



Incidencia, factores de riesgo y pronóstico de la vasculopatía del injerto cardíaco en pacientes colombianos, según la clasificación de la ISHLT (*International Society of Heart and Lung Transplantation*) *Incidence, risk factors and prognosis of cardiac allograft vasculopathy in colombian patients according to the classification of the ISHLT (International Society of Heart and Lung Transplantation)*

Carlos M. Rubio, MD.⁽¹⁾; Carlos E. Uribe, MD.⁽²⁾; Carlos Tenorio, MD.⁽²⁾; Carlos Eusse, MD.⁽²⁾; Darío Fernández, MD.⁽²⁾

Medellín, Colombia.

OBJETIVO: describir la incidencia y el pronóstico de la vasculopatía del injerto cardíaco (CAV: cardiac allograft vasculopathy, su sigla en Inglés), de acuerdo con la clasificación propuesta por la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT).

METODOLOGÍA: estudio de cohortes de trasplantados cardíacos, llevado a cabo entre febrero de 2003 y noviembre de 2011 con seguimiento angiográfico; el desenlace principal fue CAV de acuerdo con la ISHLT. Se utilizaron pruebas de chi-cuadrado para variables cualitativas y t de student para las cuantitativas. Se hizo análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

RESULTADOS: se incluyeron 118 pacientes; 83,1% fueron hombres con mediana de edad de 46,4 RIQ (38,4-55,6) años. El seguimiento promedio fue de $5 \pm 4,7$ años con $2,4 \pm 1,6$ coronariografías/paciente. La incidencia total de CAV fue de 23,7%; grado 1 (leve) 11,9%, grado 2 (moderada) 7,6% y grado 3 (severa) 4,2%. El único factor con una asociación modesta fue la hipertensión pulmonar con RR 2,54 (1,1-6,1) $p=0,05$. La mortalidad de los pacientes de acuerdo con el grado de vasculopatía fue: leve 0%; grado 2 (moderada) 42% RR 2,59 IC95% (1,14-5,9) $p=0,024$; grado 3 (severa) 72% RR 4,44 IC95% (2,27-8,6) $p<0,0005$.

CONCLUSIONES: la incidencia de CAV fue de 23,7%. El único factor modestamente relacionado fue la hipertensión pulmonar. La escala propuesta por la ISHLT se asocia en sus grados 2 y 3 (moderada y severa) con mortalidad importante.

PALABRAS CLAVE: vasculatura, vasos, trasplante cardíaco, rechazo, coronariografía.

OBJECTIVE: to describe the incidence and prognosis of cardiac allograft vasculopathy (CAV: cardiac allograft vasculopathy) according to the classification proposed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT).

METHODOLOGY: cohort study of heart transplant recipients conducted between February 2003 and November 2011 with angiographic follow-up. The primary outcome was CAV according to the ISHLT. We used chi-square tests for categorical variables and Student t test for quantitative variables. Kaplan-Meier survival analysis was made.

Clínica Cardiovascular. Medellín, Colombia.

(1) Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

(2) Clínica Cardiovascular. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Dr. Carlos M. Rubio, correo electrónico: cmrbrubio@hotmail.com

Recibido: 18/05/2012. Aceptado: 04/02/2013.

RESULTS: 118 patients were included. 83.1% were male with a mean age of 46.4 IQR (38.4 to 55.6) years. The average follow-up was 5 ± 4.7 years with 2.4 ± 1.6 coronary angiograms / patient. The overall incidence of CAV was 23.7%. Grade 1 (mild) 11.9%, grade 2 (moderate) 7.6% and grade 3 (severe) 4.2%. The only factor with a modest association was pulmonary hypertension with RR 2.54 (1.1 to 6.1) $p = 0.05$. The mortality of patients according to the degree of vasculopathy was: mild 0%, grade 2 (moderate) 42% RR 2.59 CI 95% (1.14 to 5.9) $p = 0.024$; Grade 3 (severe) 72 % RR 4.44 95% CI (2.27 to 8.6) $p < 0.0005$.

CONCLUSIONS: the incidence of CAV was 23.7%. The only factor modestly related was pulmonary hypertension. The scale proposed by the ISHLT is associated in grades 2 and 3 (moderate and severe) with significant mortality.

KEYWORDS: vasculature, vessels, heart transplant, rejection, coronary angiography.

Rev Colomb Cardiol 2013; 20(2): 104-110.

Introducción

Las principales limitaciones para la sobrevida en el período postrasplante temprano (primeros seis meses) son la falla inespecífica del injerto, el rechazo agudo y la infección (1). Después del primer año, la vasculopatía del injerto (CAV: cardiac allograft vasculopathy, su sigla en Inglés) es una importante causa de morbilidad que puede llevar a intervenciones repetidas y con frecuencia termina con retrasplante o muerte. Típicamente, la vasculopatía del injerto lleva a falla del injerto, arritmia y muerte súbita; también es causa de infarto al miocardio y rara vez provoca angina debido a la denervación (2).

La prevalencia y el pronóstico de la vasculopatía del injerto varían considerablemente dependiendo de cómo se defina y el método que se emplee para detectarla. Para resolver este problema la Sociedad Internacional del Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT: International Society of Heart and Lung Transplantation, su sigla en inglés) realizó un esfuerzo crítico por integrar toda la información disponible y de esta forma se publicó una nomenclatura estandarizada en julio de 2010 (3). Se cree que la adopción universal de esta nomenclatura permitirá obtener información comparable entre distintos centros y además brindará información invaluable de la historia natural, los factores de riesgo, la prevención y el tratamiento de la vasculopatía del injerto cardíaco.

A pesar de haber pasado más de un año de su publicación, pocos centros en el ámbito nacional han adoptado sistemáticamente esta nomenclatura y se desconoce en la actualidad cuál es el valor pronóstico de esta escala de graduación en la población de trasplantados cardíacos en Colombia. Por ello, el objetivo de esta investigación es establecer cuál es la incidencia de vasculopatía del injerto cardíaco de acuerdo con la nueva escala de la ISHLT en la población de pacientes

trasplantados del corazón en una institución de referencia cardiovascular durante el período comprendido desde febrero 2003 hasta noviembre de 2011. Otros objetivos incluyen analizar la asociación entre los factores predictores encontrados en la literatura y la presencia de CAV; determinar el pronóstico en términos de supervivencia de los pacientes según el grado de vasculopatía y finalmente crear una propuesta de registro nacional de vasculopatía del injerto cardíaco de manera que los resultados y la evolución de los pacientes atendidos en diferentes centros colombianos, puedan ser comparables en los ámbitos local e internacional.

Metodología

Estudio de cohortes basado en el grupo de pacientes que fueron trasplantados de corazón y se les realizó arteriografía coronaria en la Clínica Cardiovascular desde febrero de 2003 hasta noviembre de 2011. Todos los datos correspondientes a las variables tanto del donante como del receptor, fueron ingresados en una base de datos desde el 2003 y luego analizados de manera prospectiva. El protocolo postrasplante de corazón de la institución en mención, incluye una evaluación semanal durante el primer mes, cada dos semanas los primeros tres meses y cada tres meses hasta el primer año; cada evaluación incluye la realización de un ecocardiograma transtorácico, cateterismo derecho y toma de biopsia endomiocárdica. Después del primer año la evaluación es anual de por vida si el paciente se halla bien. La primera arteriografía coronaria se hace usualmente hasta el primer año del trasplante a menos que la condición del paciente lo amerite antes. Se incluyeron 118 pacientes trasplantados con seguimiento angiográfico realizado en la institución. Se excluyeron los trasplantados sin seguimiento o con seguimiento angiográfico realizado en otras instituciones. En todas las valoraciones cada

paciente se clasificó de acuerdo con la escala de graduación de la vasculopatía (3) que tiene en cuenta los hallazgos angiográficos y la función del injerto (valorada por ecocardiografía o hemodinamia invasiva) (Tabla 1).

Los datos se analizaron en SPSS versión 19. Las variables cualitativas se analizaron mediante pruebas de chi cuadrado. Las variables cuantitativas se compararon mediante t de student. Se hizo análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para comparar supervivencia en pacientes con diferentes grados de vasculopatía. Los autores diseñaron una herramienta informática utilizando el software de Bases de datos relacionales Filemaker Pro versión 11® (FileMaker, Inc. Santa Clara, CA). Esta herramienta facilita el registro de la información de los pacientes trasplantados en lo que respecta a la clasificación del grado de vasculopatía, y además permite introducir los datos clínicos del paciente y la información de la arteriografía coronaria, la ecocardiografía y los valores hemodinámicos. Contiene campos calculados automáticamente, ordena y despliega la evolución histórica de cada paciente y exporta todas las variables registradas en formato de hoja de cálculo para su análisis estadístico posterior. Las ventajas que ofrece son una interfaz práctica y fácil de utilizar, generación automática de un reporte que cumple con las recomendaciones de la ISHLT, y versatilidad para poder ser instalada en un servidor de manera "instantánea" de tal forma que diferentes usuarios pueden ingresar información de manera remota de cualquier computador o dispositivo móvil que tenga un navegador de internet incluyendo iPhone® y iPad® (Apple. Cupertino, CA).

El software está organizado principalmente en tres "vistas" o presentaciones:

- **Pacientes:** incluye identificación, nombres, apellidos, género, fecha de nacimiento, fecha de trasplante, sobrevivencia; si es el caso, fecha y causa de muerte. Calcula automáticamente edad del paciente, edad del trasplante en años, meses y días. Esta vista permite ver el histórico de procedimientos de cada paciente en orden cronológico con la información más importante de cada estudio. Se puede acceder al estudio que se desee dando click sobre él.
- **Evaluaciones:** incluye el número de estudio, fecha de realización, estado clínico del paciente (falla cardíaca sintomática), fracción de eyección, relación e/a, tiempo de relajación isovolumétrico, tiempo de desaceleración, presión en aurícula derecha, índice cardíaco y presión en cuña pulmonar. Así mismo, incluye el árbol coronario sugerido por la ISHLT con su distribución de segmentos arteriales clasificados en tronco principal izquierdo, vasos primarios y vasos secundarios con una escala de colores que permite diferenciarlos fácilmente. Cada segmento coronario posee un campo con una lista desplegable que permite elegir el grado de estenosis deseado. Hay un campo que permite introducir la descripción completa del procedimiento. Los cálculos automáticos incluyen edad del trasplante al momento del procedimiento, patrón restrictivo por ecocardiografía y patrón restrictivo por hemodinamia. Existe un campo en donde el examinador elige el grado de vasculopatía según la ISHLT ayudándose de las definiciones pertinentes que han sido incluidas en la vista. Hay un campo para el responsable de la evaluación.

Tabla 1.
NOMENCLATURA RECOMENDADA PARA LA VASCULOPATÍA DEL INJERTO CARDÍACO.

ISHLT CAV 0 (no significativa): angiográficamente no se detecta lesión.

ISHLT CAV 1 (leve): tronco principal izquierdo (TPI) <50%, o vaso primario con lesión máxima <70%, o cualquier rama secundaria <70% (incluyendo enfermedad difusa) sin disfunción del trasplante.

ISHLT CAV 2 (moderada): TPI >50%; un solo vaso primario >70%, o rama aislada secundaria >70% en ramas de dos sistemas, sin disfunción del trasplante.

ISHLT CAV 3 (severa): TPI >50%, o dos o más vasos primarios >70%, o ramas secundarias aisladas >70% en todos los tres sistemas; o CAV 1 y CAV 2 con disfunción del trasplante (definida como FE <45% usualmente en presencia de trastornos contráctiles segmentarios) o evidencia de fisiología restrictiva significativa (la cual es común pero no es específica).

Definiciones

- Un "vaso primario" se refiere al tercio proximal y medio de la arteria descendente anterior, la circunfleja, el ramus y la coronaria derecha dominante o codominante con la descendente posterior y posterolateral derecha.
- Un "vaso secundario" incluye el tercio distal de los vasos primarios o cualquier segmento en una perforante septal grande, diagonal y obtusa marginal o cualquier porción de una coronaria derecha no dominante.
- Fisiología restrictiva del injerto se define como falla cardíaca sintomática con velocidad e/a por ecocardiografía >2 (>1,5 en niños), acortamiento del tiempo de relajación isovolumétrico (<60 m/s), Acortamiento del tiempo de desaceleración (<150 m/s), o valores hemodinámicos restrictivos (presión de aurícula derecha >12 mm Hg y presión en cuña pulmonar >25 mm Hg e índice cardíaco <2 L/min/m²).

Tomado de: 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 (7): 717-27 (3).

- **Resultados:** esta vista despliega en formato de lista toda la información de la base de datos permitiendo organizarla de acuerdo con cada variable incluyendo el grado de vasculopatía del injerto con lo cual el usuario puede visualizar rápidamente el estado actual del registro. En esta vista existe un botón que acciona un guión de programación que automáticamente genera un archivo en formato Excel de toda la información.

La navegación dentro de la base de datos es intuitiva y se puede pasar fácilmente de un estudio a otro. El software puede ejecutarse en modo "visualizar" que permite la entrada de datos y modo "buscar" que permite la búsqueda de cualquier conjunto de registros de acuerdo con lo que el administrador desee, consintiendo todas las permutaciones posibles entre las variables. El reporte se genera de manera automática, puede guardarse en formato pdf o imprimirse y cumple con las sugerencias de la ISHLT (3).

Resultados

Características basales de pacientes trasplantados de corazón

De los 118 pacientes que fueron trasplantados y se les realizó arteriografía coronaria entre febrero de 2003 y noviembre de 2011, 83,1% son hombres y 16,9% mujeres. Se registraron $2,4 \pm 1,6$ arteriografías coronarias por paciente. El seguimiento de cada paciente fue en promedio de $5 \pm 4,7$ años. La mediana de edad al momento del trasplante fue de 46,4 RIQ (38,4-55,6) años; la del índice de masa corporal fue de 24,2 RIQ (22,7-26) kg/m². La proporción de pacientes

con hipertensión arterial fue de 38,5%, diabetes 10,6%, enfermedad coronaria 32,7%, dislipidemia 26,9%, tabaquismo 39,4%, enfermedad cerebrovascular 9,6%, enfermedad vascular periférica 2% y enfermedad renal crónica 21,2%. El promedio de fracción de eyección $55,7 \pm 9,4\%$.

Incidencia de vasculopatía del injerto cardíaco

La incidencia de vasculopatía en el período de febrero 2003 a noviembre 2011 en el grupo de pacientes estudiados, fue de 23,7%; de acuerdo con la nomenclatura propuesta por la ISHLT la incidencia para cada uno de los grados fue: grado 1 (leve) 11,9%, grado 2 (moderada) 7,6% y grado 3 (severa) 4,2%. En 76,3% de pacientes no se encontró vasculopatía significativa (grado 0 de la escala ISHLT).

Factores de riesgo para el desarrollo de vasculopatía del injerto cardíaco

En la tabla 2 puede examinarse la asociación encontrada entre los factores de riesgo estudiados y la vasculopatía. Los factores más ampliamente investigados en la literatura de acuerdo con una revisión sistemática reciente (4), aparecen señalados con asterisco.

Seguimiento de los pacientes y pronóstico de la escala de vasculopatía del injerto cardíaco

Del total de 118 pacientes incluidos, 24 fallecieron durante el seguimiento. El riesgo relativo para el desenlace de muerte de acuerdo con el máximo grado de vasculopatía diagnosticado en cada paciente tomando como no expuestos los pacientes sin vasculopatía, se

Tabla 2.
FACTORES DE RIESGO PARA VASCULOPATÍA DEL INJERTO CARDÍACO.

Factor	Con vasculopatía	Sin vasculopatía	RR IC 95%	p
Género (masculino)*	87,1%	81,4%	0,65 (0,19-2,11)	0,58
Etiología isquémica de falla cardíaca*	34,4%	31,4%	1,14 (0,48-2,7)	0,82
Estado Citomegalovirus*	41,9%	35,6%	1,3 (0,55-3,08)	0,65
Hipertensión arterial*	32,3%	41,1%	0,68 (0,28-1,6)	0,51
Diabetes*	12,9%	9,6%	1,4 (0,38-5,16)	0,73
Tabaquismo	35,5%	41,1%	0,79 (0,33-1,88)	0,66
IMC mayor a 24,9 (sobrepeso/obesidad)	20%	37%	0,53 (0,24-1,17)	0,24
Dislipidemia*	22,6%	28,8%	0,72 (0,27-1,93)	0,63
Hipertensión pulmonar	67,7%	45%	2,54 (1,1-6,1)	0,05
	Con vasculopatía	Sin vasculopatía	Diferencia de medias	p
Edad del donante*	23,8 \pm 9 años	25,8 \pm 8 años	2 años	0,27
Edad al momento del trasplante*	41,7 \pm 12 años	45,4 \pm 13 años	3,8 años	0,17

RR: riesgo relativo. IC: intervalo de confianza.

*Factores más comúnmente estudiados en la literatura.

observa en la tabla 3. La curva de supervivencia de Kaplan-Meier para los pacientes incluidos en el estudio según la presencia de vasculopatía y el grado de vasculopatía con base en la ISHLT, puede verse en las figuras 1 y 2 respectivamente. Si se agrupan los pacientes que presentan grado 0 (sin vasculopatía significativa) y grado 1 (leve) y se comparan a través del tiempo con los que tienen vasculopatía grado 2 (moderada) y grado 3 (severa), se construye la curva de supervivencia de la figura 3. La mediana de sobrevida de pacientes con grado 0 y 1 fue de 17,43 años y la del grupo de pacientes con grado 2 y 3 de 14,5 años; $p = 0,09$.

Discusión

Según el conocimiento de los autores, este estudio es la cohorte más grande de pacientes trasplantados cardíacos en Colombia que valore la vasculopatía del

injerto cardíaco definida según los parámetros de la ISHLT y con seguimiento a largo plazo. La incidencia de vasculopatía encontrada (23,7%) está cercana a la reportada en grandes registros internacionales de pacientes trasplantados cardíacos (1). Acorde con la información disponible no existen datos de la incidencia según los diferentes grados de la nueva escala propuesta por la ISHLT.

Se han descrito muchos factores de riesgo para la vasculopatía del injerto cardíaco. En una revisión recientemente publicada (5), se hace diferenciación entre factores de riesgo tradicionales y no tradicionales. En el primer grupo se incluyen dislipidemia, diabetes e hipertensión; en el segundo grupo infección por citomegalovirus, discordancia de antígenos leucocitarios humanos, rechazo mediado por anticuerpos y modo de muerte cerebral del donante, por mencionar los más relevantes.

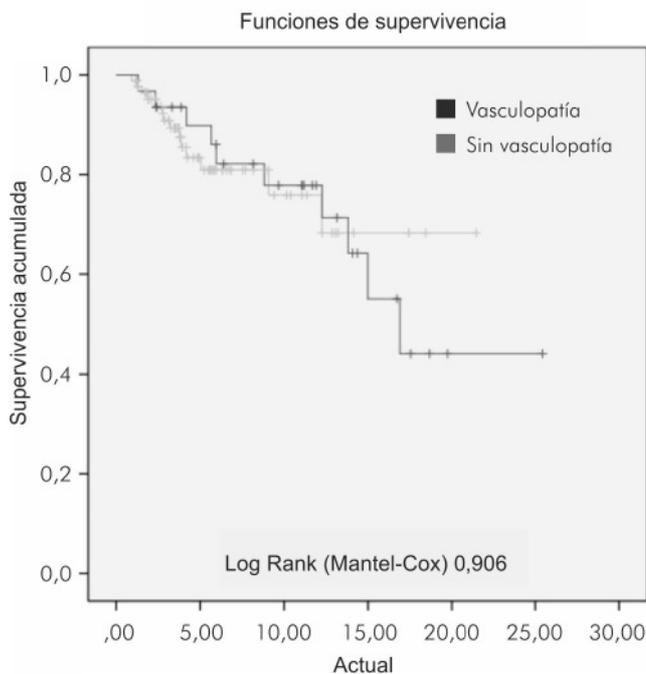


Figura 1. Supervivencia de los pacientes de acuerdo con la presencia de CAV según la ISHLT.

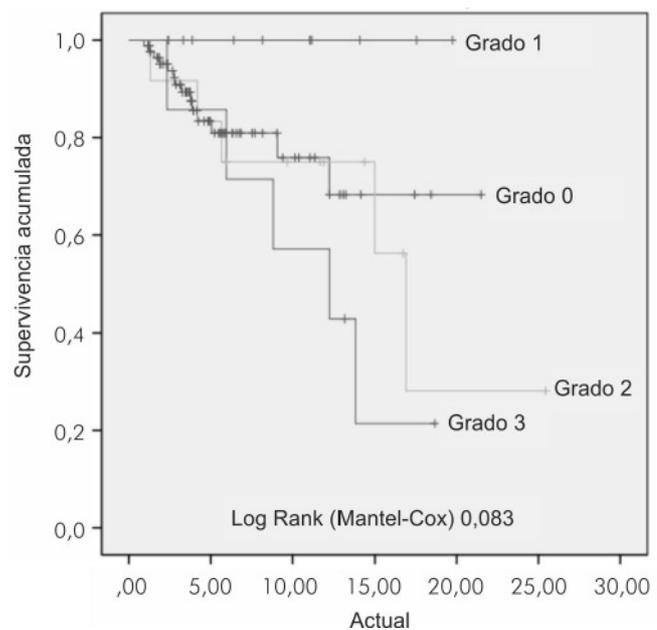


Figura 2. Supervivencia de los pacientes de acuerdo con el grado de severidad de CAV según la ISHLT.

Tabla 3.
VALOR PREDICTIVO DE MUERTE DE LA CLASIFICACIÓN DE CAV PROPUESTA POR LA ISHLT.

Grado de vasculopatía	Mortalidad	RR IC 95%	p
Grado 1 (leve)	0%	No calculable	-
Grado 2 (moderada)	42%	2,59 (1,14-5,9)	0,024
Grado 3 (severa)	72%	4,44 (2,27-8,6)	<0,0005

RR: riesgo relativo. IC: intervalo de confianza.

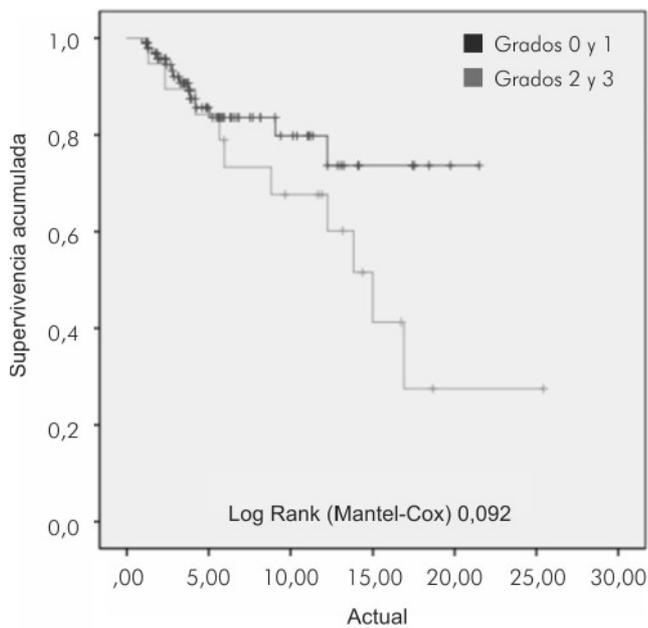


Figura 3. Supervivencia de los pacientes agrupados en dos categorías por la severidad del CAV según la ISHLT.

La interrelación compleja de todos estos factores hace muy difícil la comprensión del papel individual de cada uno de ellos y dificulta crear estrategias para minimizar su impacto. Una revisión sistemática (4) sobre los factores de riesgo para vasculopatía del injerto cardíaco, evaluó 66 estudios en los cuales se identificaron gran número de factores asociados (Tabla 4). El principal hallazgo de esta revisión fue que a pesar de que existen muchos estudios, la evidencia disponible no es consecuente para la mayoría de factores y la asociación, cuando está presente, es modesta. A esto se añade que existe gran heterogeneidad en la forma cómo se definen los mismos factores de riesgo e incluso en la manera de definir y detectar la vasculopatía. Los autores concluyeron que la contribución de cada uno de los factores de riesgo para el desarrollo de la vasculopatía del injerto cardíaco está aún por determinarse.

Respecto a los factores de riesgo asociados con la aparición de CAV, los resultados de esta investigación son coherentes con lo reportado en la literatura (4) acerca de la falta de consistencia y/o débil asociación existente en la mayoría de ellos. En los pacientes estudiados se encontró que la hipertensión pulmonar diagnosticada antes del trasplante fue el único factor asociado a la vasculopatía con un RR de 2,54 IC95% (1,1-6,1) y significancia estadística $p=0,05$. En la actualidad el

principal factor hemodinámico que contraindica el trasplante cardíaco es la resistencia vascular pulmonar alta, pues ya ha sido establecida su relación con falla cardíaca posoperatoria y desenlaces adversos (6, 7). Esta asociación, aunque con un intervalo de confianza inferior cercano a la unidad, podría reflejar de alguna forma la tendencia de los pacientes a tener alteraciones morfológicas y funcionales a nivel endotelial vascular que se relacionen con la expresión de estas patologías, lo cual podría ser objeto de futuros estudios.

Respecto al valor pronóstico de la clasificación de CAV, los autores encontraron que al analizar la curva de supervivencia de los pacientes según grado de vasculopatía (figura 5), el grado 1 (leve) de CAV se comporta en forma similar al grado 0, pues la mortalidad de pacientes con CAV grado 1 fue nula en el seguimiento. Cuando se observa la supervivencia del grado 2 (moderada) y grado 3 (severa) existe una tendencia hacia un desenlace adverso aunque dicha tendencia no alcanzó significancia estadística (Log Rank Mantel Cox = 0,083). Al ubicar a los pacientes en dos grupos, el primero con vasculopatía grados 0-1 y el segundo con grados 2 y 3 (figura 3), esta tendencia se mantiene (Log Rank Mantel Cox = 0,092). Posiblemente, aumentar el número de pacientes llevaría a tener significancia estadística. Al calcular el riesgo relativo de muerte con base en el grado de vasculopatía teniendo como grupo de control los pacientes sin vasculopatía, el grado 2 (moderada) y grado 3 (severa) son predictores importantes de mortalidad con RR estadísticamente significativos (tabla 3).

Conclusión

La vasculopatía del injerto cardíaco, definida de acuerdo con la escala propuesta por la ISHLT, tiene una incidencia en el grupo de pacientes estudiados en el período de febrero de 2003 a noviembre de 2011, de 23,7%, de los cuales 11,9% son grado 1, 7,6% grado 2 (moderada) y 4,2% grado 3 (severa). Los factores de riesgo comúnmente estudiados para CAV no estuvieron asociados con la vasculopatía y el único factor con una asociación modesta fue la hipertensión pulmonar. La escala de la ISHLT en sus grados 2 y 3 (moderada y severa) es un predictor importante de mortalidad en los pacientes trasplantados cardíacos estudiados y por tanto merece futura investigación.

CONFLICTO DE INTERESES: los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Tabla 4.
FACTORES ESTUDIADOS PARA EL PRONÓSTICO DE LA VASCULOPATÍA DEL INJERTO CARDÍACO.

Características del donante	Características del receptor		
Edad	Demográficas	Características del trasplante	Hallazgos en la biopsia
Género	Edad	Era de trasplante	Antiitrombina
Raza/Etnicidad	Género	Volumen del centro	Puntaje inmunohistoquímico fibrina
Peso/IMC	Raza/Etnicidad	Institución	tPA arteriolar depletado
Hipertensión	F. tradicionales de riesgo cardiovascular	Etiología de falla cardíaca	ICAM-1/HLA-DR arterial/arteriolar
Enfermedad coronaria	Peso/IMC	Tiempo isquémico	Infiltrados celulares
Causa de muerte	Hipertensión	Solución del preservante	VEGF endotelial
Genotipo ECA y AIP-1	Diabetes	Tiempo pos trasplante	Niveles de ARN del VEGF
Seropositividad para VHC	Tabaquismo	Cirugía antes del alta	Rechazo
Estatus de CMV	Dislipidemia	DAV	Número de episodios de rechazo
Troponina	Agentes infecciosos	Concordancia de antígenos humanos leucocitarios (HLA)	Puntaje de rechazo
Infección clínica	<i>Toxoplasma gondii</i>	Función del injerto	Mediado por anticuerpos
	CMV	Fracción de eyección VI	Genotipo
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Índice cardíaco	TGF-beta
	Biomarcadores	Remodelamiento/hipertrofia	Puntaje AlloMap
	Creatinina	Presión en cuña pulmonar	ECA
	sICAM-1	Frecuencia cardíaca	TNF-alfa-308
	PCR o PCRas	Medicamentos	
	NT-proBNP	Tipo de inducción supresión	
	Ácido úrico	Ganciclovir	
	Troponina	Corticoides	
	Fibrinógeno	ICN	
	Factor vW	Azatioprina	
	Anticuerpos	Micofenolato mofetil	
	Antivimentina	Aspirina	
	Anti-HLA	Diuréticos	
	Anti-MICA	Estatinas	
		BCC	

IMC, índice de masa corporal; ECA, enzima convertidora de angiotensina; PAI-1, AIP-1; VHC, virus de la hepatitis C; CMV, citomegalovirus; sICAM-1, molécula de adhesión intercelular soluble-1; PCR, proteína c reactiva; PCRas, proteína c reactiva de alta sensibilidad; NT-proBNP, prohormona péptido natriurético cerebral N-terminal; vW, factor de von Willebrand; Anti-MICA, anticuerpos contra el antígeno A asociado a la cadena del complejo principal de histocompatibilidad clase I; DAV, dispositivo de asistencia ventricular; VI, ventrículo izquierdo; ICN, inhibidor de calcineurina; BCC, bloqueadores de los canales de calcio; tPA, activador del plasminógeno tisular; VEGF, factor de crecimiento vascular derivado del endotelio; TGF, factor de crecimiento transformante; TNF, factor de necrosis tumoral.

Tomada de: 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. *Clin Transplant.* 2012; 26 (2): E111-24.

Bibliografía

- Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Aurora P, Christie J, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report-2007. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26 (8): 769-81.
- 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 (25): 1791-4.
- 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 (7): 717-27.
- 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. *Clin Transplant.* 2012; 26 (2): E111-24.
- Colvin-Adams M, Agnihotri A. Cardiac allograft vasculopathy: current knowledge and future direction. *Clin Transplant.* 2011; 25 (2): 175-84.
- Costard-Jackle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19 (1): 48-54.
- Kirklin JK, Naftel DC, Kirklin JW, Blackstone EH, White-Williams C, Bourge RC. Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. *J Heart Transplant.* 1988; 7 (5): 331-6.