



VASCULOPATÍA DEL INJERTO CARDIACO: LA IMPORTANCIA DE UNA NOMENCLATURA ESTANDARIZADA PARA LA HOMOGENEIZACIÓN DE ESTUDIOS

CARDIAC ALLOGRAFT VASCULOPATHY: THE IMPORTANCE OF A STANDARDIZED NOMENCLATURE FOR HOMOGENIZATION STUDIES.

Carlos G. Santos-Gallego, MD.⁽¹⁾; Juan José Badimón, MD., PhD., FACC., FAHA.⁽¹⁾

La vasculopatía del injerto cardíaco (CAV por su nombre en inglés, cardiac allograft vasculopathy) es una patología extremadamente común post-trasplante cardíaco (con una prevalencia de 52% a los diez años del trasplante), que representa la principal causa de muerte después del primer año y es responsable de aproximadamente 15% de las muertes al año (1). Se caracteriza por una proliferación intimal difusa y concéntrica, que afecta típicamente tanto los vasos intramiocárdicos como las arterias coronarias epicárdicas. Su diagnóstico es difícil de establecer clínicamente debido a la denervación del corazón trasplantado, de modo que la mayoría de pacientes se presentan sintomáticos en estadios muy avanzados, en los que se observa infarto de miocardio silente, insuficiencia cardíaca progresiva o muerte súbita (2). Por tanto, es básico su diagnóstico precoz mediante tamizaje.

Aunque los avances en inmunosupresión y cuidados postrasplante han reducido significativamente las tasas de rechazo del injerto y han mejorado la supervivencia, la incidencia de CAV ha cambiado poco. De hecho, la incidencia acumulada de CAV entre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco entre 2001 y 2009 fue sólo 2% a 4% menor que entre quienes recibieron injertos entre 1994 y 2000. La prevalencia actual de CAV entre los transplantados cardíacos es de 20%, 30% y 45% a tres, cinco y ocho años post-trasplante, respectivamente.

Aunque el ultrasonido intravascular coronario (IVUS) se considera la técnica de referencia para la detección de las características anatómicas de CAV, su uso clínico en este contexto está limitado por la disponibilidad de la tecnología y los costos, así como por la falta de experiencia generalizada para evaluar los tres vasos principales epicárdicos (3). La angiografía, cuya realización se recomienda cada uno a dos años, continúa siendo la técnica más común para la detección clínica de CAV (2). Sin embargo, debido a la naturaleza difusa de la CAV, a la falta de segmentos de referencia normales y a la relativamente tardía estenosis luminal, la sensibilidad de la angiografía es sólo de 30% si se compara con el IVUS (4).

A pesar de estos avances, no existe un estándar en la nomenclatura de la CAV. El primer intento de clasificación angiográfica lo realizaron Gao y colaboradores (5) pero no fue ampliamente adoptado por su falta de información pronóstica y se vio ensombrecido por el advenimiento de la tecnología IVUS. Una lesión tipo A mostraba estenosis discreta o tubular y múltiples estenosis en las ramas; la lesión tipo B1 es un vaso proximal con diámetro normal pero con un inicio abrupto de estrechamiento concéntrico y obliteración; el tipo B2 es una transición gradual desde un vaso proximal normal hasta un estrechamiento concéntrico progresivo que ocurre gradualmente; el tipo C es un vaso enfermo, difusamente irregular, que pierde las ramas y termina de manera abrupta. Muchos clínicos usaban esta codificación con características descriptivas, pero que no aportaba información pronóstica.

El mayor estudio pronóstico de CAV mediante angiografía coronaria fue multicéntrico (6), llevado a cabo por Conzanzo y colaboradores en 4.637 transplantados cardíacos de 39 centros. En éste aplicaron una definición diferente a la de Gao:

(1) Atherothrombosis Research Unit, Cardiovascular Institute, Mount Sinai School of Medicine, New York, USA.

Correspondencia: Dr. Carlos G. Santos-Gallego, correo electrónico: carlos.santos-gallego@mssm.edu

Recibido: 06/05/2013. Aceptado: 07/05/2013.

1. No CAV.

2. CAV leve (lesión del tronco común $<50\%$ o estenosis $<70\%$ de un vaso principal o estenosis $<70\%$ de cualquier rama).

3. CAV moderada (estenosis del tronco entre 50 y 69% o estenosis $<70\%$ de un vaso principal o estenosis $>70\%$ de ramas pertenecientes a dos sistemas diferentes).

4. CAV grave (estenosis del tronco común $>70\%$ o lesión $>70\%$ de dos vasos principales o lesión $>70\%$ de ramas de los tres sistemas).

La probabilidad general de muerte o trasplante (como resultado de la CAV) a cinco años de seguimiento fue de 7%. Cabe destacar que 50% de los pacientes con CAV severa experimentaron estos puntos finales clínicamente significativos. Por tanto, este esquema de clasificación angiográfica de CAV parecía tener importancia pronóstica respecto al previo de Gao, más descriptivo.

Sin embargo, esta clasificación no tenía en cuenta la importancia pronóstica de la función del injerto cardíaco (tanto función sistólica como diastólica –patrón restrictivo de llenado-). En efecto, la CAV anatómica debe ser vista sólo como una parte del síndrome, pues la disfunción del injerto cardíaco en el establecimiento de la anatomía de la CAV es un determinante adicional del pronóstico. Los pacientes con CAV y FEVI $<40\%$ tenían, significativamente, peor supervivencia a cinco años que los pacientes sin disfunción del ventrículo izquierdo (7). Incluso cuando se preserva la función sistólica, una fisiología cardíaca restrictiva en el ajuste de los vasos pequeños o grandes; por ejemplo, los pacientes con fisiología cardíaca restrictiva (insuficiencia cardíaca con una relación ecocardiográfica E/A >2 , tiempo de desaceleración <150 ms, tiempo de relajación isovolumétrica >60 ms) se observa supervivencia a cinco años inferior a la de los pacientes transplantados sin fisiología restrictiva (8). No obstante, queremos remarcar que la fisiología restrictiva no es específica para la presencia de CAV, y por lo tanto, su aparición no debe inferir automáticamente la presencia significativa de CAV.

Por ello, la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) diseñó en 2009 una nueva nomenclatura internacional de la CAV, similar al desarrollo del sistema de adjudicación de rechazo del injerto cardíaco por histología (9). Así pues, la ISHLT-RN fue concebida para superar estas limitaciones y establecer una nomenclatura común para informar y discutir la CAV (8). Básicamente, la ISHLT usa la clasificación de Costanzo (6) pero incluye asimismo con CAV severa la presencia de falla cardíaca con FEVI $>45\%$ y/o patrón restrictivo. La comunicabilidad de los datos y resultados de investigaciones relativas a la CAV se ha beneficiado del sistema de clasificación estandarizado promovido por la ISHLT. Por ejemplo, la validez pronóstica de esta clasificación ha sido confirmada (10) por un estudio retrospectivo unicéntrico reciente sobre 169 pacientes y seguimiento medio de $5,6 \pm 2,8$ años; este estudio demostró que los pacientes que mostraban CAV moderada (CAV 2) o CAV severa (CAV 3) un año post-trasplante, tenían peor supervivencia que aquellos con CAV leve (CAV 1) no CAV (CAV 0).

En este contexto se sitúa el estudio de Rubio y colaboradores (publicado en este número de la Revista), que valida la importancia pronóstica de la clasificación de la ISHLT (8); en efecto, si el estudio previo sobre la importancia pronóstica de esta clasificación se había realizado en un centro español (10), el de Rubio y colaboradores, confirma la utilidad de esta clasificación de la ISHLT (8) en una muestra independiente sobre una población muy diferente, población colombiana. Esta clasificación estandarizada facilita la interpretación de estudios futuros y la combinación de datos entre varios estudios e indudablemente contribuirá a responder varias preguntas hasta ahora sin respuesta.

De igual forma, el estudio de Rubio y colaboradores estudia la importancia pronóstica de distintos factores de riesgo previamente publicados para el desarrollo de CAV. En concreto, el estudio en mención pone de manifiesto que, aunque la literatura previa respecto a los factores de riesgo para CAV es muy amplia, no hay evidencia clara ni consecuente para la mayor parte de dichos factores de riesgo, y que la asociación estadísticamente significativa, cuando está presente, es cuanto menos modesta. Las diferentes definiciones de CAV usadas hasta ahora, dificultaban el estudio sistemático de estos factores de riesgo; por ello la nomencla-

tura estandarizada introducida por la ISHLT (10) indudablemente contribuirá al avance en este campo, otra muestra más de la importancia de la homogeneidad de las definiciones y las nomenclaturas sistematizadas.

Por todo ello, el estudio de Rubio y colaboradores resalta la importancia de las nomenclaturas estandarizadas y la homogeneización de definiciones para contribuir al aumento del conocimiento en un campo con tantas incógnitas como lo es el de la CAV.

CONFLICTO DE INTERESES: los autores manifiestan no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Heart Transplant Report-2009. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28 (10):1007-22.
2. Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation.* 2008; 117 (16): 2131-41.
3. Tuzcu EM, De Franco AC, Hobbs R, Rincon G, Bott-Silverman C, McCarthy P, et al. Prevalence and distribution of transplant coronary artery disease: insights from intravascular ultrasound imaging. *J Heart Lung Transplant.* 1995; 14 (6 Pt 2): S202-7.
4. St Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, Valentine HA, Schroeder JS, Gao SZ, et al. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. In vivo evidence of "angiographically silent" intimal thickening. *Circulation.* 1992; 85 (3): 979-987.
5. 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 (2): 334-340.
6. 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 (8): 744-53.
7. Stork S, Behr TM, Birk M, Uberfuhr P, Klauss V, Spes CH, et al. Assessment of cardiac allograft vasculopathy late after heart transplantation: when is coronary angiography necessary? *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25 (9): 1103-08.
8. 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.
9. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24 (11): 1710-20.
10. Prada-Delgado O, Estevez-Loureiro R, Paniagua-Martin MJ, Lopez-Sainz A, Crespo-Leiro MG. Prevalence and prognostic value of cardiac allograft vasculopathy 1 year after heart transplantation according to the ISHLT recommended nomenclature. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31 (3): 332-33.