Diagnóstico no invasivo del rechazo en el trasplante cardiaco: utilidad de la ecocardiografía-Doppler

Barba J., Abecia A.C., Gómez J. A., Pellicelli A., Iglesias I., Díaz C., Lozano D*., Herreros J., Llorens R., Martínez Caro D.

Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.
**Departamento de Anatomía Patológica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.*

RESUMEN El trasplante cardíaco ortotópico es una opción terapéutica establecida para pacientes con insuficiencia cardíaca crónica avanzada, con una supervivencia al primer año del 60-80%.

A pesar del uso de la ciclosporina como inmunosupresor, el rechazo del injerto continúa siendo uno de los principales problemas de esta terapéutica.

Actualmente, la biopsia endomiocárdica continúa siendo el método más fiable para el diagnóstico del rechazo y su seguimiento. Debido a su naturaleza invasiva, diversas técnicas incruentas se están desarrollando como procedimientos alternativos para la selección y diagnóstico del rechazo, siendo la ecocardiografía-Doppler una de las opciones más prometedoras. En el presente trabajo se expone una revisión de los métodos no invasivos en la detección del rechazo del injerto haciendo énfasis en la utilidad de la ecocardiografía Doppler.

SUMMARY Cardiac transplantation is a valid therapeutic option for advanced chronic heart failure, with a one year survivial of 60-80%. Although the introduction of cyclosporine has markedly improved survival in heart transplant recipients, early detection of cardiac allograft rejection remains the major problem to be solved.

At present, the diagnosis of cardiac rejection has been based on the results of endomyocardial biopsy, which remains actually as the gold standard for rejection surveillance. However, ideally the detection of cardiac rejection should be noninvasive to allow frequent follow-up of the patients.

Several attempts have been made to find a noninvasive alternative to replace endomyocardial biopsy, doppler-echocardiography being the most promising technique. A review of current noninvasive methods for graft rejection detection will be discussed emphasising the importance of doppler-echocardiography.

Introducción

El trasplante cardíaco ortotópico es un tratamiento establecido en la actualidad para pacientes con insuficiencia cardíaca crónica avanzada. La supervivencia según las series oscila del 60% al 80% al primer año y del 50% al 70% a los 5 años (1).

El éxito del trasplante cardíaco, en la actualidad se debe en gran medida a la aparición de la ciclosporina como inmunosupresor para evitar el rechazo del órgano trasplantado. La detección de este problema puede ser, en ocasiones, difícil por otros medios diferentes de la biopsia endomiocárdica que actualmente es el método más fiable para el diagnóstico del rechazo y su seguimiento. Debido a su naturaleza invasiva, se están estudiando diferentes técnicas incruentas como procedimientos alternativos para la selección y diagnóstico del rechazo.

Técnicas disponibles

Una de las primeras técnicas utilizadas fue el electrocardiograma de superficie observando una reducción del voltaje con una disminución de la amplitud del complejo QRS mayor del 20% (2), pero la sensibilidad y especificidad del método no ha sido validada y algunos de estos criterios han cambiado tras la aparición de la ciclosporina.

La resonancia nuclear magnética es otro método que se ha comenzado a utilizar en el diagnóstico del rechazo. Actualmente se encuentra en fase de desarrollo detectando los cambios inducidos por la infiltración celular y la miocardiolisis que tienen lugar en el rechazo, con lo que los tiempos de relajación T1 y principalmente T2 sufren un alargamiento (>55 msg) (3, 4 y 5).

El desarrollo de técnicas inmunológicas, anticuerpos monoclonales, y el uso de isótopos parece prometedor. Recientemente el uso de marcadores, como el Indio-111, del fragmento antimiosina (6), y de la neopterina liberada durante la activación de la inmunidad celular han mostrado una sensibilidad del 87% y especificidad del 81% (7). También estudios de perfusión con talio se han usado para estudiar el rechazo cardíaco y la evolución del corazón trasplantado (8).

Ecocardiografía-Doppler y rechazo

Desde el punto de vista clínico, uno de los métodos no invasivos de mayor difusión es la ecocardiografía-Doppler. Este método constituye una herramienta importante en el diagnóstico de rechazo y en el seguimiento del receptor de trasplante cardíaco (9 y 10).

Ciertas medidas e índices de función diastólica medidos sobre el flujo de llenado transmitral, han sido propuestos para la detección del rechazo agudo y su seguimiento. Posiblemente puedan servir también como método de selección para la realización de la biopsia endomiocárdica.

Para evaluar la utilidad del doppler cardíaco como método no invasivo capaz de detectar cambios en el llenado diastólico mitral, secundarios a rechazo cardíaco, es necesario conocer bien la fisiología del corazón trasplantado (11). En la fase precoz del trasplante cardíaco ortotópico existe un patrón restrictivo diastólico en las primeras semanas, caracterizado por acortamiento del tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), también del tiempo de hemipresión (DTH) y un aumento de la velocidad de llenado diastólico precoz (E). Estos cambios parecen debidos al daño miocárdico producido durante el tiempo de isquemia entre la extracción y el implante del órgano, resolviéndose en unas 6 semanas en ausencia de rechazo (12).

Tabla 1

Sin rechazo (n=47)	Con rechazo (n=37)		Valor de p
PP (cm)	1.02±0.23	1.12±0.18	< 0.05
S (cm)	1.07±0.23	1.15±0.27	ns
E (cm/s)	74.17±17.27	85.27±19.40	< 0.01
TH (ms)	45.98± 1.60	44.34±11.60	ns
TRIV (ms)	90.42±15.63	80.81±18.65	< 0.05

Valores de diferentes parámetros medidos mediante ecocardiografía Doppler. Sin rechazo y en caso de rechazo según la biopsia endomioárdica y su significación estadística.
PP= Pared posterior ; S= Septo; E= Llenado precoz ventricular; TH= Tiempo de Hemipresión; TRIV= Tiempo de relajación isovolumétrica.

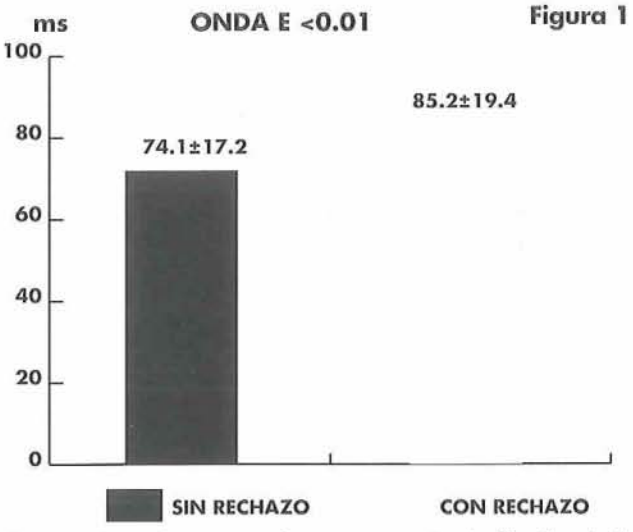

Figura 1

En caso de rechazo se produce un aumento significativo de la velocidad de llenado precoz ventricular (E).

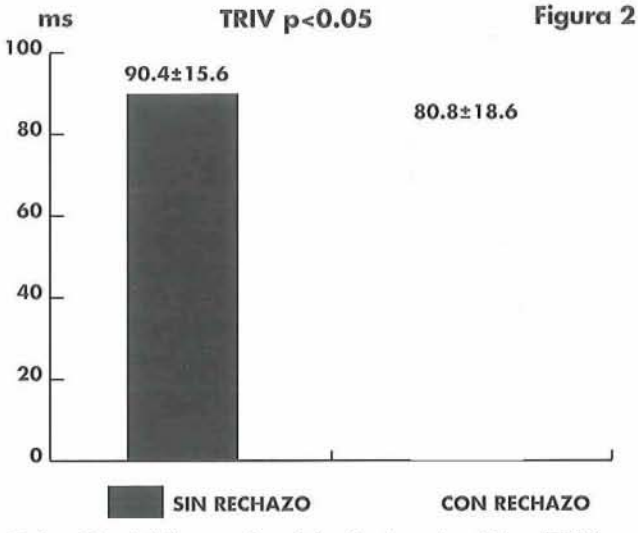

Figura 2

Reducción del tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) en el rechazo cardíaco.

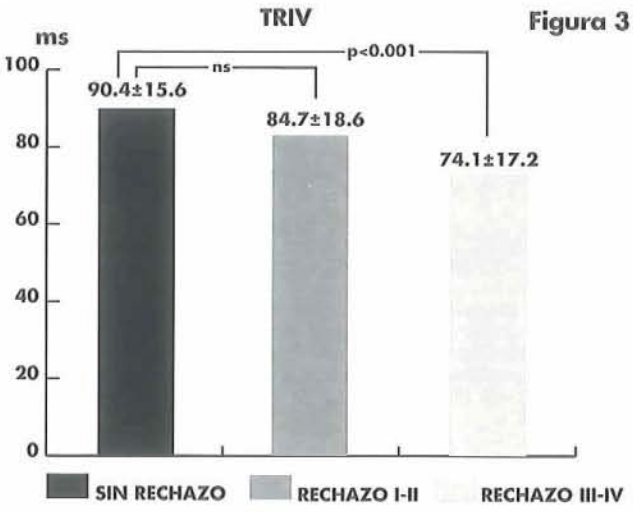

Figura 3

La reducción del tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) guarda relación con el grado de rechazo. De esta forma en el rechazo grado III-IV es más corto que en el rechazo grado I-II, y éste a su vez más corto que en ausencia de rechazo.

Paralelamente se produce una disminución de las presiones de llenado ventricular. Estos cambios son independientes de las presiones pulmonares preoperatorias, duración del tiempo de isquemia del injerto, tiempo de circulación extracorpórea o edad del donante. Por tanto, la sensibilidad en el diagnóstico de rechazo agudo mediante estos parámetros ecocardiográficos y de Doppler es pobre, en estas primeras 6 semanas.

Se ha sugerido que el rechazo cardíaco se asocia con una alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo, de características igualmente restrictivas y producidas por la infiltración linfocitaria, edema y necrosis celular que llevan a un acortamiento del TRIV y del DTH con aumento de la velocidad de llenado diastólico precoz (E) (Figuras 1, 2 y 3). Estos cambios desaparecen tras el tratamiento inmunosupresor. Otros autores han encontrado un valor predictivo cercano al 85% (13 y 18).

En un estudio realizado en nuestro Centro con 84 biopsias después de las primeras 6 semanas se encontró una sensibilidad para la detección del rechazo del 81% (18) (Tabla 1).

La duración del TRIV depende de la presión aórtica en el momento del cierre de la válvula, de la presión auricular izquierda, y de la distensibilidad ventricular. El acortamiento se produce por la alteración del llenado de ventrículo izquierdo debido a una menor distensibilidad producida por el rechazo de manera que aumenta la presión al final de la diástole y en la aurícula izquierda acortando así el intervalo (19 y 25).

El acortamiento de tiempo de hemipresión (DTH) superior al 20% depende también de la alteración de la distensibilidad producida por la infiltración celular miocárdica del rechazo. Por otra parte, el aumento de la presión de llenado es el reponsable del aumento de la velocidad de llenado precoz mitral (E).

Otro parámetro que sufre modificaciones en el rechazo agudo es la reserva coronaria. Utilizando doppler intravascular coronario se ha demostrado una alteración de la reserva coronaria con uso de papaverina intracoronaria, que se normaliza con tratamiento inmunosupresor.

El engrosamiento de la pared ventricular izquierda y el aumento de la densidad septal detectados mediante ecocardiografía en modo M durante el rechazo tiene una excelente especificidad (92%) pero baja sensibilidad (19). También se ha utilizado con poco éxito la medida del flujo yugular (26).

Otros parámetros sistólicos, como el periodo de eyección aórtica, no se alteran significativamente en el transcurso del rechazo.

También se han detectado cambios en las propiedades acústicas del miocardio septal y la pared posterior. Se han demostrado variaciones cíclicas medidas mediante sistemas de cuantificación acústica en relación con el fenómeno de rechazo (27).

La utilidad de la aplicación de todas estas técnicas es fundamentalmente clínica. A pesar de las limitaciones en el diagnóstico preciso del rechazo, parece que no está muy lejano el día en que con la ayuda de técnicas ultrasonográficas e inmunológicas podría prescindirse en algunos casos de la biopsia endomiocárdica.

BIBLIOGRAFIA

1. Austin W.G., Cosini A.B. Heart transplantation after 16 years. N Engl J Med 1984; 311: 1436.

2. Haberl R., Weber M., Reichenspurner H. et al. Frequency analysis of the surface electrocardiogram for recognition of acute rejection after orthotopic cardiac transplantation in man. Circulation 1987; 76: 101-8.

3. Eugene M., Lechat P., Hadjiisky D., Teillac A., Grosgogeat Y., Cabrol C. Nuclear magnetic resonance and proton relaxation times in experimental heterotopic heart transplantation. J Heart Transplant 1986; 5: 39-45.

4. Ahenne T., Tschulako F.F.D., Fiwkdecwer W. et al. Magnetic resonance imaging of cardiac transplants: The

evaluation of rejection of cardiac allograft with and without inmunosuppresion. Circulation 1986; 74: 145-6.

5. Sasabuni S., Larain P.J., Fallon S.T. et al. Early detection of cardiac allograft rejection using proton nuclear magnetic resonance. Circulation 1984; 70 (Suppl II): 65.

6. De Nardo D., Scibilia G., Machiarelli A.G. et al. The role of Indium-111 antimyosin (Eab) imaging as a noninvasive surveillance method of human heart transplant rejection. J Heart Transplant 1989; 8: 407-12.

7. Havel M.P., Laczkovics A., Teufelsbauer H., Muller M.M., Wolwer E. Neopterin as a new marker to detect acute rejection after heart transplantation. J Heart Transplant 1989; 8: 167-70.

8. Richter J., Herreros J., Serena A. et al. Thallium myocardial perfusion in the management of the transplanted heart. Eur J Nucl Med 1990; 16: 167-71.

9. Reynolds T., Halfman Francy M. The role of the cardiac sonographer in the evaluation of the heart transplant recipient. J Am Soc Echocardiogr 1989; 2: 431-8.

10. Brockway B.A. Echocardiography and cardiac transplantation: a literature review and practical approach. J Am Soc Echocardiogr 1989; 2: 425-30.

11. Martínez Caro D., Alegría E. Fisiología del corazón trasplantado. En Trasplante cardíaco. Herreros J., Arcas R., Azanza J.R., Errasti P., eds. Científico Médica. Barcelona, 1986: 361-72.

12. Goar St., Frederick G., Gibbons R. et al. Left ventricular diastolic function: Doppler echocardiographic changes soon after cardiac transplantation. Circulation 1990; 82: 872-8.

13. Dawkins K.D., Oldershow P.J., Billingham M.E. et al. Changes in diastolic function as a non invasive marker of cardiac allograft rejection. J Heart Transplant 1984; 3: 286.

14. Valantine H., Fowler M., Hatle L. et al. Doppler echocardiographic indexes of diastolic function as markers of acute cardiac rejection. Transplant Proc 1987; 19: 2556-9.

15. Desruennes M., Thierry C., Cabrol A. et al. Doppler echocardiography for the diagnosis of acute cardiac allograft rejection. J Am Col Cardiol 1988; 12: 63-70.

16. Valantine H., Fowler M., Hunt S.A. et al. Changes in Doppler echocardiographic indexes of left ventricular function as potential markers of acute cardiac rejection. Circulation 1987; 76 (Suppl V): 86-92.

17. Fonster T., McGhie J., Rijtensborgh H. et al. Can we assess the changes of ventricular filling resulting from acute allograft rejection with Doppler Echocardiography. J Heart Transplant 1988; 7: 430-4.

18. Barba J., Gómez J.A., Iglesias I. et al. Estudio de la función diastólica en el rechazo cardíaco: Utilidad y limitaciones del Eco-Doppler. Rev Esp Cardiol 1991; 4 (Suppl I): 172-3.

19. Habib G., Benichou M., Salaun Penquer P. et al. Detection of acute rejection by Doppler echocardiography in orthotopic cardiac transplantation. Prospective comparative study with endomyocardial biopsy. Arch Mal Coeur 1989; 82: 1535-41.

20. Paulsen W., Magid N., Sagar K. et al. Left ventricular function of heart allograft during acute rejection: an echocardiographic assessment. J Heart Transplant 1985; 4: 525-9.

21. Valantine H., Fowler M., Hatle L. et al. Doppler echocardiographic indexes of diastolic function as markers of acute cardiac rejection. Transplant Proc 1987; 19: 2556-9.

22. Desruennes M., Solis E., Cabrol A. et al. Doppler Echocardiography: an excellent non-invasive method for the detection of acute cardiac allograft rejection. Transplant Proc 1989; 21: 3634-8.

23. Ciliberto G.R., Cataldo G., Cipriani M. et al. Echocardiographic assessment of cardiac allograft rejection. Eur Heart J 1989; 10: 400-8.

24. Antunes M.L., Spotnitz H.M., Clark M.B. et al. Long-term function of human cardiac allografts assessed by two dimensional echocardiography. J Thorac Cardiovasc Surgery 1989; 98: 275-84.

25. Angermann C.E., Spes C.H., Heart R.J. et al. Echocardiographic diagnosis of acute graft rejection in heart transplant patients under cyclosporin therapy. Z Kardiol 1989; 78: 243-52.

26. Desruennes M., Corcos T., Lechat P. et al. Evaluation by Doppler echocardiography of left ventricular diastolic function in acute graft rejection after heart transplantation. Arch Mal Coeur 1988; 81: 193-8.

27. Masuyama T., Valantine H.A., Gibbons R., Schnittger I. and Popp Rl. Serial measurements of integrated ultrasonic Backscatter in Human cardiac allografts for the recognition of acute rejection. Circulation 1990; 81: 829-39.