–3028.
77. Mehra MR, Uber PA, Ventura HO, Scott RL, Park MH. The impact of mode of donor brain death on cardiac allograft vasculopathy: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:806–810.
78. Yamani MH, Starling RC, Cook DJ, Tuzcu EM, Abdo A, Paul P et al. Donor spontaneous intracerebral hemorrhage is associated with systemic activation of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 and subsequent development of coronary vasculopathy in the heart transplant recipient. *Circulation* 2003;108:1724–1728.
79. Yamani MH, Haji SA, Starling RC, Tuzcu EM, Ratliff NB, Cook DJ et al. Myocardial ischemic-fibrotic injury after human heart transplantation is associated with increased progression of vasculopathy, decreased cellular rejection and poor long-term outcome. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:970–977.
80. Bolad IA, Robinson DR, Webb C, Hamour I, Burke MM, Banner NR. Impaired left ventricular systolic function early after heart transplantation is associated with cardiac allograft vasculopathy. *Am J Transplant* 2006;6:161–168.
81. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III27-32.
82. Steyers CM, Miller FJ. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci* 2014;15:11324–11349.

83. Burger D, Touyz RM. Cellular biomarkers of endothelial health: microparticles, endothelial progenitor cells, and circulating endothelial cells. *J Am Soc Hypertens* 2012;6:85–99.
84. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovascular Diabetology* 2006;5:4.
85. Badimón L, Martínez-González J. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol* 2006;6:21–30.
86. Dimmeler S, Hermann C, Zeiher AM. Apoptosis of endothelial cells. Contribution to the pathophysiology of atherosclerosis? *Eur Cytokine Netw* 1998;9:697–698.
87. Ades PA, Keteyian SJ, Balady GJ, Houston-Miller N, Kitzman DW, Mancini DM et al. Cardiac rehabilitation exercise and self-care for chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:540–547.
88. Stark RP, McGinn AL, Wilson RF. Chest pain in cardiac-transplant recipients. Evidence of sensory reinnervation after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1991;324:1791–1794.
89. Gao SZ, Schroeder JS, Hunt SA, Billingham ME, Valantine HA, Stinson EB. Acute myocardial infarction in cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 1989;64:1093–1097.
90. Pollack A, Nazif T, Mancini D, Weisz G. Detection and imaging of cardiac allograft vasculopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:613–623.
91. Pickham D, Hickey K, Doering L, Chen B, Castillo C, Drew BJ. Electrocardiographic abnormalities in the first year after heart transplantation. *J Electrocardiol* 2014;47:135–139.

## Bibliografía

92. Costanzo MR, Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2010;29:914–956.
93. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:717–727.
94. Badano LP, Miglioranza MH, Edvardsen T, Colafranceschi AS, Muraru D, Bacal F et al. European Association of Cardiovascular Imaging/Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:919–948.
95. Keogh AM, Valentine HA, Hunt SA, Schroeder JS, McIntosh N, Oyer PE et al. Impact of proximal or midvessel discrete coronary artery stenoses on survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:892–901.
96. Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, Heilman JK, Boehmer JP, Brozena SC et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. Cardiac Transplant Research Database. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:744–753.
97. Lindelöw B, Bergh CH, Herlitz H, Waagstein F. Predictors and evolution of renal function during 9 years following heart transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:951–957.

98. Hirohata A, Nakamura M, Waseda K, Honda Y, Lee DP, Vagelos RH et al. Changes in Coronary Anatomy and Physiology After Heart Transplantation. *American Journal of Cardiology* 2007;99:1603–1607.
99. Raffel OC, Merchant FM, Tearney GJ, Chia S, Gauthier DD, Pomerantsev E et al. In vivo association between positive coronary artery remodelling and coronary plaque characteristics assessed by intravascular optical coherence tomography. *Eur Heart J* 2008;29:1721–1728.
100. Tsutsui H, Ziada KM, Schoenhagen P, Iyisoy A, Magyar WA, Crowe TD et al. Lumen loss in transplant coronary artery disease is a biphasic process involving early intimal thickening and late constrictive remodeling: results from a 5-year serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001;104:653–657.
101. Hollenberg SM, Klein LW, Parrillo JE, Scherer M, Burns D, Tamburro P et al. Changes in coronary endothelial function predict progression of allograft vasculopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:265–271.
102. Korosoglou G, Riedle N, Erbacher M, Dengler TJ, Zugck C, Rottbauer W et al. Quantitative myocardial blush grade for the detection of cardiac allograft vasculopathy. *AmHeart J* 2010;159:643–651.
103. Hofmann NP, Dickhaus H, Katus HA, Korosoglou G. Quantitative assessment of myocardial blush grade in patients with coronary artery disease and in cardiac transplant recipients. *World J Cardiol* 2014;6:1108–1112.

## Bibliografía

104. Eisen H, Kobashigawa J, Starling RC, Valantine H, Mancini D. Improving outcomes in heart transplantation: The potential of proliferation signal inhibitors. *Transplantation Proceedings* 2005;37:4–17.
105. St Goar F G, Pinto F J, Alderman E L, Valantine H A, Schroeder J S, Gao S Z et al. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. In vivo evidence of ‘angiographically silent’ intimal thickening. *Circulation* 1992;85:979–987.
106. Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, Tuzcu EM, Smith AL, Valantine HA et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1532–1537.
107. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Chenzbraun A, Botas J, Lewis NP, Alderman EL et al. Incidence and severity of transplant coronary artery disease early and up to 15 years after transplantation as detected by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:171–177.
108. Mehra MR, Ventura HO, Stapleton DD, Smart FW, Collins TC, Ramee SR. Presence of severe intimal thickening by intravascular ultrasonography predicts cardiac events in cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:632–639.
109. Rickenbacher Peter R., Pinto Fausto J., Lewis Neil P., Hunt Sharon A., Alderman Edwin L., Schroeder John S. et al. Prognostic Importance of Intimal Thickness as Measured by Intracoronary Ultrasound After Cardiac Transplantation. *Circulation* 1995;92:3445–3452.
110. Kobashigawa JA. First-year intravascular ultrasound results as a surrogate marker for outcomes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:711–714.

111. Logani S, Saltzman HE, Kurnik P, Eisen HJ, Ledley GS. Clinical utility of intravascular ultrasound in the assessment of coronary allograft vasculopathy: a review. *J Interv Cardiol* 2011;24:9–14.
112. König A, Theisen K, Klauss V. Intravascular ultrasound for assessment of coronary allograft vasculopathy. *Z Kardiol* 2000;89 Suppl 9:IX/45-49.
113. König A, Kilian E, Sohn H-Y, Rieber J, Schiele TM, Siebert U et al. Assessment and characterization of time-related differences in plaque composition by intravascular ultrasound-derived radiofrequency analysis in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:302–309.
114. Hernandez JM de la T, de Prada JAV, Burgos V, Sainz Laso F, Valls MF, Vilchez FG et al. Virtual histology intravascular ultrasound assessment of cardiac allograft vasculopathy from 1 to 20 years after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:156–162.
115. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226–235.
116. Suter MJ, Nadkarni SK, Weisz G, Tanaka A, Jaffer FA, Bouma BE et al. Intravascular optical imaging technology for investigating the coronary artery. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:1022–1039.
117. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178–1181.
118. Pinto TL, Waksman R. Clinical applications of optical coherence tomography. *J Interv Cardiol* 2006;19:566–573.



## Bibliografía

119. Shan P, Dong L, Maehara A, Nazif TM, Ali ZA, Rabbani LE et al. Comparison Between Cardiac Allograft Vasculopathy and Native Coronary Atherosclerosis by Optical Coherence Tomography. *Am J Cardiol* 2016;117:1361–1368.
120. Garrido IP, Garcia-Lara J, Pinar E, Pastor-Perez F, Sanchez-Mas J, Valdes-Chavarri M et al. Optical coherence tomography and highly sensitivity troponin T for evaluating cardiac allograft vasculopathy. *AmJCardiol* 2012;110:655–661.
121. Hou J, Lv H, Jia H, Zhang S, Xing L, Liu H et al. OCT assessment of allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:662–663.
122. Khandhar SJ, Yamamoto H, Teuteberg JJ, Shullo MA, Bezerra HG, Costa MA et al. Optical coherence tomography for characterization of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation (OCTCAV study). *J Heart Lung Transplant* 2013;32:596–602.
123. Collings CA, Pinto FJ, Valentine HA, Popylisen S, Puryear JV, Schnittger I. Exercise echocardiography in heart transplant recipients: a comparison with angiography and intracoronary ultrasonography. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:604–613.
124. Ciliberto GR. [Doppler echocardiography after heart transplantation]. *Ital Heart J Suppl* 2000;1:1411–1416.
125. Smart FW, Ballantyne CM, Cocanougher B, Farmer JA, Sekela ME, Noon GP et al. Insensitivity of noninvasive tests to detect coronary artery vasculopathy after heart transplant. *AmJCardiol* 1991;67:243–247.
126. Mondillo S, Maccherini M, Galderisi M. Usefulness and limitations of transthoracic echocardiography in heart transplantation recipients. *Cardiovasc Ultrasound* 2008;6:2.

127. Dandel M, Hummel M, Müller J, Wellnhofer E, Meyer R, Solowjowa N et al. Reliability of tissue Doppler wall motion monitoring after heart transplantation for replacement of invasive routine screenings by optimally timed cardiac biopsies and catheterizations. *Circulation* 2001;104:1184-191.
128. Thorn EM, de Filippi CR. Echocardiography in the cardiac transplant recipient. *Heart Fail Clin* 2007;3:51–67.
129. Wilhelmi M, Pethig K, Wilhelmi M, Nguyen H, Strüber M, Haverich A. Heart transplantation: echocardiographic assessment of morphology and function after more than 10 years of follow-up. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1075–1079; discussion 1079.
130. Clemmensen TS, Eiskjær H, Løgstrup BB, Tolbod LP, Harms HJ, Bouchelouche K et al. Noninvasive Detection of Cardiac Allograft Vasculopathy by Stress Exercise Echocardiographic Assessment of Myocardial Deformation. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:480–490.
131. Clemmensen TS, Eiskjær H, Løgstrup BB, Ilkjær LB, Poulsen SH. Left ventricular global longitudinal strain predicts major adverse cardiac events and all-cause mortality in heart transplant patients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2017;36:567–576.
132. Narang A, Blair JE, Patel MB, Mor-Avi V, Fedson SE, Uriel N et al. Myocardial perfusion reserve and global longitudinal strain as potential markers of coronary allograft vasculopathy in late-stage orthotopic heart transplantation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018;34:1607–1617.
133. Thompson D, Koster MJ, Wagner RH, Heroux A, Barron JT. Single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging to detect cardiac allograft vasculopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:271–275.

134. Ciliberto GR, Ruffini L, Mangiavacchi M, Parolini M, Sara R, Massa D et al. Resting echocardiography and quantitative dipyridamole technetium-99m sestamibi tomography in the identification of cardiac allograft vasculopathy and the prediction of long-term prognosis after heart transplantation. *EurHeart J* 2001;22:964–971.
135. Miller CA, Chowdhary S, Ray SG, Sarma J, Williams SG, Yonan N et al. Role of noninvasive imaging in the diagnosis of cardiac allograft vasculopathy. *CircCardiovascImaging* 2011;4:583–593.
136. Manrique A, Bernard M, Hitzel A, Bubenheim M, Tron C, Agostini D et al. Diagnostic and prognostic value of myocardial perfusion gated SPECT in orthotopic heart transplant recipients. *J Nucl Cardiol* 2010;17:197–206.
137. Veenis JF, Boiten HJ, Berge JC van den, Caliskan K, Maat APWM, Valkema R et al. Prediction of long-term (> 10 year) cardiovascular outcomes in heart transplant recipients: Value of stress technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2017;;1–8.
138. Ziadi MC, deKemp RA, Williams K, Guo A, Renaud JM, Chow BJW et al. Does quantification of myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease? *J Nucl Cardiol* 2012;19:670–680.
139. Gupta Ankur, Taqueti Viviany R., van de Hoef Tim P., Bajaj Navkaranbir S., Bravo Paco E., Murthy Venkatesh L. et al. Integrated Noninvasive Physiological Assessment of Coronary Circulatory Function and Impact on Cardiovascular Mortality in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation* 2017;136:2325–2336.

140. Wu YW, Chen YH, Wang SS, Jui HY, Yen RF, Tzen KY et al. PET assessment of myocardial perfusion reserve inversely correlates with intravascular ultrasound findings in angiographically normal cardiac transplant recipients. *JNuclMed* 2010;51:906–912.
141. Mc Ardle Brian A., Davies Ross A., Chen Li, Small Gary R., Ruddy Terrence D., Dwivedi Girish et al. Prognostic Value of Rubidium-82 Positron Emission Tomography in Patients After Heart Transplant. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2014;7:930–937.
142. Danad I, Raijmakers PG, Driessen RS, Leipsic J, Raju R, Naoum C et al. Comparison of Coronary CT Angiography, SPECT, PET, and Hybrid Imaging for Diagnosis of Ischemic Heart Disease Determined by Fractional Flow Reserve. *JAMA Cardiol* 2017;2:1100–1107.
143. Cohn JM, Wilensky RL, O'Donnell JA, Bourdillon PDV, Dillon JC, Feigenbaum H. Exercise echocardiography, angiography, and intracoronary ultrasound after cardiac transplantation. *The American Journal of Cardiology* 1996;77:1216–1219.
144. Spes CH, Mudra H, Schnaack SD, Klauss V, Reichle FM, Uberfuhr P et al. Dobutamine stress echocardiography for noninvasive diagnosis of cardiac allograft vasculopathy: a comparison with angiography and intravascular ultrasound. *AmJCardiol* 1996;78:168–174.
145. Spes CH, Klauss V, Mudra H, Schnaack SD, Tammen AR, Rieber J et al. Diagnostic and prognostic value of serial dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment of cardiac allograft vasculopathy: a comparison with coronary angiography and intravascular ultrasound. *Circulation* 1999;100:509–515.

146. Derumeaux G, Redonnet M, Soyer R, Cribier A, Letac B. Assessment of the progression of cardiac allograft vasculopathy by dobutamine stress echocardiography. *JHeart Lung Transplant* 1998;17:259–267.
147. Dipchand AI, Bharat W, Manlhiot C, Safi M, Lobach NE, McCrindle BW. A prospective study of dobutamine stress echocardiography for the assessment of cardiac allograft vasculopathy in pediatric heart transplant recipients. *PediatrTransplant* 2008;12:570–576.
148. Eroglu E, D’hooge J, Sutherland GR, Marciniak A, Thijs D, Droogne W et al. Quantitative dobutamine stress echocardiography for the early detection of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *Heart* 2008;94:e3.
149. Nguyen T, Ahmadie R, Fang T, Lytwyn M, Francis A, Barac I et al. Stress Echocardiography: Abnormal Tissue Doppler Imaging in the Absence of Cardiac Allograft Vasculopathy in Heart Transplant Recipients. *Echocardiography* 2008.
150. Hacker M, Hoyer HX, Uebleis C, Ueberfuhr P, Foerster S, La Fougere C et al. Quantitative assessment of cardiac allograft vasculopathy by real-time myocardial contrast echocardiography: a comparison with conventional echocardiographic analyses and [Tc99m]-sestamibi SPECT. *EurJEchocardiogr* 2008;9:494–500.
151. Elhendy A, O’Leary EL, Xie F, McGrain AC, Anderson JR, Porter TR. Comparative accuracy of real-time myocardial contrast perfusion imaging and wall motion analysis during dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2185–2191.

152. Picano E. Stress echocardiography. From pathophysiological toy to diagnostic tool. *Circulation* 1992;85:1604–1612.
153. Tauchert M, Behrenbeck DW, Hötzel J, Hilger HH. [A new pharmacological test for diagnosing coronary artery disease (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1976;101:35–37.
154. Gould KL. Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. I. Physiologic basis and experimental validation. *Am J Cardiol* 1978;41:267–278.
155. Picano E. Dipyridamole-echocardiography test: historical background and physiologic basis. *EurHeart J* 1989;10:365–376.
156. Picano E, Severi S, Michelassi C, Lattanzi F, Masini M, Orsini E et al. Prognostic importance of dipyridamole-echocardiography test in coronary artery disease. *Circulation* 1989;80:450–457.
157. Pirelli S, Massa D, Faletra F, Piccalò G, De Vita C, Danzi GB et al. Exercise electrocardiography versus dipyridamole echocardiography testing in coronary angioplasty. Early functional evaluation and prediction of angina recurrence. *Circulation* 1991;83:III38-42.
158. Bolognese L, Sarasso G, Aralda D, Bongo AS, Rossi L, Rossi P. High dose dipyridamole echocardiography early after uncomplicated acute myocardial infarction: Correlation with exercise testing and coronary angiography. *Journal of the American College of Cardiology* 1989;14:357–363.
159. Picano E, Lattanzi F, Masini M, Distante A, L'Abbate A. High dose dipyridamole echocardiography test in effort angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:848–854.

160. Picano E, Lattanzi F. Dipyridamole echocardiography. A new diagnostic window on coronary artery disease. *Circulation* 1991;83:III19-26.
161. Picano E, Parodi O, Lattanzi F, Sambuceti G, Andrade M J, Marzullo P et al. Assessment of anatomic and physiological severity of single-vessel coronary artery lesions by dipyridamole echocardiography. Comparison with positron emission tomography and quantitative arteriography. *Circulation* 1994;89:753–761.
162. Masini M, Picano E, Lattanzi F, Distante A, L'Abbate A. High dose dipyridamole-echocardiography test in women: correlation with exercise-electrocardiography test and coronary arteriography. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:682–685.
163. Picano E, Lucarini A R, Lattanzi F, Distante A, Di Legge V, Salvetti A et al. Dipyridamole echocardiography in essential hypertensive patients with chest pain. *Hypertension* 1988;12:238–243.
164. Picano E, Lattanzi F, Masini M, Distante A, L'abbate A. Usefulness of a high-dose dipyridamole-echocardiography test for diagnosis of syndrome X. *American Journal of Cardiology* 1987;60:508–512.
165. Lazzeroni E, Picano E, Dodi C, Morozzi L, Chiriatti GP, Lu C et al. Dipyridamole echocardiography for diagnosis of coexistent coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. Echo-Persantine International Cooperative (EPIC) Study Group--Subproject Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995;75:810–813.

166. Bjoernstad K, Aakhus S, Lundbom J, Bolz KD, Rokseth R, Skjaerpe T et al. Digital dipyridamole stress echocardiography in silent ischemia after coronary artery bypass grafting and/or after healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;72:640–646.
167. Baroncini LA, Borsoi R, Vidal ME, Valente NJ, Veloso J, Pecoits FR. Assessment of dipyridamole stress echocardiography for risk stratification of diabetic patients. *CardiovascUltrasound* 2015;13:35.
168. Picano E, Molinaro S, Pasanisi E. The diagnostic accuracy of pharmacological stress echocardiography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound* 2008;6:30.
169. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *European Journal of Echocardiography* 2008;9:415–437.
170. Picano E, Ostojic M, Sicari R, Baroni M, Cortigiani L, Pingitore A. Dipyridamole stress echocardiography: state of the art 1996. EPIC (Echo Persantin International Cooperative) Study Group. *EurHeart J* 1997;18 Suppl D:D16–D23.
171. Picano E, Pasanisi E, Venneri L, Agrusta M, Mottola G, Sicari R. Stress Echocardiography. *Current Pharmaceutical Design* 2005;11:2137–2149.
172. Rigo F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool. *Cardiovasc Ultrasound* 2005;3:8.



173. Rigo F, Richieri M, Pasanisi E, Cutaia V, Zanella C, Della Valentina P et al. Usefulness of coronary flow reserve over regional wall motion when added to dual-imaging dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol* 2003;91:269–273.
174. Nohtomi Y, Takeuchi M, Nagasawa K, Arimura K, Miyata K, Kuwata K et al. Simultaneous assessment of wall motion and coronary flow velocity in the left anterior descending coronary artery during dipyridamole stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:457–463.
175. Lowenstein J, Tiano C, Marquez G, Presti C, Quiroz C. Simultaneous analysis of wall motion and coronary flow reserve of the left anterior descending coronary artery by transthoracic doppler echocardiography during dipyridamole stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:607–613.
176. Chirillo F, Bruni A, De Leo A, Olivari Z, Franceschini-Grisolia E, Totis O et al. Usefulness of dipyridamole stress echocardiography for predicting graft patency after coronary artery bypass grafting. *AmJCardiol* 2004;93:24–30.
177. Ascione L, De Michele M, Accadia M, Granata G, Sacra C, D’Andrea A et al. Incremental diagnostic value of ultrasonographic assessment of coronary flow reserve with high-dose dipyridamole in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2006;106:313–318.
178. Rigo F, Sicari R, Gherardi S, Djordjevic-Dikic A, Cortigiani L, Picano E. The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during dipyridamole stress echo. *EurHeart J* 2008;29:79–88.

179. Rigo F, Sicari R, Gherardi S, Djordjevic-Dikic A, Cortigiani L, Picano E. Prognostic value of coronary flow reserve in medically treated patients with left anterior descending coronary disease with stenosis 51% to 75% in diameter. *AmJCardiol* 2007;100:1527–1531.
180. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Sicari R, Galderisi M, Bovenzi F et al. Additional prognostic value of coronary flow reserve in diabetic and nondiabetic patients with negative dipyridamole stress echocardiography by wall motion criteria. *JAmCollCardiol* 2007;50:1354–1361.
181. Cortigiani L, Ciampi Q, Rigo F, Bovenzi F, Picano E, Sicari R. Prognostic value of dual imaging stress echocardiography following coronary bypass surgery. *Int J Cardiol* 2019;277:266–271.
182. Sicari R, Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Cortigiani L, Picano E. The prognostic value of Doppler echocardiographic-derived coronary flow reserve is not affected by concomitant antiischemic therapy at the time of testing. *AmHeart J* 2008;156:573–579.
183. Sicari R, Cortigiani L, Bigi R, Landi P, Raciti M, Picano E et al. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography is affected by concomitant antiischemic therapy at the time of testing. *Circulation* 2004;109:2428–2431.
184. Sicari R, Palinkas A, Pasanisi EG, Venneri L, Picano E. Long-term survival of patients with chest pain syndrome and angiographically normal or near-normal coronary arteries: the additional prognostic value of dipyridamole echocardiography test (DET). *EurHeart J* 2005;26:2136–2141.

185. Cortigiani L, Gherardi S, Faggioni M, Bovenzi F, Picano E, Petersen C et al. Dual-Imaging Stress Echocardiography for Prognostic Assessment of High-Risk Asymptomatic Patients with Diabetes Mellitus. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2017;30:149–158.
186. Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Pratali L, Cortigiani L, Sicari R et al. The prognostic impact of coronary flow-reserve assessed by Doppler echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *EurHeart J* 2006;27:1319–1323.
187. Banovic M, Bosiljka V-T, Voin B, Milan P, Ivana N, Dejana P et al. Prognostic value of coronary flow reserve in asymptomatic moderate or severe aortic stenosis with preserved ejection fraction and nonobstructed coronary arteries. *Echocardiography* 2014;31:428–433.
188. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Sicari R, Picano E. Prognostic implications of coronary flow reserve on left anterior descending coronary artery in hypertrophic cardiomyopathy. *AmJCardiol* 2008;102:1718–1723.
189. Gan L-M, Svedlund S, Wittfeldt A, Eklund C, Gao S, Matejka G et al. Incremental Value of Transthoracic Doppler Echocardiography-Assessed Coronary Flow Reserve in Patients With Suspected Myocardial Ischemia Undergoing Myocardial Perfusion Scintigraphy. *J Am Heart Assoc* 2017;6. doi:10.1161/JAHA.116.004875.
190. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Bovenzi F, Picano E, Sicari R. Implication of the continuous prognostic spectrum of Doppler echocardiographic derived coronary flow reserve on left anterior descending artery. *AmJCardiol* 2010;105:158–162.
191. Bombardini T. Myocardial contractility in the echo lab: molecular, cellular and pathophysiological basis. *Cardiovasc Ultrasound* 2005;3:27.

192. Picano E, Ciampi Q, Wierzbowska-Drabik K, Urluescu M-L, Morrone D, Carpeggiani C. The new clinical standard of integrated quadruple stress echocardiography with ABCD protocol. *Cardiovasc Ultrasound* 2018;16. doi:10.1186/s12947-018-0141-z.
193. Turakhia MP, McManus DD, Whooley MA, Schiller NB. Increase in end-systolic volume after exercise independently predicts mortality in patients with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Eur Heart J* 2009;30:2478–2484.
194. Bombardini T, Correia MJ, Cicerone C, Agricola E, Ripoli A, Picano E. Force-frequency relationship in the echocardiography laboratory: a noninvasive assessment of Bowditch treppe? *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:646–655.
195. Bombardini T, Agrusta M, Natsvlishvili N, Solimene F, Pap R, Coltorti F et al. Noninvasive assessment of left ventricular contractility by pacemaker stress echocardiography. *Eur J Heart Fail* 2005;7:173–181.
196. Grosu A, Bombardini T, Senni M, Duino V, Gori M, Picano E. End-systolic pressure/volume relationship during dobutamine stress echo: a prognostically useful non-invasive index of left ventricular contractility. *Eur Heart J* 2005;26:2404–2412.
197. Bombardini T, Gherardi S, Marraccini P, Schlueter MC, Sicari R, Picano E. The incremental diagnostic value of coronary flow reserve and left ventricular elastance during high-dose dipyridamole stress echocardiography in patients with normal wall motion at rest. *Int J Cardiol* 2013;168:1683–1684.

198. Cortigiani L, Huqi A, Ciampi Q, Bombardini T, Bovenzi F, Picano E. Integration of Wall Motion, Coronary Flow Velocity, and Left Ventricular Contractile Reserve in a Single Test: Prognostic Value of Vasodilator Stress Echocardiography in Patients with Diabetes. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:692–701.
199. Cortigiani L, Bombardini T, Corbisiero A, Mazzoni A, Bovenzi F, Picano E. The additive prognostic value of end-systolic pressure-volume relation in patients with diabetes mellitus having negative dobutamine stress echocardiography by wall motion criteria. *Heart* 2009;95:1429–1435.
200. Matsumoto K, Tanaka H, Onishi A, Motoji Y, Tatsumi K, Sawa T et al. Bi-ventricular contractile reserve offers an incremental prognostic value for patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1213–1223.
201. Picano E, De Pieri G, Salerno JA, Arbustini E, Distante A, Martinelli L et al. Electrocardiographic changes suggestive of myocardial ischemia elicited by dipyridamole infusion in acute rejection early after heart transplantation. *Circulation* 1990;81:72–77.
202. Ciliberto GR, Massa D, Mangiavacchi M, Danzi GB, Pirelli S, Faletra F et al. High-dose dipyridamole echocardiography test in coronary artery disease after heart transplantation. *EurHeart J* 1993;14:48–52.
203. Ciliberto GR, Parodi O, Cataldo G, Mangiavacchi M, Alberti A, Parolini M et al. Prognostic value of contractile response during high-dose dipyridamole echocardiography test in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:526–532.

204. Camici PG. Coronary microvascular dysfunction in patients with cardiomyopathies. *CircHeart Fail* 2008;1:150–152.
205. Tona F, Osto E, Famoso G, Previato M, Fedrigo M, Vecchiati A et al. Coronary microvascular dysfunction correlates with the new onset of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant patients with normal coronary angiography. *Am J Transplant* 2015;15:1400–1406.
206. Romeo G, Houyel L, Angel C-Y, Brenot P, Riou J-Y, Paul J-F. Coronary stenosis detection by 16-slice computed tomography in heart transplant patients: comparison with conventional angiography and impact on clinical management. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1826–1831.
207. Sigurdsson G, Carrascosa P, Yamani MH, Greenberg NL, Perrone S, Lev G et al. Detection of transplant coronary artery disease using multidetector computed tomography with adaptative multisegment reconstruction. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:772–778.
208. Pichler P, Loewe C, Roedler S, Syeda B, Stadler A, Aliabadi A et al. Detection of high-grade stenoses with multislice computed tomography in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:310–316.
209. Mastrobuoni S, Bastarrika G, Ubilla M, Castano S, Azcarate P, Barrero EA et al. Dual-source CT coronary angiogram in heart transplant recipients in comparison with dobutamine stress echocardiography for detection of cardiac allograft vasculopathy. *Transplantation* 2009;87:587–590.
210. Ziegler F von, Rümmler J, Kaczmarek I, Greif M, Schenzle J, Helbig S et al. Detection of significant coronary artery stenosis with cardiac dual-source computed tomography angiography in heart transplant recipients. *Transplant International* 2012;25:1065–1071.

211. Mittal TK, Panicker MG, Mitchell AG, Banner NR. Cardiac Allograft Vasculopathy after Heart Transplantation: Electrocardiographically Gated Cardiac CT Angiography for Assessment. *Radiology* 2013;268:374–381.
212. Iyengar S, Feldman DS, Cooke GE, Leier CV, Raman SV. Detection of coronary artery disease in orthotopic heart transplant recipients with 64-detector row computed tomography angiography. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1363–1366.
213. Gregory SA, Ferencik M, Achenbach S, Yeh RW, Hoffmann U, Inglessis I et al. Comparison of sixty-four-slice multidetector computed tomographic coronary angiography to coronary angiography with intravascular ultrasound for the detection of transplant vasculopathy. *Am J Cardiol* 2006;98:877–884.
214. Schepis T, Achenbach S, Weyand M, Raum P, Marwan M, Pflederer T et al. Comparison of dual source computed tomography versus intravascular ultrasound for evaluation of coronary arteries at least one year after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 2009;104:1351–1356.
215. Wever-Pinzon O, Romero J, Kelesidis I, Wever-Pinzon J, Manrique C, Budge D et al. Coronary computed tomography angiography for the detection of cardiac allograft vasculopathy: a meta-analysis of prospective trials. *JAmCollCardiol* 2014;63:1992–2004.
216. Rohnean A, Houyel L, Sigal-Cinqualbre A, To N-T, Elfassy E, Paul J-F. Heart Transplant Patient Outcomes: 5-Year Mean Follow-Up by Coronary Computed Tomography Angiography. *Transplantation* 2011;91:583–588.
217. Günther A, Andersen R, Gude E, Jakobsen J, Edvardsen T, Sandvik L et al. The predictive value of coronary artery calcium detected by computed tomography in a prospective study on

- cardiac allograft vasculopathy in heart transplant patients. *Transplant International* 2018;31:82–91.
218. Kobashigawa J. Coronary computed tomography angiography: is it time to replace the conventional coronary angiogram in heart transplant patients? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2005–2006.
219. Erbel C, Mukhammadaminova N, Gleissner CA, Osman NF, Hofmann NP, Steuer C et al. Myocardial Perfusion Reserve and Strain-Encoded CMR for Evaluation of Cardiac Allograft Microvasculopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2016;9:255–266.
220. Muehling OM, Wilke NM, Panse P, Jerosch-Herold M, Wilson BV, Wilson RF et al. Reduced myocardial perfusion reserve and transmural perfusion gradient in heart transplant arteriopathy assessed by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1054–1060.
221. Korosoglou G, Osman NF, Dengler TJ, Riedle N, Steen H, Lehrke S et al. Strain-encoded cardiac magnetic resonance for the evaluation of chronic allograft vasculopathy in transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:2587–2596.
222. Steen H, Merten C, Refle S, Klingenberg R, Dengler T, Giannitsis E et al. Prevalence of different gadolinium enhancement patterns in patients after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1160–1167.
223. Machida H, Nunoda S, Okajima K, Shitakura K, Sekikawa A, Kubo Y et al. Magnetic resonance assessment of left ventricular diastolic dysfunction for detecting cardiac allograft vasculopathy in recipients of heart transplants. *IntJCardiovascImaging* 2012;28:555–562.



224. Machida H, Nunoda S, Shitakura K, Okajima K, Kubo Y, Hirata M et al. Usefulness of left ventricular diastolic function assessed by magnetic resonance imaging over invasive coronary flow reserve measurement for detecting cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *IntJCardiovascImaging* 2013;29:151–157.
225. Shaw SM, Williams SG. Is Brain Natriuretic Peptide Clinically Useful After Cardiac Transplantation? *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2006;25:1396–1401.
226. Arora S, Gullestad L, Wergeland R, Simonsen S, Holm T, Hognestad A et al. Probrain natriuretic peptide and C-reactive protein as markers of acute rejection, allograft vasculopathy, and mortality in heart transplantation. *Transplantation* 2007;83:1308–1315.
227. Labarrere CA, Lee JB, Nelson DR, Al-Hassani M, Miller SJ, Pitts DE. C-reactive protein, arterial endothelial activation, and development of transplant coronary artery disease: a prospective study. *The Lancet* 2002;360:1462–1467.
228. Martínez-Dolz L, Almenar L, Reganon E, Vila V, Chamorro C, Andrés L et al. Follow-up study on the utility of von Willebrand factor levels in the diagnosis of cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:760–766.
229. Roldán C, Mirabet S, Cecilia C, Brossa V, Roig E, Martín C et al. CD4+CD45RO+CD25-/lowCD127+: CD4+CD45RO+CD25hiCD127-/low Ratio in Peripheral Blood: A Useful Biomarker to Detect Cardiac Allograft Vasculopathy in Heart Transplanted Patients. *Transplantation* 2015;99:1521–1528.

230. Przybyłek B, Boethig D, Neumann A, Borchert-Moerlins B, Daemen K, Keil J et al. Novel Cytokine Score and Cardiac Allograft Vasculopathy. *American Journal of Cardiology* 2019;123:1114–1119.
231. Neumann A, Napp LC, Kleeberger JA, Benecke N, Pfanne A, Haverich A et al. MicroRNA 628-5p as a Novel Biomarker for Cardiac Allograft Vasculopathy. *Transplantation* 2017;101:e26–e33.
232. Kobashigawa JA, Patel J, Furukawa H, Moriguchi JD, Yeatman L, Takemoto S et al. Five-year results of a randomized, single-center study of tacrolimus vs microemulsion cyclosporine in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:434–439.
233. Guethoff S, Meiser BM, Groetzner J, Eifert S, Grinninger C, Ueberfuhr P et al. Ten-year results of a randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine a in combination with mycophenolate mofetil after heart transplantation. *Transplantation* 2013;95:629–634.
234. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. *Transplantation* 1998;66:507–515.
235. Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R et al. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:517–525.
236. Kobashigawa JA, Pauly DF, Starling RC, Eisen H, Ross H, Wang S-S et al. Cardiac allograft vasculopathy by intravascular ultrasound in heart transplant patients: substudy from the

- Everolimus versus mycophenolate mofetil randomized, multicenter trial. *JACC Heart Fail* 2013;1:389–399.
237. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valantine-von Kaeppler HA et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;349:847–858.
238. Eisen H. Long-term cardiovascular risk in transplantation--insights from the use of everolimus in heart transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21 Suppl 3:iii9-13.
239. Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC, Pauly DF, Kfoury A, Ross H et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial. *Am J Transplant* 2013;13:1203–1216.
240. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, Eiskjaer H, Rådegran G, Gude E et al. Everolimus Initiation With Early Calcineurin Inhibitor Withdrawal in De Novo Heart Transplant Recipients: Three-Year Results From the Randomized SCHEDULE Study. *Am J Transplant* 2016;16:1238–1247.
241. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt P, Galbraith A, O'Driscoll G et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation* 2004;110:2694–2700.
242. Mancini D, Pinney S, Burkhoff D, LaManca J, Itescu S, Burke E et al. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation* 2003;108:48–53.

243. Weis M, Pehlivanli S, Meiser BM, von Scheidt W. Simvastatin treatment is associated with improvement in coronary endothelial function and decreased cytokine activation in patients after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:814–818.
244. Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Laks H, Wener L, Hage A, Hamilton MA et al. Ten-year follow-up of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1736–1740.
245. Vallakati Ajay, Reddy Siddharth, Dunlap Mark E., Taylor David O. Impact of Statin Use After Heart Transplantation. *Circulation: Heart Failure* 2016;9:e003265.
246. Bae J-H, Rihal CS, Edwards BS, Kushwaha SS, Mathew V, Prasad A et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitors and serum lipids with plaque regression in cardiac allograft vasculopathy. *Transplantation* 2006;82:1108–1111.
247. Yousufuddin M, Cook DJ, Starling RC, Abdo A, Paul P, Tuzcu EM et al. Angiotensin II receptors from peritransplantation through first-year post-transplantation and the risk of transplant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1565–1573.
248. Fearon WF, Okada K, Kobashigawa JA, Kobayashi Y, Luikart H, Sana S et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Early After Heart Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2832–2841.
249. Weis M, Pehlivanli S, Von WS. Vasodilator response to nifedipine in human coronary arteries with endothelial dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;39:172–180.

## Bibliografía

250. Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL, Hunt SA, Johnstone I, Boothroyd DB et al. A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart-transplant recipients. *N Engl J Med* 1993;328:164–170.
251. Mehra MR, Ventura HO, Smart FW, Collins TJ, Ramee SR, Stapleton DD. An intravascular ultrasound study of the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium entry blockers on the development of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Cardiol* 1995;75:853–854.
252. Erinc K, Yamani MH, Starling RC, Crowe T, Hobbs R, Bott-Silverman C et al. The effect of combined Angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium antagonism on allograft coronary vasculopathy validated by intravascular ultrasound. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1033–1038.
253. Kim M, Bergmark BA, Zelniker TA, Mehra MR, Stewart GC, Page DS et al. Early aspirin use and the development of cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1344–1349.
254. Fang JC, Kinlay S, Beltrame J, Hikiti H, Wainstein M, Behrendt D et al. Effect of vitamins C and E on progression of transplant-associated arteriosclerosis: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:1108–1113.
255. Ujeyl A, Fang JC, Desai AS, Mudge GH, Givertz MM. Early vitamin C and E supplementation and cardiac allograft vasculopathy: 10-year follow-up from a randomized, controlled study. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1200–1201.

256. Potena L, Grigioni F, Magnani G, Lazzarotto T, Musuraca AC, Ortolani P et al. Prophylaxis versus preemptive anti-cytomegalovirus approach for prevention of allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:461–467.
257. Prada-Delgado O, Estevez-Loureiro R, Lopez-Sainz A, Gargallo-Fernandez P, Paniagua-Martin MJ, Marzoa-Rivas R et al. Percutaneous coronary interventions and bypass surgery in patients with cardiac allograft vasculopathy: a single-center experience. *TransplantProc* 2012;44:2657–2659.
258. Colombo P, Bruschi G, Sacco A, Oreglia J, De Marco F, Colombo T et al. Percutaneous coronary interventions in cardiac allograft vasculopathy: a single-center experience. *TransplantProc* 2010;42:1286–1290.
259. Bader FM, Kfoury AG, Gilbert EM, Barry WH, Humayun N, Hagan ME et al. Percutaneous coronary interventions with stents in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:298–301.
260. Wellnhofer E, Hiemann NE, Hug J, Dreysse S, Knosalla C, Graf K et al. A decade of percutaneous coronary interventions in cardiac transplant recipients: a monocentric study in 160 patients. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:17–25.
261. Benza RL, Zoghbi GJ, Tallaj J, Brown R, Kirklin JK, Hubbard M et al. Palliation of allograft vasculopathy with transluminal angioplasty: a decade of experience. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1973–1981.

## Bibliografia

262. Lee MS, Kobashigawa J, Tobis J. Comparison of percutaneous coronary intervention with bare-metal and drug-eluting stents for cardiac allograft vasculopathy. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:710–715.
263. Cardona M, Mirabet S, Martin V, Marti V, Sabate M, Bayes-Genis A. [Comparison of restenosis rate of bare-metal and drug-eluting stents in cardiac allograft vasculopathy]. *Med Clin (Barc)* 2012;138:562–564.
264. Dasari TW, Hennebry TA, Hanna EB, Saucedo JF. Drug eluting versus bare metal stents in cardiac allograft vasculopathy: a systematic review of literature. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:962–969.
265. Zakliczynski M, Lekston A, Osuch M, Swierad M, Nadziakiewicz P, Przybylski R et al. Comparison of long-term results of drug-eluting stent and bare metal stent implantation in heart transplant recipients with coronary artery disease. *Transplant Proc* 2007;39:2859–2861.
266. Luc JGY, Choi JH, Rizvi S-SA, Phan K, Moncho Escrivà E, Patel S et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in heart transplant recipients with coronary allograft vasculopathy: a systematic review and meta-analysis of 1,520 patients. *Annals of Cardiothoracic Surgery* 2018;7:19-30–30.
267. Halle AA, DiSciascio G, Massin EK, Wilson RF, Johnson MR, Sullivan HJ et al. Coronary angioplasty, atherectomy and bypass surgery in cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:120–128.

268. Musci M, Loebe M, Wellnhofer E, Meyer R, Pasic M, Hummel M et al. Coronary angioplasty, bypass surgery, and retransplantation in cardiac transplant patients with graft coronary disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46:268–274.
269. Bhama JK, Nguyen DQ, Scolieri S, Teuteberg JJ, Toyoda Y, Kormos RL et al. Surgical revascularization for cardiac allograft vasculopathy: Is it still an option? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:1488–1492.
270. Gao SZ, Schroeder JS, Hunt S, Stinson EB. Retransplantation for severe accelerated coronary artery disease in heart transplant recipients. *American Journal of Cardiology* 1988;62:876–881.
271. Radovancevic B, McGiffin DC, Kobashigawa JA, Cintron GB, Mullen GM, Pitts DE et al. Retransplantation in 7,290 primary transplant patients: a 10-year multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:862–868.
272. Goldraich LA, Stehlik J, Kucheryavaya AY, Edwards LB, Ross HJ. Retransplant and Medical Therapy for Cardiac Allograft Vasculopathy: International Society for Heart and Lung Transplantation Registry Analysis. *Am J Transplant* 2016;16:301–309.
273. Johnson MR, Aaronson KD, Canter CE, Kirklin JK, Mancini DM, Mehra MR et al. Heart retransplantation. *Am J Transplant* 2007;7:2075–2081.
274. Rizvi S-SA, Luc JGY, Choi JH, Phan K, Moncho Escrivà E, Patel S et al. Outcomes and survival following heart retransplantation for cardiac allograft failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;7:12–18.



275. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.e14.
276. R: The R Project for Statistical Computing. <https://www.r-project.org/> (accessed 14 May2019).
277. Sing T, Sander O, Beerenwinkel N, Lengauer T. ROCR: visualizing classifier performance in R. *Bioinformatics* 2005;21:3940–3941.
278. López-Ratón M, Rodríguez-Álvarez MX, Cadarso-Suárez C, Gude-Sampedro F. OptimalCutpoints: An R Package for Selecting Optimal Cutpoints in Diagnostic Tests. *Journal of Statistical Software* 2014;61:1–36.
279. Tona F, Osto E, Tarantini G, Gambino A, Cavallin F, Feltrin G et al. Coronary flow reserve by transthoracic echocardiography predicts epicardial intimal thickening in cardiac allograft vasculopathy. *AmJTransplant* 2010;10:1668–1676.
280. Sade LE, Eroğlu S, Yüce D, Bircan A, Pirat B, Sezgin A et al. Follow-up of heart transplant recipients with serial echocardiographic coronary flow reserve and dobutamine stress echocardiography to detect cardiac allograft vasculopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:531–539.
281. Chirakarnjanakorn S, Starling RC, Popović ZB, Griffin BP, Desai MY. Dobutamine stress echocardiography during follow-up surveillance in heart transplant patients: Diagnostic accuracy and predictors of outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:710–717.

282. Sanchez-Gomez JM, Martinez-Dolz L, Sanchez-Lazaro I, Almenar L, Sanchez-Lacuesta E, Munoz-Giner B et al. Influence of metabolic syndrome on development of cardiac allograft vasculopathy in the transplanted heart. *Transplantation* 2012;93:106–111.



