

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ESTUDIO DEL FLUJO DE LA VENA CAVA SUPERIOR  
EN LA EVALUACION ECOCARDIOGRAFICA DEL  
RECHAZO AGUDO DEL TRASPLANTE CARDIACO**

**TESIS DOCTORAL**

**DANIEL SAN ROMAN SANCHEZ**

**Septiembre 1994**

EXCMO. SR.:

DANIEL SAN ROMAN SANCHEZ, médico adjunto del Departamento de Cardiología del Hospital Universitario Gregorio Marañón a V. E. con el debido respeto y consideración,

E X P O N E.:

- Que modifica el título de su tesis doctoral: "ESTUDIO EVOLUTIVO DE LAS PROTESIS VALVULARES BIOLÓGICAS EN EL CORAZÓN" por el actual "ESTUDIO DEL FLUJO DE LA VENA CAVA SUPERIOR EN LA EVOLUCIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DEL RECHAZO AGUDO DEL TRASPLANTE CARDÍACO.

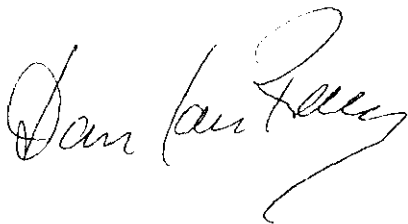
S O L I C I T A.:

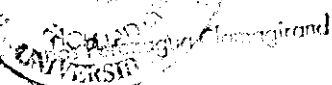
Sea admitida su petición para proseguir su tesis cuya situación se encuentra en fase muy avanzada,

Madrid, 26 Septiembre de 1994

Fdo.:  
DANIEL SAN ROMAN SANCHEZ

VºBº : FDO. PROF. P. ZARCO GUTIERREZ  
Jefe Servicio de Exploración  
Cardiológica.  
Hospital Clínico San Carlos



Fdo.: Prof. D.   
UNIVERSITAT

EXCMO. SR. DECANO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE MADRID.

**A mis padres**

## INDICE

	<u>Página</u>
INDICE	I-III
AGRADECIMIENTOS	IV
I-INTRODUCCION	2
-Recuerdo Histórico del trasplante	2
-Biopsia Endomiocárdica	5
-Resumen Histórico	5
-Utilización de la Biopsia Endomiocárdica en el Rechazo	5
-Evaluacion Histológica:	10
-Clasificación de Billingham	10
-Clasificación de la International Society for Heart Transplantation	11
-Limitaciones de la biopsia endomiocárdica	12
-Hallazgos histológicos y manejo clínico	14
-Valoración no Invasiva del Trasplante Cardiaco	16
-Manifestaciones clínicas del rechazo cardiaco	17
-Diagnóstico electrocardiográfico del rechazo	18
-Valoracion ecocardiográfica en el paciente trasplantado	19
-Valoracion anatómica del corazon trasplantado	21
-Función valvular del corazon trasplantado	23
-Valoración Doppler de la Función diastólica	25
-Patrones de llenado mitral en el fallo diastólico	25
-Análisis del llenado mitral en el trasplante cardiaco	27
-Análisis del flujo de las venas pulmonares	32
-Análisis del llenado ventricular derecho	34
-Análisis Doppler del flujo de vena cava	35
-Modificaciones Fisiopatológicas del FVCS	39

	<u>Página</u>
-Hipótesis de Trabajo	42
2-OBJETIVOS	43
3-MATERIAL Y METODOS	45
-Pacientes	46
-Análisis Ecocardiográfico	48
-Análisis Doppler de la función diastólica	50
-Análisis del flujo de la vena cava superior	51
-Análisis Histológico	54
-Análisis Estadístico	59
4-RESULTADOS	60
-Valoración Histológica	63
-Estudio Ecocardiográfico	63
-Análisis modo-M y bidimensional	63
-Parámetros ecocardiográficos de estructura y función del ventriculo izquierdo	64
-Análisis ecocardiográfico de la aurícula izquierda	65
-Análisis ecocardiográfico de la aurícula derecha.	66
-Parámetros ecocardiográficos del ventrículo izquierdo y fenómeno de rechazo	67
-Análisis Doppler del llenado transmitral	69
-Efecto del rechazo sobre la curva de llenado mitral	70
-Análisis Doppler del llenado tricúspide	73
-Efecto del rechazo sobre el llenado tricúspide	74
-Análisis del efecto de rechazo sobre el tiempo de relajación isovolumétrica ventricular izquierdo	77
-Análisis del flujo de vena cava superior	77
-Parámetros del FVCS en fase de apnea	79
-Parámetros del FVCS en la inspiración	82
-Análisis de Determinantes del FVCS Irregular	83

	<u>Página</u>
-Análisis del Efecto de Rechazo en el FVCS en Apnea	87
-Análisis del efecto de rechazo en el FVCS en inspiración	89
-Efecto sobre la relación sistó/diastólica del FVCS	91
-Presencia de ondas de flujo reverso y rechazo	91
-Cálculo de Sensibilidad y Especificidad	96
5-DISCUSSION	97
-Características de la población	99
-Análisis del llenado derecho mediante FVCS	100
-Estructura y función del ventriculo izquierdo	100
-Estructura y función de la aurícula	102
-Índices Doppler transmitral y tiempo de relajación isovolumétrica	102
-Morfología de la curva de llenado mitral	103
-Influencia del rechazo en el TRIV y los índices Doppler transmitral	103
-Índices de llenado tricúspide	106
-Morfología de la curva de llenado tricúspide	107
-Influencia del rechazo en los índices de llenado tricúspide	108
-Flujo de la vena cava superior	108
-Morfología de la curva de FVCS en los trasplantados	108
-Análisis del FVCS de morfología irregular	110
-Influencia del rechazo en los índices del FVCS	111
-Análisis histológico en el rechazo agudo	112
-Aplicabilidad técnica del FVCS en el trasplante	113
-Evaluación Ecocardiográfica Multifactorial	113
6-CONCLUSION	114
7-BIBLIOGRAFIA	116

## **AGRADECIMIENTOS**

Prof. Pedro Zarco, jefe del Servicio de Exploración Cardiopulmonar del Hospital Clínico San Carlos, director de esta tesis, por su valiosa ayuda y paciencia en momentos muy oportunos, y por el rigor y motivación que despiertan su actividad profesional y científica

Dr. Miguel Angel García-Fernández, jefe del Servicio de Cardiología no invasiva del Hospital General Gregorio Marañón, por sus sugerencias y decidido apoyo en la realización de este trabajo. Su imaginación y actividad constante, suponen un estímulo permanente, para las personas que trabajan a su lado.

Dr. Delcán, jefe del Departamento de Cardiología del Hospital Universitario General Gregorio Marañón, y a todos los miembros del mismo, que directa o indirectamente han colaborado, y han hecho posible la realización de dicho trabajo.

Todo el equipo del Laboratorio de Ecocardiografía del Hospital General Gregorio Marañón, su gran comprensión y ayuda, han resultado muy importantes, para la realización de esta tarea.

A los miembros del equipo de trasplante cardiaco, del departamento de cardiología, especialmente, los doctores Roberto Muñoz y Jesús Palomo, por su destacada colaboración y asesoramiento, sobre múltiples aspectos específicos del paciente trasplantado.

Al servicio de Anatomía Patológica del hospital. En concreto, al Dr Escalona, y la Dra. Diez Nau, por su amable y valiosa colaboración, en diversos aspectos del análisis histológico, del corazón trasplantado

Familiares y amigos, de los que durante el tiempo de preparación y redacción del trabajo, he recibido muestras de apoyo y simpatía, y sobre todo confianza. Sé que se encontrarán contentos y aliviados.

## **INTRODUCCION**



## INTRODUCCION

### RECUERDO HISTORICO

La primera experiencia referida sobre la posibilidad de realizar un trasplante cardiaco corresponde a los primeros años del presente siglo, (1905) gracias a los trabajos de Alexis Carrell, quien aparece el primero en demostrar que el corazón es un órgano reemplazable, es decir, una vez extraído del donante, y debidamente conectado a los sistemas de circulación, puede recuperar su función de bombeo sanguíneo. En esta primera experiencia la posición del corazón fue heterotópica ( es decir, se emplazaba fuera de su localización natural en el mediastino anterior). En esta ocasión, el corazón se colocó dentro del cuello del animal receptor y se utilizaron los vasos cervicales para la anastómosis.<sup>(1)</sup>

Posteriormente, Mann, que trabajaba como cirujano en la Mayo Clinic de Rochester, realizó en 1933 un injerto heterotópico, en un perro, que murió transcurrida una semana de vida, por un proceso de rechazo del órgano; constituye el primer trabajo de investigación que recoge los hallazgos histológicos de rechazo cardiaco <sup>(2)</sup> La técnica quirúrgica ha evolucionado en tres fases diferentes: la colocación del corazón donante en posición heterotópica en el receptor, de tal forma que el corazón se contrae pero no contribuye al trabajo circulatorio, posteriormente colocación en posición heterotópica y en paralelo al corazón receptor, de tal manera que parte o la totalidad del trabajo circulatorio es asumido por el corazón donante; finalmente colocación ortotópica del corazón donante, con retirada del corazón del receptor.

Entre 1951 y 1955 el cirujano ruso Demikhov realizó un amplia variedad de trasplantes cardiacos intratorácicos. <sup>(3)</sup> Estas experiencias, se realizaron cuando aun no se habían desarrollado las técnicas de soporte de la hipotermia y la circulación extracorporea. Este modelo de carácter experimental, fue desarrollado posteriormente en la década de los sesenta por Reemtsma y col <sup>(4)</sup> En 1958 el grupo de Goldberg, fue el primero en realizar un trasplante experimental ortotópico en un perro.<sup>(5)</sup> Con el gran desarrollo de la cirugía cardiaca durante la etapa de los años cincuenta, el primer gran problema a resolver, la técnica quirúrgica, comienza a superarse, con el desarrollo de la hipotermia, con parada circulatoria, y mediante la técnica de circulación extracorpórea, con sistema de bombeo mecánico. Así, en

1959, Lower y Shumway desarrollaron la técnica de la cirugía trasplante cardiaco (6-7) que permitieron años más tarde (1964), la realización del primer trasplante en humanos por el Dr Hardy de la universidad de Mississippi, que trasplantó un corazón de un chimpancé en un paciente, que falleció transcurrida una hora de la operación (8) Posteriormente, en 1967, el famoso cirujano Barnard realizó el primer trasplante de corazón con éxito, que murió 18 días después por neumonía, observándose en la necropsia signos de rechazo clasificado como ligero-moderado; (9) y posteriormente (1 mes después) se realizó otro trasplante en la misma institución que alcanzó una supervivencia de 1 año y medio, falleciendo de rechazo crónico. (10)

La técnica quirúrgica, tal como se realiza en la actualidad, consiste en la conexión de una pequeña porción residual del corazón del receptor, integrada por la porción posterior de ambas aurículas. Dichos elementos contienen la desembocadura de las venas pulmonares en el lado izquierdo, y las venas cavas en el derecho. Como resultado de la ligadura a nivel de las aurículas (receptora y donante) se forman unas cavidades auriculares de volumen considerable.

Sin embargo, pronto se puso en evidencia el segundo obstáculo, para el procedimiento, (no menos importante que la técnica quirúrgica del trasplante en sí), el rechazo del injerto; esto que se conocía por experimentos previos, se tradujo en una tasa de supervivencia anual inferior al 20%, y supuso la práctica paralización de los escasos programas de trasplante que había en esos momentos (comienzo de la década de los setenta). Los años siguientes fueron de una importancia capital para la recuperación de dicha actividad quirúrgica, y definitivo relanzamiento durante la década de los ochenta. Sin duda, una esmerada selección de los criterios de transplantabilidad (11) y la calidad de los injertos, han contribuido al creciente éxito del procedimiento, no obstante ha sido el diagnóstico y el manejo de las situaciones de rechazo cardiaco, lo que ha cambiado radicalmente el panorama del trasplante cardiaco en la actualidad. Así la estandarización, de la toma de biopsia endomiocárdica, desarrollada en la universidad de Stanford, permitieron realizar con precisión el diagnóstico histológico de rechazo. Por otro lado el desarrollo paulatino de fármacos potentes que permitieron prevenir o tratar dicho proceso, así la globulina antitimocítica,(12) la azatriopina, la ciclosporina,(13-14) y más recientemente los anticuerpos monoclonales OKT3,(15-16) en combinación con corticosteroides (metilprenisolona). En la actualidad se siguen ensayando nuevos

*fármacos que permitan reducir más la incidencia de rechazo, y a ser posible limitar los efectos tóxicos de las sustancias administradas en la actualidad.*

El desarrollo del programa de trasplante ha sido importante en los últimos años. En 1988 se realizaron un total de 2450 trasplantes en 170 hospitales de todo el mundo. El 53% del total de las indicaciones se produjeron en presencia de miocardiopatía dilatada, y el 40% se debían a cardiopatía isquémica. Estas dos patologías son con mucho las dos indicaciones fundamentales. Sin embargo, debido a que no existe relación entre los resultados del trasplante y la cardiopatía previa el número de indicaciones de trasplante cardiaco es creciente, ya que gran cantidad de patologías se pueden beneficiar de su realización, si se exceptua la amiloidosis; los pocos casos recogidos en la literatura de esta patología, han tenido una mala evolución por recidiva. Una lista detallada, de las indicaciones de trasplante se recoge en la tabla subsiguiente.

#### **TABLA 1 INDICACIONES DE TRASPLANTE:**

- Miocardiopatía dilatada
- Cardiopatía isquémica
- Valvulopatía
- Cardiopatía congénita
- Miocarditis linfocitaria
- Miocarditis de células gigantes
- Enfermedad de Chagas
- Cardiopatía secundaria a radiación.
- Tumores cardiacos .
- Toxicidad por Adriamicina.

## **BIOPSIA ENDOMIOCARDICA**

### **Resumen Histórico**

En los comienzos de la aplicación de la biopsia cardiaca, ésta resultaba muy compleja de realizar, ya que solo se podía obtener mediante la toracotomía localizada. Dicha técnica fue introducida en la década de los años cincuenta <sup>(17)</sup> y mediante ella se podía obtener una muestra, a través de visión directa. Posteriormente, la biopsia cardiaca fue obtenida a través de mediastinotomía.<sup>(18)</sup> sin embargo el procedimiento seguía siendo incómodo y mostraba gran porcentaje de complicaciones. Otra técnica, fue introducida mediante la utilización de una aguja de Silverman <sup>(19)</sup>, a través de la cual se recogían muestras del apex ventricular izquierdo, pero hubo de abandonarse por su alta morbilidad.

La biopsia transvascular endomiocárdica se desarrolla en Japón gracias a la investigación de Sakakibara y Kono <sup>(20)</sup> con la cual se podían obtener muestras adecuadas repetidas, y con un margen de seguridad aceptable; no obstante, el bioptomo de Kono era rígido, y requería la disección quirúrgica para su realización. Dicho sistema fue modificado posteriormente, ya en la década de los 70, gracias a los trabajos con experimentación realizados en perros por Caves y su grupo, de la universidad de Stanford <sup>(21)</sup>, que se conoce como el bioptomo de Stanford-Schultz, introducido posteriormente en la clínica <sup>(22-23)</sup> y que fue diseñado para la vigilancia del rechazo en el trasplante cardíaco. Scholten introdujo una pequeña modificación, que permitía acceder por la vía yugular interna; este último bioptomo, ha sido el que ha ganado aceptación de forma universal, de tal forma que en la actualidad, versiones del mismo son la que se emplean en todos los hospitales, dadas sus características de eficacia y bajo riesgo.

## **UTILIZACION DE LA BIOPSIA ENDOMIOCARDICA EN EL RECHAZO**

El análisis histológico constituye actualmente el método de referencia obligado, en el diagnóstico de rechazo dadas las limitaciones de las distintas pruebas de carácter no invasivo. La biopsia endomiocárdica permite realizar el diagnóstico del

rechazo agudo, así como establecer el grado de severidad del mismo, para poder así mismo monitorizar el resultado de la terapia para superarlo

El procedimiento se practica de forma rutinaria de acuerdo a unos protocolos de seguimiento que se aplican de forma similar en los distintos centros que practican trasplante cardiaco, aunque muestran algunas variantes. El esquema más habitual se puede ver reflejado en la tabla adjunta . (Tabla 2)

La aplicación de la biopsia endomiocárdica en el ambiente clínico del trasplante cardiaco se realiza también por indicaciones de tipo clínico, así la aparición de un cuadro de insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias ventriculares, o una bradicardia pueden esconder un cuadro de miocarditis, o un nuevo episodio de rechazo cardiaco, si bien como veremos más tarde diversas investigaciones han mostrado un valor predictivo positivo de rechazo muy bajo para la existencia de *sintomatología clínica*.

Un aspecto que le confiere valor a dicho procedimiento, es la característica distribución difusa de la reacción de rechazo, si bien existen limitaciones que han sido referidas y reconocidas por todos los grupos de trabajo, y esto permitiría la escasa posibilidad de falsos negativos.

## **TABLA 2 PROTOCOLO DE BIOPSIA CARDIACA EN LA DETECCION DE RECHAZO**

### **Etapa postoperatoria:**

Primeras 4 semanas	el 5 ó 7 día
Entre 4 y 6 semanas	una vez semanal

### **Etapa hasta primer año:**

2-3 meses	cada 2 semanas
4-6 meses	cada mes
6-12meses	cada 4 meses
> 1 año	anualmente (en ausencia de rechazo)

**Después de rechazo:** 2-3 semanas.

La biopsia se realiza en el lado derecho del corazón, pero es posible realizarlo también en el lado izquierdo, mediante un abordaje percutáneo. El procedimiento se realiza en el laboratorio de hemodinámica, con control electrocardiográfico y la asistencia de fluoroscopia. En el abordaje derecho se utiliza un biopomo de Stanford de 50 cms, y en el abordaje izquierdo se precisa un cateter de 100 cms

La prueba se lleva a cabo de forma habitual a través de la vena yugular interna que es la que mejor acceso procura hacia la zona del lado derecho del septo interventricular, guiado mediante fluoroscopia, (24) aunque es perfectamente posible su realización a través de la vena femoral derecha, en cuyo caso es preciso también incluir un cateter guía más largo, y se puede emplear el biopomo de King (25) no obstante, a pesar de ser flexible, tiene el inconveniente de obtener muestras histológicas de pequeño tamaño. Aparte del control de fluoroscopia, es posible vigilar el avance de la pinza de biopsia mediante ecocardiografía bidimensional con abordaje subcostal en la mayoría de los casos, lo que permite eliminar la exposición periódica a ciertas dosis de radiación, e incluso puede aumentar la seguridad del procedimiento, ya que evita complicaciones, y es posible detectarlas y/o confirmar su sospecha de forma inmediata (perforación y / o taponamiento). (26-29)

Habitualmente se obtienen 4-6 muestras de biopsia, que se fijan en una solución al 10% de formaldehído, y con 25% de glutaraldehído. La realización de la técnica debe mantener especial atención a la aparición de neumotórax y/o derrame pleural, a través del control radiológico. A largo plazo se han descrito recientemente algunos casos de fistula arterio-venosa coronaria (30-32) (ver figura 1).

La técnica permite no sólo el diagnóstico del rechazo en las muestras obtenidas, sino la monitorización de la respuesta al tratamiento con dosis adicionales de inmunosupresores. El alto rendimiento de la prueba ha obviado, el carácter invasivo de la técnica, las molestias para el paciente, e incluso permitiría asumir sus efectos secundarios, y complicaciones. La aparición de perforación cardíaca tiene lugar en aproximadamente 0,3-0,5% de los casos. (33,34)

**TABLA 3 COMPLICACIONES DE LA BIOPSIA CARDIACA**

Perforación del ventrículo derecho y derrame pericárdico.

Taponamiento cardiaco.

Rotura del aparato valvular tricúspide, con insuficiencia valvular severa.

Embolismo sistémico (en la biopsia del lado izquierdo).

Arritmias ventriculares.

Pneumotórax.

Infeción.

Hemorragia.

Fístula ventricular derecha.

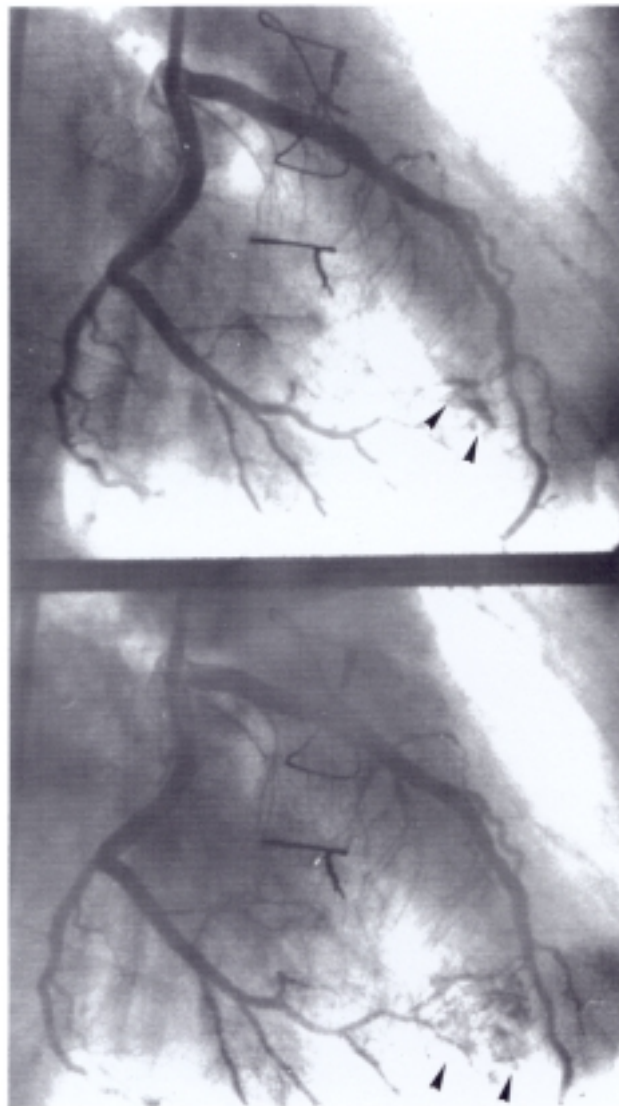
Muerte.

A pesar de la habilidad de los equipos que realizan el procedimiento, y la disposición de los pacientes que se ven beneficiados claramente en el aumento de la expectativa de vida, gracias al trasplante cardiaco, el número de estudios a realizar no es desdeñable, sobre todo, a lo largo del primer año después de la operación, y que se puede ver ampliado notoriamente en aquellos casos que presentan episodios de rechazo, o cuya evolución muestra anomalías desde el punto de vista clínico.

Inicialmente, la valoración del rechazo en el análisis histológico, fue realizada con criterios no unificados; distintos grupos de trasplante se referían a la presencia y severidad del rechazo con graduaciones y clasificaciones no totalmente compatibles respecto al estadio de la lesión miocárdica producida por el rechazo, así se reflejaba en la literatura la clasificación de Billingham de la universidad de Stanford, la clasificación de Hannover utilizada más posteriormente. Recientemente se ha elaborado la clasificación de la International Society for Heart Transplantation (35)

Lo más importante en la biopsia es la detección de infiltración linfocitaria y advertir la presencia de necrosis miocítica, con lo cual se puede graduar los diferentes estadios de rechazo. El efecto del tratamiento inmunosupresor orientado a eliminar el rechazo agudo, se ve reflejado claramente en la mejoría de las muestras del miocardio, pero es preciso esperar al menos una semana, para poder definir con claridad los cambios celulares producidos.

**FIGURA 1**





**FIGURA 1:** en la imagen se puede observar la coronariografía (en proyección de oblicua anterior derecha) de un paciente trasplantado, que desarrolló una fístula coronaria, en relación con la biopsia endomiocárdica. El contraste se extravasa desde una rama septal que surge en la porción del tercio distal de la arteria coronaria descendente drena en el ventrículo derecho (flechas).

No obstante, es preciso tener presente también, que la biopsia aporta una información que no resulta absolutamente específica, incluso cuando la técnica observa todos sus requisitos. Esto es debido a que algunas circunstancias hacen difícil interpretar los hallazgos de necrosis miocítica, como puede ocurrir con el efecto de microorganismos que infectan ocasionalmente el injerto (citomegalovirus), e inclusive en los primeros estadios determinado por el propio efecto de la isquemia del injerto durante el trasplante, algo que puede resultar confuso, teniendo en cuenta que en los primeros estadios el porcentaje de rechazo cardiaco (si bien no de grado severo), alcanza cifras elevadas.

### **EVALUACION HISTOLOGICA:**

Los buenos resultados que se obtienen en la actualidad en el programa de trasplante cardiaco, se deben sin duda a la combinación de varios factores como son: las técnicas de preservación, la mayor experiencia de las técnicas quirúrgicas, la incorporación de los avances en inmunosupresión, con la incorporación de la ciclosporina, los anticuerpos monoclonales OKT3, y la posibilidad monitorizar la situación del injerto, mediante la realización de la biopsia endomiocárdica. Billingham y col., en la universidad de Stanford, han sido los que primero desarrollaron la técnica del análisis histológico a partir de la biopsia endomiocárdica. Ver tabla adjunta (36-38)

### **Clasificación de Billingham**

**Grado I (ligero).** Presencia de linfocitos perivasculares y/o infiltrados intersticiales escasos y dispersos en uno o dos fragmentos.

**Grado II (moderado).** Infiltrado inflamatorio intersticial y perivascular (linfocitos y eosinófilos), que produce miocitolísis en focos aislados. (Puede aparecer en uno y hasta en todos los fragmentos, por lo que algunos grupos establecen dos o más subgrupos).

**Grado III (severo).** El infiltrado inflamatorio es importante asociándose a miocitolísis extensa, edema, hemorragia e infiltrado de neutrófilos. Se puede observar vasculitis de las arteriolas.

**Grado IV (rechazo en resolución)** El infiltrado inflamatorio y la miocitolísis han disminuido con respecto a la biopsia endomiocárdica previa y se observan fibroblastos y macrófagos con fibrosis incipiente.

**Grado V (rechazo resuelto)** Se observa tejido cicatricial sin infiltrado, pudiéndose observar algunos linfocitos atrapados en zonas fibróticas.

La clasificación realizada inicialmente ha tenido que ser revisada posteriormente <sup>(39)</sup> Sin embargo el auge de otros grupos de investigación han introducido nuevas clasificaciones de los grados histológicos de afectación en el rechazo agudo. Así, evitan los periodos de resolución del rechazo, obteniendo clasificaciones en 4 grados en el grupo de Pittsburg, 5 en el de Hannover, 8 en el John Hopkins, o 10 en el grupo de Texas <sup>(40-43)</sup> . Debido a esta "situación de confusión", en parte motivada por la gran dificultad de resumir los cambios patológicos, la International Society for Heart Transplantation ha propuesto recientemente una clasificación de consenso, que aparece recogida en la tabla adjunta:

#### **Tabla 4 Clasificación de la International Society for Heart Transplantation**

**Grado 0:** Ausencia de rechazo.

**Grado 1A:** Infiltrado intersticial y/o perivascular focalizado.

**Grado 1B:** Infiltrado intersticial y/o perivascular difuso, poco denso y sin miocitolísis.

**Grado 2:** Infiltrado importante y miocitólisis focalizada.

**Grado 3A:** Infiltrados extensos multifocales y miocitólisis multifocal.

**Grado 3B:** Inflamación difusa con miocitólisis.

**Grado 4:** Infiltrado polimorfo difuso con edema hemorragia y vasculitis con necrosis de intensidad variable.

A pesar de los diversos intentos realizados para monitorizar de forma no invasiva la situación del injerto, todavía se admite la biopsia cardiaca como el gold standart universal para el manejo del tratamiento inmunosupresor.

Un aspecto importante, de la técnica actual de biopsia endomiocárdica es que se deben de realizar al menos 3 muestras con el bioptomo, para que la sensibilidad de la técnica sea aceptable, (44-45) que se pueden incrementar a 5-6 en el caso de los bioptomos de pinza más pequeña. La manipulación adecuada de las muestras, y la tinción correcta de las mismas permite obtener buenos resultados.

La aparición de arterioesclerosis del injerto, es lo que se conoce como rechazo crónico. Su desarrollo tiene lugar en general pasados 12 meses del injerto, llegando a afectar al 30-40% de los pacientes trasplantados al cabo de 3 años,(46) y se caracteriza por un engrosamiento de la capa íntima de las arterias coronarias de grueso calibre.

### **Limitaciones de la Biopsia Endomiocárdica**

La principal limitación de la técnica se deriva de la capacidad de obtener mediante un muestreo pequeño la información de lo que afecta a la totalidad del órgano. Esto determina que, una biopsia negativa, incluso cuando se han obtenido el número de muestras con la calidad adecuada, no permita excluir la posibilidad de rechazo, sobre todo cuando existe sospecha clínica fundada, y se pueden descartar la presencia de infección o isquemia. En estas circunstancias, incluso en grupos expertos se opta por realizar una nueva toma de biopsia o incluso realizar un tratamiento inmunosupresor más intenso.

Independientemente de los artefactos que pueden derivar de la interpretación de la propia técnica, existe el problema importante de las muestras obtenidas de una zona donde previamente se ha realizado toma de biopsia, que puede afectar al 50-70% de las biopsias obtenidas según las series (47,40) y su histología dependerá del intervalo entre las biopsias (48) Un rasgo característico, de muestra de zona antigua de biopsia es la presencia de desalineación de los miocitos adyacentes a la zona de cicatriz .

Asimismo, la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que la presencia de bandas de contracción miocárdica similares a las vistas en presencia de lesión secundaria a catecolaminas o bien por reperfusión, no corresponden a rechazo cardiaco. (49-51) La extensión artefactual del tejido debida, al manejo y procesado de la preparación de la muestra, puede simular un efecto de edema intersticial, el cual puede ser parte de los hallazgos patológicos del rechazo de grado severo. Por lo tanto en presencia de dicho hallazgo es conveniente confirmar que dicho proceso existe realmente, mediante la fijación de parte de la muestra en una solución de Bouin. (52) Los estudios realizados sobre necropsia de pacientes trasplantados, han mostrado, que en algunos casos la distribución del rechazo cardiaco puede ser asimétrica (53) con afectación más importante en el lado izquierdo, que en el lado derecho, que es donde se realiza habitualmente la biopsia endomiocárdica. Existe la posibilidad (muy baja en grupos de trasplante experimentados) de errores en la toma de muestra, y cierta variabilidad en la interpretación de los hallazgos.

Los cambios histológicos que se deben al efecto de la isquemia, la lesión postreperfusión, y la acción de los agentes presores, pueden aparecer en las muestras tomadas durante la primera o segunda semana. Dichos cambios a veces son sutiles pero es fundamental hacer un diagnóstico diferencial con los cambios producidos por el rechazo agudo. Su característica principal, se basa en la necrosis miocítica por coagulación, acompañándose por pequeño número de neutrófilos y en alguna ocasión linfocitos. En general el grado de necrosis existente es desproporcionado para el grado de infiltrado inflamatorio, y suele localizarse en el inmediato subendocardio.(52)

En 5-15% de los pacientes trasplantados se observa la aparición de infiltrados celulares en el endocardio muy densos, que corresponden a linfocitos dispuestos en

nódulos pequeños, o bien difusos. Dicho fenómeno se conoce como "efecto Quilty", y se cree es debido a la ciclosporina. (54-55)

El problema surge de la posibilidad de confusión con un episodio de rechazo agudo, ya que el "efecto Quilty" también puede invadir el miocardio subendocárdico y provocar daño miocítico. En estas circunstancias puede ser de utilidad realizar análisis inmunopatológico. Las células que aparecen en el efecto de la ciclosporina se componen de una mezcla de células B y T, y células plasmáticas (56)

### **HALLAZGOS HISTOLOGICOS Y MANEJO CLINICO**

Es importante destacar que el manejo clínico, del paciente trasplantado se realiza en función de los hallazgos de la biopsia endomiocárdica, y que en función del grado de rechazo se toman o no decisiones terapéuticas, encaminadas a incrementar el tratamiento inmunosupresor. Estos fármacos obviamente conllevan efectos secundarios importantes, y sobre todo condicionan un riesgo muy elevado de infección generalmente por gérmenes oportunistas, y no rara vez de graves consecuencias.

La presencia de rechazo per se, no implica la necesidad de modificar la pauta de fármacos, salvo si este es  $\geq$  IIIA, aunque si obliga a establecer una vigilancia mucho más estrecha de la evolución del paciente. Así cuando en la muestra de biopsia se observa infiltrado leve perivascular o intersticial de linfocitos e inmunoblastos la impresión es que nos podemos encontrar ante el comienzo de un episodio de rechazo. Según se recoge en la experiencia de Imakita y col (57) y posteriormente Herskowitz y col (58) han mostrado que alrededor del 70% de los casos no se produce cambios en las biopsias subsiguientes.

No obstante, una lectura completa, implica que cerca de un 30% de los casos avanzan hacia grados histológicos más importantes en la biopsia realizada posteriormente, de lo que se deduce la importancia de una vigilancia estrecha, que asegure la viabilidad del injerto, sin que esto suponga, correr riesgos innecesarios debido a los fármacos, pero implica repetición de una técnica invasiva y molesta para el paciente. Información mucho más detallada aparece en la tabla adjunta.

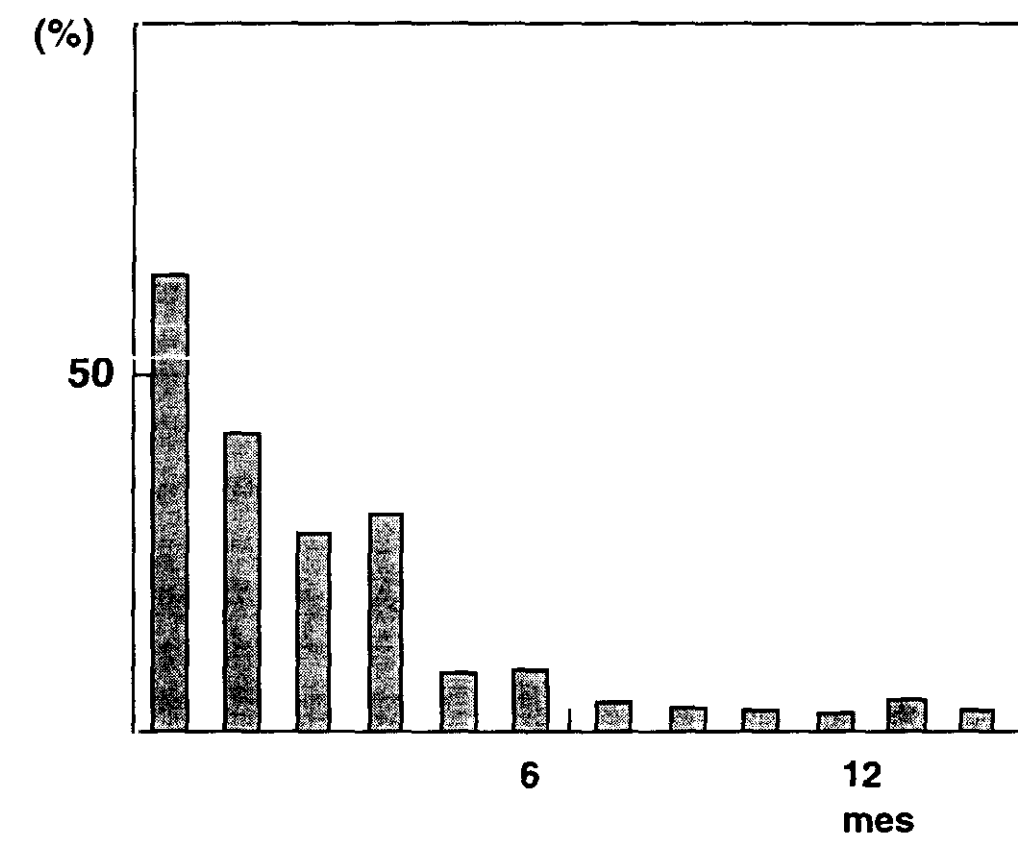
TABLA 5 MANEJO DEL TRASPLANTE CARDIACO

<u>Hallazgo Histológico</u>	<u>Actitud Clínica</u>
Grado 1A	Biopsia anticipada (Ba)
Grado 1B	Biopsia anticipada
Grado 2	Incremento esteroides.
Grado 3A	Tratamiento antirechazo + Ba
Grado 3B	Tratamiento antirechazo + Ba
Grado 4	Tratamiento antirechazo + Ba

## VALORACION NO INVASIVA DEL TRASPLANTE CARDIACO

La idea fundamental del estudio no invasivo para la detección de rechazo cardiaco es doble, planteado por un objetivo final de remplazo de la biopsia endomiocárdica, a través de una etapa previa de reducción del número de procedimientos. La mayor aplicabilidad de los métodos no invasivos, debido a su menor riesgo y molestias para el paciente, permite realizarlos con mayor frecuencia, sobre todo en las primeras fase (12 primeros meses), que es cuando se acumula la mayor incidencia de rechazo (figura 2).

**FIGURA 2: Evolución de la incidencia de rechazo**



Aparte de la selección adecuada del donante, y de la realización de una buena técnica quirúrgica de trasplante, es importante determinar posteriormente la presencia de rechazo. Desde la aparición de los programas de trasplante el gran

esfuerzo del manejo clínico posterior de dichos pacientes, ha ido encaminado en gran medida a predecir el rechazo, basado en dos ideas fundamentales: la primera que fuera un diagnóstico precoz, para evitar el deterioro, y la aparición de signos de fallo cardíaco, y la segunda, que la técnica empleada fuera sencilla, de alto rendimiento diagnóstico, y a ser posible, no invasiva..

## MANIFESTACIONES CLINICAS DEL RECHAZO CARDIACO

La valoración del trasplante cardíaco mediante técnicas adecuadas resulta especialmente relevante si se tiene en cuenta que la mayoría de los rechazos agudos, al menos en un primer estadio cursan de una forma subclínica, y que sólo en estadios avanzados cursa con síntomas derivados de un grave deterioro del injerto: fallo cardíaco, arritmias e incluso muerte súbita. Esto se ha hecho más patente aún después de la incorporación de la ciclosporina. En la etapa previa a la ciclosporina, Schroeder del grupo de Stanford, encuentra rechazo en la biopsia en el 42% de los pacientes que presentan taquiarritmias (clínicas o electrocardiográficas).<sup>(59)</sup> Sin embargo, estudios posteriores, no reflejan dicha asociación.<sup>(60)</sup> A pesar de la escasa incidencia (con o sin síntomas) de la bradicardia en el seno del trasplante ( $\leq 18\%$ ), si parece un signo relacionado con el rechazo cardíaco.<sup>(61)</sup> . Esto queda reflejado recientemente en el trabajo de Winters y col,<sup>(61-bis)</sup> donde se analizaron un total de 65 pacientes, que fueron sometidos a biopsia con sospecha clínica de rechazo cardíaco y se observó ausencia de relación entre la sintomatología y los procesos agudos de rechazo. Así, solo se confirmó rechazo histológico, en 21% de los pacientes en una fase postrasplante precoz ( $\leq 45$  días), y en 37% de los valorados posteriormente; en su investigación, solo la presencia de bradicardia, por encima de los 45 días postrasplante merecería considerar la existencia de rechazo. Las manifestaciones clínicas en presencia de rechazo, se recogen en la Tabla 6.

### TABLA 6 SINTOMATOLOGIA SUGERENTE DE RECHAZO

- Taquicardia Supraventricular
- Fibrilación Auricular
- Flutter Auricular
- Bradicardia
- Disnea



- Insuficiencia Cardíaca Congestiva.
- Fiebre
- Nausea
- Fatiga
- Dolor Torácico
- Hipotensión
- Síncope
- Parada Cardíaca

### **DIAGNOSTICO ELECTROCARDIOGRAFICO DEL RECHAZO**

En los primeros momentos el trasplante se estudió con los medios disponibles a finales de los años sesenta. Los estudios iniciales realizados en experimentos con animales por Lower y Shumway <sup>(62)</sup>, observaron la asociación entre la reducción de los voltajes del complejo QRS en el electrocardiograma, y la presencia de rechazo en el análisis histológico de los corazones trasplantados. Similares observaciones fueron referidas por Griep y su grupo, <sup>(63)</sup> sobre el ECG de los traplantados, de tal forma que una reducción de la suma de voltajes del complejo QRS  $\geq 20\%$ , era sugerente de rechazo cardíaco, y más recientemente por Haberl, mediante análisis de frecuencia del electrocardiograma. <sup>(64)</sup> Sin embargo, también se pudo constatar, no solo la falta de sensibilidad, sino también la inespecificidad de dichos hallazgos, ya que la amplitud del complejo QRS se puede ver mermada en presencia congestión pulmonar, infiltrados pulmonares por neumonías, derrame pleural, edema e infiltración miocárdico, y por supuesto la presencia de derrame pericárdico. Por otro lado, la introducción de la ciclosporina A, a comienzo de la década de los 80, contribuyó de forma importante a limitar el rendimiento diagnóstico del ECG, ya que dicho fármaco atenúa de forma ostensible las manifestaciones de edema miocárdico, y por lo tanto, las manifestaciones en el ECG, y la sensibilidad de dicho método de amplitud de voltaje se redujo por debajo del 50%, para la detección de rechazo moderado.

En el comienzo del desarrollo de los métodos de electrocardiografía con promediación de señales, se pudo observar una mejoría de la sensibilidad <sup>(65)</sup> Sin

embargo, al igual que ocurre con el trazado convencional de ECG, su sensibilidad no permite detectar de una forma fiable la presencia de rechazo. Teniendo en cuenta que es precisamente el edema miocárdico el responsable de la reducción de voltaje en el ECG, se planteó el registro de electrogramas con electrodos intramiocárdicos, colocados durante la cirugía, y cuya señal sería recogida a través de sistema de telemetría. (66-67) Sin embargo, el entusiasmo inicial sobre las posibilidades del método se redujo, por la observación de la presencia de cambios cíclicos, a lo largo del día, de la señal del electrograma intramiocárdico. (68) Además, cuando se utiliza un único electrodo existe la posibilidad de no captar una zona de rechazo, cuando el proceso se distribuye de forma "parcheada". La utilidad del método a largo plazo, no ha sido comprobada.

## **VALORACION ECOCARDIOGRAFICA EN EL PACIENTE TRASPLANTADO**

En el corazón trasplantado el uso de la técnica de ecocardiografía en modo M, permite obtener el espesor parietal del ventrículo izquierdo, la contractilidad global (fracción de acortamiento) y la masa, así como determinar los diámetros diastólico y sistólico, y mediante el método sencillo de Teichzholl,(69) (o otros métodos, más complejos, como el de área -longitud, o el método de Simpson) se puede obtener la fracción de eyección. No obstante, es preciso señalar, que en estos pacientes es muy frecuente la existencia de asinergia del septo interventricular, cuya explicación no está aclarada.

La valoración ecocardiográfica mediante técnica modo M, permitió detectar la presencia de aumento del espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en presencia de rechazo agudo. (70-73)

En el estadio postoperatorio inmediato, se observa un incremento de la masa y del espesor diastólico de la pared ventricular de forma independiente del rechazo cardíaco, y se ha postulado que se debería al edema secundario a la isquemia y manipulación del injerto (74). Sin embargo, la incorporación de la Ciclosporina A, como agente inmunosupresor, a principio de la década de los ochenta, ha supuesto una atenuación de dicha respuesta en el incremento de la masa miocárdica, al reducir la aparición del edema miocárdico, lo que supuso la disminución de la sensibilidad y

especificidad de dicho método. Además, se ha observado en estudios con animales de experimentación como se produce un incremento en la masa miocárdica en los primeros estadíos después del trasplante, en ausencia de rechazo. Esto se ha relacionado con el efecto de la propia Ciclosporina. (75)

El análisis seriado de la función ventricular, ha sido objeto de investigación. Así, Antunes y col., realizan un estudio en tres fases de la evolución del trasplante: una primera en la fase inmediata postrasplante cardíaco (primeros días), otra etapa intermedia ( $\pm 1$  mes), y una etapa tardía ( $15 \pm 8$  meses). Se pudo observar un incremento progresivo en la masa ventricular izquierda, el volumen telediastólico izquierdo y la fracción de eyección ventricular izquierda, a lo largo de las primeras semanas. Los valores de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo regresaron a los valores normales del estudio inicial, pero esto no se observó en el caso de la masa miocárdica, lo cual podría deberse al efecto de la hipertensión provocada por el uso del agente ciclosporina A, e incluso una respuesta mediada por un incremento de la sensibilidad de los betareceptores. (76)

Otro estudio de carácter evolutivo, de Tischler y col., que realizan una valoración longitudinal sobre 4 años, valorando a los 30 días, a los 12 meses, y de forma tardía (media de 54 meses). Observan un aumento de las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica, debido a un aumento de las resistencias vasculares sistémicas. Asimismo, observan un incremento de los volúmenes telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo que aparecen durante el primer año de evolución, y ya no se modifican; sin embargo, no observan un incremento significativo en los valores de la masa ventricular, por lo que dado el incremento en la carga (presión), la respuesta que se produciría en el corazón trapiantado no sería hacia la hipertrofia, sino mas bien hacia la dilatación de la cámara, para mantener el valor del stress de pared. Las razones de este proceso no están suficientemente aclaradas, aunque se ha implicado a los episodios de rechazo, el tratamiento con Ciclosporina A, el efecto de la denervación del injerto, e incluso una reacción del endotelio coronario, que modificaría la perfusión miocárdica (77).

A pesar de los resultados prometedores obtenidos por Moriguchi y col. (78) mediante la valoración computarizada de la fracción de eyección mediante ecocardiografía bidimensional, con una reducción del 10% en la fracción de eyección o un incremento del 30% del volumen telesistólico, se podía detectar la

presencia de rechazo moderado en el 76% de los casos, con una especificidad del 96%, no se ha podido establecer posteriormente una clara relación entre las variaciones de los volúmenes y la función ventricular, con la presencia de rechazo cardiaco. Esto podría ser debido a que la función sistólica puede estar preservada, incluso en presencia de rechazo de grado avanzado, y por otro lado la reducción de la fracción de eyección no resulta específica, ya que dado el carácter de inmunodeficiencia que presentan estos pacientes, pueden padecer procesos de miocarditis e incluso infartos de miocardio poco sintomáticos, que se confunden con episodios de rechazo agudo. Además, cuando el paciente se queja de sintomatología congestiva, la valoración ecocardiográfica, no hace sino confirmar la sospecha de disfunción sistólica severa, lo cual conlleva altas cifras de morbilidad y mortalidad. No obstante, y esto es importante señalarlo, la valoración seriada de la fracción de eyección mediante ecocardiografía resulta de gran utilidad, al permitir ajustar la terapia de acuerdo al grado de deterioro funcional durante el episodio de rechazo, así como durante la fase de remisión del proceso. Esto puede ser especialmente importante en aquel subgrupo de pacientes con infección sobreañadida, en los que puede ser recomendable reducir o postponer el tratamiento inmunosupresor mientras la función contráctil se encuentra preservada.

### **VALORACION ANATOMICA DEL CORAZON TRASPLANTADO**

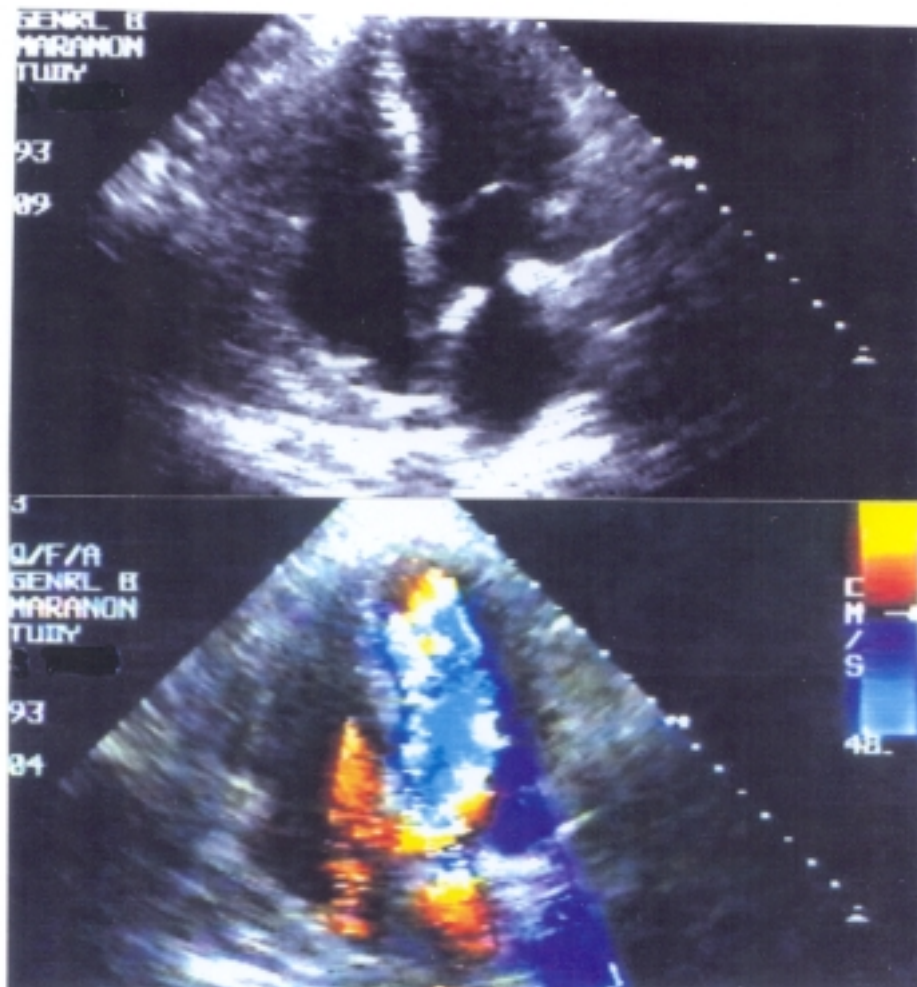
Es importante conocer las características anatómicas del corazón trasplantado, derivadas de la propia técnica quirúrgica. Es llamativo el volumen auricular, con respecto al de los ventrículos <sup>(79)</sup> determinado por las líneas de sutura en las paredes de ambas aurículas, en sus porciones receptora y donante. Figura 3.

En algunos casos sin embargo, el cirujano consigue dejar una anatomía prácticamente superponible a la de un corazón normal, pero en otros la desproporción entre ambas zonas es tan marcada que las líneas de sutura determinan una morfología auricular que recuerda a un "reloj de arena", o también conocido como "imagen de hombre de nieve", <sup>(80)</sup> (ver figura 4) que en algunos casos llega a producir una protrusión tan marcada, que determina la existencia de un pequeño nicho, mejor visualizado con ecocardiografía transesofágica, entre la sutura auricular y el plano valvular mitral, en su porción lateral; esto provoca cambios en las características del flujo mitral, debido a que se produce una pequeña zona de aceleración intracardiaca.



**FIGURA 3** La imagen corresponde a la proyección de un plano apical de 4 cámaras de un paciente trasplantado. Las dimensiones de ambas aurículas aparecen muy aumentadas en proporción a los ventrículos, que presentan un volumen normal. La zona de la sutura de ambas porciones receptora y donante de la aurícula izquierda se observa como un engrosamiento marcado (muy ecogénico) de las paredes de dicha cámara, y produce un ligero relieve hacia el interior (flechas), tanto en la zona del septo interauricular, como en la pared lateral

Otro aspecto importante deriva del comportamiento de ambas porciones auriculares, que determina su contracción asíncrona <sup>(80)</sup> aunque como observó previamente Valantine y col. la porción receptora se contrae y tiene cierta influencia (ocasional), sobre el proceso de llenado ventricular izquierdo <sup>(81)</sup> no obstante la porción donante de la aurícula izquierda es mecánicamente la más activa y eficaz. Como se recoge en la experiencia del grupo de García-Fernández <sup>(82)</sup> dicha sutura también se puede observar, pero es menos prominente en la aurícula derecha.



**FIGURA 4** Imagen ecocardiográfica de Eco 2D, en plano de 4 cámaras apical de un paciente trasplantado. En el panel superior se observa la imagen de la sutura auricular que hace una protrusión importante hacia el interior de la cavidad. En la imagen inferior se observa, esta vez con Doppler en color, el efecto producido por dicho estrechamiento, apareciendo turbulencia en el flujo (imagen en mosaico de colores).

El volumen ventricular del corazón trasplantado, presenta unos valores medios más reducidos que el de los corazones normales <sup>(79)</sup> pero dicho hallazgo está poco conocido, y explicado.

#### **FUNCION VALVULAR DEL CORAZON TRASPLANTADO**

El estudio del flujo valvular de los pacientes trasplantados mediante Doppler ha mostrado resultados diversos y es motivo de controversia. Así, Stevenson detecta mediante eco transtorácico y Doppler de onda pulsada un porcentaje importante de

casos con insuficiencia mitral (14 / 16 pacientes), la mitad de los cuales presentaba regurgitación de grado moderado (79) que no se corresponde con la propia experiencia (82) en la cual se valoraron un total de 44 pacientes consecutivos, mediante ecocardiografía transesofágica, detectándose regurgitación mitral en un 25% de los casos, sin que resultara significativa en ningún caso; asimismo la incidencia de regurgitación aórtica resultaría muy escasa y de grado no significativo. En las dos localizaciones mitral y aórtica, no se detectaron anomalías asociadas en los casos de regurgitación.

En una serie de 8 pacientes trasplantados estudiados de forma seriada mediante Doppler de onda pulsada, Cladellas y col. detectan insuficiencia polivalvular en los primeros estadios postrasplante, remitiendo en la mayoría de los casos al cabo de los 12 meses de evolución. En el análisis de determinantes, no se pudo encontrar relación con la presencia de rechazo en la biopsia, ni con cambios en la función ventricular (83) En la misma línea Lewen y col, mediante Doppler de onda pulsada detectan regurgitación tricúspide en un porcentaje importante de trasplantados (18/20), siendo de grado moderado o severo en el 75% de los casos.(84) En 13 casos aparecía información adicional de signos de sobrecarga de volumen del ventrículo derecho; además, solo se encontró relación con la existencia de hipertensión pulmonar significativa previa (55 mmHg).

Recientemente Mügge y col., estudiaron 40 pacientes, mediante Doppler codificado en color, sin signos de rechazo en la biopsia realizada en el mismo día, utilizaron como referencia la fracción regurgitante tricúspide, calculada de forma invasiva, encontrando un 35% de casos con regurgitación tricúspide severa, y un 30% adicional de casos de grado ligero-moderado; más llamativo aún resulta, la ausencia de relación con los valores de presión pulmonar determinados simultáneamente. (85)

Se ha planteado la posibilidad que la biopsia endomiocárdica estuviera implicada en la etiología de algún caso de regurgitación tricúspide. Braverman y col. observó rotura de cuerdas del aparato valvular tricúspide en 5 de 81 pacientes trasplantados, afectando siempre al velo posterior. Incluso como comenta Hauptman y col. en una revisión sobre la aplicación de la ecocardiografía en el trasplante, (86) en datos revisados de su experiencia, 9 de 24 pacientes mostraron insuficiencia tricúspide (la mayoría de aparición tardía), con insuficiencia tricúspide

determinada por Doppler codificado en color. Sin embargo, y esto si parece unánime, la insuficiencia tricúspide no aparece clínicamente importante en la mayoría de los casos.

## **VALORACION DOPPLER DE LA FUNCION DIASTOLICA**

### **Patrones de Llenado Mitral en el Fallo Diastólico**

Las investigaciones realizadas por Appleton <sup>(87)</sup> han mostrado, como a través de la utilización de unos índices Doppler sencillos del flujo de llenado transmitral (velocidad E; tiempo de deceleración de E, velocidad A; E/A; tiempo de relajación isovolumétrica), es posible establecer dos patrones básicos de alteración de la función diastólica, que han sido confirmados en trabajos posteriores <sup>(88-89)</sup> Uno de los patrones, mencionado previamente es el que se relaciona con el retraso de la relajación ventricular, característica de la alteración diastólica precoz, y se traduce en una velocidad máxima de E reducida, acompañada de un incremento de la velocidad de A, tiempos de deceleración de E, y de relajación isovolumétrica prolongados, y lo que más rápido se capta en el análisis del trazado espectral, una reducción del cociente E/A (<1).

El otro modelo característico, se conoce como patrón restrictivo, y representa un estadio más avanzado de alteración del llenado ventricular, si bien como se ha comprobado posteriormente, dichos patrones pueden intercambiarse en una forma secuencial, en un mismo paciente, no solo por modificación de la función diastólica, sino también, y esto es importante, por cambios en las condiciones hemodinámicas (variaciones en la carga). El patrón restrictivo se caracteriza por una velocidad pico E aumentada, con un tiempo de deceleración muy acortado (< 130 milisegundos), una onda A reducida, la relación E/A muy alta (> >1,5), y en el mismo sentido, una reducción del tiempo de relajación isovolumétrica, que traduce una apertura precoz de la válvula mitral producida por un aumento de la presión auricular izquierda..<sup>(90-93)</sup> El patrón restrictivo constituye un estadio más avanzado, y se relaciona con trastornos en la compliance, por afectación miocárdica, cuyo ejemplo más representativo sería la miocardiopatía restrictiva, en los procesos infiltrativos, y por supuesto en cualquier cardiopatía que alcance estadios avanzados.



Independientemente de su valor diagnóstico, se ha podido establecer su carácter pronóstico. Así Pinamonti,<sup>(94)</sup> analizando el patrón de llenado en pacientes con miocardiopatía dilatada, encuentra que el 45% presenta un patrón restrictivo, con un tiempo de deceleración inferior a 115 ms; en el seguimiento clínico, la mayoría de los pacientes fallecidos, o sometidos a trasplante cardiaco, presentaban imagen de restricción al inicio del estudio. En el mismo sentido, recientemente, se ha podido comprobar el valor pronóstico de dicho patrón de llenado en pacientes con enfermedad coronaria, evaluados en la fase postinfarto; en el análisis de subgrupos, los pacientes con una relación E/A  $\gg 2$ , presentaban mayor mortalidad en un seguimiento a 12 meses, y además dicho parámetro resultaba predictor de mortalidad independiente.<sup>(95)</sup> Asimismo, Klein, obtiene hallazgos similares en el caso de la miocardiopatía por amiloidosis.<sup>(96)</sup>

La evaluación de la función diastólica con Doppler puede presentar dificultad en detectar alteraciones, ya que estas pueden quedar encubiertas ante la apariencia normal del perfil de la curva de llenado transmitral. Esta situación ha sido descrita en varios artículos, y es lo que se denomina como patrón pseudonormal (87,90-93) Este, representa un estadio intermedio entre el patrón de retraso de la relajación y el patrón restrictivo, y por lo tanto su observación no puede interpretarse inequívocamente como una "mejoría" del proceso de llenado ventricular, si el paciente presentaba con anterioridad un patrón de retraso en la relajación, y puede sugerir afectación al menos incipiente de la compliance. En estos casos, resulta importante atender al valor generalmente prolongado del tiempo de deceleración de la onda E, y la magnitud y duración de la onda A reducidas, lo que se puede apreciar mejor mediante la medida de la fracción de llenado auricular. El tiempo de relajación isovolumétrica en general es de poca utilidad en la diferencia con un patrón normal. En estos casos, puede ser muy importante emplear la medida del flujo de la vena pulmonar, cuya información complementaria permite distinguir ambas situaciones.<sup>(97)</sup> Además, se han realizado otros esfuerzos para intentar demostrar trastorno del llenado, en presencia de patrón pseudonormal; recientemente Dumesnil (98) ha empleado la maniobra de Valsalva en pacientes hipertensos y coronarios con buenos resultados.

Es importante recordar que la interpretación de estos patrones, es en si misma evolutiva, y que no solo reflejan trastorno en la función diastólica, sino que es preciso valorar cuidadosamente la existencia de algunos factores (fundamentalmente

la carga ) <sup>(99)</sup> que pueden influir en los mismos. Así, la presencia de insuficiencia mitral, el tratamiento con ciertos fármacos (calcioantagonistas, digoxina, nitroglicerina, etc), la hipovolemia absoluta o relativa, la ventilación mecánica, o el desarrollo de isquemia aguda en un paciente previamente estable. Obviamente en algunos casos resulta sencillo interpretar la imagen obtenida, pero en otros, solo una valoración cuidadosa permitirá cuestionar el resultado del estudio.

## **ANALISIS DEL LLENADO MITRAL EN EL TRASPLANTE CARDIACO.**

El desarrollo de rechazo cardiaco, conlleva un proceso de infiltración linfocitaria del corazón, acompañado en estadios más avanzados de necrosis miocítica y determina una modificación de las propiedades diastólicas del miocardio, que afecta directamente al mecanismo del llenado ventricular provocando la aparición de alteraciones de tipo restrictivo, que son susceptibles de ser valoradas mediante ecocardiografía-Doppler. Dawkins y col. <sup>(100)</sup> utilizaron la técnica del modo M, combinada con fonocardiografía, para medir el valor del tiempo de la relajación isovolumétrica (TRIV), del ventrículo izquierdo, y observaron, que la reducción de sus valores por debajo de las cifras basales se asociaba a la presencia de rechazo en la muestra de biopsia (una reducción por debajo del 10%, mostró una sensibilidad del 87%, y una especificidad del 90%).

Los trabajos posteriores de Valantine y col en Stanford, aplicaron el estudio de una forma seriada, desde el séptimo día postrasplante, hasta las 15 semanas posteriores, sobre un total de 22 pacientes trasplantados en los que se realizaron un total de 120 biopsias; en el mismo día se realizó un estudio Doppler para medir el TRIV y el tiempo de hemipresión de la onda de llenado transmitral. En condiciones basales, ambos parámetros mostraron unos valores más prolongados que los de un grupo control de individuos normales; asimismo, la reducción de dichos parámetros mostraron una estrecha relación con la aparición de rechazo, con una distribución gradual en función del grado histológico de rechazo. <sup>(101)</sup> En trabajos posteriores del mismo grupo se pudo comprobar el alto valor predictivo de la técnica; así, para un valor de corte, con reducción de los valores de TRIV o tiempo de hemipresión por debajo del 15%, se encontró una sensibilidad del 82%, con una especificidad del 79%, con valores predictivos positivo y negativo de 79% y 81% respectivamente, <sup>(102)</sup> A resultados similares llegaron los trabajos de Desruennes y

col, realizados sobre una serie de 55 pacientes en los que se realizaron también múltiples estudios Doppler; al utilizar una reducción del 20% de los valores basales del tiempo de hemipresión como criterio de rechazo agudo la sensibilidad alcanzaba el 88% y la especificidad era del 87%, alcanzando un valor predictivo positivo del 85%. (103)

Hay que tener presente que en los pacientes trasplantados puede existir disfunción diastólica por varias causas además del rechazo agudo, así: rechazo crónico, hipertensión arterial e hipertrofia cardíaca, enfermedad coronaria, cuya incidencia al principio es limitada, pero llega a producir alteraciones significativas hasta en un 40% de los casos cuando han transcurrido 5 años desde la cirugía. El grupo de Stanford ha descrito mediante la utilización de estudios hemodinámicos del lado izquierdo del corazón, en pacientes trasplantados con un intervalo superior a un año, la aparición de una situación restrictiva-constrictiva (con criterios obtenidos en el cateterismo) que aparecería según su serie hasta en un 15% de los casos, después de los primeros doce meses postrasplante. (104-105) Con análisis Doppler, estos casos se caracterizaban por presentar las características que han sido descritas inicialmente por Appleton como "patrón restrictivo" del llenado ventricular izquierdo (87) que posteriormente ha sido corroborado por otros investigadores. (106)

Otro aspecto importante es el reflejado en el estudio de St Goar y col (107) realizado sobre una serie de pacientes sin rechazo en la muestra de biopsia, analizados el mismo día mediante Doppler, de forma seriada durante las primeras 6 semanas, mostraron unos valores de TRIV acortados, que se normalizaron transcurridas las primeras 4 semanas; lo mismo se pudo observar en los valores más elevados de la velocidad pico transmitral y en los valores más acortados de tiempo de hemipresión. Este aspecto es importante tenerlo en cuenta para ser muy cauteloso con las cifras encontradas en las primeras semanas; sin embargo, en esta primera etapa se concentra un porcentaje importante de los episodios de rechazo agudo.

Es conveniente recordar que las dificultades que se presentan habitualmente, en el estudio del llenado transmitral, se ven aumentadas en el caso de los pacientes trasplantados. Desde las primeras investigaciones realizadas, en esta patología, se pudo detectar la influencia de la dinámica auricular, (108) que determina la aparición de interferencia, sobre la curva de velocidad de flujo de llenado transmitral por la

función asincrónica de ambas porciones, receptora y donante, que componen dichas cavidades. Valantine y col. utilizaron registros de alta resolución del trazado del electrocardiograma, para determinar la repercusión sobre la señal Doppler del llenado transmitral, derivado de la influencia de la onda P de la aurícula receptora, cuando dicha actividad auricular coincidía con la fase de telesístole, con lo cual dichos latidos no serían incorporados al análisis del valor del tiempo de hemipresión.

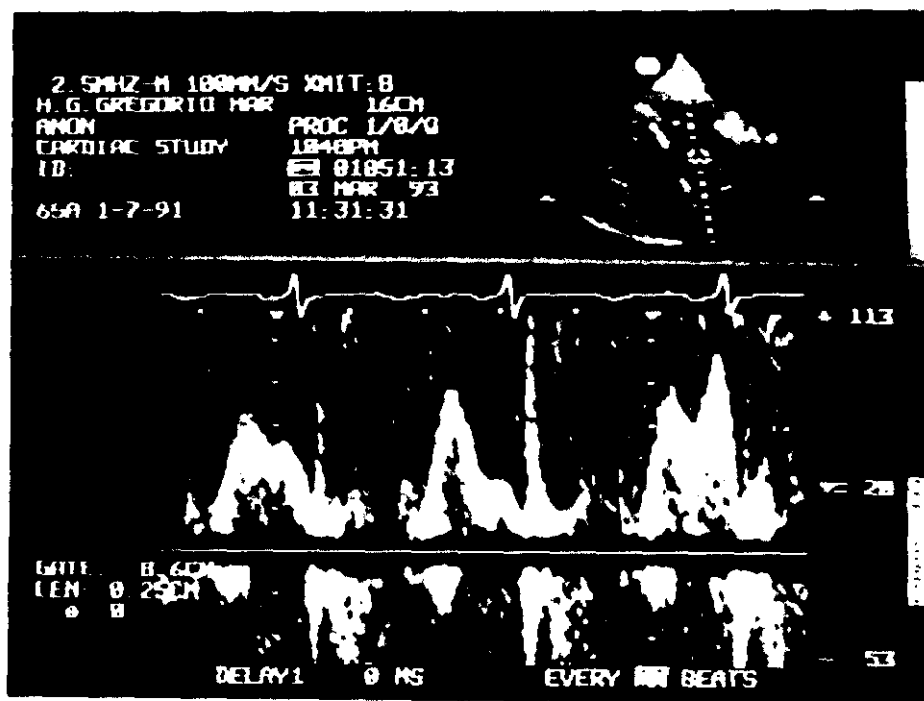
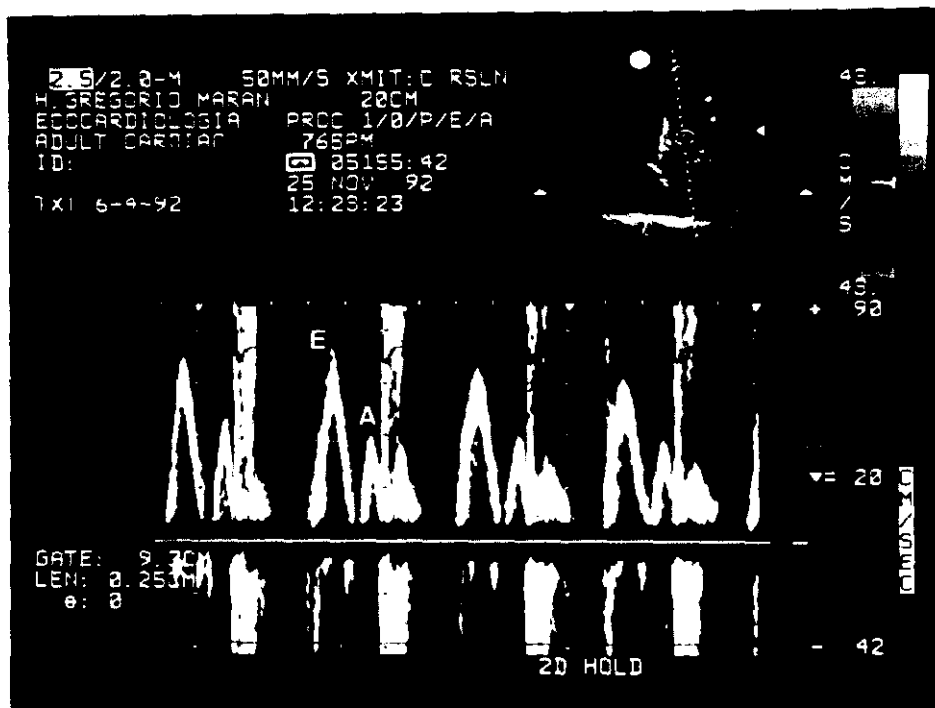
Este condicionante, que parecería fácil de determinar, mediante la simple inspección, sin embargo, en la práctica resulta bastante complejo, ya que el registro que aparece sobre la pantalla del equipo, así como el obtenido sobre el papel, resultan casi siempre subóptimos. Además en la propia experiencia, los registros de ECG de 12 derivaciones mediante equipos de electrocardiografía con muy buena resolución de señal, no permiten determinar de forma fehaciente, donde aparece la actividad de la onda auricular receptora (cuando dicha onda está presente), por lo que la selección de los latidos para el cálculo del valor promedio del tiempo de hemipresión no puede hacerse más que con la simple inspección de su morfología. No obstante, en algunos caso extremos, existe una variabilidad interlatido muy manifiesta, que hace practicamente imposible reconocer alguno de los latidos como representativo, y en otros, el trazado muestra un gran regularidad que permite obviar dicho problema.

La denervación cardiaca que presentan estos pacientes, determina que su frecuencia basal sea superior a la de los individuos normales, y esto en algunos casos produce un solapamiento de la onda E y de la onda A de la contracción auricular, lo que distorsiona la morfología de la pendiente de deceleración de la onda E. Como se ha comentado previamente, la anatomía especial de las aurículas del corazón trasplantado, con un gran volumen y con una dinámica asincrónica de sus dos porciones integrantes (receptora y donante), se vería reflejada en la escasa magnitud de la onda A de la imagen espectral, y la dificultad correspondiente en realizar medidas sobre la misma (ver Figura 5, pag 31).

Para superar las diferencias existentes en los cálculos de los parámetros mencionados sobre el llenado ventricular izquierdo, determinadas por la variabilidad intra e interobservador, estimada segun las series entre un 10 y un 15%, (que supera a la que se registra en individuos normales), se ha establecido como valor de

sospecha de rechazo agudo la reducción por encima de un 20 % en los valores del tiempo de hemipresión y del intervalo del TRIV para Desruennes y col, y mayor de 15% para el grupo de Stanford (109)

La posibilidad de monitorizar la repuesta al tratamiento inmunosupresor, tras el diagnóstico de rechazo agudo constituye un aspecto controvertido. Las investigaciones iniciales de Desruennes y col (103) mostraron una evolución paralela de la biopsia endomiocárdica y la normalización de los índices Doppler.



**FIGURA 5** En la imagen superior se observa la imagen de Doppler pulsado analizando el flujo de llenado transmitral de un trasplantado. Se distinguen las dos ondas inicial (E) y auricular (A), con escasa variabilidad interlatido (velocidad de barrido 50cm/S). En la imagen inferior el trazado Doppler del flujo mitral de otro paciente con latidos totalmente diferentes entre si, muy difícil de analizar (velocidad de barrido 100 cm/s)

Posteriormente, el grupo de Stanford <sup>(110)</sup>, pudo comprobar que más del 50% de los casos con signos de rechazo en la biopsia continuaban presentando trastornos de la función diastólica a pesar de la mejoría histológica. Los investigadores concluyen que un grupo de pacientes presentaría "cierto retraso" en la recuperación del trastorno funcional del llenado ventricular, en ausencia de nuevos episodios de rechazo. No está suficiente aclarado si estos pacientes constituyen un subgrupo de mayor riesgo, o si su evolución a largo plazo se traduciría en el desarrollo de un síndrome restrictivo,

En los resultados recogidos del estudio prospectivo Doppler realizado en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, al comienzo del programa de trasplante (1988), se valoraron un total de 34 pacientes trasplantados, en los que se realizaron un total de 140 estudios eco-Doppler, en relación con el análisis histológico realizado en la misma jornada. Se analizaron los valores promediados de los parámetros del tiempo de hemipresión, del TRIV, y la velocidad pico de la onda E. La comparación de los grupos de rechazo agudo moderado o severo, frente a los que mostraron un grado de rechazo leve o una biopsia normal, solo mostró diferencias significativas para los valores medios del tiempo de hemipresión.

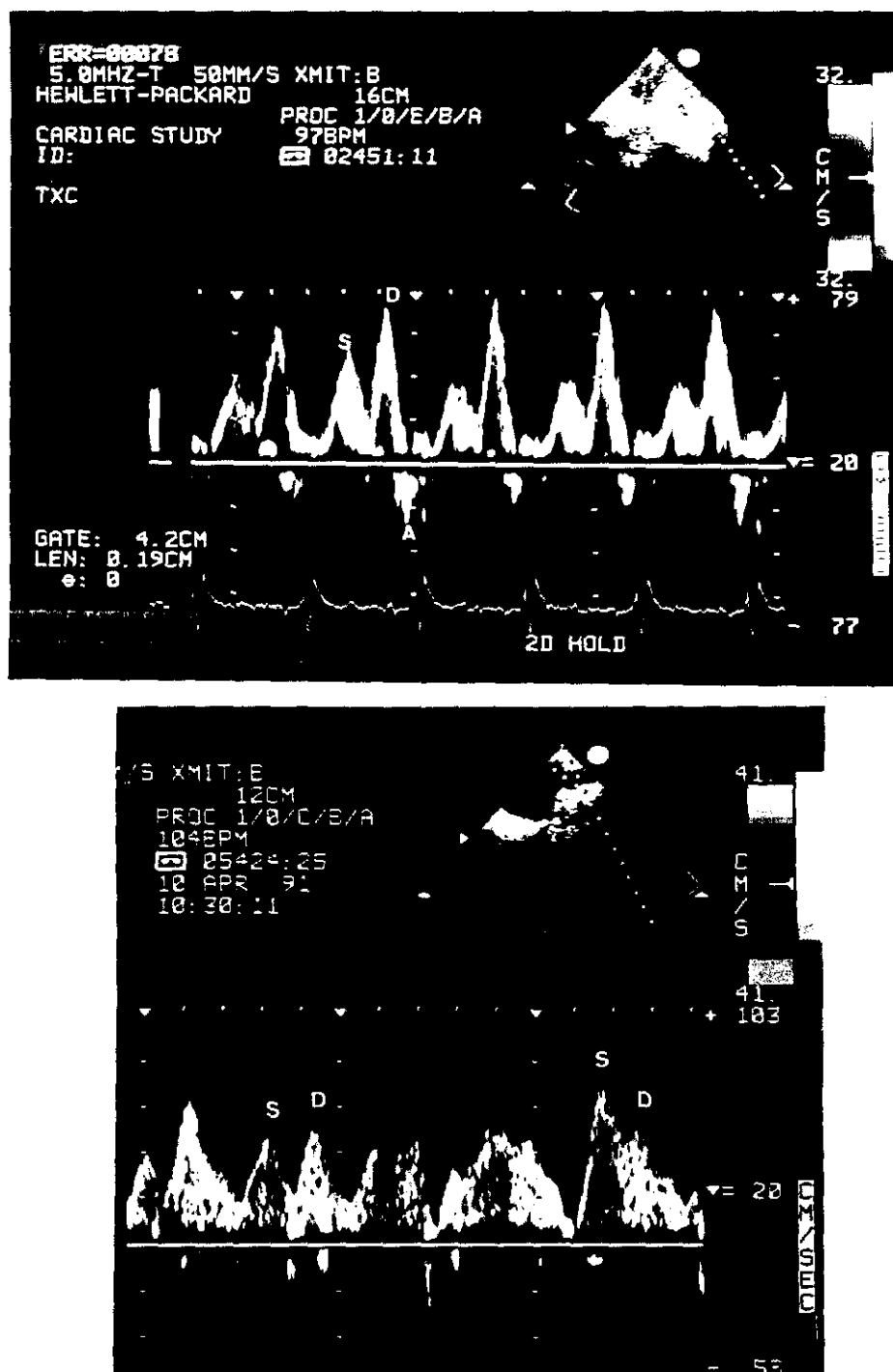
El análisis de los resultados, permitió establecer un valor de corte para el THP  $\leq 40$  milisegundos, como sospecha de rechazo moderado o severo; la sensibilidad del método solo alcanzó el 59%, con una especificidad del 80%, con un valor predictivo positivo del 38% y un valor predictivo negativo del 91%. <sup>(111)</sup>

La experiencia recogida en la literatura más reciente, sobre la aplicación clínica de los índices Doppler de llenado transmitral, y medida del TRIV, sin embargo reflejan la controversia que ha suscitado la valoración de la función diastólica ventricular izquierda, para la predicción de rechazo cardiaco. <sup>(112-113)</sup>

## **ANALISIS DEL FLUJO DE LAS VENAS PULMONARES**

El análisis Doppler del flujo de las venas pulmonares ha despertado interés en los años recientes, por la posibilidad de complementar la información obtenida sobre la función diastólica mediante el análisis del flujo de llenado transmitral. <sup>(114-115)</sup> La información del flujo de venas pulmonares es limitada. Lambertz y col., analizaron un grupo de 12 pacientes trasplantados consecutivos mediante

ecocardiografía transesofágica, y observaron que existía una gran variabilidad interlatido, y que ello se debía al efecto de la contracción de la aurícula receptora, que impedía realizar una valoración adecuada. (116)



**FIGURA 6** En la imagen superior, se observa el trazado Doppler pulsado, del flujo regular, de la vena pulmonar superior, obtenido con eco transesofágico. La onda sistólica (S), es menor que la diastólica, y se observa la onda de contracción auricular retrógrada (A). En el panel inferior el flujo de otro paciente trasplantado, en este caso con gran variabilidad interlatido. las ondas S y D cambian constantemente.



Spes y col analizaron la morfología del FVP en un grupo de 22 pacientes, observando que, a diferencia de lo que ocurre en los individuos normales, existe un predominio del flujo durante la fase de diástole, expresado por unos valores superiores de velocidad pico, e integral velocidad tiempo de la curva diastólica. (117)

La experiencia propia,<sup>(118)</sup>recogida sobre un total de 42 pacientes consecutivos sin rechazo en la biopsia cardiaca, y que no presentaban regurgitación mitral mayor que ligera, estudiados de forma prospectiva, y valorados mediante eco transesofágico, mostró unos resultados similares. Así, el 50% de los casos presentaba una relación de velocidades sistólica / diastólica  $< 1$ . Sin embargo, la variabilidad fue muy marcada en 11 casos (26%), donde resultaba difícil distinguir una clara morfología bifásica en la imagen espectral correspondiente, determinando la aparición de un flujo de aspecto "caótico"

Otro aspecto importante es que no se observó inversión de las onda sistólica de flujo anterógrado en ningún caso. Asimismo, la relación de los parámetros del FVP, con los obtenidos a nivel del flujo de llenado mitral en el mismo estudio, resultó bastante escasa. (116-118)

## **ANALISIS DEL LLENADO VENTRICULAR DERECHO**

El llenado ventricular derecho se puede analizar, de forma análoga al lado izquierdo, mediante la valoración Doppler del llenado transtricúspide. La curva de velocidad también muestra un perfil muy similar, si bien su registro espectral resulta más difícil, con índices idénticos a los de la válvula mitral. (119-120) aunque con valores de velocidad más reducidos. Es importante realizar su análisis, con el trazado de un neumograma, ya que la influencia del ciclo respiratorio puede ser importante. Su utilidad es menor, que el análisis del llenado izquierdo. A pesar de que se ha investigado en patologías diversas (121-123) donde presenta una mayor aplicación es en el diagnóstico no invasivo de la miocardiopatía restrictiva,<sup>(124)</sup> y en el diagnóstico diferencial de ésta, frente a la constricción pericárdica donde se puede emplear en comparación con el análisis del flujo transmitral.<sup>(125)</sup> De forma característica, los pacientes con pericarditis constrictiva presentan variaciones importantes con el ciclo respiratorio. Así, con la inspiración, las velocidades de llenado transmitral se reducen de forma significativa ( $> 20\%$ ), con aumento del tiempo de relajación isovolumétrica, mientras que se produce un aumento

importante de las velocidades de llenado transtricúspide ( E y A). En cambio, los pacientes con miocardiopatía restrictiva, y los individuos normales muestran variaciones respiratorias inferiores al 5% en el lado izquierdo, y no superiores al 15% en el lado derecho. En la miocardiopatía restrictiva, se observan las características típicas de un patrón de llenado restrictivo en ambos lados, mitral y tricúspide, y el tiempo de deceleración de la curva de llenado transtricúspide, se reduce durante la inspiración.

El análisis del llenado ventricular derecho repercute en la morfología de las curvas de velocidad del flujo de retorno venoso a nivel de la vena cava superior, Su morfología bicúspide de flujo anterógrado, con predominio de la onda sistólica, en condiciones normales, y con una onda telediastólica auricular retrógrada (126) recuerda bastante el perfil del flujo de las venas pulmonares; no obstante, sus variaciones respiratorias son mucho más acusadas. En el mismo sentido que el llenado tricúspide, la miocardiopatía restrictiva provoca una reducción de la onda sistólica, con onda diastólica predominante, y onda auricular retrógrada de gran amplitud, que, a diferencia de lo que ocurre en la constricción pericárdica, no registra variaciones importantes a lo largo del ciclo respiratorio.

### **Analisis Doppler del Flujo de Vena Cava**

La curva de velocidad del flujo de retorno a través de las venas cavas superior e inferior recuerda bastante la morfología de la curva de presión vista habitualmente a nivel de la aurícula derecha y al pulso de la vena yugular interna, como se ha demostrado mediante diversos métodos. Así, con la medida del flujo intraoperatoria mediante sistema de manguito electromagnético (127) y mediante catéteres con dispositivos electromagnéticos, (128-129) o mediante transductores ultrasónicos (130) y por supuesto mediante los registros de presión en la sala de cateterismo.

La curva de velocidad del flujo de la vena cava superior, mediante ultrasonidos Doppler, se puede visualizar desde la posición supraesternal o la posición supraclavicular derecha, sin control de imagen, por medio de la orientación del haz de ultrasonidos ligeramente lateral a la aorta ascendente. (131) También puede ser obtenida sin imagen desde una posición subcostal, debido a que la señal aparece bastante cerca de la aorta ascendente, pero a diferencia de las otras dos posiciones,

la señal aparecerá por encima de la línea base de la imagen espectral, ya que en este caso el flujo se acerca hacia el transductor de ultrasonidos.

*Sin embargo, mediante control de imagen, con Doppler de onda pulsada, cuando se tiene experiencia, se puede obtener la imagen espectral con bastante rapidez. Desde la posición supraclavicular se puede obtener una buena calidad de imagen colocando el cursor del volumen muestra a unos 5-7 centímetros de profundidad. Aunque en condiciones normales resulta fácil vislumbrar el trayecto de la vena cava superior, resulta de gran ayuda la aplicación de Doppler en color, que muestra la presencia de un flujo codificado en color azul (se aleja del transductor). Figura 7.*

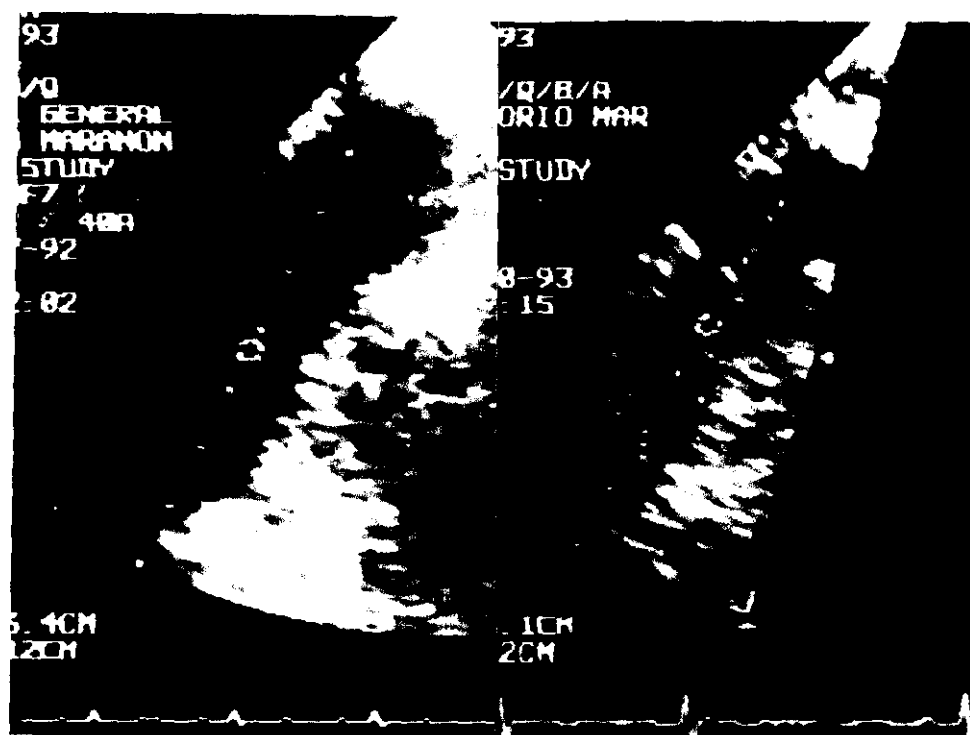
El flujo de la vena cava superior, valorado mediante Doppler de onda pulsada, ha sido comparado con la dinámica del llenado auriculo-ventricular derecho. <sup>(132)</sup>

El flujo continuo de la vena cava superior, se caracteriza por presentar una *morfología trifásica, que en los individuos normales adultos, consta de un componente sistólico predominante, que es debido a la caída de presión en la aurícula derecha, y al desplazamiento del anillo tricúspide durante la contracción ventricular, y un doble componente diastólico, con una onda de flujo anterógrado, que aparece, en la primera mitad de la diástole, determinada por la apertura de la válvula tricúspide, relacionándose con la fase de llenado rápido del ventrículo derecho, y una onda diastólica retrógrada debida a la contracción auricular derecha.* <sup>(126)</sup> (Ver figuras 8 y 9, pag 38)

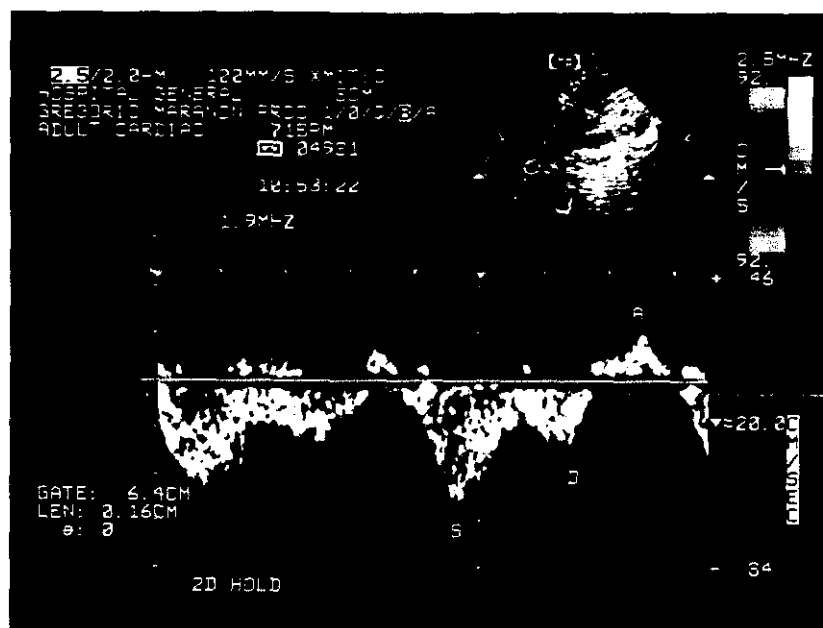
El trazado resulta muy similar al que se recoge, procedente de la vena cava inferior, a nivel de las venas suprahepáticas, desde un abordaje subcostal, sin embargo, y a diferencia de ésta, el flujo de la vena cava superior presenta una onda retrógrada auricular más reducida o incluso ausente. En algunos casos, se puede ver una discreta onda de flujo retrógrado meso-telesistólico, que se corresponde temporalmente con la onda V del yugulograma, y que recibe el nombre habitual de onda sistólica retrógrada. Los valores normales de velocidad pico e integral de cada una de las ondas, aparecen recogidos en la tablas 7 y 8.

Las variaciones de la presión intratorácica durante el ciclo respiratorio, se transmiten con facilidad al flujo de retorno en la vena cava superior, Así, durante la inspiración, en condiciones normales, se produce un aumento del flujo anterógrado

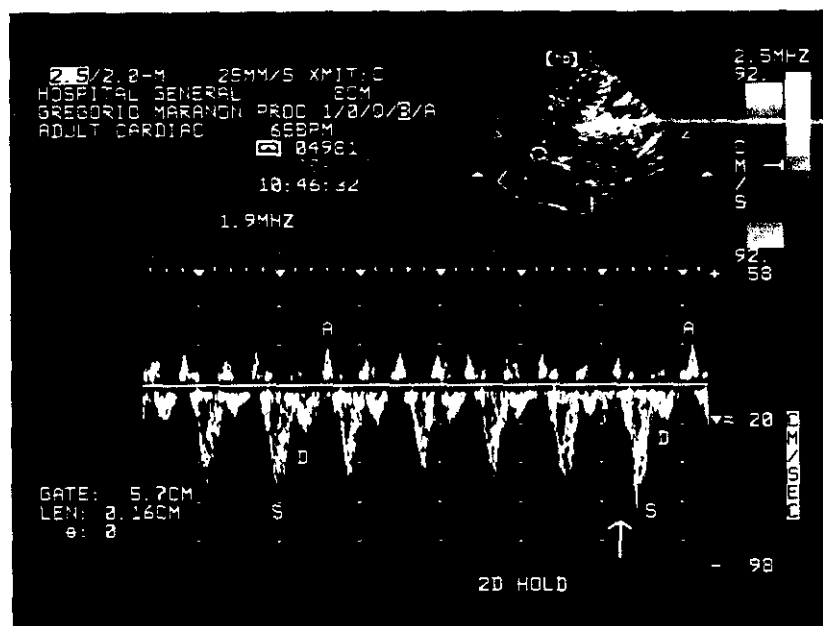
sistólico y diastólico, con reducción del componente retrógrado auricular; sin embargo, debido a que la inspiración produce un aumento del calibre de las venas, la velocidad pico del flujo puede permanecer igual o incluso disminuir, a pesar de que el flujo anterógrado, en cifras absolutas se haya incrementado. (133) No obstante, lo habitual es que se produzca un incremento de las velocidades de flujo anterógrado, y una reducción de la velocidad de flujo retrógrado. Un efecto contrario se produce durante la fase espiratoria.



**FIGURA 7** La imagen presenta el método de obtención del trazado Doppler de la curva de velocidad del FVCS, con el transductor de ultrasonidos en la fosa supraclavicular derecha. A la izquierda, se muestra el cursor, que señala la posición del volumen muestra colocado, en el centro de la luz de la vena cava superior, que se aprecia con gran nitidez. En la imagen de la derecha se puede comprobar, mediante Doppler color la presencia del flujo de retorno venoso (codificado en color azul), que permite obtener la señal espectral con más facilidad, y también alinear el haz de ultrasonidos con la dirección correcta del flujo sanguíneo, para obtener las velocidades de forma precisa



**FIGURA 8** Imagen espectral obtenida con Doppler pulsado de la curva de velocidad del FVCS, en apnea de un individuo normal en ritmo sinusal. Se visualizan las dos ondas de flujo anterógrado sistólica (S) y diastólica (D). La relación de ambas, muestra el predominio habitual de la onda sistólica.



**FIGURA 9** La imagen muestra el mismo caso de la figura 8. Se puede apreciar el incremento inspiratorio de los valores de velocidad e integral, de ambas, ondas diastólica y sistólica. El cambio es continuo a lo largo del ciclo respiratorio (velocidad de barrido de imagen 25 cm/s)

## MODIFICACIONES FISIOPATOLÓGICAS DEL FVCS

La aparición de fibrilación auricular elimina el componente de flujo retrógrado auricular en la curva de velocidad de flujo de la VCS y generalmente se reduce el flujo sistólico y esto, se debe en parte a la alteración de la relajación de la aurícula derecha, producida por la arritmia en sí. No obstante, debido a que persiste el otro factor determinante de la onda sistólica, el movimiento sistólico del anillo auriculo-ventricular, (134-135) la onda sistólica está presente aunque con un tamaño reducido.

La insuficiencia tricúspide severa produce la afluencia de una gran volumen de regurgitación dentro de la aurícula derecha, y con frecuencia alcanza la vena cava durante la sístole, por lo tanto, se produce un flujo sistólico retrógrado en los casos más severos, y con reducción o limitación del flujo en los casos más leves.(132) Dicha modificación se suele analizar de forma habitual en las venas suprahepáticas mediante Doppler de onda pulsada, por ser su abordaje bastante sencillo, em situación de congestión. (136-138) No obstante, el perfil de la curva de velocidad de flujo de la VCS, en esta circunstancia, también se va a ver influido por el tamaño, la distensibilidad y la función contráctil de la aurícula derecha, y la función del ventrículo derecho. Así, en pacientes con aurícula derecha de gran tamaño y/o buena distensibilidad, la aparición de flujo sistólico inverso será menos probable o pronunciada, que en otros pacientes con igual grado de regurgitación, volumen auricular derecho más reducido, o distensibilidad auricular limitada. En un grado de complejidad mayor, se pueden sumar los efectos de la existencia de regurgitación tricúspide y fibrilación auricular, en cuyo caso la magnitud y características de la onda sistólica, pueden aparecer más influenciadas que por la simple existencia de uno de los trastornos. (139) Como se ha mencionado previamente, los trastornos de la función ventricular derecha, modifican la morfología de la curva de flujo de la VCS. En situaciones de hipertrofia ventricular derecha, o en la sobrecarga de las cardiopatías que afectan el lado derecho del corazón, producen un déficit de relajación, y de forma análoga a lo que se observa en el lado izquierdo a nivel del flujo de las venas pulmonares, se produce una reducción de la onda diastólica de flujo anterógrado, llegando a desaparecer en los casos más severos.(139)

En los casos con afectación más severa del llenado ventricular derecho, se altera la compliance, lo que determina un incremento de la velocidad pico de la onda diastólica, siendo precedida en la forma más incipiente por una disminución del

flujo sistólico y sobre todo por un aumento de la onda auricular retrógrada, siendo este último signo de aparición muy precoz. Si el trastorno es más acentuado, la curva de velocidad en la diástole, presenta una velocidad pico mayor, con una pendiente de deceleración brusca, y la onda sistólica aparece muy reducida o ausente. Como observó Appleton y col <sup>(92)</sup> en una serie de 14 pacientes con datos hemodinámicos de restricción, en la mayoría de los casos, (10/14) la imagen espectral de la vena cava superior mostraba, bien un flujo retrógrado sistólico, (meso-telesistólico) más pronunciado que en individuos normales, (y que se incrementa aun más con la inspiración), o bien se observa, con la inspiración, un incremento y/o aparición más precoz de la onda auricular retrógrada. Un aspecto importante, es que dichos incrementos inspiratorios de las ondas de flujo retrógrado, se detectaron incluso en aquellos casos con parámetros hemodinámicos menos alterados, y con escasa repercusión en otros índices Doppler de función diastólica. Como refiere Nishimura y col <sup>(139)</sup> el predominio diastólico del flujo en este tipo de patología está muy condicionado por la función global del ventrículo derecho pero también por el trastorno contráctil de la aurícula derecha.

Recientemente, Simmonds y col <sup>(140)</sup> han examinado el flujo de la vena cava superior en un grupo de 30 pacientes trasplantados. En la mayoría el flujo fue de predominio diastólico. En 15 pacientes la biopsia (tomada el mismo día del estudio Doppler) mostró datos histológicos de rechazo, y en 10 de éstos, la onda sistólica aparecía abolida, con algunos casos con onda sistólica retrógrada muy prominente. Esto sugiere, en la línea de los hallazgos comparativos Doppler-hemodinámica, establecidos por el artículo de Appleton y col <sup>(50)</sup> que también mediante el análisis del llenado ventricular derecho, las situaciones de rechazo agudo, determinarían la aparición de un síndrome restrictivo.

**TABLA 7 VALORES DE VELOCIDAD DEL FVCS (\*)**

		<b>APNEA</b>	<b>INSPIRACION</b>	<b>ESPIRACION</b>
<b>SISTOLE</b>	<b>Media</b>	45,7±8,4	53,2±9,7	2,5±8,7
	<b>Rango</b>	32 - 69	34 - 81	31 - 63
<b>DIASTOLE</b>	<b>Media</b>	27,2±8,3	33,7±8,6	24,1±9,4
	<b>Rango</b>	6 - 45	18 - 57	6 - 47
<b>ONDA A</b>	<b>Media</b>	14,9±5,8	8,8±5,6	14,8±5
	<b>Rango</b>	0 - 30	0 - 20	4 - 28
<b>ONDA Sr</b>	<b>Media</b>	0,6±1,8	0,2±0,7	2,0±3,6
	<b>Rango</b>	0 - 8	0 - 4	0 - 14

(\*) En un grupo de 40 individuos normales.

**TABLA 8 VALORES DE INTEGRAL DEL FVCS**

		<b>APNEA</b>	<b>INSPIRACION</b>	<b>ESPIRACION</b>
<b>SISTOLE</b>	<b>Media</b>	1,85±2,14	13,59±2,16	11,23±2,13
	<b>Rango</b>	7,65 - 18,3	9,2 - 19,4	7,7 - 17,26
<b>DISTOLE</b>	<b>Media</b>	5,76±2,9	6,81±2,54	4,3±2,7
	<b>Rango</b>	0,87 - 13,45	1,98 - 12,52	0,27 - 10,87
<b>ONDA A</b>	<b>Media</b>	1,03±0,67	0,62±0,54	1,26±0,66
	<b>Rango</b>	0,0 - 2,87	0,0 - 2,19	0,0 - 0,22
<b>ONDA Sr</b>	<b>Media</b>	0,02±0,09	0,02±0,06	0,22±0,41
	<b>Rango</b>	0,0 - 0,51	0,0 - 0,30	0,0 - 1,56



Un aspecto, interesante, que resalta el grupo de Simmonds y col., en el grupo de pacientes estudiado, es la ausencia de alteraciones significativas (debidas a la actividad de la aurícula receptora.) en la curva de velocidad de flujo de la vena cava superior.

## **HIPOTESIS DE TRABAJO PARA LA VALORACION DEL FLUJO DE VENA CAVA SUPERIOR EN LOS TRASPLANTADOS**

La reacción de rechazo agudo en el trasplante cardiaco determina una alteración de la función diastólica, como se deduce de los resultados de varios trabajos que han analizado la función diastólica con hemodinámica (142-144) y de los cambios que aparecen en la morfología de la curva de velocidad de flujo de llenado ventricular izquierdo. Como se ha referido previamente, varios trabajos de investigación, (la propia experiencia incluida), han obtenido un resultado subóptimo de la predicción de rechazo agudo del trasplante cardiaco, mediante la valoración del llenado ventricular izquierdo con análisis Doppler del flujo transmitral. Las alteraciones que produce la actividad de la aurícula receptora sobre el perfil de las ondas de llenado mitral, así como en el flujo de llenado desde las venas pulmonares (habitualmente irregular) limitan la aplicación del método.

Como quedó establecido en modelos experimentales con animales, la reacción de rechazo, puede presentar una distribución heterogénea, (53) pudiendo resultar más intensa, e incluso más precoz en el lado derecho del corazón. En este sentido, la experiencia preliminar de análisis del llenado derecho a través del estudio de la vena cava superior, en este grupo de pacientes, aunque escasa, ha despertado gran interés, en la valoración no invasiva del rechazo cardiaco, ya que a diferencia de lo que ocurre en el lado izquierdo, la influencia de la porción receptora auricular sería inexistente o muy leve. No obstante, como refiere Feigenbaum, en la última edición de su libro Echocardiography, la fiabilidad de dicho método todavía no está establecida, y apunta la necesidad de realizar nuevas investigaciones (141) Por lo tanto el objetivo principal del presente trabajo de investigación, es el análisis de la aplicabilidad de la valoración del flujo de vena cava superior mediante ultrasonidos Doppler, en la valoración no invasiva de la presencia de rechazo cardiaco.

## **OBJETIVOS**

## **OBJETIVOS DE ESTE TRABAJO**

- 1- Análisis del flujo de la vena cava superior en un grupo de pacientes trasplantados estudiados de forma consecutiva en el laboratorio de Ecocardiografía, para conocer sus características morfológicas basales.
- 2- Análisis de la aplicabilidad de la técnica de medida del flujo de retorno venoso en la vena cava superior, en el paciente trasplantado.
- 3- Determinar la utilidad real de dicho método, para la monitorización no invasiva del rechazo cardiaco.
- 4- Análisis global de estructura y función cardiaca del paciente trasplantado mediante ambas técnicas, ecocardiografía (modo-M y bidimensional) y ultrasonidos Doppler, al objeto de definir un grupo de parámetros que permita discriminar, con mayor precisión, la presencia de rechazo cardiaco agudo.

## **MATERIAL Y METODOS**

## MATERIAL Y METODOS

### PACIENTES:

Durante el intervalo desde el mes de Enero de 1993, hasta Noviembre de 1993, se evaluaron en el laboratorio de ecocardiografía un total de 89 pacientes trasplantados de forma consecutiva, incluidos dentro de la valoración periódica programada rutinaria, a que son sometidos estos pacientes por el equipo de trasplante del Hospital General Gregorio Marañón, al objeto de supervisar la estructura y función cardiacas. En 19 pacientes del total, no se dispuso de la correspondiente biopsia endomiocárdica, en el momento concreto de realizar el estudio ecocardiográfico.

### Criterios de Exclusión del Estudio:

- 1-Insuficiencia Tricúspide  $\geq$  moderada.
- 2-Derrame pericárdico moderado-severo.
- 3-Taquicardia ( $> 120$  lat/min) o ritmo de fibrilación auricular.
- 4-Imposibilidad de obtener un FVCS.

En total, se detectaron 9 pacientes con regurgitación tricúspide importante en todos los estudios. Pero tambien se detectó insuficiencia tricúspide hasta en 14 pacientes del grupo total de 70 pacientes incluidos, en al menos uno de sus estudios.

Se excluyeron 2 pacientes por derrame pericárdico severo persistente. Además en 7 de los 70 existía un derrame igual o mayor que moderado en alguno de sus estudios. En 5 de estos 7 pacientes, tambien concurría insuficiencia tricúspide importante en el momento del estudio..

La taquicardia no fue causa de exclusión de ningun , aunque, supuso la anulación de 4 estudios en otros tantos pacientes.

Aunque resulte sorprendente, no se pudo obtener la señal del FVCS, o ésta resultó de una calidad subóptima, tras minucioso rastreo desde los abordajes

supraesternal y supraclavicular en 8 pacientes. En uno de ellos se pudo confirmar trombosis parcial venosa,

Quince pacientes (25% del total) eran mujeres. El diagnóstico pretrasplante fue *cardiopatía isquémica en 33 pacientes (47%), miocardiopatía dilatada en 26 (38%) pacientes, valvulopatía en 8 (11%) y, miscelánea en 3 (4%) pacientes.*

Todos los pacientes recibían tratamiento inmunosupresor con triple asociación de corticosteroides (metilprednisolona), ciclosporina A y azatriopina (en dosis ajustada al peso del individuo); en 18 pacientes se utilizaron anticuerpos monoclonales tipo OKT3, y en el resto gammaglobulina antitimocítica, durante la primera etapa postrasplante. Todos los pacientes se encontraban con cifras de tensión arterial controladas, ya que no se realizó ningún estudio en régimen ambulatorio.

En la tabla adjunta se pueden contemplar otras características clínicas de la población estudiada

**TABLA 9 CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA POBLACION**

	<b>Media</b>	<b>Rango</b>
<b>Edad del receptor:</b>	52,7±9,2	23 - 68 años
<b>Tiempo del trasplante:</b>	11 [ 5 ] *	0,5 - 61,5 meses
<b>Tiempo de isquemia:</b>	160,2±46	41 - 280 minutos
<b>Edad del donante:</b>	28,9±10	14 - 52 años
<b>Frecuencia cardiaca:</b>	86,1±12,3	53 - 119 lat/min

(\* valor de la mediana)

## ANALISIS ECOCARDIOGRAFICO

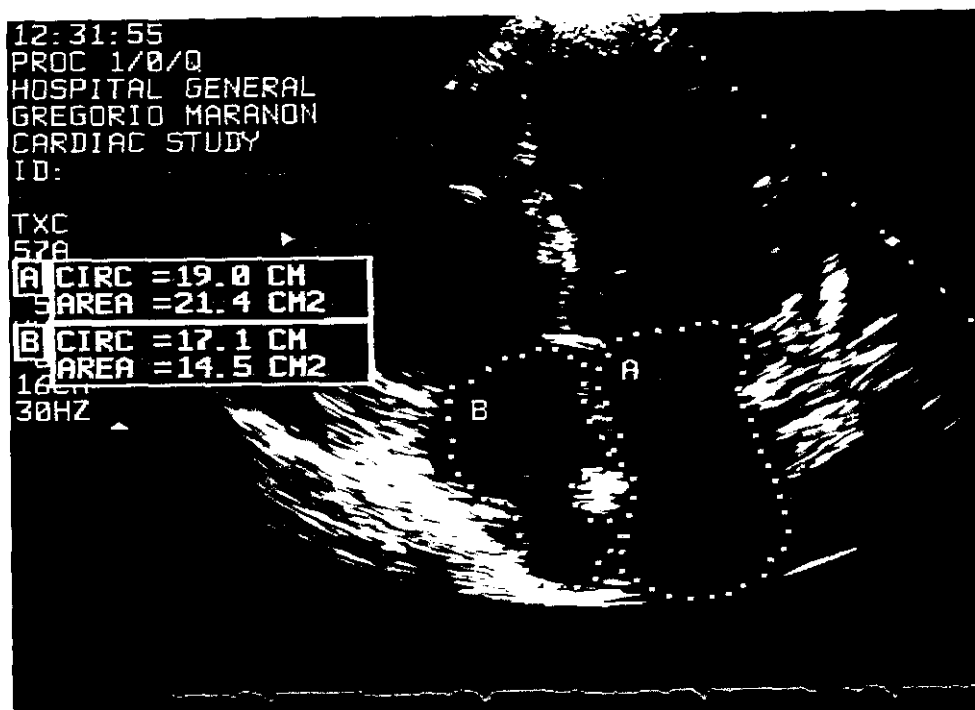
Los estudios fueron realizados en todos los casos mediante equipos Sonos 1000 y 1500 de Hewlett Packard (Andover, Co. USA), con un intervalo inferior a 24 horas (prácticamente todos con un intervalo < 4 horas), con respecto a la toma de la muestra de biopsia endomiocárdica. Se empleó una sonda ecocardiográfica transtorácica, con un transductor tipo phased array, con frecuencia de 2,5-MHz.

Se monitorizó la señal del electrocardiograma del paciente, mediante sistema de registro convencional con tres electrodos, a efectos de conocer la frecuencia y el ritmo cardiacos, y poder determinar la fase del ciclo cardiaco en todo momento. En la mayoría de los casos se colocó al paciente en posición de decúbito lateral izquierdo, para la valoración convencional con ecografía bidimensional y modo M, así como para la realización del estudio Doppler del llenado mitral y tricúspide. Dada la especial posición del corazón trasplantado, dentro de la cavidad torácica, en muchas pruebas, fue preciso rastrear meticulosamente la parrilla costal para obtener los diferentes planos ecocardiográficos, y conseguir una buena alineación con el haz de ultrasonidos, de gran interés para la realización de medidas fidedignas.

Se utilizó la técnica de modo-M para la medida directa sobre la pantalla del equipo, y con una velocidad de barrido de la imagen de 50 mm/s, de los diámetros del ventrículo izquierdo, y de los espesores de su pared (pared posterior y septo), así como para la obtención automatizada del cálculo de la fracción de eyección mediante la técnica de Teichholz, aunque también se empleó una valoración semi-cuantitativa mediante la apreciación subjetiva de la contracción segmentaria, a través de ecografía bidimensional. También se valoró la presencia de derrame pericárdico, su distribución, así como el grado de severidad del mismo en tres grados: ligero, moderado, severo.

Asimismo, se midieron con Eco 2D, utilizando el plano de 4 cámaras apical, los diámetros de ambas aurículas: transverso (inmediatamente por encima de la zona de sutura auricular), y craneocaudal; y, utilizando el mismo plano, se trazó directamente sobre la pantalla, la planimetría del perímetro de ambas aurículas, para las dos fases sistólica y diastólica, al objeto de obtener información de la dinámica auricular en cada uno de los estudios, mediante el cálculo de la fracción de cambio de área auricular, expresada como  $\text{área telesistólica} - \text{área telediastólica} / \text{área}$

telesistólica x 100. Dicho cálculo se realizó, tomando el valor promedio de dos latidos consecutivos.



**FIGURA 10** La imagen representa el método de medida de la fracción de cambio de área, de las aurículas, sobre el plano de 4 cámaras apical, mediante ecocardiografía bidimensional. Se traza el contorno de las cavidades auriculares en la fase de telesístole y telediástole. En este caso, la imagen se ha detenido en telediástole.

Sobre el mismo plano apical de 4 cámaras, se midieron los desplazamientos a lo largo del ciclo cardiaco, de la porción lateral del anillo auriculo-ventricular, a ambos lados, izquierdo y derecho, con respecto al vértice del sector del equipo de ecocardiografía. La máxima diferencia entre dichos valores constituyen los desplazamientos del plano mitral y tricúspide.

El análisis de la función valvular se realizó mediante Doppler codificado en color. La cuantificación de la severidad de la regurgitación mediante dicha técnica, se obtuvo mediante los criterios habituales de análisis del tamaño del jet de



regurgitación de color, utilizando la planimetría del área de aliasing del jet, previo ajuste de la ganancia de color, y aplicando un filtro de pared de alta frecuencia. En el caso concreto de la insuficiencia tricúspide, se utilizó un valor  $\geq 6 \text{ cm}^2$  de área de aliasing para considerar el grado de regurgitación como al menos moderado.

## **ANALISIS DOPPLER DE LA FUNCION DIASTOLICA**

El análisis Doppler se realizó mediante técnica de onda pulsada. La valoración del llenado transmitral se llevó a cabo mediante la colocación del cursor del volumen muestra a nivel de los bordes libres de los velos valvulares. La presencia de aceleración del flujo, debida a la presencia de una sutura auricular muy prominente, inmediatamente por encima del plano valvular mitral, o bien la presencia de un flujo muy irregular (con gran variabilidad interlatido), obligó a desestimar la medida de los índices derivados de su imagen espectral.

Se analizaron los siguientes índices: : velocidad pico de la onda de llenado inicial E (cm/s), tiempo de deceleración (milisegundos), tiempo de hemipresión (ms), velocidad pico de la onda A (cm/s), integral de la curva de velocidad con respecto al tiempo de E y A (cm); en todos los estudios se midieron 4 latidos consecutivos (figura 11), eliminando aquellos relacionados con la actividad (a nivel del ECG) de la aurícula receptora en la telesístole (cuando ésta pudo ser detectada).

El análisis de la curva de velocidad del flujo de llenado transtricúspide, se realizó en apnea medio-espíroria, controlado, de una forma precisa, mediante la *imagen de una curva producida por la señal de un neumograma*. La mayoría de los estudios se obtuvieron desde el plano apical de 4 cámaras. Los índices que se midieron sobre la imagen espectral de la curva, fueron los mismos, y se empleó una metodología análoga (número de latidos, velocidad de barrido), que la del llenado transmitral, a excepción del tiempo de hemipresión, que no fue analizado.

Mediante Doppler de onda continua se realizó la medida del tiempo de relajación isovolumétrica en cada uno de los estudios, a través de la colocación del cursor del haz de ultrasonidos en una posición intermedia entre los tractos de entrada y salida del ventrículo izquierdo. Para ello, se consideró como comienzo del mismo la señal de cierre aórtico, al final de la eyección, extendiéndose hasta el

comienzo de la señal de llenado mitral. La medida se realizó directamente sobre la pantalla del equipo, sobre tres latidos consecutivos, utilizando el sistema incorporado por el equipo, optimizando los valores de ganancia del Doppler y ajustando al mínimo posible el filtro de pared, con una velocidad de barrido de 100 mm/s, al objeto de obtener el mejor equilibrio entre resolución de la imagen espectral y precisión de la medida. En algunos casos, ante la mala calidad de la señal, fue preciso obtener una imagen más adecuada mediante Doppler de onda pulsada, con incremento del tamaño del volumen muestra, para poder delimitar con nitidez las señales de la eyección y el llenado (ver figura 12).

### **ANALISIS DEL FLUJO DE LA VENA CAVA SUPERIOR**

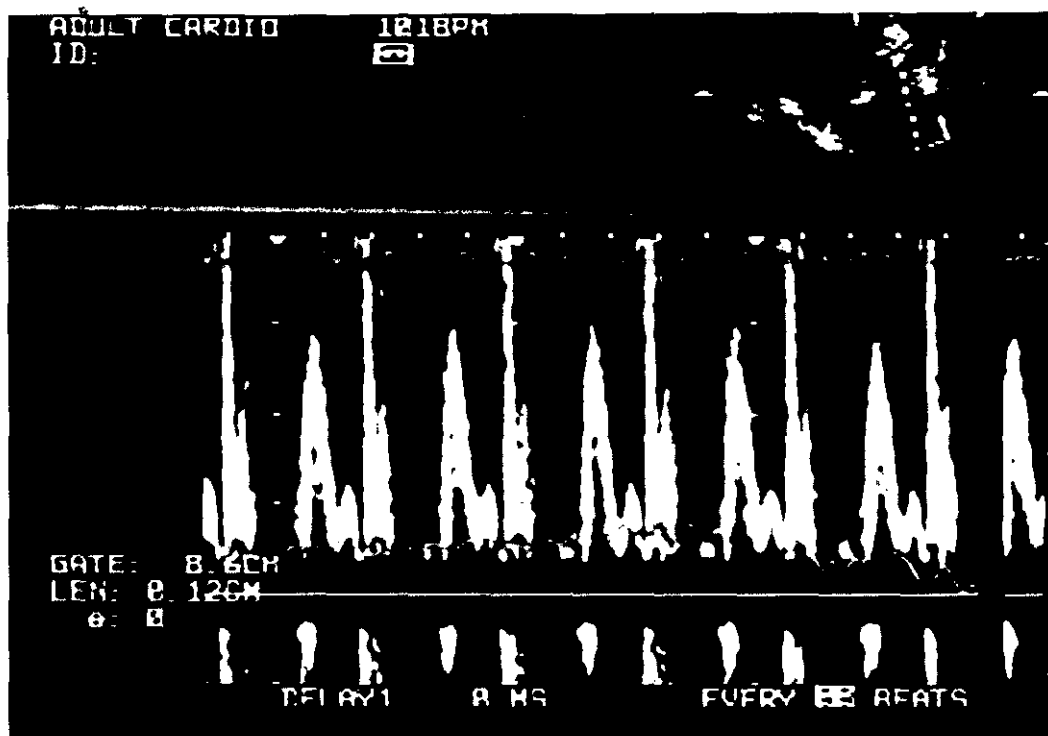
La curva de velocidad del flujo de vena cava superior se obtuvo, con el paciente en posición de decúbito supino, con la cabeza flexionada hacia la izquierda. Se colocó el transductor sobre la zona de la fosa supraclavicular superior, orientando el haz de ultrasonidos caudal y medialmente, hasta obtener una imagen adecuada del trayecto venoso correspondiente. En bastantes casos resultó de ayuda la aplicación de Doppler codificado en color, al objeto de delimitar mejor la localización venosa, mediante la visualización de la correspondiente imagen codificada en color azul

Posteriormente, se procedió a rastrear con el volumen muestra a una profundidad entre 5 y 7 cms, procurando reducir el ángulo del haz de ultrasonidos, para conseguir una alineación correcta con el flujo de retorno venoso ( idealmente con un ángulo de incidencia próximo a  $0^\circ$  ), al objeto de obtener la imagen espectral adecuada. Se ajustaron de forma conveniente los parámetros de ganancia del Doppler y se redujo al mínimo posible el filtro de pared, para intentar obtener en todo momento una señal bien perfilada, al objeto de poder delimitar las ondas de flujo de pequeña magnitud.

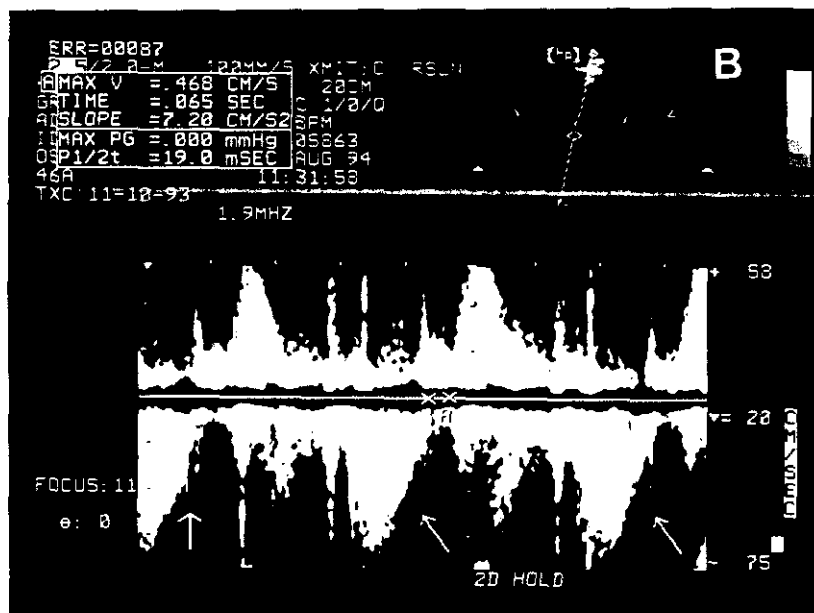
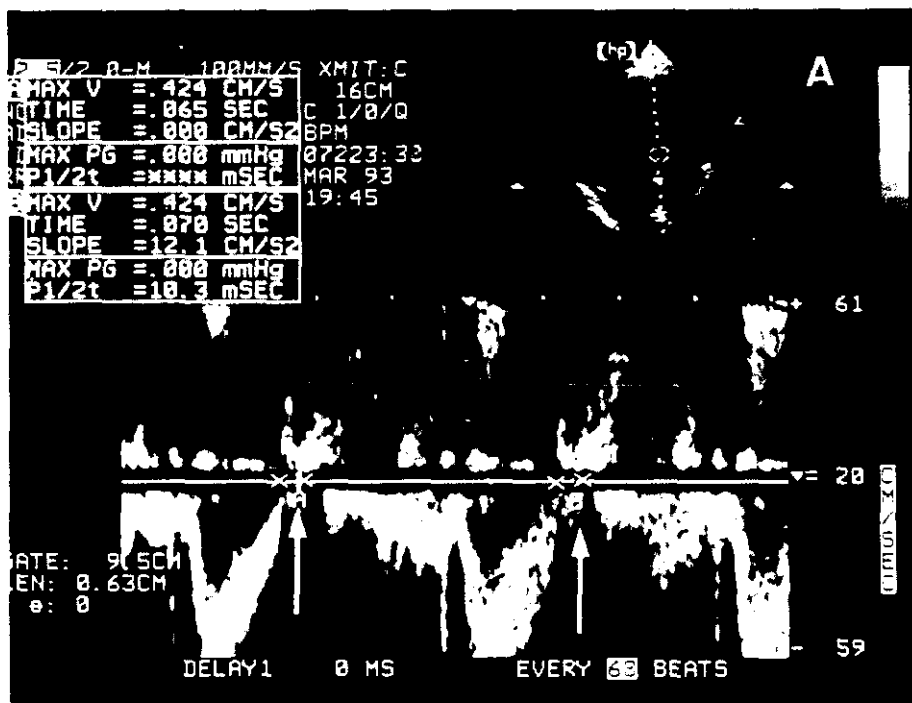
Las medidas se realizaron en relación a la señal de ciclo respiratorio, y del ciclo cardiaco, directamente sobre la pantalla del monitor del equipo ecocardiográfico, durante tres ciclos consecutivos, durante la fase de apnea medioespiratoria, y sobre 2 ciclos cardiacos consecutivos desde el comienzo de la fase inspiratoria, a lo largo de tres ciclos cardiacos consecutivos. La velocidad de barrido fue de 50 mm/s, no

solo para obtener una resolución de imagen adecuada, sino tambien para poder realizar la medida, sin interrupciones, de los latidos correspondientes.

Los parámetros medidos corresponden a los derivados del análisis de las ondas de flujo anterógrado, sistólica y diastólica, y las ondas de flujo retrógrado (si estaban presentes) del periodo telesistólico, y la onda auricular retrógrada, durante ambos momentos del ciclo respiratorio. Así: las velocidades máximas (expresadas en cm/s) y las integrales de la curva de velocidad con respecto al tiempo (expresadas en cms) de las ondas Sistólica, Diastólica, Sistólica retrógrada y Auricular retrógrada. También, para ambos momentos del ciclo respiratorio, se calcularon las relaciones existentes entre los valores de las velocidades máximas de las ondas de flujo anterógrado sistólica y diastólica, y la relación entre los valores de las correspondientes integrales.



**FIGURA 11** Imagen del flujo de llenado transmitral de un paciente trasplantado, que presenta un patrón característico de restricción. La velocidad pico de la onda de llenado inicial se encuentra aumentada, y la pendiente de deceleración, reflejada en el tiempo de deceleración acortado, es muy pronunciada. La onda de contracción auricular se encuentra muy reducida. La biopsia realizada, no mostró signos de rechazo.



**FIGURA 12** La imagen recoge la medida del tiempo de relajación isovolumétrica. En la figura superior (A), se ha empleado Doppler de onda pulsada, colocado, entre los tractos de salida y entrada del ventrículo izquierdo. Las flechas señalan dicho intervalo, entre el final de la eyección y el comienzo del llenado; en este caso con valor de 65-70 milisegundos. La figura inferior (B) muestra otro caso, analizado con Doppler de onda continua; es posible visualizar la señal tenue producida por el cierre de la válvula aórtica (flecha), que determina, el comienzo de dicho intervalo.

## ANALISIS HISTOLOGICO

La biopsia endomiocárdica se realizó por médicos expertos del equipo de trasplante, en la sala de hemodinámica bajo control de radioscopia, con monitorización electrocardiográfica en todos los casos. Se utilizó un bioptomo modificado del modelo de Stanford, modelo Bycep 6F, de 50 cms de longitud (Mansfield, Boston Scientific Co. Massachussets, USA) con abordaje de la vena cava superior, y posteriormente del septo intraventricular derecho, a través de la punción percutánea de la vena yugular interna, en la mayoría de los casos. En algun paciente, de forma ocasional, fue necesario realizar un abordaje de la vena femoral derecha. El número de muestras de biopsia obtenidas osciló entre 4 y 6, procedentes de la zona del septo interventricular que fueron manejadas de forma cuidadosa, para evitar su deterioro, y fueron preservadas en una solución a tal efecto.

No se registraron complicaciones en relación con el procedimiento en ningún caso. La pauta establecida de forma rutinaria para la periodicidad de la evaluación histológica, ha sido establecida por el equipo de trasplante y queda recogida en la tabla correspondiente. No obstante, se tomó muestra de biopsia en aquellos pocos casos en que existía sospecha clínica de rechazo, por parte del médico encargado.

### TABLA 10 PERIODICIDAD DE LA VALORACION HISTOLOGICA

**Primer MES:** Semanas segunda, tercera y cuarta..

**2° - 3° MES:** Quincenal.

**4° - 6° MES:** Bimensual.

**6° - 12 MES:** Bimensual.

**2° AÑO:** Cuatrimestral.

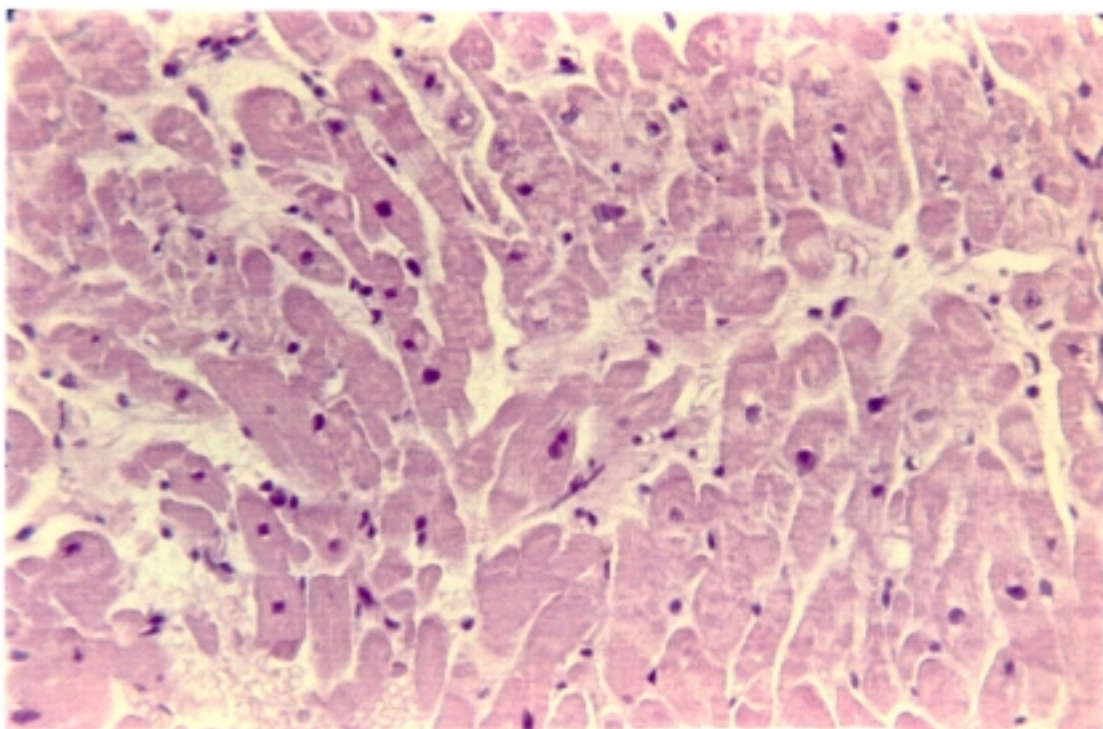
**> 2° AÑO** Semestral.

Las muestras una vez lavadas con suero, fueron fijadas en una mezcla de proporción: Alcohol 100° (700 cc), Formol puro (250 cc) y Acido acético glacial (50 cc) durante un periodo de 2 horas.

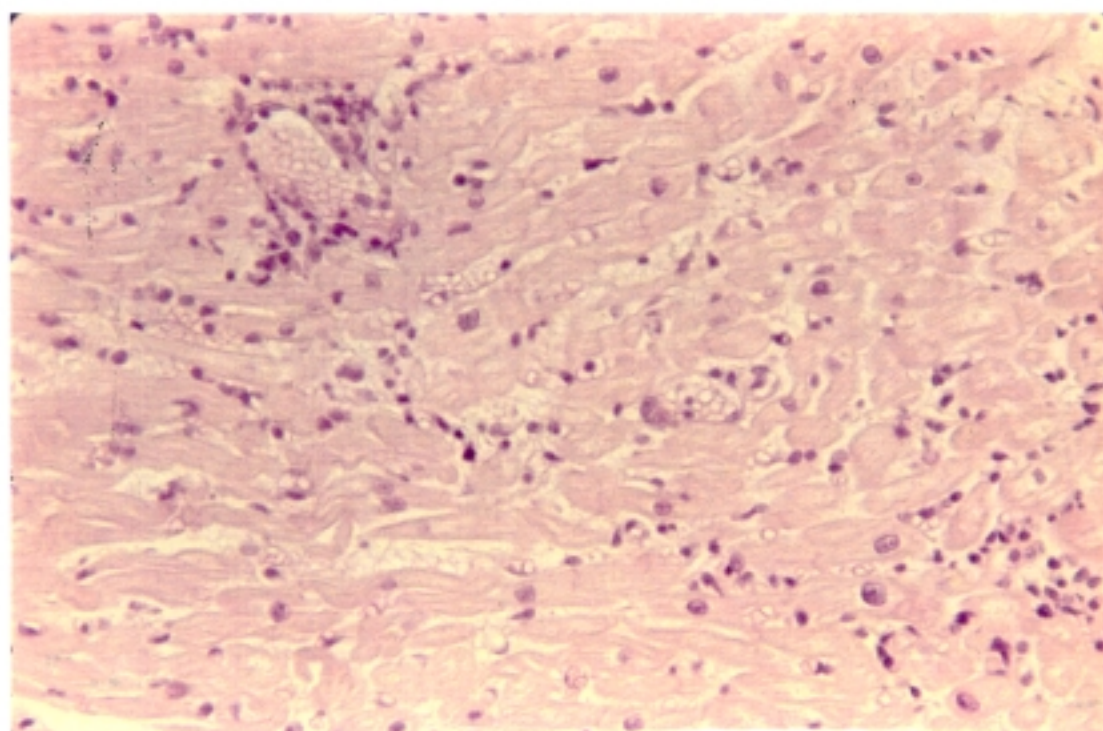
Posteriormente fueron incluidas en parafina de acuerdo a la siguiente pauta: se pasaron 2 veces por alcohol de 96° (10 minutos cada vez), 3 veces por alcohol de 100° (10 min cada vez), posteriormente fueron pasadas por Xileno otras 2 veces (10 min, cada vez), para posteriormente ser fijadas en parafina plastificada en 2 veces durante 20 y 30 minutos respectivamente.

Después, se practicaron cortes a 5 niveles, por medio de un Microtomo tipo Minot, los cuales fueron teñidos posteriormente con hematoxilina-eosina. Con esta pauta, al final de la jornada se puede conocer el resultado del análisis histológico. De forma eventual, se han realizado técnicas de inmunohistoquímica para tipificar poblaciones de linfocitos tipo B y T, al objeto de separar infiltrados propios de sepsis de los de rechazo.

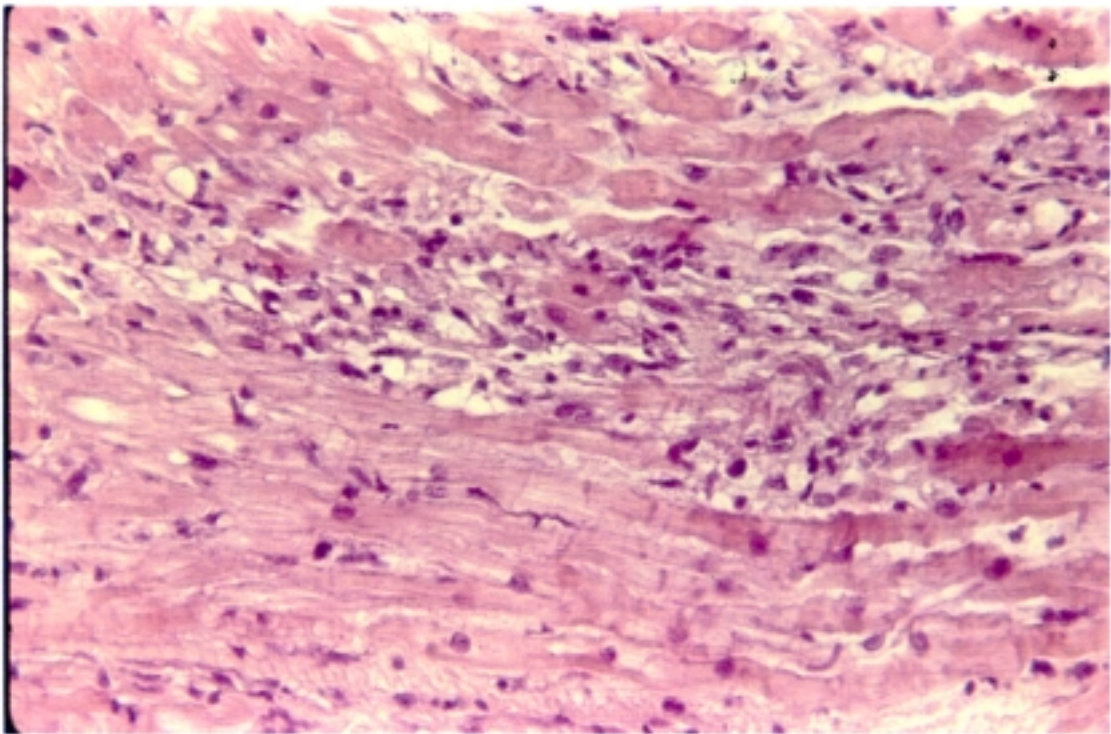
La valoración histológica se realizó en el servicio de patología del Hospital General Gregorio Marañón por un equipo de 2 patólogos, especializados en la observación microscópica de muestras de miocárdico, que colaboran de forma muy estrecha con el equipo de trasplante, para la monitorización de la reacción de rechazo cardiaco. La experiencia del equipo de patólogos del programa de trasplante cardiaco del Hospital General Gregorio Marañón, (implantado en el año 1988), había superado los 5 años, en el momento de comenzar el presente trabajo. La clasificación utilizada para la graduación de la severidad de rechazo, es la obtenida por consenso, entre los grupos de trabajo de trasplante europeos y americanos, y adoptada por la International Society for Heart Transplantation, que fué publicada en 1990, y adoptada desde el año siguiente en el servicio de patología del hospital. (una descripción detallada de dicha clasificación aparece en el apartado de evaluación histológica de la introducción). Ver figuras 13 - 18.



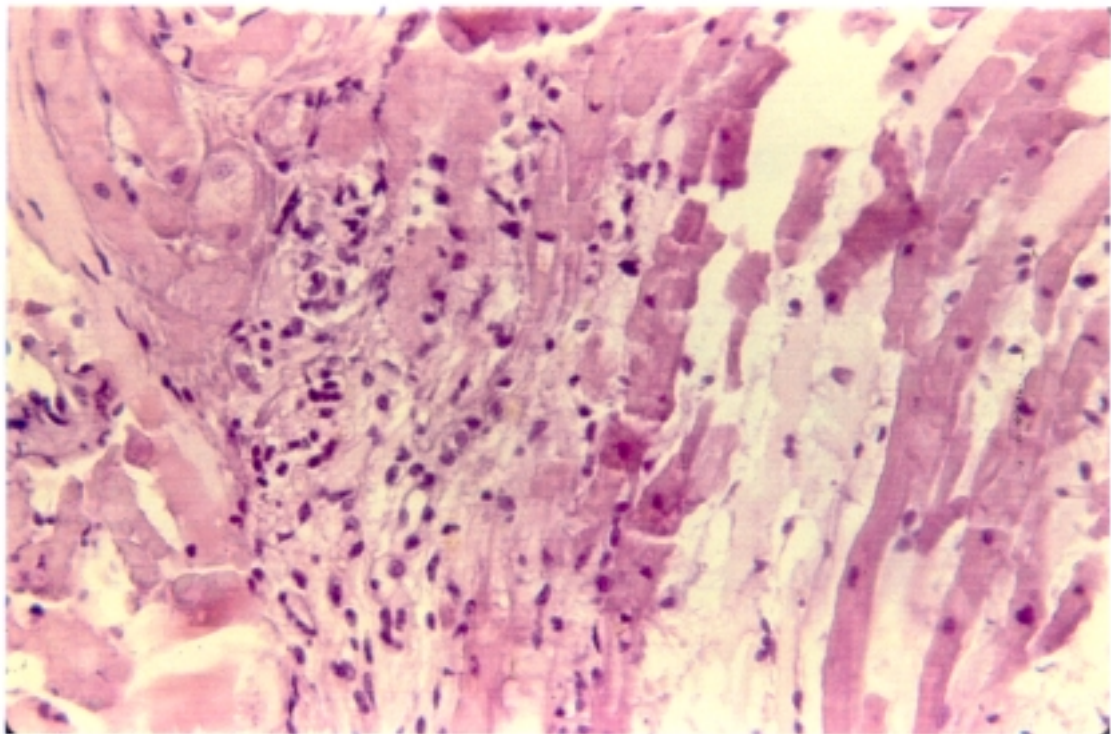
**FIGURA 13** Imagen de biopsia miocárdica sin rechazo. No existe componente inflamatorio. (Hematoxilina -eosina ; 200).



**FIGURA 14** Rechazo cardiaco grado 1 B. Existe infiltración linfocitaria moderada, focal, perivascular. No existe necrosis miocítica. (Hematoxilina -eosina ; 200).

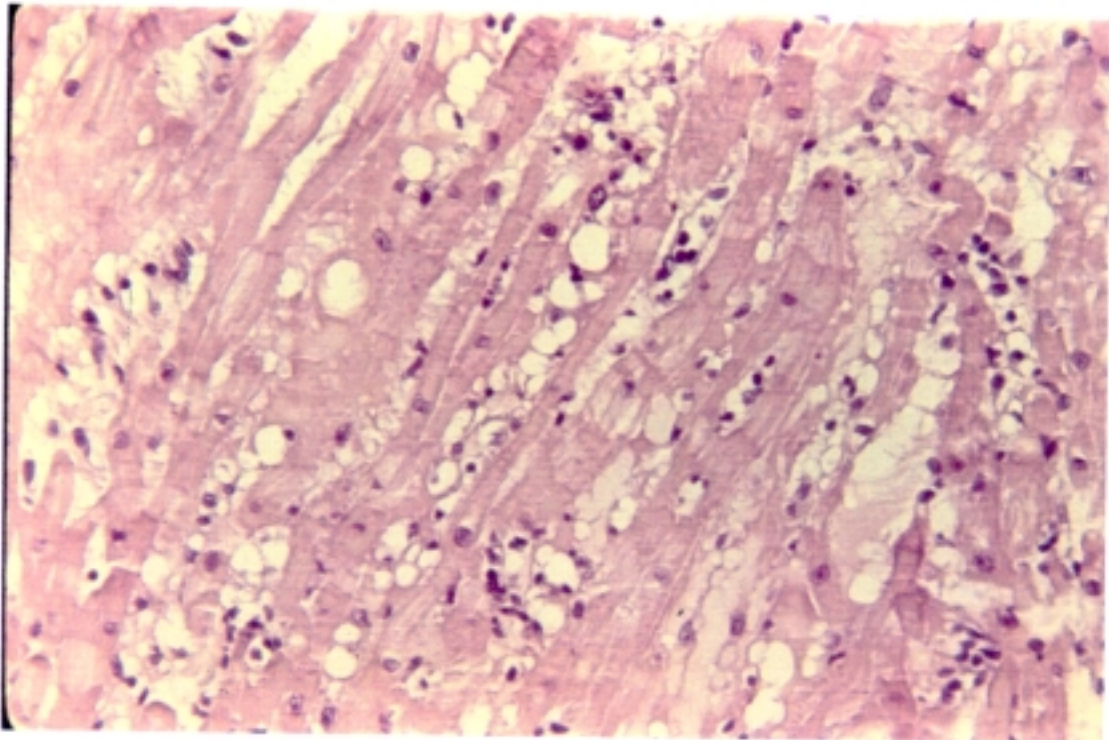


**FIGURA 15** Rechazo agudo grado 2. Infiltrado inflamatorio amplio, perivascular. Se observa necrosis focal de las fibras musculares. (Hematoxilina-eosina ; 200)

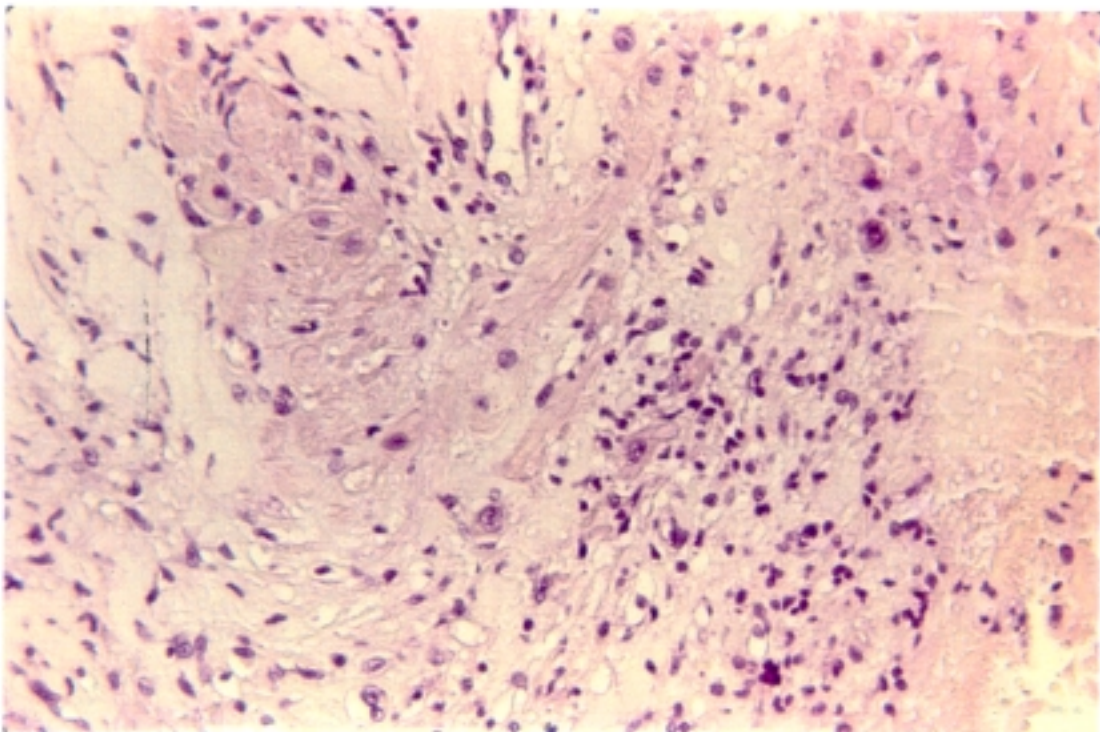


**FIGURA 16** Rechazo grado 3A. El infiltrado miocárdico es multifocal, tendente a la confluencia; se suman áreas de necrosis de fibras musculares . (Hematoxilina-eosina ; 200).





**FIGURA 17** Rechazo grado 3 B. En este caso, hay infiltrado inflamatorio muy importante, con linfocitos, leucocitos y macrófagos. Hay edema, y necrosis de las fibras musculares. (Hematoxilina-eosina ; 200 ).



**FIGURA 18** Rechazo muy severo (grado 4). Existe gran pérdida de fibras musculares, con intenso infiltrado perivascular confluyente, y edema perivascular. (Hematoxilina-eosina ; 200).

## ANALISIS ESTADISTICO

Los datos recogidos en la presente investigación aparecen expuestos en forma de media  $\pm$  desviación estándar, rango de valores, y error estándar de la media. En alguna variable se incorpora el valor de la mediana, como mejor aproximación a su especial distribución.

La comparación entre los diferentes grupos para las variables cuantitativas, se ha realizado, bien mediante la *t* de Student, (pareada o independiente) o, mediante ANOVA. En este último caso, los resultados estadísticamente significativos se han analizado mediante el test de comparación múltiple entre medias de Scheffé, (considerando una diferencia significativa, para un intervalo de confianza del 95%), En ambos casos se ha analizado previamente la homogeneidad de las varianzas de la muestras, mediante el test de Barlett. En función de su resultado, en casos concretos, como mejor aproximación, se ha optado por el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, o Mann-Whitney. La comparación de variables cualitativas se ha realizado mediante la prueba de la Chi cuadrado, con análisis adicional del test exacto de Fisher. Se empleó el coeficiente de correlación lineal de Pearson para analizar la correlación entre algunas de las variables cuantitativas. Para considerar un resultado como significativo, en todos los casos se ha utilizado un valor de  $p < 0,05$ .

El análisis estadístico de los datos, se ha realizado en su totalidad, mediante un paquete estadístico denominado SYSTAT (versión 5.2; 1992), distribuido por Systat, Inc. Evanston, Illinois (USA).

## **RESULTADOS**

## **ESTUDIO DEL FLUJO DE LA VENA CAVA SUPERIOR EN LA EVALUACION ECOCARDIOGRAFICA DEL RECHAZO AGUDO DEL TRASPLANTE CARDIACO**

### **RESULTADOS**

En el momento de realizar los estudios, en el laboratorio de ecocardiografía, todos los pacientes, que forman parte de esta investigación, se encontraban en una situación clínica adecuada, desde el punto de vista cardiológico, sin sintomatología de insuficiencia cardiaca, o bien, en algun caso aislado, con leve reducción de su capacidad funcional. Asimismo, los pacientes presentaban una situación hemodinámica estable, derivada de la evaluación médica realizada muy próxima al estudio (inferior a 5 horas en todos los casos), y no presentaban arritmias.

Se realizaron un total de 177 estudios eco-Doppler consecutivos sobre un total de 70 pacientes sometidos a trasplante cardiaco ortotópico. El valor medio de estudios ecocardiográficos por paciente fué de  $2,51 \pm 1,83$ , con un intervalo de 1-8 estudios por paciente. Un total de 145 estudios se realizaron en 51 de estos pacientes, en un periodo inferior a 24 horas de la biopsia endomiocárdica, como protocolo de su seguimiento hospitalario habitual, con modificaciones ocasionales, cuando la muestra anatómica, presentó signos de rechazo. Los restantes 32 estudios se realizaron, sin análisis histológico acompañante, en un grupo de 19 pacientes evaluados fuera del calendario establecido de biopsia, y dentro del plan general de seguimiento periódico.

Las valoraciones ecocardiográficas realizadas en los primeros momentos postrasplante no fueron incorporadas al estudio, por un triple motivo: primeramente, por carecer del correspondiente análisis histológico, asimismo, la calidad subóptima de la valoración con ultrasonidos en dichas circunstancias, y por último, la anormalmente elevada frecuencia cardiaca, producida en parte por la infusión de fármacos que incrementan el cronotropismo, lo que determina, la aparición de unas curvas de velocidad de flujo muy difíciles de analizar.

Los valores medios recogidos para ambos grupos de pacientes (con y sin biopsia), fueron similares para los parámetros de tiempo de ischemia del injerto en el momento del trasplante, la edad del donante, así como para la frecuencia cardiaca

media registrada durante los estudios ecocardiográficos (ver la Tabla número 11). Sin embargo, la edad, y el intervalo de tiempo transcurrido respecto de la fecha del trasplante, en los pacientes cuyos estudios se realizaron coincidiendo con el análisis histológico, fueron significativamente menores que en los que no se realizó biopsia, así,  $51,2 \pm 10,5$  vs  $58,7 \pm 6,8$  años, y  $7,8 \pm 10,2$  vs  $25,7 \pm 16,3$  meses respectivamente. Este grupo de pacientes, lógicamente más veterano dentro del programa de trasplante, y con una edad ligeramente superior, mostró por lo tanto unas características similares a la de los pacientes con biopsia, a excepción de la escasa posibilidad de rechazo del injerto (biopsia no disponible, por ser una evaluación fuera del calendario establecido), dadas la buena situación clínica, el intervalo superior desde la fecha de trasplante, y también como veremos posteriormente los valores normales de estructura y función ventricular izquierda analizados con ecocardiografía. Las características generales de ambos grupos de pacientes con y sin biopsia se recogen en la tabla número 11.

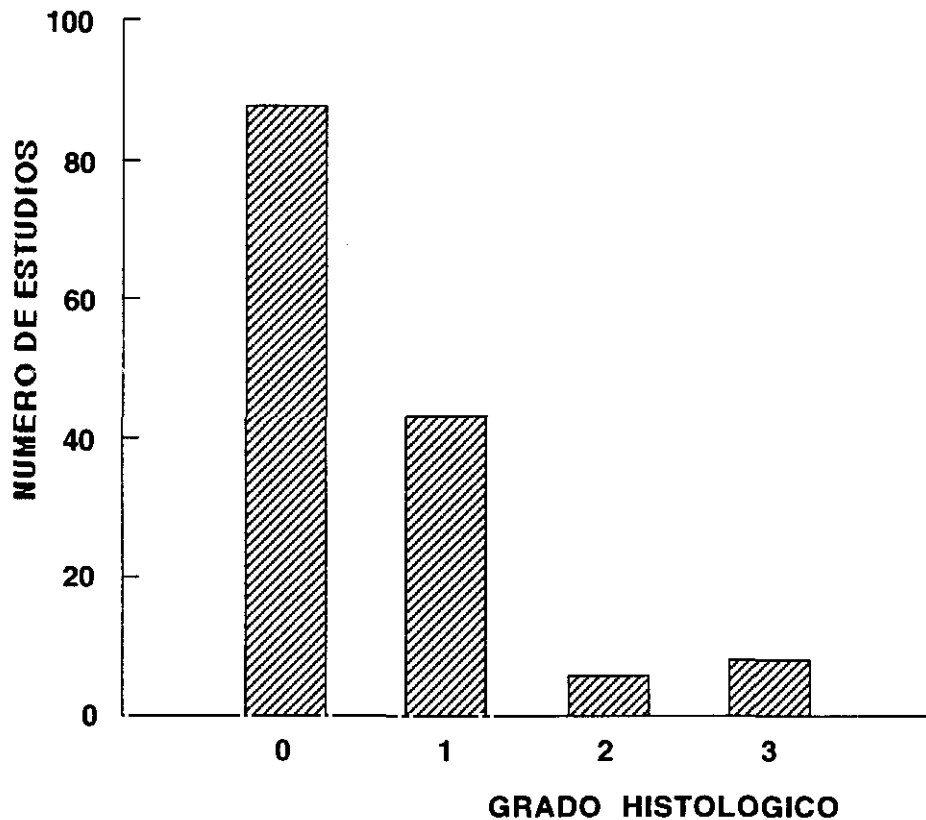
<b>TABLA 11</b>	<b>Con Biopsia</b>	<b>Sin Biopsia</b>
<b>Edad (*)</b>	$51,2 \pm 10,5$ (23-67) a.	$58,7 \pm 6,8$ (43-68) a.
<b>Intervalo estudio (#)</b>	$7,8 \pm 10,2$ (0,5-59) mediana: 3,5 meses	$25,7 \pm 16,3$ (1-65) mediana: 24 mes.
<b>Tiempo de isquemia</b>	$163,54 \pm 46,7$ (65-280) min.	$153 \pm 64,6$ (41-264) min.
<b>Edad del donante</b>	$28,7 \pm 9,8$ (16-49) años	$29,2 \pm 13$ (14-52) años
<b>Frecuencia cardiaca</b>	$85,7 \pm 12,5$ (53-118) lat/min.	$88,5 \pm 11,5$ (67-119) lat/min.

(\*)  $p=0,01$ ; (#)  $p<0,001$

## VALORACION HISTOLOGICA

Se pudo disponer de biopsia endomiocárdica, en 145 estudios, en 51 pacientes. Se observó algún grado de rechazo cardiaco en el análisis patológico de 57 estudios (39,3% de los estudios con biopsia), en 26 pacientes (51% del grupo total de pacientes con biopsia). La distribución de los valores del grado histológico de las biopsias se recoge en la figura número 19. El número de casos con rechazo de grado moderado o severo fue, 6 (4%) y 8 (5,5%) respectivamente; es decir, una incidencia aproximada del 10% de rechazo tipo  $\geq 2$  de la clasificación internacional.

**FIGURA 19 GRADO HISTOLÓGICO**



## ESTUDIO ECOCARDIOGRAFICO

### ANALISIS MODO-M Y BIDIMENSIONAL

El estudio ecocardiográfico transtorácico convencional mostró ausencia de derrame pericárdico en 160 estudios (90%), con 14 casos con derrame de grado ligero (9% del total), y los 3 estudios restantes (0,08%) presentaban derrame valorado como ligero-moderado. Por los criterios establecidos en la selección, descritos previamente, no hubo ningún caso con derrame pericárdico significativo.

El análisis de la estructura y función del ventrículo izquierdo, demostró buena calidad técnica en 160 de los 177 estudios realizados (90% del total). El tamaño ventricular izquierdo, analizado, mediante la medida del diámetro telediastólico (plano paraesternal, eje largo) fue normal en todos los estudios, con un valor medio de  $44 \pm 5,1$  centímetros, con rango de (32cms - 56 cms).

Existía hipertrofia de la pared ventricular izquierda en 64 estudios (36,2% del total); no obstante, ningún caso mostró valores superiores a 15 milímetros de espesor, de las paredes miocárdicas. El septo interventricular mostraba hipoquinesia hasta en el 85% de los estudios. Ver Tabla número 12.

**TABLA 12 PARAMETROS ECOCARDIOGRAFICOS DE ESTRUCTURA Y FUNCION DEL VENTRICULO IZQUIERDO**

	<b>Dd</b>	<b>Ds</b>	<b>Sep</b>	<b>Pp</b>	<b>Fac</b>	<b>FE</b>
<b>Max</b>	56	40	14	14	54	84
<b>Min</b>	32	16	8	7	17	31
<b>Med</b>	44	28,3	11	9,62	36	63
<b>DE</b>	5,06	4,63	1,47	1,27	7	9,2
<b>Ran</b>	24	24	6	7	37	53

**Abreviaturas:** DE: desviación estándar; Dd: diámetro diastólico (mm); Ds: diámetro sistólico (mm); Fac: fracción de acortamiento (%); FE: fracción de eyección (%); Max: valor máximo de la variable; Med: valor medio; Min: valor mínimo de la variable; Pp: espesor de la pared posterior (mm); Sep: espesor del septo interventricular (mm); Ran: rango de los valores de la variable.

La función ventricular se encontraba dentro de los valores normales en 153 de los 160 casos (96%), que permitieron obtener medidas con precisión. Los 7 restantes, con función deprimida, (con valores de fracción de eyección inferiores a 50%), mostraron cifras de fracción de eyección por encima del 35%. La valoración visual semicuantitativa adicional, sin embargo, solo mostró depresión de la función contráctil de grado moderado, en 2 estudios, en 2 pacientes del total de los estudios incluidos en el estudio. La estimación realizada a partir de la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo, mostró un valor medio de  $36\pm 7\%$ , con rango de 17%-54%. Solamente un caso de los medidos, mostró un valor inferior al 20%. El resto de los parámetros, se puede observar en la Tabla 13.

El análisis de la estructura y función auricular de ambas aurículas, izquierda y derecha, queda reflejado en las medidas obtenidas con las variables específicas, que se recogen en las tablas subsiguientes ( Tablas N° 13 y N° 14)

**TABLA 13 ANALISIS ECOCARDIOGRAFICO DE LA AURICULA IZQUIERDA**

	<b>AIL</b>	<b>AIT</b>	<b>ASAI</b>	<b>ADAI</b>	<b>FCAI</b>
<b>N</b>	175	175	145	137	137
<b>Max</b>	93	55	51	35,3	44
<b>Mín</b>	53	11	12	10	1,4
<b>Med</b>	69,8	34,9	24,17	19,4	17,2
<b>DE</b>	8,03	6,63	6,38	5,48	10,2
<b>Ran</b>	40	44	39,4	25,3	42,6

**Abreviaturas:** ADAI: Area diastólica de la aurícula izquierda ( $\text{cm}^2$ ); AIL: Diámetro craneocaudal de la aurícula izquierda (mm); AIT: Diámetro transversal de la aurícula izquierda (mm); ASAI: Area sistólica de la aurícula izquierda ( $\text{cm}^2$ ); FCAI: Fracción de cambio de área de la aurícula izquierda (%); resto de las abreviaturas, igual que en la tabla previa.



El valor medio del diámetro craneocaudal auricular izquierdo,  $69,8 \pm 8$  mm, aparecía muy aumentado, en concordancia, con la característica anatomía de la cavidad auricular, en estos pacientes.

La medida del área auricular izquierda, mediante planimetría de su perímetro, se pudo obtener en 137 estudios (77,4% del total) para ambas fases del ciclo cardiaco, así como la correspondiente fracción de cambio de área de dicha cámara. En el resto, de estudios, la propia morfología, con incremento de su volumen, impidió la determinación precisa de los bordes auriculares .

**TABLA 14 ANALISIS ECOCARDIOGRAFICO DE LA AURICULA DERECHA.**

	ADL	ADT	ASAD	ADAD	FCAD
<b>N</b>	170	170	148	135	135
<b>Max</b>	88	55	34	32	42
<b>Min</b>	47	24	11	9	1
<b>Med</b>	63,5 *	35,9	20,2 *	17,3 *	14,8 #
<b>DE</b>	7,61	5,76	4,6	3,94	9,26
<b>Ran</b>	41	31	23	23,2	41

**Abreviaturas:** ADAD: Área diastólica de la aurícula derecha ( $\text{cm}^2$ ); ADL: Diámetro craneocaudal de la aurícula derecha (mm); ADT: Diámetro transversal de la aurícula derecha (mm); ASAD: Área sistólica de la aurícula derecha ( $\text{cm}^2$ ); FCAD: Fracción de cambio de área de la aurícula derecha (%). Abreviaturas restantes igual que en la tabla previa; \*  $p < 0,001$  en comparación con las mismas variables de la aurícula izquierda. #  $p < 0,05$ .

Los valores de las variables que analizan el tamaño de las aurículas, mostraron unos valores significativamente mayores para la cavidad auricular izquierda. Sin embargo, la fracción de cambio de área auricular izquierda, mostraba valores levemente superiores ( $p < 0,05$ ).

**PARAMETROS ECOCARDIOGRAFICOS DEL VENTRICULO IZQUIERDO Y FENOMENO DE RECHAZO**

**TABLA 15 DIAMETRO DIASTOLICO:**

GRADO	0	1	2	3
N	81	39	6	8
Media±DE(EE)	44,7±5 (0,55)	42±4,5 (0,71)*	46,2±2,8 (1,24)	44,2±6,4 (2,28)
Intervalo(95%)	45,8 - 43,6	43,4 - 40,58	48,7 - 43,7	48,81 - 39,69

\*ANOVA p=0,03; Test de Scheffé p=0,05, entre los grados histológicos 0 y 1.

**TABLA 16 DIAMETRO SISTOLICO**

GRADO	0	1	2	3
N	81	39	6	8
Media±DE(EE)	28,6±4,9 (0,54)	27,6±4,2 (0,67)	30±5,83	27,1±3,4 (1,2)
Intervalo(95%)	29,65 - 27,49	28,98 - 26,3	35,22 - 24,8	29,53 - 24,9

ANOVA: p=0,53.

**TABLA 17 ESPESOR DEL SEPTO INTERVENTRICULAR**

GRADO	0	1	2	3
N	80	39	5	8
Media±DE(EE)	11±1,86 (0,21)	11,1±1,4 (0,23)	10±0,71 (0,32)	10,9±1,1 (1,28)
Intervalo(95%)	11,43 - 10,59	11,56 - 10,64	10,64 - 9,36	12,16 - 9,6

ANOVA: p=0,60.

**TABLA 18 ESPEJOR DE LA PARED POSTERIOR**

GRADO	0	1	2	3
N	80	39	5	8
Media±DE (EE)	9,7±1,4 (0,16)	9,46±1 (0,16)	9,8±0,84 (0,37)	8,9±1,13 (0,4)
Intervalo(95%)	10 - 9,36	9,78 - 9,14	10,54 - 9,06	9,68 - 8

ANOVA: p=0,33.

**TABLA 19 FRACCION DE EYECCION**

GRADO	0	1	2	3
N	81	39	6	8
Media±DE (EE)	63,2±9,9 (1,1)	63,6±8,17 (1,3)	63±15,1 (6,75)	67,63±7 (2,49)
Intervalo(95%)	65,42 - 61	66,2 - 61	76,5 - 49,5	72,6 - 62,65

ANOVA: 0,66

**TABLA 20 FRACCION DE ACORTAMIENTO**

GRADO	0	1	2	3
N	81	39	6	8
Media±DE (EE)	36±7% (1)	34±7% (1)	35±9% (4)	38±6% (2)
Intervalo(95%)	38 - 34	36 - 32	51 - 19	42 - 34

ANOVA: 0,40.

No se registraron diferencias significativas respecto al grado histológico de la muestra de biopsia, en ninguna de las variables ecocardiográficas presentadas previamente. Lo mismo aparecía en el análisis de los valores medios de las medidas de las variables en la estructura y función de ambas aurículas.

### ANALISIS DOPPLER DEL LLENADO TRANSMITRAL

Los valores recogidos en las medidas realizadas sobre la curva de velocidad transmitral, en el grupo total de 70 pacientes (para todos los estudios), quedan reflejados en la tabla correspondiente ( ver tabla 21)

**TABLA 21 INDICES DOPPLER MITRAL**

	<b>Em</b>	<b>THP</b>	<b>TDM</b>	<b>IntEm</b>	<b>Am</b>	<b>IntAm</b>
<b>N</b>	167	160	160	139	98	85
<b>Max</b>	153	80	275	25	62	7
<b>Min</b>	34	28	100	3	18	1
<b>Rango</b>	119	52	175	22	44	6
<b>X± DE</b>	73,8±22,5	49,2±10	167,8±32	10,5±3,9	33,41±8,5	3,16±1,28
<b>EE</b>	1,74	0,79	2,54	0,33	0,87	0,14

**Abreviaturas:** Am: Velocidad pico de la onda auricular de llenado (cm/s); Em: Velocidad pico de la onda de llenado inicial (cm/s); IntAm: Integral velocidad tiempo de la onda auricular (cm); Int Em: Integral velocidad tiempo de la onda de llenado inicial (cm); TDM: Tiempo de deceleración de la onda de llenado inicial (milisegundos); THP: Tiempo de hemipresión (milisegundos).

El perfil de la curva de Doppler trasmitral mostró gran variabilidad interlatido en 44 (25%) de los estudios en 32 pacientes. La medida de Em, no se pudo realizar en 10 casos; en 3 estudios en un mismo paciente, y en 1 estudio en otro, por el efecto de aceleración producido por la gran protrusión de la sutura de la aurícula izquierda, situada inmediatamente por encima del plano valvular mitral, que alteraba

el perfil de la curva de velocidad (ver figura 4 de la introducción). En otros 4 estudios, el motivo fue la gran variabilidad de los latidos, que no permitía establecer un valor promedio correcto, y en otros 3 la frecuencia cardiaca elevada, con fusión de la dos ondas de llenado, que impedía establecer el verdadero límite de la onda de llenado inicial. Estos dos efectos, gran variabilidad del flujo de llenado mitral y fusión (con solapamiento) de las dos ondas de llenado transmitral impidieron realizar la medida adecuada en 17 casos para las variables TDM y THP, y en 38 casos trazar la planimetría para la medida de la Int Em. La onda auricular solo aparecía bien definida en 98 casos, siendo posible trazar su contorno en 85 casos.

El flujo de llenado transmitral deducido por la magnitud de las ondas de la curva de velocidad se producía fundamentalmente (en la condiciones basales del estudio), a expensas de la onda de llenado inicial. Así, la relación de las velocidades Em / Am, en los casos, con onda auricular definida (n=98), mostró un valor medio de  $2,32 \pm 1,01$ . El valor medio correspondiente de la relación Int Em / Int Am fué de  $3,39 \pm 1,33$ .

### **EFECTO DEL RECHAZO SOBRE LA CURVA DE LLENADO MITRAL**

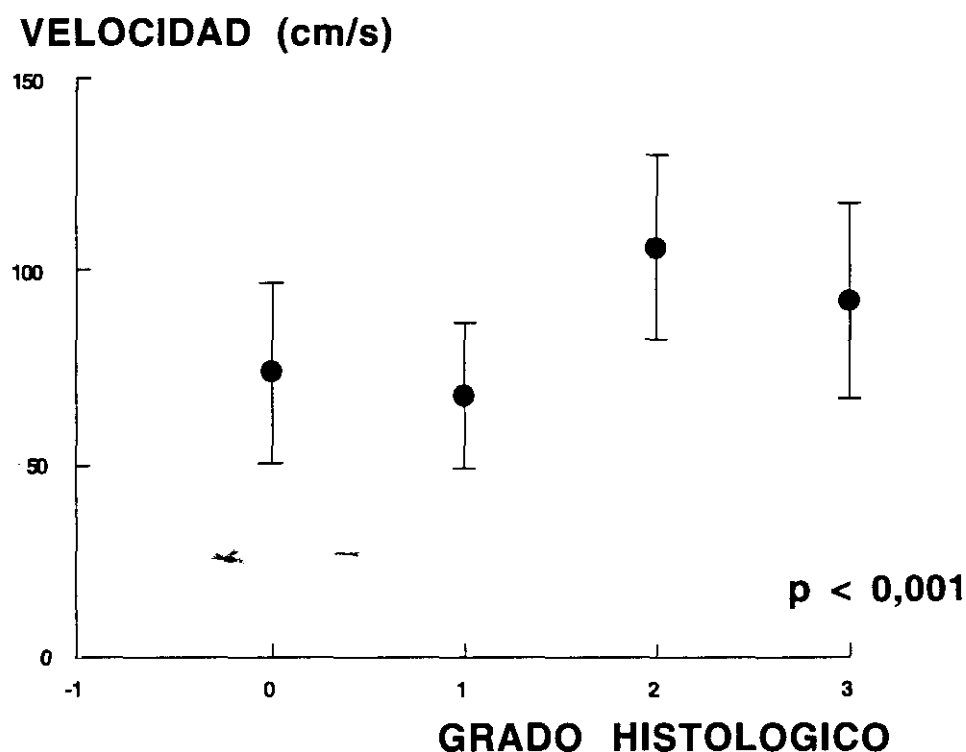
El análisis de las variables de la curva de velocidad, con respecto al grado histológico, mostró valores más altos en presencia de rechazo  $\geq 2$  para la velocidad pico de la onda de llenado inicial (Em), y la integral de dicha curva (Int E). Los valores pormenorizados se pueden comprobar en las tablas adjuntas.

**TABLA 22 VELOCIDAD PICO DE LLENADO MITRAL**

<b>grado</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>N</b>	82	41	6	8
<b>Media±DE (EE)</b>	73,7±23,4 (2,6)	67,5±18,6 (2,9)	106±23,9 (9,8)	92,1±25,3 (9)
<b>Intervalo(95%)</b>	78,86 - 68,5	73,3 - 61,7	125,6 - 86,4	110,1 - 74

ANOVA:  $P < 0,001$ . (Desviación típica residual 22,2). Test de Scheffé significativo :  $p=0,01$ , para los valores medios de los grados 0 y 1;  $p < 0,01$  para los valores medios de los grados 1 y 2, y  $p=0,05$  para los valores de los grados 1 y 3. Se observa una "tendencia" a acumularse los valores mayores de la variable, en los grupos de grado histológico 2 y 3. En un sentido de aplicación clínica, agrupando los grados 0 y 1 en grupo A y los 2 y 3 en grupo B (estos son los que precisan tratamiento), los valores medios son:  $71,6 \pm 22$  y  $98,14 \pm 24,8$  cm/s respectivamente  $p < 0,001$ .

**FIGURA 20 VELOCIDAD DE LLENADO Em**



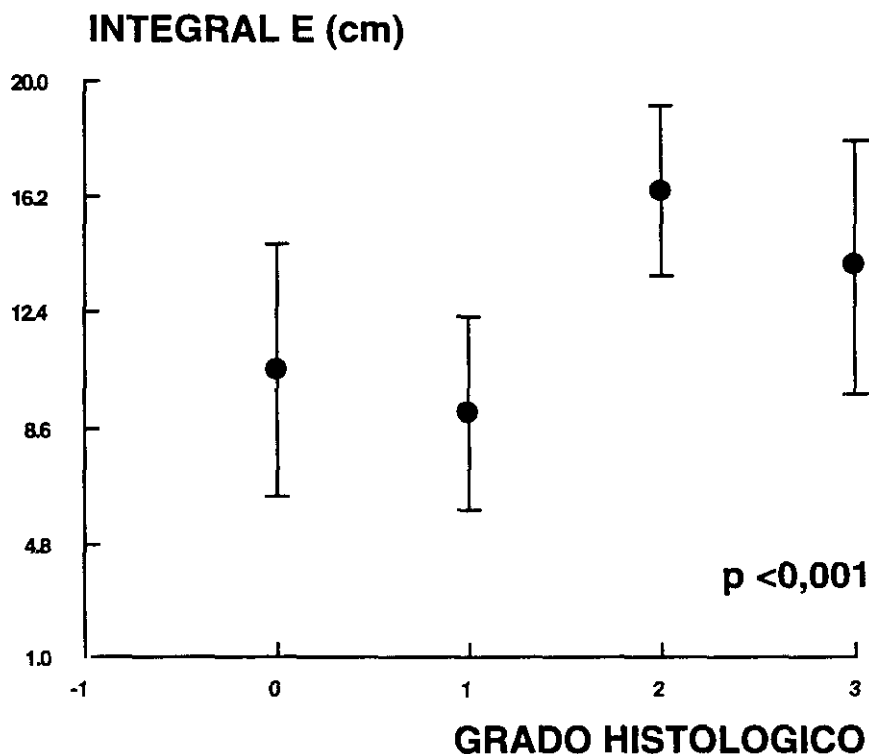
**TABLA 23 INTEGRAL DE LA ONDA DE LLENADO INICIAL**

grado	0	1	2	3
N	70	33	5	8
Media±DE (EE)	10,5±4,12 (0,5)	9,1±3,17 (0,55)	16,4±2,8 (1,24)	13,9±4,2 (1,47)
Intervalo(95%)	11 - 10	10,2 - 8	18,9 - 13,92	16,84 - 10,96

ANOVA  $p < 0,001$ ; (Desviación típica residual: 3,83). Test de Scheffé significativo:  $p = 0,01$  para la comparación de los valores de los grados 0 y 2;  $p < 0,01$  para la comparación de los valores de los grados 1 y 2, y  $p = 0,02$  para la comparación de los grados 1 y 3. En la misma línea que la velocidad (Em), la Int E, muestra unos valores medios significativamente mayores en los grados 2 y 3 (grupo B), que los de los grados 0 y 1 (grupo A); así,  $14,83 \pm 3,78$  vs  $10 \pm 3,87$  cms respectivamente. ( $p < 0,001$ ) La figura 21 completa la información sobre las diferencias entre dichos grupos.

Los valores medios para los distintos grupos, respecto de los restantes variables obtenidas en el análisis Doppler transmitral no mostraron diferencias significativas. Así, si consideramos los 2 grupos A (grados histológicos 0 y 1) y B (grados 2 y 3), los valores de TDM fueron de  $170,29 \pm 34,2$  vs  $162,36 \pm 26,95$  milisegundos ( $p = 0,41$ ); para el THP  $49,4 \pm 10,43$  vs  $48,14 \pm 7,92$  milisegundos ( $p = 0,66$ ); los valores de Am fueron  $32,44 \pm 8,28$  vs  $38 \pm 13,27$  cm/s ( $p = 0,09$ ); los valores para la Int Am fueron de  $3,11 \pm 1,24$  vs  $4,15 \pm 1,88$  cms ( $p = 0,07$ ).

**FIGURA 21 GRADO HISTOLOGICO SOBRE LA INTEGRAL DE LA ONDA E MITRAL**



## ANALISIS DOPPLER DEL LLENADO TRICUSPIDE

Los valores obtenidos sobre las medidas de las variables de la curva de llenado tricúspide, para el grupo total de estudios realizados en los 70 pacientes, aparecen recogidos en la tabla número 24.

**TABLA 24 INDICES DE LLENADO TRICUSPIDE**

	<b>Et</b>	<b>IntEt</b>	<b>TDEt</b>	<b>At</b>	<b>IntAt</b>
<b>N</b>	145	134	139	107	85
<b>Max</b>	94	19,5	340	49	6,5
<b>Min</b>	26	3	99	9	1,34
<b>Rango</b>	68	16,5	241	40	5,16
<b>X±DE</b>	51,92±13,1	8,12±3,21	185,7±42,3	27,85±7,52	3±1,04
<b>EE</b>	1,09	0,28	3,59	7,52	0,11

**Abreviaturas:** At: Velocidad pico de la onda auricular de llenado tricúspide; (cm/s); Et: velocidad pico de la onda de llenado inicial de llenado tricúspide (cm/s); IntAt: Integral velocidad tiempo de la onda de llenado auricular tricúspide (cms); Int Et: Integral velocidad tiempo de la onda de llenado inicial tricúspide (cms). TDEt: tiempo de deceleración de la onda de llenado inicial (milisegundos)

El perfil de la curva de llenado transtricúspide fue más difícil de obtener que el correspondiente transmitral (145 vs 167 casos). Sin embargo, el motivo principal fue de carácter técnico (mayor dificultad para obtener la imagen espectral en el lado derecho). En ningún caso se registró aceleración del flujo debido a protrusión de la sutura auricular derecha. También se observó el efecto de la fusión de ambas ondas inicial y auricular producido a frecuencias cardíacas elevadas. Al igual que en el lado izquierdo, también se registraron varios estudios con gran variabilidad interlatido, sin embargo, y a pesar de la concordancia entre ambos lados izquierdo y derecho, en dicho aspecto, se observaron hasta 25 casos en los que el flujo mitral mostraba variaciones interlatido ostensibles, mientras el flujo tricúspide mostraba un trazado regular de forma mantenida. El análisis de los 145 estudios, en que se pudieron



valorar ambos flujos mostró 14 trazados tricúspides (10%), por 36 trazados mitrales (25%), con gran variabilidad interlatido ( $p < 0,01$ ). [Ver figura 23 en la página 76] En 116 estudios (80%), existía concordancia, es decir el perfil de la curva de llenado aparecía regular o irregular en ambos lados izquierdo y derecho. Otro aspecto reflejado en esta investigación, es la mayor presencia de la onda auricular en el perfil de la curva de velocidad de flujo de llenado tricúspide, que en el correspondiente del lado izquierdo. Así, la onda auricular se pudo visualizar en el lado derecho en 107/145 (73,7%) de los estudios, mientras que, en el lado izquierdo, estaba presente en 98/167 (58,6%) de los estudios.

Los valores medios de velocidad de llenado inicial (Et), velocidad auricular (At), tiempo de deceleración (TDEt), Integral (IntEt), tricúspides, resultaron inferiores a los del lado mitral ( $p < 0,001$  para todas las diferencias). La correlación de las mismas variables fue : Em vs Et ( $r=0,34$ ,  $p < 0,01$ ,  $n=138$ ); Am vs At ( $r=0,23$ ,  $p=0,06$ ,  $n=68$ ); TDEm vs TDEt ( $r=0,23$ ,  $p=0,03$ ,  $n=125$ ); IntEm vs IntEtt ( $r=0,49$ ,  $p < 0,001$ ,  $n=115$ ).

La relación de las ondas de llenado transtricúspide, inicial y auricular, (en los estudios con presencia de la onda auricular), queda reflejada por los valores medios del cociente entre las velocidades pico (Et / At)  $1,96 \pm 0,87$ , y  $2,76 \pm 1,09$ , para la relación entre las integrales (IntEt / Int At). Estos valores resultan ligeramente menores que los de las correspondientes variables de la curva de llenado mitral. ( $2,32 \pm 1$  y  $3,39 \pm 1,3$  respectivamente). Sin embargo, solo en el caso de los cocientes de las integrales de ambas ondas, la diferencia media resultó significativa ( $n=52$ ;  $p < 0,001$ ).

### **EFEECTO DEL RECHAZO SOBRE EL LLENADO TRICUSPIDE**

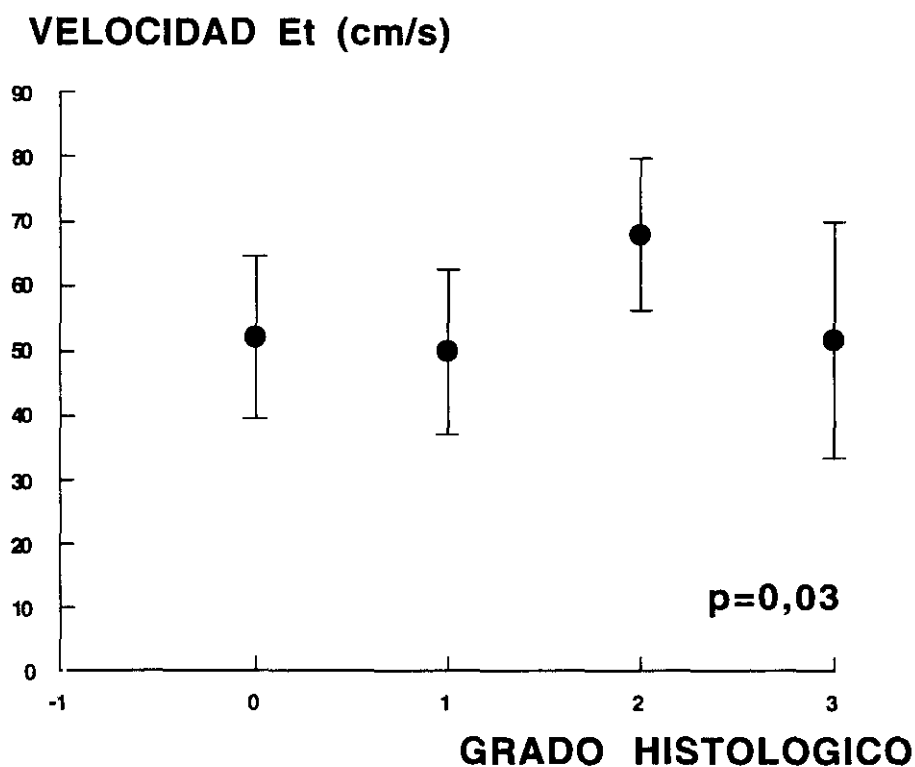
El análisis de las variables de la curva de llenado transtricúspide, respecto al grado histológico, solo mostró diferencias para los valores de la velocidad pico inicial (Et). Los resultados de la comparación aparecen expuestos en la tabla subsiguiente.

**TABLA 25 VELOCIDAD PICO INICIAL DE LLENADO TRICUSPIDE**

GRADO	0	1	2	3
N	67	40	5	6
Media±DE (EE)	52±12,37 (1,5)	49,64±12,6 (2)	67,8±11,9 (5,3)	51,5±18,4 (7,5)
Intervalo(95%)	55,03 - 48,99	53,64 - 45,64	78,44 - 57,16	63,52 - 36,48

ANOVA:  $P= 0,03$ ; (Desviación típica residual: 12,77). El test de Scheffé, muestra una diferencia significativa ( $p=0,03$ ), a expensas de los valores de la variable para los grados histológicos de rechazo ligero (1), y rechazo moderado (2). Sin embargo, no se observa una tendencia al incremento de los valores de la velocidad pico inicial, en los casos que mostraban un grado histológico de rechazo más severo (tipo 3). La distribución de los valores medios y sus correspondientes desviaciones estándar se puede observar en la figura 22.

**FIGURA 22 VELOCIDAD DE LLENADO Et**

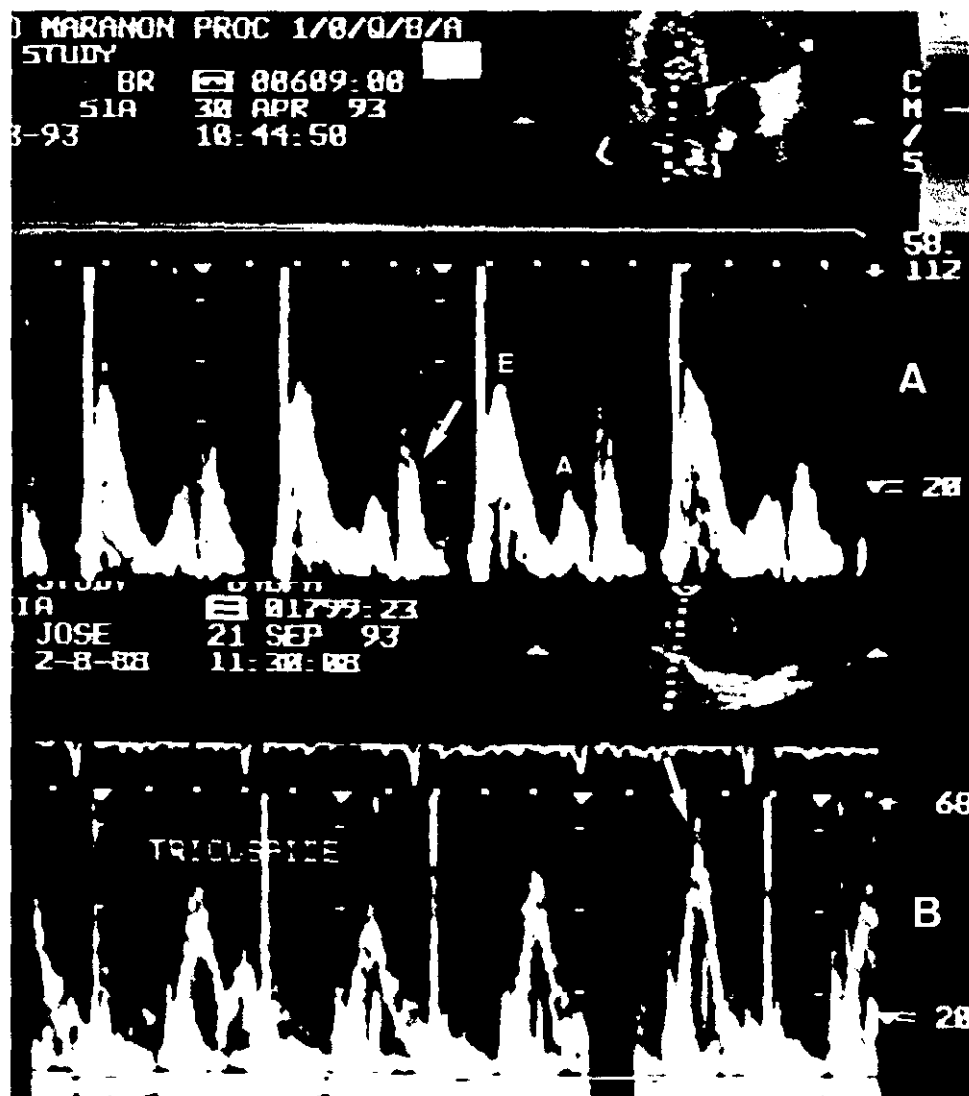


Las restantes variables analizadas, de la curva de llenado tricúspide, no mostraron diferencias significativas respecto al grado histológico. Así, la comparación de dichos datos para los 4 grados histológicos, agrupados en los grupos A y B, descritos previamente, se puede observar en la tabla numero.26.

**TABLA 26 LLENADO TRICUSPIDE Y RECHAZO**

	Grupo A	Grupo B	
Int Et	7,97±2,96 (n=100)	9,96±4,23 (n=10)	p=0,06
TDEt	189±43,6 (n= 103)	187,7±35,6 (n=10)	p=0,93
At	28,08±8,06 (n= 84)	28±6 (n= 8)	p=0,98
IntAt	3,09±1,08 (n= 63)	2,83±0,76 (n=8)	p=0,51

Abreviaturas igual que en la tabla 24.



**FIGURA 23** La imagen espectral recoge la curva de velocidad de llenado tricúspide. En el panel A, los latidos obtenidos en apnea, muestran muy leve variabilidad. Se observan las dos ondas de llenado E y A. En la fase de sístole se observa la onda de movimiento del anillo tricúspide. En el panel inferior (B), correspondiente a otro paciente trasplantado, se observa un trazado de gran variabilidad en la secuencia de latidos, produciéndose interferencias entre ambas porciones de la aurícula derecha. (flecha).

### **ANALISIS DEL EFECTO DE RECHAZO SOBRE EL TIEMPO DE RELAJACION ISOVOLUMETRICA VENTRICULAR IZQUIERDO**

La medida del tiempo de relajación isovolumétrica se pudo obtener en un total de 170 estudios, con un valor medio de  $82 \pm 18,32$  milisegundos, con rango (130-35 ms). La distribución de los datos según los diferentes grados histológicos, se puede observar en la tabla subsiguiente.

**TABLA 27 TIEMPO DE RELAJACION ISOVOLUMETRICA**

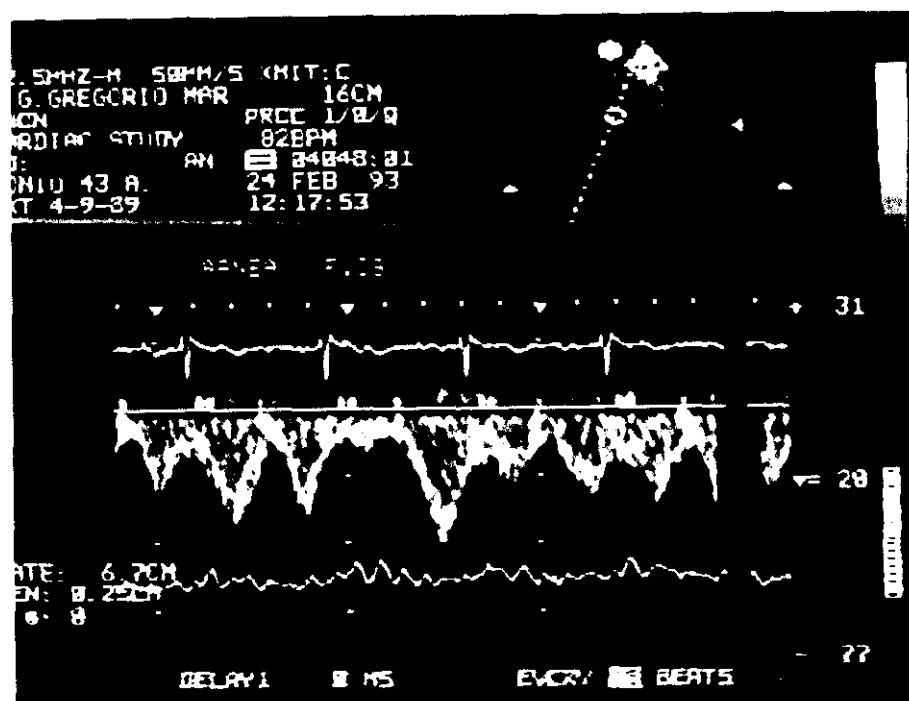
grado	0	1	2	3
N	82	43	6	8
Media $\pm$ DE(EE)	85,1 $\pm$ 18,4 (2)	83,3 $\pm$ 16,7 (2,5)	63,7 $\pm$ 17,4 (7,1)	73,6 $\pm$ 24,3 (8,6)
Intervalo(95%)	87,1 - 83,1	88,3 - 78,3	77,9 - 49,5	90,8 - 56,4

ANOVA  $p=0,02$ ; (Desviación típica residual: 18,23). Test de Scheffé no significativo para la comparación entre los distintos grupos.

Así, los valores medios de los casos con rechazo moderado fueron  $69,36 \pm 21,4$  vs los de los grados ligero y sin rechazo  $84 \pm 19$  milisegundos.

### **ANALISIS DEL FLUJO DE VENA CAVA SUPERIOR**

El estudio del flujo de la vena cava superior (FVCS), sobre el conjunto de los 70 pacientes trasplantados, que constituyen el objeto de la investigación, mostró una curva de velocidad en la imagen espectral con características uniformes, en 53 pacientes, con sus correspondientes variaciones a lo largo del ciclo respiratorio, existiendo en los 17 pacientes restantes (24%), un alta variabilidad interlatido, durante todas las fases del ciclo respiratorio, y en los diferentes estudios realizados en cada uno de ellos. Este patrón de flujo con variabilidad constante en la morfología y magnitud de las distintas ondas del FVCS, a lo largo de ciclos cardíaco sucesivos (ver figura número 24), que podría denominarse patrón irregular, no ha sido descrito previamente en estos pacientes, y es importante señalar que su presencia impide realizar cualquier tipo de cuantificación, o análisis de sus características.



**FIGURA 24** Trazado de imagen espectral, del FVCS de un paciente trasplantado, obtenido en fase de apnea medioespiratoria. A pesar de estar en ritmo sinusal a 82 lat/min, se visualiza un continuo cambio del perfil de la curva de velocidad de flujo, que determina un patrón de tipo irregular (velocidad de barrido 50 mm/s).

Del total de 177 estudios en 70 pacientes, 151 trazados Doppler presentaban una morfología regular. Se disponía de al menos un estudio con biopsia endomiocárdica en 42 (80%) de los 53 pacientes con FVCS regular (130 estudios en total). Además, otros 19 estudios con biopsia se realizaron en 9 pacientes con FVCS irregular.

### CARACTERISTICAS DEL FVCS EN EL TRASPLANTE CARDIACO DURANTE APNEA E INSPIRACION.

En base a lo descrito previamente, solo el grupo de estudios (y pacientes) con un FVCS uniforme, integran el conjunto de datos de las variables medidas sobre el perfil de la curva de velocidad de flujo, que se expone a continuación, en las tablas correspondientes.

**TABLA 28: PARAMETROS DEL FVCS EN FASE DE APNEA**

	S	IntS	D	IntD	Ar	IntAr	Sr	IntSr
<b>N</b>	151	151	151	151	75	75	61	60
<b>Max</b>	113	20	126	27,5	36	4	28,2	3,6
<b>Min</b>	0	0	16	2	4	0,2	4	0
<b>Rango</b>	113	20	110	25,5	32	3,8	24,2	3,6
<b>Media</b>	30,32	5,46	45,15	9,42	13,43	1,31	11,79	1,2
<b>DE</b>	15,1	3,1	17,85	4,23	6,26	0,8	4,55	0,58
<b>EE</b>	1,23	0,25	1,45	0,34	0,72	0,09	0,58	0,07
<b>Interv</b>	32,78	5,96	48	10,1	14,87	1,49	12,95	1,34
<b>(95%)</b>	27,86	4,96	42,25	8,74	12	1,13	10,63	1,06
<b>Median</b>	27,6	5	42	8,9	12	1	11	1,10

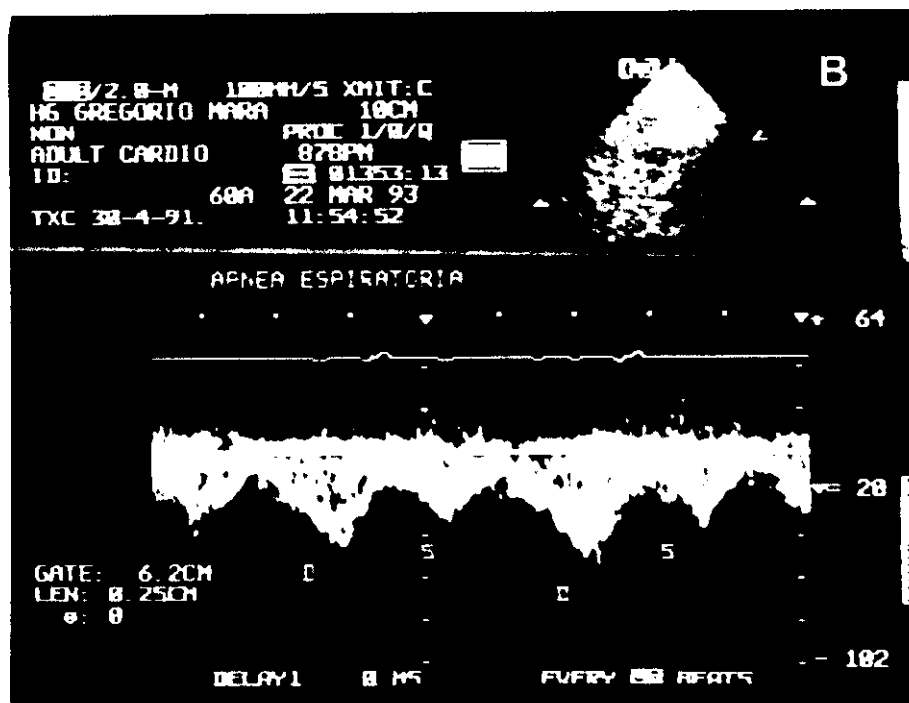
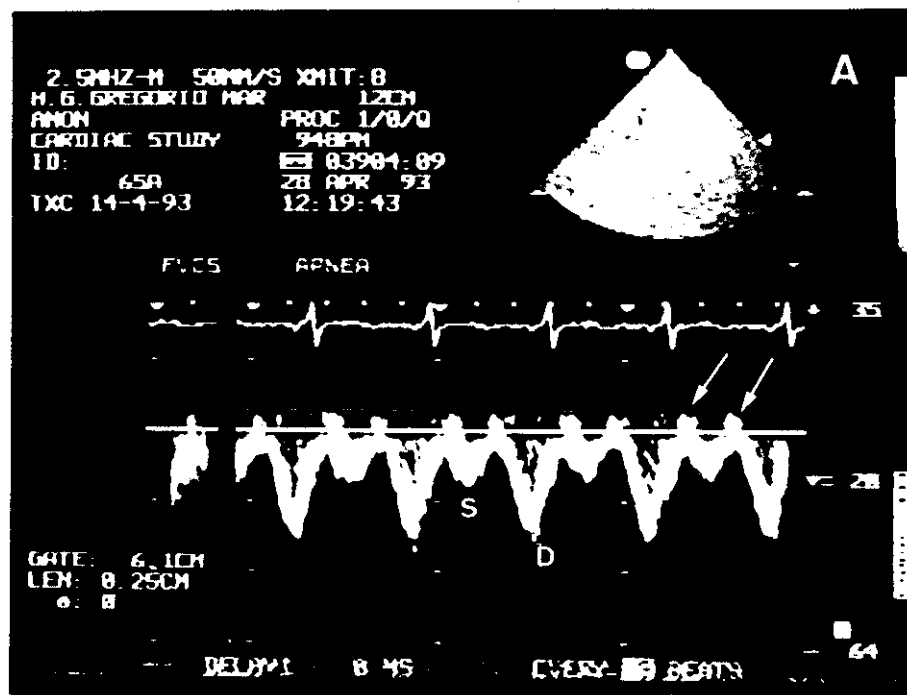
**Abreviaturas:** Ar: velocidad pico auricular retrógrada (cm/s); D: velocidad pico de la onda diastólica (cm/s); IntAr: integral velocidad tiempo de la onda

auricular (cms); IntD: integral velocidad tiempo de la onda diastólica (cm/s); IntS: integral de la onda sistólica (cms); IntSr: integral de la onda sistólica retrógrada (cms); S: velocidad pico de la onda sistólica (cm/s); Sr: velocidad pico de la onda sistólica retrógrada (cm/s).

El perfil de doble onda, sistólica y diastólica de flujo anterógrado se observó en todos los casos. No obstante, los valores medios de la cifras de velocidad pico, de ambas ondas durante la fase de apnea, mostraron un claro predominio de la onda diastólica, sobre la sistólica ( $45,15 \pm 17,85$  vs  $30,32 \pm 15,1$  cm/s;  $p < 0,001$ ). Esto, se hizo aún más patente, con los valores de la integrales de las curvas de velocidad ( $9,42 \pm 4,23$  vs  $5,46 \pm 3,1$  cms;  $p < 0,001$ ), y distingue de forma general el perfil del FVCS de los trasplantados, resultando opuesto del que se conoce en los individuos normales de claro predominio durante la fase sistólica. (figuras 8 y 25).

La onda auricular retrógrada, visible en la telediástole, aparecía en el 50% de los estudios con un valor medio de Ar de  $13,43 \pm 6,26$  cm/s, con un valor medio de integral IntAr de  $1,31 \pm 0,8$  cms, que refleja, en general, la escasa magnitud de la misma en los casos en que dicha onda es visible. Estos datos, son superponibles a los que se hallaron en el análisis aislado del primer estudio sin signos de rechazo en la biopsia, de un total de 34 pacientes, donde se visualizó dicha onda en 50% de los mismos.

La onda sistólica retrógrada, de localización meso-telesistólica se pudo visualizar en 61 de los 151 (40%) estudios. Sus valores medios, para Sr  $11,8 \pm 4,55$  cm/s, y para IntSr  $1,2 \pm 0,58$  cms, resultaron similares, aunque ligeramente inferiores a los de la onda auricular retrógrada (ver tabla de parámetros de FVCS en fase de apnea) La incidencia de dicha onda en el grupo (más reducido) de 34 pacientes, con su primer estudio sin rechazo, resultó del 35%, con unos valores medios superponibles.



**FIGURA 25** A-Imagen espectral del FVCS en un trasplantado, durante la fase apnea. Se observa el predominio de la onda diastólica. Las flechas muestran 2 pequeñas onda de flujo retrógrado en las fase de protosístole y telesístole. (velocidad de registro 50 cm/s). En la figura inferior (B) se observa otro caso de FVCS, en apnea, en trasplantado, con una velocidad de registro de 100 cm/s. La onda sistólica también resulta de menor magnitud que la diastólica. En este registro, no se visualizan ondas de flujo retrógrado



**TABLA 29 PARAMETROS DEL FVCS EN LA INSPIRACION**

	Si	IntSi	Di	IntDi	Ari	IntAri	Sri	IntSri
<b>N</b>	125	125	125	125	60	60	43	43
<b>Max</b>	82	19	140	34,8	32	5,4	27,5	3,5
<b>Min</b>	0	0	7	4,2	4,7	0,39	7	0,26
<b>Rango</b>	82	19	133	30,6	27,3	5	20,5	3,24
<b>Media</b>	33,45 *	6,14 *	62,23 *	13,46 *	16,29 #	1,73 *	15,02 *	1,64*
<b>DE</b>	14,88	3,17	21,58	5,63	6,11	0,90	4,91	0,75
<b>EE</b>	1,33	0,28	1,93	0,50	0,79	0,12	0,75	0,11
<b>Interv</b>	36,11	6,7	66,09	14,46	17,87	1,97	16,52	1,86
<b>(95 %)</b>	30,79	5,58	58,37	12,46	14,71	1,49	13,52	1,42
<b>Median</b>	31	5,8	59	12,6	15,05	1,61	14	1,56

**Abreviaturas:** en las columnas aparecen los nombres de las mismas variables que en la tabla previa. En este caso, se añade una letra -i- al final de cada una de ellas, para especificar su relación con la fase inspiratoria. (\*  $p < 0,001$ ; #  $p = 0,03$ , con respecto a los valores recogidos en apnea)

El efecto de la inspiración en el FVCS (recogido en 125 estudios), se manifestó con un incremento en los valores de los parámetros de ambas ondas de flujo anterógrado, pero de forma especial, en la onda diastólica. Si bien las diferencias entre los valores medios para ambas ondas fueron significativas en todas las variables, la magnitud del incremento fue superior para la onda diastólica de flujo anterógrado, con un incremento medio del 38% para el valor de su velocidad pico, y un 43% para el valor de su integral

Un comportamiento similar se pudo observar para las pequeñas ondas de flujo retrógrado, que también incrementaron de forma significativa en ambos parámetros velocidad e integral; así, 11,79 vs 15,02 cm/s, y 1,2 vs 1,64 cms, para la apnea e

inspiración respectivamente, en la onda sistólica retrógrada. Para la onda auricular, los valores de cambio en velocidad e integral fueron de 13,43 vs 16,29 cm/s y 1,31 vs 1,73 cms respectivamente ( $p < 0,001$ ). La onda auricular se visualizó durante la fase inspiratoria en similar número de casos que durante apnea (48% vs 50%); sin embargo, la inspiración disminuyó levemente la presencia de la onda sistólica inversa (34% vs 40%).

## ANALISIS DE DETERMINANTES DEL FVCS IRREGULAR

**TABLA 30 DETERMINANTES DEL FVCS IRREGULAR**

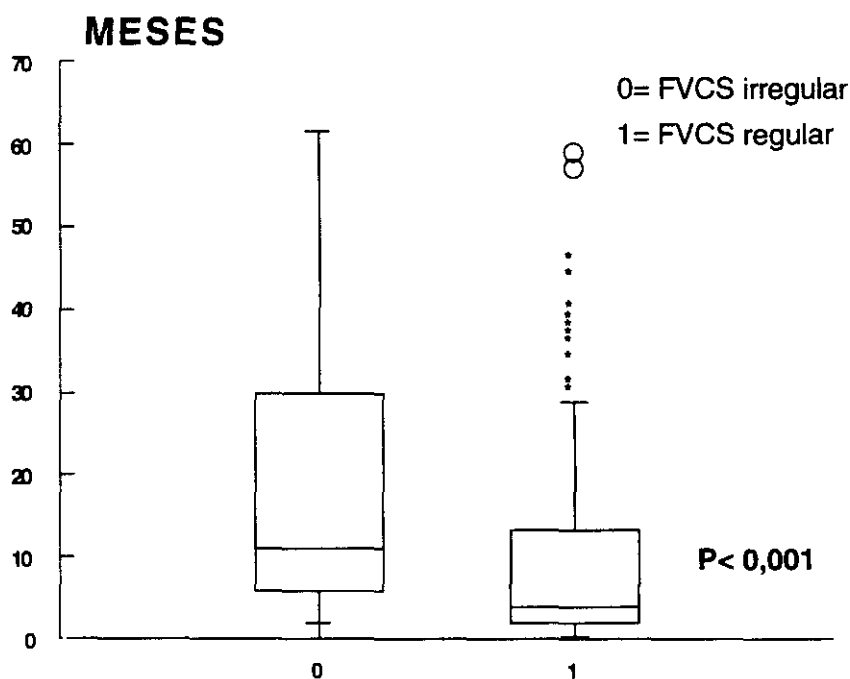
	IRREGULAR	REGULAR	
<b>Edad Receptor</b>	55,84±9,73(1,95)	52,21±9,06(0,74)	p=0,07
<b>Interval[median]</b>	19±17,9 (2-61) [ 11 ]	9,7±12 (0,5-59) [ 4 ]	p<0,001
<b>ADLG</b>	65,39±5,73(1,19)	63,27±7,8 (0,65)	p=0,2
<b>ADT</b>	36,78±6,9(1,43)	35,83±5,58(0,46)	p=0,46
<b>FCAAD</b>	15,70±9,6(2,15)	14,7±9,2(0,86)	p=0,66
<b>Frecuencia</b>	98±12,66(2,53)	84,23±11,1(0,9)	p<0,001
<b>Desplazamiento</b>	1,08±0,39(0,08)	1,03±0,46(0,04)	p=0,62
<b>Edad Donante</b>	25,54±9,3(1,83)	29,58±10,1(0,82)	p=0,06
<b>Isquemia</b>	171,7±43,4(8,5)	158,2±46,7(3,8)	p=0,17
<b>Rechazo</b>	6 / 15 (40%)	51 / 130 (39,2%)	p=0,9

**Variables:** ADLG: diámetro craneocaudal de la aurícula derecha (mm); ADT: diámetro transversal de la aurícula derecha (mm); Desplazamiento: movimiento del anillo valvular tricúspide (cms); Edad: en años; FCAAD: fracción de cambio de área de la aurícula derecha (%); Frecuencia cardiaca: en latidos/ min; Intervalo: meses

desde el estudio a la fecha de trasplante, entre parentesis el rango, y entre corchetes el valor de la mediana; Isquemia: tiempo de isquemia del injerto (minutos).

El FVCS con morfología irregular apareció en un 24% del grupo total de pacientes (17/70). Un aspecto importante es la persistencia del mismo, durante el seguimiento realizado en los pacientes. Además, en ningún caso existía ritmo irregular, en el momento de realizar el estudio (de hecho estaban todos en ritmo sinusal). Dichas circunstancias, hacen suponer que dado que no se trataría de un fenómeno circunstancial, los factores que influirían (uno o varios), estarían en relación con características de la estructura y función de la aurícula derecha, y, en menor medida, con la función ventricular derecha. En la figura subsiguiente, se exponen los valores correspondientes del análisis comparativo de ambos grupos de FVCS (regular e irregular), con respecto al tiempo transcurrido desde la fecha de trasplante.

**FIGURA 26 INFLUENCIA DEL INTERVALO DE TRASPLANTE**

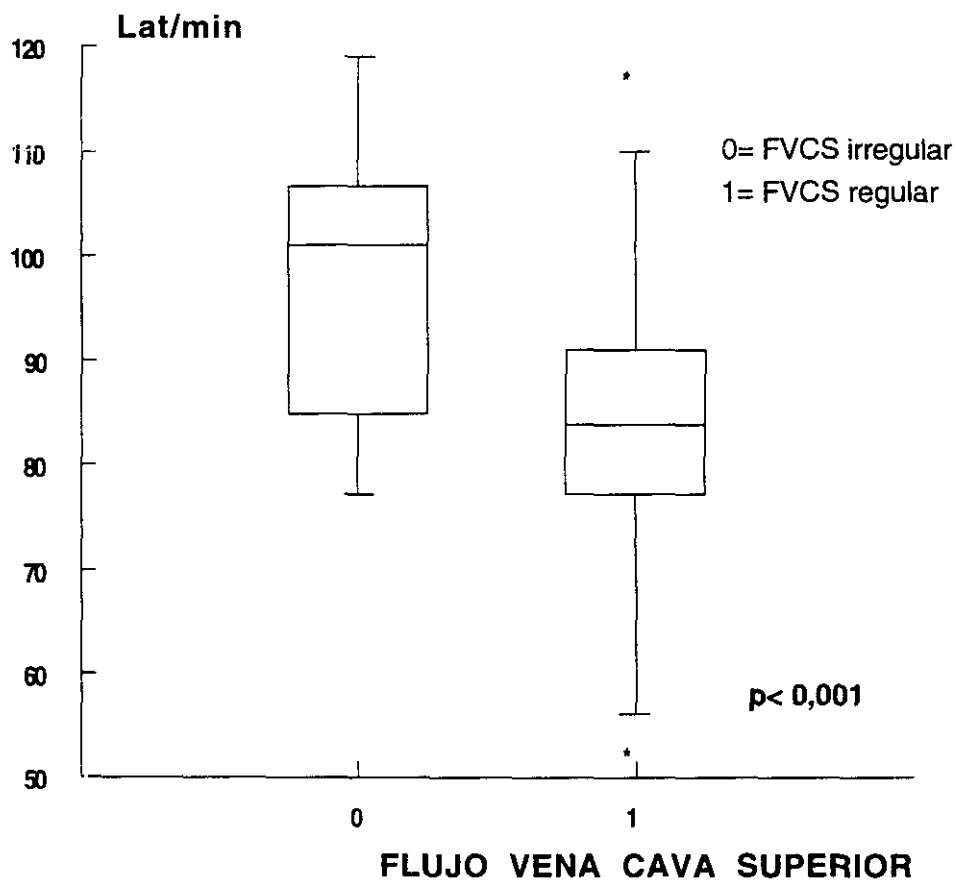


Como puede apreciarse, en la figura previa, los valores del intervalo respecto de la cirugía de trasplante (a pesar de su dispersión) se mostraron significativamente

superiores, en el grupo de estudios con FVCS de aspecto irregular. Este aspecto, se enlaza en cierto modo, con la tendencia de dichos pacientes a presentar unas cifras de edad ligeramente más altas que las del grupo con trazados regulares de FVCS.

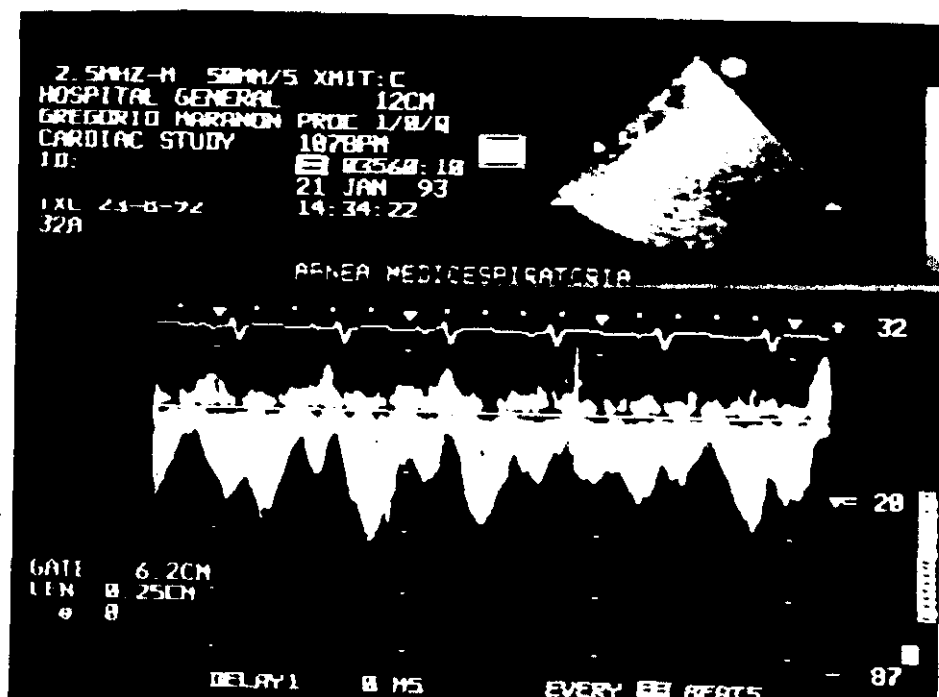
Los valores obtenidos para los parámetros de tamaño y función de la aurícula derecha, no mostraron diferencias ostensibles. Así, los valores medios de ADLG 65,39 vs 63,27 mms, o los de ADT 36,78 vs 35,83 mms, fueron bastantes similares. En el mismo sentido se comportaron las variaciones de la fracción de cambio de área de la aurícula derecha, así 15,7% vs 14,7%. La medida del desplazamiento del margen lateral del anillo valvular tricúspide (que aporta también una medida indirecta de la función ventricular derecha), aparecía superponible en los dos grupos. Tampoco se apreciaron valores significativos para los valores de la edad del donante, ni hubo diferencias significativas en el tiempo de isquemia del injerto.

**FIGURA 27 FVCS IRREGULAR Y FRECUENCIA CARDIACA**



La frecuencia cardiaca media resultó significativamente superior en los estudios de los pacientes con FVCS irregular; de hecho, el valor medio fué de  $98 \pm 12,7$  lat/min, y se encontraba muy próximo al límite de la taquicardia sinusal (figura 28). No obstante, es importante señalar, que a pesar de ello el FVCS, no presenta un fenómeno de solapamiento de las ondas, tan evidente como el de los flujos de llenado auriculo-ventriculares, la razón es lógica, ya que el flujo de la vena cava es continuo a lo largo del ciclo cardiaco, mientras que el llenado ventricular solo se produce durante la diástole, con lo que la resolución de la imagen espectral se ve más comprometida.

Los valores del intervalo desde el trasplante cardiaco, y la frecuencia cardiaca, del conjunto de estudios de los pacientes con FVCS irregular no mostraron correlación significativa entre sí (coeficiente de correlación  $r = -0,22$ ;  $p = 0,29$ ).



**FIGURA 28** Imagen espectral obtenida con Doppler pulsado, en un paciente trasplantado con patrón de flujo irregular. El paciente se encontraba en taquicardia sinusal ligera (107 lat/min). El perfil de la curva de velocidad oscila constantemente, modificando la relación y magnitud de las diferentes ondas con respecto al ciclo cardiaco.

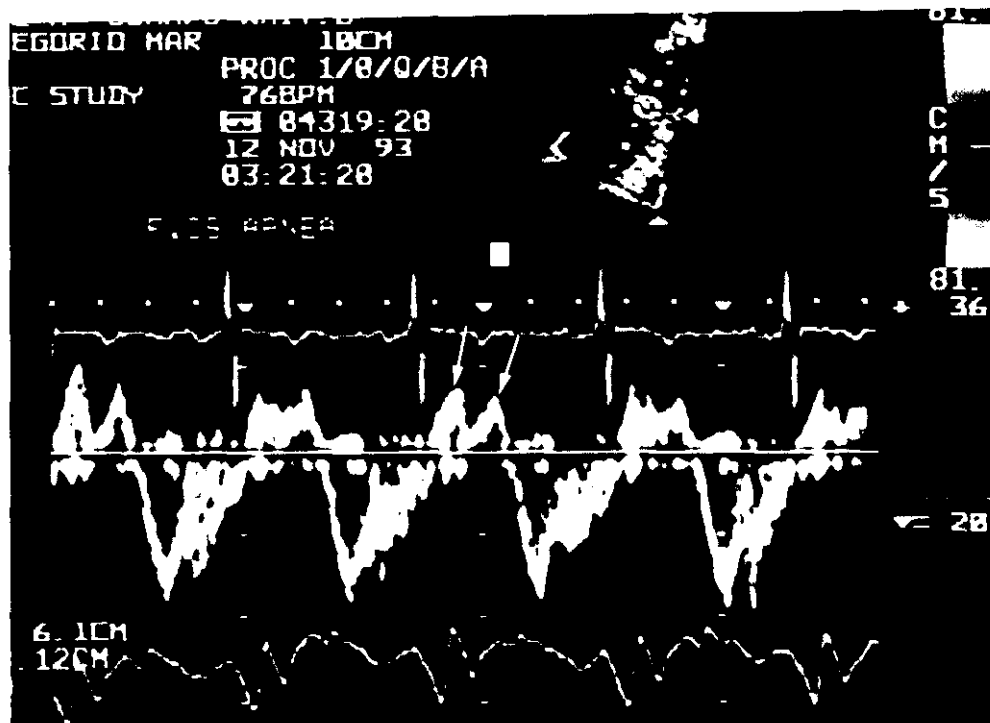
**EFFECTO DEL RECHAZO AGUDO SOBRE EL FVCS: ANALISIS DEL FVCS EN APNEA Y EN INSPIRACION**

**TABLA 31 ANALISIS DEL EFECTO DE RECHAZO EN EL FVCS EN APNEA**

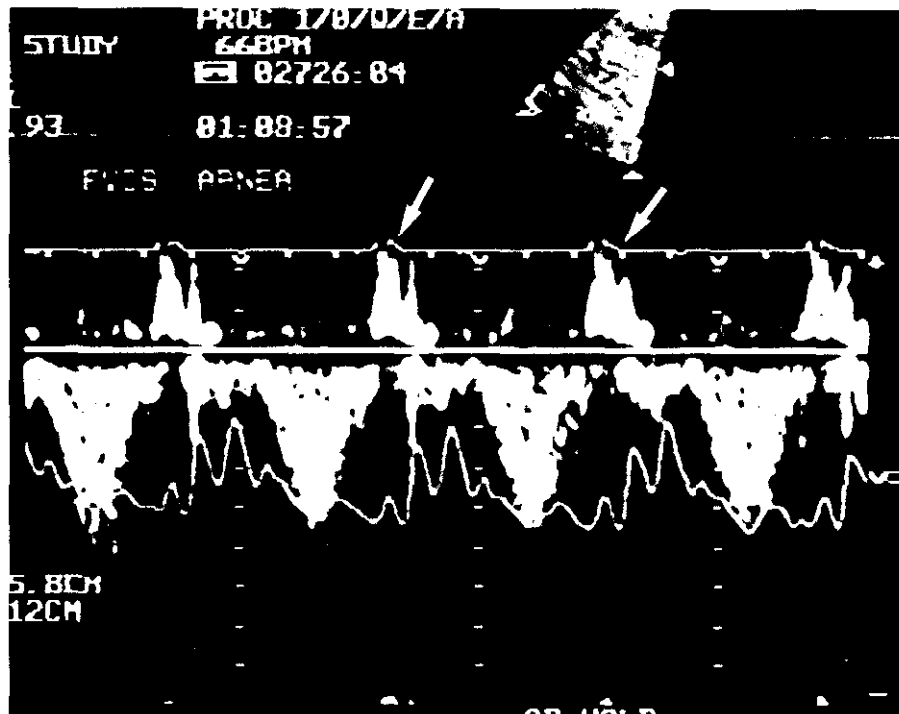
<b>GRADO</b>	<b>0 n=79</b>	<b>1 n=37</b>	<b>2 n=6</b>	<b>3 n=8</b>	
<b>S</b>	30,73 (1,78)	32 (2,6)	26,73 (6,47)	24,38 (5,6)	p=0,6
<b>IntS</b>	5,32 (0,36)	6,27 (0,53)	4,43 (1,31)	4,43 (2,56)	p=0,28
<b>D</b>	47,5 (2,06)	45,8 (3)	37,17 (7,46)	40,35 (6,46)	p=0,44
<b>IntD</b>	9,87 (0,49)	9,83 (0,72)	8,33 (1,8)	8,71 (1,55)	p=0,77
<b>Ar</b>	13,42 (1)	12,96 (1,36)	14,1 (2,8)	10,8 (3,61)	p=0,89
<b>IntAr</b>	1,31 (0,13)	1,25 (0,18)	1,39 (0,36)	1,01 (0,47)	p=0,91
<b>Sr</b>	12,29 (0,78)	12,38 (1,26)	8,8 (2,63)	8,1 (2,63)	p=0,29
<b>IntSr</b>	1,21 (0,1)	1,34 (0,16)	1,13 (0,34))	0,82 (0,34)	p=0,59

**Abreviaturas:** igual que en las tablas precedentes. Los datos recogidos en la tabla, reflejan los valores de la media de cada variable para cada uno de los grados histológicos. Las cifras que aparecen entre paréntesis, corresponden a los valores de error estándar residual, derivados de la comparación mediante ANOVA de los distintos grupos. Los valores de N, que se recogen en la tabla, son lógicamente menores para las variables Ar, IntAr, Sr e IntSr. Este aspecto, será analizado posteriormente.

Como se puede apreciar los datos de las diferentes variables no mostraron diferencias significativas entre los distintos grados histológicos; de hecho, la impresión inicial que produce la tendencia a unos valores medios más reducidos, para S, IntS, Sr e IntSr, con respecto a los grados histológicos 2 y 3, se ve compensada (parcialmente) por la escasa incidencia, de casos con dichos grados de rechazo. Figuras 29 y 30.



**FIGURA 29** Imagen del FVCS recogido en fase de apnea medioespiratoria, de un paciente trasplantado. La imagen es llamativa por presentar ausencia de flujo anterógrado en sístole, en su lugar, se produce una doble onda de flujo sistólico reverso (flechas). El llenado de la aurícula derecha se produce durante la diástole. La situación es característica de restricción al llenado ventricular derecho. La biopsia mostró ausencia de rechazo.



**FIGURA 30** Registro del FVCS de un paciente, con rechazo tipo 2. La magnitud del flujo durante la sístole aparece muy reducida, con una gran onda diastólica de flujo anterógrado diastólico. Las flechas señalan unas ondas auriculares muy prominentes, que en conjunto configuran el "aspecto restrictivo" del trazado.

**TABLA 32 ANALISIS DEL EFECTO DE RECHAZO EN EL FVCS EN INSPIRACION**

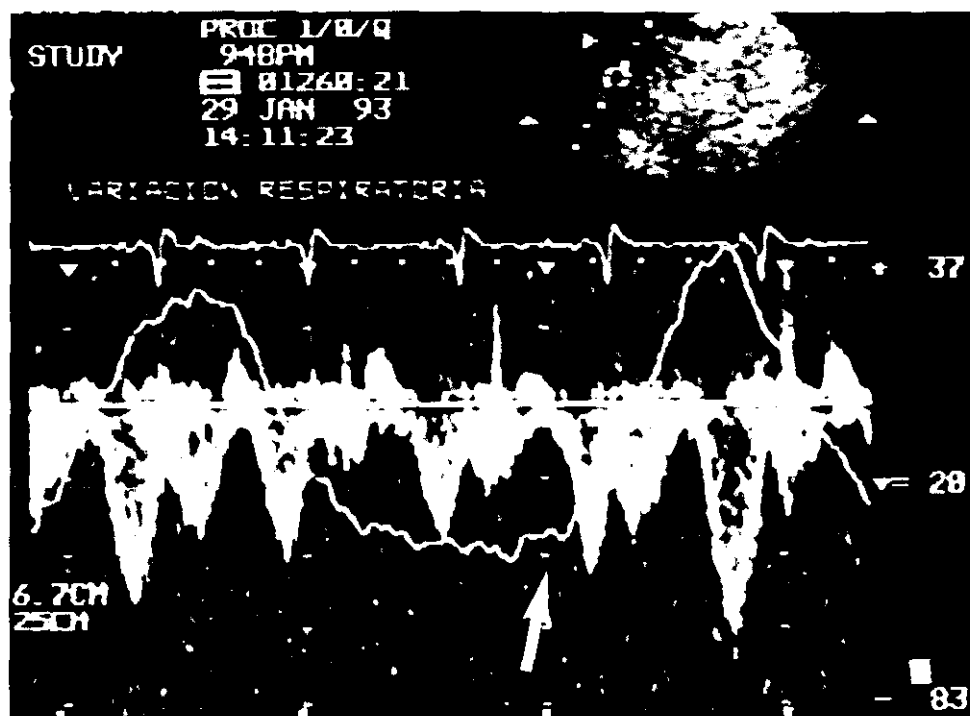
<b>GRADO</b>	<b>0 n=65</b>	<b>1 n=29</b>	<b>2 n=6</b>	<b>3 n=7</b>	
<b>Si</b>	34,17 (1,23)	33,66 (2,73)	27,83 (6,01)	29,76 (5,56)	p=0,69
<b>IntSi</b>	6,35 (0,37)	6,04 (0,56)	4,65 (1,23)	5,51 (1,14)	p=0,55
<b>Di</b>	65,82 (2,79)	59,86 (4,17)	56,47 (9,17)	61,87 (8,49)	p=0,56
<b>IntDi</b>	14,11 (0,73)	13,32 (1,1)	12,6 (2,42)	14,49 (2,24)	p=0,87
<b>Ari</b>	17,63 (1,07)	14,15 (1,34)	16,44 (2,62)	11,43 (3,38)	p=0,12
<b>IntAri</b>	1,77 (0,16)	1,57 (0,2)	1,7 (0,39)	1,3 (0,5)	p=0,75
<b>Sri</b>	15,84 (1)	14,49 (1,59)	13,33 (2,9)	11,30 (3,55)	p=0,54
<b>IntSri</b>	1,8 (0,15)	1,45 (0,23)	1,7 (0,43)	1,29 (0,53)	p=0,55

**Abreviaturas:** igual que en tablas precedentes. Los valores que se recogen corresponden a los valores medios para cada uno de los grupos. Entre paréntesis, aparecen los valores del error estándar residual correspondiente, obtenidos por ANOVA.

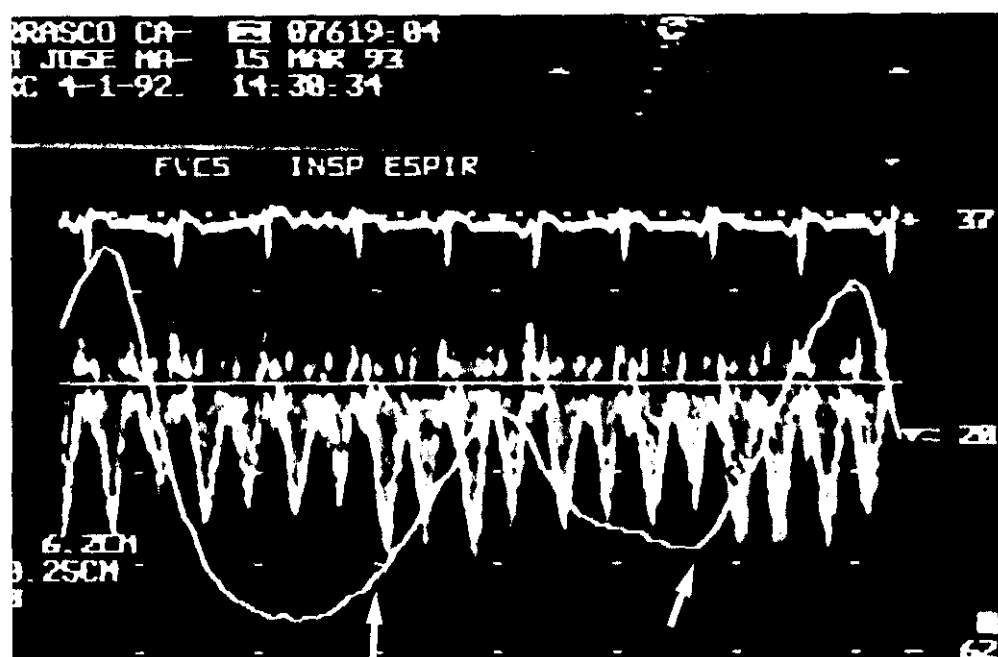
La distribución de los valores medios para cada una de las variables en inspiración, no mostró diferencias significativas, con respecto a los grados de la biopsia. Asimismo, los valores medios de las diferencias entre inspiración y apnea, para cada una de las variables, no mostraron diferencias significativas con respecto al grado histológico. (figuras 31 y 32)

A partir de las variables de velocidad e integral de las 2 ondas fundamentales de flujo anterógrado, que pueden visualizarse en el trazado Doppler de la curva de velocidad del FVCS (ondas sistólica y diastólica), bien en situación basal (apnea medioespiratoria), o en inspiración, se han obtenido por combinación en forma proporcional, 4 nuevos parámetros, que relacionan los valores de las mismas en las distintas fases del ciclo respiratorio.





**FIGURA 31** Cambios en el trazado espectral de la curva de velocidad de FVCS de un trasplantado, a lo largo del ciclo respiratorio. La flecha señala el comienzo de la fase inspiratoria. en el primer latido subsiguiente, ya se aprecia el incremento de ambas ondas sistólica y diastólica, con reducción transitoria del flujo sistólico retrógrado. (velocidad de barrido 50 cm/s).



**FIGURA 32** Trazado de baja velocidad de barrido (25 cm/s), del FVCS de un trasplantado, a lo largo de varios ciclos respiratorios. Se observa el continuo cambio de aumento inspiratorio (flechas) y reducción espiratoria de las velocidades de las ondas

**TABLA 33 EFECTO DEL RECHAZO SOBRE LA RELACION SISTO/DIASTOLICA DE VELOCIDAD E INTEGRAL DEL FVCS EN APNEA E INSPIRACION**

<b>Grado</b>	<b>0 n=79</b>	<b>1 n=37</b>	<b>2 n=6</b>	<b>3 n=8</b>	
<b>S / D</b>	0,67 (0,03)	0,75 (0,05)	0,7 (0,12)	0,67 (0,11)	p=0,58
<b>IntS/IntD</b>	0,59 (0,04)	0,72 (0,06)	0,53 (0,15)	0,62 (0,13)	p=0,25
<b>Si / Di</b>	0,56 (0,06)*	0,72 (0,08)#	0,54 (0,18)	0,51 (0,17)	p=0,37
<b>IntSi/IntDi</b>	0,51 (0,04)*	0,54 (0,06)#	0,41 (0,12)	0,47 (0,11)	p=0,8

**Abreviaturas:** IntS / IntD: relación de las integrales de la curva de velocidad de las ondas sistólica y diastólica., en apnea; IntSi / IntDi: igual que la variable anterior en fase inspiratoria.; S / D: relación de velocidades pico sistólica y diastólica; Si / Di: igual que la variable previa en fase inspiratoria. Los datos recogen los valores de las medias para cada uno de los grados histológicos, y entre paréntesis, los valores del error estándar residual correspondiente (ANOVA); (\*) hace referencia a un valor de n=65 casos, y (#) significa un valor de n=29 casos.

Como se refleja claramente en la tabla previa, los valores medios obtenidos para cada una de estas variables, tuvieron un comportamiento similar, no permitiendo determinar la presencia de rechazo agudo. Asimismo, los valores medios de las diferencias entre los cocientes S/D vs Si/Di, y, los cocientes IntS/IntD vs IntSi/IntDi, tampoco mostraban cambios significativos.

### **PRESENCIA DE ONDAS DE FLUJO REVERSO DEL FVCS Y FENOMENO DE RECHAZO**

Desde un punto de vista teórico, como se comentó previamente en el apartado de la introducción, el rechazo determina un deterioro en la función diastólica cardiaca. La repercusión del trastorno del llenado, en sus estadios avanzados (caso de la situación de rechazo agudo avanzado y crónico), determinaría cambios en el FVCS, originando también modificaciones en la magnitud de las ondas de flujo retrógrado. Dichas modificaciones han sido analizadas previamente. Aquí, nos

referiremos a la presencia de dichas ondas (Ar y Sr), en función del grado histológico. Los valores del estudio comparativo aparecen expuestos en la tabla subsiguiente.

**TABLA 34 PRESENCIA DE ONDA AURICULAR RETROGRADA Y GRADO HISTOLOGICO**

	<b>Grados 0 - 1</b>	<b>Grados 2 - 3</b>	<b>TOTAL</b>
<b>NO</b>	57 (49%)	6 (43%)	63
<b>SI</b>	59 (51%)	8 (57%)	67
<b>TOTAL</b>	116	14	130

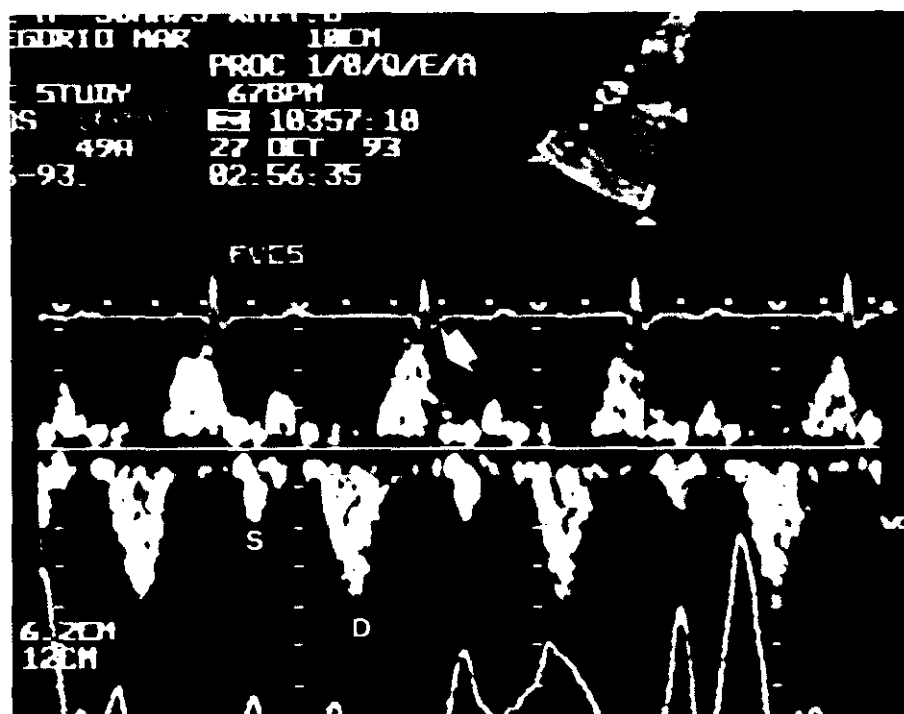
A efectos de reducir la dispersión de los datos, se ha optado por agrupar en 2 columnas, los datos de la variable. El valor de  $p=0,67$ , confirma la impresión inicial de ausencia de diferencias de la distribución de la onda Ar en la tabla. Ver ejemplos de figuras 33 y 34.

**TABLA 35 PRESENCIA DE ONDA SISTOLICA RETROGRADA Y GRADO HISTOLOGICO**

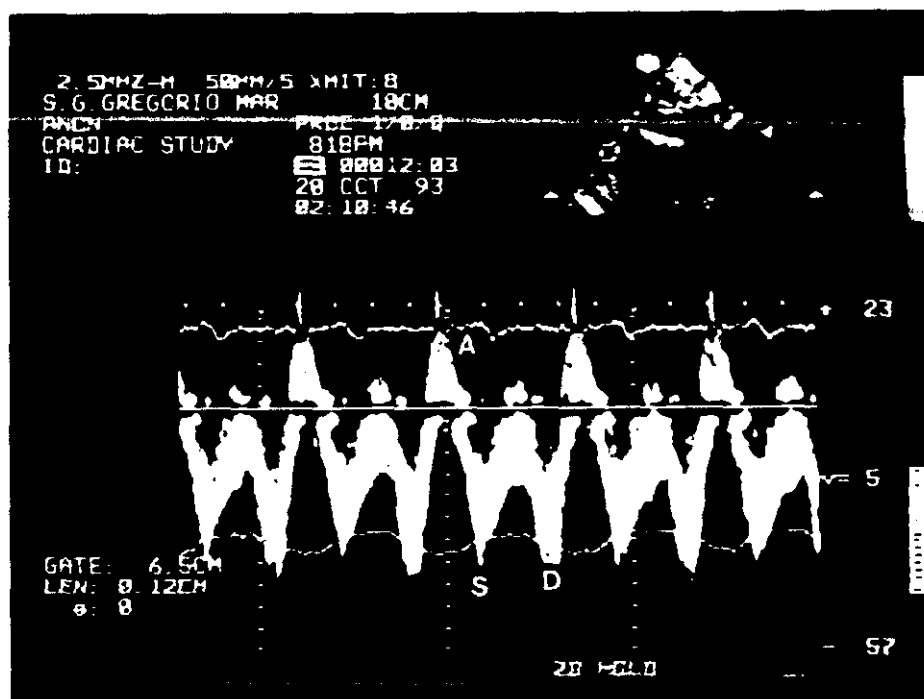
	<b>Grados 0 - 1</b>	<b>Grados 2 - 3</b>	<b>TOTAL</b>
<b>NO</b>	69 (59%)	8 (57%)	77
<b>SI</b>	47 (41%)	6 (43%)	53
<b>TOTAL</b>	116	14	130

La distribución de la onda Sr en ambos grupos es prácticamente superponible. Así el valor de la  $p=0,9$ , confirma la ausencia de diferencias entre ambos grupos.

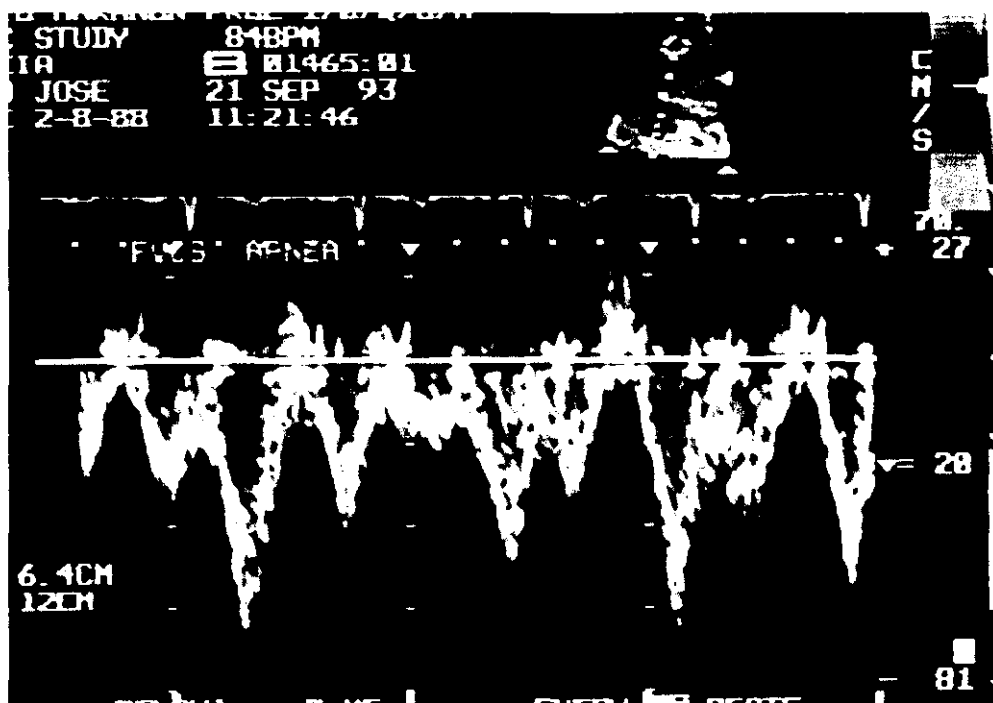
Los valores de las velocidades, e integrales de dichas ondas de flujo retrógrado, no mostraron relación significativa, con los de otros parámetros analizados. Así, la frecuencia cardíaca, el intervalo desde el trasplante, los diámetros, áreas y fracción de cambio de área de la aurícula derecha, la edad del



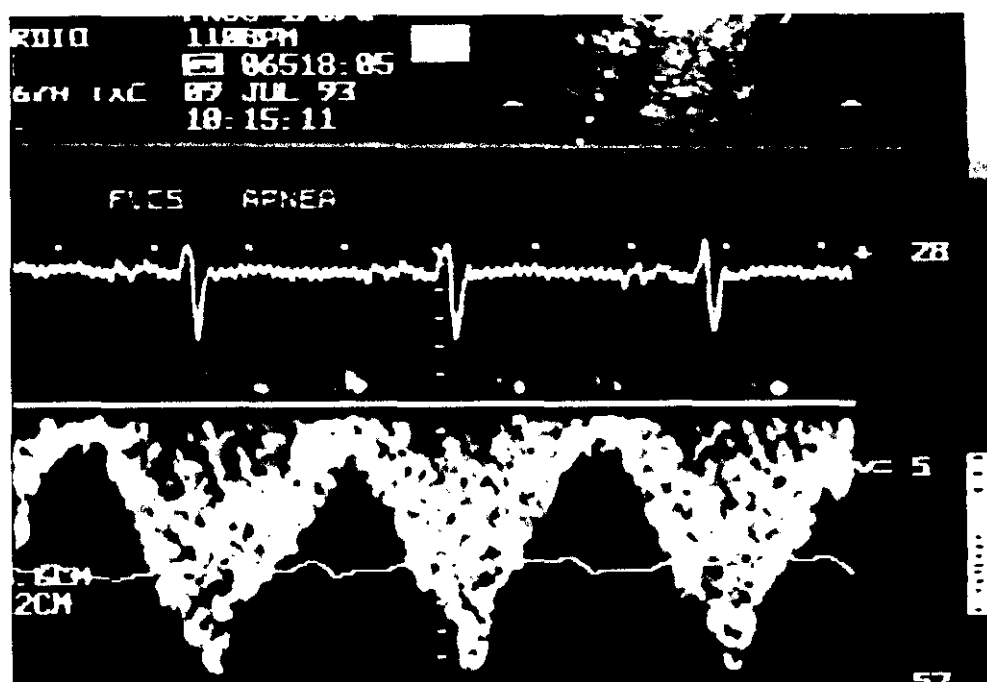
**FIGURA 33** Patrón FVCS regular en apnea, de llenado derecho restrictivo en un paciente trasplantado con rechazo de tipo 1A. Se ve un flujo sistólico anterógrado muy limitado. Lo más llamativo son las ondas derivadas de la contracción auricular retrógrado (flecha), que aparece de forma precoz en la diástole y alcanza una gran magnitud sugerente de una función auricular derecha conservada.



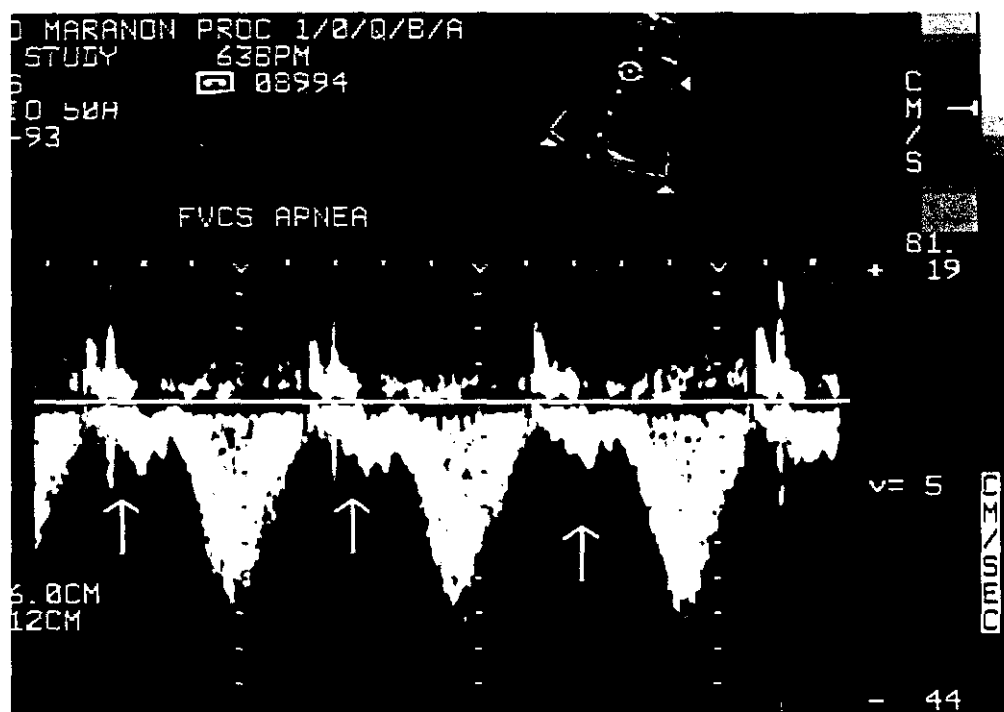
**FIGURA 34** Ejemplo de FVCS regular de un trasplantado recogido en apnea. La biopsia no mostraba rechazo. Las ondas de flujo anterógrado S y D resultan similares, y la onda de flujo auricular retrógrado es de gran magnitud (A).



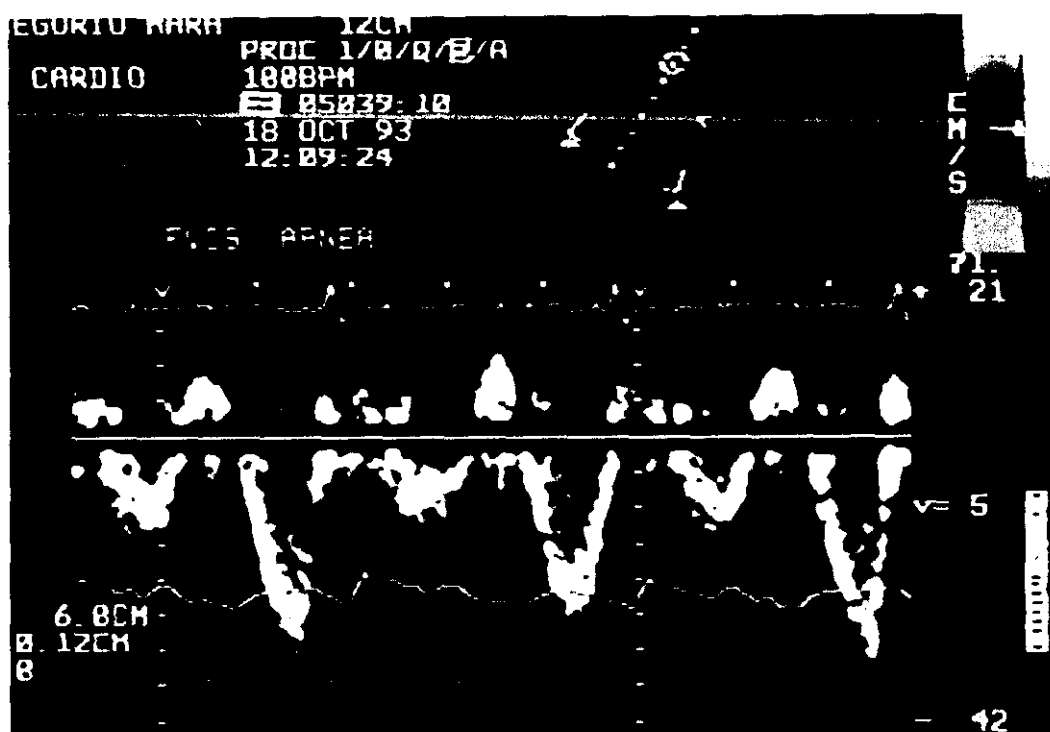
**FIGURA 35** Imagen del FVCS irregular de un paciente en ritmo sinusal a 84 l/min en fase de apnea. El paciente cumplía 61 meses de trasplante. La ondas de retorno venoso, a pesar de estar bien perfiladas, no guardan ninguna relación con el ciclo cardiaco



**FIGURA 36** Ejemplo de FVCS regular, en apnea, en paciente trasplantado, con una frecuencia cardiaca de 110 lat/min. Se produce un efecto de solapamiento de ambas ondas. En realidad, más que la frecuencia, dicha fusión se debe a la especial morfología del perfil del flujo en este caso.



**FIGURA 37** Trazado de FVCS en fase de apnea, correspondiente a un paciente con rechazo grado 3A en la biopsia. La mayoría del flujo se produce a expensas de la onda diastólica, apareciendo muy reducida la onda sistólica anterógrada (flechas).. Sobre el complejo QRS del trazado del electrocardiograma se ve una onda auricular de escasa amplitud.



**FIGURA 38** Trazado Doppler del FVCS, en apnea, en un paciente, que tuvo un episodio de rechazo tipo 3 A un mes antes. El día de este estudio su biopsia mostró grado 0. Sin embargo, las características de las ondas, corresponden con una situación de restricción.

donante, o el desplazamiento del anillo tricúspide, no mostraron correlación significativa, con los valores de aquellas variables.

Las figuras 35 a 38 muestran ejemplos de la morfología del FVCS en pacientes trasplantados.

## **CALCULO DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD**

Los valores obtenidos para la variable velocidad pico inicial de la onda de llenado transmitral resultaron estadísticamente significativos. Considerando un valor de corte, una velocidad  $\geq 92$  cm/s para la detección de rechazo  $\geq$  tipo 2, se obtuvo una sensibilidad del 72%, y una especificidad del 83%. Los valores predictivos positivo y negativo para dicho valor fueron de 32% y 96% respectivamente.

En el mismo sentido, para la integral de la curva de velocidad de la onda de llenado transmitral inicial, tomando un valor de corte, de  $\text{IntEm} \geq 13$  cms, la sensibilidad y especificidad para la detección de rechazo  $\geq$  tipo 2, fueron del 77% y 83% respectivamente. Los valores predictivos positivo y negativo fueron de 36% y 97% respectivamente.

El gran solapamiento existente en los valores del TRIV entre los casos con y sin rechazo, no permitió establecer unos valores de sensibilidad y especificidad adecuados.

## **DISCUSSION**



## DISCUSION

Desde el comienzo del trasplante cardiaco, se pudo constatar que tras la realización de la cirugía, el problema de rechazo agudo del injerto suponía un obstáculo muy importante, por lo que se hizo indispensable la toma de biopsia cardiaca. No obstante, a pesar de sus bajas tasas de complicaciones en el momento actual, debido a la gran cantidad de biopsias a realizar, el procedimiento resulta molesto por su carácter invasivo, aporta unas dosis de radiación no desdeñables para el paciente, y además supone un método de alto coste económico.

Este trabajo recoge información sobre una evaluación ecocardiográfica completa y consecutiva, en 70 pacientes trasplantados, en los que también se han analizado las características del FVCS, en un total de 177 estudios. Asimismo, se ha estudiado la aplicación y posible valor complementario del estudio del FVCS, dentro de dicha evaluación ecocardiográfica seriada, al objeto de mejorar la capacidad de detectar de forma no invasiva, la presencia de rechazo agudo del injerto, en un subgrupo de 51 pacientes, en los que se realizaron 145 estudios, en relación con los resultados histológicos de la toma de biopsia endomiocárdica.

Sin duda, la biopsia endomiocárdica, es el patrón de referencia, para el manejo clínico de estos pacientes, a pesar de la necesidad de equipos de patología altamente experimentados, que puedan solventar algunas de sus limitaciones. Es decir, detectar la presencia, y lo que es más importante el grado de rechazo agudo del injerto, constituye sin duda alguna, una de las tareas más importantes y esforzadas de los equipos de trasplante cardiaco. Hasta hace relativamente poco tiempo,<sup>(35)</sup> existía cierta confusión al respecto, entre los equipos de patólogos más especializados en trasplante.<sup>(40-43)</sup>

La valoración no invasiva, por lo expuesto previamente, ha tratado de sustituir o cuando menos reducir el número de procedimientos de biopsia. En los primeros momentos se valoraron los cambios en el trazado de ECG, (6, 63-67) pero posteriormente se ha comprobado su limitada sensibilidad.<sup>(68)</sup> Desde la incorporación de la técnica de ultrasonidos a la cardiología, una de sus aplicaciones, ha sido la detección de la reacción de rechazo, inicialmente mediante la valoración de la estructura y función del ventrículo izquierdo, (70-73,76-78) y después mediante

análisis de la función diastólica, a través del estudio con ultrasonidos Doppler de la velocidad de flujo de llenado ventricular.

El presente trabajo de investigación se ha centrado en este último aspecto, asumiendo también, ( a través de los resultados de algunos trabajos, (100,142-144) ) que la aparición de rechazo agudo determina deterioro de la función diastólica. El análisis del llenado ventricular, mediante ecocardiografía, iniciado mediante valoración, del tiempo de relajación isovolumétrica,<sup>(100)</sup> ha sido posteriormente ampliado a la valoración del trazado de velocidad de flujo transmitral.<sup>(101-103).</sup>

El análisis de FVCS ha sido incorporado, recientemente en la evaluación del rechazo, con unos resultados prometedores, aunque con una experiencia escasa. <sup>(140)</sup>. No obstante, existe controversia, con respecto al estudio del flujo de retorno venoso; así, Forster y col. <sup>(146)</sup> del Thorax Center, no encuentran relación con los hallazgos histológicos en el análisis mediante Doppler de onda continua, de 159 estudios de velocidad de flujo en la vena yugular interna de pacientes trasplantados.

## CARACTERISTICAS DE LA POBLACION

La muestra de pacientes, se corresponde bastante en cuanto al perfil de edad media del receptor ( $52,7 \pm 9,2$  años), edad media del donante ( $28,9 \pm 10$  años) frecuencia cardiaca media durante el estudio ( $86 \pm 12$  lat/min), y tiempo de isquemia medio ( $160 \pm 46$  min), con los datos recogidos en la literatura <sup>(145, 61.bis)</sup>

Los criterios de selección han excluido del estudio un total de 19 pacientes, la mayoría por insuficiencia tricúspide importante, sin embargo, la tasa de rechazo de grado  $\geq$  tipo 2 de la clasificación internacional (que es la que se considera como tal a efectos clínicos <sup>(61.bis)</sup> ) ha sido de 9,5%, que es similar a las cifras que aparecen en el informe del grupo español de trabajo de trasplante cardiaco (7,2% de incidencia, en el seguimiento a 6 meses), siendo la información más reciente, la que se recoge en el " Eleventh Official Report-1994" del registro de la International Society for Heart and Lung Transplantation.<sup>(147)</sup> Por otro lado, como se expuso previamente, ni la presencia, ni la severidad de la insuficiencia tricúspide, asociada frecuentemente al trasplante cardiaco, se han demostrado relacionadas al rechazo agudo en trabajos que han valorado dicho aspecto de forma específica, <sup>(83, 85)</sup> con

lo cual la muestra estudiada conservaría un perfil adecuado, sin aparente sesgo importante.

### **ANALISIS DEL LLENADO DERECHO MEDIANTE FVCS**

El flujo de la vena cava superior, se ha comprobado que refleja las condiciones de llenado del corazón derecho, (128-130,132) Asimismo, han sido analizados sus condicionantes, (ritmo cardíaco, presencia de insuficiencia tricúspide severa, función sistólica y diastólica del ventrículo derecho, patología pericárdica, y la función de la aurícula derecha). Su variación respiratoria hace que su estudio resulte más complejo, que los flujos de otras localizaciones.

La razón de haber estudiado el FVCS, en vez del correspondiente a la vena cava inferior a nivel de las venas suprahepáticas ha sido doble: 1- El trazado del FVCS es igual de sencillo de obtener que el trazado de las venas suprahepáticas, no obstante, como se recoge en la literatura, el porcentaje de estudios en que se obtiene el FVCS es muy superior al de las venas suprahepáticas.<sup>(92)</sup> Esta misma impresión se tenía (datos no tabulados) en el momento del diseño del presente estudio. 2- Los datos recogidos en la serie del trabajo de Simmonds y col <sup>(140)</sup> mostraron resultados muy satisfactorios, si bien, en pacientes no consecutivos.

### **ESTRUCTURA Y FUNCION DEL VENTRICULO IZQUIERDO**

La valoración del ventrículo izquierdo en este estudio, integra un total de 70 pacientes, con un intervalo postrasplante muy amplio, y mostró, que la mayoría de los trasplantados que superan el inmediato postoperatorio, presentan un tamaño y función normales, no solo derivado de una correcta selección del donante y tiempo de isquemia adecuado, sino también por las pequeñas incidencia y repercusión del fenómeno de rechazo agudo. Esto concuerda con los estudios de función ventricular realizados por Borow y col. <sup>(148)</sup> que muestran que la contractilidad, y la reserva contráctil, estimados con parámetros independientes de la carga, se encuentran conservados en los pacientes trasplantados.

Así, los valores obtenidos del cálculo de la fracción de eyección de forma semicuantitativa, solo mostraron dos estudios con función global deprimida. El cálculo de la fracción de eyección, o la fracción de acortamiento derivado a partir del plano único paraesternal eje largo, puede subestimar en estos pacientes la función global, generalmente preservada, debido a la asinergia marcada, del septo interventricular, que presentan de forma permanente, la mayoría de estos pacientes, y en bastantes casos, con un componente de movimiento septal paradójico asociado.

No obstante, los métodos más complejos (y teóricamente más precisos), de cálculo de la fracción de eyección, como el de Simpson <sup>(149)</sup> consumen bastante tiempo, y no superan de forma neta el análisis subjetivo, semicuantitativo (multiplanar) de un observador experimentado. Además, dado que el fenómeno de rechazo, es un proceso en general de distribución difusa, la aplicación del mismo método de forma seriada, permitiría detectar los cambios existentes en dichos parámetros de fase eyectiva.

Ni los valores del espesor miocárdico, los diámetros diastólico y sistólico, ni la función del ventrículo izquierdo (fracción de acortamiento y fracción de eyección) analizados de forma aislada, permitieron distinguir los pacientes con y sin rechazo.

Los valores medios de la serie estudiada para el diámetro diastólico (44 mm), y fracción de acortamiento (36%), son bastante superponibles, a los del trabajo de Mannaerts y col <sup>(73)</sup> sobre un total de 269 estudios con modo-M en 32 pacientes, sin embargo, los espesores miocárdicos de su serie mostraron hipertrofia ventricular en la mayoría de los casos. La explicación para este último aspecto, no es fácil, (ya que en ambos casos se administró ciclosporina, y la incidencia de episodios de rechazo fueron similares) no obstante, cabe la posibilidad de una pauta de tratamiento más estricta e idónea en el control de las cifras de tensión arterial, en los pacientes de nuestra serie. En cualquier caso, en el trabajo de Mannaerts, tampoco se encontró correlación con la presencia de rechazo, en los cambios del análisis individual de ninguna de las variables de espesor parietal o función contráctil.

Estos resultados no coinciden con los que se recogen en la serie amplia de 400 estudios, en 49 pacientes, con análisis de la función ventricular mediante técnica de Simpson <sup>(78)</sup> en la que la presencia de rechazo se asocia con reducción de la fracción de eyección > 10%. Sin embargo, a pesar de el menor volumen de estudios de nuestra serie, y que la valoración no se planteó de una forma seriada individual

(comparativa), solo uno de los estudios con rechazo moderado presentaba un valor de fracción de eyección por debajo del 50%.

## **ESTRUCTURA Y FUNCION DE LA AURICULA EN EL TRASPLANTE CARDIACO**

En este trabajo se ha confirmado la experiencia previa, sobre las dimensiones muy superiores a lo que es normal, de los diámetros longitudinales de ambas aurículas en el paciente trasplantado,<sup>(79-80,82)</sup> y además esto es especialmente cierto en el caso de la aurícula izquierda.

La valoración de la fracción de cambio de área de ambas aurículas, mostró uno valores medios ligeramente menores para la aurícula derecha, pero claramente reducidos, en ambos casos (17,2% y 14,8%), si se comparan con los datos de un artículo reciente que también analiza este mismo parámetro, con un sistema semiautomático de detección de los límites endocárdicos de la pared auricular.<sup>(150)</sup> En esta serie escasa, sobre un grupo de 40 pacientes, con diversas patologías, 30 de ellos en ritmo sinusal, mostraron un valor medio de dicho parámetro de  $28 \pm 12\%$ . Sin embargo, en los 10 pacientes en fibrilación auricular los valores fueron de  $17 \pm 5\%$ , y en el grupo control con eco normal, ascendía a  $41 \pm 9\%$ . A pesar de no disponer de nuestro propios valores de referencia, parece evidente, que una mayoría de los trasplantados, muestra una función global (porciones donante y receptora) reducida. Esto se podría justificar según los casos, por la contractilidad deprimida del miocardio de la aurícula receptora y/o el efecto de la asincronía en la contracción-relajación de ambas porciones de la cavidad auricular.

## **INDICES DOPPLER TRANSMITRAL Y TIEMPO DE RELAJACION ISOVOLUMETRICA**

### **Morfología de la curva de llenado mitral en el trasplante cardiaco.**

La curva de velocidad de flujo de llenado transmitral de los pacientes trasplantados se caracteriza por presentar un patrón característico,<sup>(101,108)</sup> de claro predominio de la onda de llenado inicial, de tal forma que a pesar de encontrarse en

ritmo sinusal, la magnitud de la onda de contracción auricular aparece frecuentemente reducida, (muchas veces ausente), del trazado espectral a pesar de emplear filtros de baja frecuencia.

Si una mayoría de los pacientes trasplantados presenta en situación basal cierto grado de disfunción diastólica, (73,142-144) esta morfología de llenado transmitral, con onda auricular reducida o ausente, se explicaría, al menos en parte, por una función auricular izquierda reducida de forma global, y que estaría determinada por condicionamientos anatómicos, por la falta de sincronía de las porciones receptora y donante de la cámara, así como un volumen claramente aumentado de la misma, ya que además, no están presentes otros signos de fallo diastólico como son tiempo de deceleración y/o tiempo de relajación isovolumétrica reducidos. Un estudio muy interesante de Parry (151) refuerza este supuesto, al descartar como causa de dicho perfil de llenado la desinervación cardiaca, que conlleva la cirugía de trasplante, puesto que ésta también está presente en los trasplantes combinados de corazón-pulmón y sin embargo, su perfil de llenado mitral se parecía más al de los individuos normales del grupo control.

### **Influencia del Rechazo en el TRIV y los Índices Doppler Transmitral**

En el presente estudio, los valores de velocidad pico de la curva de llenado inicial eran claramente más elevados en los casos que presentaron rechazo agudo de tipo  $\geq 2$ . Este rasgo caracteriza (en ausencia de insuficiencia mitral significativa, como así ocurrió en este trabajo), al deterioro de la función de llenado, y constituye uno de los signos que componen el patrón de tipo restrictivo. De hecho, a pesar del número reducido de casos de rechazo al menos moderado en nuestro estudio, se pudo obtener un alto valor predictivo negativo (96%), para dicho parámetro, aunque su valor predictivo positivo (32%), resulta muy reducido, lo que en gran medida, viene determinado por la baja prevalencia de rechazo al menos moderado en la muestra de biopsia.

No obstante, dicho "cambio en el llenado ventricular", no se vió reflejado en las otras variables, como son el tiempo de deceleración mitral y el tiempo de hemipresión (THP), aunque sí lo hizo en los valores del tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) Asimismo, los valores correspondientes de la integral de

dicha onda de llenado inicial, se comportaron en el mismo sentido creciente que los correspondientes de velocidad pico (así, ambas variables presentaban un buen coeficiente de correlación  $r=0,9$ ), lo que abunda en que pudiera existir además, otra causa para explicar dichas variaciones. El corazón trasplantado se encuentra denervado, y de hecho esto implica que los cambios en las condiciones de carga (precarga), no se ven modulados de la misma forma que en el corazón normal, de tal forma que dichas variaciones (incrementos) se traducirían probablemente en cambios mucho más acusados del perfil de la curva de llenado, por incremento del flujo de llenado, derivado de una situación de hipervolemia que afecta a un porcentaje importante de estos pacientes, como se recoge en el estudio hemodinámico longitudinal de los trasplantados realizado por Corcos y col. (152) En cualquier caso, las diferencias de dicho parámetro, la velocidad pico  $Em$ , entre los pacientes con y sin rechazo, aparecieron claramente establecidas.

Los resultados de los trabajos de Valantine y col., (101) (pero no así los Desruennes y col (103)) muestran incrementos significativas en la velocidad de llenado transmitral inicial, pero también se acompañan de cambios, en sentido decreciente de los parámetros del TRIV y el THP del flujo de llenado transmitral.

La reducción en el TRIV por debajo de un 10 % (100) un 15% (102) en el estudio de Valantine, o un 20% en el Desruennes (103) es considerada (ya que supera la variabilidad individual de dicha medida) como un cambio sugerente de rechazo por dichos autores. En el presente trabajo, la distribución de los valores del TRIV, mostraron también valores significativamente más reducidos, para los grados histológicos más elevados; sin embargo, la distribución solapada de los mismos, redujo su utilidad.

Estudios posteriores, de St Goar y col. (107) de la misma universidad de Stanford puntualizan, que las modificaciones de los parámetros mencionados previamente, con la determinación de un patrón restrictivo (THP y TRIV acortados, y velocidad pico  $Em$  aumentada), características de rechazo agudo, también afectan a bastantes de los pacientes trasplantados (su estudio se realizó sobre un total de 25 pacientes) durante las 6-8 primeras semanas postrasplante, con una biopsia persistentemente normal. Si observamos el gráfico de la figura nº 1 de la introducción, podremos observar que durante esa primera fase, se produce una cantidad importante de casos de rechazo, si bien como es lógico solo un pequeño

porcentaje son moderado-severos. Pero es entonces, cuando se establecen en la mayoría de los casos, los valores de referencia, que permitirán establecer el cambio, con lo cual el método de escoger "un estudio basal" parece mas bien complejo.

Si se escogen dichos valores de referencia, posteriormente a la fase postrasplante, (durante los meses siguientes), se corre el riesgo de encontrarnos con otro de los fenómenos de situación restrictiva consolidada, no debida a rechazo agudo, sino provocado probablemente por un proceso de carácter vascular denominado rechazo crónico, y que afectaría hasta un 15% de los pacientes, al cabo de transcurrido el primer año <sup>(104)</sup> de la cirugía. Además este proceder invalidaría el método, al no cubrir la etapa de incidencia más importante de rechazo agudo.

En nuestro estudio, no hemos hecho un análisis individualizado de las modificaciones de dichos parámetros THP y TRIV, por que la distribución de los datos no permitía un número suficiente de pacientes que cumplieran los requisitos (incluir al menos un estudio sin rechazo y otro con rechazo  $\geq$  tipo 2. Por ello, se ha restringido al grupo de 9 pacientes, que presentaron rechazo de tipo  $\geq 2$ , en un total de 14 estudios. En dicho análisis, solo en un paciente, se registraron reducciones significativas de ambos parámetros concordantes con los cambios de su histología. En otro caso, el estudio inicial, sin rechazo, mostraba claros signos de restricción, que impedían establecer comparaciones con los estudios ulteriores, que si mostraban rechazo, pero con valores incluso superiores para ambas variables, y en los 7 pacientes restantes, los cambios ofrecían resultados para solo uno de los parámetros y solo en alguno de los estudios del paciente, confirmando las leves diferencias, que aparecían en el análisis comparativo global, y el problema de la variabilidad intraindividuo, que parece suavizar los cambios de dichos parámetros.

La variabilidad en la medida intrapaciente de los parámetros mencionados podría explicar solo parcialmente, la ausencia de diferencias, pero, aunque no disponemos de nuestro propio control, la mayoría de los grupos la han establecido por debajo del 20%. <sup>(101,103)</sup> Asimismo, tampoco se puede argumentar el efecto de la variabilidad interobservador, ni interoperador, como causa de la ausencia de diferencias más importantes, porque el estudio fue realizado por un solo investigador, que desconocía el resultado del análisis histológico.



Los resultados, que se recogen por parte de otros grupos, configuran el objeto de la controversia, y se encuentran en este aspecto, más próximos a los que aquí se han obtenido. Así, Forster y col. del grupo del Thorax Center, <sup>(146)</sup> no encuentran relación con la biopsia en su análisis con Doppler de onda continua sobre un total de 144 estudios del flujo transmitral. Los resultados de Furmiss y col, <sup>(112)</sup> sobre el análisis de los cambios de los valores de TRIV en un grupo de 12 trasplantados, respecto de la biopsia cardíaca, muestran una gran variabilidad individual, pero se reducen significativamente en presencia de rechazo de grado moderado y severo. El estudio de Spes y col, <sup>(153)</sup> analiza el llenado transmitral y tricúspide, en una serie de 31 trasplantados, y establece, que la valoración consecutiva, respecto a los valores de las variables medidas en ausencia de rechazo, con un intervalo de confianza del 95%, incluye también la práctica totalidad de los valores de los registros que presentan rechazo de grado ligero, por lo que el método solo tendría algún valor diagnóstico en la detección de los casos con rechazo severo.

Mannaerts y col analizan 250 estudios en 31 pacientes trasplantados, <sup>(154)</sup> sobre los que además establecen la variabilidad intraobservador entre estudios consecutivos, encontrando unos cambios mínimos, en los valores de los diferentes parámetros analizados, por lo que deducen, que los valores que se miden son correctos, pero los cambios que experimentan en presencia de rechazo, no discriminan de forma satisfactoria ni siquiera los casos con rechazo moderado.

Es posible, que además la falta de significación en la diferencia del THP del flujo transmitral, pueda deberse a la gran dificultad que representa localizar sobre el trazado del ECG, la señal de la onda P del receptor. Esto, no es una cuestión trivial, como se recoge en la investigación del grupo de Stanford, <sup>(108)</sup> pero, si parece claro que resulta muy difícil identificar dicha señal, no solo en nuestra experiencia, ya que como señala Mannaerts <sup>(73)</sup> sobre un gran volumen de estudios realizados, solo alcanzan a distinguirla en alrededor del 18% de los casos.

Como se comentó al principio las causas de disfunción diastólica avanzada en el trasplantado son diversas, y esto resta capacidad para discriminar la presencia de rechazo, en el análisis de parámetros aislados.

## **INDICES DE LLENADO TRICUSPIDE**

## **Morfología de la Curva de Llenado Tricúspide en el Trasplante Cardíaco**

El análisis de la curva de velocidad de flujo transtricúspide, ha recibido menos atención, que el correspondiente mitral. Esto, es también verdad para la situación del trasplante cardíaco. En el presente estudio, se ha tenido en cuenta, la influencia del ciclo respiratorio sobre el llenado derecho, ya que las diferencias observadas por dicho efecto son importantes con o sin patología cardíaca (119-120) Los valores medios de la velocidad pico inicial Et ( $52 \pm 13,1$  cm/s), coincidieron bastante con los obtenidos por Spess y col (153) sobre un grupo 31 pacientes trasplantados ( $56 \pm 9$  cm/s ), aunque no se tuvieron en cuenta las modificaciones del ciclo respiratorio.

Asimismo, fueron similares a los que se documentaron en una serie de 50 individuos normales, (119) Sin embargo, en el presente trabajo, los estudios en que se observó onda de contracción auricular, los valores de la variable At fueron más pequeños en los trasplantados, que en los normales ( $27,8 \pm 7,52$  vs  $35 \pm 12$  cm/s).

Esto, también se reflejó, en el cociente entre ambas variables (Et/At), que mostró un valor medio de  $1,96 \pm 0,87$  (similar al del lado mitral  $2,32 \pm 1$ ), bastante mayor al que recoge la serie de Pye, (120) sobre 70 individuos normales ( $1,65 \pm 0,73$ ). De forma análoga a lo que ocurre en el lado izquierdo, la función de la aurícula derecha de estos pacientes resultaría inferior, como así lo refleja la escasa magnitud de su correspondiente onda de contracción auricular en situación basal.

A pesar de que el número de registros obtenidos del flujo tricúspide fue inferior al del lado mitral, la onda de contracción auricular aparecía definida en más casos en el lado derecho (73%), que en el izquierdo (58%). La explicación de este hallazgo, no resulta sencilla, ya que las dimensiones (diámetro longitudinal, área diastólica y área sistólica [con  $p < 0,001$ ]) y los valores correspondientes a la fracción de cambio de área de la aurícula izquierda ( $p = 0,03$ ) eran ligeramente superiores a los de la aurícula derecha. Cabe la posibilidad de una menor repercusión de la asincronía auricular entre las porciones receptora y donante, en el lado derecho, que en el izquierdo, ya que la fracción de cambio de área, que analiza la función de una manera global, aparece incluso más reducida en el lado derecho, y además los índices Doppler del llenado tricúspide no correlacionaron con los parámetros de estructura y función de la aurícula derecha

## **Influencia del Rechazo en los Índices de Llenado Tricúspide**

En este estudio, el análisis de los índices de la curva de velocidad de flujo tricúspide respecto de la biopsia endomiocárdica solo mostró diferencias para los valores de velocidad pico inicial (Et). La distribución de sus valores medios se mostró superior en el grupo (escaso) de casos con rechazo tipo 2, pero solo con respecto a los casos de grado histológico ligero, por lo cual no es posible la discriminación entre rechazo vs no rechazo. Los resultados se superponen a los de Spess y col. <sup>(153)</sup> y son bastante parecidos a los de Simmonds, <sup>(140)</sup> en cuyo trabajo aparece una diferencia, pero escasamente significativa, para dicho parámetro. Ninguno de estos dos trabajos mencionados, analiza los valores de los otros parámetros

Los restantes parámetros estudiados: integral de Et (IntEt), tiempo de deceleración diastólico (TDEt), velocidad pico auricular (At), e integral de la misma (IntAt), no mostraron diferencias entre los distintos grados histológicos.

Un aspecto, interesante, recogido en un artículo de Appleton <sup>(92)</sup> se refiere a los cambios que se producen en el parámetro TDEt, con la respiración en los pacientes con miocardiopatía restrictiva. Así, los valores claramente acortados del TDEt durante la fase de apnea, característicos de la restricción al llenado de estos pacientes, se acortan aun más, con la inspiración. En el presente trabajo sobre trasplante, ni en otros, se ha analizado dicho aspecto. No obstante, a la vista de los valores obtenidos (superponibles), para los pacientes en los grupos A (sin) y B (con rechazo), parecería difícil, obtener cambios inspiratorios relevantes. De hecho los valores medios obtenidos para el grupo B de  $187 \pm 35,6$  ms, parecen alejados de los que definen un perfil claramente restrictivo de la curva de llenado tricúspide, cuando se comparan con los valores de la misma variable, obtenidos para el grupo de 14 pacientes con miocardiopatía restrictiva ( $149 \pm 39$  ms) de la serie de Appleton.

## **FLUJO DE LA VENA CAVA SUPERIOR**

### **Morfología de la curva de FVCS en los trasplantados**

El FVCS ha sido poco estudiado en los pacientes trasplantados. La experiencia limitada de Simmonds y col <sup>(140)</sup> ha mostrado unos resultados muy interesantes, para la valoración no invasiva del rechazo cardiaco.

En el presente trabajo la mayoría de los estudios mostraban un perfil de onda distólica predominante, sobre la sistólica, (con un cociente medio de velocidades S/D de 0,7) a diferencia de lo que se describe para la población normal. <sup>(126)</sup>

Asimismo, las ondas de flujo retrógrado, no han sido analizadas (al menos de una forma sistematizada) en los pacientes trasplantados, y como se recoge en el trabajo de Appleton y col, <sup>(92)</sup> de análisis de la restricción al llenado ventricular, sus cambios son de gran importancia diagnóstica. En la presente serie, en el análisis realizado en apnea, la onda auricular se encontró en el 50% de los estudios, y la onda sistólica retrógrada en el 40% de los mismos.

En comparación con resultados en individuos normales (expuestos en la tabla nº 7), donde la onda auricular aparecía en 39/40 individuos en fase de apnea, los valores medios eran muy parecidos (la comparación, solo se realizó con el grupo de estudios donde dicha onda estaba presente). Una vez más, si se tiene en cuenta la fisiología de trastorno del llenado del trasplante cardiaco, (incluso en ausencia de rechazo) recogido en varios estudios, parece claro, que la función auricular derecha está reducida.

Por el contrario, la onda sistólica retrógrada apareció con mayor frecuencia en los pacientes trasplantados, que en los normales (40% vs 10%), y además la magnitud de la misma, resultó muy superior, así el valor más alto encontrado en la serie de Appleton fue de 0,51 cm/s, mientras que el valor medio en los trasplantados fue de  $11,79 \pm 4,5$  cm/s.

El efecto de la inspiración produjo un incremento notable y significativo sobre los valores medios de los parámetros de velocidad e integral, de cada una de las cuatro ondas valoradas. Aparecía más llamativo para la onda distólica, pero se acompañó del correspondiente incremento en la onda sistólica, es decir las diferencias del perfil de la curva de velocidad del FVCS del grupo total de estudios, no se vieron acentuadas por el efecto inspiratorio. A pesar de no disponer de registros hemodinámicos simultáneos, parece que existiría trastorno del llenado, pero éste no sería de carácter marcadamente restrictivo, puesto que como se recoge

en la literatura, <sup>(92)</sup> el comportamiento de la onda sistólica con la inspiración sería hacia una reducción e incluso inversión de dicha onda.

El efecto inspiratorio sobre las ondas de flujo retrógrado, también produjo incremento, no en el número de estudios en las que aparecía presente, pero sí en la magnitud de las mismas.

### **Análisis del FVCS de morfología irregular**

En nuestra investigación el FVCS presentó unas características regulares en 53 (76%) del total de 70 pacientes. En los 17 (24%) restantes, la variabilidad interlatido observada en los valores, y la morfología de las dos ondas fundamentales, de flujo de retorno venoso anterógrado, fue muy importante. Además, este aspecto se presentó de forma constante en el grupo de 9 pacientes en los que se realizaron estudios seriados, con biopsia. Dicho aspecto, no aparece en los resultados de Simmonds, e incluso, se enfatiza la ausencia del mismo, como una ventaja adicional del análisis de dicho flujo, respecto a lo que se ha observado de forma sistemática, en los flujos de llenado transmitral, tricúspide y más recientemente el flujo de las venas pulmonares.

De hecho, en la presente serie el 25 % de los estudios de flujo transmitral mostraban gran variabilidad interlatido, frente a solo un 10% de los mismos en el lado tricúspide. En la experiencia propia de análisis del flujo de venas pulmonares, <sup>(118)</sup> hasta en un 26% de los estudios mostraban gran irregularidad.

El estudio de algunos factores posiblemente implicados, solo mostró diferencia significativa para el valor del intervalo desde la operación al momento del estudio, de tal forma que los estudios con dicho patrón de flujo irregular aparecieron en algunos pacientes, pero siempre más allá del segundo mes después del trasplante, y en general varios meses después.

Otro de los factores que guardó relación, era la frecuencia cardíaca, que resultó significativamente más alta en los estudios con FVCS irregular ( $98 \pm 12,5$  vs  $84,2 \pm 11,1$  lat/min). En consonancia con un intervalo de estudio mayor, también estos pacientes presentaban una edad levemente superior. Estos hallazgos configuran un pequeño grupo de trasplantados, cuya asincronía de las porciones receptora y donante de la aurícula derecha (explicación más probable de este

fenómeno, en ausencia de arritmia) se viera acentuada con el tiempo, y potenciada por una frecuencia más elevada de la aurícula donante. Las consecuencias prácticas, son la imposibilidad de analizar los trazados Doppler en estos casos.

### **Influencia del Rechazo en los Índices del FVCS**

La comparación con el grado histológico, para las diferentes variables no mostró cambios en ningún caso. Esto sucedió para los valores medidos en las fases de apnea e inspiración. Es decir, el efecto de la inspiración, en esta serie de pacientes no permitió descubrir una "situación restrictiva latente, o leve", ni en los grados histológicos más avanzados. Incluso, los valores medios obtenidos durante dicha fase resultaron levemente superiores a los correspondientes de la fase de apnea, manteniendo la tendencia mantenida en el análisis global de los datos, anteriormente expuesta.

El efecto del rechazo, no solo no tuvo repercusión sobre la magnitud de las ondas de flujo retrógrado, sino que tampoco se asoció a una mayor presencia de dichas ondas en los grados histológicos avanzados, como sería lógico, ante la aparición de un fenómeno restrictivo.

El presente trabajo, difiere notablemente del de Simmonds y col.,<sup>(140)</sup> no solo porque el nuestro incluye un mayor número de pacientes y hace un análisis en pacientes consecutivos, y por lo tanto, con una baja prevalencia de rechazo  $\geq$  tipo 2, sino que el análisis del FVCS es mucho más completo, en cuanto a la caracterización de las diferentes ondas del mismo, como se corresponde con la necesidad de detectar la situación restrictiva, que produciría el rechazo del injerto.

También difiere, porque este trabajo no ha obtenido diferencias, que permitan emplear dicho método para la detección de rechazo. Sin embargo, la selección de los pacientes realizada en nuestra serie ha sido muy rigurosa, con respecto al grado de severidad de la insuficiencia tricúspide, excluyendo los casos en que la valoración de la regurgitación aparecía como moderada. Con esto se ha controlado el posible impacto que pudieran tener en el estudio los casos de insuficiencia tricúspide severa sobre la onda sistólica del FVCS. Dicha onda aparece frecuentemente abolida e incluso totalmente invertida en la serie de Simmonds. Es sobradamente conocido,

que dicho signo es utilizado para confirmar la presencia de una regurgitación tricúspide severa. (132,136). Cabe la posibilidad (apuntada por el mismo autor), que en algún caso se haya subestimado la severidad de la lesión, situación relativamente frecuente como se recoge en un reciente trabajo de González Vilchez y col. (155) Asimismo en la serie estudiada por Appleton, (92) ya comentada previamente, de los 14 pacientes estudiados, 6 tenían insuficiencia tricúspide moderada, que impresionaba de severa en 4 de ellos.

Sin embargo, esto es solo una parte del problema, ya que quizás el comportamiento de las ondas de flujo reverso (auricular y sistólica), podría haber mostrado una situación restrictiva, y por ende sospecha de rechazo, y se ha expuesto, que dicho cambio no se ha detectado. La explicación quizás haya que buscarla en 2 aspectos. Por un lado, la variabilidad de la medida de los pacientes, que no ha sido estudiada, y que podría ser incluso mas acusada en el FVCS, que en otros flujos de llenado.

Por otra parte, la presencia de situaciones de carácter restrictivo, como se comentó en el apartado de la introducción, se ve acompañado de algo que se ha observado, en el análisis del llenado izquierdo, y es la presencia de cambios persistentes en forma de patrones de llenado restrictivo, a pesar de la mejoría histológica.

Sobre el primer aspecto, de la variabilidad en las medidas de los parámetros solo podemos apuntar su posibilidad. Sin embargo, el análisis individualizado del grupo de pacientes con biopsias normales y con rechazo moderado o severo, apuntan claramente a esta segunda explicación, como uno de los fenómenos responsables de la falta de correlación entre el estudio Doppler del llenado en la vena cava superior y la biopsia.

## **BIOPSIA ENDOMIOCARDICA Y ANALISIS HISTOLOGICO EN EL RECHAZO AGUDO**

Como se ha comentado previamente existen limitaciones en la biopsia endomiocárdica, y es necesario gran experiencia en el análisis histológico. Ciertos artefactos y fenómenos diferentes al rechazo (isquemia, miocarditis, efecto Quilty, etc..), deben de ser cuidadosamente caracterizados.

Independientemente de su consideración de "patrón oro" el análisis histológico, constituye hoy, la guía del tratamiento inmunosupresor de los trasplantados. Desde ese punto de vista, la evolución clínica de esta serie de pacientes, se corresponde con la que se refiere en otros centros con programa de trasplante, lo que confirma la validez del diagnóstico patológico realizado.

### **APLICABILIDAD TECNICA DEL FVCS EN EL TRASPLANTE**

En este estudio, se excluyeron 9 pacientes, por presentar insuficiencia tricúspide de grado  $\geq$  moderado, pero además fueron excluidos un total de 25 estudios en diversos pacientes incluidos en el grupo total de 70 pacientes.

Dos pacientes se excluyeron por derrame severo, y hasta en 8 pacientes, no se pudo obtener un trazado del FVCS adecuado (solo se utilizó el abordaje supraclavicular), e incluso la señal era inexistente. El estudio de los pacientes seleccionados mostró un perfil de velocidad con alta variabilidad interlatido (irregular), imposible de analizar en otros 19 pacientes.

En conjunto la aplicabilidad individual en nuestro estudio solo alcanzó a 51 de 89 pacientes valorados (57%); no obstante este sería una apreciación global, que se vería reducida de forma puntual, en una serie de estudios.

### **EVALUACION ECOCARDIOGRAFICA MULTIFACTORIAL**

Recientemente Ciliberto y col <sup>(156)</sup> han publicado su experiencia de evaluación conjunta de estructura y función del corazón trasplantado, sobre un total de 130 pacientes y 1400 estudios, con una alta sensibilidad (80%) y especificidad (97%), para la detección de rechazo moderado, en la comparación con la biopsia. Estos resultados aparecen para la presencia de dos o más signos de rechazo en la evaluación eco-Doppler (incremento del espesor miocárdico, derrame pericárdico, reducción de la fracción de eyección, reducción del THP mitral, reducción del TRIV). Este grupo, considera de una forma global los cambios ecocardiográficos en el trasplante cardíaco, para intentar superar la probable falta de sensibilidad y/o especificidad (aspecto fundamental en el diagnóstico no invasivo) que probablemente supone el estudio aislado del deterioro de la función diastólica en el trasplante, en el diagnóstico de rechazo cardíaco agudo.



## **CONCLUSION**

## CONCLUSIONES

1-El FVCS regular de los pacientes trasplantados se caracteriza por:

- Un perfil de velocidad con onda diastólica predominante.
- El 40% de los casos presenta una onda telesistólica de flujo retrógrado.
- El 50% de los casos muestra una onda auricular de flujo retrógrado.

2-El 24% de los pacientes trasplantados presenta un FVCS con morfología irregular, similar a lo que se registra, en el llenado cardiaco del lado izquierdo.

3-El análisis del FVCS en el trasplante cardiaco, no resulta útil en la detección de rechazo cardiaco por dos aspectos:

- El más importante es la ausencia de valor para discriminar la presencia de rechazo agudo, tanto de forma individual, como por la falta de aportación complementaria, en el análisis del llenado cardiaco. Esto es debido, a la disociación temporal de los cambios de carácter restrictivo, producidos por el rechazo agudo, y los cambios registrados en la biopsia. No se puede descartar una gran variabilidad de la medida del FVCS, como causa añadida.
- La baja aplicabilidad de la técnica (57%) en este tipo de pacientes.

4-La evaluación ecocardiográfica aislada de la estructura y función del ventrículo izquierdo, es de escasa rentabilidad diagnóstica en el rechazo agudo moderado o severo. Solamente los parámetros que miden la velocidad e integral de la onda inicial de llenado transmitral, permiten aproximarse a dicho problema, en base a su alto valor predictivo negativo (96%).

5-El análisis de la función ventricular izquierda mediante parámetros ecocardiográficos de fase eyectiva muestra, que la gran mayoría de estos pacientes presenta una función sistólica conservada.

6-La función auricular del trasplantado aparece globalmente alterada.

**BIBLIOGRAFIA**

**BIBLIOGRAFIA:**

- 1-**Carrell A., Guthrie CC.: The transplantation of veins and organs. *Am J Med* 1905; 10:1101.
- 2-**Mann FC., Priestly JT., Markowitz J., et al.: Transplantation of intact mammalian heart. *Arch Surg* 1933;26:219.
- 3-**Demikhov VP. Experimental transplantation of vital organs. Haig B (translator). New York Consultants Bureau 1962,126.
- 4-**Mc Gough EC., Brewer PL., Reemtsma K. The parallel heart: studies on intrathoracic auxiliary cardiac transplants. *Surgery* 1966;60:153.
- 5-**Golberg M., Berman EF., Akman OC. Homologous transplantation of the canine heart. *J Int Coll Surg* 1958;30:575.
- 6-**Lower RR., Shumway ME. Studies on the orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum* 1960;11:18.
- 7-**Lower RR., Stofer RC., Shumway NE. Homovital transplantation of the heart. *J Thoracic Cardiovasc* 1961;41:196.
- 8-**Hardy JD., Chavez CM., Kurrus FD., et al: Heart transplantation in man: Developmental studies and report of a case. *J.A.M.A.* 1964;188:1132
- 9-**Barnard CN.: A human cardiac transplant: An interim report of a successful operation performed at Groote Shuur Hospital, Capetown. *S Afr Med J.* 1967;41:1271.
- 10-**Thompson JG. Production of severe atheroma in a transplanted human heart. *Lancet* 1969;2:1088.
- 11-**Griep RB., Stinson EB., Dong E., et al.: Determinants of operative risk in human heart transplantation. *Am J Surg* 1971; 122:192.
- 12-**Bieber CP., Griep RB., Oyer PE., et al.; Use of rabbit antithymocyte globulin in cardiac transplantation. Relationship of serum clearance rate in clinical outcomes. *Transplantation* 1976; 22:478.

**13-Kostakis AJ., White DJG., Calne RY.,** Prolongation of the rat heart allograft survival by ciclosporine A. *IRCS Med Sci* 1977; 5:280.

**14-Borel JF.,** The history of ciclosporine A and its significance. In White DJG (ed); *Cyclosporine A: Proceedings of an international conference on ciclosporine A.* New York, Elsevier North Holland. Inc 1982.

**15-Renlund DJ., O'Connell JB., Bristow MR.** Early rejection prophylaxis in heart transplantation; is cytolytic therapy necessary. *J Heart Transplant* 1989;8:191.

**16-First MR., Schroeder TJ., Hurtubise PE et al.** Successful retreatment of allograft rejection with OKT3. *J Transplant* 1989;49:88.

**17-Weinberg M et al:** Diagnostic biopsy of pericardium and myocardium. *Arch Surg* 1958;176:825.

**18-Sutton DC., Sutton GC.** Needle biopsy of the human ventricular myocardium: review of 54 cases. *Am Heart J* 1960;50:364.

**19-Shirey EK et al :** Percutaneous myocardial biopsy of the left ventricle: experience in 198 patients. *Circulation* 1972;66:112.

**20-Sakikabara S., Kono S.;** Endomyocardial biopsy. *Jpn Heart J* 1962; 3:537-543.

**21- Caves P.K., Billingham . E., Schulz W.P., et al.** Transvenous biopsy from canine orthotopic heart allografts . *Am Heart J* 1973; 85: 525.

**22-Caves PK., Stinson EB., Dong EJr.** New instrument for transvenous cardiac biopsy. *Am J Cardiol* 1974;33:264.

**23-Caves PK et al** Serial transvenous biopsy of the transplanted human heart: improved management of acute rejection episodes. *Lancet* 1974;1:821.

**24-Mason JW.:** Techniques for right and left ventricular endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1978;41:887.

**25-Richardson PH:** King 's endomyocardial biptome *Lancet* 1974; 1:660

26-French WJ., Popp RL., Pitlick PT. Cardiac localization of transvascular biptome using two-dimensional echocardiography *Am J Cardiol* 1983;51:219-223.

27- Mortensen SA., Egelbad H: Endomyocardial biopsy guided by cross sectional echocardiography *Br Heart J* 1983;50:246.

28-Plerard L. Two-dimensional echocardiography: guiding of endomyocardial byopsy. *Chest* 1984;85:759-762.

29-Miller LW., Labovitz AJ., Mc Bride LA., Pennington DG., Kanter K: Echocardiography guided endomyocardial biopsy. A 5-year experience. *Circulation* 1988;78(suppl III): III-99-III-102.

30-Fitchett DH., Forbes C., Guerraty AJ. Repeated endomyocardial biopsy causing coronary arterial-rigth ventricular fistula after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1988;62:829.

31-Sandhn JS., et al. Coronary artery fistula in the heart transplant patient. a potential complication of endomyocardial biopsy, *Circulation* 1989;79:350.

32-Henzlova MJ. et al. Coronary artery to right ventricular fistula in heart transplant recipients: a complication of endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:258.

33-Sekiguchi M., Take M.: "World survey of catheter biopsy of the heart", in Sekiguchi M., Olson EGJ (eds)., *Cardiomyopathy*. Baltimore, University Press 1980, p: 217-225

34-Mason JW., O'Connell JB. Clinical merit of endomyocardial biopsy. *Circulation* 1989;79:971

35-Billingham ME, Cary N.R., Hammond M.E., et al: A working formulation for standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. *J Heart Transplant* 1990; 9:587-593.

- 36-Caves PK, Stinson EB., Graham AF.,et al:** Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy. JAMA 1973; 225:288-291.
- 37-Caves PK., Stinson EB., Billingham ME., et al:** Percutaneous endomyocardial biopsy in human heart recipients. Experience with a new technique. Ann Thorac Surg 1973;16:325-336.
- 38-Caves Pk., Stinson EB., Billingham ME., et al:** Diagnosis of human cardiac allograft rejection by serial cardiac biopsy. J Thorac Surg 1973;66:461-466.
- 39-Billingham ME.:** Diagnosis of cardiac rejection by endomyocardial biopsy. Heart Transplant 1982;1:25-30.
- 40-Sibley RK., Olivary MT., Bolman RM., et al., :**Endomyocardial biopsy in the cardiac allograft recipient: a review of 570 cases. Ann Surg 1986; 203:177-187.
- 41-Kemnitz J., Choritz H., Cohnert TR., et al. :** Predictive implications of bioptic diagnosis in cardiac allografts. J Heart Transplant 1989;8:315-329.
- 42-Mc Allister HA., Schnee MJM., Radovancevic B., et al.:** A system for grading cardiac allograft rejection. Texas Heart Inst J 1986; 13:1- 4.
- 43-Ratliff NB., Myles JL., Mc Mahon JT., et al. :** Myocyte injury in acute cardiac transplant rejection and in lymphocitic myocarditis is similar and is reversible. Transplant Proc 1987; 19:2568-2572.
- 44-Spiegelhalter DJ., Stoven PGI.:** An analysis of repeated biopsies following cardiac transplantation . Stat Med 1983;2:33-40.
- 45-Zerbe TR., Arena V.:** Diagnosis reliability of endomyocardial biopsy for assessment of cardiac allograft rejection. Human Pathol 1988;19:1307-1314
- 46-Gao SZ., Alderman EL., Schroeder JS et al.:** Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. J Am Coll Cardiol 1988;12:334-340.

**47-Foerster A., Simonsen S., Froysaker T. :** Heart transplantation in Norway: morphological monitoring of cardiac allograft rejection a 3-year follow-up. *APMIS* 1988;96:14-24.

**48-Rose AG., Novitzky D., Cooper DKC., et al.:** Endomyocardial biopsy site morphology. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110:622-625.

**49-Gokel JM., Reichart B., Struck E.:** Human cardiac transplantation: evaluation of morphological changes by endomyocardial biopsy in serial endomyocardial biopsies. *Pathol Res Pract* 1985; 178:354-364.

**50-Chomette G., Auriol M., Delcourt A., et al.:** Human cardiac transplant: diagnosis of rejection by endomyocardial biopsy and causes of death (about 30 autopsies). *Virchows Arch* 1985; 407:295-307.

**51-Kemnitz J., Cohnert T., Schafers HJ., et al. :** A classification of cardiac allograft rejection . *Am J Surg Pathol* 1987;503-515.

**52-Yousem SA., Tazelaar HD:** Histologic evaluation of endomyocardial and lung biopsies in heart and heart-lung transplant recipients in : Kapoor AS, Laks H., Schroeder JS., Yacoub MH (eds), *Cardiomyopathies and Heart-Lung Transplantation*. 1991, New York, Mc Graw-Hill Inc. pag:335-358.

**53-Haverich A., Scott Wc., Dawkins KD., Billingham ME., Jamieson SW.** Asymmetric pattern of rejection following orthotopic cardiac transplantation in primates. *Heart Transplant* 1984; 3:280-285.

**54-Imakita M., Cohnert TR, Billingham ME:** Endocardial infiltrates: the "Quilty" effect (abstrc). *Heart transplant* 1988;7:57.

**55-Kottke-Marchant K., Ratliff NB:** Endomyocardial lymphocytic infiltrates in cardiac transplant recipients. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:690-698.

**56-Weintraub D., MasekM., Billingham ME:** The lymphocyte subpopulations in cyclosporine-treated human heart rejection. *Heart Transplant* 1985;4:213-216.



**57-**Imakita M., Tazelaar HD., Billingham ME., et al. : Heart allograft rejection under varying immunosuppressive protocols as evaluated by endomyocardial biopsy. *J Heart Transplant* 1986; 5:279-285.

**58-**Herskowitz A., Soule LM., Mellits ED et al: Histologic predictors of acute cardiac rejection in human endomyocardial biopsies: a multivariate analysis. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:802-810.

**59-**Schroeder JL., Berke DK., Graham AF., Rider AK, Harrison DC. Arrhythmias after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1974;33:604-607.

**60-**Scott CD., Dark DH., Mc Comb JM. Arrhythmias after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1992;70:1061-1063.

**61-**Di Biase A., Tse TM., Schnittger I, Wexler L., Stinson EB., Valentine HA. Frequency and mechanism of bradycardia in cardiac transplant recipients and need for pacemakers. *Am J Cardiol* 1992;67:1385-1389.

**61.bis-**Winters GL., Hauptman PJ., Jarcho JA., Schoen FJ. Immediate evaluation of endomyocardial biopsies for clinically suspected rejection after heart transplantation. *Circulation* 1994;89: 2079-2084.

**62-**Lower RR., Dong E., Shumway NE. Suppression of rejection crisis in the cardiac homograft. *Ann Thorac Surg* 1965;1:645.

**63-**Griep RR., Stinson EB., Dong E., et al. Acute rejection of the allografted human heart: Diagnosis and treatment. *AnnThorac Surg* 1971;12:1113

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

**65-**Keren A., Gillis AM., Feesman RA., et al. : Heart transplantation rejection monitored by signal averaged electrocardiography in patients receiving cyclosporine. *Circulation* 1984; 70 (suppl I): 123-129.

**66-**Warcnecke H., Schnler S., Goetze HJ., et al. Noninvasive monitoring of cardiac allograft rejection by intramyocardial electrogram recordings. *Circulation* 1986; 74 (Suppl II):72-76.

**67-**Koike K., Hesslein PS., Dasmahaptra HK., et al. Telemetric detection of cardiac allograft rejection. *Circulation* 1988;78(Suppl I):106-111.

**68-**Losman JG., Mc Donald J., Levine HD. The variation of electrocardiographic voltage during the day in the normal adult. *J Heart Transplant* 1981; 1:39.

**69-**Teichholz LE, Cohen MV., Sonnenblick EH., and Gorlin R, Study of left ventricular geometry and function by B-scan ultrasonography in patients with and without asynergy. *N Engl J Med* 1974; 291 1220-1225.

**70-**Popp RL., Schroeder JS., Stinson EB., Shumway NE., Harrison DC. Ultrasonic studies for the early detection of acute cardiac rejection *Transplantation* 1971;11:543-550.

**71-**Sagar KB., Hastillo A., Wolfgang TC., Lower RR, Hess ML. Left ventricular mass by M-mode echocardiography in cardiac transplant patients with acute rejection. *Circulation* 1981;64:216-220.

**72-**Dubroff JM., Clark MB., Wong CYH, et al. Changes in left ventricular mass associated with the onset of acute rejection after cardiac transplantation. *Heart Transplantation* 1984;3:105-9.

**73-**Mannaerts HFJ, Balk AHMM., Simoons BML., Changes in left ventricular function and wall thickness in heart transplant recipient and their relation to acute rejection: An assessment by digitized M mode echocardiography. *Br Heart J* 1992;68:356.

**74-**Reemtsma K., et al. Cardiac transplantation: changing patterns in evaluation and treatment. *Ann Surg* 1985;202:418.

**75-**Sadeghi AM., Spotnitz HM., Thomas WA., et al. Cyclosporine increases rat heart weight in heterotopic transplants. *Current surgery* 1987;44:51-2.

**76-**Antunes ML., Spotnitz HM., Clark MB., et al. Long term function of human cardiac allografts assessed by two dimensional echocardiography. *J Thorac Cardiovas Surg* 1989; 98:275-84.

**77-**Tischler MD Lee RT., Plappert T et al. Serial assessment of left ventricular function and mass after orthotopic heart transplantation: a 4 year longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:60:6.

**78-**Morigouchi J., Stevenson LW., Kobashigawa JA., Westlake C., Laks H., Child JS.: Decrease in 2-dimensional echocardiographic ejection fraction during transplant rejection: a study of 400 biopsies *J Am Coll Cardiol* 1988;11:(Abstr Suppl):121 A.

**79-**Stevenson LW., Dadourian BJ., Kobashigawa J., Child JS., Clark SH., Laks H. Mitral regurgitation after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1987;60:119-122.

**80-**Angermann CE., Spes CH., Tammen AR, Stempfle HV., Kemkes RM., Schutz A., Theisen K. Transthoracic and transesophageal echocardiographic findings after orthotopic heart transplantation. In *Transesophageal Echocardiography a new window of the heart*. Erbel R. et al eds. Springer-Verlag. Berlin 1989; pag 330-8.

**81-**Valantine HA., Appleton CP., Hatle LK., Stinson EB., Popp RL. Influence of recipient atrial contraction on left ventricular filling dynamics of the transplanted heart assessed by Doppler echocardiography. *Am J Cardiology* 1987;59:1159-1163.

**82-**Torrecilla EG, García-Fernández MA, San Román D., Muñoz R., Palomo J., Echeverría T., Delcán JL. Estudio mediante ecocardiografía transesofágica de la aurícula izquierda y del plano valvular mitral tras el trasplante cardiaco. *Rev Esp Cardiol* 1992; 45:447-455.

**83-**Cladellas M., Abadal ML., Pons Lladó G., et al. Early Transient multivalvular regurgitation detected by pulsed Doppler in cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1986;58:11122-1124.

**84-**Lewen MK., Bryg RJ., Miller LW., Williams GA., Labovitz AJ. Tricuspid regurgitation by Doppler echocardiography after orthotopic cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1987; 59:1371-1374.

**85-**Mügge A., Daniel WG., Herrmann G., Simion R., Lichtlen PR. Quantification of tricuspid regurgitation by Doppler color flow mapping after transplantation. *Am J Cardiol* 1990; 66:884-7.

**86-**Hauptman PJ., Gass Alan., Goldman ME. The role of echocardiography in heart transplantation *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6:496-509.

**87-**Appleton C.P., Hatle L.K., Popp R.L. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 426-40.

**88-**Myreng Y., Smiseth O.A. Assessment of left ventricular relaxation by Doppler echocardiographic: Comparison of isovolumic relaxation time and transmitral flow velocities with time constant of isovolumic relaxation. *Circulation* 1990; 81: 260-266.

**89-**Pearson A.C., Labovitz A.J., Mrosek D., William G.A., Kennedy H.L. Assessment of diastolic function in normal and hypertrophied hearts: Comparison of Doppler echocardiography and M-mode echocardiography. *Am Heart J* 1987; 113: 1417-1425.

**90-**Vanoverschelde J.L.J., Raphoel D.A., Robert A.R., Cosyns J.R. Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: Relation to functional class and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1288-1295.

**91-**Klein A.L., Hatle L.K., Burchow D.J., et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1017-1026.

**92-**Appleton C.P., Hatle L.K., Popp R.L. Demonstration of restrictive physiology by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 757-768.

**93-**Stoddard M.F., Pearson A.C., Kern M.J., Ratcliff J., Mrosek D.G., Labovitz A.J. Left ventricular diastolic function: Comparison of pulsed Doppler echocardiographic and hemodynamic indexes in subjects with and without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 327-36.

**94-**Pimamonti B., Di Lenarda A., Sinagra G., Camerini F, and the heart muscle heart disease group. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiography; Clinical echocardiographic and hemodynamic correlations and prognosis implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:808-15.

**95-**Gin KG., Hunt B., Heilbron B. et al. Prognostic implications of diastolic filling patterns following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994 Abstr Suppl :312 A.

**96-**Klein A.L., Hatle L.K., Taliercio C.P., et al. Prognostic significance of Doppler measures of Diastolic function in cardiac amyloidosis. *Circulation* 1991; 83: 808-816.

**97-**Hatle L.K. Ventricular Diastolic Function: Possibilities and Limitations of Noninvasive Assessment by Doppler Echocardiography. Laennec Society Invited Lecture. 64 Th Congress of The American heart Association. *Circulation* 1991; Abstract Suppl; 84: II-E.

**98-**Dumesnil J.G., Gaudreault J.G., Honos G.N, Kingma J.G. Use of valsalva maneuver to unmask left ventricular function abnormalities by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease or systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1991; 68:515-519.

**99-**Stoddart M.F., Pearson A.C., Kern M.J., Ratcliff J., Mrosek D.G., Labovitz A.J. Influence of alteration in preload on the pattern of left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography in humans. *Circulation* 1989; 79: 1226-1236.

**100-**Dawkins KD., Oldersaw PJ., Billingham ME et al. Changes in diastolic function as a noninvasive marker of cardiac allograft rejection *Heart transplant* 1984; 3:286-292.

**101-**Valantine HA., Fowler MB, Hunt SA, et al. Changes in Doppler echocardiographic indexes of left ventricular function as potential markers of acute cardiac rejection. *Circulation* 1987;76:(suppl V): V-86-92.

**102-**Valantine HA., Yeoh TK., Gibbons R., et al. Sensitivity and specificity of diastolic indexes for rejection surveillance: temporal correlation with endomyocardial biopsy. *J Heart Transplant* 1991;10:757-65.

**103-**Desruennes M., Corcos T., Cabrol A., et al. Doppler echocardiography for the diagnosis of acute cardiac allograft rejection. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:63-70.

**104-**Valantine HA., Appleton CP., Hatle LK., et al. A hemodynamic and Doppler echocardiographic study of ventricular function in long-term cardiac allograft recipients. Etiology and prognosis of restrictive-constrictive physiology. *Circulation* 1989;79:66-75.

**105-**Wilensky RL. et al. Restrictive hemodynamic patterns after cardiac transplantation: relationship to histologic signs of rejection. *Am Heart J* 1991;122:1079.

**106-**Stoddard MF., Pearson AC., Kern MJ., Ratcliff J., Mrosek DG., Labovitz AJ. Left ventricular diastolic function: Comparison of pulsed Doppler echocardiographic and hemodynamic indexes in subjects with and without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:808-15.

**107-**St Goar FG., Gibbons R., Scnittge R I., Valantine HA, Popp RL. Left ventricular diastolic function. Doppler echocardiographic changes soon after cardiac transplantation. *Circulation* 1990; 82:872-8.

**108-**Valantine HA., Appleton CP., Hatle LK., Hunt SA., Stinson EB., Popp RL. Influence of recipient atrial contraction on left ventricular filling dynamics of the transplanted heart assessed by Doppler echocardiography *Am J Cardiol* 1987; 59:1159-1163.

**109-**Valantine HA., Hatle LK., Appleton CP., Gibbons R, Popp RL. Variability of Doppler echocardiographic indexes of left ventricular filling in

transplant recipients and in normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1990; 3:276-84.

**110-**Yeoh TK, Valantine HA., Gibbons R., Popp R. Resolution of restrictive physiology following cardiac allograft rejection: an indicator of resolved rejection. *J Am Coll Cardiol* 1990; Abstract Suppl;15(2):36A.

**111-**San Román D., García-Dorado D., Fernández-Avilés F., Muñoz R., Stein M., Cantalapiedra JL Utilidad de los índices Doppler de función ventricular en el diagnóstico de rechazo de trasplante. *Rev Esp Cardiol* 1990 (abst);Suppl 3:123.

**112-**Furniss SS., Murray A., Hunter S., Dougenis V., Mc Gregor CG. Value of echocardiographic determination of isovolumic relaxation time in the detection of heart transplant rejection *J Heart Lung Transplant* 1991; 10:557-561.

**113-**Spes CH., Schnaack SD., Schutz A., et al. Serial Doppler echocardiographic assessment of left and right ventricular filling for noninvasive diagnosis of mild acute cardiac allograft rejection. *Eur Heart J* 1992;13:889-894.

**114-**Nishimura RA., Abel MD., Hatle LK., Tajik AJ. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal Doppler echocardiography: Effect of different loading conditions. *Circulation* 1990;81:1488-1497.

**115-**Kuecherer HF., Kusumoto F., Muhindeen IA., Cahalan MK., Schiller NR. Pulmonary venous flow patterns by transesophageal pulsed Doppler echocardiography. Relation to parameters of left ventricular systolic and diastolic function. *Am Heart J* 1991;122:1683-1693.

**116-**Lambertz H., Sigmund M., Hoffmann R., Flachskampf F., Mesmer BJ., and Hanrath P. Transesophageal Doppler analysis of pulmonary venous flow in cardiac transplant recipients. *Am Heart J* 1991; 121:623-626.

**117-Spes CH., Stempfle HU., Angermann CE., Fraser AG., Kemkes BM., Theisen K.** Pulmonary venous flow patterns in heart transplant recipients and in normals. *Circulation* 1991;84 (Suppl II):II -165.

**118-San Román D., García-Fernández MA., Torrecilla EG., Muñoz R., Delcán JL.** Transesophageal pulmonary venous flow study for diastolic function assessment in cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(3): 155 A.

**119-Zoghbi W.A., Habib G.B., Quiñones M.A.** Doppler assessment of right ventricular filling in a normal population. Comparison with left ventricular filling dynamics. *Circulation* 1990; 8:1316-1324.

**120-Pye M.P., Pringle S.D., Cobbe S.M.** Reference values and reproducibility of Doppler echocardiography in the assessment of the tricuspid valve and right ventricular diastolic function in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 67: 269-273.

**121-Chakko S., De Marchena E., Kessler K.M., Materson B.J., Myerburg R.J.** Right ventricular diastolic function in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 15: 1288-1295.

**122-Fujii J., Yazaki Y., Sawada H., et al.** Noninvasive assessment of left and right ventricular filling in acute myocardial infarction with a two dimensional Doppler echocardiographic method. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 1155.

**123-Isobe M., Yazaki Y., Takaku F., et al.** Right ventricular filling detected by pulsed Doppler echocardiography during the convalescent stage of inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1245-1250.

**124-Klein A.L., Hatle L.K., Burstow D.J., et al.** Comprehensive Doppler assessment of right ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 99-108.



**125-**Hattle LK., Appleton CP., Popp RL. Differentiation of constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy by Doppler echocardiography. *Circulation* 1989;79:357.

**126-**Appleton CP., Hattle LK., Popp RL. Superior vena cava and hepatic vein Doppler echocardiography in healthy adults. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:1032-9.

**127-** Froysaker T. Normal flow pattern in the superior vena cava in man during thoracotomy. *Scand J Thrac Cardiovasc Surg* 1972; 6:22.

**128-**Gabe IT., Gault JH., Ross J., et al. Measurements of instantaneous blood flow velocity and pressure in conscious man with a catheter-tip velocity probe. *Circulation* 1968;40:603-14.

**129-** Wexler L., Berge DH., Gabe IT., Makins GS., Mills CJ. Velocity of blood flow in normal human venae cavae. *Circ Res* 1968;23:349-59.

**130-**Beuchimol A., Stegall HF., Gartlan JL., Barreto EC., Goldstein MR., Sandoval J. Right atrium and superior vena cava flow velocity in man measured with the Doppler-catheter flow meter-telemetry system. *Am J Med* 1970; 48: 303-9.

**131-**Hattle LK. Pulsed Doppler Recordings of Intracardiac Blood Flow Velocities: Orientation and Normal Velocity Patterns. In *Doppler Ultrasound in Cardiology. Physical Principles and Clinical Applications*. Liv Hatle and Bjorn Angelsen (eds). Lea & Febiger, Philadelphia, 1985; pages: 88-92.

**132-**Sivaciyan V., Ranganathan N.: Transcutaneous jugular venous Doppler flow velocity recording: clinical and hemodynamic correlates. *Circulation* 1978;57:930-939.

**133-**Weyman A. Ed. In *Principles and Practice of Echocardiography*. Lea & Febiger. Second Edition . Philadelphia 1994; page: 858-9.

**134-**Kalmanson D., Veyrat C., Chich P. Atrial versus ventricular contribution in determining systolic venous return: A new approach to an old riddle. *Cardiovas Res* 1971; 5:293-302.

**135**-Jones CJH., Song GJ., Gibson DG: An echocardiographic assessment of atrial mechanical behaviour. *Br Heart J* 1991; 65:31-36.

**136**-Sakai K., Nakamura K., Satomi G., Kondo M., Hirose K: Evaluation of tricuspid regurgitation by Doppler flow pattern in the hepatic vein using pulsed Doppler technique. *Am Heart J* 1984; 108:516-523.

**137**-García-Dorado D., Falgraf S., Almazán A., et al. Diagnosis of functional tricuspid insufficiency by pulsed-wave Doppler ultrasound. *Circulation* 1982;66:1315-1321.

**138**-Pennestri F., Loperfido F., Salvatori MP., et al. Assessment of tricuspid regurgitation by pulsed Doppler ultrasonography of the hepatic veins. *Am J Cardiology* 1984;54:363-368.

**139**-Nishimura RA., Martin DA., Hatle LK., Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: Background and current applications of Doppler echocardiography. Part II. Clinical studies. *Mayo Clin Proc* 1989;64:195-196.

**140**-Simmonds MB., Lythall DA., Slorach C., Ilsley CDJ., Mitchell AG., and Yacoub MH. Doppler examination of superior vena caval flow for the detection of acute cardiac rejection. *Circulation* 1992; 86 (suppl II): II-259-II-266.

**141**-Harvey Feigenbaum. Diseases of the myocardium. In *Echocardiography*. Harvey Feigenbaum ed. Lea & Febiger 5th edition, Philadelphia 1994; pag: 542.

**142**-Leachman RD., Cokkinos DVP., Rochelle Dg., et al. Serial hemodynamic study of the transplanted heart and correlation with rejection. *J Thoracic Cardiovascular Surg* 1979;61:561-9.

**143**-Greenberg ML., Uretsky BF., Reddy S., et al. Long-term hemodynamic follow-up of cardiac transplant patients treated with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 1985;71:487-94.

**144-**Hausdorf G., Banner RN., Mitchell A., Khaghani A., Martin M. Yacoub M. Diastolic function after cardiac and heart-lung transplantation. *Br Heart J* 1989;62:123-32.

**145-**Pickering JG., Boughner DR. Fibrosis in the transplanted heart and its relation to donor ischemic time. Assessment with polarized light microscopy and digital image analysis. *Circulation* 1990;81:949-958.

**146-**Forster T., Mc Ghie J., Rijsterborg H., et al. Can we assess the changes of ventricular filling resulting from acute allograft rejection with Doppler echocardiography ?. *J Heart Transplant* 1988;7/6:430-434.

**147-**Hosenpud JD., Novick RJ., Breen TJ., Daily OP. The Registry of the international Society for Heart and Lung Transplantation: Eleventh Official Report 1994. *J Heart and Lung Transpl* 1994;13:561-570.

**148-**Borow KM., Neumann A., Arensman FW., Yacoub MH. Left ventricular contractility and contractile reserve in humans after cardiac transplantation. *Circulation* 1985;71:866-72.

**149-**Folland ED., Parisi AF., Moynihan EF., et al. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two dimensional echocardiography. A comparison of cineangiography and radionuclide techniques. *Circulation* 1979;60:760-768.

**150-**Waggoner AD., Barzilai B., Miller JG., Perez JE. On line assessment of left atrial area and function by echocardiographic automatic boundary detection. *Circulation* 1993;88:1142-1149.

**151-**Parry G., Malbut K., Dark JH., Bexton RS. Differences in left ventricular filling in heart and heart-lung transplant recipients as assessed by Doppler echocardiography of transmitral flow. *J Heart-Lung Transplant* 1992;11:875-877.

**152-**Corcos T., Tamburino C., Leger P et al. Early and late hemodynamic evaluation after cardiac transplantation: a study of 28 cases. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:264-269.

**153-**Spes CH., Schnaack SD, Schutz A, et al. Serial Doppler echocardiographic assessment of left and right ventricular filling for non-invasive diagnosis of mild acute cardiac allograft rejection. *Eur Heart J* 1992;13:889-94.

**154-**Mannaerts HF., Balk AH., Simmoons ML., Roelandt JR, Sutherland GR. Does transmitral pulsed wave Doppler reliably diagnose acute rejection in heart transplant recipients ? *Eur Heart J* 1990 (Abstr suppl), 11:135.

**155-**González Vilchez F., Zarauza J., Martín Duran R, et al. Estimación de la severidad de la insuficiencia tricúspide por Doppler color: efectos de la ganancia , frecuencia de repetición de pulsos y plano ecocardiográfico. *Rev Esp Cardiol* 1994;47:439-449.

**156-**Ciliberto GR., Mascarello M., Groda E., et al. Acute rejection after heart transplantation: Noninvasive echocardiographic evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1156-61.