

Vasculopatía del injerto cardíaco. Conceptos actuales

H. O. VENTURA, M. R. MEHRA, T. S. TOUPS, F. W. SMART

Advanced Heart Failure and Transplantation Center, Ochsner Medical Institutions, New Orleans, Louisiana, USA
Trabajo recibido para su publicación: 9/95 Aceptado: 10/95
Dirección para separatas: Héctor O. Ventura, MD, Ochsner Medical Institutions, 1514 Jefferson Hwy, New Orleans, LA 70121, USA

La causa principal de muerte tardía en los receptores de trasplante cardíaco es la vasculopatía del injerto, también llamada aterosclerosis del trasplante cardíaco, la cual ocurre en el 15% a 20% de los trasplantes de corazón. Difiere de la aterosclerosis convencional en que es un proceso de hiperplasia de la íntima concéntrico y difuso, rara vez con calcificación y con la lámina elástica interna intacta. La porción distal de los vasos coronarios es la que primero se ocluye, ocurriendo en forma rápida. Con alguna frecuencia se asocia a vasculitis leve. Aunque no hay una razón definida para la ocurrencia de esta vasculopatía, se han involucrado causas inmunológicas y no inmunológicas que afectan a las células endoteliales y llevan a la proliferación de la mioíntima. El ultrasonido intravascular y la angioscopia parecen ser medidas diagnósticas más sensibles para su detección que la angiografía coronaria. Actualmente se estima que el único tratamiento definitivo es el retrasplante, pero con resultados regulares. REV ARGENT CARDIOL 1996; 64 (6): 555-561.

Palabras clave Injerto cardíaco - Vasculopatía - Hiperplasia de la íntima

La sobrevida después del trasplante cardíaco ha mejorado en la última década hasta alcanzar resultados superiores a 85% al primer año. (1) Aunque el rechazo y la infección continúan afectando la sobrevida temprana, la mayor causa de muerte tardía es el desarrollo de enfermedad vascular en el injerto cardíaco, manifestada como una forma acelerada de enfermedad arterial coronaria. (2) La incidencia de esta vasculopatía fluctúa entre el 15% y el 20% de los receptores y en pacientes que viven 3 o más años la prevalencia es tan alta como 45%. (3, 4) Esta revisión enfocará las características patológicas, la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de la vasculopatía del injerto cardíaco.

CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS

Los estudios histopatológicos han demostrado que la vasculopatía del injerto cardíaco es un proceso difuso que compromete los vasos coronarios en toda su extensión y cuya característica patológica más temprana es un engrosamiento concéntrico de la íntima o hiperplasia de la estructura de la pared vascular coronaria. (5)

A pesar de que la vasculopatía del injerto es denominada comúnmente aterosclerosis del trasplante cardíaco, hay importantes diferencias entre ambos procesos (Tabla 1). La aterosclerosis presenta lesiones focales, excéntricas y proximales de las arterias coronarias epicárdicas principales; dichas lesiones contienen calcio, rompen la lámina elástica interna y se desarrollan a lo largo de muchos años. (6) En cambio, la vasculopatía del injerto cardíaco se asocia con lesiones concéntricas, difusas y distales de los vasos coronarios y sus ramas. La lámina elástica interna permanece intacta, la calcificación es muy rara, ocasionalmente presenta vasculitis leve y la enfermedad tiende a desarrollarse rápidamente. (4, 6)

Sin embargo, aunque la vasculopatía del injerto cardíaco se manifiesta como un proceso difuso, los estudios histopatológicos han mostrado que también se presentan placas ateroscleróticas convencionales focales y complicadas, indicando que la vasculopatía del injerto cardíaco tiene un amplio espectro de hallazgos patológicos. Además, se ha demostrado que la proliferación temprana de la íntima está relacionada en el tiempo con el incremento de los

Tabla 1
Hallazgos histopatológicos en enfermedad arterial coronaria y vasculopatía del injerto cardíaco

| Hallazgos histopatológicos | Vasculopatía del injerto cardíaco | Enfermedad arterial coronaria |
|----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Localización | Difusa, distal | Focal, proximal |
| Proliferación de la íntima | Concéntrica | Excéntrica |
| Lámina elástica interna | Intacta | Fragmentada |
| Vasculitis | Infrecuente | Nunca |
| Depósito de calcio | Ausente | Presente |
| Velocidad de desarrollo | Meses | Años |

depósitos de lípidos y la calcificación de los vasos coronarios.

FISIOPATOLOGIA

Aunque la fisiopatología de la vasculopatía del injerto cardíaco es desconocida, la evidencia experimental sugiere que en último término un estímulo nocivo sobre el endotelio, mediado inmunológicamente o no, es el que desencadena la proliferación de la mioíntima. (5, 7)

Hay dos tipos de noxas endoteliales que llevan a la proliferación obstructiva de la íntima: 1) la lesión endotelial por denudación producirá la muerte celular y estimulará mecanismos que llevan a la agregación plaquetaria y a la liberación de factores de crecimiento, principalmente del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, y 2) la lesión endotelial sin denudación (por ejemplo función anormal del endotelio sin alteración morfológica), que induce cambios en la permeabilidad de la barrera endotelial. (6, 8) Estas modificaciones permitirían un incremento en la captación de citoquinas e inmunoglobulinas por el endotelio y estimularán a las células endoteliales a producir factores de crecimiento (factor de crecimiento derivado de plaquetas, interleuquina I y angiotensina II). (8)

La liberación de factores de crecimiento, especialmente el factor de crecimiento derivado de plaquetas (un potente mitógeno para la célula muscular lisa), por uno o ambos estímulos nocivos, produce finalmente proliferación de la mioíntima del vaso coronario. (9, 10)

Mecanismos inmunológicos. Es posible establecer la hipótesis de que las formas de estímulo nocivo sobre el endotelio descritas antes sean el resultado de una respuesta inmune del receptor hacia el injerto, produciendo la vasculopatía de éste.

Las evidencias preliminares sugieren que la célula endotelial es el blanco primario tanto de la inmunidad humoral como celular contra el injerto cardíaco. (11, 12) Se han encontrado anticuerpos contra los antígenos de las células endoteliales en el suero de receptores de trasplante renal y cardíaco, reafirman-

do la idea de que la vasculopatía del injerto cardíaco es una manifestación de rechazo. (13-16) Más aún, las células endoteliales expresan los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad Clase I y Clase II, y los anticuerpos anti-HLA podrían iniciar la lesión endotelial manifestada como vasculopatía del injerto cardíaco. (17-20)

También se ha demostrado que los receptores de trasplante cardíaco que desarrollan vasculopatía tienen niveles séricos más altos del receptor soluble de interleuquina II (sIL-2R), una citoquina producida por las células T activadas, marcadora del rechazo agudo de los injertos. (21)

Aunque estas observaciones sugieren que el rechazo agudo y la vasculopatía del injerto cardíaco están relacionadas con un proceso inmune, no se ha podido demostrar en forma concluyente una asociación directa entre los dos procesos en el trasplante cardíaco.

Los hallazgos publicados en la literatura actual demuestran que la asociación entre rechazo celular agudo e histocompatibilidad y el desarrollo de la vasculopatía del injerto cardíaco es muy controvertida. (22) Los estudios que han intentado aclarar la relación entre el rechazo y la vasculopatía han producido resultados conflictivos a causa de ciertas limitaciones: todos los estudios son retrospectivos, incluyen pocos pacientes y los tratamientos inmunosupresores varían entre ellos. (3, 23-28)

En la mayoría de los casos el diagnóstico de la vasculopatía del injerto cardíaco se basa en la detección angiográfica de anomalías de las coronarias y éste es un método que se sabe subestima enormemente la presencia y severidad de esta vasculopatía. Uretsky y colaboradores comprobaron que la presencia de dos o más episodios de rechazo agudo severo se asoció con incremento y severidad de la vasculopatía del injerto cardíaco. (3) Por el contrario, el estudio de Olivari y colaboradores, diseñado para evaluar los efectos de la inmunosupresión con tres drogas sobre el desarrollo de vasculopatía del injerto cardíaco, señaló que la incidencia de ésta permanecía elevada a pesar de la baja incidencia de rechazo agudo del injerto. (24) Un tercer estudio demostró más específicamente que el tipo histológico del rechazo agudo del injerto podía estar asociado con el desarrollo de la vasculopatía en éste. (29) Así, los receptores de corazón en quienes se diagnosticó rechazo vascular por biopsia endomiocárdica (proceso que incluye la acumulación de inmunoglobulina y complemento en el vaso coronario) tenían riesgo mayor de desarrollar la vasculopatía del injerto.

La capacidad de medir el impacto de la histocompatibilidad sobre el desarrollo de la vasculopatía está también limitada por la falta de uniformidad en el tipo y número de las variables de HLA analizadas,

el gran polimorfismo de los antígenos HLA y la variabilidad en la calidad y las técnicas de tipificación serológica de los tejidos. La experiencia de la Universidad Loyola sugiere que la incompatibilidad completa en los *loci* HLA-B y HLA-DR se asocia con incidencia alta de rechazo y mortalidad elevada. Además, se notó una tendencia hacia una incidencia mayor de vasculopatía del injerto cardíaco en los pacientes con incompatibilidad completa del *locus* HLA-DR. (22) Por esto, la relación entre histocompatibilidad y desarrollo de vasculopatía del injerto cardíaco ofrece todavía controversia.

Mecanismos no inmunológicos. Varios factores de riesgo no inmunológicos pueden contribuir al desarrollo de vasculopatía del injerto cardíaco. Estos incluyen: características del receptor (edad, sexo, obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, tabaquismo, diabetes mellitus, enfermedad cardíaca previa), características del donante (edad, sexo), agentes inmunosupresores y mecanismos no inmunológicos de lesión endotelial (tiempo de isquemia). Una revisión reciente que evaluó el papel de estos factores de riesgo mostró resultados variables. (30) Más de un estudio ha sugerido que la edad y el sexo del receptor, la edad y sexo del donante, la obesidad, la hiperlipidemia y el tiempo de isquemia pueden tener impacto en el desarrollo de la vasculopatía del injerto cardíaco. (30)

Hiperlipidemia y vasculopatía del injerto cardíaco. Varios estudios han demostrado que después del trasplante cardíaco se desarrolla hiperlipidemia conformada por hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e incremento en la lipoproteína de baja densidad. (31-38)

La causa de esta hiperlipidemia postrasplante es multifactorial; un factor importante puede ser el desarrollo de obesidad y la terapia inmunosupresora también influye. (35) Se ha sugerido que la dosis acumulada de prednisona es un fuerte predictor de niveles elevados de colesterol y lipoproteína de baja densidad después del trasplante. (31) Más aún, la prednisona aumenta la producción de apolipoproteína B. El uso de ciclosporina puede exacerbar los efectos de los esteroides sobre los lípidos, ya que disminuye la depuración hepática de prednisolona. (39) Estudios recientes también sugieren que la ciclosporina incrementa la actividad de la lipasa hepática y disminuye la actividad de la lipoproteinlipasa. Todo esto podría producir alteración en la depuración de lipoproteínas de muy baja y de baja densidad, llevando a hipertrigliceridemia y aumento del contacto endotelial con partículas de lipoproteínas de baja densidad. (40)

La mayoría de los estudios clínicos sugiere una relación entre la hipercolesterolemia y la vasculopatía del injerto cardíaco y algunos demuestran

una relación entre ésta y la hipertrigliceridemia. (3, 41-45)

Nosotros hemos demostrado que el grado de estenosis coronaria y la presencia de placa, evaluadas por ultrasonido intracoronario, se correlacionan con hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y elevación del colesterol de alta densidad (en preparación). La importancia del tratamiento de la hiperlipidemia y su impacto sobre la regresión de la vasculopatía del injerto cardíaco no se han aclarado aún.

Obesidad y vasculopatía del injerto cardíaco. La obesidad es muy frecuente después del trasplante cardíaco, pero no existe una relación clara con el desarrollo de vasculopatía del injerto cardíaco. Winters y colaboradores demostraron en trasplantes fallidos en humanos que el promedio de estrechamiento de la luz de las arterias coronarias era significativamente mayor en pacientes con obesidad e índice de masa corporal elevado. (41) Nosotros hemos hecho la misma observación por ultrasonido intravascular, respaldando la idea de que la obesidad y el aumento de peso después del trasplante cardíaco se relacionan con el grado de estenosis coronaria (en preparación).

CITOMEGALOVIRUS Y OTROS VIRUS HERPES

Dos estudios clínicos han mostrado la asociación entre infección activa por citomegalovirus y el desarrollo de vasculopatía del injerto cardíaco. (46, 47) Aunque los mecanismos por los cuales el citomegalovirus produce vasculopatía son especulativos, varios factores parecen afectar su desarrollo.

Interacción entre virus herpes y célula endotelial. Las células endoteliales son afectadas durante la infección aguda por citomegalovirus, con la consiguiente destrucción celular y pérdida de integridad endotelial. (48, 49) Como se estableció previamente, el daño endotelial induce proliferación del músculo liso.

La infección por citomegalovirus también produce aumento de la adherencia de los granulocitos a la célula endotelial, debido al incremento de la expresión de glicoproteínas del citomegalovirus en la superficie de las células endoteliales y a un aumento de la expresión de las moléculas de adhesión entre leucocitos y endotelio. (50) Además, el estímulo de mediadores inflamatorios como la interleuquina 1- β y el factor de necrosis tumoral alfa, también aumentarán estas expresiones. (51) En resumen, tanto la infección local por citomegalovirus como el daño endotelial inducido por él, causan eventos inflamatorios que inducen proliferación de la mioíntima.

Metabolismo de los lípidos y virus herpes. Los estudios *in vitro* muestran que la infección de la célula muscular lisa humana con virus herpes lleva a

la acumulación de colesterol y ésteres de colesterol dentro de ella. (52) Se puede especular que durante la evolución de la vasculopatía del injerto cardíaco una infección con virus herpes puede inducir cambios en el metabolismo de las células musculares lisas que favorezcan a su vez la acumulación de lípidos en la pared vascular. McManus y colaboradores han demostrado que en los vasos coronarios de los trasplantes fallidos con arteriopatía hay una elevación marcada del colesterol total, colesterol libre y fosfolípidos, en comparación con el tejido de las arterias coronarias nativas. (53)

Estímulo inmunológico y virus herpes. Varias respuestas inmunológicas ocurren como resultado de la infección con virus herpes, particularmente citomegalovirus. La infección con citomegalovirus induce receptores para la porción Fc de la inmunoglobulina G en las células endoteliales infectadas, que pueden interactuar con granulocitos produciendo daño endotelial. (54)

La respuesta inmune de tipo celular inducida por citomegalovirus implica que las células T citotóxicas pueden lisar las células endoteliales infectadas produciendo daño endotelial. (51)

Otros estudios demuestran que el gen temprano del citomegalovirus humano puede codificar para una proteína que tiene secuencia homóloga y reactividad inmunológica cruzada con un dominio del HLA-DR. (55) Esto podría ser responsable de un aumento de la respuesta inmune a los antígenos del donante con daño final de las células endoteliales infectadas.

DIAGNOSTICO

Síntomas clínicos. La pérdida de la inervación autónoma aferente implica que los receptores de un injerto cardíaco sean incapaces de sentir angina. La vasculopatía del injerto cardíaco excepcionalmente se presenta con angina, aunque es posible la reinnervación parcial del injerto. Por esto, las formas de presentación más frecuentes de la vasculopatía del injerto cardíaco son los infartos silenciosos, la falla cardíaca con disminución de la función ventricular y la muerte súbita.

Diagnóstico no invasivo. Los estudios no invasivos con radionucleídos que se usan rutinariamente en el diagnóstico de la enfermedad coronaria convencional no ofrecen ayuda para el diagnóstico de la vasculopatía del injerto cardíaco.

Smart y colaboradores evaluaron el uso de varias pruebas no invasivas para la detección de la vasculopatía del injerto en 73 receptores de trasplante cardíaco, quienes fueron estudiados durante un período de $2,5 \pm 1,3$ años. (56) Los pacientes fueron sometidos a ecocardiografía bidimensional, estudio de motilidad parietal en reposo y en esfuerzo con

radionucleídos, registro Holter de 48 horas, tomografía por emisión de fotones simple, con talio-201 y dipiridamol y angiografía coronaria. Los resultados revelaron que solamente la ectopía en el registro Holter era significativamente diferente entre los pacientes con y sin vasculopatía. La sensibilidad y especificidad de la tomografía por emisión de fotones simple, con talio-201 y dipiridamol fueron de 21% y 80% respectivamente, comparables a las obtenidas por motilidad parietal en esfuerzo (21% y 77%).

Este estudio confirma la poca precisión de los métodos no invasivos, especialmente el talio, en el diagnóstico de la vasculopatía del injerto cardíaco. La naturaleza difusa de esta enfermedad explica la incapacidad de los estudios con talio para identificar las diferencias en captación y redistribución por el miocardio. (56)

Diagnóstico invasivo. Angiografía coronaria: debido a la ausencia de angina y a la poca utilidad de las pruebas no invasivas, el método más utilizado para diagnosticar la vasculopatía del injerto cardíaco es la angiografía coronaria anual. (57)

Basado en la apariencia angiográfica se desarrolló un sistema para graduar la vasculopatía de las coronarias del injerto (Tabla 2). Las lesiones se clasifican como tipo A, B o C. Las lesiones tipo A son tubulares y discretas y se localizan en los vasos epicárdicos proximales; las tipo B son estrechamientos concéntricos y difusos en la porción media o distal de los vasos coronarios; las tipo C son estrechamientos e irregularidades distales con pérdida de las pequeñas ramas. (58)

Las lesiones tipo B pueden ser subdivididas en tipo B1, indicando estrechamiento abrupto, o tipo B2, indicando estrechamiento concéntrico progresivo. En los pacientes con vasculopatía del injerto cardíaco, las lesiones tipos B1, B2 y C son las más comunes, mientras que las lesiones tipo A sólo se encuentran en el 74% de los pacientes. En cambio, en los pacientes con aterosclerosis coronaria convencional, las lesiones tipo A se ven en el 100% de los casos, mientras que las lesiones tipos B1, B2 y C nunca están presentes. (57) Aunque la angiografía coronaria puede ser específica en el diagnóstico de la vasculopatía del injerto cardíaco, se ha demostrado

Tabla 2
Apariencia angiográfica de la vasculopatía del injerto

| Lesiones | Apariencia angiográfica |
|----------|----------------------------------------------|
| Tipo A | Estenosis tubular, discreta, proximal |
| Tipo B | Estenosis difusa, concéntrica, distal |
| Tipo B1 | Estrechamiento abrupto |
| Tipo B2 | Estrechamiento progresivo |
| Tipo C | Lesiones distales, pérdida de ramas pequeñas |

que subestima la presencia de la enfermedad y los estudios histopatológicos han probado que la incidencia de la vasculopatía es mayor por este método, cuando se compara con la angiografía. (58, 59) La angiografía coronaria cuantitativa, tanto manual como por videodensimetría automatizada, puede mejorar la detección de las estenosis, siendo así más sensible para el diagnóstico de la vasculopatía del injerto cardíaco. (60)

Técnicas de visualización de las arterias coronarias (ultrasonido intravascular y angioscopia): estas dos técnicas se han empezado a usar recientemente en los pacientes sometidos a intervenciones intracoronarias. Ambos métodos han probado no solamente ser más sensibles que la angiografía coronaria, sino que también han permitido una evaluación más precisa de las características morfológicas de las placas ateroscleróticas y la estructura de la pared vascular. (61, 62)

Angioscopia coronaria. Los estudios preliminares en nuestra institución han demostrado que la angioscopia coronaria es más sensible que la angiografía para el diagnóstico de la vasculopatía del injerto cardíaco. (63, 64) El primer estudio incluyó 37 receptores de trasplante cardíaco, quienes fueron sometidos a angioscopia usando un microangioscopio flexible en el momento de la angiografía de control anual. Cuando se compararon los dos métodos, sólo en 13% de los segmentos coronarios se encontraron lesiones por angiografía (irregularidades \geq 30% de estenosis); mientras que con angioscopia coronaria el 84% fueron anormales ($p = 0,005$). (63) La anomalías vistas por angioscopia fueron placas amarillas o blancas, con o sin estenosis coronaria.

Se diseñó un segundo estudio para evaluar en forma prospectiva la morfología de la placa y la progresión de la vasculopatía del injerto cardíaco. Veinte receptores de trasplante cardíaco se sometieron a angioscopia inicialmente y un año después. Los hallazgos angioscópicos fueron clasificados como normal, grado 1 (placa pigmentada —blanca o amarilla— sin estenosis), grado 2 (estenosis menor del 50%) y grado 3 (estenosis mayor del 50%). Los resultados del estudio indican que los hallazgos angioscópicos normal y grado 1 tienen mayor prevalencia entre uno y dos años postrasplante cardíaco; los grados 2 y 3 tuvieron mayor prevalencia entre los 3 y 5 años. Además, la severidad y la progresión de la vasculopatía del injerto se relacionaron directamente con el tiempo transcurrido después del trasplante (en preparación). Se necesitan estudios a plazo más largo para determinar el uso clínico de la angioscopia coronaria en el diagnóstico de la vasculopatía del injerto cardíaco.

Ultrasonido intravascular. Los estudios de nuestra institución y de la Universidad de Stanford han

Tabla 3
Hallazgos por ultrasonido intravascular iniciales y de seguimiento

| | Inicial | Seguimiento | Valor de p |
|-------------------------|----------------|----------------|------------|
| Grado | 0,9 \pm 0,9 | 1,8 \pm 0,8 | 0,001 |
| Grosor de la placa (mm) | 0,27 \pm 0,3 | 0,52 \pm 0,5 | 0,001 |
| Estenosis luminal (%) | 16 \pm 0,7 | 30 \pm 2 | 0,001 |

mostrado que el ultrasonido intravascular es más sensible que la angiografía coronaria para el diagnóstico de la vasculopatía del injerto cardíaco. (64, 65) Aquí se ha demostrado que en los receptores de trasplante cardíaco sólo el 10% de los segmentos coronarios fueron anormales por angiografía, mientras que el 80% los fueron por ultrasonido intravascular ($p = 0,002$). La evaluación de los segmentos coronarios por ultrasonido intravascular en los receptores de trasplante cardíaco muestra lo siguiente: **normal** = 30% de los segmentos; **engrosamiento de la íntima, con o sin estenosis** = 70% de los segmentos. Además, el engrosamiento de la íntima fue el hallazgo más frecuente, lo que confirma los resultados de los estudios histopatológicos. (64)

Recientemente hemos publicado la evaluación prospectiva de 40 receptores de trasplante cardíaco. (66) Se realizó el análisis cuantitativo del diámetro de la luz coronaria, la placa, la íntima y el área de estenosis, inicialmente y al año. De acuerdo con los hallazgos de ultrasonido intravascular, la morfología de la placa fue clasificada como normal; grado 1: engrosamiento de la íntima \leq 0,25 mm; grado 2: estenosis $<$ 50% y grado 3: estenosis $>$ 50%. Los resultados del estudio aparecen en la Tabla 3. La clasificación intravascular de la morfología de la placa, el grosor de la placa y la estenosis de la luz, se correlacionaron con el tiempo transcurrido desde el trasplante ($p = 0,002$), lo cual sugiere progresión de la vasculopatía del injerto. En conclusión, el ultrasonido intravascular es el método más sensible para la detección de la vasculopatía de los injertos cardíacos. Más aún, nosotros hemos demostrado que permite estudiar la progresión de la enfermedad y, finalmente, es posible que pueda ser útil en la evaluación de terapias que pudieran modificar la historia natural de la vasculopatía del injerto cardíaco. (66)

TRATAMIENTO

Prevención. El objetivo principal de la mayoría de los grupos de trasplante es prevenir la vasculopatía del injerto cardíaco. A pesar de la hipótesis de que la vasculopatía es una enfermedad inmunológica, los avances en la inmunosupresión no han conseguido disminuir su incidencia. (67)

Modificación de los factores de riesgo. Aunque

la mayoría de los grupos son cuidadosos en la modificación de los factores de riesgo, no hay estudios que hayan demostrado regresión de la vasculopatía asociada a este control.

Angioplastia coronaria. La angioplastia coronaria se ha realizado en lesiones proximales con buenos resultados. Un estudio multicéntrico reciente demostró que la angioplastia transluminal percutánea se puede utilizar con el mismo éxito y la misma morbilidad que en la aterosclerosis de las coronarias nativas. El impacto sobre la progresión y el pronóstico del injerto cardíaco permanecen sin aclarar. (68)

Retrasplante. Parece ser el único tratamiento definitivo para la vasculopatía del injerto cardíaco; sin embargo, la sobrevida del retrasplante es menor que la del primer trasplante (50% versus 80%). (1, 44)

SUMMARY

CARDIAC ALLOGRAFT VASCULOPATHY

The major cause of late death in cardiac transplant recipients is cardiac allograft vasculopathy, also referred to as cardiac transplant atherosclerosis, which occurs in 15% to 20% of transplant recipients. It differs from traditional atherosclerosis in that it is a concentric and diffuse intimal hyperplastic process, the internal elastic lamina remains intact, and calcification is rare. The distal portion of the coronary vessel occludes early, and it does so rapidly. Sometimes a low grade vasculitis is also present. There is no definitive reason for cardiac allograft vasculopathy, though it has been suggested that it may actually be caused by immunologic and nonimmunologic damage to endothelial cells resulting in myointimal proliferation. Intra-vascular ultrasound and coronary angiography seem to be more sensitive diagnostic measures for cardiac allograft vasculopathy than coronary angiography. Up to date, retransplantation is considered to be the only definitive therapy for cardiac allograft vasculopathy, but with only fair results.

Key words Cardiac allograft vasculopathy -
Intimal hyperplasia

BIBLIOGRAFIA

- Kriett JM, Kaye MP. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Seven Official Report - 1990. *J Heart Transplant* 1990; 9: 323-330.
- Miller LW. Transplant coronary artery disease (Editorial). *J Heart Lung Transplant* 1992; 3: 51-54.
- Uretsky BF, Murali S, Reddy PS y col. Development of coronary artery disease in cardiac transplant recipients reviewing immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 1987; 76: 827-833.
- Hosenpud JD, Shipley GD, Wagner CR. Cardiac allograft vasculopathy: current concepts, recent developments, and future direction. *J Heart Lung Transplant* 1992; 1: 9-23.
- Billingham ME. Cardiac transplant atherosclerosis. *Transplant Proc* 1987; 19 (Suppl 5): 19-25.
- Billingham ME. Histopathology of graft coronary disease. *J Heart Lung Transplant* 1992; 3: 538-544.
- Johnson DE, Jao SZ, Schroeder JS y col. The spectrum of coronary artery pathology in human cardiac allografts. *J Heart Transplant* 1989; 8: 349-359.
- Reidy MA, Schwartz SM. Endothelial injury and regeneration. IV: Endotoxin: a non-denuding injury to aortic endothelium. *Lab Invest* 1983; 48: 25-34.
- Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976; 295: 369-420.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis - an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 388-500.
- Palmer DC, Tsai CC, Roodman ST y col. Heart graft atherosclerosis: an ominous finding on endomyocardial biopsy. *Transplantation* 1985; 39: 385-388.
- Chomette G, Auriol M, Cabrol C. Chronic rejection in human heart transplantation. *J Heart Transplant* 1988; 7: 292-297.
- Cerrilli J, Basile L, Galowzis T y col. The vascular endothelial cell antigen system. *Transplantation* 1985; 39: 286-289.
- Claas FHJ, Paul LC, van Es LA y col. Antibodies against donor antigens on endothelial cells and monocytes in rejected kidney allografts. *Tissue Antigens* 1980; 15: 19-24.
- Cerrilli J, Clarke J, Abrams J, Basile L. Overview: significance of vascular endothelial antigen. *Transplant Proc* 1987; 19: 4468-4470.
- Basile L, Zerbe T, Rabin B y col. Identification of the antibody to vascular endothelial cells in patients undergoing cardiac transplantation. *Transplantation* 1985; 40: 672-675.
- Rabin BS, Griffith BP, Hardesty RL. Vascular endothelial cell HLA-DR antigen and myocyte necrosis in human allograft rejection. *J Heart Transplant* 1985; 4: 293-295.
- Hayry P, Von Willebrand E, Anderson LC. Expression of HLA-ABC and DR locus antigens on human kidney, endothelial, tubular, and glomerular cells. *Scand J Immunol* 1980; 11: 303-310.
- Hart DNJ, Fuggle SV, Williams KA y col. Localization of HLA-ABC and DR antigen in human kidney. *Transplantation* 1987; 31: 428-433.
- Rose EA, Smith CR, Petrossian GA y col. Humoral immune responses after cardiac transplantation: correlation with fatal rejection and graft atherosclerosis. *Surgery* 1989; 106: 203-207.
- Young JB, Windsor NT, Kleiman NS y col. The relationship of soluble interleukin-2 receptor levels to allograft arteriopathy after heart transplantation. *J Heart Transplant* 1992; 11: 579-582.
- Costanzo-Nordin HR. Cardiac allograft vasculopathy: relationship with acute cellular rejection and histocompatibility. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: S90-S104.
- Narrod J, Kormos R, Armitage J y col. Acute rejection and coronary artery disease in long-term survivors of heart transplantation. *J Heart Transplant* 1989; 5: 418-421.
- Olivari MT, Homans DC, Wilson RF y col. Coronary artery disease in cardiac transplant patient receiving triple-drug immunosuppressive therapy. *Circulation* 1989; 80 (6) (Suppl III): III.111-115.
- Radovancevic B, Poindexter S, Psirovljev S y col. Risk factors for the development of accelerated coronary artery disease in cardiac transplant recipients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4: 309-313.
- Schutz A, Kembeo BM, Kugler C y col. The influence of rejection episodes on the development of coronary artery disease after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 300-308.
- Palh E, Fricker IJ, Armitage J y col. Coronary arteriosclerosis in pediatric heart transplant survivors: limitation of long-

- term survival. *J Pediatr* 1990; 2: 177-183.
28. Stovin PG, Sharpes L, Hutter JA y col. Some prognostic factors for the development of transplant-related coronary artery disease in human cardiac allografts. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 38-44.
 29. Hammond EH, Yowell RL, Price GD y col. Vascular rejection and its relationship to allograft coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: S111-S119.
 30. Johnson MR. Transplant coronary disease: Nonimmunologic risk factors. *J Heart Lung Transplant* 1992; M: S124-S132.
 31. Bilodeau M, Fitchett DH, Guerraty A y col. Dyslipoproteinemias after heart and heart-lung transplantation: potential relation to accelerated graft atherosclerosis. *J Heart Transplant* 1989; 8: 454-459.
 32. Grady KL, Costanzo-Nordin MR, Herold LS y col. Obesity and hyperlipidemia after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 449-454.
 33. Stamler JS, Vaughan DE, Rudd MA y col. Frequency of hypercholesterolemia after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1258-1272.
 34. Becker DM, Markakis M, Sension M y col. Prevalence of hyperlipidemia in heart transplant recipients. *Transplantation* 1987; 44: 323-325.
 35. Keogh A, Simons L, Spratt P y col. Hyperlipidemia after heart transplantation. *J Heart Transplant* 1988; 17: 171-175.
 36. Becker DM, Chamberlain B, Swank R y col. Relationship between corticosteroid exposure and plasma lipid levels in heart transplant recipients. *Am J Med* 1988; 85: 632-638.
 37. Farmer JA, Ballantyne CM, Frazier OH y col. Lipoprotein(a) and apolipoprotein changes after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 926-930.
 38. Ballantyne CM, Radovancevic B, Farmer JA y col. Hyperlipidemia after heart transplantation: report of a 6-year experience with treatment recommendations. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1315-1321.
 39. Ost L. Effects of cyclosporin on prednisolone metabolism (Carta). *Lancet* 1984; 1: 451.
 40. Superko HR, Haskell WL, DiRicco D. Lipoprotein and hepatic lipase activity and high-density lipoprotein subclasses after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1131-1134.
 41. Winters GL, Kendall TJ, Radio SJ y col. Posttransplant obesity and hyperlipidemia: major predictors of severity of coronary arteriopathy in failed human heart allografts. *J Heart Transplant* 1990; 9: 364-371.
 42. Eich D, Thompson JA, Daijin K y col. Hypercholesterolemia in long-term survivors of heart transplantation: an early marker of accelerated coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 45-49.
 43. Sharples LD, Caine N, Mullins P y col. Risk factor analysis for the major hazards following heart transplantation-rejection, infection and coronary occlusive disease. *Transplantation* 1991; 52: 244-252.
 44. Gao SZ, Schroeder JS, Hunt S, Stenson EB. Retransplantation for severe accelerated coronary artery disease in heart transplant recipients. *Am J Cardiol* 1988; 62: 876-881.
 45. Gao SZ, Schroeder JS, Alderman EL y col. Clinical and laboratory correlates of accelerated coronary artery disease in the cardiac transplant patients. *Circulation* 1987; 76 (Suppl V): V56-61.
 46. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA y col. Cytomegalovirus is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 1989; 261: 3561-3566.
 47. McDonald K, Rector TS, Braunlin EA y col. Association of coronary artery disease in transplant recipients with cytomegalovirus infection. *Am J Cardiol* 1989; 64: 359-362.
 48. Myerson D, Hackman RC, Nelson JA y col. Widespread presence of histologically occult cytomegalovirus. *Hum Pathol* 1984; 15: 430-439.
 49. Bruggeman CA, van Dam-Mieras MCE. The possible role of cytomegalovirus in atherogenesis. *Prog Med Virol* 1991; 38: 1-26.
 50. Span AHM, Endert J, van Boven CPA y col. Virus-induced adherence of monocytes to endothelial cells FEMS. *Microbiol Immunol* 1989; 47: 237-241.
 51. Kendall TJ, Wilson JE, Radio SJ y col. Cytomegalovirus and other herpes viruses: Do they have a role in the development of accelerated coronary arterial disease in human allografts. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: S14-20.
 52. Hajjar DP, Pomeranz KB, Falcone DJ y col. Herpes simplex virus infection in human arterial cells. *J Clin Invest* 1987; 80: 1317-1321.
 53. McManus BM, Malcolm GL, Winters GT y col. Coronary arterial wall lipids in transplant arteriopathy versus atherosclerosis. *Lab Invest* 1990; 62: 66A.
 54. Keller RR, Peitchel JN, Goldman JN y col. An IgG-Fc receptor-induced cytomegalovirus-infected human fibroblasts. *J Immunol* 1976; 116: 772-778.
 55. Fujinami RS, Nelson JA, Walker L y col. Sequence homology and immunologic cross-reactivity of human cytomegalovirus with HLA-DR b chain: a mean for graft rejection and immunosuppression. *J Virol* 1988; 62: 100-105.
 56. Smart FW, Ballantyne CM, Cocanougher B y col. Insensitivity of noninvasive tests to detect coronary artery vasculopathy after heart transplant. *Am J Cardiol* 1991; 67: 243-247.
 57. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS y col. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 334-340.
 58. Gao SZ, Johnson D, Schroeder JS y col. Transplant coronary artery disease: histopathologic correlation with angiographic morphology. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 153A.
 59. Dressler FA, Miller LW. Necropsy versus angiography: How accurate is angiography? *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: S56-S59.
 60. Mills RM, Hells JA, Theron HT y col. Serial quantitative coronary angiography in the assessment of coronary disease in the transplanted heart. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: S52-S55.
 61. Ramee SR, White CJ, Collins TJ y col. Percutaneous coronary angiography during coronary angioplasty using a steerable microangiogram. *J Am Coll Cardiol* 1990; 17: 100-105.
 62. Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert TM y col. Coronary artery imaging with intravascular high frequency ultrasound. *Circulation* 1990; 81: 1575-1585.
 63. Ventura HO, Jain A, Mesa JE, White CJ, Ramee SR, Collins TJ y col. Angioscopy and ultrasound in cardiac transplantation: Assessment and comparison of intracoronary morphology. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 173A.
 64. Ventura HO, Ramee SR, Jain A y col. Coronary artery imaging with intravascular ultrasound in patients following cardiac transplantation. *Transplantation* 1992; 53: 216-219.
 65. Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL y col. Detection of coronary atherosclerosis in young adult heart using intravascular ultrasound. *Circulation* 1992; 86: 756-763.
 66. Jain A, Jain SP, Ventura HO y col. Intravascular ultrasound assessment of allograft coronary artery disease in human cardiac transplant recipients: a prospective study. *Circulation* 1992; 86: 768A.
 67. Arai S, Okada M, Morimoto T y col. The impact of FR506 on graft coronary disease and graft infiltrating lymphocyte subset following rat heart transplantation, comparison with cyclosporin A. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 175A.
 68. Halle AA, Wilson RF, Massin ER y col. Coronary angioplasty in cardiac transplant patients. *Circulation* 1992; 86: 458-462.