

Visión crítica de los parámetros ecocardiográficos para el diagnóstico del rechazo agudo en los pacientes trasplantados cardíacos

Introducción

La insuficiencia cardíaca en fase avanzada es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la actualidad, y el trasplante cardíaco (TC) es el tratamiento óptimo de estos pacientes. El TC conlleva potenciales complicaciones, es importante el diagnóstico precoz de las mismas para un manejo correcto en el seguimiento. A pesar de los avances en la terapia inmunosupresora el rechazo agudo (RA) es una complicación frecuente, entre 20-30% en primer año post-TC y supone una causa importante de mortalidad.

El *gold standard* para la detección del RA es el análisis histológico de las muestras obtenidas mediante biopsia endomiocárdica (BEM), que se realiza de forma protocolizada durante el primer año post-TC, según las recomendaciones de las guías de la ISHLT (indicación clase IIA)⁽¹⁾. Se trata de un procedimiento invasivo, no exento de complicaciones, costoso y que empeora la calidad de vida de los pacientes TC. Además, es un procedimiento caro y no exento de errores por la naturaleza parcheada del rechazo. Por todo ello existen en la literatura numerosos estudios dedicados a investigar el empleo de técnicas no invasivas que puedan sustituir o reducir el número de BEM para el *screening* del RA.

1. Definición de rechazo agudo

El rechazo celular agudo (RA) es una respuesta inflamatoria que se presenta con más frecuencia entre los 3 y 6 meses tras el TC, sólo un tercio de pacientes permanecen libres de RA el primer año post-TC⁽²⁾. Histopatológicamente se caracteriza por un infiltrado celular inflamatorio (predominante linfocitos), edema intersticial y necrosis de los miocitos.

La primera clasificación de rechazo (basada en la BEM) fue adoptada en el año 1990 y simplificada en el año 2004 por la ISHLT en un intento de hacerla práctica (Figura 1)⁽³⁾.

Se acepta de forma general que la detección de rechazos ligeros no precisa tratamiento, mientras que los rechazos significativos desde el punto de vista anatomopatológico (grados 2R y 3R de la clasificación actual) requieren dosis elevadas de corticoides e incluso inmunosupresores en caso de existir compromiso hemodinámico.

Recomendaciones para la ecocardiografía convencional

La ecocardiografía es la principal modalidad de imagen cardíaca empleada para la evaluación de los pacientes TC ya que es una técnica accesible que proporciona información completa sobre la anatomía y función ventricular. Por este motivo forma parte de las evaluaciones seriadas durante el seguimiento post-TC. No existe una recomendación específica por parte de las guías de la ISHLT para la realización de ecocardiogramas seriados post-TC y de hecho no recomiendan

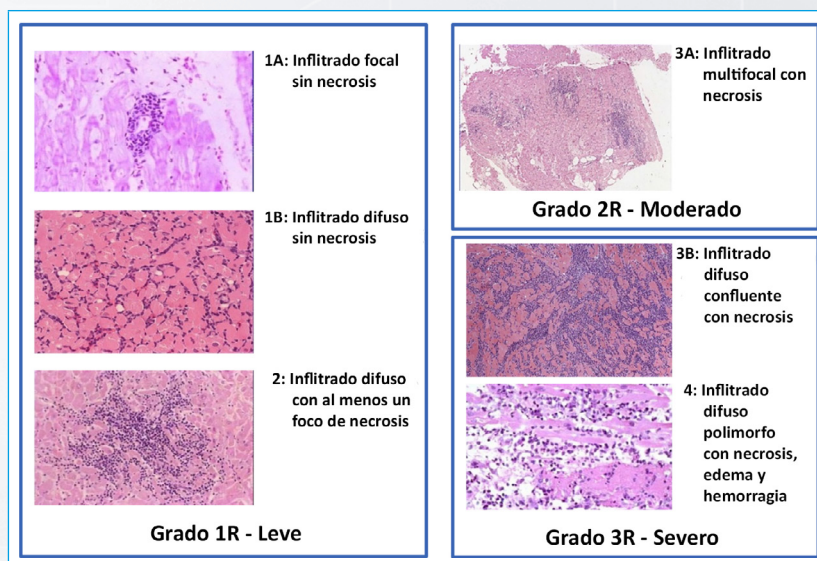


Figura 1. Microfotografías de muestras de biopsias endomiocárdicas con distintos grados de rechazo agudo, según la clasificación antigua 1990 (grados 1A, 1B, 2, 3A, 3B, y 4) y nueva 2004 (grados 1R, 2R y 3R) de la ISHLT del grado de rechazo agudo celular

la ecocardiografía (clase III) como alternativa a la BEM para la monitorización del RA⁽¹⁾. Aun así, el ecocardiograma es empleado cuando existe un alto índice de sospecha de RA a pesar de hallazgos negativos de la BEM y para monitorizar la función del ventrículo izquierdo (VI) después del RA.

Debido a la falta de evidencia sobre el momento óptimo de realizar los ecocardiogramas la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular y el Departamento de Imagen Cardiovascular de la Sociedad Brasileña de Cardiología recomiendan evaluaciones al alta, cada 3 meses el primer año post-TC y cada 6 meses durante el segundo año, así como siempre que existan signos o síntomas de disfunción del injerto⁽⁴⁾.

Utilidad de los parámetros ecocardiográficos en el diagnóstico del RA

Dado que el RA es una complicación relativamente frecuente en pacientes trasplantados, existen numerosas publicaciones en la literatura que analizan diversos parámetros ecocardiográficos supuestamente útiles para la detección del RA.

Parámetros convencionales

Los parámetros ecocardiográficos convencionales, como el aumento del grosor del septo y la presencia de derrame pericárdico, se han asociado al RA con escasa sensibilidad y especificidad⁽⁵⁾. Es sabido que estos parámetros pueden estar influidos por el edema, la presencia de hipertensión arterial en el donante o el receptor y por el tratamiento farmacológico (ciclosporina). El derrame pericárdico es un hallazgo frecuente que en la mayoría de los pacientes únicamente traduce un pericardio previamente adaptado a unas cámaras de mayor tamaño.

Doppler pulsado

Múltiples estudios han evaluado la utilidad de los parámetros del Doppler pulsado transmitral para predecir el RA, incluyendo pico de velocidad diastólica precoz (E), pico de velocidad diastólica tardía (A), relación E/A, TDE y el TRIV⁽⁶⁾. En teoría la detección del RA mediante la evaluación de la función diastólica debería ser posible, por elevación de las presiones de llenado debido al infiltrado linfocítico y el edema, que ocurre de forma más precoz que el engrosamiento de la pared. Todos estos parámetros han sido ampliamente investigados, pero ninguno ha demostrado ser adecuado para ser empleado en la práctica clínica. Existen limitaciones importantes en todos ellos debido a factores como la edad del donante, la frecuencia cardíaca, las condiciones de carga y la disociación mecánica entre aurícula de donante y receptor. Mena *et al.* realizaron una revisión de la literatura publicada entre los años 1967 y 2005, revisaron un total de 19 artículos y concluyeron que los picos de velocidad diastólica precoz (E) y tardío (A) no eran útiles para predecir rechazo y la correlación entre rechazo y tiempo de hemipresión de la onda E (PHT) y el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) no era muy consistente⁽⁷⁾.

Doppler tisular

La mayor parte de los estudios que evalúan la capacidad diagnóstica del doppler tisular para detectar RA han demostrado reducción en las velocidades sistólicas y diastólicas durante el RA. Sin embargo, los resultados han sido discordantes posiblemente por la diferencia en los diseños de los estudios, diferencias en los segmentos de la pared del VI seleccionados para el análisis y diferencia en el número de pacientes y prevalencia del RA en las poblaciones de estudio. Otra razón para explicar la variedad de resultados es el movimiento de traslación del corazón que puede afectar las medidas obtenidas por DTI. Además, la elevada variabilidad inter e intrapaciente de los parámetros de DTI, hace que la detección de las variaciones en exámenes seriados sea más útil para el diagnóstico de RA que un valor absoluto de una medida de velocidad puntual.

Dado que la disfunción diastólica precede la disfunción sistólica, la atención fundamentalmente se centra en la reducción de las velocidades diastólicas precoz (E') y tardía (A'). Diferentes estudios han mostrado una sensibilidad (S) de entre 69 a 92% y especificidad (E) de 50 a 92% para el diagnóstico de RA de la onda E'. Cabe destacar por ser pionero en la técnica Dandel *et al.* que en 2001 encontraron que la onda E' por DTI fue el mejor parámetro para predecir $RA \geq 2R^{(8)}$. Sin embargo, esto no ha podido ser reproducido en estudios posteriores. Ambrosi *et al.* de forma más reciente encuentran que un índice $E/A > 2$ y $E/E' > 15$ en más de dos exámenes ecocardiográficos consecutivos estaba asociado con eventos, incluyendo RA y EVI. En cuanto a la onda A' la sensibilidad de los distintos estudios es del 67 al 82%, y la especificidad es sólo de entre 49 y 53%.

Parámetros de deformación de VI

El análisis de la deformación miocárdica por ecocardiografía es una tecnología relativamente novedosa que permite una evaluación más detallada y sensible de la función contráctil, particularmente indicada en las visitas de seguimiento de los pacientes TC. Además de su utilidad en el diagnóstico precoz del RA y la EVI, los parámetros de deformación juegan un papel fundamental para estimar la carga de disfunción VI que evoluciona de forma independiente al RA y la EVI y que se correlaciona con el pronóstico a largo plazo. La imagen ecocardiográfica permite el cálculo del *strain* derivado del Doppler tisular basado en la medida unidimensional de velocidad o de datos obtenidos de seguimiento de los *speckle* en imagen 2D o 3D.

El *speckle tracking* (STE) tiene una serie de ventajas con respecto al Doppler tisular (DTI) como el análisis de la deformación en dos dimensiones, la evaluación del movimiento de los tejidos de forma independiente a los segmentos adyacentes, independencia del ángulo y mejor resolución espacial. Además, el STE nos proporciona información numérica objetiva sobre la función ventricular global en el modo vista ojo de buey lo cual nos permite valorar de modo rápido la deformación global y regional del VI.

Análisis de la deformación miocárdica mediante DTI

La utilidad de los parámetros de deformación miocárdica en la detección del RA ha sido ampliamente investigada, con resultados prometedores. Existen diversos estudios que analizan los parámetros de *strain* derivados del DTI, en los cuales el RA se asocia de forma significativa con reducción del pico sistólico de *strain* longitudinal y radial. Marciniak *et al.* encontraron que una reducción del $\geq 30\%$ del *strain* radial del segmento basal posterior alcanzó un valor predictivo positivo (VPP) 80% y valor predictivo negativo (VPN) 95% para el diagnóstico de RA $\geq 1B^{(9)}$. Una limitación de este estudio es que se analizó el *strain* radial en un solo segmento de la cara posterior del VI, lo cual puede tener una eficacia discriminatoria limitada por la naturaleza parcheada del RA⁽⁹⁾. Kato *et al.* encontraron que un punto de corte de $-27,4\%$ de *strain* longitudinal global de VI (GLS VI) tenía una capacidad diagnóstica del 82% para detectar RA $\geq 1B^{(10)}$. Este es el estudio central de la utilidad clínica del DTI para la evaluación del RA.

Análisis de la deformación miocárdica mediante *speckle tracking*

Recientemente en los años 2016 y 2017, se han publicado por Dandel *et al.* dos revisiones donde se resumen todos los estudios publicados para detectar RA en TC con STE, con sus respectivos valores de S, E, VPP y VVN⁽¹¹⁾.

Los estudios preliminares con STE emplearon un modelo de TC en ratas. Piepper *et al.* estudiaron 14 animales en los que demostraron que a pesar de RA severo en aloinjertos y no rechazo en isoinjertos, no existían diferencias significativas en cuanto a la fracción de acortamiento ni en la FEVI. En contraste, el *strain* radial estaba disminuido en aloinjertos respecto a isoinjertos ($1,1 \pm 0,2\%$ vs $12,6 \pm 5,6\%$, $p < 0,05$)⁽¹²⁾. Desafortunadamente el *strain* longitudinal no pudo ser medido en este estudio por las dificultades técnicas para adquirir el plano longitudinal en ratas.

Sato *et al.* en el año 2011, publica uno de los primeros estudios en pacientes TC en el cuál relaciona el STE y el RA⁽¹³⁾. Encuentran que una reducción del 25% de la torsión del VI respecto al valor basal de cada paciente TC fue capaz de predecir RA $\geq 2R$ con una S73%, E95% y capacidad diagnóstica 92,9%. Estos resultados no se han reproducido posteriormente en ningún estudio.

Posteriormente, en el año 2014, Sera *et al.* describen una relación independiente entre la reducción del GLS VI y la presencia de RA $\geq 1B$, estos autores establecen un punto de corte de GLS VI $-14,8\%$ con una S64%, E63% y VPN 90% para la detección de RA que requiere tratamiento⁽¹⁴⁾. Este es el primer estudio clínico extenso sobre el valor del STE para el diagnóstico del RA. A pesar de que estos autores emplean exclusivamente el plano apical cuatro cámaras de VI con ecocardiógrafo Philips el punto de corte GLS VI es muy similar al obtenido en estudios más recientes con tecnología Philips con 12 o 16 segmentos.

En la misma línea, pero con el empleo de STE para analizar el *strain* radial con ecocardiógrafo Philips IE -33 Martin *et al.* alcanzan una S 100% con VPN100% para el diagnóstico de RA 2R, estableciendo un punto de corte del 25% para el *strain* radial⁽¹⁵⁾. Sin embargo, la reducida especificidad de este parámetro unido a la baja prevalencia de RA en este grupo da lugar a un bajo VPP de la técnica. Estudios más recientes no han resultado concluyentes para demostrar asociación entre descenso del *strain* radial y existencia de RA. Esto, unido a la elevada variabilidad inter e intraobservador en la medición del *strain* radial, ha dado lugar al abandono en su medición de rutina en los laboratorios de imagen cardíaca.

Clemmensen *et al.* en el año 2015 estudiaron una cohorte de 64 pacientes TC con ecocardiógrafos Vivid 7 y 9, encontraron descenso del GLS comparando los grupos de RA⁽¹⁶⁾. Establecen un punto de corte de $-13,5$ con S 55% y E 75% para el diagnóstico de RA 2R. Los datos sobre valor predictivo positivo y negativo de dicho estudio no fueron publicados. Posteriormente, los mismos autores, publican en 2016 un estudio con ecocardiogramas seriados en 36 pacientes TC en los que demuestran reducción de los parámetros de GLS VI a 1 año en el grupo que había presentado RA significativo. En el grupo RA el GLS VI no mejora entre el 1 y 12 mes mientras en el grupo libre de RA existe una mejoría de 2,9% en este periodo ($p < 0,001$). Concluyen que la presencia de RA impide la mejoría del GLS VI durante el primer año post-TC.

Mingo *et al.* en 2015 encuentran en un grupo de 34 pacientes TC consecutivos analizados con ecocardiógrafos Philips IE -33 que un punto de corte GLS VI $< 15,5\%$ y un punto de corte de *strain* de la pared libre de VD $< 17\%$ (Figura 2), presentan un valor predictivo negativo del 98,8% para descartar RA que precisa tratamiento ($\geq 2R$)⁽¹⁷⁾. La combinación del *strain* de ambos ventrículos, basado en los puntos de corte previos, determina una nueva variable denominada *strain* 'VI+VD' la cuál fue normal en 57,6% de los estudios y ninguna de las BEM correspondientes mostró RA $\geq 2R$ (VPN 100%). Es decir, si un paciente TC presenta valores de GLS VI $> 15,5\%$ y SL pared libre $> 17\%$ se asegura en un 100% la ausencia de RA. Concluyen que, de confirmarse en estudios más grandes, idealmente multicéntricos, podría ser una herramienta diagnóstica segura para excluir RA, reservando la BEM para pacientes con valores de GLS VI o VD reducidos.

Además es el primer estudio en la literatura que explora la utilidad del *strain* del VD por STE en pacientes TC para diagnosticar RA, siendo el SL de la pared libre de VD el parámetro más potente en el análisis multivariante. El mismo grupo describió que, en pacientes sin RA, el SL de la cara lateral de VD se encuentra ya en valores no patológicos, en torno a 20% en valor absoluto (según los considerados por las guías de cuantificación actuales) a los 3 meses del TC, por lo tanto serían los 3 primeros meses post TC los más difíciles para la interpretación de dicho parámetro⁽¹⁸⁾. En el momento actual los valores de normalidad para el *strain* de la pared libre de VD publicados por las guías de cuantificación, hacen referencia a estudios con ecocardiógrafos General Electric y sería recomendable un estudio que incluyera todas las casas comerciales para establecer rangos de referencia de dicho parámetro en la población sana, dada la aplicabilidad clínica y reconocido valor pronóstico de dicho parámetro en todos los ámbitos de la cardiología.

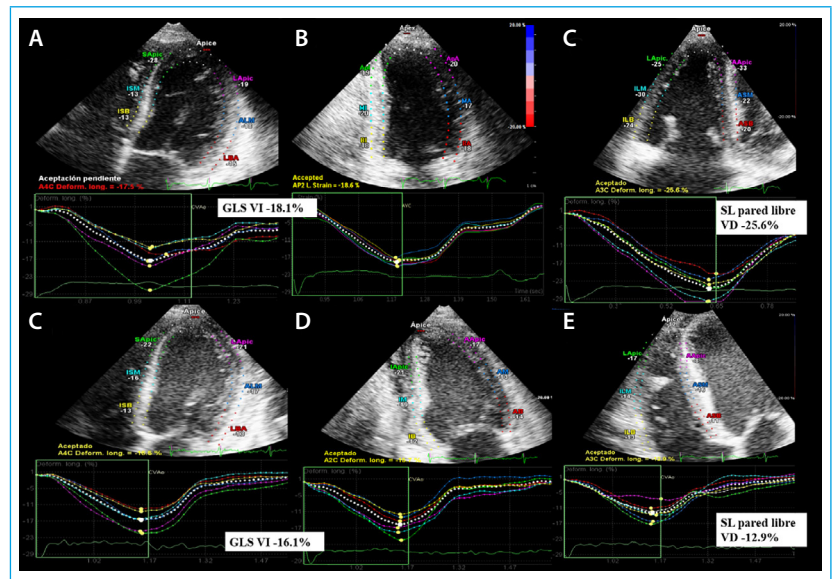


Figura 2. Imágenes representativas de las curvas de *strain* longitudinal de una paciente con trasplante cardíaco. **A, B, C** *strain* longitudinal planos apicales cuatro, dos cámaras de VI y apical de VD en estudio sin rechazo agudo. **D, E, F** *strain* longitudinal en planos apicales cuatro, dos cámaras de VI y apical de VD durante un episodio de rechazo agudo grado 2R

En abril de 2015 Ambardekart *et al.* publican el único estudio en sentido opuesto a los anteriores, emplean software VVI (Siemens) en 30 pacientes de forma retrospectiva y no encontraron diferencias en los valores de GLS VI ni de *strain* circunferencial de forma basal, durante el RA, ni en periodo de resolución⁽¹⁹⁾. Se incluyeron pacientes asintomáticos con RA leve 1R y moderado 2R. Concluyen, en base a estos hallazgos, que el ecocardiograma no debe ser empleado como sustituto de la BEM. Se diferencia del resto de estudios en ser un estudio retrospectivo con diferentes puntos de corte en la BEM, ya que estos autores consideran relevantes los RA leves (1R) y moderados (2R), incorporando la presencia de RA asintomático. Cabe reseñar que los hallazgos negativos de este estudio pueden ser debidos al elevado número de RA leves incluidos en el estudio.

Direcciones futuras

El nuevo desarrollo de modalidades ecocardiográficas para el análisis de la velocidad y deformación miocárdica, empleando técnicas DTI o STE para una detección más precoz de la disfunción inducida por el RA, puede mejorar el valor clínico de la ecocardiografía para la evaluación no invasiva de los pacientes TC.

Aunque las herramientas de deformación miocárdica son prometedoras, no pueden ser empleadas como una herramienta aislada para el diagnóstico del RA, debido a su insuficiente valor predictivo positivo. Sin embargo, si se confirma su elevado valor predictivo negativo en estudios con mayor número de pacientes, idealmente multicéntricos, proporcionarían una forma eficiente y segura de evaluar el RA, reservando la BEM exclusivamente para pacientes con *strain* reducido. Dados los resultados publicados en varios estudios y la excelente variabilidad inter e intraobservador del GLS VI y de la pared lateral del VD estos serían los parámetros más recomendables para su análisis en el contexto de la monitorización de los pacientes TC.

Además, puede detectar información pronóstica y funcional relevante. En comparación con la BEM se puede emplear para la monitorización de la terapia antirechazo.

El elevado grado de heterogeneidad metodológica que puede sobrestimar o infraestimar la capacidad diagnóstica de los distintos parámetros derivados del DTI y del STE, es la razón fundamental de las discrepancias encontradas en los estudios. Además, los estudios con STE pueden estar afectados por la continua progresión de la técnica y las actualizaciones del *software* de los dispositivos, que podrían explicar la inconsistencia de hallazgos preliminares. Los estudios futuros deben estandarizar la estrategia para la evaluación del RA, así como la metodología para la evaluación de la velocidad y deformación miocárdicas antes de establecer recomendaciones específicas para su uso en la evaluación del rechazo.

Vanessa Moñivas-Palomero
Susana Mingo-Santos

Unidad de Imagen. Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda. Madrid. España

Bibliografía

1. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, *et al.* The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Hear Lung Transplant.* 2010; 29 (8): 914-956.
2. Raichlin E, Edwards BS, Kremers WK, *et al.* Acute cellular rejection and the subsequent development of allograft vasculopathy after cardiac transplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2009; 28 (4): 320-327.
3. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, *et al.* Revision of the 1990 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Heart Rejection. *J Hear Lung Transplant.* 2005; 24 (11): 1.710-1.720.
4. Badano LP, Miglioranza MH, Edvardsen T, *et al.* European Association of Cardiovascular Imaging/Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015; 16 (9): 919-948.
5. Ciliberto GR, Mascarello M, Gronda E, *et al.* Acute rejection after heart transplantation: Noninvasive echocardiographic evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 23 (5): 1.156-1.561.
6. Palka P, Lange A, Galbraith A, *et al.* The role of left and right ventricular early diastolic Doppler tissue echocardiographic indices in the evaluation of acute rejection in orthotopic heart transplant. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18 (2): 107-115.
7. Mena C, Wencker D, Krumholz HM, McNamara RL. Detection of heart transplant rejection in adults by echocardiographic diastolic indices: a systematic review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006; 19 (10): 1.295-1.300.
8. Dandel M, Hummel M, Müller J, *et al.* Reliability of tissue Doppler wall motion monitoring after heart transplantation for replacement of invasive routine screenings by optimally timed cardiac biopsies and catheterizations. *Circulation.* 2001; 18; 104 (12 Suppl 1): I184-191.
9. Marciniak A, Eroglu E, Marciniak M, *et al.* The potential clinical role of ultrasonic strain and strain rate imaging in diagnosing acute rejection after heart transplantation. *Eur J Echocardiogr.* 2007; 8 (3): 213-221.
10. Kato T, Oda N, Hashimura K, *et al.* Strain rate imaging would predict sub-clinical acute rejection in heart transplant recipients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010; 37 (5): 1.104-1.110.
11. Dandel M, Hetzer R. Post-transplant surveillance for acute rejection and allograft vasculopathy by echocardiography: Usefulness of myocardial velocity and deformation imaging. *J Hear Lung Transplant.* 2017; 36: 117-131.
12. Pieper GM, Shah A, Harmann L, Cooley BC, Ionova IA, Migrino RQ. Speckle-tracking 2-dimensional strain echocardiography: A new noninvasive imaging tool to evaluate acute rejection in cardiac transplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2010; 29 (9): 1.039-1.046.
13. Sato T, Kato TS, Kamamura K, *et al.* Utility of left ventricular systolic torsion derived from 2-dimensional speckle-tracking echocardiography in monitoring acute cellular rejection in heart transplant recipients. *J Hear Lung Transplant.* 2011; 30 (5): 536-543.
14. Sera F, Kato TS, Farr M, *et al.* Left ventricular longitudinal strain by speckle-tracking echocardiography is associated with treatment-requiring cardiac allograft rejection. *J Card Fail.* 2014; 20 (5): 359-364.
15. Ruiz Ortiz M, Peña ML, Mesa D, *et al.* Impact of asymptomatic acute cellular rejection on left ventricle myocardial function evaluated by means of two-dimensional speckle tracking echocardiography in heart transplant recipients. *Echocardiography.* 2015; 32 (2): 229-237.
16. Clemmensen TS, Løgstrup BB, Eiskjær H, Poulsen SH. Serial changes in longitudinal graft function and implications of acute cellular graft rejections during the first year after heart transplantation. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging.* 2016; 17 (2): 184-193.
17. Mingo-Santos S, Moñivas-Palomero V, Garcia-Lunar I, *et al.* Usefulness of Two-Dimensional Strain Parameters to Diagnose Acute Rejection after Heart Transplantation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28 (10): 1.149-1.156.
18. Moñivas Palomero V, Mingo Santos S, Goirigolzarri Artaza J, *et al.* Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Heart Transplant Patients: Two-Year Follow-Up of Right and Left Ventricular Function. *Echocardiography.* 2016; 33 (5): 703-713.
19. Ambardekar AV, Alluri N, Patel AC, *et al.* Myocardial strain and strain rate from speckle-tracking echocardiography are unable to differentiate asymptomatic biopsy-proven cellular rejection in the first year after cardiac transplantation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28 (4): 478-485.