

Universidad de Valencia

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

Programa de doctorado 260S



Reinervación cardiaca tras trasplante cardiaco.

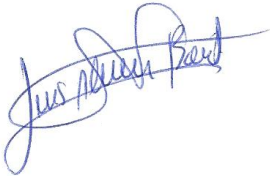
Valoración clínica, funcional e isotópica en el primer año tras trasplante.

Memoria realizada por
D. Francisco Buendía Fuentes
para optar al grado de Doctor
en Medicina.

Los doctores D. Luis Almenar Bonet y D. Francisco Javier Chorro Gascó, como directores de tesis, certifican que D. Francisco Buendía Fuentes ha realizado el estudio titulado: **“Reinervación cardiaca tras trasplante cardiaco. Valoración clínica, funcional e isotópica en el primer año tras trasplante.”**

Siguiendo el programa de doctorado 260-S de Medicina, y en cumplimiento de la normativa vigente de la Universidad de Valencia; el doctorando presenta el presente proyecto para optar al grado de doctor en medicina.

Directores:



Dr. Luis Almenar Bonet



Dr. Francisco J. Chorro Gascó

Doctorando:



Francisco Buendía Fuentes.

A mis padres, capaces de cambiar el rumbo con amor y trabajo.

A María, por iluminar mi vida y alegrar mi corazón.

A Carlos, mi mayor ilusión.

Agradecimientos.

Es imposible concentrar en unas pocas líneas la gratitud que siento hacia todos los maestros que he tenido. Espero que allá donde estén esta tesis les haga un poco más felices.

Para comenzar, gracias a mis padres por haberme educado y por enseñarme lo realmente importante en la vida. Gracias por darme la posibilidad de desarrollarme libremente y por respetar siempre mis decisiones. Gracias también a mi hermana Amparo, a Richard y Victoria por estar siempre cerca y dispuestos a ayudar. Un recuerdo agradecido también para mis abuelos que supieron hacerme feliz; seguro que estarían orgullosos de este trabajo.

Nada de esto hubiera sido posible sin la colaboración y la comprensión de mi mujer. Mil gracias María por tu amor sin límite, por tu paciencia y tus consejos. Siendo todos los días un ejemplo de paz, consigue hacer felices a quienes la rodean. Gracias también por su aportación científica a este proyecto, no sólo me ha apoyado sino que se ha involucrado en este trabajo mejorándolo y haciéndolo suyo. Y sobre todo, gracias por el mejor regalo que he recibido; por esa pequeña personita que es el mayor reflejo de nuestro amor.

Gracias al doctor Luis Almenar por inculcarme el gusanillo de la investigación. Por despertar la inquietud de hacer preguntas e intentar responderlas. Gracias Luis, por dirigir esta tesis con total disponibilidad. Gracias también a los doctores Luis Martínez Dolz e Ignacio Sánchez Lázaro, por sus ideas y su implicación en el proyecto. Los tres hacéis de

la unidad de insuficiencia cardiaca y trasplante un ejemplo de trabajo y armonía.

Mi gratitud también al Dr Francisco Javier Chorro por su papel de codirector en esta tesis. A pesar del esfuerzo que supone, nunca ha perdido su amabilidad y buen criterio.

Mis agradecimientos al Servicio de Medicina Nuclear y en especial a la doctora Cristina Ruiz por su confianza tanto en mi como en el proyecto; así como por su capacidad de trabajo. Sin duda, ha sido una pieza clave en esta tesis.

Agradezco la labor de los doctores María José Sancho-Tello y José Olagüe, que han facilitado desde el primer momento la realización de este trabajo.

Quiero expresar un agradecimiento muy especial a los doctores Miguel Ángel Arnau y Joaquín Rueda. Son para mí un referente científico, clínico y personal. Mi más profundo agradecimiento también a los doctores Ana Osa, Miguel Palencia, Anastasio Quesada y Esther Zorio. Al Dr. Antonio Salvador como jefe de servicio y el resto de compañeros del Servicio de Cardiología del Hospital universitario La Fe. Sin su ayuda y colaboración no hubiera escrito ni la primera hoja de esta tesis.

A mi compañero Juan Miguel Sánchez, que ha compartido conmigo cinco años de residencia sin decepcionarme ni un solo minuto. Gracias también a todos los residentes que habéis coincidido conmigo por vuestro apoyo y vuestra generosidad.

No puedo dejar de dar las gracias a todo el equipo de enfermería que ha colaborado en este proyecto. Ellas han tenido paciencia para soportar mis errores y me han animado en todo momento.

Y por supuesto, deseo agradecer enormemente a los pacientes que han participado en el presente estudio. El objetivo final de esta tesis y de nuestro trabajo diario no es más que aliviar el sufrimiento de las personas enfermas. Este noble fin es nuestro mayor estímulo para estudiar y seguir mejorando día a día.

ÍNDICE

1.- Introducción.	21
2.- Hipótesis.	63
3.- Objetivos.	67
4.- Metodología.	71
5.- Resultados.	99
6.- Discusión.	157
7.- Conclusiones.	177
8.- Anexos.	181
9.-Bibliografía.	191

1.- Introducción.

1.1.- Inervación cardiaca. _____	23
1.1.1.- Inervación cardiaca simpática.	
1.1.2.- Inervación cardiaca parasimpática.	
1.2.- Denervación cardiaca tras trasplante cardiaco. _____	26
1.3.- Consecuencias de la denervación cardiaca. _____	28
1.4.- Fenómeno de reinervación cardiaca.	
Concepto y métodos de cuantificación. _____	32
1.4.1.- La denervación cardiaca post-trasplante, ¿es permanente?	
1.4.2.- Métodos para cuantificar el proceso de reinervación cardiaca.	
1.4.3.- Reinervación cardiaca miocárdica y del nodo sinusal.	
1.5.- Reinervación cardiaca simpática	
tras trasplante cardiaco _____	39
1.5.1.- Datos clínicos sobre reinervación simpática.	
Hipótesis presináptica y postsináptica	
1.5.2.- Estudios sobre reinervación simpática.	
1.5.3.- Factores relacionados con la aparición de reinervación simpática.	

1.6.- Reinervación cardiaca parasimpática tras trasplante	44
1.6.1.- A favor de la existencia de reinervación cardiaca parasimpática.	
1.6.2.- En contra de la existencia de reinervación cardiaca parasimpática.	
1.7.- Reinervación cardiaca precoz tras trasplante cardiaco.	47
1.8.- Posibles implicaciones clínicas de la reinervación cardiaca.	50
1.8.1.- Respuesta cronotrópica.	
1.8.2.- Capacidad de ejercicio.	
1.8.3.- Flujo coronario y metabolismo cardiaco.	
1.8.4.- Percepción nociceptiva.	
1.9.- Tolerancia a beta-bloqueantes y reinervación.	55
1.9.1.- Controversia sobre la tolerancia a beta-bloqueantes.	
1.9.2.- Relación entre el efecto de los beta-bloqueantes y el estado de reinervación cardiaca tras trasplante.	
1.10.- Calidad de vida tras trasplante cardiaco y reinervación cardiaca.	59
1.11.- Importancia e interés del estudio.	60
2.- Hipótesis.	65

3.- Objetivos.3.1.- Objetivo principal. _____ **69**3.2.- Objetivos secundarios. _____ **69****4.- Metodología.**4.1.- Tipo de estudio. _____ **73**4.2.- Criterios de inclusión y exclusión. _____ **73**

4.2.1.- Criterios de inclusión.

4.2.2.- Criterios de exclusión.

4.3.- Tamaño muestral. _____ **74**4.4.- Material, método y variables analizadas. _____ **75**4.5.- Gestión de datos. _____ **89**4.6.- Análisis estadístico. _____ **91**4.7.- Consideraciones éticas y consentimiento informado. ____ **97****5.- Resultados.**5.1.- Características generales de la muestra. _____ **101**

5.1.1.- Inclusión de pacientes.

5.1.2.- Características de los receptores.

5.1.3.- Características de los donantes.

5.1.4.- Características del procedimiento quirúrgico y periodo post-operatorio inmediato.

5.1.5.- Complicaciones clínicas durante el primer año del trasplante.

5.2.- Prevalencia de reinervación en pacientes trasplantados cardiacos mediante ¹²³ I-MIBG durante el primer año tras trasplante cardiaco.	109
5.3.- Evolución de la capacidad de ejercicio durante el primer año de trasplante y su relación con la aparición de reinervación cardiaca.	111
5.4.- Evolución de la respuesta cronotrópica al esfuerzo durante el primer año de trasplante y su relación con la aparición de reinervación cardiaca.	116
5.4.1.- Estudio de la capacidad de taquicardización.	
5.4.2.- Capacidad de bradicardización.	
5.5.- Efecto de la toma de beta-bloqueante en la capacidad de ejercicio y relación con el estado de reinervación cardiaca.	131
5.5.1.- Efecto general de la toma de beta-bloqueante sobre la capacidad de ejercicio.	
5.5.2.- Relación entre la toma de beta-bloqueante y el fenómeno de reinervación cardiaca.	
5.6.- Variabilidad y turbulencia de la frecuencia cardiaca durante los 12 primeros meses tras trasplante cardiaco.	136
5.6.1.- Evolución de la frecuencia cardiaca.	
5.6.2.- Evolución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.	

5.6.3.- Relación entre la variabilidad de la frecuencia cardiaca y el grado de reinervación simpática mediante ¹²³ I-MIBG.	
5.6.4.- Evolución de la turbulencia de la frecuencia cardiaca.	
5.7.- Calidad de vida durante el primer año tras trasplante cardiaco y su relación con el grado de reinervación adrenérgica.	145
5.8.- Factores clínicos relacionados con la reinervación cardiaca en el primer año del trasplante.	148
5.8.1.- Factores del receptor.	
5.8.2.- Factores del donante.	
5.8.3.- Factores quirúrgicos y del post-operatorio inmediato.	
5.8.4.- Análisis multivariado.	
6.- Discusión.	159
7.- Conclusiones.	179
8.- Anexos.	
8.1.- Consentimiento y aprobación del comité ético	183
8.2- Hoja de recogida de datos.	189
9.- Bibliografía.	193

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- Inervación cardiaca.

Fisiológicamente, el corazón es destino y origen de múltiples fibras nerviosas que desempeñan un papel importante en su funcionamiento.

De forma clásica, se puede distinguir entre fibras nerviosas cardiacas aferentes y eferentes. Las primeras, transmiten señales nerviosas originadas en receptores situados en las cavidades cardíacas o los grandes vasos. Estos receptores pueden ser activados por estímulos mecánicos de deformación ¹. O bien, por una gran variedad de agentes químicos (prostaglandinas, contrastes iodados, capsaicina...), que producen señales transducidas por quimiorreceptores²⁻³.

Las fibras nerviosas eferentes, son aquellas que originándose en el sistema nervioso central, terminan en el corazón. La inervación eferentes puede dividirse en dos partes; la subdivisión parasimpática y la simpática.

La inervación cardiaca se traduce en fenómenos fisiológicos ampliamente conocidos, como la taquicardización ante estímulos psíquicos o sensoriales. Es también responsable de la existencia de fenómenos reflejos cardiacos como el reflejo de Bezold-Jarisch, que produce una respuesta bradicardizante ante estímulos químicos o mecánicos por hipotensión arterial.

Además, la inervación cardiaca transmite la sensibilidad nociceptiva al sistema nervioso central. De tal forma, que juega un

1.- INTRODUCCIÓN

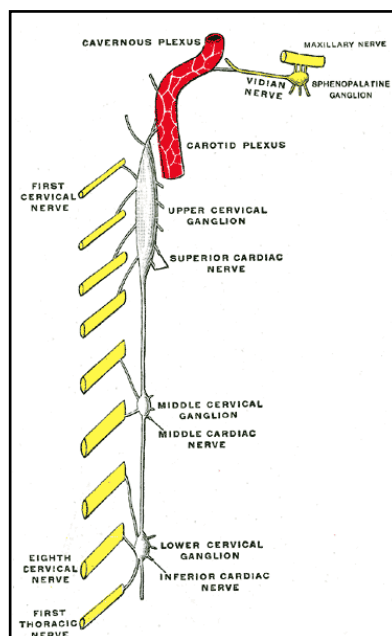
papel fundamental en la existencia de dolor torácico en cuadros fisiopatológicos importantes como la isquemia miocárdica.

En resumen, más allá de los detalles anatómicos, el corazón presenta una abundante inervación que se traduce en una extensa modulación neurológica apreciable en diversos fenómenos fisiológicos como la regulación de la presión arterial, las variaciones de la frecuencia cardíaca y la percepción de dolor torácico.

1.1.1.- Inervación cardíaca simpática.

Anatómicamente, se han descrito dos plexos de inervación cardíaca. Uno ventral o superficial y otro dorsal o profundo. Estos plexos están formados por fibras del sistema autónomo simpático y parasimpático; y acceden al corazón fundamentalmente rodeando los grandes vasos. En cuanto a la inervación simpática del corazón (fig 1), está formada por fibras preganglionares originadas en los primeros cinco niveles dorsales que hacen sinapsis en ganglios cervicales y dorsales. Desde estos ganglios se forman ramas cardíacas postganglionares que son muy variables en cuanto a localización y distribución. Estas ramas se dirigen al corazón y clásicamente se han dividido en ramas cardíacas cervicales, cervicotorácicas y torácicas.

Figura 1. Cadena ganglionar simpática. Ganglios cervical y dorsal, así como inicio de fibras postganglionares.



1.1.2.- Inervación cardiaca parasimpática.

Por su parte, la inervación cardiaca parasimpática proviene fundamentalmente del nervio vago. En concreto, las fibras que se encargan de la inervación cardiaca proceden del núcleo ambiguo. A nivel de los plexos cardiacos, las fibras provenientes del nervio vago izquierdo forman el componente parasimpático del plexo ventral y las fibras provenientes del nervio vago derecho la parte parasimpática del plexo dorsal.

Tal y como se muestra en la figura 2, el nervio vago (décimo par craneal) es también responsable de la inervación de otras muchas estructuras como la laringe, los pulmones, el esófago, el estómago...

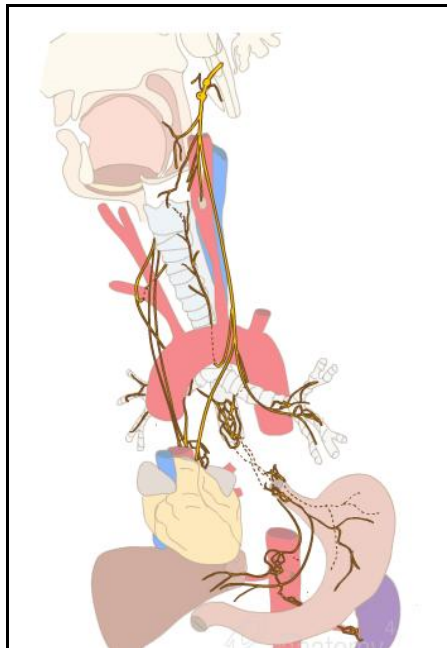


Figura 2. Esquema del recorrido del nervio vago.

1.2.- Denervación cardíaca tras trasplante cardíaco.

El trasplante cardíaco supone la sección de los grandes vasos (aorta y tronco pulmonar), por donde mayoritariamente se disponen los troncos nerviosos cardíacos. Dependiendo de la técnica de trasplante utilizada, las aurículas del receptor se conservan en mayor o menor medida. La técnica clásica descrita por Norman E. Shumway, conserva de forma parcial ambas aurículas (figura 3A). En cambio la técnica bicava (la más habitual en la actualidad) mantiene igualmente el casquete de la aurícula izquierda, pero reseca completamente la aurícula derecha realizando la sutura a nivel de las venas cava superior e inferior (figura 3B).

Aunque el fenómeno de denervación cardíaca se ha planteado en otros procesos patológicos como las diabetes mellitus⁴⁻⁵, o tras otras intervenciones quirúrgicas como la corrección anatómica de la D-trasposición de las grandes arterias⁶; el trasplante cardíaco se presenta como un modelo humano único de denervación cardíaca completa⁷⁻⁸

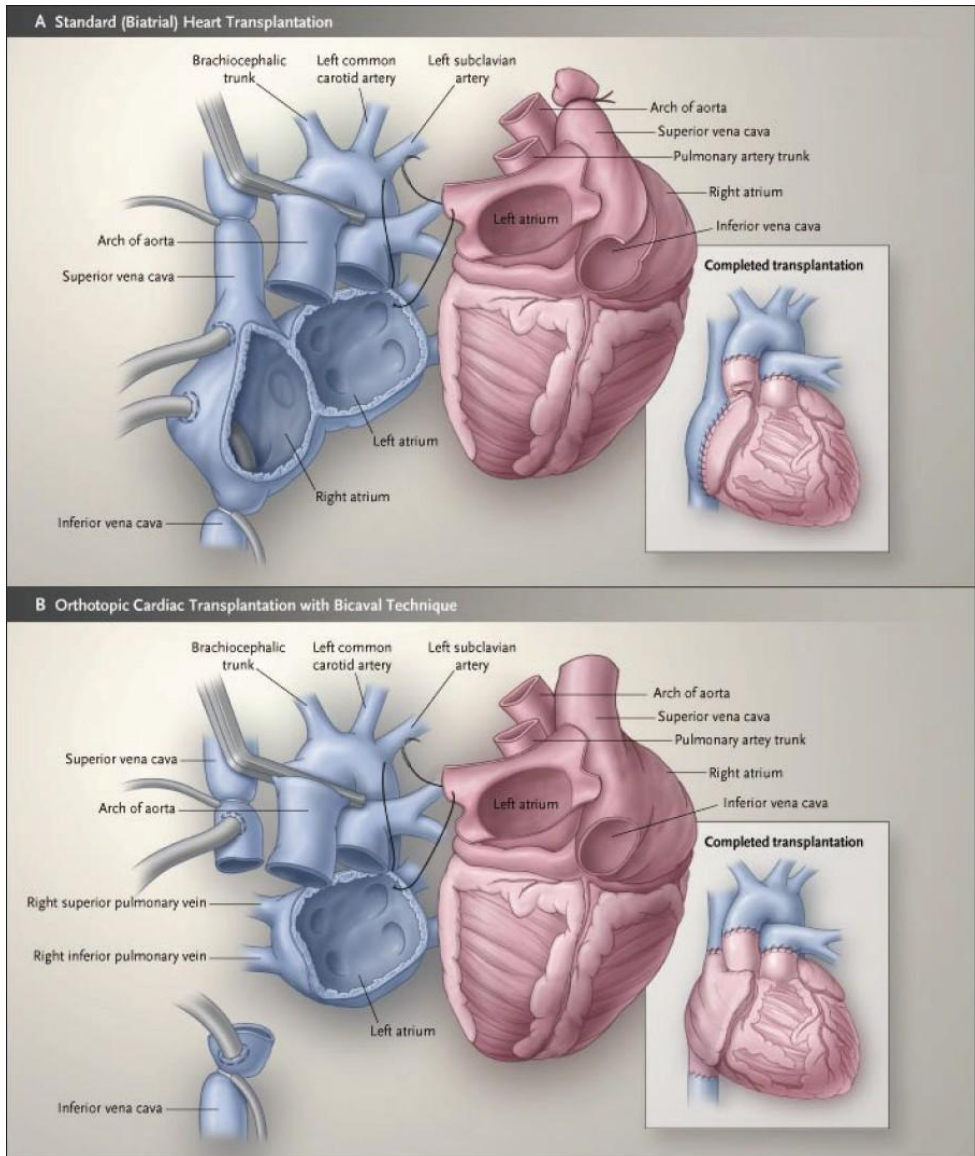


Figura 3. Esquema de las dos técnicas quirúrgicas para el trasplante cardiaco. La figura A representa la técnica clásica en el que destaca la sutura entre la aurícula derecha del injerto y del receptor. En cambio, en la técnica bicava (B), se conserva la aurícula derecha del receptor, realizándose la sutura a nivel de las venas cavas.

1.3.- Consecuencias de la denervación cardiaca.

Tal y como se ha descrito anteriormente en el apartado 1.1, el sistema nervioso ejerce un importante papel en diversos procesos cardiacos. Así pues, es lógico pensar que tras producirse una denervación cardiaca completa (como ocurre tras el trasplante cardiaco), se deberían observar respuestas no fisiológicas en aquellos procesos modulados por el sistema nervioso cardiaco. Este simple razonamiento se confirmó primero en modelos animales y posteriormente en los primeros años tras la introducción de la técnica en humanos.

Uno de los datos más evidentes y conocidos secundarios a la denervación cardiaca es la anormal respuesta cronotrópica al ejercicio así como la taquicardia sinusal basal que muestra los pacientes trasplantados en reposo. Estas dos características han sido descritas y analizadas en multitud de ocasiones^{7,9-15}. A modo de resumen, podríamos concluir que sin el estímulo bradicardizante del nervio vago, el corazón implantado mantiene una frecuencia cardiaca en reposo más elevada de lo habitual (generalmente entre 100-115 lpm). Además, la ausencia de inervación simpática cardiaca conlleva una importante incompetencia cronotrópica durante el ejercicio físico. Se ha planteado que la taquicardización que presentan estos pacientes durante el esfuerzo viene marcada por el nivel de catecolaminas circulantes y no por una señal neurológica^{9-10,16}. De tal forma que la taquicardización es menor a la que cabría esperar y se produce con retraso tras comenzar el ejercicio. Otra consecuencia de la denervación

cardiaca, es la escasa capacidad de bradicardización tras la finalización del esfuerzo. Es característico de los pacientes trasplantados cardiacos una tendencia taquicardizante una vez concluido el esfuerzo físico. Debido al aumento de catecolaminas sistémica y a la ausencia de señal parasimpática, la frecuencia cardiaca continúa aumentando durante los primeros minutos después de finalizar el esfuerzo, para ir descendiendo posteriormente de forma muy progresiva^{13,15}. De forma esquemática, esta peculiar respuesta de la frecuencia cardiaca ante el ejercicio tras TC, se representa en la figura 4

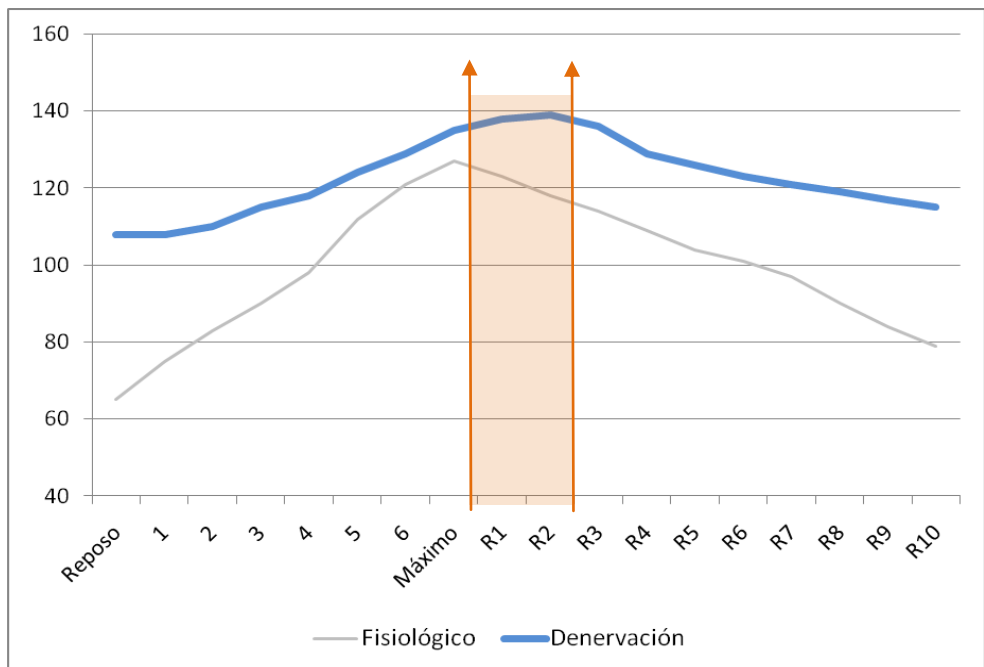


Figura 4. Esquema sobre la evolución de la frecuencia cardiaca durante una prueba de esfuerzo de 7 minutos de duración. La línea gris hace referencia a la respuesta fisiológica. La línea azul cumple las características típicas de los pacientes con denervación cardiaca.

1.- INTRODUCCIÓN

Destaca el lento aumento de la frecuencia cardiaca al comienzo del ejercicio, el pico de frecuencia cardiaca alcanzado 2 minutos después de detener el ejercicio (zona sombreada) y la lenta bradicardización.

Dado que el sistema nervioso es el responsable de la sensación de dolor torácico, el estado de denervación cardiaca completa cursa con ausencia de esta sensación ante eventos cardiacos fisiológicamente dolorosos como la isquemia miocárdica. Así pues, los pacientes que presentan isquemia miocárdica tras el trasplante cardiaco no suelen relatar dolor torácico¹⁷.

En cuanto a la capacidad de ejercicio tras trasplante cardiaco, diversos estudios¹⁸⁻²⁹ coinciden en que los pacientes mejoran sustancialmente su capacidad física sin llegar a alcanzar lo que se supondría normal para un individuo sano. Esta conclusión se refleja gráficamente en la figura 5, tomada del trabajo de Marconi et al²⁰. La relación entre la limitación en la capacidad de ejercicio y la denervación cardiaca no es definitiva. Existen muchos factores como la limitación muscular, la disfunción diastólica, la toma de corticoides, la aparición de rechazos o de otras patologías asociadas al paciente inmunosuprimido que hacen muy difícil concretar el papel que juega la denervación cardiaca en cuanto a la capacidad de esfuerzo³⁰⁻³¹.

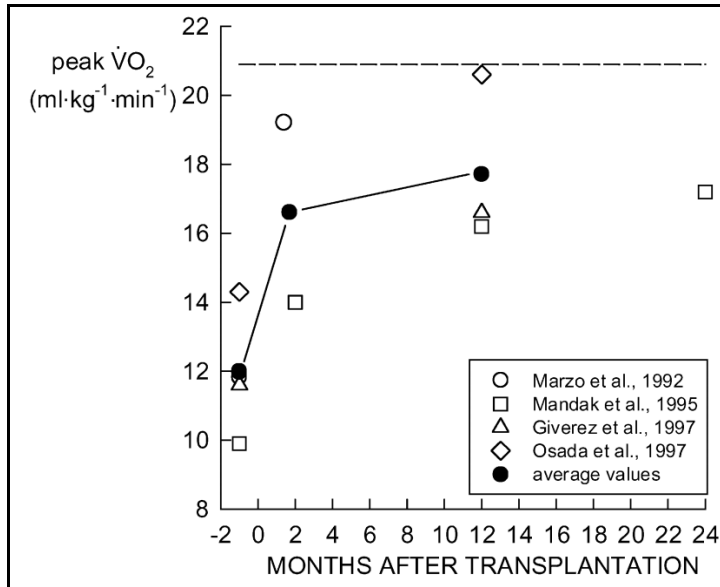


Figura 5. Progresión de la capacidad de ejercicio (medida en consumo máximo de O_2) antes y durante los dos primeros años tras trasplante cardiaco. Incluye los datos de cuatro trabajos diferentes^{18-19,28-29} y el promedio de los mismos (círculos negros). Se evidencia mejoría en la capacidad de ejercicio sin alcanzar el umbral que se considera normal (línea discontinua).

Los grupos que abogan por la relación entre denervación cardiaca y limitación de la capacidad de ejercicio, se basan en la relación entre la capacidad de ejercicio y la capacidad cronotrópica del paciente³². Por el contrario, otros grupos aceptan la correlación entre capacidad cronotrópica y capacidad de ejercicio, pero ponen en duda que esto suponga una relación causal. Además, argumentan otros factores vasculares, esqueléticos y cardiacos que influyen en mayor medida en la capacidad física^{24-25,31,33-36}

1.4.- Fenómeno de reinervación cardiaca. Concepto y métodos de cuantificación.

1.4.1.- La denervación cardiaca post-trasplante, ¿es permanente?

Conocida la escasa capacidad regenerativa de las fibras nerviosas después de una sección quirúrgica completa, la denervación cardiaca se planteó, en principio, como un fenómeno permanente. Sin embargo, tres años después del primer trasplante cardiaco en humanos, se publicó el primer trabajo experimental en animales describiendo la existencia del fenómeno de reinervación cardiaca post-trasplante³⁷. Esta conclusión se confirmó en años sucesivos al confirmar el crecimiento de nuevas fibras nerviosas sobre los grandes vasos cardiacos en biopsias de animales tras trasplante cardiaco^{38,39}. Así pues, el concepto estático de denervación cardiaca comenzó a ponerse en duda.

En cambio, los primeros datos sobre la existencia del fenómeno de reinervación cardiaca en humanos, tardaron en publicarse unos quince años. Fue al comienzo de la década de los noventa cuando vieron la luz una serie de trabajos que, incluyendo un número muy escaso de pacientes y con una metodología muy variada, describieron dicho proceso de reinervación post-trasplante en humanos⁴⁰⁻⁴³.

1.4.2.- Métodos para cuantificar el proceso de reinervación cardiaca.

Uno de los principales problemas para el estudio del fenómeno de reinervación cardiaca post-trasplante es la ausencia de un método de cuantificación fiable, disponible y no cruento.

Se han publicado casos clínicos aislados de pacientes trasplantados cardiacos con capacidad de manifestar dolor torácico como signo clínico de reinervación^{42,44-46}. A pesar de tratarse de un dato muy importante a favor de la reiniervación cardiaca, no se podría utilizar como método de cuantificación ya que se trata de un dato clínico subjetivo, aislado, difícilmente cuantificable y probablemente muy poco sensible.

Algunos grupos han planteado el criterio histológico como el mejor método para estudiar la reinervación cardiaca^{39,43,47}. Este método aporta una especificidad muy alta, pero requiere un estudio anatomopatológico completo del corazón y los grandes vasos. Por lo que sólo es posible realizarlo tras el fallecimiento del paciente.

Han sido finalmente las técnicas de medicina nuclear, las que se han aceptado como referencia para cuantificar la inervación cardiaca. Mediante dichas técnicas, se pueden introducir en el organismo análogos de neurotransmisores (noradrenalina) marcados isotópicamente. De tal forma que es posible cuantificar la actividad sináptica en una zona concreta, en este casos en el corazón. En 1981 Kline et al⁴⁸ introdujeron la ¹²³I-Metaiodobenzylguanidina (¹²³I-MIBG) para la valoración de la neurotransmisión cardiaca mediante tomografía

1.- INTRODUCCIÓN

por emisión de fotón único (SPECT). La ^{123}I -MIBG es un análogo de la guanetidina, de estructura similar a la noradrenalina, que actuando a modo de falso neurotransmisor es captada activamente (captación neuronal tipo I) por la neurona presináptica. La ^{123}I -MIBG no se metaboliza por la monoamino oxidasa (MAO) ni por la catecol-O-metiltransferasa (COMT), por lo que su captación se correlaciona con la presencia de nervios simpáticos y con el contenido de noradrenalina en el tejido miocárdico (figura 6). Esta molécula no valora la función postsináptica que podría ser estudiada con otros marcadores con afinidad por los receptores adrenérgicos, o mediante su cuantificación directa.

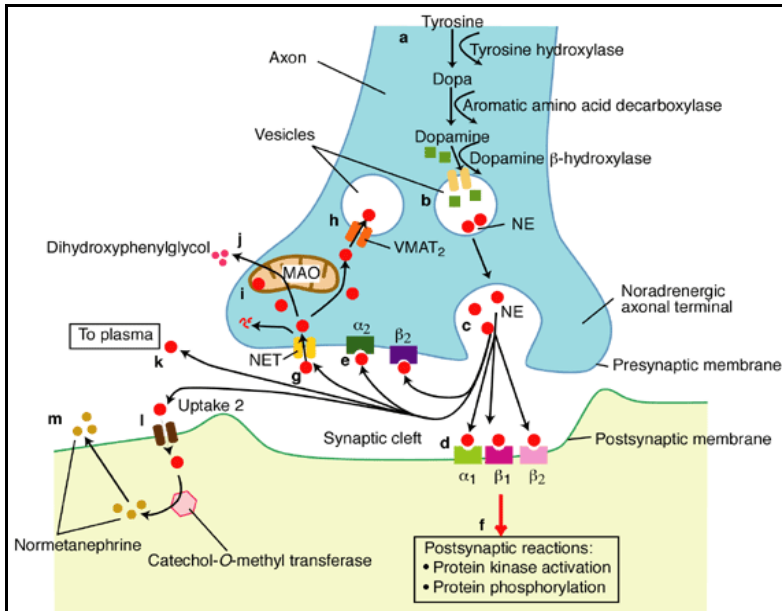


Figura 6. Esquema de la sinapsis adrenérgica. Se muestra el proceso para la formación de noradrenalina, así como su liberación en la hendidura sináptica y los tipos de receptores relacionados. La ^{123}I -Metaiodobenzylguanidina (^{123}I -MIBG), es un análogo de la noradrenalina que permanece en la porción presináptica. Al estar marcada, es localizada y cuantificada, correlacionándose con la existencia de actividad simpática.

En la práctica, la valoración del grado de inervación cardíaca se puede realizar mediante dos técnicas. Por un lado, mediante tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y por otro de un modo semicuantitativo mediante gammagrafía planar. Esta última modalidad es más sencilla técnicamente y cuantifica la inervación cardíaca

1.- INTRODUCCIÓN

comparando la captación del marcador entre el corazón y el mediastino. (Figura 7)

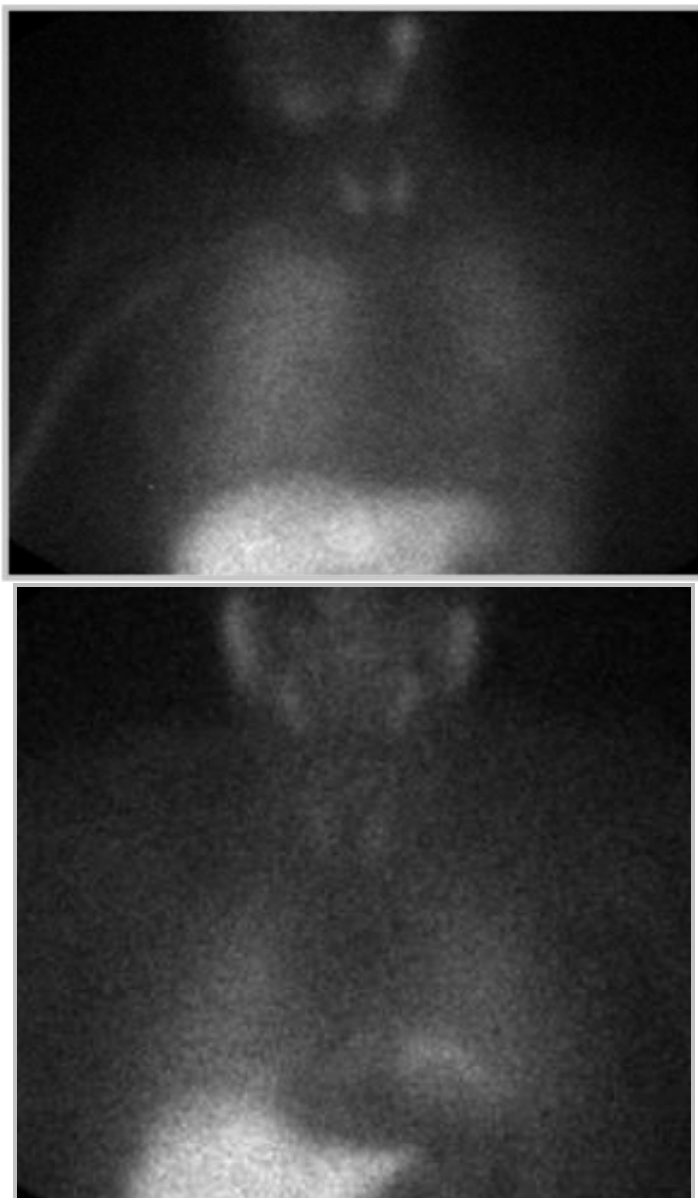


Figura 7. Imágenes obtenidas de estudio gammagráfico cardiaco con ^{123}I -MIBG, en pacientes distintos, tras trasplante cardiaco. En la imagen

de la izquierda no se observa aumento de intensidad en la silueta cardíaca (ICM = 1.13), lo que indica ausencia de inervación simpática cardíaca. En la imagen de la derecha, se aprecia aumento de la intensidad de color en la silueta cardíaca (ICM = 1.64), lo que concuerda con un reinervación cardíaca importante.

Además de los métodos para estudiar la reinervación miocárdica, se han planteado otros focalizados en la inervación del nodo sinusal. El método más directo y eficaz para cuantificar este fenómeno es la prueba de tiramina⁴⁹⁻⁵¹. La inyección de tiramina intracoronaria supone un fenómeno reflejo de taquicardización. Este arco reflejo presupone la integridad de las vías nerviosas cardíacas aferentes y eferentes. De hecho está abolido en los modelos de denervación y presente de forma fisiológica.

El principal problema de este método es que es cruento, ya que requiere la inyección de medicación intracoronaria.

Como alternativa para medir el grado de inervación cardíaca se ha planteado el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca⁵²⁻⁵⁹. Las pequeñas diferencias en el ciclo cardíaco que ocurren entre latidos sinusales contiguos se han relacionado con la modulación nerviosa cardíaca. Como se detallará en apartados posteriores de este trabajo, existen multitud de parámetros para el estudio de la variabilidad cardíaca. De todos ellos las variaciones de baja frecuencia (LF) se ha relacionado con la inervación simpática⁴⁹, mientras que las variaciones de alta frecuencia (HF) lo hacen con la inervación parasimpática⁶⁰⁻⁶¹. Las principales ventajas de este método es que no es invasivo, es

cómodo y accesible. En cambio, los resultados parecen ser poco reproducibles y no existen una estandarización reconocida sobre los parámetros a utilizar ni sus valores normales. Además, se han planteado diferentes modos de registro posibles (durante cambios posturales, holter 24 horas, registros electrocardiográficos continuos de 5 y 10 minutos, etc.) sin definir la mejor forma de medición.

1.4.3.- Reinervación cardiaca miocárdica y del nodo sinusal.

El fenómeno de reinervación cardiaca incluye dos escenarios diferentes. Por un lado, la reinervación del nodo sinusal y por otro la reinervación miocárdica.

La reinervación del nodo sinusal sería la responsable de la frecuencia cardiaca en reposo y de la respuesta cronotrópica ante el ejercicio. Se puede cuantificar mediante la prueba de tiramina y los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Por otro lado, la reinervación miocárdica sería la responsable de una mejoría en la eficiencia⁶² del corazón implantado y la reaparición de la sensibilidad nociceptiva ante eventos isquémicos.

En la actualidad, se desconoce si el proceso de reinervación engloba al mismo tiempo la reinervación miocárdica y la del nodo sinusal. Algunos trabajos⁵⁶ han incluido parámetros para cuantificar los dos tipos, pero sin llegar a un acuerdo definitivo sobre su relación temporal en cuanto a su aparición. Incluso algunos autores⁶³ sugieren que cuando aparecen, lo hacen de forma independiente.

1.5.- Reinervación cardiaca simpática tras trasplante cardiaco.

1.5.1.- Datos iniciales sobre reinervación simpática. Hipótesis presináptica y postsináptica

Como ya se ha comentado en apartados anteriores, los primeros datos sobre la existencia del fenómeno de reinervación cardiaca se describieron en animales³⁷⁻³⁹ y todos hacían referencia a fibras nerviosas simpáticas. Dichos hallazgos confirmaron la reinervación cardiaca simpática como un hecho. Se plantearon dos hipótesis de trabajo sobre el aumento de sensibilidad a catecolaminas en las sinapsis de corazones reinervados. Por un lado, la hipótesis postsináptica planteó la posibilidad de un aumento del número y función de receptores adrenérgicos en la célula efectora. Mientras que la hipótesis presináptica defendía el aumento de actividad catecolaminérgica como consecuencia del aumento de fibras nerviosas presinápticas.

En 1989, Gilbert et al⁶⁴ y Denniss et al⁶⁵ publicaron dos trabajos independientes que coincidieron en afirmar que la cantidad de receptores adrenérgicos cardiacos no estaba aumentada tras el trasplante. Con estos datos y los aportados por Von Scheidt et al⁶⁶ tres años más tarde, estudiando la recaptación presináptica de adrenalina en trasplantados cardiacos han hecho prevalecer la hipótesis presináptica para el aumento de sensibilidad catecolaminérgica tras el implante cardiaco.

1.5.2.- Estudios sobre reinervación simpática.

A pesar de ser un concepto aceptado desde la década de los 80, no fue hasta finales de los noventa cuando se lanzaron estudios ambiciosos en humanos para confirmar la existencia de reinervación simpática. El primero de estos nuevos estudios fue publicado en 1991⁴¹. En él se estudió mediante PET a 11 pacientes trasplantados cardiacos divididos en dos grupos según hubiera transcurrido menos de 1 año o más de 2 años desde la cirugía. Se encontró una tasa de reinervación mayor en el grupo con más tiempo transcurrido tras el trasplante. Además, añadió la certeza histológica de la reinervación simpática en humanos, al confirmar la existencia de fibras simpáticas en la necropsia de un paciente fallecido 60 meses después de ser trasplantado.

Cinco años después del trabajo de Schwaigner⁴¹, De Marco et al⁶⁷ publicaron el primer estudio de reinervación utilizando gammagrafía cardiaca planar con ¹²³I-MIBG. Dicho estudio incluyó 23 pacientes y asoció además la realización de prueba de esfuerzo. Los resultados confirmaron la existencia de reinervación cardiaca (tasa de reinervación de 48% a los 2 años), pero con la limitación de utilizar un método de clasificación cualitativo, sin cuantificar el índice corazón-mediastino (ICM).

En España, Estorch et al⁶⁸ publicaron otra serie de 31 pacientes trasplantados cardiacos a los que se les realizó gammagrafía cardiaca con ¹²³I-MIBG, cuantificando el ICM. La tasa de reinervación obtenida en los pacientes con más de seis meses de evolución del trasplante fue

de 44%. El trabajo incluyó también estudio mediante ventriculografía y parámetros de capacidad de esfuerzo; sin encontrar diferencias a este respecto entre pacientes reinervados y no reinervados.

Desde entonces se publicaron varios estudios de imagen para cuantificar y localizar la aparición de reinervación miocárdica^{47,63,69-70}. Todos ellos coincidentes en la existencia de fenómeno de reinervación y apuntando a un inicio del mismo en la parte basal anterior y septal del ventrículo izquierdo⁶⁹.

En 1999⁷¹, se publicó el primer trabajo realizado de forma prospectiva para definir la evolución de la reinervación a largo plazo. Para ello se incluyeron 20 pacientes a los que se les realizaron dos PET separados una media de 3 años. Este estudio sentó las bases sobre la evolución de la inervación simpática miocárdica durante el tiempo y describió por primera vez el aumento progresivo del miocardio reinervado tras el trasplante, independientemente del tiempo desde la cirugía. (Figura 8)

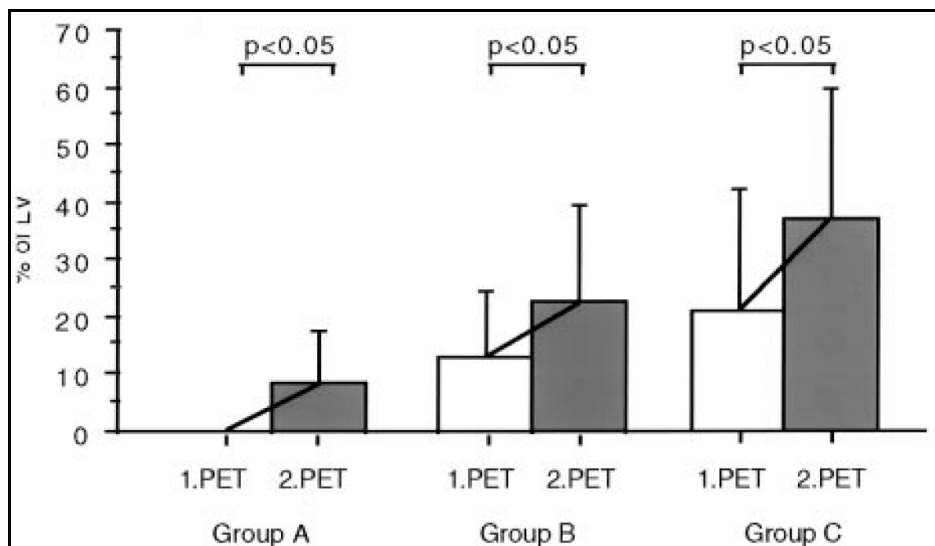


Figura 8. Media y desviación típica de la extensión (expresada en porcentaje) de reinervación miocárdica en tres grupos según el tiempo de trasplante. Menos de 1.5 años (grupo A), entre 1.5 y 7 años (grupo B) y más de 7 años (grupo C). Figura tomada de Bengel et al⁷¹.

1.5.3.- Factores relacionados con la aparición de reinervación simpática.

Una vez definida la existencia de reinervación cardíaca simpática tras el trasplante, se planteó definir los determinantes clínicos o de otra naturaleza que pudieran influir en la aparición de dicho proceso. En este tema, cabe destacar el trabajo de Bengel et al⁷² publicado en 2002. Incluyó 77 pacientes trasplantados a los que se les realizó estudio mediante PET a los 4.8 ± 3.5 años del trasplante. Se analizaron datos clínicos del donante, del receptor antes y después del trasplante, de la cirugía y del tratamiento mediante un análisis estadístico multivariado. Los resultados mostraron una tasa de

reinervación alta (67%). Únicamente la edad de donante, el tiempo de clampaje aórtico y el número de rechazos durante el seguimiento mantuvieron correlación (relación inversa) con la aparición de reinervación cardíaca simpática en el modelo multivariado.

Otros estudios⁶⁷ han sugerido como otro factor determinante para la aparición de reinervación la etiología isquémica de la cardiopatía que llevó al trasplante. Si bien estas conclusiones deben tomarse con cierta cautela por provenir de objetivos secundarios y no tratarse de la hipótesis principal del estudio.

1.6.- Reinervación cardiaca parasimpática tras trasplante cardiaco.

En el apartado anterior, se describe la unanimidad para la existencia de reinervación cardiaca simpática, objetivada mediante diferentes métodos. Este hecho es diferente para la reinervación parasimpática. Quizá en relación a la ausencia de un método de imagen para su cuantificación, la reinervación parasimpática se ha puesto en duda por varios grupos de trabajo y aún en la actualidad no se ha alcanzado un consenso sobre su existencia.

1.6.1.- A favor de la existencia de reinervación cardiaca parasimpática.

Los trabajos que abogan por la existencia de reinervación parasimpática tras el trasplante cardiaco se basan fundamentalmente en datos de variabilidad de la frecuencia cardiaca^{11,73-76}. De ellos cabe destacar el trabajo de Uberfuhr et al⁷⁴, en el que de forma prospectiva realiza dos estudios holter separados 14 meses a una serie de 13 trasplantados cardiacos. Los resultados mostraron un aumento significativo tanto de las variaciones de alta como baja frecuencia. El aumento de las variaciones de alta frecuencia se interpretó como un dato de reinervación vagal⁶⁰⁻⁶¹.

Un detalle muy importante a la hora de definir la aparición de reinervación parasimpática es la técnica quirúrgica utilizada. Como se muestra en la figura 3, la técnica bicava preserva gran parte de la aurícula derecha del receptor. Al parecer, esta técnica favorece la aparición de signos de inervación parasimpática tras el trasplante⁷³.

1.6.2.- En contra de la existencia de reinervación cardiaca parasimpática.

Los datos en contra de la existencia de reinervación parasimpática tras TC son más abundantes que los que sustentan la hipótesis contraria.

En 1995, Arrowood et al⁷⁷, publicaron los resultados de un estudio basado en el fenómeno reflejo de Benzold-Jarisch tras el trasplante cardiaco. Dado que la totalidad de pacientes incluidos mantenían su propio nodo sinusal, se asumió que las vías eferentes de inervación (la que llega al corazón desde el sistema nervioso central) estaban conservadas. Por lo que los resultados hacían referencia a la integridad de la vía aferente (la que parte del corazón hacia el sistema nervioso central). Los resultados mostraron una ausencia completa del reflejo de Benzold-Jarisch a corto y largo plazo tras el trasplante. Concluyendo que la vía aferente parasimpática no sufría ningún fenómeno de recuperación tras su sección quirúrgica.

Utilizando la prueba de tabla basculante, Morgan-Hughes et al⁷⁸ provocaron hipotensión arterial e incluso bradicardia en pacientes trasplantados cardiacos, pero ninguno de estos hallazgos fueron atribuibles a la reaparición de inervación parasimpática tras el TC.

Basándose en datos de variabilidad de la frecuencia cardiaca, Toledo et al⁵⁹ desestimó la existencia del fenómeno de reinervación parasimpática. En dicho trabajo, se hallaron una serie limitada de pacientes con un comportamiento muy similar a los sujetos sanos en

1.- INTRODUCCIÓN

cuanto a variabilidad de la frecuencia cardiaca. Ante estos datos, los autores propusieron la posibilidad de paso de señal eléctrica por la sutura auricular para explicar dicho fenómeno.

1.7.- Reinervación cardiaca precoz tras trasplante cardiaco.

Los trabajos con más entidad para acreditar la existencia de reinervación cardiaca simpática tras TC, coinciden en desestimar la aparición precoz (en el primer año del trasplante) de este proceso^{41,67-68,71}. Por este motivo, los proyectos posteriores se han centrado en estudiar la reinervación cardiaca a largo plazo tras la cirugía.

Este hecho puede restar importancia al fenómeno de reinervación cardiaca. En principio, parece más útil e interesante conocer el grado y la capacidad de reinervación de un paciente en la primera etapa tras trasplante, para marcar posibles pautas a seguir en su evolución.

En los modelos animales de reinervación tras TC³⁸⁻³⁹, el proceso se define entre los 6 y 9 primeros meses tras la intervención. Este hecho podría apoyar un inicio precoz y progresivo del fenómeno de reinervación en humanos dentro de los primeros 12 meses del TC.

El resumen de la revisión detallada de las fuentes que desestiman la existencia de reinervación cardiaca precoz se muestra en la tabla 1. Revisando los artículos de reinervación cardiaca tras TC hasta la fecha, únicamente 7 de ellos^{41,47,63,67-68,71,79} hacen referencia a pacientes estudiados durante el primer año del trasplante (incluyendo un total de 40 pacientes). Cabe destacar que únicamente 5 pacientes fueron valorados a los 12 meses de la intervención, mientras que los 35 pacientes restantes se valoraron en el primer semestre tras la cirugía. Así pues, la literatura recoge como cierta la ausencia de reinervación en el primer año del trasplante, cuando en realidad la mayoría de

1.- INTRODUCCIÓN

pacientes se estudiaron en los 6 primeros meses. Entre los 5 pacientes que realmente se estudiaron un año después del TC, se encontraron signos de inervación en uno de ellos, por lo que la tasa de reinervación a 12 meses se podría estimar en 25%

Autor	Año publicación	Método de estudio	Pacientes con valoración precoz de reinervación	Tiempo entre TC y valoración (meses)	Reinervación simpática
Bengel F ⁷¹	1999	PET C-11 Hidroxiopinefrina	7	0.8 ± 0.5	0/7
Lovric SS ⁶³	2004	I ¹²³ MIBG	1	12	0/1
De Marco T ⁶⁷	1995	I ¹²³ MIBG	19	3.8 ± 0.8	0/19
Estorch M ⁶⁸	1999	I ¹²³ MIBG	4	12	0/4
Schwaiger M ⁴¹	1991	PET C-11 Hidroxiopinefrina	5	4.4 ± 2.3	0/5
Guertner C ⁴⁷	1995	I ¹²³ MIBG	4	3.7 ± 3.1	0/4
Toba M ⁷⁹	1998	I ¹²³ MIBG	1	12	1/1

Tabla 1. Resumen de los estudios que niegan la existencia de reinervación cardíaca en el primer año tras trasplante cardíaco. Destaca que en 35 de los 40 pacientes incluidos, la valoración se realizó en realidad en el primer semestre tras la intervención. De los 5 pacientes valorados realmente un año después del trasplante, uno de ellos mostró datos de reinervación.

La revisión detallada de la bibliografía y los datos experimentales en modelos animales, sugieren que el fenómeno de reinervación simpática cardíaca comienza de forma progresiva dentro del primer año tras trasplante. Los datos coinciden en desestimar su existencia en los seis primeros meses tras la cirugía y es probable que pueda objetivarse de forma precoz a los dos meses del implante.

1.8.- Posibles implicaciones clínicas de la reinervación cardiaca.

El fenómeno de reinervación cardiaca tras trasplante plantea cierto interés fisiopatológico. Pero el mayor interés de este proceso viene marcado por sus posibles implicaciones clínicas. Una vez demostrada la existencia de reinervación del corazón implantado, es lógico estudiar las ventajas o desventajas que puede aportar en la evolución clínica de los pacientes.

1.8.1.- Respuesta cronotrópica.

Como se comentó en el apartado 1.3. la respuesta cronotrópica ante el esfuerzo muestra una peculiaridades concretas tras el trasplante cardiaco (ausencia de taquicardización en los primeros momentos de ejercicio, incompetencia cronotrópica, taquicardización persistente tras detener el ejercicio, bradicardización lenta). Diversos estudios se han centrado en describir la respuesta cronotrópica en aquellos pacientes que presentan signos de reinervación cardiaca.

Utilizando la prueba de tiramina para detectar el grado de reinervación, Lord et al⁸⁰ y Wilson et al⁵⁰ estudiaron la respuesta cronotrópica durante la realización de ejercicio reglado. Los resultados de ambos estudios fueron coincidentes y mostraron una relación positiva lineal entre el grado de reinervación, la capacidad de taquicardización y bradicardización con el ejercicio.

Mediante técnicas de imagen de medicina nuclear (PET) Schwaiblmair et al⁸¹ realizaron un estudio que incluía también datos sobre la evolución de la capacidad cronotrópica en función del grado de reinervación simpática miocárdica. Los resultados fueron

concordantes con los anteriores. Con un media de 4.5 años de seguimiento tras el trasplante, los datos de los 35 pacientes incluidos mostraron una mejor capacidad cronotrópica de aquellos con cierto grado de reinervación simpática miocárdica.

Así pues, los pacientes que presentan reinervación simpática recuperan capacidad cronotrópica durante la evolución tras trasplante cardiaco.

1.8.2.- Capacidad de ejercicio.

En lo referente a la capacidad de ejercicio tras TC, ya se comentó en apartados anteriores que tras la cirugía los pacientes tienden a mejorar su capacidad física pero sin llegar a alcanzar la capacidad de ejercicio considerada como normal, para sujetos sanos de similares características.

Varios estudios han tratado de dilucidar si la reinervación cardíaca supone un factor positivo para mejorar la capacidad de ejercicio. Catalogando el grado de reinervación mediante la prueba de tiramina^{50,80} los resultados obtenidos son contradictorios. Por un lado, Lord et al⁸⁰ encontró una relación positiva entre el grado de reinervación y la capacidad de esfuerzo (expresada en METs). Por otro, Wilson et al⁵⁰ demostró una relación positiva con la capacidad cronotrópica pero no con la capacidad de ejercicio estimada como consumo máximo de O₂.

Los estudios que toman como criterio de reinervación el grado de inervación miocárdica cuantificado por técnicas de medicina nuclear^{11,81-83} son coincidentes en sus conclusiones en cuanto a la

capacidad de esfuerzo. Todos ellos encuentran un mayor consumo de O_2 , umbral anaeróbico y tiempo de esfuerzo en los pacientes que han desarrollado inervación simpática miocárdica tras el trasplante. A modo de ejemplo, cabe destacar los resultados del estudio de Bengel et al⁸² sobre 29 trasplantados cardiacos que incluyó además un grupo control de 10 personas. En dicho estudio la duración del ejercicio fue de 6.1 ± 1.5 min en el grupo de pacientes no reinervados; en cambio, los pacientes con reinervación simpática alcanzaron una duración media de 8.2 ± 1.2 min. En ningún caso se alcanzó la duración media del ejercicio en el grupo control (9.8 ± 1.6 min).

1.8.3.- Flujo coronario y metabolismo cardiaco.

Quizá con menos interés práctico, se han descrito además otras características peculiares de los pacientes trasplantados que presentan reinervación cardiaca. Entre ellos destaca la mejoría del flujo coronario descrito en los trabajos de Burke et al⁸⁴ y Di Carli et al⁸⁵ utilizando prueba de tiramina y de adenosina respectivamente. En ambos casos, los pacientes con datos de reineración miocárdica presentaron una respuesta del flujo coronario ante estímulos adrenérgicos mucho más fisiológica que los pacientes denervados.

En cuanto al metabolismo miocárdico y su funcionalidad, Bengel et al presentaron un serie de dos trabajos^{62, 82} en los que se definieron ciertas características miocárdicas dependiendo del grado de reinervación simpática estimado por PET. En cuanto a la función sistólica cardiaca, los resultados muestran una mayor fracción de

eyección durante el pico de ejercicio en los pacientes reinervados. Sin existir diferencias según grado de reinervación en reposo. (Figura 9)

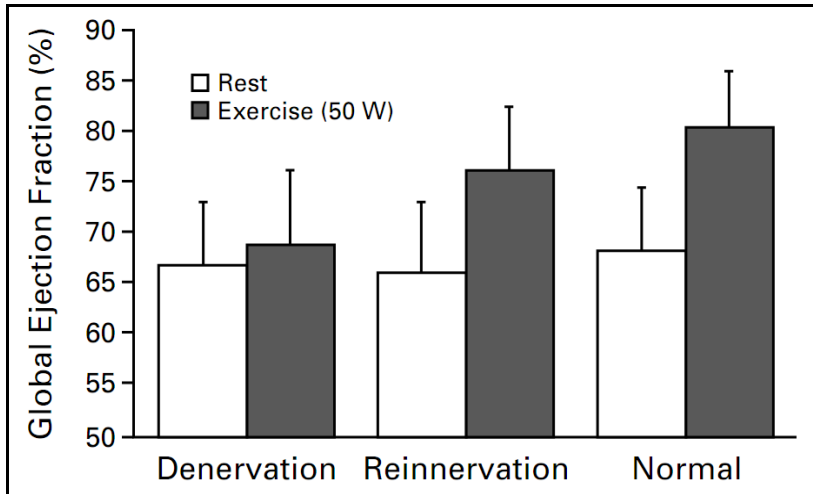


Figura 9: Gráfica que representa la fracción eyección en reposo (barras blancas) y en ejercicio (barras sombreadas) en pacientes trasplantados cardiacos sin signos de reinervación miocárdica (“Denervation”) o reinervados (“Reinnervation”). El grupo “normal” hace referencia los pacientes control. Destaca que la fracción de eyección es similar en reposo independientemente del grado de inervación. En cambio, durante el ejercicio la fracción de eyección aumenta más en el grupo de pacientes con reinervación miocárdica presente.

En lo referente al metabolismo miocárdico en función del grado de inervación, se plantea la independencia del metabolismo oxidativo; mientras que es probable que el miocardio reinervado utilice más

ácidos grasos en los periodos de ayuno, a diferencia del denervado que utiliza más glucosa⁸⁶.

1.8.4.- Percepción nociceptiva.

La existencia de dolor anginoso en pacientes trasplantados cardiacos es un hecho inequívoco de reinervación que ha sido comunicado en varias ocasiones^{42,44-46}. Por tratarse de casos aislados, no existen estudios centrados en este fenómeno. Clínicamente, el hecho de percibir dolor de origen miocárdico puede considerarse beneficioso ya que permitiría una actuación médica más precoz en caso de que el paciente presentara un evento isquémico. Hecho por otro lado, bastante común tras el trasplante debido al desarrollo de enfermedad vascular del injerto.

1.9.- Tolerancia a beta-bloqueantes y reinervación.

La hipertensión arterial después del trasplante cardiaco es un problema frecuente¹⁷. A pesar de las múltiples familias terapéuticas de fármacos antihipertensivos, en ocasiones se plantea la necesidad de administrar tratamiento beta bloqueante en terapia combinada. Además, los beta-bloqueantes no selectivos se han mostrado útiles para el tratamiento del temblor⁸⁷, que es un efecto secundario frecuente de los fármacos anticalcineurínicos.

En relación con el estado de denervación cardiaca tras el trasplante, el uso de beta-bloqueantes en este tipo de pacientes es controvertido, al no haberse definido los posibles efectos secundarios en este contexto.

1.9.1.- Controversia sobre la tolerancia a beta-bloqueantes.

Son pocos los estudios que se han focalizado en la capacidad de ejercicio tras toma de beta-bloqueante en paciente trasplantados cardiacos⁸⁸⁻⁹², y los resultados de los mismos no son concordantes. Por una parte se ha descrito una tolerancia aceptable con disminuciones de la capacidad de ejercicio del 15%⁹² o del tiempo de ejercicio de 16.7%⁸⁸.

En otros estudios, se ha descrito un importante empeoramiento de parámetros hemodinámicos tras administración de beta-bloqueante, con descenso del índice cardiaco de hasta un 42%⁹⁰. Incluso con descenso del consumo máximo de O₂ relativamente bajos (11.6%), se han detectado aumento en el nivel de catecolaminas

circulantes tras toma de beta-bloqueante (figura 10)⁸⁹ interpretándose este hecho como una señal de estrés y mala tolerancia al ejercicio.

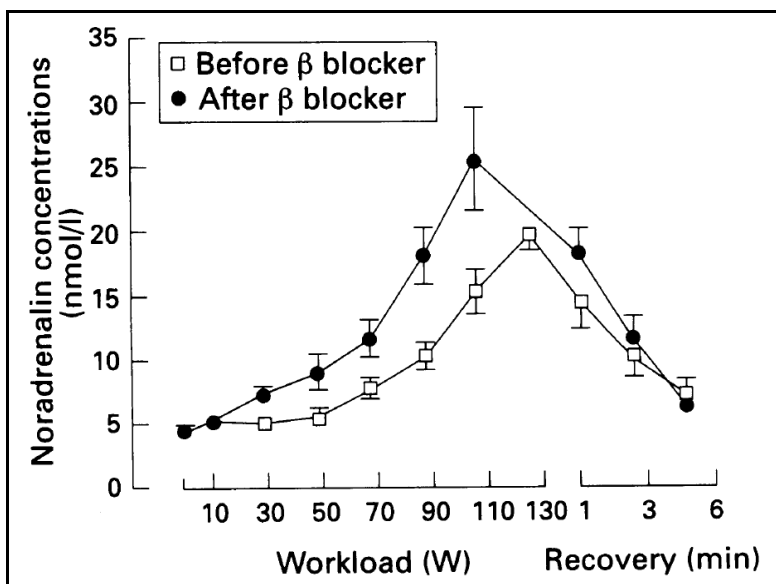


Figura 10. Concentraciones de noradrenalina plasmática, durante prueba de esfuerzo, antes (cuadrados blancos) y después (círculos negros) de la toma de 40 mg de propranolol.

1.9.2.- Relación entre el efecto de beta-bloqueantes y el estado de reinervación cardiaca tras trasplante.

Entre los estudios que han tratado de aclarar el efecto de los beta-bloqueantes tras trasplante cardiaco, únicamente uno de ellos ha introducido el concepto de reinervación cardiaca en su planteamiento⁸⁸. Se trató de un estudio pequeño (únicamente con 12 pacientes trasplantados) que midió parámetros hemodinámicos y función ventricular. La hipótesis de trabajo, se basó en la mayor capacidad de ejercicio que presentan los pacientes con reinervación

cardiaca (tal y como se expone en el apartado 1.8.2.). Con este concepto, la hipótesis principal planteó que los pacientes reinervados (con una unión sináptica restablecida), perderían su ventaja en cuanto a capacidad de ejercicio al quedar bajo los efectos de un beta-bloqueante. Los resultados del estudio confirmaron la hipótesis de trabajo. Quedando demostrado que los pacientes reinervados perdían su capacidad de taquicardización e incluso la mejora de fracción de eyección durante el ejercicio al realizar la prueba de esfuerzo bajo los efectos de propranolol. Los resultados más significativos se representan en la figura 11, tomada del dicho trabajo⁸⁸

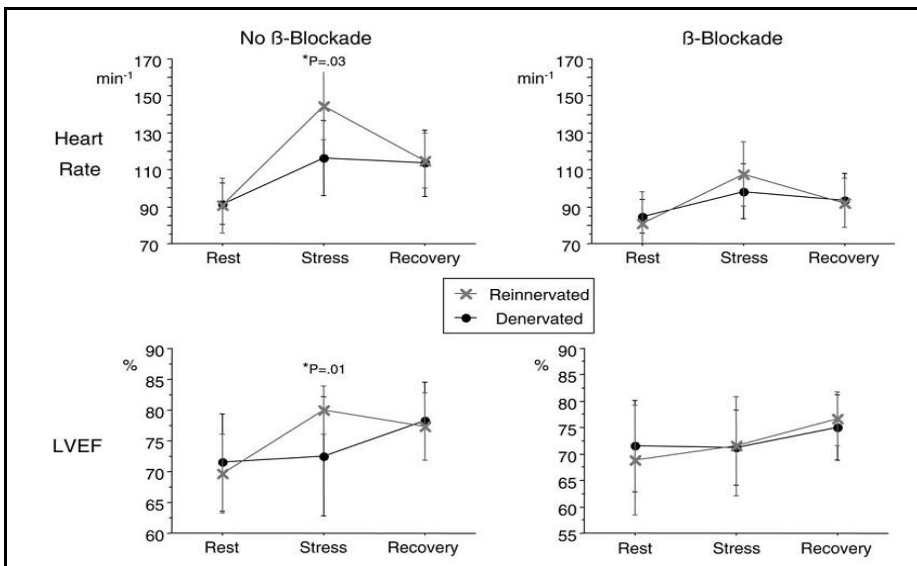


Figura 11. Respuesta de la frecuencia cardiaca (“Heart Rate”) y de la fracción de eyección ventricular izquierda (“LVEF”), antes y después de la toma de propranolol. Los datos de pacientes con signos de reinervación se representan mediante un aspa gris (“Reinnervated”), mientras que los no reinervados se representan mediante un punto

1.- INTRODUCCIÓN

negro (“Denervated”). Destaca la ventaja en cuanto a capacidad de taquicardización y aumento de fracción de eyección durante el ejercicio de los paciente reinervados. Esta ventaja se pierde tras la toma de propranolol, mostrando unos datos muy similares a los de los pacientes no reinervados.

1.10.- Calidad de vida tras trasplante cardiaco y reinervación cardiaca.

Más allá de suponer un aumento de la supervivencia, es muy importante destacar que el trasplante cardiaco es una técnica que debe conllevar además un aumento del nivel de calidad de vida. Varios estudios han confirmado una importante mejoría de la calidad de vida tras el TC⁹³⁻⁹⁵. Si bien, existen otras publicaciones que destacan un nivel de calidad de vida no tan alto como cabría esperar en teoría⁹⁶⁻⁹⁷.

Dentro de los análisis de calidad de vida tras trasplante, ningún estudio ha introducido hasta la fecha datos sobre reinervación cardiaca. Podría ser lógico pensar que aquellos pacientes con un importante control neurológico del corazón implantado, pudieran tener una mejor calidad de vida. En nuestro conocimiento, no hay ningún dato que confirme o refute esta hipótesis.

1.11.- Importancia e interés del estudio.

El presente estudio intenta, como objetivo principal, concretar la tasa de reinervación cardiaca un año después del trasplante. Aunque el proceso de reinervación simpática tras TC ha quedado evidenciado en múltiples estudios previos^{47,49,53,63,67-68,71,84,98}, estos suelen ser bastante dispares en cuanto a su metodología. Además, la inclusión de pacientes en dichos estudios es fundamentalmente retrospectiva y existe una gran variación en el tiempo desde el trasplante hasta la valoración del grado de inervación cardiaca. En este aspecto, ningún trabajo previo se ha centrado en el estudio de la reinervación cardiaca precoz (durante el primer año del trasplante). Incluso, como se describe en el apartado 1.7., se ha sugerido que la reinervación cardiaca tras TC es inexistente en los 12 primeros meses tras la intervención^{41,47,63,67-68,71}. Por estos motivos, el presente trabajo es novedoso en cuanto a definir un parámetro que todavía se desconoce.

Otro de los puntos de interés de este trabajo, es la combinación de diferentes métodos para valorar el fenómeno de reinervación cardiaca. Habitualmente, los estudios previos se basan en la realización de una única técnica para determinar el grado de reinervación de los pacientes. Dejando a un lado los sistemas cruentos, el presente trabajo incluye todos los métodos anteriormente utilizados para cuantificar este fenómeno. De tal forma que se analizan datos de medicina nuclear (¹²³I-MIBG), pruebas de esfuerzo con y sin beta-bloqueo previo, variabilidad cardiaca, ecocardiografía, electrocardiografía clásica y parámetros de calidad de vida. Con esta estrategia multidisciplinar se

intenta dar una visión global sobre los posibles efectos de la reinervación cardiaca tras trasplante.

La mayor importancia clínica del proyecto radica en las posibles ventajas que pueda suponer la reinervación cardiaca. Es decir, se pretende poner de manifiesto características clínicas diferenciales de los pacientes que restablecen el control neurológico cardiaco tras el trasplante. En la actualidad, se han planteado datos sobre posibles ventajas en la capacidad cronotrópica^{50,80-81} y de esfuerzo^{11,80-83}, así como mejoría en el flujo coronario⁸⁴⁻⁸⁵. Pero se desconoce su efecto en otras esferas como la calidad de vida.

La catalogación del grado de reinervación de los pacientes incluidos en este trabajo podrá ser utilizada para posteriores estudios de morbilidad y mortalidad a largo plazo. De tal modo que, partiendo de un proyecto prospectivo, se pueda estudiar la relación del fenómeno de reinervación con eventos clínicos mayores como la muerte, la tolerancia al injerto y la aparición de complicaciones a largo plazo.

Este trabajo es el primero en analizar con carácter prospectivo la incidencia y los efectos clínicos de la reinervación cardiaca en un grupo amplio de trasplantados cardiacos, siendo cada uno control de sí mismo. Además, analiza el efecto de la reinervación en la calidad de vida de los pacientes. Para ello utiliza técnicas fiables y aceptadas universalmente.

Así pues, este proyecto se basa en una aproximación multidisciplinar para esclarecer la importancia clínica a corto plazo de

1.- INTRODUCCIÓN

un fenómeno que todavía no se ha definido totalmente. Además, los resultados obtenidos podrían ser útiles para aportar información sobre eventos clínicos mayores a largo plazo; de tal forma que la reinervación cardíaca podría convertirse en otro parámetro a monitorizar durante la evolución de los pacientes tras trasplante cardíaco.

2.- HIPÓTESIS

El procedimiento del trasplante cardiaco conlleva una denervación total del corazón. Tras el trasplante existiría un fenómeno progresivo de reinervación del injerto que podría ser cuantificado mediante gammagrafía cardiaca. La prueba de esfuerzo y el electrocardiograma permitirían discriminar qué pacientes presentan el proceso de reinervación en el primer año tras la intervención.

La reinervación tendría implicaciones en la situación funcional y en la calidad de vida de los pacientes.

3.- OBJETIVOS

3.1.- Objetivo principal:

Conocer la prevalencia de reinervación cardiaca en pacientes trasplantados cardiacos mediante ^{123}I -MIBG durante el primer año tras el implante.

3.2.- Objetivos secundarios:

Demostrar la existencia de cambios en la capacidad de esfuerzo y respuesta cronotrópica durante el ejercicio, en relación con la aparición del fenómeno de reinervación cardiaca.

Describir el efecto de la toma de beta-bloqueante (atenolol) en la capacidad de ejercicio y su relación con el estado de reinervación.

Determinar la existencia de reinervación cardiaca mediante estudio de variabilidad de la frecuencia cardíaca durante los doce primeros meses tras el trasplante.

Valorar la evolución de la calidad de vida de los pacientes trasplantados cardiacos durante el primer año tras el trasplante.

Relacionar los resultados sobre capacidad de esfuerzo, tolerancia a beta-bloqueantes, calidad de vida y variabilidad de la frecuencia cardíaca con el estado de reinervación cardiaca.

Determinar los factores que se relacionan con la aparición de reinervación cardiaca en el primer año del trasplante.

4.- METODOLOGÍA

4.1.- Tipo de estudio.

Se plantea un estudio prospectivo observacional con inclusión consecutiva de pacientes, con el objetivo de describir y comparar la evolución de los resultados de las diferentes técnicas incluidas en el proyecto para determinar la aparición del fenómeno de reinervación cardiaca.

4.2.- Criterios de inclusión y exclusión.

4.2.1.- Criterios de inclusión.

Pacientes trasplantados cardiaco en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Edad > 18 años.

Capacidad de realizar prueba de esfuerzo a los 2 meses del trasplante.

4.2.2.- Criterios de exclusión.

Pacientes en los que se realizó retrasplante cardiaco o trasplante cardiopulmonar.

Pacientes trasplantados en nuestro centro que siguieron control postrasplante en otro centro.

Pacientes en tratamiento con fármacos que interfieren con el sistema autónomo. (antidepresivos, clonidina, reserpina, α -bloqueantes o β -bloqueantes)

Alergia o intolerancia a atenolol.

Negativa a firmar el consentimiento informado.

4.3.- Tamaño muestral.

Los estudios de reinervación post-trasplante cardíaco difieren en la prevalencia de reinervación cardíaca tras el trasplante. Este hecho se debe fundamentalmente a dos causas. Por un lado a la utilización de diferentes métodos de medida y por otro al tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la medición del grado de reinervación.

Por este motivo se tomó como referencia aquellos estudios que utilizaron la misma técnica de medición (gammagrafía cardíaca ^{123}I -MIBG) que la propuesta en el presente proyecto. Además se extrapoló el dato de aparición de reinervación en los dos primeros años tras el trasplante. Con estas premisas la tasa de reinervación referida en la literatura se aproxima a 45%⁶⁷⁻⁶⁸.

El tamaño muestral para el análisis se ha calculado teniendo en cuenta varios factores: el tipo de muestreo, el parámetro a estimar, el error admisible, la varianza poblacional y el nivel de confianza⁹⁹ Se ha aceptado un nivel de confianza 0,95. Para obtener el tamaño de la muestra empleando el muestreo aleatorio simple, se utiliza la fórmula siguiente, ya conocida:

$$N = (Z_{\alpha/2} \times s^2) / e^2$$

$Z_{\alpha/2}$ = corresponde al nivel de confianza elegido

s^2 = varianza poblacional

e = error máximo

El promedio de pacientes trasplantados cardíacos en el Hospital La Fe en los últimos años ha sido de 35 pacientes/año, con lo que en el

periodo de recogida de datos se puede prever una población de unos 70 pacientes. Siguiendo la fórmula arriba indicada se estima un tamaño muestral de 58 pacientes.

4.4.- Material y variables analizadas.

En el momento de la inclusión, fueron recogidos de forma prospectiva los datos generales sobre el donante y la técnica quirúrgica. Es decir sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC) causa de muerte del donante, tiempo de isquemia del órgano, nivel de urgencia del trasplante, tiempo de circulación extracorpórea y técnica quirúrgica utilizada.

Del mismo modo se codificaron los datos del receptor en cuanto a sexo, peso, talla, IMC, enfermedad de base, factores de riesgo cardiovascular, estado basal (NYHA, escala Intermacs¹⁰⁰⁻¹⁰¹), necesidad de drogas vasoactivas, tratamiento inmunosupresor, días en unidad de críticos antes y después del trasplante.

Los factores de riesgo cardiovascular recogidos fueron: hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, disfunción renal, antecedente de tabaquismo en el último año e hiperuricemia. Se definió de forma práctica la existencia de HTA, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperuricemia en los casos en los que se precisó comenzar tratamiento farmacológico para su control. Se recogió el valor de creatinina sérica en el momento del trasplante. La disfunción

4.- METODOLOGÍA

renal se definió por un filtrado glomerular menor de 60 ml/min/1.73 m² calculado por la fórmula de MDRD-4.

Se registró también la evolución clínica en cuanto a aparición de rechazo del injerto o complicaciones evolutivas siguiendo los resultados obtenidos en los ingresos habituales de estos pacientes para control durante el primer año tras el trasplante.

El protocolo incluye tres puntos temporales (2 meses – 6 meses – 12 meses tras trasplante) para la valoración de cada uno de los pacientes. En cada uno de estos tiempos se realizaron las exploraciones que se especifican en la tabla 2.

Basal - 2 meses tras trasplante	6 meses tras trasplante	12 meses tras trasplante
ECG	ECG	ECG
ECO	ECO	ECO
Prueba de esfuerzo con / sin beta-bloqueante	Prueba de esfuerzo con / sin beta-bloqueante	Prueba de esfuerzo con / sin beta-bloqueante
Test calidad de vida	Test calidad de vida	Test calidad de vida
Holter 24h	Holter 24h	Holter 24h
Gammagrafía cardíaca		Gammagrafía cardíaca

Tabla 2. Protocolo de realización de pruebas complementarias durante el seguimiento de cada paciente.

Se describen a continuación las características de las exploraciones incluidas en el estudio:

-ECG:

Se realizó en cada uno de los controles un electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones. Los registros se realizaron en un electrocardiógrafo *PageWriter TC70 cardiograph® Philips®*. Las variables incluidas fueron el ritmo cardiaco (ritmo sinusal, fibrilación/flutter auricular, otros), intervalos PR, QRS y QTc (ms) y la existencia de alteraciones de la conducción intraventricular (bloqueo completo de rama derecha o izquierda, hemibloqueo de fascículo anterior o posterior).



Figura 12.

Equipo de electrocardiografía *PageWriter TC70 cardiograph® Philips®*, con el que se realizaron los electrocardiogramas del estudio.

4.- METODOLOGÍA

-Ecocardiograma:

En cada control se realizó un estudio ecocardiográfico completo estandarizado incluyendo planos paraesternal, apical, subcostal y supraesternal. Las variables obtenidas de esta exploración incluidas en el estudio fueron diámetros ventriculares (sistólico y diastólico



ventricular izquierdo), tamaño auricular y de aorta sinusal desde plano paraesternal, función ventricular izquierda (fracción de eyección estimada por método de Simpson biplano), función ventricular derecha (estimada por TAPSE), existencia de valvulopatía (se registró si es de grado

moderado o grave), existencia de derrame pericárdico, tiempo de relajación isovolumétrica. Los estudios se realizaron con un equipo iE33 xMATRIX® Philips®.

Figura 13. Equipo de ecocardiografía iE33 xMatrix® Philips® con el que se realizaron las ecocardiografías.

-Prueba de esfuerzo sin y con beta-bloqueante:

Tras un periodo de ayuno mínimo de seis horas se realizó una prueba de esfuerzo convencional sin estudio de consumo de oxígeno siguiendo el protocolo de Bruce en situación basal. Esta misma técnica se repitió al menos 2 horas después de la administración de una dosis oral única de atenolol ajustada por el peso del paciente (≤ 60 kg: 50 mg, entre 60 y 85 kg: 75 mg, ≥ 85 kg: 100 mg). En los pacientes con un

filtrado glomerular $< 60 \text{ ml/m}^2$ se redujo la dosis a la mitad. Las variables codificadas en estas dos pruebas de esfuerzo se resumen en la tabla 3.

Las pruebas de esfuerzo se realizaron en un cicloergómetro General Electric® T-2100 Treadmill® (Figura 14)



Figura 14. Cicloergómetro General Electric® T-2100 Treadmill® en el que se realizaron las pruebas de esfuerzo del estudio.

Variables obtenidas en las pruebas de esfuerzo que se incluyen en el estudio:

-Variables hemodinámicas

Frecuencia cardiaca en reposo.

Presión arterial en reposo.

Frecuencia cardiaca cada minuto de ejercicio.

Presión arterial cada tres minutos de ejercicio.

Frecuencia cardiaca al detener el ejercicio.

Tiempo en el que se alcanza la frecuencia cardiaca máxima.

Índice cronotrópico I.C. = $[(FC_{\max} - FC_{\text{reposo}})/(220 - \text{edad} - FC_{\text{reposo}})] \times 100$

Frecuencia cardiaca a los 30 segundos de recuperación en bipedestación.

Frecuencia cardiaca cada minuto de recuperación en decúbito.

Presión arterial cada dos minutos de recuperación.

-Variables de capacidad de esfuerzo

Duración del ejercicio.

Equivalentes metabólicos estimados (METS)

Doble producto. (P.A. máxima x Frecuencia cardiaca máxima)

Tabla 3. Resumen de las variables incluidas en el estudio que se recogerán en las pruebas de esfuerzo.

Además de las variables recogidas en la tabla 3, se incluyeron otras variables combinadas para describir la capacidad de taquicardización y bradicardización de los pacientes. Se consideró taquicardización correcta en los casos en que la frecuencia cardiaca fuera aumentando en cada minuto desde el reposo hasta el máximo

esfuerzo. En cuanto a la bradicardización, se recogió la frecuencia cardíaca máxima alcanzada durante la prueba (en muchos casos, ocurría en los minutos posteriores a detener el ejercicio), así como el tiempo transcurrido desde la finalización del ejercicio hasta alcanzar dicha frecuencia cardíaca máxima.

Se categorizó la variable bradicardización en tres grupos. Por un lado el grupo de bradicardización fisiológica (FC máxima en el momento de máximo esfuerzo y descenso de la FC durante todo el reposo); por otro lado el grupo de bradicardización intermedia (FC máxima en los primeros 60 segundos tras detener el ejercicio y descenso de la FC durante el resto del reposo) y por último, el grupo de bradicardización anómala (FC máxima más allá del primer minuto de reposo o no presentaron un descenso mantenido de la FC durante el reposo)

Otras variables combinadas de las variables principales que se calcularon para caracterizar la capacidad cronotrópica fueron el incremento de frecuencia cardíaca (FC máxima – FC en reposo) y bradicardización a los 5 minutos de reposo (FC al terminar el ejercicio – FC a los 5 minutos de reposo.)

-Test de calidad de vida:

Para valorar la calidad de vida de los pacientes se incluyó un test de fácil cumplimentación que fue rellenado por cada paciente de forma privada. El test elegido (Euro Quality of Life-5D) está validado en España y comprende una doble valoración. Por un lado la respuesta cerrada a 5 preguntas sobre movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor y estado de ánimo. Cada pregunta tiene tres opciones

4.- METODOLOGÍA

de repuesta, valorados con 0, 1 ó 2 puntos; de tal forma que la puntuación final de esta parte del test puede oscilar de 0 a 10 puntos. Por otro lado el cuestionario elegido valora la calidad de vida según la respuesta entre 0 y 100 en una escala analógico-visual. La hoja a cumplimentar se muestra en la figura 15.

Servicio Cardiología H. Universitario La Fe

CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA: EuroQoL-5D

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de HOY.

Movilidad

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

Cuidado Personal

- No tengo problemas con el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- Soy incapaz de lavarme o vestirme

Actividades cotidianas (ej: trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

Dolor / Malestar

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo moderado dolor o malestar
- Tengo mucho dolor o malestar

Ansiedad / Depresión

- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido

TERMOMETRO EuroQoL-5D DE AUTOVALORACION DEL ESTADO DE SALUD

El mejor estado de salud imaginable

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

El peor estado de salud imaginable

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice "Su estado de salud hoy" hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.

SU ESTADO DE SALUD HOY

Figura 15. Test Euro Quality of Life-5D. La calidad de vida de los pacientes se valoró mediante este test que incluye dos puntuaciones. Por un lado, la respuesta a cinco cuestiones con respuesta cerradas, y por otro una escala analógico-visual.

- Registro ECG holter 24h:

Durante las estancias hospitalarias programadas para los seguimientos tras el trasplante, se realizó registros holter de 24 horas. Se recogieron los registros obtenidos en los ingresos programados de los pacientes, siguiendo el protocolo de la unidad de Insuficiencia cardiaca y trasplante de nuestro centro.

Utilizando un dispositivo Philips® Holter 1810 Zymed Algorithm® se recogió la frecuencia mínima, máxima y media durante el registro. Además se codificó la existencia de arritmias tanto de origen supraventricular como ventricular. En cuanto a la variabilidad de la frecuencia cardiaca se estudió mediante el software del mismo equipo incluyendo parámetros del dominio tiempo (SD, RMSSD, PNN50, PNN30, ASDNN 5min, SADNN 5min,) y del dominio frecuencia (Poder total, variaciones de muy baja frecuencia, variaciones de baja frecuencia, variaciones de alta frecuencia y cociente entre baja y alta frecuencia); las definiciones de estos parámetros se muestra en la tabla 4A y 4B.

Variable	Unid.	Definición
Variables del dominio tiempo. Medidas estadísticas		
SD	ms	Desviación típica de todos los intervalos RR normales en las 24 horas de registro.
RMSSD	ms	Raíz cuadrada de la media del cuadrado de las diferencias entre RR adyacentes, durante las 24 horas de registro.
PNN50	%	Intervalos RR adyacentes con una diferencia superior a 50 ms. Expresado en porcentaje del total de RR normales.
PNN30	%	Intervalos RR adyacentes con una diferencia superior a 30 ms. Expresado en porcentaje del total de RR normales.
ASDNN 5min	ms	Media de las desviaciones típicas de los intervalos RR normales para los 288 periodos de 5 minutos que se recogen en las 24h de registro.
SADNN 5min	ms	Desviación típica de la media de los intervalos RR normales para los 288 periodos de 5 minutos que se recogen en las 24h de registro.

4.- METODOLOGÍA

Variable	Unid	Definición
Variables del dominio frecuencia		
Poder total (TP)	ms ²	Energía total en el espectro hasta 0.4 Hz
Variaciones de muy baja frecuencia (VLF)	ms ²	Energía en el espectro entre 0.0033 y 0.04 Hz
Variaciones de baja frecuencia (LF)	ms ²	Energía en el espectro entre 0.04 y 0.15 Hz.
Variaciones de alta frecuencia (HF)	ms ²	Energía en el espectro entre 0.15 y 0.4 Hz.
Cociente entre baja y alta frecuencia (LF/HF)	ms ²	Cociente entre variación de baja y alta frecuencia

Tabla 4. Definición de las variables recogidas para el estudio de variabilidad y turbulencia de la frecuencia cardiaca. En la primera parte, tabla 4A se describen las variables del dominio tiempo y en la tabla 4B, las del dominio frecuencia.

Siguiendo los resultados de estudios previos en el campo de la variabilidad de la frecuencia cardiaca^{49,60-61}, se agruparon las variables obtenidas en tres categorías. Diferenciando las que se han relacionado con la inervación simpática, parasimpática y con la inervación cardiaca global. Esta distribución se detalla en la tabla 5.

Variables relacionadas con inervación simpática	Variaciones de baja frecuencia (LF Ln)
Variables relacionadas con inervación parasimpática	Variaciones de alta frecuencia (HF Ln)
Variables relacionadas con inervación global	SD RMSSD ASDNN 5 min SADNN 5 min PNN 50 y PNN 30 TP Ln LF/HF

Tabla 5. Agrupación de los distintos parámetros de variabilidad de la frecuencia cardiaca, según su relación con la inervación simpática, parasimpática o global.

Se registró también el número de extrasístoles ventriculares calculando la turbulencia de la frecuencia cardiaca valorada mediante turbulence onset (Inicio de turbulencia) y turbulence slope (Pendiente de turbulencia). Siguiendo los datos de la literatura¹⁰², se definió turbulence onset (TO) como el cambio relativo de los intervalos RR previos y posteriores al extrasístole ventricular. TS se definió la recta de mayor pendiente ajustada sobre una secuencia de los cinco latidos en ritmo sinusal dentro de los quince latidos posteriores al extrasístole

4.- METODOLOGÍA

ventricular. La explicación gráfica de estas definiciones se esquematiza en la figura 16.

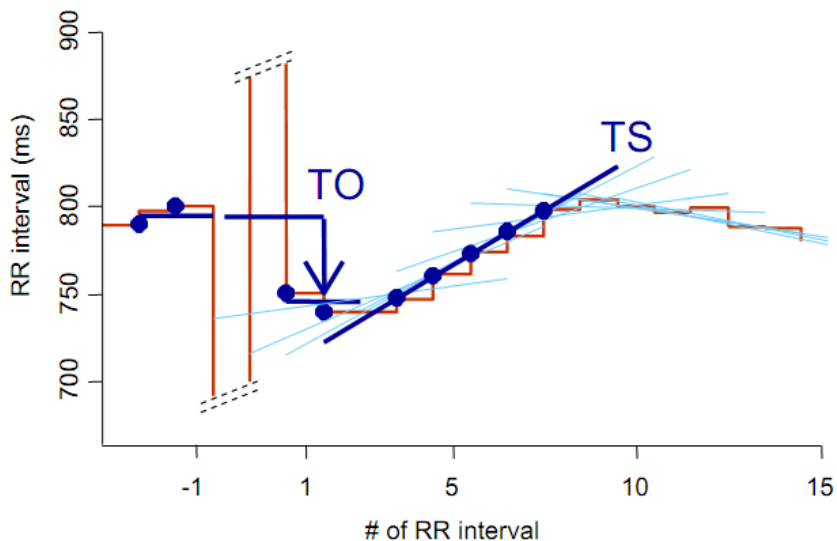


Figura 16. Representación gráfica de la definición de los parámetros de turbulencia de la frecuencia cardíaca turbulence onset (TO) y turbulence slope (TS).

-Gammagrafía cardíaca ^{123}I -MIBG:

La valoración de la actividad adrenérgica cardíaca se realizó mediante gammagrafía cardíaca con ^{123}I -MIBG (metaiodobencilguanidina). Este radiofármaco es un análogo de la noradrenalina que se incorpora en las terminaciones nerviosas simpáticas y no se cataboliza por la monoaminoxidasa ni por la catecol-o-metiltransferasa. De tal modo que permite localizar y cuantificar la innervación simpática de forma directa.

Para la realización de la prueba se precisó la supresión de todos aquellos fármacos que pudiesen interferir con la captación del MIBG:

antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina...), antihipertensivos (reserpina, labetalol y antagonistas del calcio), antipsicóticos, cocaína y simpaticomiméticos (descongestivos nasales). Estando el paciente en ayunas (al menos 4 horas), se bloqueó la captación tiroidea de yodo con perclorato potásico en dosis única vía oral (500 mg). Tras dicho bloqueo se administró la dosis de radiofármaco (10 mCi) en forma de bolo lento endovenoso.

La adquisición se realizó con un gammacámara Philips® ADAC Forte® de 2 detectores, con colimador de baja energía y alta solución (LEHR®), con una matriz de 256x256. Se utilizó una ventana de energía 20% centrada en 159 keV. La exploración se compuso de una imagen estática anterior de tórax de 5 minutos de duración obtenida a los 15 min y a las 4 horas de la inyección. (Figura 17)



Figura 17: Gammacámara Philips®. ADAC Forte de 2 detectores, con colimador paralelo LEHR®, utilizada en el estudio.

En cuanto al procesado de las imágenes; se realizó un análisis cualitativo de las imágenes y cuantitativo dibujando regiones de interés sobre el corazón y el mediastino como fondo de sustracción. A partir de dichas regiones de interés se obtuvieron los dos índices utilizados para la cuantificación. Por un lado el índice corazón mediastino (ICM), y por otro la tasa de lavado (TL). Calculados siguiendo las siguientes fórmulas:

$$\text{ICM} = \text{actividad cardiaca} / \text{actividad en mediastino}$$

$$\text{TL} = (\text{actividad cardiaca precoz} - \text{actividad cardiaca tardía}) / \text{actividad cardiaca precoz}$$

De estos índices se decidió utilizar para el análisis de los datos el ICM, por su fácil obtención e interpretación de los resultados.

Además de los datos cuantitativos del ICM se recodificó esta variable siguiendo los datos de la literatura⁶⁸. De tal forma que se consideró denervación cardiaca $\text{ICM} < 1.3$. Se calificó como inervación ligera ICM entre 1.3 - 1.6; se consideró moderada si ICM está entre 1.6 – 1.8. La reinervación completa se calificó en los casos con $\text{ICM} > 1.8$.

En todos los casos, las exploraciones fueron realizadas y procesadas por técnicos y médicos especialistas en medicina nuclear que colaboraron en el proyecto. Los médicos que informaron las gammagrafías no tenían acceso a ningún dato del estudio que se pudiera relacionar con existencia de reinervación cardiaca (prueba de esfuerzo, holter, ECG).

4.5.- Gestión de los datos.

El protocolo del estudio se desarrolló en un marco de respeto e información al paciente. En el momento de la inclusión, los pacientes fueron informados verbalmente de los detalles y características del estudio. Se les adjuntó además un consentimiento informado, aprobado por el comité ético del hospital (ver anexo 8.1.). El investigador principal, se encargó personalmente de explicar el protocolo del estudio y resolver las dudas de los pacientes sobre el mismo. Una vez firmado el consentimiento informado, los pacientes quedaban incluidos en el estudio y el investigador principal les otorgaba un número de identificación interno para asegurar la confidencialidad de los datos obtenidos. Durante todo el estudio, los pacientes se identificaron por dicho número y únicamente el investigador principal conocía la relación entre dicho número y la identidad de los pacientes.

Todos los datos (ECG, ecocardiograma, prueba de esfuerzo, holter, test de calidad de vida y gammagrafía) se recogieron de forma prospectiva por el investigador principal. Para evitar sesgos, el investigador desconocía el resultado de la gammagrafía cardiaca que cuantificaba el grado de reinervación. Únicamente tras concluir la recogida de datos, los colaboradores de medicina nuclear facilitaron al investigador principal los resultados de las gammagrafías basales y tras doce meses del trasplante.

4.- METODOLOGÍA

Las variables incluidas en el estudio fueron introducidas en una base de datos y posteriormente analizadas mediante el paquete informático SPSS[®] 15.0 (Chicago, IL USA 2005)

El protocolo del estudio incluye la comunicación de los resultados a los pacientes participantes en el mismo. Se realizó mediante envío postal particular, incluyendo un agradecimiento personal y los resultados globales del proyecto. Además, se realizó una sesión informativa organizada por AVATCOR (Associació Valenciana de Trasplantats de Cor).

4.6.- Análisis estadístico.

El análisis estadístico consistió, de forma inicial, en un estudio descriptivo general de los resultados obtenidos en todas las variables incluidas. Los resultados, se expresaron en media \pm D.T. en las variables continuas y en porcentaje en las variables cualitativas.

Debido al elevado número de variables incluidas, el estudio estadístico analítico se realizó siguiendo las cuestiones sugeridas en los objetivos del proyecto.

- **Objetivo primario:**

“Conocer la prevalencia de reinervación cardiaca en pacientes trasplantados cardiacos mediante 123 I-MIBG durante el primer año tras el implante.”

Con el fin de definir la prevalencia de reinervación cardiaca durante el primer año tras el trasplante, se realizó un análisis descriptivo de los resultados de la gammagrafía cardiaca, tanto como variable continua (índice corazón-mediastino), como recategorizada en variable discreta (según los criterios definidos en el apartado 4.4.). La evolución del grado de inervación, se realizó comparando mediante prueba de t-Student para muestras pareadas el índice corazón-mediastino a los 2 y a los 12 meses del trasplante.

- Objetivos secundarios:

“Demostrar la existencia de cambios en la capacidad de ejercicio y respuesta cronotrópica durante la realización de prueba de esfuerzo en relación con la aparición del fenómeno de reinervación cardiaca.”

Con el fin de evaluar la capacidad de ejercicio se analizaron las variables tiempo de ejercicio, METs alcanzados y máximo doble producto durante el ejercicio. Se compararon mediante prueba de ANOVA estos resultados a los 2, 6 y 12 meses tras el trasplante.

La relación entre los cambios de capacidad de ejercicio y la aparición de reinervación simpática medida mediante gammagrafía se planteó desde diferentes métodos estadísticos:

a) Mediante prueba t-student para muestras independientes, se estudiaron las diferencias en tiempo de ejercicio, METs alcanzados y doble productos en los diferentes grupos de pacientes según el grado de reinervación a los 12 meses del trasplante. (Reinervación ausente o presente).

b) Utilizando la misma clasificación según el grado de reinervación por gammagrafía a los 12 meses se comparó la evolución desde el trasplante (2, 6 y 12 meses) de las variables indicadoras de capacidad de esfuerzo. Para ello se utilizó la prueba de ANOVA.

c) Se realizaron correlaciones lineales entre los incrementos de las variables de capacidad de esfuerzo y el incremento del ICM desde la prueba basal al año de la intervención.

La capacidad de bradicardización y taquicardización se estimó mediante el índice cronotrópico, el incremento de la frecuencia cardiaca, tiempo desde el final del ejercicio hasta alcanzar la frecuencia cardiaca máxima y la bradicardización a los 5 minutos de reposo. Se compararon estos parámetros 2, 6 y 12 meses tras el trasplante mediante prueba de ANOVA. Además, mediante prueba de chi-cuadrado, se comparó la evolución a los 2, 6 y 12 meses de las variables discretas taquicardización y bradicardización correcta.

En cuanto a la relación entre la capacidad cronotrópica y la existencia de reinervación en la gammagrafía, se realizaron los mismo métodos estadísticos (a, b y c) descritos para la capacidad de ejercicio, pero utilizando las variables sobre capacidad de taquicardización y bradicardización (índice cronotrópico, incremento de la frecuencia cardiaca y bradicardización a los 5 minutos de reposo.)

“Describir el efecto de la toma de beta-bloqueante (atenolol) en la capacidad de ejercicio y su relación con el estado de reinervación”.

Con este objetivo se compararon los resultados de las pruebas de esfuerzo sin y con beta-bloqueante, teniendo en cuenta tanto variables de capacidad de ejercicio como de capacidad cronotrópica. Para ello se utilizó la prueba de t-student para muestras pareadas. Esta comparación se realizó en los tres puntos temporales del estudio (2, 6 y 12 meses tras el trasplante).

Una vez descrita el efecto de la toma de beta-bloqueante en la capacidad de ejercicio, se analizaron los resultados separando a los pacientes según el grado de inervación mostrado en la gammagrafía

cardiaca al año, mediante prueba de t-student para muestras independientes. De esta forma se intentó caracterizar las diferencias del efecto del fármaco dependiendo del grado de inervación.

“Determinar la existencia de reinervación cardiaca mediante estudio de variabilidad de la frecuencia cardíaca durante los doce primeros meses tras el trasplante”.

Se realizó con este objetivo un análisis estadístico sobre la evolución temporal de los parámetros de reinervación derivados de la variabilidad y la turbulencia de la frecuencia cardiaca. Para ello se realizaron correlaciones lineales entre los días transcurridos desde el trasplante y las variables del holter que se han relacionado en la literatura con la inervación cardiaca.

En cuanto a la relación de los datos de reinervación obtenidos en el holter y los obtenidos mediante la gammagrafía cardíaca, se seleccionaron para el análisis los registros holter realizados a partir de los 9 meses del trasplante. Se estudió la relación de los resultados de estos registros con el grado de inervación por gammagrafía (tanto como variable continua [ICM], como variable discreta). Se utilizó para ello la correlación lineal y la prueba de t-student para muestras independientes respectivamente.

“Valorar la evolución de la calidad de vida de los pacientes trasplantados cardiacos durante el primer año tras el trasplante”.

Mediante correlación lineal, se analizó la relación entre las escalas de calidad de vida recogidas en el cuestionario EuroQoL-5D y el valor del índice corazón-mediastino al año del trasplante.

“Determinar los factores que se relacionan con la reinervación cardiaca en el primer año del trasplante”.

Con este objetivo, y basado en la literatura⁶⁸, se calificó como “pacientes reinervados” aquellos que presentaron en la gammagrafía 12 meses después del trasplante un ICM > 1.3. Una vez realizada esta categorización, se estudió su relación con las variables generales del donante, del receptor y del acto quirúrgico mediante un estudio inicial univariado. Para ello se utilizó la prueba t-student para datos independientes o la prueba de chi-cuadrado según las variables fueran cuantitativas o cualitativas respectivamente.

Aquellas variables que alcanzaron una significación estadística $p \leq 0.1$ fueron incluidas en un modelo multivariado por pasos hacia adelante. Las variables que alcanzaron en este modelo un grado de significación estadística $p < 0.05$ fueron consideradas como relacionadas con la aparición de reinervación cardiaca al año del trasplante.

Como norma general, se consideró significación estadística cuando se alcanzó un estadístico $p < 0.05$ para todas las pruebas realizadas. La significación clínica de los resultados queda referida en el apartado resultados y comentada en el apartado discusión.

4.- METODOLOGÍA

Los cálculos se realizaron mediante el programa informático SPSS 15.0® *Chicago Inc*® IL. USA. 2005.

4.7.-Consideraciones éticas y consentimiento informado.

El proyecto se basó en el respeto y la información al paciente. Fue presentado y aceptado por el Comité Ético del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia (ver anexo 8.1.). El estudio incluyó un modelo específico de consentimiento informado que el paciente tuvo que leer y firmar antes de ser incluido (ver anexo 8.1.). Una de las tareas del investigador principal fue explicar y resolver las dudas de los pacientes antes de su inclusión y durante el desarrollo del estudio. El investigador contó con el apoyo y la colaboración de los médicos del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, donde se desarrolló el proyecto. Los cardiólogos de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco, estuvieron al corriente de la evolución del estudio, y fueron informados en el caso de complicaciones o datos de interés revelados en las pruebas incluidas en el protocolo.

El presente trabajo no incluyó en ningún caso cambios en el tratamiento ni en las recomendaciones generales dadas habitualmente a los pacientes trasplantados cardíacos.

La inclusión en el mismo no supuso ningún tipo de ventaja ni desventaja para los pacientes, en comparación con los enfermos no incluidos.

Como se detalló en el apartado 4.5., el investigador principal se encargó de la custodia y confidencialidad de los datos obtenidos en el estudio.

5.- RESULTADOS

5.1.- Características generales de la muestra.

5.1.1.- Inclusión de pacientes.

El periodo de inclusión de pacientes en el estudio comenzó el primer día de abril de 2008 y concluyó el último día de mayo de 2010. En estos 25 meses se realizaron en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe un total de 75 trasplantes cardiacos.

De estos 75 pacientes, se excluyeron del estudio 16 por los siguientes motivos:

- a) Restrasplante cardiaco: 1 paciente
- b) Seguimiento posterior al trasplante en otro centro sanitario: 1 paciente
- c) Negativa a ser incluido en el estudio: 3 pacientes
- d) Fallecimiento en los primeros dos meses tras trasplante: 8 pacientes
- e) Limitación física importante: 3 pacientes

Así pues, un total de 59 pacientes fueron finalmente incluidos en el estudio. El seguimiento a los doce meses del trasplante (incluyendo las pruebas referidas en el protocolo), se cumplió de forma completa en 56 pacientes, sin poderse completar en 3 pacientes por fallecimiento de los mismos (fallecieron a los 3.4, 5.6 y 7.1 meses del trasplante). Por lo que el porcentaje de pérdidas en el seguimiento fue de 5.08% (todos ellos por fallecimiento).

5.1.2.- Características de los receptores.

5.- RESULTADOS

La muestra estuvo formada por 44 hombres (74.6%) y 15 mujeres (25.4%). La edad media en el momento del trasplante fue 52.3 ± 10 años, con un índice de masa corporal de 26.3 ± 4.2 kg/m². En cuanto a la etiología de la cardiopatía que motivó el trasplante, la más frecuente fue la cardiopatía isquémica (44.1%), seguida de la miocardiopatía dilatada idiopática (35.6%). El resto de etiologías se resume en la gráfica 18.

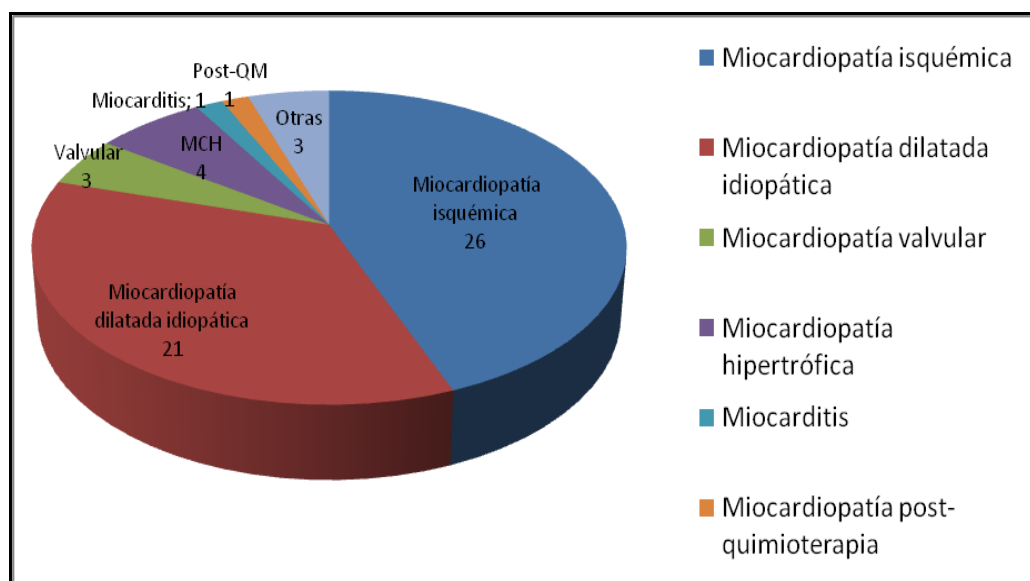


Figura 18. Representación gráfica de las etiologías que presentaron los receptores de trasplante cardíaco incluidos en el estudio. MCH: miocardiopatía hipertrófica, Post-QM: miocardiopatía post-quimioterapia.

En lo referente al estadio funcional en el momento del trasplante, 11 pacientes (18.6%) mantenían un grado III-IV/IV de la

clasificación NYHA y el resto (81.4%) presentaba un deterioro funcional todavía mayor (IV/IV). El grado Intermacs que presentaban los pacientes en el momento del trasplante fue fundamentalmente 4 (30.5%) y 5 (28.8%). Los detalles de esta distribución se muestran en la gráfica 19

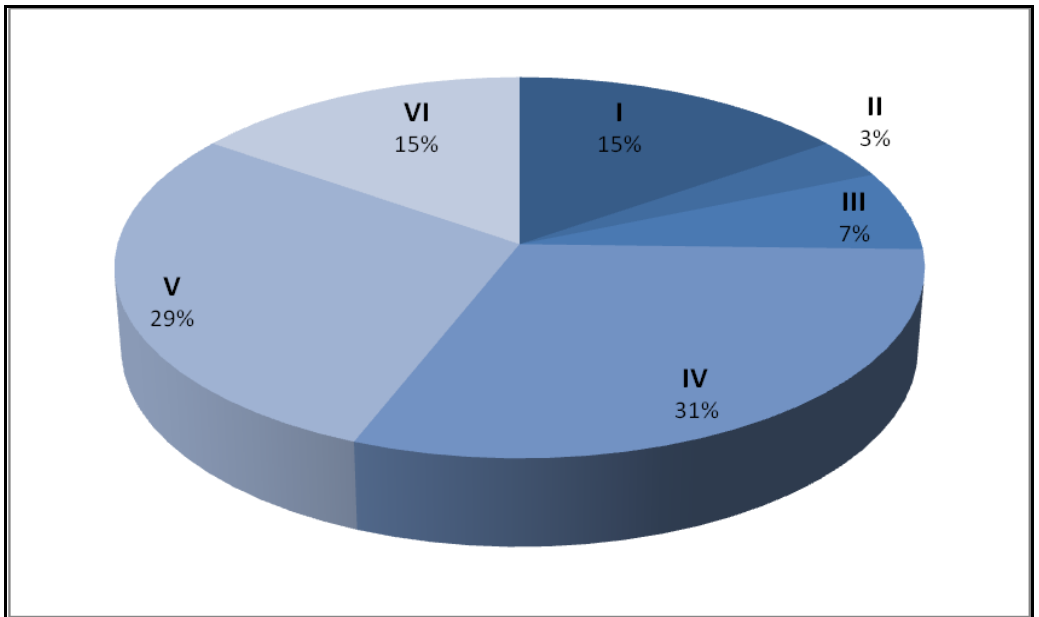


Figura 19. Representación de la distribución del estado Intermacs (I- VI) de los pacientes incluidos en el estudio, previo al trasplante.

Definidos tal y como se detalla en la sección de material y método (apartado 4.4.), los factores de riesgo cardiovascular se distribuyeron en la muestra tal y como se detalla en la figura 20.

5.- RESULTADOS

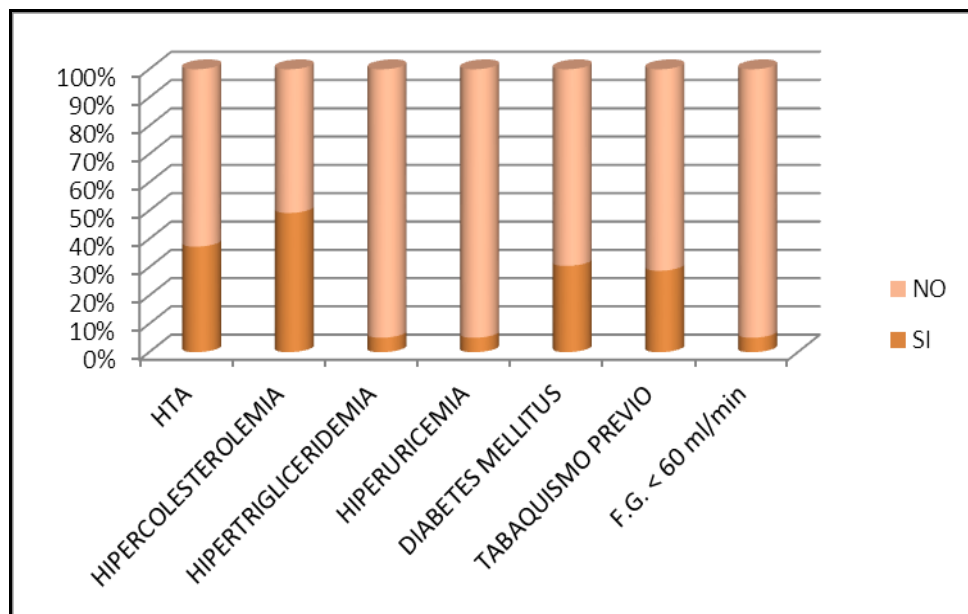


Figura 20. Características generales de los pacientes incluidos en el estudio.

Siete de los pacientes incluidos (11.9%) habían sido intervenidos previamente por su cardiopatía precisando circulación extracorpórea. En cuanto al porcentaje de pacientes en los que se había implantado un desfibrilador automático implantable, alcanza el 42.4% (25 pacientes).

Como parte del estudio pretrasplante cardíaco, se realizó estudio angiohemodinámico para estudio de presiones pulmonares en 50 pacientes (84.7%) En la tabla 6 se detallan los resultados de dichos estudios. Como se observa en la tabla, destaca una presión capilar pulmonar alta acorde a un estado de insuficiencia cardíaca avanzada. Este hecho está en relación directa con la elevación de la presión media de la arteria pulmonar. Dado que se trata de pacientes

candidatos a trasplante cardiaco, las resistencias vasculares pulmonares permanecían bajas en todos los casos.

	n = 50
Presión sistólica arteria pulmonar (mmHg)	43.8 ± 15.5
Presión media arteria pulmonar (mmHg)	31.9 ± 11.6
Presión diastólica arteria pulmonar (mmHg)	24.5 ± 9.2
Presión capilar pulmonar (mmHg)	24.2 ± 10.7
Gradientes transpulmonar (mmHg)	7.4 ± 3.1
Gasto cardiaco (l/min)	4 ± 4.2
Resistencia vascular pulmonar (U. Wood)	2.5 ± 2.3

Tabla 6. Resumen de los resultados angiohemodinámicos obtenidos en los pacientes incluidos que habían sido sometidos a cateterismo cardiaco antes del trasplante.

5.1.3.- Características de los donantes.

Entre los donantes, 37 (62.7%) fueron hombres, con una concordancia de sexo entre donante y receptor en 42 casos (71.2%). Los no concordantes se distribuyeron en 7 casos donante masculino-receptora femenina y 10 casos donante femenina-receptor masculino.

La edad media de los donante fue de 41.5 ± 11.2 años, con un índice de masa corporal medio de 24.9 ± 13.5 kg/m².

5.- RESULTADOS

La principal causa de fallecimiento de los donantes fueron accidentes cerebrovasculares (67.8%), sobre todo hemorrágicos (57.6%). El resto de causas se identifican en la figura 21. La estancia media en unidad de cuidados intensivos de los donantes fue de 3.9 ± 4.1 días con un porcentaje de paro cardiaco de 13.6%.

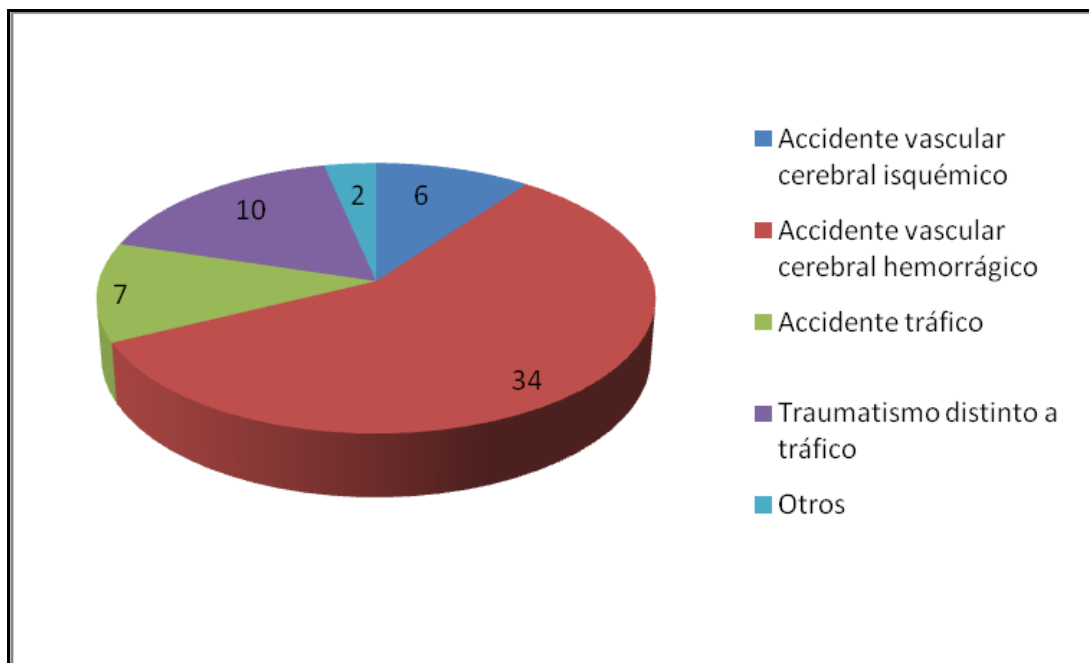


Figura 21. Causas de fallecimiento de los donantes.

5.1.4.- Características del procedimiento quirúrgico y periodo post-operatorio inmediato.

El 67.8% de los trasplantes se realizó de forma electiva, mientras que el resto (32.2%) se realizó de forma urgente. En la mayoría de los casos (79.7%) se utilizó la técnica bicava para la realización del trasplante, optándose por la técnica estándar en el

resto (20.3%). Entre todos los pacientes incluidos, el 32.2% precisaron de drogas vasoactivas en el momento previo al trasplante.

En lo referente a los detalles quirúrgicos de las intervenciones, el tiempo de isquemia del corazón implantado fue de 164.6 ± 51.9 min y el tiempo en circulación extracorpórea 138.3 ± 43.4 min.

Tras la intervención, todos los pacientes recibieron tratamiento de inducción (Basiliximab el 1^{er} y 5^o día postrasplante). Se comenzó tratamiento con tacrólimus en un 40.7% de los casos o con ciclosporina en un 59.3 %. En todos los casos se asoció micofenolato mofetil y deflazacort. En un caso, se asoció de inicio tratamiento con everolimus debido a presentar disfunción renal importante.

La evolución inicial tras la intervención requirió como promedio 43.7 ± 83.6 horas de intubación y 5.8 ± 4.5 días en unidad de reanimación post-quirúrgica. Diez de los pacientes incluidos (16.9%) desarrollaron fallo primario del injerto tras la cirugía, que se recuperó con tratamiento inotrópico y/o de soporte circulatorio.

5.1.5. Complicaciones clínicas durante el primer año del trasplante.

El protocolo incluyó además la recogida de la nueva aparición de hipertensión arterial, diabetes mellitus o de complicaciones neurológicas, reumatológicas y digestivas. Así como la necesidad de diálisis durante el seguimiento.

El porcentaje de estas complicaciones se representa en la gráfica 22.

5.- RESULTADOS

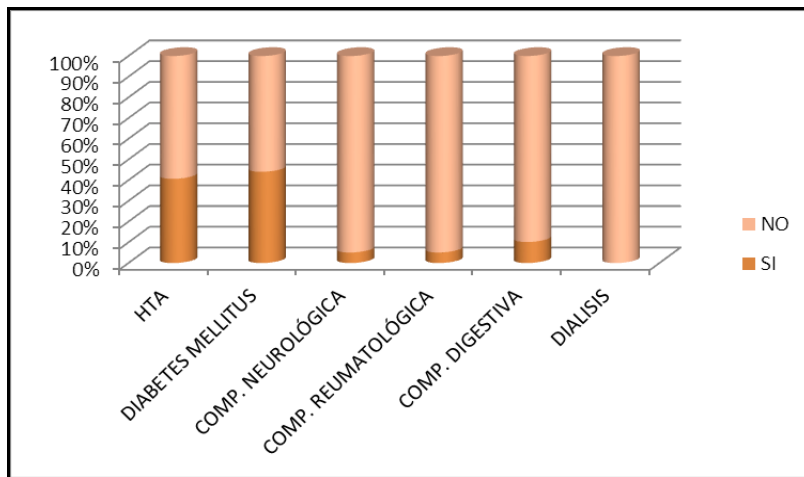


Figura 22. Representación gráfica de las complicaciones tras el trasplante que presentaron los pacientes durante los 12 meses de seguimiento

5.2.- Prevalencia de reinervación en pacientes trasplantados cardiacos mediante ^{123}I -MIBG durante el primer año tras trasplante cardiaco.

La gammagrafía cardiaca basal tras el trasplante se realizó como media a los 58.9 ± 28.5 días del trasplante. En ella se obtuvo un índice corazón-mediastino de 1.15 ± 0.07 . Al año de la intervención (371.6 ± 25.5 días), el índice corazón-mediastino había aumentado de forma estadísticamente significativa hasta 1.26 ± 0.14 ($p < 0.001$). Estos datos quedan representados en el siguiente diagrama de cajas. (Figura 23)

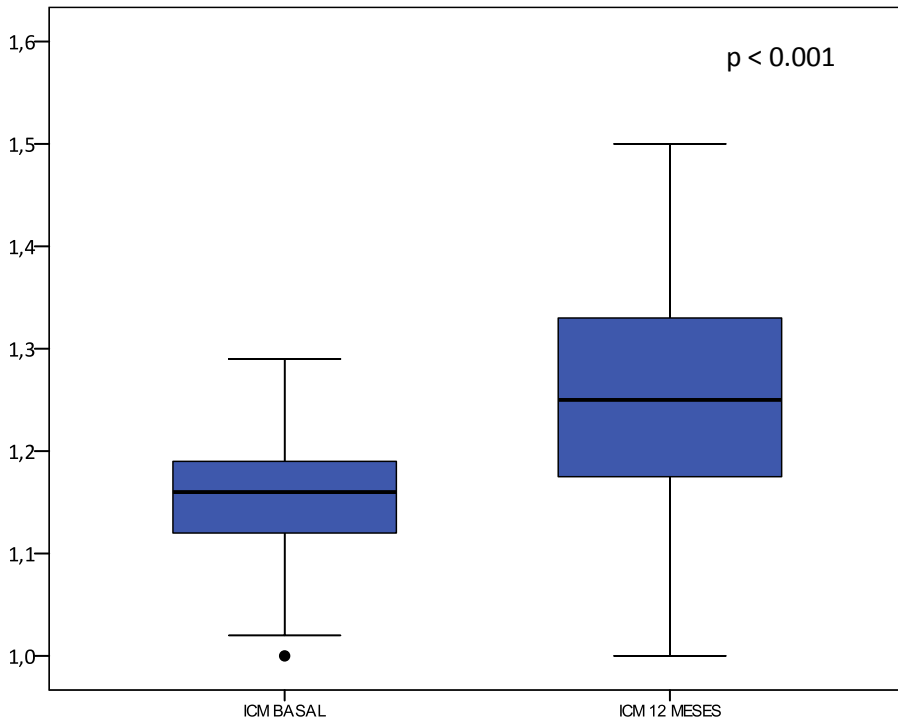


Figura 23. Representación del valor del índice corazón-mediastino (ICM) en la determinación basal (2 meses tras TC) y al año de seguimiento.

5.- RESULTADOS

Categorizando el índice corazón-mediastino, tal y como se ha propuesto previamente en la literatura⁶⁸, se podría calificar como presencia de reinervación aquellos casos con un ICM > 1.3. En nuestra muestra ningún paciente presentaba un ICM superior a 1.3 en el estudio basal. En cambio, 20 de ellos (33.9%) superaban dicha cifra un año después del trasplante. Así pues, la tasa de reinervación cardiaca al año del trasplante fue de 33.9%. (Figura 24)

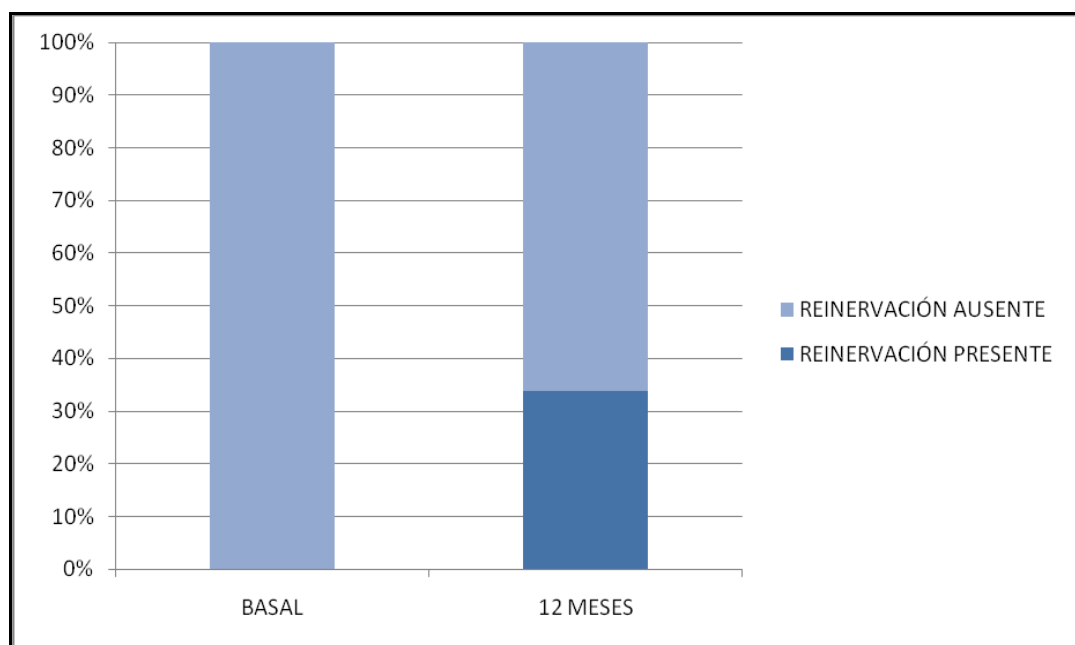


Figura 24. Porcentaje de pacientes con criterio de reinervación cardiaca por gammagrafía. Reinervación ausente: ICM<1.3. Reinervación presente: ICM>1.3.

Siguiendo la misma clasificación cualitativa para calificar el grado de inervación cardiaca. Entre los paciente reinervados, el 95% (18 pacientes) presentaron un ICM entre 1.3 y 1.6, lo que supondría un

grado de inervación ligero. Únicamente un paciente (5%) presentó un ICM superior a 1.6, con lo que se debería clasificar como totalmente reinervado.

5.3.- Evolución de la capacidad de ejercicio durante el primer año de trasplante y su relación con la aparición de reinervación cardiaca.

Los tres parámetros seleccionados (tiempo de ejercicio, METs y doble producto) mostraron un aumento significativo en los tres puntos temporales analizados (basal, 6 y 12 meses). Como se puede observar en la gráfica 25, los pacientes, como promedio, realizaron una prueba de esfuerzo de 3.3 ± 1.9 minutos a los 2 meses del trasplante. La duración del ejercicio fue aumentando hasta 4.9 ± 2.3 min y 5.8 ± 2.2 min a los 6 y 12 meses de la cirugía respectivamente ($p < 0.001$). La evolución de los equivalentes metabólicos estimados (METs) fue paralela a la duración del ejercicio (5.2 ± 1.8 METs a los 2 meses; 6.7 ± 2.1 METs a los 6 meses y 7.5 ± 2.1 METs a los 12 meses. $p < 0.001$). Además, la progresión en la capacidad de ejercicio durante el primer año del trasplante concordó con la progresión del doble producto máximo obtenido en las pruebas de esfuerzo (18428.9 ± 3789.5 mmHg x lpm a los 2 meses, 20772 ± 4786.4 mmHg x lpm a los 6 meses y 21167.4 ± 4686.2 mmHg x lpm a los 12 meses. $p = 0.004$).

5.- RESULTADOS

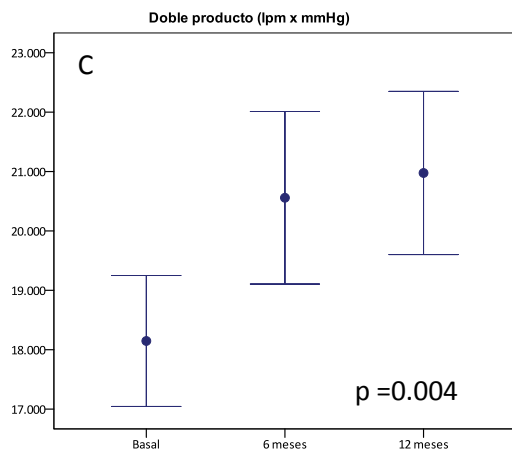
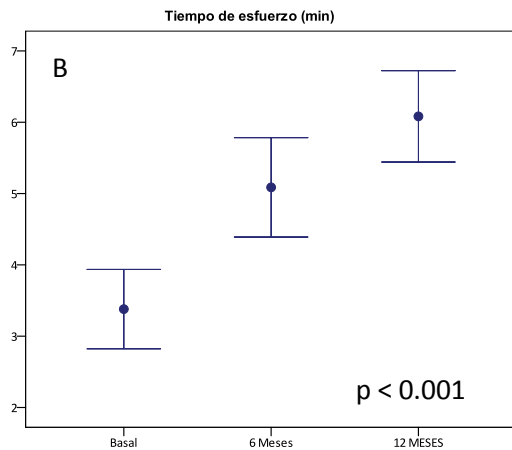
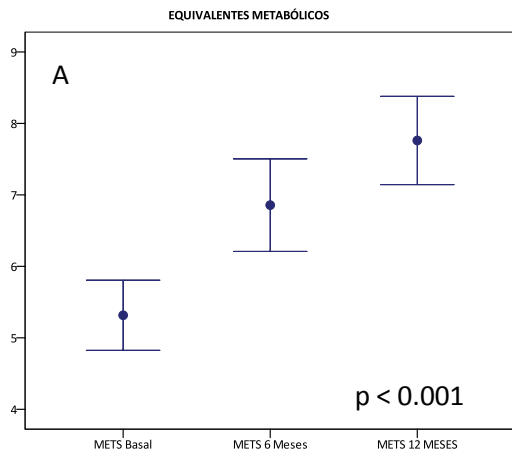


Figura 25.

Evolución de la capacidad de esfuerzo estimada en METs (gráfica A), tiempo de esfuerzo (gráfica B) y doble producto (gráfica C)

Una vez descrita la evolución de la capacidad de ejercicio durante el primer año del trasplante, se planteó la posible diferencia en dicha evolución de la capacidad de ejercicio dependiendo de la existencia de reinervación cardiaca estimada por gammagrafía cardiaca. Para ello, se dividió la muestra en dos grupos según presentaran un ICM a los 12 meses mayor (reinervados) o menor (no reinervados) de 1.3, tal y como se ha referido en los apartados previos. Este análisis mostró una evolución similar en los dos grupos hasta los 6 meses del trasplante. En cambio, a los 12 meses de la cirugía, la evolución de la capacidad de ejercicio (estimada en METs y en tiempo de ejercicio) fue mejor en los pacientes reinervados que en los no reinervados. Esta progresión queda reflejada en la figura 26.

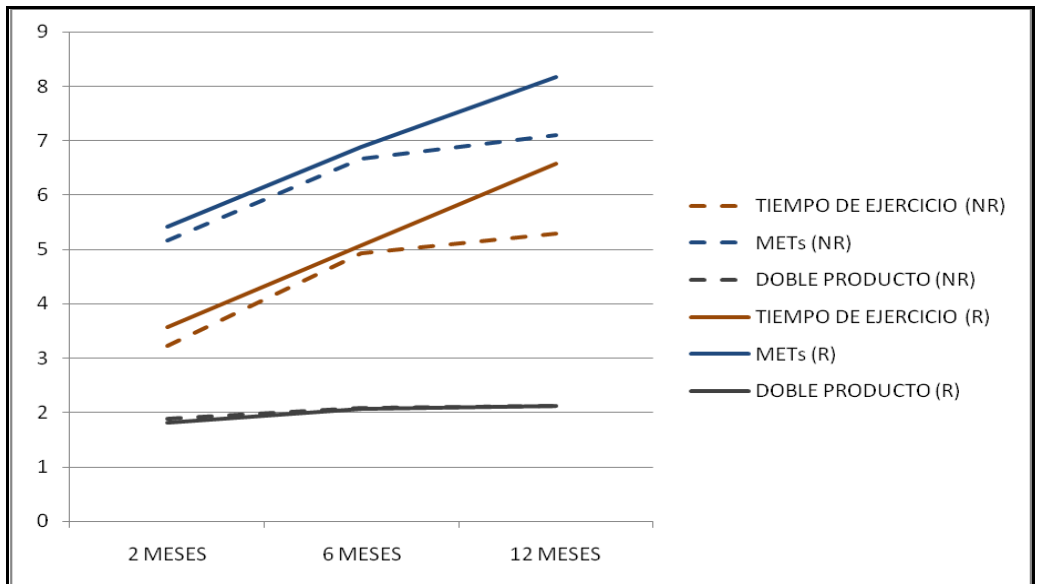


Figura 26. Evolución de la capacidad de ejercicio estimada en METs (líneas azules), tiempo de ejercicio (líneas marrones) y doble producto (líneas grises) según el grado de reinervación. Las líneas

continuas hacen referencia a pacientes reinervados (R), mientras que las discontinuas se refieren a pacientes no reinervados (NR).

Por tanto, los pacientes que presentan cierto grado de reinervación cardiaca comienzan a mostrar mejor capacidad de ejercicio al año del trasplante, sin existir diferencia en los puntos previos de control. Estadísticamente, la diferencia entre el grupo de reinervados y no reinervados a los 12 meses, es significativa en cuanto al tiempo de ejercicio ($p = 0.041$), quedando en el límite de la significación, sin alcanzarla en cuanto a los METs ($p = 0.081$). Como se puede observar en la gráfica 26, el doble producto máximo alcanzado no es un parámetro que se modifique significativamente en función del grado de reinervación cardiaca ($p = 0.996$).

El modelo estadístico del proyecto contemplaba además un estudio mediante correlaciones del valor cuantitativo índice corazón-mediastino (ICM) frente a las variables de capacidad de esfuerzo. En este sentido, el ICM a los 12 meses mostró una relación positiva, y estadísticamente significativa, con los METs (correlación de Pearson = 0.201; $p = 0.041$) y el tiempo de esfuerzo (correlación de Pearson = 0.197; $p = 0.042$) alcanzados en la prueba de esfuerzo un año después de la cirugía. (Figura 27)

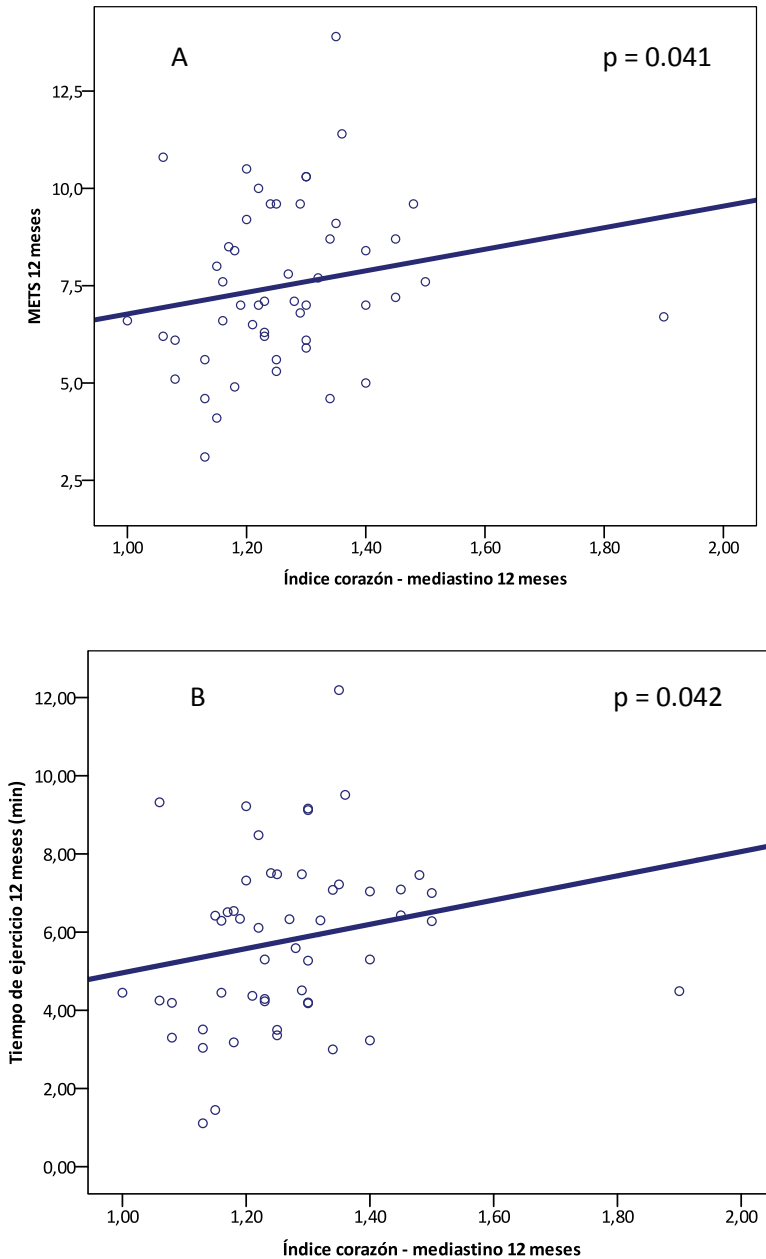


Figura 27. Relación entre el grado de inervación (índice corazón-mediastino) y la capacidad de esfuerzo, estimada en METs (gráfica A) y en tiempo de ejercicio (gráfica B)

5.4.- Evolución de la respuesta cronotrópica al esfuerzo durante el primer año de trasplante y su relación con la aparición de reinervación cardiaca.

La respuesta cronotrópica en las pruebas de esfuerzo realizadas a los dos meses del trasplante cardiaco, mostraron la típica respuesta de la frecuencia cardiaca en pacientes con denervación cardiaca. Esta respuesta se caracteriza por una ausencia de taquicardización durante los primeros instantes de ejercicio. Tras unos minutos, la frecuencia cardiaca comienza a aumentar y generalmente alcanza su máximo después de detener el ejercicio. Es decir, una vez el paciente se ha detenido, la frecuencia cardiaca continúa aumentando durante un periodo de tiempo variable. Posteriormente, se observa la bradicardización fisiológica del reposo. (Ver figura 28)

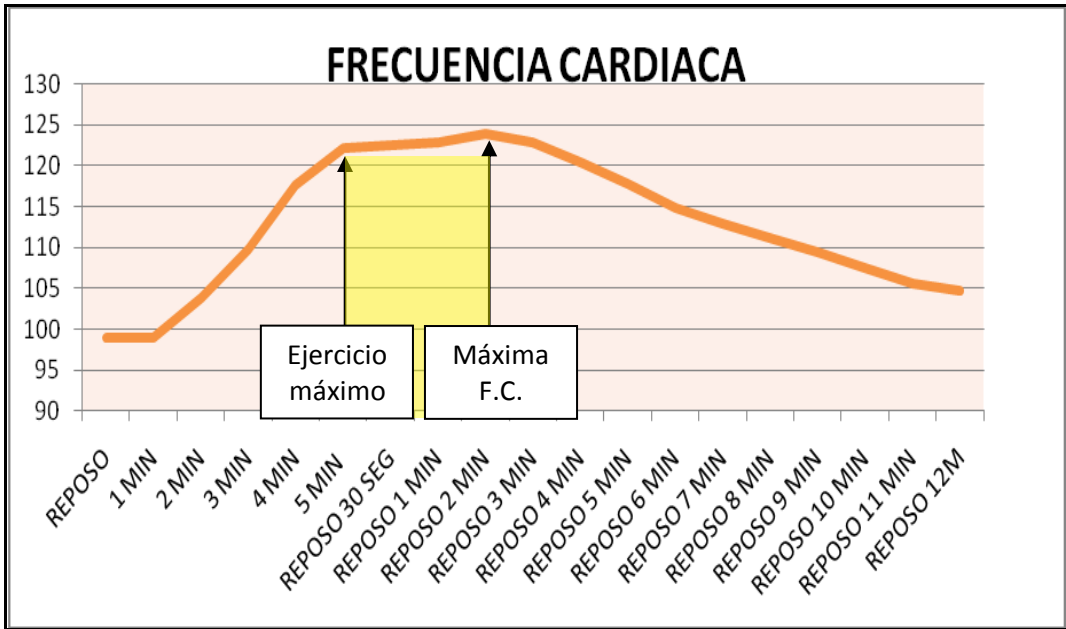


Figura 28. Representación gráfica de la evolución de la frecuencia cardíaca durante la prueba de esfuerzo, a los 2 meses del trasplante. Se representa la frecuencia cardíaca media y la duración media del ejercicio. Es llamativa la estabilización de la frecuencia cardíaca durante el primer minuto del ejercicio y el tiempo que transcurre desde que se detiene el ejercicio hasta que se alcanza la frecuencia cardíaca máxima. Estos dos aspectos son típicos de la respuesta cronotrópica al ejercicio en pacientes con denervación cardíaca.

Una vez definida la respuesta cronotrópica al ejercicio característica de la denervación cardíaca, planteamos el estudio de distintas variables para detectar la existencia de cambios en la

respuesta cronotrópica en relación con la aparición de reinervación cardiaca durante el seguimiento.

Así pues, la respuesta cronotrópica ante el ejercicio se dividió en capacidad de taquicardización y de bradicardización. Tal y como se desarrolló en estudios previos^{16,80,103-104}, los parámetros elegidos para caracterizar la capacidad de taquicardización fueron el incremento de frecuencia cardiaca (FC máxima – FC en reposo) y el índice cronotrópico ($[(FC_{max} - FC_{reposito}) / (220 - edad - FC_{reposito})] \times 100$). En cuanto al estudio de la bradicardización, se incluyó el parámetro bradicardización a los 5 minutos de reposo (FC al terminar el ejercicio – FC a los 5 minutos de reposo) y el tiempo tras terminar el ejercicio en el que se alcanzó la frecuencia cardiaca máxima de la prueba.

5.4.1. Estudio de la capacidad de taquicardización.

A lo largo de los 12 meses de seguimiento, los parámetros taquicardización mejoraron significativamente en el estudio global de toda la muestra, tal y como se puede observar en la figura 29. Sin embargo, la evolución de estos parámetros fue muy diferente entre los pacientes que presentaron cierto grado de reinervación simpática (ICM > 1.3) a los 12 meses del trasplante y aquellos que permanecieron denervados. En la figura 29 se observa como a los 2 meses del trasplante, los pacientes que no mostraron reinervación al año del trasplante presentaron un índice cronotrópico y capacidad de taquicardización ligeramente superiores. A los 6 meses del TC, estas pequeñas diferencias se vieron igualadas. En los últimos 6 meses de

seguimiento, aquellos pacientes con cierto grado de reinervación, presentaron un mayor progreso en la capacidad de taquicardización; medida tanto por índice cronotrópico como por incremento de frecuencia cardiaca. En cambio, los pacientes que permanecieron denervados aumentaron muy ligeramente su índice cronotrópico y disminuyeron el incremento de frecuencia cardiaca con el ejercicio. Este hecho queda también reflejado en la figura 30, en ella se representa el incremento de frecuencia cardiaca a los 2 y 12 meses de forma individual. Destaca como los pacientes reinervados (ICM > 1.3) presentan una mejor evolución de la capacidad de taquicardización que los pacientes no reinervados.

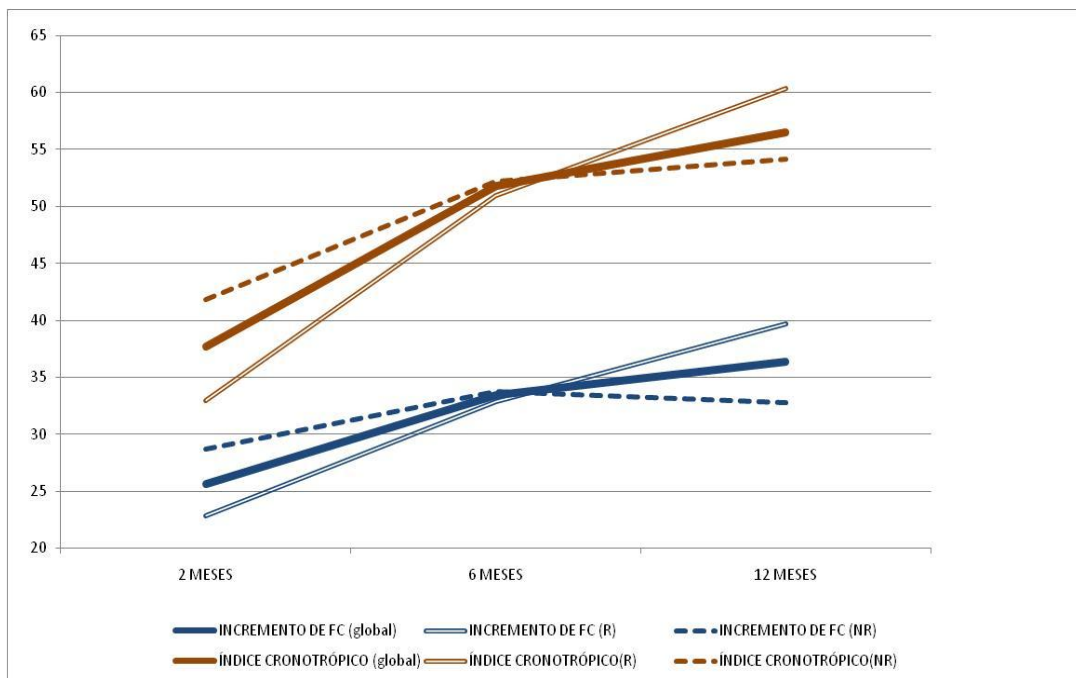


Figura 29. Evolución del índice cronotrópico (líneas marrones) y del incremento de frecuencia cardiaca al esfuerzo (líneas azules)

5.- RESULTADOS

durante los 12 primeros meses tras TC. Los datos globales de todos los pacientes se presentan en las líneas continuas. Los datos de pacientes reinervados se muestran en como líneas blancas con los bordes de color. En cuanto a los pacientes sin signos de reinervación gammagráfica, se representan como líneas discontinuas.

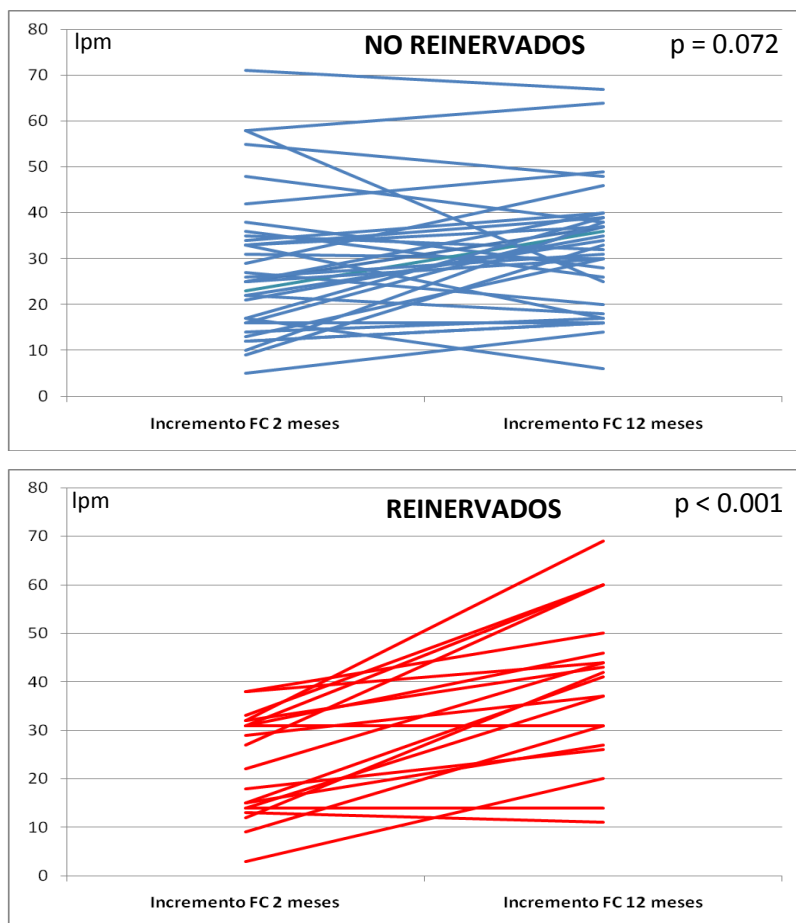


Figura 30. Representación gráfica del incremento de frecuencia cardiaca en la prueba de esfuerzo a los 2 y 12 meses del trasplante. La gráfica superior (azul), agrupa a todos los pacientes ausencia de

reinervación cardiaca al año del trasplante. La gráfica inferior (rojo), describe la evolución individual de este parámetro en los pacientes reinervados (ICM > 1.3 al año del trasplante). Puede observarse como los pacientes reinervados tiene una mejor progresión en cuanto a la capacidad de taquicardización, durante el primer año tras la cirugía. Estas diferencias visibles en la representación gráfica, resultaron estadísticamente significativas; tal y como se muestra en la tabla 7.

		2 meses	6 meses	12 meses	p 2-6 meses	p 6-12 meses	p 2-12 meses
Gobal	Incremento FC (lpm)	25.6±13.9	33.4±13.4	35.4±15.1	<0.001	0.391	<0.001
	Índice Cronotrópico (%)	37.7±19.0	51.8±19.3	56.5±21.4	<0.001	0.251	<0.001
Reinervados	Incremento FC (lpm)	22.9±10.5	32.9±14.3	39.6±15.7	0.001	0.044	<0.001
	Índice Cronotrópico (%)	32.96±13.1	51.0±21.4	60.4±17.9	<0.001	0.008	<0.001
No Reinervados	Incremento FC (lpm)	28.7±15.3	33.7±13.2	32.8±14.4	0.047	0.469	0.072
	Índice Cronotrópico (%)	41.8±21.3	52.2±18.4	54.1±23.3	0.001	0.807	0.004

Tabla 7. Datos sobre la capacidad taquicardizante de los pacientes incluidos. Se muestran tanto en el grupo global como en los

subgrupos de reinervados y no reinervados. Las tres últimas columnas muestran la significación estadística entre las comparaciones realizadas en los 3 diferentes puntos de evaluación.

El análisis estadístico del proyecto incluyó el estudio de correlaciones entre los parámetros de taquicardización (incremento de FC e índice cronotrópico) y el grado de reinervación cardiaca estimado por gammagrafía (índice corazón-mediastino). Dicho análisis fue realizado y no se observó relación entre el grado de inervación simpática miocárdica (ICM) y la mejoría en la capacidad cronotrópica de los pacientes. Apuntando así la posibilidad de un desarrollo independiente de la reinervación miocárdica y del nodo sinusal tras el trasplante cardiaco.

La capacidad de taquicardización se recategorizó también como variable dicotómica, tal y como se detalla en el apartado 4.4. Así pues, se consideró taquicardización correcta si la frecuencia cardiaca aumentaba en todos y cada uno de los minutos de ejercicio. De lo contrario se categorizó como taquicardización incorrecta. Teniendo en cuenta esta simple clasificación, se observó un mejoría en la capacidad de taquicardización a lo largo de los 12 meses de seguimiento tanto de forma global como separando la muestra entre reinervados y no reinervados. De esta variable, cabe destacar que un año después del trasplante, un 94.3% de los pacientes tiene una respuesta taquicardizante ante el ejercicio con características fisiológicas. Mientras que a los 2 meses de la cirugía, únicamente cumplían este criterio un 44.1% de los pacientes. Estos resultados, tanto en el total de

la muestra, como dividiéndola entre reinervados y no reinervados al año del TC se representan en la figura 31.

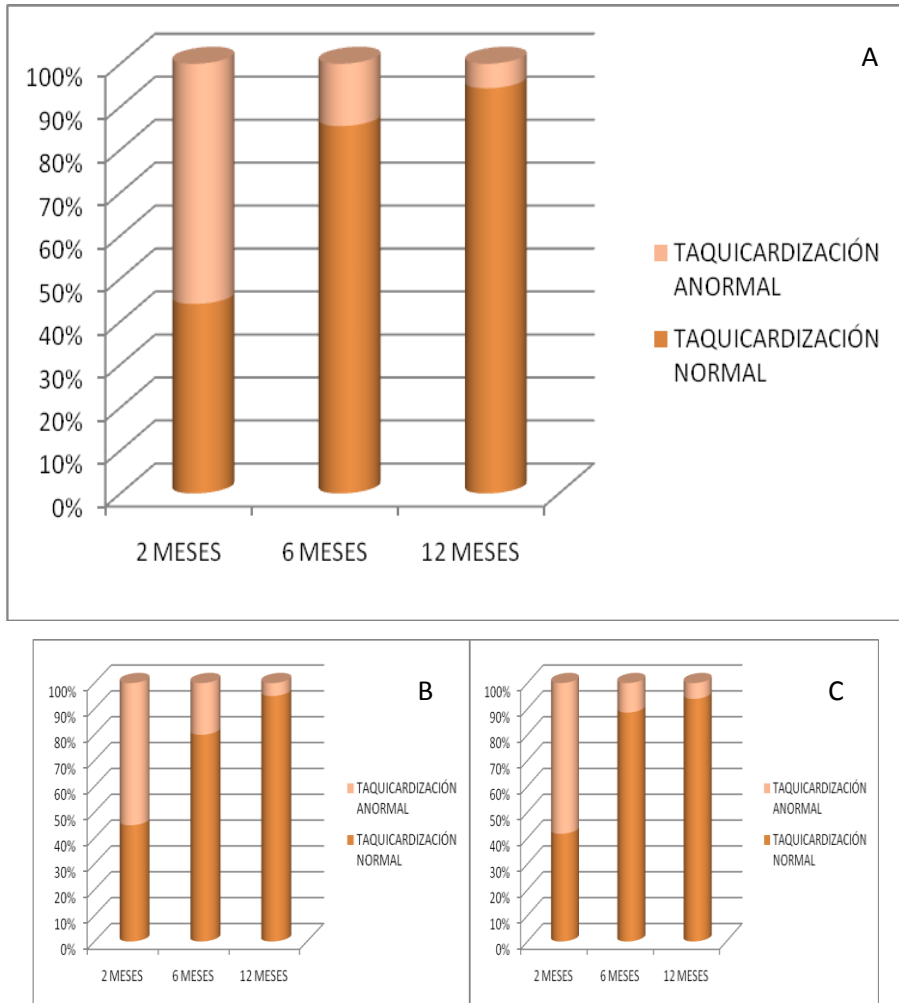


Figura 31. Distribución de la capacidad de taquicardización durante las pruebas de esfuerzo realizadas en los primeros 12 meses tras trasplante. La gráfica A representa los datos globales de todos los

pacientes incluidos. Las gráficas B y C hacen referencia a los pacientes reinervados y no reinervados respectivamente.

5.4.2. Capacidad de bradicardización.

La respuesta bradicardizante fisiológica se caracteriza por un descenso paulatino de la frecuencia cardiaca que comienza justo al terminar el ejercicio. Como ha quedado señalado en apartados previos (figura 28), la bradicardización tras concluir un esfuerzo físico sigue un patrón muy diferente tras el trasplante cardiaco debido al estado de denervación cardiaca.

En el presente proyecto, se estudió este fenómeno mediante dos variables diferentes pero relacionadas. Por un lado, se definió la bradicardización a los 5 minutos de reposo (FC al terminar el ejercicio – FC a los 5 minutos de reposo) y por otro el tiempo tras terminar el ejercicio en el que se alcanzó la frecuencia cardiaca máxima de la prueba.

La evolución de estos dos parámetros durante los 12 meses de seguimiento se representa en la figura 32. De forma progresiva, la bradicardización a los 5 minutos de reposo aumenta (-1 ± 6.85 lpm a los 2 meses, 14.87 ± 11.78 lpm a los 6 meses y 29.59 ± 14.61 lpm a los 12 meses. $p < 0.001$) y al mismo tiempo la frecuencia cardiaca máxima de la prueba se consigue cada vez más cerca del final del esfuerzo (139.62 ± 59.67 s a los 2 meses, 65.45 ± 48.68 s a los 6 meses y 28.87 ± 33.78 s a los 12 meses. $p < 0.001$)

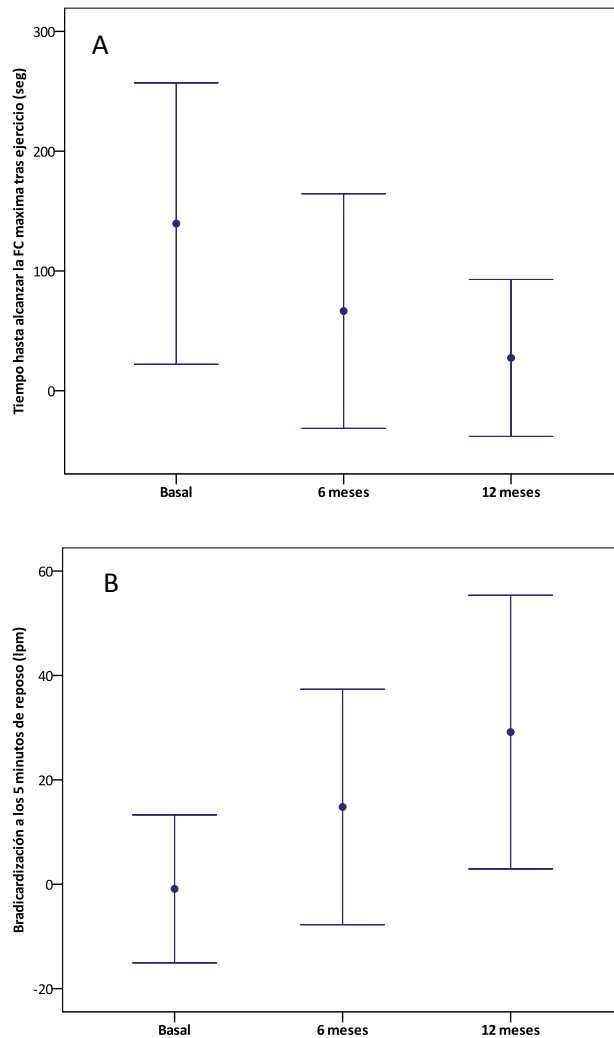


Figura 32. Tras detener el ejercicio, los pacientes trasplantados presentan un periodo de tiempo en el que continúa un aumento de frecuencia cardiaca. En la gráfica superior (A), se representa este tiempo en conseguir la frecuencia cardiaca máxima una vez detenida el ejercicio a los 2, 6 y 12 meses. Por su parte, la gráfica B representa la bradicardización de los pacientes en los 5 primeros minutos de reposo, en los tres mismos puntos temporales. Se aprecia como la capacidad

5.- RESULTADOS

de bradicardización mejora con el tiempo, acortando el tiempo desde el final del ejercicio hasta alcanzar la frecuencia cardíaca máxima y aumentando la capacidad de bradicardización en los 5 primeros minutos de reposo.

El estudio de estos parámetros dependiendo del grado de inervación cardíaca a los 12 meses del TC estimada por gammagrafía cardíaca ($IMC < 0 > 1.3$), no mostró diferencias en la evolución entre el grupo de reinervados y no reinervados. (Gráfica 33)

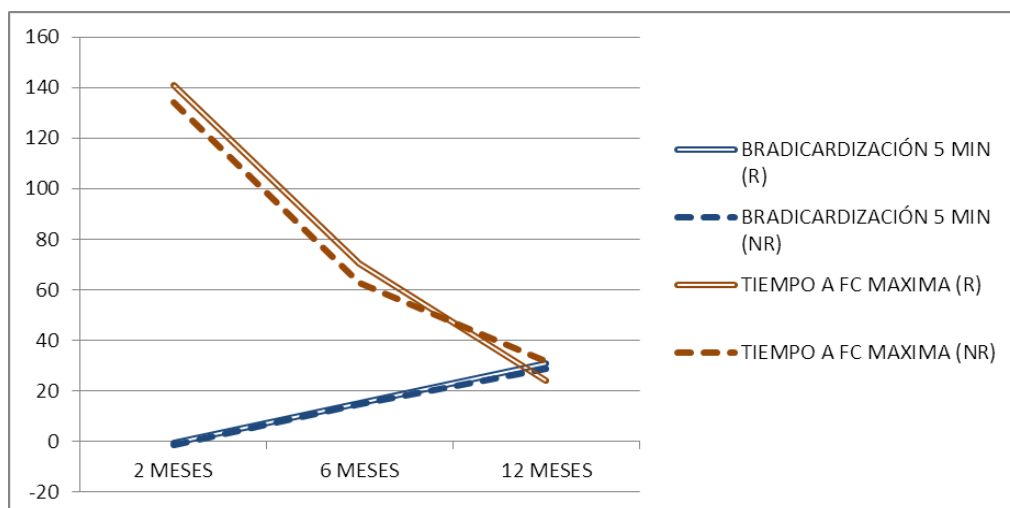


Figura 33. Representación de la capacidad de bradicardización a los 5 minutos de reposo (azul) y del tiempo desde el fin del ejercicio hasta alcanzar la frecuencia cardíaca máxima (marrón) en pacientes reinervados (R, líneas continuas) y no reinervados (NR, líneas discontinuas). Se aprecia el mismo comportamiento independientemente del grado de inervación miocárdica.

De forma similar al planteamiento realizado con la capacidad de taquicardización, se planteó categorizar la respuesta bradicardizante tras el ejercicio en tres grupos diferentes, tal y como se detalla en el apartado 4.4.. Por un lado el grupo de bradicardización fisiológica (alcanzaron la FC máxima en el momento de máximo esfuerzo y mantuvieron un descenso de la FC durante todo el reposo); por otro lado el grupo de bradicardización intermedia (aquellos que alcanzaron la FC máxima en los primeros 60 segundos tras detener el ejercicio y mantuvieron un descenso de la FC durante el resto del reposo) y por último, el grupo de bradicardización anómala (alcanzaron la FC máxima más allá del primer minuto de reposo o no presentaron un descenso mantenido de la FC durante el reposo).

Siguiendo dicho criterio, únicamente 1 paciente (1.69%) cumplió criterio de bradicardización normal en las pruebas de esfuerzo realizadas a los 2 meses del trasplante, el resto (98.31%) presentó un patrón de bradicardización anómalo. A los 6 meses del TC, 5 pacientes (8.45%) presentaron una bradicardización fisiológica y 12 (22.34%) alcanzaron una bradicardización definida como intermedia. Al año del trasplante, menos de la mitad de los pacientes (23 pacientes, 38.98%) mantenían una bradicardización anómala, mientras que el resto cumplieron los criterios de bradicardización fisiológica (33.89%) o intermedia (27.12%). Esta evolución de la capacidad de bradicardización alcanzó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). (Figura 34)

5.- RESULTADOS

El análisis de estos mismos datos diferenciando entre el grupo de paciente reinervados y no reinervados a los 12 meses, mostró una evolución muy similar en ambos subgrupos (figura 35) sin alcanzar diferencia significativa entre ellos. ($p = 0.268$)

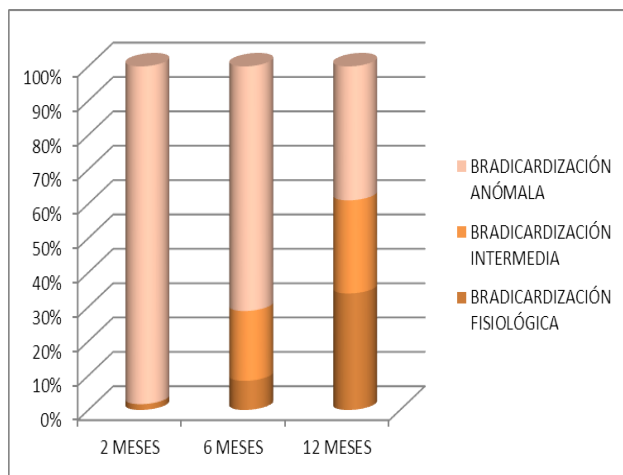


Figura 34. Evolución de la capacidad de bradicardización en el global de pacientes incluidos, durante las tres valoraciones temporales realizadas.

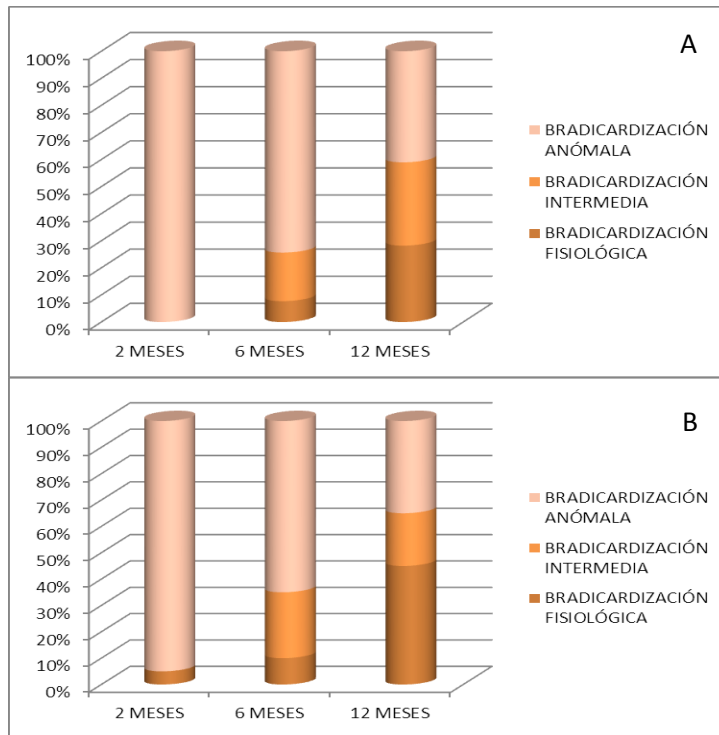


Figura 35. Análisis de la capacidad de bradicardización tras prueba de esfuerzo en el grupo de paciente reinervados (A) y no reinervados (B).

En resumen, el estudio de la respuesta cronotrópica en los primeros 12 meses del TC muestra un patrón característico de denervación durante los primeros meses después de la intervención. Posteriormente, tanto la capacidad taquicardizante como la bradicardizante mejoraron significativamente a los 12 meses del trasplante. Analizando estos datos según el grado de reinervación simpática objetivada en la gammagrafía cardiaca al año del trasplante, se evidencia que la mejoría en la capacidad taquicardizante es mucho

mayor en los pacientes que alcanzaron el criterio de reinervación al año del TC (ICM > 1.3), mientras que los cambios en la bradicardización fueron independientes del grado de reinervación simpática objetivados en la gammagrafía.

5.5.- Efecto de la toma de beta-bloqueante en la capacidad de ejercicio y relación con el estado de reinervación cardiaca.

5.5.1.- Efecto general de la toma de beta-bloqueante sobre la capacidad de ejercicio.

Ante la controversia^{87,89-92} sobre la posible limitación de la capacidad de ejercicio secundaria a la toma de beta-bloqueante, se realizó un estudio preliminar con los primeros pacientes incluidos en el que se confirmó la buena tolerancia de la toma única de atenolol por vía oral¹⁰⁵ en los primeros meses tras el trasplante.

La comparación entre la capacidad de esfuerzo antes y tras toma de atenolol mostró diferencias dependiendo del tiempo desde el TC. Así, a los 2 meses de la cirugía no hubo diferencias significativas en el tiempo de esfuerzo (3.29 ± 1.94 min Vs 3.35 ± 2.04 ; $p = 0.527$), ni los METs alcanzados (5.16 ± 1.79 Vs 5.22 ± 1.85 ; $p = 0.533$). En cambio se registró una disminución del doble producto máximo tras toma de atenolol (18436.42 ± 3827.64 lpm x mmHg Vs 12696.62 ± 2592.35 64 lpm x mmHg; $p < 0.001$). Este patrón de buena tolerancia se vio modificado en las pruebas de esfuerzo a los 6 y 12 meses del trasplante, tal y como se representa en la figura 35. En estos puntos, la administración de atenolol supuso una disminución estadísticamente significativa en la capacidad de esfuerzo, tanto estimada en METs, tiempo de ejercicio como en doble producto máximo alcanzado. A los 6 meses: tiempo de esfuerzo: 4.98 ± 2.34 min Vs 4.43 ± 2.28 ; $p < 0.001$, METs alcanzados 6.74 ± 2.14 Vs 6.23 ± 2.07 ; $p < 0.001$ y doble producto máximo 20890.96 ± 4839.25 lpm x mmHg Vs 13859.25 ± 3402.17 lpm x

5.- RESULTADOS

mmHg; $p < 0.001$. A los 12 meses: tiempo de esfuerzo: 5.79 ± 2.24 min Vs 4.96 ± 2.2 ; $p < 0.001$, METs alcanzados 7.51 ± 2.12 Vs 6.73 ± 2.02 ; $p < 0.001$ y doble producto máximo 21303.33 ± 4625.1 lpm x mmHg Vs 14894.1 ± 3962.15 lpm x mmHg; $p < 0.001$]

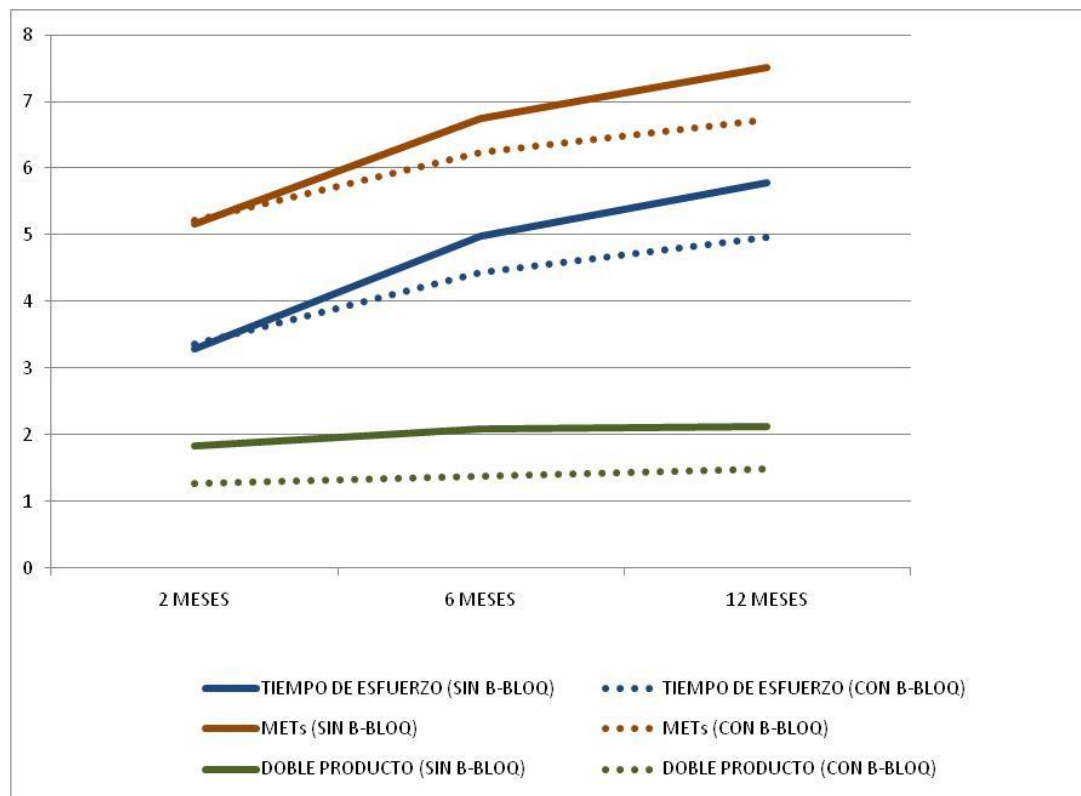


Figura 35. Efecto de la toma de atenolol a los 2, 6 y 12 meses del trasplante cardiaco. Las líneas continuas muestran los datos de capacidad de esfuerzo sin beta-bloqueante, mientras que las líneas punteadas se refieren a los resultados tras la toma de atenolol.

En resumen, la toma de atenolol supone una disminución del doble producto máximo alcanzado muy similar en los puntos de evaluación. Resultado esperable teniendo en cuenta el efecto bradicardizante e hipotensor del fármaco. En cuanto a la capacidad de ejercicio, a excepción de la evaluación inicial a los 2 meses del TC (con una capacidad de ejercicio todavía muy limitada), la toma de atenolol supone un detrimento estadísticamente significativo en la capacidad de ejercicio de los pacientes. En concreto un descenso de 7.6% de y 10.4% en los METs realizados a los 6 y 12 meses del trasplante. Este descenso estadísticamente significativo no se concretó en ningún problema físico para completar las pruebas de esfuerzo.

5.5.2.- Relación entre la toma de beta-bloqueante y el fenómeno de reinervación cardiaca.

Según el trabajo de Bengel et al⁸⁸, los pacientes trasplantados que desarrollan reinervación cardiaca, presentan cierto grado de ventaja en cuanto a capacidad de ejercicio, comparándolos con otros trasplantados no reinervados. Bengel et al⁸⁸ propusieron que la toma de beta-bloqueante supondría la pérdida de dicha ventaja en cuanto a capacidad de ejercicio en los pacientes reinervados sin afectar a los pacientes sin reinervación tras el TC.

Los resultados, detallados en el apartado 5.3, del presente trabajo confirmaron mayor capacidad de ejercicio 12 meses después del trasplante (figura 26) en los pacientes reinervados que en aquellos con un ICM < 1.3 (ausencia de reinervación). Analizando la capacidad

de ejercicio en los mismos puntos temporales (2, 6 y 12 meses tras TC) pero tras toma de atenolol, se observó que la ventaja de los paciente reinervados en cuanto a tiempo de ejercicio había desaparecido. Coincidiendo con la hipótesis de trabajo de Bengel et al⁸⁸ sobre la relación entre la reinervación cardíaca y la toma de beta-bloqueantes.

La figura 36, muestra como sin la acción del beta bloqueante, los pacientes reinervados presentaron una mayor capacidad de ejercicio que alcanzó la significación estadística en la variable tiempo de ejercicio ($p = 0.041$); quedando en el límite de la significación en los METs alcanzados ($p = 0.081$). Tras la toma de atenolol, los pacientes reinervados siguieron manteniendo mayor capacidad de ejercicio, pero se perdió la significación estadística en la diferencia del tiempo de esfuerzo ($p = 0.113$), además de disminuir la diferencia en los METs alcanzados ($p = 0.100$)

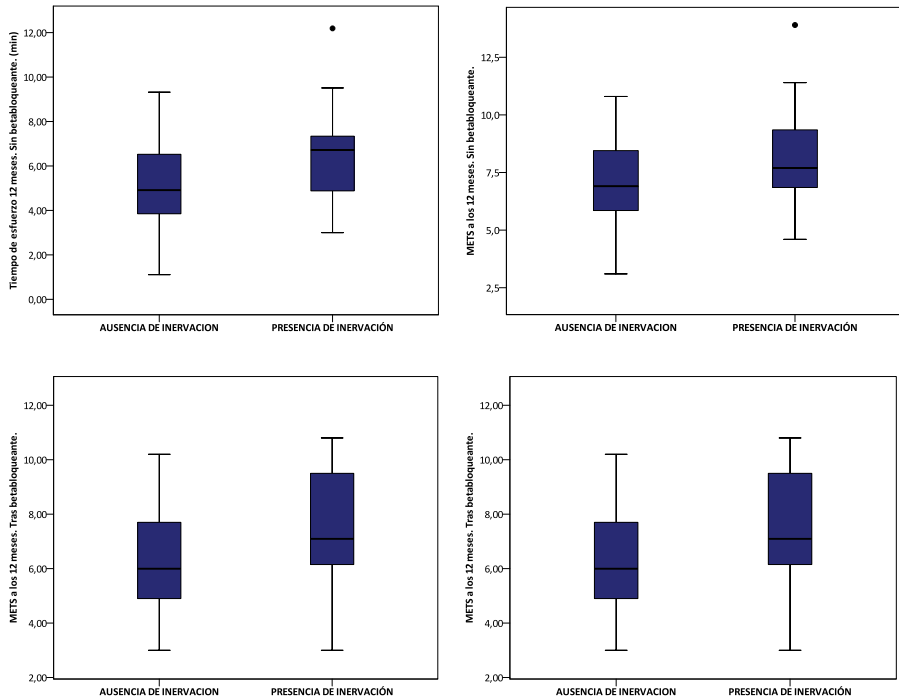


Figura 36. Tiempo de esfuerzo y METs alcanzados 12 meses después del trasplante cardiaco. Las figuras de la parte superior muestran los resultados sin beta-bloqueante; existiendo diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de esfuerzo. Dicha diferencia desaparece en las pruebas realizadas tras toma de atenolol.

A pesar del corto tiempo de evolución (12 meses), para el desarrollo de reinervación cardiaca, los resultados parecen indicar que los beta-bloqueantes inducen por un lado una disminución de la capacidad de ejercicio tras el TC y por otro, reducen la ventaja de capacidad de esfuerzo en aquellos pacientes que han comenzado a presentar signos de reinervación cardiaca en la gammagrafía.

5.6- Variabilidad y turbulencia de la frecuencia cardiaca durante los 12 primeros meses tras trasplante cardiaco.

5.6.1. Evolución de la frecuencia cardiaca.

En relación directa a la denervación cardiaca, los pacientes del estudio presentaron una importante tendencia a taquicardización durante los 12 meses de seguimiento. Así pues, la frecuencia media se mantuvo próxima a los 90 lpm, sin cambios significativos ($p = 0.225$) en relación con el tiempo desde el trasplante. De forma similar, tampoco se observó evolución en la frecuencia cardiaca mínima a lo largo de los 3 cuatrimestres del estudio ($p = 0.323$). En cambio, la frecuencia cardiaca máxima mostró una tendencia al alza, estadísticamente significativa ($p = 0.014$). Este dato, recogido de los registros holter, es acorde a los resultados obtenidos en las pruebas de esfuerzo. En el apartado 5.4.1. se detalla la mejora en la capacidad de taquicardización durante el primer año del trasplante.

La evolución de la frecuencia cardiaca en cada cuatrimestre se representa en la figura 37. El resultado estadístico de dicha representación coincide con la correlación entre las variables frecuencia cardiaca mínima, media y máxima con respecto a los días transcurridos desde el trasplante hasta el realización del holter. De tal forma que esta correlación no alcanza significación estadísticamente significativa para la frecuencia cardiaca mínima ni media ($p = 0.828$ y $p = 0.451$, respectivamente). En cambio, muestra una correlación positiva consistente en un aumento de la frecuencia cardiaca máxima

en relación al tiempo transcurrido desde el trasplante ($r = 0.164$, $p = 0.003$).

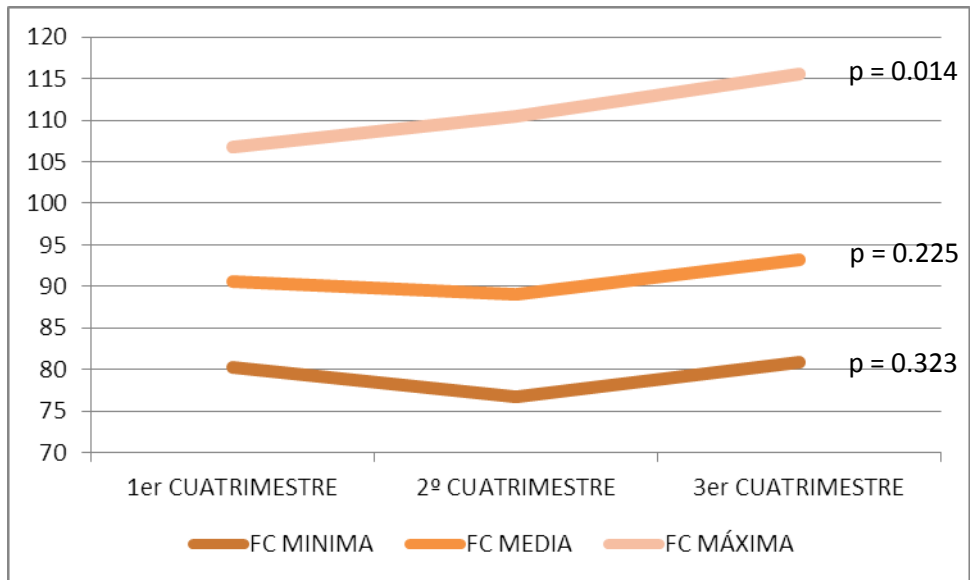


Figura 37- Evolución de la frecuencia cardiaca mínima, media y máxima durante los tres primeros cuatrimestres tras trasplante cardiaco.

5.6.2. Evolución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

El estudio incluyó ocho variables distintas para catalogar el grado global de reinervación cardiaca (SD, RMSSD, ASDNN 5 min, SADNN 5 min, PNN 50, PNN 30, TP y LF/HF). El análisis de correlaciones con respecto al tiempo transcurrido desde el TC mostró relación ligeramente positiva, estadísticamente significativa en SD, SDANN 5 min, ASDNN 5 min y TP. Los datos de todas las correlaciones se muestran en la tabla 8; quedando representadas las que alcanzan significación estadística en la figura 38)

5.- RESULTADOS

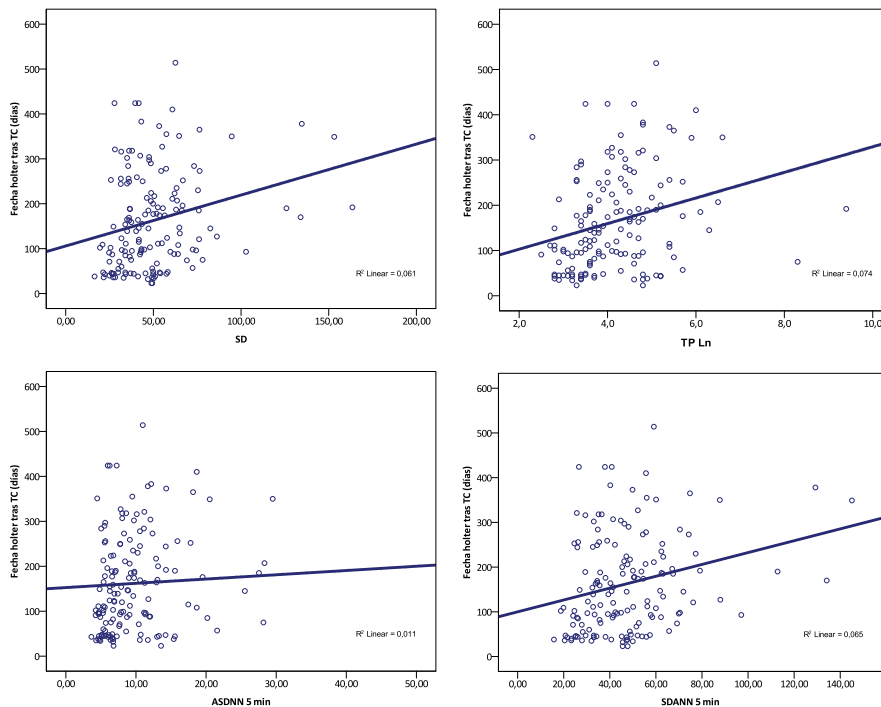


Figura 38. Correlaciones entre parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca y tiempo transcurrido desde el trasplante. En la gráfica A se representa la desviación típica (SD), en la B el poder total (TP). La gráfica C hace referencia a ASDNN 5 min y la D a SADNN 5 min.

	Correlación de Pearson	p
SD	0.246	0.002
RMSSD	0.012	0.883
ASDNN 5min	0.186	0.001
SADNN 5 min	0.255	0.002
PNN 50	0.021	0.797
PNN 30	-0.001	0.990
TP Ln	0.271	0.001
LF/HF	-0.005	0.995

Tabla 8. Parámetros de variabilidad de la frecuencia cardiaca referentes al tono de inervación cardiaca global introducidos en el protocolo. Se adjunto la correlación con el tiempo desde el trasplante y la significación estadística en cada caso.

La existencia de reinervación simpática se valoró en el registro holter mediante las variaciones de baja frecuencia (LF Ln). Este parámetro mostró una correlación positiva con el tiempo transcurrido desde el trasplante (correlación de Pearson = 0.256, $p = 0.002$), tal y como muestra la figura 39.

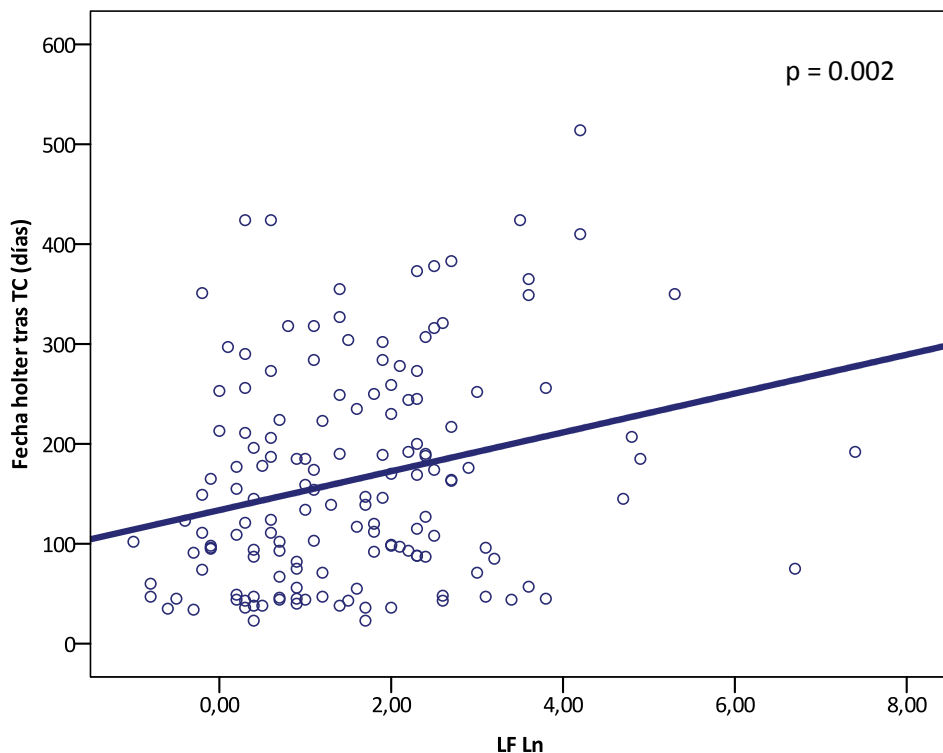


Figura 39. Relación entre variaciones de baja frecuencia (signos de inervación simpática) y tiempo transcurrido desde el trasplante.

La existencia de reinervación parasimpática puede estimarse mediante el estudio de las variaciones de alta frecuencia (HF Ln). A diferencia de lo descrito para la reinervación simpática, no se evidenció correlación entre las variaciones de alta frecuencia y el tiempo transcurrido desde el TC (Figura 40, correlación de Pearson = -0.067, $p = 0.414$). Así pues, no existen datos en los registros de holter 24 horas a favor de la existencia de reinervación parasimpática.

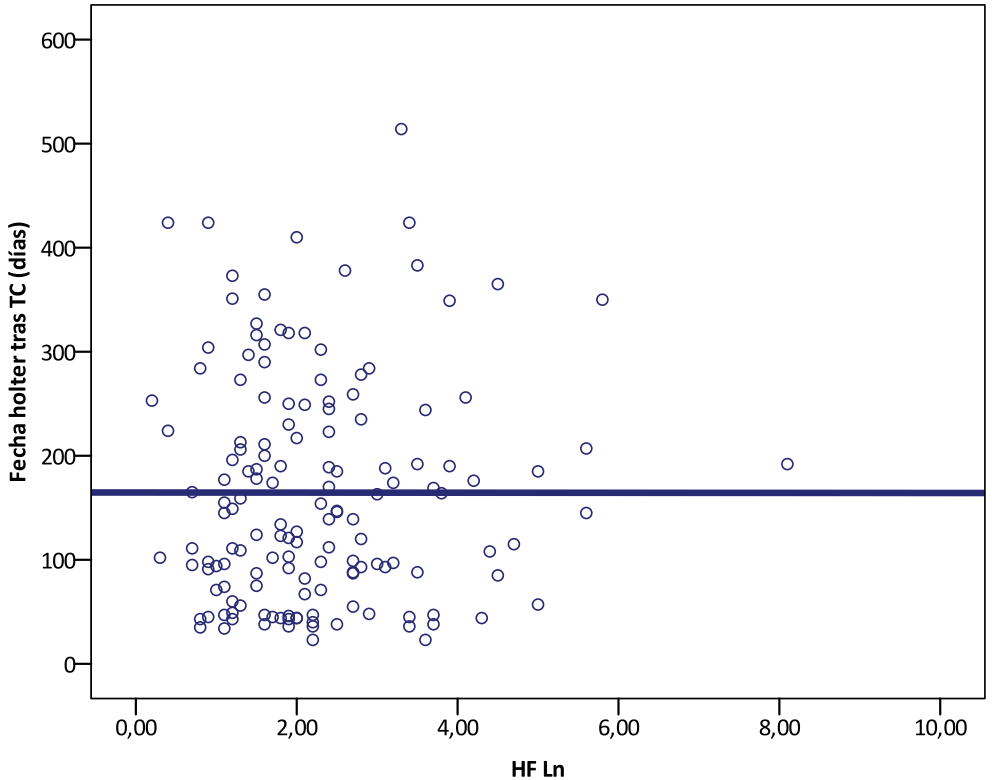


Figura 40. Relación entre variaciones de alta frecuencia (representa inervación parasimpática) y tiempo transcurrido desde el trasplante.

5.6.3. Relación entre la variabilidad de la frecuencia cardiaca y el grado de reinervación simpática mediante ^{123}I - MIBG.

Dentro del proceso de reinervación cardiaca puede diferenciarse entre la reinervación miocárdica y la reinervación del nodo sinusal⁶³. Como se detalló en la introducción, la reinervación miocárdica puede abordarse mediante el estudio gammagráfico cardiaco con ^{123}I - MIBG. En cuanto a la reinervación del nodo sinusal,

puede ser estudiada mediante parámetros de variabilidad de la frecuencia cardiaca. En este punto, planteamos la relación entre reinervación miocárdica y del nodo sinusal. En otras palabras, cuestionamos si ambos tipos de reinervación ocurren de forma paralela, o bien, lo hacen en pacientes diferentes.

Dado que las determinaciones gammagráficas se realizaron a los 12 meses del TC, se escogieron para este análisis únicamente los registros holter realizados después del noveno mes de trasplante (n = 36). No se encontró ninguna correlación entre el ICM a los 12 meses y los parámetros de variabilidad de frecuencia cardiaca. La figura 41 muestra la ausencia relación entre los datos de reinervación simpática del nodo sinusal (HF Ln) y los datos de reinervación miocárdica (ICM) un año después del trasplante.

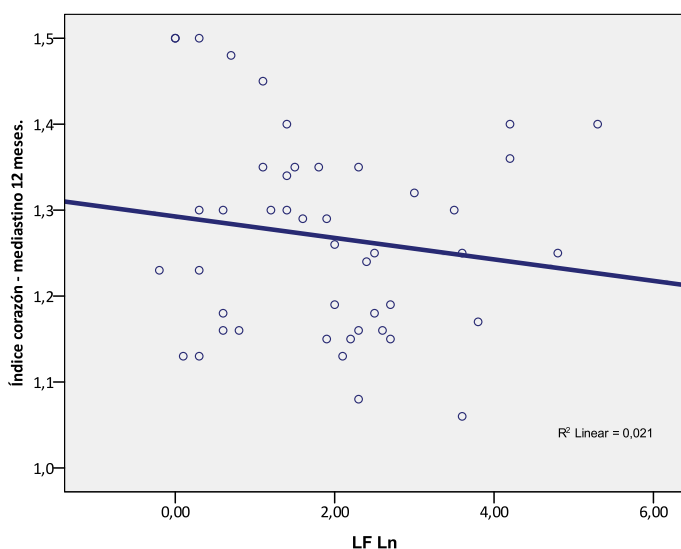


Figura 41. Relación entre los datos gammagráficos de reinervación miocárdica (índice corazón-mediastino) y los datos de

variabilidad de la frecuencia cardiaca (variaciones de baja frecuencia, LF). Se han elegido todos los registros holter realizados después del noveno mes de trasplante.

5.6.4. Evolución de la turbulencia de la frecuencia cardiaca.

El cálculo de la turbulencia de la frecuencia cardiaca en los pacientes incluidos en el estudio, mostró una limitación muy importante debido al escaso número de extrasistolia ventricular registrada. 48 de los 153 registros holter de 24h (31.37%), presentaron 4 o menos extrasístoles ventriculares durante todo el registro. A pesar de esta limitación, se realizó el análisis estadístico en busca de datos de reinervación.

Los valores de TO y TS no se modificaron significativamente con respecto al tiempo transcurrido desde el trasplante, tal y como se muestra en figura 42.

El estudio de correlaciones no mostró relación entre los parámetros de turbulencia (TO: correlación de Pearson = 0.153, $p = 0.063$; TS: correlación de Pearson = -0.069, $p = 0.405$) y el índice corazón-mediastino.

5.- RESULTADOS

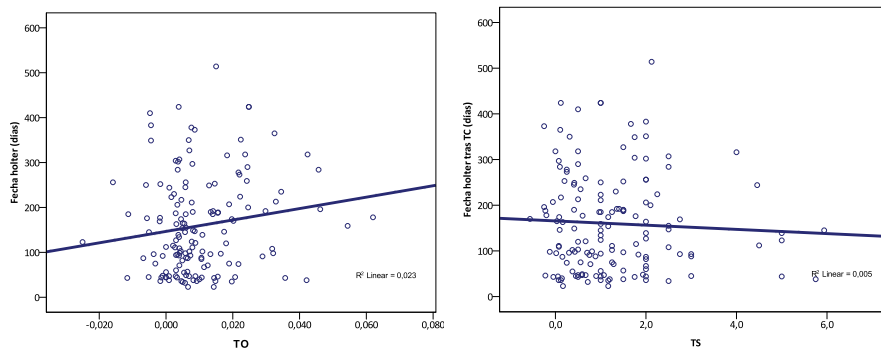


Figura 42. Relación de los dos parámetros de turbulencia de la frecuencia cardiaca (TO en la gráfica A y TS en la gráfica B) y el tiempo transcurrido desde el trasplante.

5.7.- Calidad de vida durante el primer año tras trasplante cardiaco y relación con el grado de reinervación adrenérgica.

El cuestionario de calidad de vida (Euro Quality of Life-5D) que cumplimentaron los pacientes a los 2, 6 y 12 meses del trasplante, incluyó dos índices de valoración. El primero, correspondía con la respuesta cerrada a 5 cuestiones concretas sobre movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor y estado de ánimo (con una puntuación global entre 0 y 10). Además, se valoró la calidad de vida según la respuesta entre 0 y 100 en una escala analógico-visual. La evolución de estos dos parámetros en los meses posteriores al trasplante fue diferente. Mientras que la respuesta a las preguntas cerradas mostró una mejoría de la calidad de vida constante y progresiva (7.93 ± 1.37 a los 2 meses; 8.69 ± 1.27 a los 6 meses y 9.13 ± 0.88 a los 12 meses); la escala analógica-visual mostró mejoría en los 6 primeros meses tras el TC, quedando después en una meseta estable. Estos resultados se muestran en la figura 43.

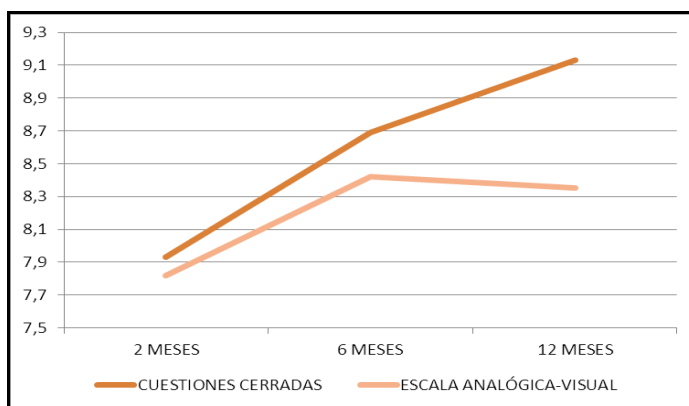


Figura 43. Evolución temporal de las dos puntuaciones obtenidas en el test de calidad de vida Euro Quality of Life-5D. Mientras las respuestas

5.- RESULTADOS

a las preguntas cerradas mantienen una mejoría constante, la puntuación obtenida en la escala analógica-visual sufre un estancamiento en el segundo semestre del seguimiento.

Los resultados de este cuestionario de calidad de vida se estudiaron también según el desarrollo o no de reinervación cardiaca (ICM < o > 1.3). Tanto los pacientes reinervados al año del trasplante como los no reinervados, mostraron resultados muy similares en lo referente a su calidad de vida. Con una evolución durante el seguimiento paralela a la mostrada en la figura 43. Los resultados comparativos, dependiendo del grado de inervación a los 12 meses quedan reflejados en la tabla 8

	2 meses		6 meses		12 meses	
	INERVADOS	NO INERVADOS	INERVADOS	NO INERVADOS	INERVADOS	NO INERVADOS
CUESTIONES CERRADAS	8.16 ± 1.48	7.84 ± 1.66	8.95 ± 1.14	8.54 ± 1.33	9.05 ± 0.94	9.18 ± 0.85
p	0.485		0.258		0.601	
ESCALA ANALÓGICA -VISUAL	8.26 ± 1.87	7.58 ± 1.37	8.58 ± 1.01	8.34 ± 1.15	8.37 ± 0.89	8.3 ± 1.29
p	0.052		0.428		0.803	

Tabla 8. Datos numéricos obtenidos en las dos escalas de calidad de vida incluidas en el estudio.

En resumen, existe mejoría en la calidad de vida percibida por los paciente durante el primer año del trasplante. Esta mejoría no se relaciona con el grado de inervación simpática que presentan los pacientes a los doce meses de la intervención.

5.8.- Factores clínicos relacionados con la reinervación cardiaca en el primer año del trasplante.

Manteniendo el criterio de reinervación cardiaca en un índice corazón-mediastino > 1.3 a los 12 meses del TC, se realizó un estudio comparativo de las características basales del donante, del receptor y derivadas de la técnica quirúrgica; entre los pacientes reinervados y aquellos que no alcanzaron esa calificación al año del trasplante.

Únicamente se dejaron de analizar aquellas variables que eran constantes para todos los pacientes. De tal forma que no se analizó la utilización de tratamiento de inducción, corticoides ni micofenolato mofetilo ya que estos tratamientos se utilizaron por igual en todos los pacientes del estudio.

En la tabla 9, se detallan las características generales de los receptores dependiendo del grado de inervación al año del trasplante. Únicamente la existencia de hipercolesterolemia, mostró una distribución en relación con la existencia de reinervación cardiaca. De forma estadísticamente significativa ($p = 0.026$), el 56.41% de los pacientes no reinervados presentaban hipercolesterolemia, mientras que entre los pacientes con signos de reinervación este porcentaje fue del 30%. Ningún otro parámetro del donante mostró relación con la aparición de reinervación al año del trasplante.

Características de receptor			
	REINERVACIÓN AUSENTE n = 39	REINERVACIÓN PRESENTE n = 20	p
Sexo receptor (♂)	26	16	0.520
Etiología insuficiencia cardiaca			
Isquémica	18	8	0.439
Idiopática	13	8	
Valvular	2	1	
Hipertrófica	1	3	
Miocarditis	1	0	
Post-quimioterapia	1	0	
Otros	2	1	
DM antes del TC	3	3	
HTA antes del TC	15	4	0.138
NYHA = IV	10	8	0.596
Tratamiento inotrópico preTC	9	8	0.242
Tabaquismo preTC	10	6	0.756
Hipericemia	2	1	0.930
Hipercolesterolemia	22	6	0.026
Enfermedad vascular periférica	3	1	0.643
Cirugía cardiovascular previa	5	2	0.673
DAI	15	9	0.750

Tabla 9. Variables discretas del receptor incluidas en el análisis de factores que pudieran contribuir en el fenómeno de reinervación cardiaca.

En cuanto a las características de los donantes, quedan reflejadas en el tabla 10 y la figura 44. Únicamente la edad del donante alcanzó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de reinervados y no reinervados. La edad media de los donantes en el grupo que presentó reinervación simpática en la gammagrafía fue 36.9 ± 11.6 años; mientras que en el grupo sin reinervación la media de edad fue 44.1 ± 10.8 años ($p=0.021$). Estos datos parecen indicar que la reinervación cardiaca tras TC viene marcada en parte por las características del corazón implantado. De tal modo que a menor edad, la probabilidad de reinervación cardiaca aumenta.

Características del donante			
	REINERVACIÓN AUSENTE n = 39	REINERVACIÓN PRESENTE n = 20	P
Sexo donante (♂)	23	13	0.934
Causa éxitus donante			
ACV isquémico	4	2	0.776
ACV hemorrágico	21	13	
Accidente tráfico	3	4	
Traumatismo craneoencefálico	7	3	
Otros	1	1	
Parada cardíaca	5	3	0.977

Tabla 10. Variables discretas del donante recogidas en el estudio que pudieran tener relación con la aparición de reinervación tras el trasplante.

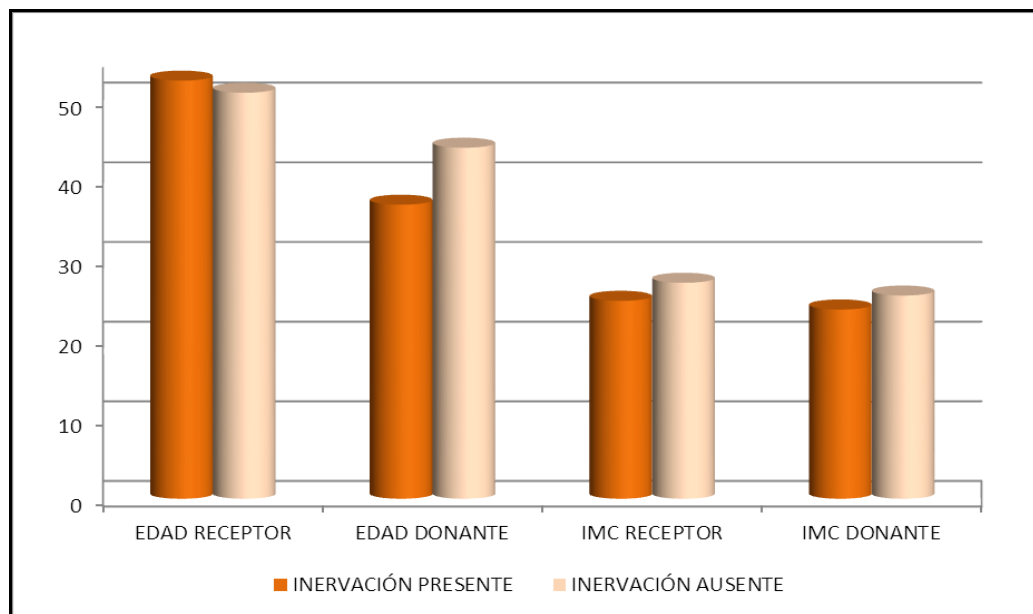


Figura 44. Distribución de la edad y el índice de masa corporal de donantes y receptores, según el grado de reinervación a los 12 meses del trasplante. De estas variables, únicamente la edad del donante alcanzó significación estadística en el análisis univariado ($p=0.021$). El IMC de donante y receptor no alcanzaron dicha significación pero fueron introducidos en el modelo multivariado por mostrar un valor $p<0.1$.

En lo referente a las características de la intervención, la prolongación del acto quirúrgico, reflejado en un mayor tiempo de circulación extracorpórea se relacionó con una menor tasa de reinervación simpática al año del trasplante. Así pues, el grupo con inervación cardíaca presente en la gammagrafía tuvo un tiempo de circulación extracorpórea (122.4 ± 21.6 min) menor que el grupo de

pacientes no reinervados (148.1 ± 49.7 min), alcanzando significación estadística ($p = 0.013$). El resto de variables analizadas se detallan en la figura 45 y tabla 11. Ninguna de ellas mostró una distribución diferente en función del grado de reinervación cardiaca.

Características del trasplante			
	REINERVACIÓN AUSENTE n = 39	REINERVACIÓN PRESENTE n = 20	p
Técnica bicava	26	17	0.575
Concordancia sexo donante- receptor	27	13	0.761
TC urgente	11	7	0.733
Fallo agudo del injerto	8	2	0.234
Tratamiento con ciclosporina	21	12	0.903
Tratamiento con tacrólimus	18	8	0.875

Tabla 11. Características discretas de la técnica quirúrgica y de post-operatorio que fueron incluidas en el estudio de factores relacionados con la aparición de reinervación cardiaca. Ninguna de ellas mostró una distribución diferente según el grado de inervación cardiaca al año de la intervención.

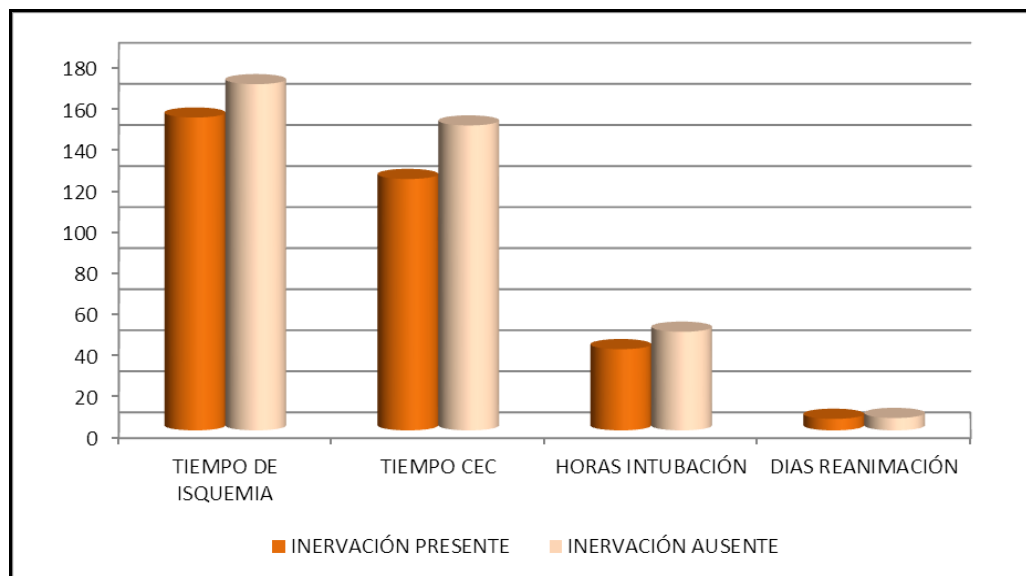


Figura 45. Distribución según el grado de inervación cardiaca, tiempo de isquemia del órgano implantado, tiempo de circulación extracorpórea, horas de intubación post-TC y días en reanimación tras la intervención. De estas variables, sólo el tiempo de circulación extracorpórea mostró una distribución diferente ($p = 0.013$) en ambos grupos. De tal forma que los pacientes con tiempos quirúrgicos más largos presentaron menor tasa de reinervación.

En 48 de los 59 pacientes incluidos en el estudio, se realizó estudio angiohemodinámico derecho pretrasplante (33 en el grupo de inervación ausente y 15 en el grupo de inervación presente). Como se muestra en la figura 46, no hubo diferencias significativas en los resultados según el grado de reinervación cardiaca al año del trasplante. En relación con la patología cardiaca, los pacientes mostraron una elevada presión capilar pulmonar (24.23 ± 10.68

mmHg) con un gradiente traspulmonar medio de 7.4 ± 3.1 mmHg. Como era de esperar en una serie de pacientes trasplantados cardiacos, las resistencias vasculares pulmonares fueron bajas (2.5 ± 2.3 Unidades Wood).

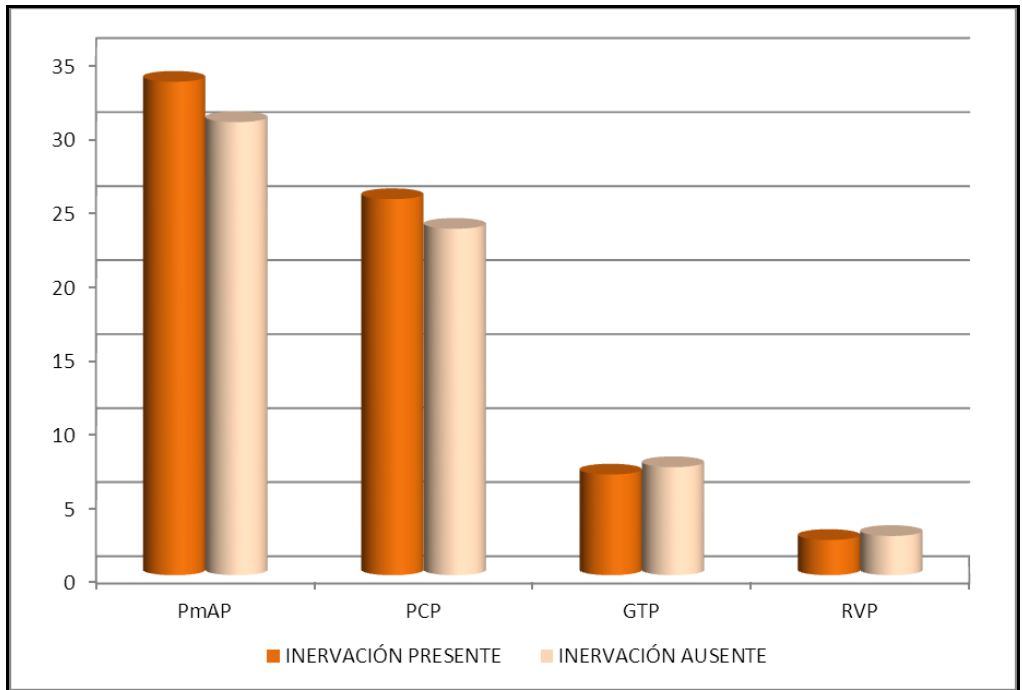


Figura 46. Resumen de los datos hemodinámicos obtenidos en los estudios realizados antes del trasplante. Su distribución fue similar independientemente del grado de reinervación al año del trasplante.

Aquellas variables que alcanzaron un valor $p \leq 0.1$ (IMC receptor, IMC donante, edad donante, tiempo circulación extracorpórea, hipercolesterolemia), fueron incluidas en un modelo de análisis multivariado por pasos hacia adelante. De esta cinco variables, únicamente el tiempo de circulación extracorpórea mantuvo la

5.- RESULTADOS

significación estadística ($p = 0.048$), con un Exp B 0.981 y una constante -0.019. Los resultados se detallan en la tabla 12, incluyendo la constante de la ecuación, el exponente b y el intervalo de confianza al 95%.

Variable	Exp (B)	Constante	IC95%
Tiempo de circulación extracorpórea	1.019	0.016	1.010 – 1.039
IMC receptor	1.113	0.107	0.950 – 1.304
IMC donante	1.068	0.066	0.868 – 1.314
Edad donante	1.042	0.041	0.980 – 1.108
Hipercolesterolemia	2.419	0.884	0.647 – 9.048

Tabla 12. Variables incluidas en el modelo multivariado. Se incluye la el intervalo de confianza al 95%, el exponente beta y la constante. Únicamente el tiempo de circulación extracorpórea mantuvo su relación con el grado de inervación al ajustar con el resto de factores.

6.- DISCUSIÓN

El presente trabajo, además de definir la existencia de reinervación cardiaca precoz tras trasplante, pretende realizar una aproximación global a las distintas esferas con las que este fenómeno puede tener relación.

Diseño e inclusión de pacientes.

Los trabajos de referencia publicados en sobre este tema, presentan un tamaño muestral reducido generalmente entre 10 y 56 pacientes^{18,67-68,70-71}, a excepción del estudio de Bengel et al⁷² sobre los factores relacionados con la aparición de renevación que incluyó 77 pacientes. El presente estudio, con un tamaño muestral de 59 trasplantados supone el mayor estudio prospectivo sobre este fenómeno publicado hasta la fecha.

Durante los 25 meses que duró el periodo de inclusión, todos los pacientes trasplantados en nuestro centro fueron valorados para su inclusión en el estudio. Este hecho se refleja en el gran porcentaje de pacientes incluidos (79%) y en las causas justificadas de no inclusión del resto de pacientes (apartado 5.1.1.)

El seguimiento de los pacientes mostró un número de pérdidas escaso (5%) y todas ellas fueron por fallecimiento. La baja mortalidad durante el estudio en un grupo de pacientes como éste se debe a que los pacientes seleccionados fueron aquellos que tuvieron una buena evolución en el postoperatorio inmediato. De esta forma no se podían incluir según el protocolo, aquellos pacientes incapaces de realizar una

prueba de esfuerzo a los 2 meses del trasplante. Por este motivo la mortalidad en el primer año del trasplante es tan baja en este estudio.

En cuanto a la cumplimentación de los periodos estimados para valoración basal, a los 6 y 12 meses; los tiempos medios fueron 58.9 ± 28.5 días, 188.2 ± 21.3 días y 371.6 ± 25.5 días respectivamente. Lo que indica un correcto seguimiento del protocolo inicial.

Uno de los puntos importantes de este estudio es su naturaleza prospectiva. El proyecto definitivo se presentó al Comité Ético del centro en febrero del año 2008, obteniendo su aprobación definitiva en abril del mismo año, cuando se comenzó el periodo de inclusión. Además, se mantuvo el cegamiento en cuanto a los resultados obtenidos en la estimación de reinervación cardiaca mediante gammagrafía. De tal modo que el investigador principal, desconocía el grado de reinervación en el momento de realizar el resto de valoración de cada paciente (prueba de esfuerzo, holter, ECG, cuestionario de calidad de vida). De forma inversa, el médico nuclear desconocía los datos clínicos del paciente relacionados con signos de inervación cardiaca en el momento de realizar las exploraciones gammagráficas.

La única parte del protocolo que no se siguió exactamente como estaba descrita al principio fue la obtención de registros holter de 24 horas. Se planteó al inicio realizar un registro en cada uno de los puntos de evaluación (basal, 6 y 12 meses). Dado que los pacientes precisan ingresos para su control durante el primer año del trasplante, se decidió hacer coincidir dichos estudios con los ingresos de los

pacientes. Por este motivo, las fechas de monitorización 24 horas no se ajustan totalmente a lo propuesto en el plan de trabajo inicial.

Método.

De los diferentes métodos de medicina nuclear para cuantificar inervación cardiaca, en el presente trabajo se optó por la gammagrafía cardiaca planar con ^{123}I -MIBG. Esta técnica ha sido validada¹⁰⁶⁻¹⁰⁷ y utilizada^{41,67-69,79,108} en otros estudios previos. Además, nuestro centre tiene una amplia experiencia en su interpretación. Dentro de la técnica elegida, se decidió realizar una interpretación semicuantitativa del grado de inervación cardiaca mediante el índice corazón-mediastino. Este hecho puede ser interpretado como una limitación ya que no es capaz de realizar una cuantificación muy precisa ni de localizar con exactitud las zonas en las que se produce la señal del marcador, como lo podría mostrar un estudio con SPECT. A pesar de ello, se consideró utilizar el índice corazón-mediastino por su facilidad en la obtención y por su fácil comprensión de los resultados.

Otro de los déficits que se pueden plantear en la metodología es la realización de prueba de esfuerzo convencional y no con consumo de gases. Si bien es cierto que la prueba de consumo de gases es mucho más exacta para marcar la capacidad de esfuerzo, supone también un coste mayor del estudio y una elevada complejidad para su realización. Al tratarse de un número muy elevado de pruebas de esfuerzo (el estudio incluye datos de 342 pruebas), se optó finalmente

por simplificar el protocolo y asumir los datos del test de esfuerzo convencional en todos los pacientes.

El hecho de realizar la prueba de esfuerzo con y sin beta-bloqueante el mismo día supone la ventaja de encontrar al paciente en el mismo estado general (sin eventos clínicos intercurrentes), pero plantea la duda de la limitación por cansancio al realizar la segunda prueba. En este sentido, todos los pacientes mantuvieron un reposo de al menos 3 horas entre las dos pruebas de esfuerzo para minimizar este posible sesgo.

Signos de denervación cardíaca tras trasplante.

Tal y como se ha descrito de forma en múltiples ocasiones^{7,9-15}, los resultados obtenidos en la valoración basal de los pacientes (2 meses tras el trasplante) muestran una serie de peculiaridades típicas de la denervación cardíaca. Las más llamativas son la taquicardización en reposo (99.21 ± 13.45 lpm), la incompetencia cronotrópica (incremento de frecuencia = 25.65 ± 19.91 lpm e índice cronotrópico = 37.7 ± 19.02 %) y la bradicardización anómala tras el ejercicio (5 minutos después de detener el ejercicio la frecuencia cardíaca era como media 1 lpm mayor que en el momento de máximo esfuerzo). Todos estos datos de la prueba de esfuerzo son concordantes con el estado de denervación cardíaca tras el trasplante.

Dichos resultados son concordantes con los obtenidos en los registros de monitorización cardíaca de 24 horas en los primeros meses después de la intervención. En ellos, los parámetros de variabilidad

cardiaca se muestran muy disminuidos, lo que concuerda un importante grado de denervación cardiaca.

Además de estos datos clínicos y electrocardiográficos, el estado de denervación se confirmó con un índice corazón-mediastino muy bajo (1.15 ± 0.07) en el estudio basal.

Tasa de reinervación cardiaca simpática a los 12 meses del trasplante.

La respuesta al objetivo primario de este trabajo muestra una tasa de reinervación simpática de 33.9% de los pacientes. Es decir, un tercio de los pacientes trasplantados presentan signos de reinervación cardiaca, medido por gammagrafía, un año después de ser trasplantados. Es difícil realizar una comparación directa de este dato con resultados previos de otros estudios, ya que el diseño retrospectivo del resto de trabajos une pacientes con tiempos desde el trasplante muy diferentes. Con esta salvedad, y seleccionando los estudios que utilizan gammagrafía con ^{123}I -MIBG, la prevalencia de reinervación obtenida es concordante con otros estudios. Por ejemplo, De Marco et al⁶⁷ que existencia de reinervación en el 48% de los pacientes con un tiempo desde el trasplante entre 1 y 2 años; y Estorch et al⁶⁸ propuso que un 44% de los pacientes con un tiempo desde el trasplante entre 6 y 24 meses presentaban signos gammagráficos de inervación.

Teniendo en cuenta que la valoración del presente estudio es exclusiva a los 12 meses del trasplante, es lógico pensar que el

porcentaje de paciente reinervados sea ligeramente menor que en otros estudios con valoraciones a más largo plazo.

Reinervación simpática cardíaca precoz.

Tal y como se comentó en la introducción (apartado 1.7.), hasta el momento los datos publicados en la literatura han abogado por la inexistencia de reinervación cardíaca durante el primer año tras trasplante cardíaco^{41,67-68,71}. Sin embargo, la evolución temprana de este proceso en modelos animales³⁸⁻³⁹, así como la falta de datos específicos sobre este punto hacían poner en duda esta afirmación.

En el presente trabajo, se ha confirmado la denervación completa tras trasplante cardíaco mediante métodos de imagen, métodos electrocardiográficos y datos clínicos obtenidos de pruebas de esfuerzo. Del mismo modo, se han confirmado la existencia de diversos signos que confirma la aparición de reinervación cardíaca simpática dentro de los 12 primeros meses del trasplante. El dato más clarificador es el aumento en el índice corazón-mediastino que pasa de 1.15 ± 0.07 a 1.26 ± 0.14 ($p < 0.001$) en tan solo doce meses. Pero además este hecho se concreta en una mejora de la capacidad de esfuerzo, de la respuesta cronotrópica ante el ejercicio y de los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca obtenidos en holter de 24h. Todos ellos datos compatibles con la existencia de un fenómeno progresivo de reinervación simpática cardíaca que aparece de forma precoz (dentro del primer año tras TC).

A pesar de las afirmaciones contrarias a este hecho, el análisis pormenorizado de los estudios en los que se basan^{41,47,63,67-68,71}, reflejan un error en la interpretación de los datos; ya que la mayoría de exploraciones se realizaron en el primer semestre tras TC, pero aún así han servido para generalizar la afirmación al primer año tras trasplante. Los resultados del presente estudio, son similares al dato de reinervación precoz (25%) que se propone en la introducción de este trabajo (apartado 1.7.), analizando de nuevo los datos publicados con anterioridad.

Reinervación cardíaca parasimpática.

La existencia de reinervación cardíaca parasimpática tras TC es un tema muy controvertido. La principal limitación de este punto es la ausencia de un método estandarizado para su cuantificación. Así pues, las conclusiones al respecto se basan en técnicas cruentas⁷⁷ o en la interpretación de signos indirectos con una interpretación compleja de los resultados (variabilidad de la frecuencia cardíaca, tabla basculante)^{53,59,73-74,76}. En el presente estudio, los datos de variabilidad cardíaca que hacen referencia al tono parasimpático (variaciones de alta frecuencia) no sufren ninguna variación durante el primer año del trasplante, manteniéndose en valores típicos de denervación. Así pues, nuestros datos no pueden apoyar la aparición precoz de inervación vagal tras TC.

Capacidad de ejercicio.

La monitorización de la capacidad de ejercicio en tres puntos durante 12 meses (2, 6 y 12 meses) permite realizar una aproximación bastante exacta de la evolución física de los pacientes tras recibir un trasplante cardiaco.

El primer dato a destacar, independientemente del grado de inervación de los pacientes, es la mejoría progresiva que muestran a lo largo del seguimiento. A pesar de ello, la carga de trabajo media al año del trasplante (7.5 ± 2.1 METs) es todavía mucho menor de la esperada como normal para un grupo de pacientes fundamentalmente varones y con una edad media de 53.2 ± 10 años en el momento de realizar dicha prueba de esfuerzo. Estos datos han sido apuntados por varios estudios previos^{18-19,28,29,109}, que proponen una mejoría únicamente parcial de la capacidad de ejercicio tras trasplante cardiaco en comparación con la población sana.

En cuanto a la relación entre denervación cardiaca y capacidad de ejercicio, el presente estudio no está diseñado para clarificar en qué medida el grado de denervación juega un papel importante en el nivel de capacidad física. Multitud de variables tanto cardiacas (disfunción diastólica, rechazos), farmacológicas (tratamiento con corticoides), periféricas (disfunción pulmonar y muscular) o clínicas pueden jugar un papel muy importante en la capacidad de esfuerzo.

El presente estudio muestra datos muy interesantes sobre la evolución de la capacidad de ejercicio en relación con el grado de reinervación. En términos globales, todos los pacientes muestran una

mejora significativa en su capacidad física durante el periodo de evolución del estudio (figura 25), pero resulta muy interesante detallar esta evolución separando a los pacientes en dos grupos según presenten o no el fenómeno de reinervación cardiaca. En este sentido la figura 26, muestra como la evolución entre la prueba de los 2 y los 6 meses es muy parecida para todos los pacientes, independientemente de su grado de reinervación. En este periodo, presentan una mejoría de la capacidad de esfuerzo probablemente debida a una mejor capacidad muscular dada por la ausencia de insuficiencia cardiaca. En cambio, la evolución en el segundo semestre es totalmente distinta dependiendo del grado de reinervación. De tal modo que los pacientes que continúan denervados, a penas aumentan ligeramente su capacidad de ejercicio. Por su parte, los pacientes que presentan datos de reinervación en la gammagrafía continúan una mejoría muy marcada de su capacidad de esfuerzo. Este dato realza la importancia clínica de la reinervación cardiaca en cuanto a capacidad de esfuerzo, que ha sido puesta en duda en varias ocasiones^{24-25,31,33-36}.

Los datos descritos sobre la evolución de la capacidad de ejercicio concuerdan con la relación significativa que se ha encontrado entre capacidad de esfuerzo e índice corazón-mediastino. En esta línea, los hallazgos del presente trabajo concuerdan con datos previos publicados en la literatura a favor de una relación directa entre aparición de reinervación cardiaca y mejora de capacidad funcional^{11,80-}

Capacidad cronotrópica. Reinervación miocárdica y reinervación del nodo sinusal.

Si bien la mejoría de la capacidad física tras trasplante cardiaco como signo de reinervación presenta opiniones contrarias en la literatura, la mejoría de la capacidad cronotrópica en este contexto es un hecho aceptado de forma unánime.

En nuestro trabajo, los datos de las pruebas de esfuerzo realizadas a los dos meses del trasplante, muestran las características típicas de la respuesta de la frecuencia cardiaca en sujetos con denervación cardiaca completa. De tal forma que únicamente un paciente presentó un patrón de bradicardización normal a los 2 meses del TC. En cuanto a la taquicardización, un 44.1% de los pacientes presentó una taquicardización considerada fisiológica en la prueba de esfuerzo basal. Estos patrones cronotrópicos anormales fueron cambiando a lo largo del seguimiento, de forma que al año del trasplante únicamente 23 pacientes (38.98%) mantuvieron un patrón de bradicardización definido como anómalo. De igual modo, el 94.3% de los pacientes mostró una taquicardización fisiológica al año del trasplante.

Los resultados de la frecuencia cardiaca, tanto expresados en forma discreta como continua, muestran un fenómeno de normalización a lo largo del primer año del trasplante. Este hecho ha sido descrito previamente^{18,104} y se ha interpretado como un signo de reinervación cardiaca, hasta en un tercio de los pacientes al año del trasplante¹⁰⁴.

En el análisis de la respuesta cronotrópica dependiendo del grado de reinervación miocárdica (estimado por gammagrafía), no se encuentran diferencias en función de la existencia de reinervación. Este dato que puede parecer paradójico puede ser explicado por la diferencia entre reinervación miocárdica y del nodo sinusal.

Mediante la gammagrafía cardiaca se realiza una estimación de la inervación miocárdica, mientras que la respuesta de la frecuencia cardiaca tiene más relación con la inervación del nodo sinusal. Este tipo de reinervación puede estimarse mediante la prueba de tiramina o mediante datos de variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Se ha propuesto un desarrollo independiente de ambos tipos de reinervación⁶³, por lo que no es de extrañar que los pacientes con reinervación miocárdica no presenten reinervación del nodo sinusal.

En esta línea, la ausencia de relación entre los datos de variabilidad de la frecuencia cardiaca y el índice corazón-mediastino que muestra nuestro estudio apoyan el desarrollo independiente de ambos tipos de reinervación.

Tolerancia a beta-bloqueantes.

Por motivos de seguridad, el proyecto incluyó un estudio inicial de tolerancia a beta-bloqueantes con los nueve primeros pacientes incluidos. Los resultados de dicho estudio¹⁰⁵, mostraron buena tolerancia a la dosis oral de atenolol administrada en el protocolo. La elección de atenolol se basó en el trabajo previo más importante realizado con beta-betabloqueantes en pacientes trasplantados⁸⁸. Se decidió la vía oral dado que es la vía más común para las indicaciones clínicas del fármaco.

El patrón de tolerancia a atenolol cambió durante el estudio. Como se ha comentado, la tolerancia en la prueba basal tras TC fue muy buena, sin suponer merma en la capacidad de ejercicio de los pacientes. En cambio a los 6 y 12 meses del trasplante, la toma de atenolol supuso un descenso de los METs alcanzados de un 7.6% y 10.4% respectivamente; alcanzando una diferencia estadísticamente significativa.

Estudios previos han descrito descensos similares en la capacidad de esfuerzo^{88-90,92}, con interpretaciones muy diferentes sobre las consecuencias clínicas.

La experiencia en los pacientes de este estudio muestra una buena tolerancia clínica al esfuerzo. A pesar de presentar una ligera disminución de la capacidad de ejercicio, no se objetivó ningún problema clínico asociado. Por tanto, podríamos concluir que el decremento significativamente estadístico de la capacidad de ejercicio,

no supone un problema significativo para la toma de esta medicación si estuviera indicada.

Beta-bloqueantes y reinervación cardiaca tras trasplante.

Nuestros resultados son concordantes con los propuestos por el único estudio previo focalizado en la relación de reinervación cardiaca y efecto beta bloqueante⁸⁸. La mayor capacidad de ejercicio en el grupo de pacientes con signos de reinervación propuesta por Bengel et al⁸⁸, se tradujo en una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de duración del ejercicio los 12 meses del TC en nuestro estudio. De tal forma que los pacientes con ICM>1.3 realizaron ejercicios más prolongados que los no reinervados. La capacidad de esfuerzo estimada en METs no alcanzó la significación estadística ($p = 0.081$). Tras la toma de atenolol, los pacientes reinervados perdieron la ventaja en cuanto a mayor duración del ejercicio, así mismo los METs alcanzados también fueron más similares entre los grupos de reinervados y no reinervados.

Los resultados de nuestro trabajo tiene la limitación de basarse en grados de reinervación bajos, debido al corto espacio de tiempo desde el TC al análisis de los datos. De todos modos, a pesar de este hecho es muy importante que los resultados vayan en la misma línea de los obtenidos por otros grupos analizando a pacientes con mayor tiempo de evolución tras la intervención (0.5-8.9 años)⁸⁸

Estudio de la variabilidad y la turbulencia de la frecuencia cardiaca.

Para el análisis de la variabilidad y la turbulencia de la frecuencia cardiaca, se utilizaron los registros holter realizados durante los ingresos hospitalarios programados de los pacientes, durante el primer año del trasplante. Cabe destacar la ausencia de consenso para determinar los límites normales que definen denervación cardiaca. Por este motivo se optó por realizar un análisis de la evolución de los parámetros recogidos y no un estudio con límites de referencia externos provenientes de otros estudios.

En este sentido, existe una buena concordancia con el aumento en función del tiempo de los parámetros que se han relacionado con la inervación cardiaca simpática y global. Estos resultados son acordes a los publicados por estudios previos^{53-54,56,58-59}. En cambio, los parámetros relacionados con reinervación parasimpática (variaciones de alta frecuencia) no mostraron cambios en función al tiempo tras el trasplante. Por lo que no podemos sustentar la existencia de reinervación parasimpática.

En cuanto al estudio de la turbulencia de la frecuencia cardiaca, los resultados obtenidos son muy poco valorables debido a la escasa cuantía de extrasistolia ventricular tras trasplante cardiaco. Aproximadamente un tercio de los pacientes no alcanzaban en número mínimo de extrasístoles ventriculares para realizar un estudio fiable de la turbulencia. Por este motivo, planteamos este método como subóptimo para su utilización en pacientes trasplantados cardiacos.

Calidad de vida.

El cuestionario de calidad de vida utilizado en este estudio (Euro Quality of Life-5D) presenta la ventaja de su fácil cumplimentación y probablemente la desventaja de su escasa precisión para detallar el estado del paciente.

Es muy llamativa la diferente evolución de los dos parámetros que se desprenden del formulario. Por un lado, las respuestas a las preguntas cerradas muestran una evolución positiva durante los 12 meses del estudio, paralela a otros parámetros objetivos como la capacidad de esfuerzo. Por el contrario, la valoración subjetiva mediante la escala analógica-visual muestra un estancamiento a partir de los seis primeros meses del trasplante. Este comportamiento había sido descrito previamente⁹³ y podría tener su explicación en un diferente patrón comparativo de los pacientes tras el trasplante. En los primeros meses tras la cirugía, los pacientes se comparan con su situación previa en la que por su patología mantenían una calidad de vida muy mala. Posteriormente, el paciente mejora clínicamente y comienza a compararse con personas sanas. De tal forma que piensa que su calidad de vida no es tan buena y por tanto su puntuación en la escala analógica-visual no aumenta a pesar de encontrarse objetivamente mejor.

Factores relacionados con la aparición de reinervación post-trasplante.

Mientras que la existencia del fenómeno de reinervación cardiaca simpática tras trasplante parece un hecho aceptado, existen muy pocos datos sobre los factores que puedan estar relacionados con su aparición.

El presente estudio incluyó un gran número de variables del donante, del receptor y del acto quirúrgico que podrían guardar relación con la aparición de reinervación cardiaca. Estadísticamente se planteó de forma inicial una valoración univariada en la únicamente 5 variables (IMC del receptor, IMC del donante, edad del donante, tiempo de circulación extracorpórea y antecedente de hipercolesterolemia en el receptor) alcanzaron $p < 0.1$. De ellas, únicamente el tiempo de circulación extracorpórea prolongado se relacionó finalmente con la ausencia de reinervación, según el modelo multivariado utilizado.

Otra variable que hace referencia a la duración de la intervención, en este caso el tiempo de clampaje aórtico, alcanzó también significación estadística en el estudio más relevante focalizado en este tema⁷². Dicho estudio incluyó un número ligeramente mayor de pacientes ($n = 77$) con una evolución desde el trasplante de 4.8 ± 3.5 años. Además de la variable descrita, la reinervación cardiaca se relacionó con una menor edad del donante y con una menor frecuencia de rechazos del injerto. A pesar de lo propuesto en otras

publicaciones⁶⁷, la etiología que conlleva la indicación del trasplante no parece estar relacionada con la aparición de reinervación cardiaca.

Con un seguimiento muy corto (12 meses) y por tanto una escaso grado de reinervación, el protocolo del presente estudio no se debe considerar como óptimo para el estudio de los factores que determinan la aparición de reinervación cardiaca. De todos modos, los resultados obtenidos muestran cierta similitud con los descritos previamente. Por lo que estamos de acuerdo en proponer al menos la duración de la intervención y quizá la edad del donante como dos factores importantes para el restablecimiento del control neurológico del injerto cardiaco.

Prespectivas de futuro.

Con un seguimiento de únicamente 12 meses, los resultados de este estudio no deben generalizarse para periodos temporales más largos tras TC. La importancia futura de este proyecto radica en el estudio prospectivo de 59 trasplantados cardiacos en los que se ha definido la aparición precoz del fenómeno de reinervación cardiaca. Estos pacientes mantiene control hospitalario en nuestro centro y pueden ser valorados de nuevo en el futuro en busca de la aparición de complicaciones o ventajas que puedan surgir durante la evolución.

El estudio de variables de mayor peso clínico, como podría ser mortalidad, aparición de rechazo o enfermedad vascular del injerto; requiere de un mayor tiempo de seguimiento.

A pesar de la necesidad de un mayor seguimiento, el presente estudio se planteó con una inclusión de 2 años y un seguimiento de 12 meses en cada paciente, con el fin detectar la reinervación cardíaca de forma precoz. Es sabido que una vez comienza dicho fenómeno, progresa de forma continua⁷¹. En caso de que se demostrara cierta importancia clínica de la reinervación cardíaca tras TC, sería muy útil conocer su estado y evolución desde fases precoces tras la cirugía; para plantear posibles actuaciones clínicas. Más allá del interés sobre la regeneración neurológica cardíaca, nuestro estudio plantea una detección precoz de este proceso con vistas a una implicación clínica en el seguimiento de los pacientes trasplantados, que se tendrá que definir en otros trabajos.

7.-CONCLUSIONES

Existe un proceso de reinervación simpática del corazón trasplantado que aparece en un tercio de los pacientes 12 meses después de la intervención.

El estado de denervación cardíaca se caracteriza por una capacidad de ejercicio disminuida, y una respuesta taquicardizante y bradicardizante anómala ante la realización de ejercicio.

La reaparición de inervación miocárdica simpática, conlleva una mejoría en la capacidad de esfuerzo durante el primer año del trasplante. Así como cambios en la respuesta cronotrópica, que se normaliza en una parte importante de los pacientes tan solo doce meses después de la intervención.

En lo referente a la existencia de reinervación parasimpática, los resultados del presente estudio no pueden sustentar su existencia a los 12 meses del trasplante.

La toma de dosis única por vía oral de atenolol, supone una disminución ligera de la capacidad de ejercicio a los 6 y 12 meses del trasplante. Esta disminución es estadísticamente significativa pero parece tener escasa relevancia clínica.

La calidad de vida de los pacientes mejora durante el primer año tras el TC. Esta mejoría no parece tener relación con el grado de reinervación cardíaca.

El único factor relacionado con la aparición de reinervación cardíaca a corto plazo, es el tiempo de circulación extracorpórea durante el trasplante. Otros factores como la edad del donante, podrían también jugar un papel importante en este punto.

8.- ANEXOS

8.1.- Anexo 1. Consentimiento informado.**HOJA INFORMATIVA AL PACIENTE**

TÍTULO DEL ESTUDIO: REINERVACIÓN CARDÍACA POST TRANSPLANTE CARDÍACO. CARACTERIZACIÓN E IMPORTANCIA CLÍNICA.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Francisco Buendía Fuentes. Residente del Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Fe.
franbuendia@gmail.com

CENTRO: Hospital Universitario La Fe

1. INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a Ud. para informarle sobre un estudio de investigación, aprobado por el Comité Ético de Hospital Universitario La Fe, en el que se le invita a participar.

Nuestra intención es tan sólo que Ud. reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar, si quiere o no participar en este estudio.

Para ello le ruego lea esta hoja informativa con atención, pudiendo consultar con las personas que considere oportuno, y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria, y que puede decidir no participar, o cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se trata de un trabajo de investigación dirigido a pacientes trasplantados cardíacos. Tras el trasplante, el corazón implantado carece de inervación, ya que los troncos nerviosos propios de órgano fueron seccionados en el momento del explante.

El objetivo de este trabajo es conocer con mayor certeza si el organismo receptor desarrolla nuevos mecanismos de control nervioso sobre el corazón trasplantado y si estos cambios suponen alguna diferencia clínica en la evolución del paciente. Para ello se estudiarán los resultados de las pruebas que se realizan de forma ordinaria a todos los pacientes trasplantados (electrocardiograma, analítica sanguínea, ecocardiografía, registro Holter 24h), sin variar en ningún caso su cadencia temporal. Además se añadirán dos pruebas complementarias que no se realizarán en los pacientes que no se incluyan en el estudio. Se trata de un test de esfuerzo y de una gammagrafía cardíaca.

El test de esfuerzo se realizará en tres ocasiones; a los 2, 6 y 12 meses post-transplante sucesivamente. Coincidiendo con los ingresos programados del paciente para realización de biopsia cardíaca de control. El test de esfuerzo consiste en realizar un ejercicio de intensidad ligera caminando sobre una cinta sin fin automática. Se realizará siempre bajo control médico y se compararán los resultados del test antes y después de la administración de una dosis de propranolol por vía oral (la seguridad de este fármaco en pacientes trasplantados ha sido descrita en estudios previos)

En cuanto a la gammagrafía cardiaca, consiste en la inyección intravenosa de un trazador radioactivo, en escasa cantidad, en este caso MIBG marcado con yodo-131 o yodo-123, que se localizará de forma específica en las zonas del corazón donde exista actividad nerviosa. Esta prueba se realizará en dos ocasiones; a los 2 y 12 meses respectivamente. Se trata de una prueba segura, en la que no se describen riesgos frecuentes ni poco frecuentes.

El estudio tiene un periodo de inclusión de 2 años y un seguimiento de 12 meses. Durante este tiempo se irán incluyendo paciente trasplantados y se seguirá su evolución clínica. Si los resultados así lo aconsejan, podría existir una prolongación temporal todavía por definir.

El paciente incluido en el estudio no precisará ninguna visita extraordinaria al hospital. El equipo investigador se encargará de coordinar las pruebas para que estas se realicen durante su estancia en el hospital durante los ingresos programados para biopsia cardiaca.

El protocolo de trabajo se basa en la inclusión de entre 45-50 pacientes, todos ellos trasplantados cardiacos en nuestro centro, durante el tiempo que permanezca abierto el estudio.

En ningún caso la inclusión en el estudio supondrá variación alguna en cuanto al tratamiento o seguimiento de los pacientes.

4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO.

La participación en el estudio no supone ninguna modificación de tratamiento ni de seguimiento; por lo que los pacientes incluidos no

afrontarán ningún peligro adicional para su salud. La única diferencia entre los pacientes incluidos y no incluidos en el estudio, es que los primeros deberán realizar dos pruebas complementarias extraordinarias (test de esfuerzo y gammagrafía cardiaca), como ya se ha comentado en el apartado anterior. Ambas técnicas son seguras y se realizarán bajo control médico en nuestro centro.

El proyecto persigue un mayor conocimiento de los mecanismos de adaptación tras el trasplante cardíaco. Los pacientes incluidos no obtendrán un beneficio directo de los resultados de este estudio. En cambio, colaborarán con el progreso científico en este campo, contribuyendo al beneficio de otros pacientes en su misma situación.

El estudio podrá incluir a todos los pacientes trasplantados cardíacos mayores de edad que puedan realizar un test de esfuerzo. Puesto que la gammagrafía cardiaca está contraindicada durante el embarazo, no se incluirán pacientes embarazadas y serán excluidas del estudio aquellas que queden embarazadas durante el mismo. Tampoco se incluirán pacientes alérgicos al yodo, ya que esta sustancia se utiliza para realizar la gammagrafía cardiaca.

5. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Como se ha comentado en apartados anteriores, los pacientes incluidos no recibirán ningún tipo de tratamiento por el hecho de estar incluidos en el estudio.

6. CONFIDENCIALIDAD Y TRATAMIENTO DE DATOS

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/99 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual se deberá dirigir a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio / colaboradores podrán relacionar dichos datos con Usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio / colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente en nuestro centro

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo,.....,

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha:

Firma del participante:

8.2.- Anexo 2. Recogida de datos de prueba de esfuerzo.

	PRE B-BLOQ	POST B-BLOQ
FC. DEC		
TA DEC		
FC. BIPED		
TA. BIPED		
FC 1'		
FC 2'		
TA 2'		
FC 3'		
FC 4'		
FC 5'		
TA 5'		
FC 6'		
FC 7'		
FC 8'		
TA 9'		
FC 9'		
FC 10'		
FC MAX		
TIEMPO ESFUERZO		
METS		
FC MAX ABS		
TIEMPO A FC MAX ABS		
FC 30''		
FC 1'		
FC 2'		
TA 2'		
FC 3'		
FC 4'		
TA 4'		
FC 5'		
FC 6'		
TA 6'		
FC 7'		
FC 8'		
TA 8'		
FC 9'		
FC 10'		
TA 10'		
FC 11'		
FC 12'		
TA 12'		
FC 13'		
FC 14'		
TA 14'		
FC 15'		
TAQUICARDIZACIÓN	BIEN / MAL	BIEN / MAL
BRADICARDIZACIÓN	BIEN 30'' / BIEN 60'' / MAL	BIEN 30'' / BIEN 60'' / MAL

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Thoren P. Role of cardiac vagal C-fibers in cardiovascular control. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1979;86:1-94.
2. Baker RE, Corner MA. Possible mechanisms underlying the development of central and peripheral cutaneous afferent connections (or, why I scratch my tummy when you tickle me on the back). *Prog Brain Res.* 1979;51:117-21.
3. Koss MC, Nakano J. Reflex bradycardia and hypotension produced by prostaglandin F₂alpha in the cat. *Br J Pharmacol.* 1976 Mar;56(3):245-53.
4. Hage FG, Iskandrian AE. Cardiac autonomic denervation in diabetes mellitus. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011 Mar;4(2):79-81.
5. Schnell O, Hammer K, Muhr-Becker D, Ziegler A, Weiss M, Tatsch K, et al. Cardiac sympathetic dysinnervation in Type 2 diabetes mellitus with and without ECG-based cardiac autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2002 May-Jun;16(3):220-7.
6. Sano S, Kawada M, Ishino K. [Surgical treatment of transposition of the great arteries: the arterial switch operation]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 2001 Aug;102(8):584-9.
7. Bristow MR. The surgically denervated, transplanted human heart. *Circulation.* 1990 Aug;82(2):658-60.
8. Mortara A. [The neurovegetative system in heart failure and heart transplantation]. *Ital Heart J Suppl.* 2001 Aug;2(8):871-87.
9. Stinson EB, Griep RB, Schroeder JS, Dong E, Jr., Shumway NE. Hemodynamic observations one and two years after cardiac transplantation in man. *Circulation.* 1972 Jun;45(6):1183-94.
10. Quigg RJ, Rocco MB, Gauthier DF, Creager MA, Hartley LH, Colucci WS. Mechanism of the attenuated peak heart rate response to exercise after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1989 Aug;14(2):338-44.

9.- BIBLIOGRAFÍA

11. Rudas L, Pflugfelder PW, Menkis AH, Novick RJ, McKenzie FN, Kostuk WJ. Evolution of heart rate responsiveness after orthotopic cardiac transplantation. *Am J Cardiol.* 1991 Jul 15;68(2):232-6.
12. Kemp DL, Jennison SH, Stelken AM, Younis LT, Miller LW. Association of resting heart rate and chronotropic response. *Am J Cardiol.* 1995 Apr 1;75(10):751-2.
13. Scott CD, Dark JH, McComb JM. Evolution of the chronotropic response to exercise after cardiac transplantation. *Am J Cardiol.* 1995 Dec 15;76(17):1292-6.
14. Sanatani S, Chiu C, Nykanen D, Coles J, West L, Hamilton R. Evolution of heart rate control after transplantation: conduction versus autonomic innervation. *Pediatr Cardiol.* 2004 Mar-Apr;25(2):113-8.
15. Carvalho VO, Pascoalino LN, Bocchi EA, Ferreira SA, Guimaraes GV. Heart rate dynamics in heart transplantation patients during a treadmill cardiopulmonary exercise test: a pilot study. *Cardiol J.* 2009;16(3):254-8.
16. Ferretti G, Marconi C, Achilli G, Caspani E, Fiocchi R, Mamprin F, et al. The heart rate response to exercise and circulating catecholamines in heart transplant recipients. *Pflugers Arch.* 2002 Jan;443(3):370-6.
17. Crespo M AL, Alonso-Pulpón L, Campreciós M, Cuenca J, De la Fuente L. Conferencia de Consenso de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco *Rev Esp Cardiol* 2007(7(Supl B)):4-54.
18. Givertz MM, Hartley LH, Colucci WS. Long-term sequential changes in exercise capacity and chronotropic responsiveness after cardiac transplantation. *Circulation.* 1997 Jul 1;96(1):232-7.
19. Mandak JS, Aaronson KD, Mancini DM. Serial assessment of exercise capacity after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1995 May-Jun;14(3):468-78.

20. Marconi C, Marzorati M. Exercise after heart transplantation. *Eur J Appl Physiol.* 2003 Oct;90(3-4):250-9.
21. Daida H, Squires RW, Allison TG, Johnson BD, Gau GT. Sequential assessment of exercise tolerance in heart transplantation compared with coronary artery bypass surgery after phase II cardiac rehabilitation. *Am J Cardiol.* 1996 Apr 1;77(9):696-700.
22. Labovitz AJ, Drimmer AM, McBride LR, Pennington DG, Willman VL, Miller LW. Exercise capacity during the first year after cardiac transplantation. *Am J Cardiol.* 1989 Sep 15;64(10):642-5.
23. Mettauer B, Levy F, Richard R, Roth O, Zoll J, Lampert E, et al. Exercising with a denervated heart after cardiac transplantation. *Ann Transplant.* 2005;10(4):35-42.
24. Pope SE, Stinson EB, Daughters GT, 2nd, Schroeder JS, Ingels NB, Jr., Alderman EL. Exercise response of the denervated heart in long-term cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol.* 1980 Aug;46(2):213-8.
25. Renlund DG, Taylor DO, Ensley RD, O'Connell JB, Gilbert EM, Bristow MR, et al. Exercise capacity after heart transplantation: influence of donor and recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant.* 1996 Jan;15(1 Pt 1):16-24.
26. Savin WM, Haskell WL, Schroeder JS, Stinson EB. Cardiorespiratory responses of cardiac transplant patients to graded, symptom-limited exercise. *Circulation.* 1980 Jul;62(1):55-60.
27. Ulubay G, Ulasli SS, Sezgin A, Haberal M. Assessing exercise performance after heart transplantation. *Clin Transplant.* 2007 May-Jun;21(3):398-404.
28. Marzo KP, Wilson JR, Mancini DM. Effects of cardiac transplantation on ventilatory response to exercise. *Am J Cardiol.* 1992 Feb 15;69(5):547-53.

29. Osada N, Chaitman BR, Donohue TJ, Wolford TL, Stelken AM, Miller LW. Long-term cardiopulmonary exercise performance after heart transplantation. *Am J Cardiol.* 1997 Feb 15;79(4):451-6.
30. Andreassen AK. Point: Cardiac denervation does/does not play a major role in exercise limitation after heart transplantation. *J Appl Physiol.* 2008 Feb;104(2):559-60.
31. Richard R, Verdier JC, Doutreleau S, Piquard F, Geny B, Rieu M. Exercise limitation in trained heart and kidney transplant recipients: central and peripheral limitations. *J Heart Lung Transplant.* 2005 Nov;24(11):1774-80.
32. Kao AC, Van Trigt P, 3rd, Shaeffer-McCall GS, Shaw JP, Kuzil BB, Page RD, et al. Central and peripheral limitations to upright exercise in untrained cardiac transplant recipients. *Circulation.* 1994 Jun;89(6):2605-15.
33. Braith RW, Limacher MC, Leggett SH, Pollock ML. Skeletal muscle strength in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1993 Nov-Dec;12(6 Pt 1):1018-23.
34. Douard H, Parrens E, Billes MA, Labbe L, Baudet E, Broustet JP. Predictive factors of maximal aerobic capacity after cardiac transplantation. *Eur Heart J.* 1997 Nov;18(11):1823-8.
35. Leung TC, Ballman KV, Allison TG, Wagner JA, Olson LJ, Frantz RP, et al. Clinical predictors of exercise capacity 1 year after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2003 Jan;22(1):16-27.
36. Salyer J, Jewell DV, Quigg RJ. Predictors of early post-cardiac transplant exercise capacity. *J Cardiopulm Rehabil.* 1999 Nov-Dec;19(6):381-8.
37. Ebert PA, Sabiston DC, Jr. Pharmacologic quantitation of cardiac sympathetic reinnervation. *Surgery.* 1970 Jul;68(1):123-7.

38. Kondo Y, Matheny JL, Hardy JD. Autonomic reinnervation of cardiac transplants: further observations in dogs and rhesus monkeys. *Ann Surg.* 1972 Jul;176(1):42-8.
39. Norvell JE, Lower RR. Degeneration and regeneration of the nerves of the heart after transplantation. *Transplantation.* 1973 Mar;15(3):337-44.
40. Wharton J, Polak JM, Gordon L, Banner NR, Springall DR, Rose M, et al. Immunohistochemical demonstration of human cardiac innervation before and after transplantation. *Circ Res.* 1990 Apr;66(4):900-12.
41. Schwaiger M, Hutchins GD, Kalff V, Rosenspire K, Haka MS, Mallette S, et al. Evidence for regional catecholamine uptake and storage sites in the transplanted human heart by positron emission tomography. *J Clin Invest.* 1991 May;87(5):1681-90.
42. Stark RP, McGinn AL, Wilson RF. Chest pain in cardiac-transplant recipients. Evidence of sensory reinnervation after cardiac transplantation. *N Engl J Med.* 1991 Jun 20;324(25):1791-4.
43. Wilson RF, Christensen BV, Olivari MT, Simon A, White CW, Laxson DD. Evidence for structural sympathetic reinnervation after orthotopic cardiac transplantation in humans. *Circulation.* 1991 Apr;83(4):1210-20.
44. Akosah K, Olsovsky M, Mohanty PK. Dobutamine stress-induced angina in patients with denervated cardiac transplants. Clinical and angiographic correlates. *Chest.* 1995 Sep;108(3):695-700.
45. Gallego Page JC, Segovia Cubero J, Alonso Pulpon LA, Alonso Rodriguez M, Salas C, Ortiz-Berrocal J. [Angina pectoris in the heart transplant recipient: evidence of reinnervation]. *Rev Esp Cardiol.* 2001 Jun;54(6):799-802.

46. Riedemann SE, Castro GP, Quintana FJ, Perez PO, Mc-Nab MP. [Angina after a heart transplant with evidence of late sympathetic reinnervation. Report of one case]. *Rev Med Chil.* 2007 Dec;135(12):1577-81.
47. Guertner C, Krause BJ, Klepzig H, Jr., Herrmann G, Lelbach S, Vockert EK, et al. Sympathetic re-innervation after heart transplantation: dual-isotope neurotransmitter scintigraphy, norepinephrine content and histological examination. *Eur J Nucl Med.* 1995 May;22(5):443-52.
48. Kline RC, Swanson DP, Wieland DM, Thrall JH, Gross MD, Pitt B, et al. Myocardial imaging in man with I-123 meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med.* 1981 Feb;22(2):129-32.
49. Lord SW, Clayton RH, Mitchell L, Dark JH, Murray A, McComb JM. Sympathetic reinnervation and heart rate variability after cardiac transplantation. *Heart.* 1997 Jun;77(6):532-8.
50. Wilson RF, Johnson TH, Haidet GC, Kubo SH, Mianuelli M. Sympathetic reinnervation of the sinus node and exercise hemodynamics after cardiac transplantation. *Circulation.* 2000 Jun 13;101(23):2727-33.
51. Wilson RF, Laxson DD, Christensen BV, McGinn AL, Kubo SH. Regional differences in sympathetic reinnervation after human orthotopic cardiac transplantation. *Circulation.* 1993 Jul;88(1):165-71.
52. Beckers F, Ramaekers D, Speijer G, Ector H, Vanhaecke J, Verheyden B, et al. Different evolutions in heart rate variability after heart transplantation: 10-year follow-up. *Transplantation.* 2004 Nov 27;78(10):1523-31.
53. Bernardi L, Bianchini B, Spadacini G, Leuzzi S, Valle F, Marchesi E, et al. Demonstrable cardiac reinnervation after human heart transplantation by carotid baroreflex modulation of RR interval. *Circulation.* 1995 Nov 15;92(10):2895-903.

54. Halpert I, Goldberg AD, Levine AB, Levine TB, Kornberg R, Kelly C, et al. Reinnervation of the transplanted human heart as evidenced from heart rate variability studies. *Am J Cardiol.* 1996 Jan 15;77(2):180-3.
55. Uberfuhr P, Frey AW, Reichart B. Vagal reinnervation in the long term after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2000 Oct;19(10):946-50.
56. Uberfuhr P, Frey AW, Ziegler S, Reichart B, Schwaiger M. Sympathetic reinnervation of sinus node and left ventricle after heart transplantation in humans: regional differences assessed by heart rate variability and positron emission tomography. *J Heart Lung Transplant.* 2000 Apr;19(4):317-23.
57. van De Borne P, Neubauer J, Rahnama M, Jansens JL, Montano N, Porta A, et al. Differential characteristics of neural circulatory control: early versus late after cardiac transplantation. *Circulation.* 2001 Oct 9;104(15):1809-13.
58. Sands KE, Appel ML, Lilly LS, Schoen FJ, Mudge GH, Jr., Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. *Circulation.* 1989 Jan;79(1):76-82.
59. Toledo E, Pinhas I, Aravot D, Almog Y, Akselrod S. Functional restitution of cardiac control in heart transplant patients. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002 Mar;282(3):R900-8.
60. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science.* 1981 Jul 10;213(4504):220-2.
61. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991 Aug;84(2):482-92.

62. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M. Myocardial efficiency and sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation: a noninvasive study with positron emission tomography. *Circulation*. 2001 Apr 10;103(14):1881-6.
63. Lovric SS, Avbelj V, Trobec R, Zorman D, Rakovec P, Hojker S, et al. Sympathetic reinnervation after heart transplantation, assessed by iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging, and heart rate variability. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Oct;26(4):736-41.
64. Gilbert EM, Eiswirth CC, Mealey PC, Larrabee P, Herrick CM, Bristow MR. Beta-adrenergic supersensitivity of the transplanted human heart is presynaptic in origin. *Circulation*. 1989 Feb;79(2):344-9.
65. Denniss AR, Marsh JD, Quigg RJ, Gordon JB, Colucci WS. Beta-adrenergic receptor number and adenylate cyclase function in denervated transplanted and cardiomyopathic human hearts. *Circulation*. 1989 May;79(5):1028-34.
66. von Scheidt W, Bohm M, Schneider B, Reichart B, Erdmann E, Autenrieth G. Isolated presynaptic inotropic beta-adrenergic supersensitivity of the transplanted denervated human heart in vivo. *Circulation*. 1992 Mar;85(3):1056-63.
67. De Marco T, Dae M, Yuen-Green MS, Kumar S, Sudhir K, Keith F, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic assessment of the transplanted human heart: evidence for late reinnervation. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Mar 15;25(4):927-31.
68. Estorch M, Camprecios M, Flotats A, Mari C, Berna L, Catafau AM, et al. Sympathetic reinnervation of cardiac allografts evaluated by 123I-MIBG imaging. *J Nucl Med*. 1999 Jun;40(6):911-6.

69. Momose M, Kobayashi H, Ikegami H, Matsuda N, Hachida M, Kasanuki H, et al. Regional cardiac sympathetic reinnervation in transplanted human hearts detected by 123I-MIBG SPECT imaging. *Ann Nucl Med*. 2000 Oct;14(5):333-7.
70. Gill JS, Hunter GJ, Gane G, Camm AJ. Heterogeneity of the human myocardial sympathetic innervation: in vivo demonstration by iodine 123-labeled meta-iodobenzylguanidine scintigraphy. *Am Heart J*. 1993 Aug;126(2):390-8.
71. Bengel FM, Ueberfuhr P, Ziegler SI, Nekolla S, Reichart B, Schwaiger M. Serial assessment of sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation. A longitudinal study using PET and C-11 hydroxyephedrine. *Circulation*. 1999 Apr 13;99(14):1866-71.
72. Bengel FM, Ueberfuhr P, Hesse T, Schiepel N, Ziegler SI, Scholz S, et al. Clinical determinants of ventricular sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation. *Circulation*. 2002 Aug 13;106(7):831-5.
73. Bernardi L, Valenti C, Wdowczyk-Szulc J, Frey AW, Rinaldi M, Spadacini G, et al. Influence of type of surgery on the occurrence of parasympathetic reinnervation after cardiac transplantation. *Circulation*. 1998 Apr 14;97(14):1368-74.
74. Ueberfuhr P, Frey AW, Fuchs A, Paniara C, Roskamm H, Schwaiger M, et al. Signs of vagal reinnervation 4 years after heart transplantation in spectra of heart rate variability. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997 Dec;12(6):907-12.
75. Doering LV, Dracup K, Moser DK, Czer LS, Peter CT. Hemodynamic adaptation to orthostatic stress after orthotopic heart transplantation. *Heart Lung*. 1996 Sep-Oct;25(5):339-51.

76. Fitzpatrick AP, Banner N, Cheng A, Yacoub M, Sutton R. Vasovagal reactions may occur after orthotopic heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Apr;21(5):1132-7.
77. Arrowood JA, Goudreau E, Minisi AJ, Davis AB, Mohanty PK. Evidence against reinnervation of cardiac vagal afferents after human orthotopic cardiac transplantation. *Circulation*. 1995 Aug 1;92(3):402-8.
78. Morgan-Hughes NJ, Kenny RA, Scott CD, Dark JH, McComb JM. Vasodepressor reactions after orthotopic cardiac transplantation: relationship to reinnervation status. *Clin Auton Res*. 1994 Jun;4(3):125-9.
79. Toba M, Ishida Y, Fukuchi K, Shimotsu Y, Takamiya M, Komamura K, et al. Sympathetic reinnervation demonstrated on serial iodine-123-metaiodobenzylguanidine SPECT images after cardiac transplantation. *J Nucl Med*. 1998 Nov;39(11):1862-4.
80. Lord SW, Brady S, Holt ND, Mitchell L, Dark JH, McComb JM. Exercise response after cardiac transplantation: correlation with sympathetic reinnervation. *Heart*. 1996 Jan;75(1):40-3.
81. Schwaiblmair M, von Scheidt W, Uberfuhr P, Ziegler S, Schwaiger M, Reichart B, et al. Functional significance of cardiac reinnervation in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1999 Sep;18(9):838-45.
82. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M. Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. *N Engl J Med*. 2001 Sep 6;345(10):731-8.
83. Uberfuhr P, Ziegler S, Schwaiblmair M, Reichart B, Schwaiger M. Incomplete sympathetic reinnervation of the orthotopically transplanted human heart: observation up to 13 years after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000 Feb;17(2):161-8.

84. Burke MN, McGinn AL, Homans DC, Christensen BV, Kubo SH, Wilson RF. Evidence for functional sympathetic reinnervation of left ventricle and coronary arteries after orthotopic cardiac transplantation in humans. *Circulation*. 1995 Jan 1;91(1):72-8.
85. Di Carli MF, Tobes MC, Mangner T, Levine AB, Muzik O, Chakroborty P, et al. Effects of cardiac sympathetic innervation on coronary blood flow. *N Engl J Med*. 1997 Apr 24;336(17):1208-15.
86. Bengel FM, Ueberfuhr P, Ziegler SI, Nekolla SG, Odaka K, Reichart B, et al. Non-invasive assessment of the effect of cardiac sympathetic innervation on metabolism of the human heart. *Eur J Nucl Med*. 2000 Nov;27(11):1650-7.
87. Wander GS, Kaushal S. Non cardiac effects of beta blockers. *Indian Heart J*. 2010 Mar-Apr;62(2):154-7.
88. Bengel FM, Ueberfuhr P, Karja J, Schreiber K, Nekolla SG, Reichart B, et al. Sympathetic reinnervation, exercise performance and effects of beta-adrenergic blockade in cardiac transplant recipients. *Eur Heart J*. 2004 Oct;25(19):1726-33.
89. Kushwaha SS, Banner NR, Patel N, Cox A, Patton H, Yacoub MH. Effect of beta blockade on the neurohumoral and cardiopulmonary response to dynamic exercise in cardiac transplant recipients. *Br Heart J*. 1994 May;71(5):431-6.
90. Verani MS, Nishimura S, Mahmarian JJ, Hays JT, Young JB. Cardiac function after orthotopic heart transplantation: response to postural changes, exercise, and beta-adrenergic blockade. *J Heart Lung Transplant*. 1994 Mar-Apr;13(2):181-93.

9.- BIBLIOGRAFÍA

91. Banner NR, Patel N, Cox AP, Patton HE, Lachno DR, Yacoub MH. Altered sympathoadrenal response to dynamic exercise in cardiac transplant recipients. *Cardiovasc Res.* 1989 Nov;23(11):965-72.
92. Yusuf S, Theodoropoulos S, Dhalla N, Mathias C, Yacoub M. Effect of betablockade on dynamic exercise in human heart transplant recipients. *J Heart Transplant.* 1985 May;4(3):312-4.
93. Almenar-Pertejo M, Almenar L, Martinez-Dolz L, Campos J, Galan J, Girones P, et al. Study on health-related quality of life in patients with advanced heart failure before and after transplantation. *Transplant Proc.* 2006 Oct;38(8):2524-6.
94. Martin-Rodriguez A, Perez-San-Gregorio MA, Diaz-Dominguez R, Perez-Bernal J. Health-related quality of life evolution in patients after heart transplantation. *Transplant Proc.* 2008 Nov;40(9):3037-8.
95. Salyer J, Flattery MP, Joyner PL, Elswick RK. Lifestyle and quality of life in long-term cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2003 Mar;22(3):309-21.
96. Grady KL. Quality of life after heart transplantation: are things really better? *Curr Opin Cardiol.* 2003 Mar;18(2):129-35.
97. Karapolat H, Eyigor S, Durmaz B, Yagdi T, Nalbantgil S, Karakula S. The relationship between depressive symptoms and anxiety and quality of life and functional capacity in heart transplant patients. *Clin Res Cardiol.* 2007 Sep;96(9):593-9.
98. Butera G. Sympathetic reinnervation of the transplanted heart. *N Engl J Med.* 2001 Dec 27;345(26):1915.
99. Marrugat J, Vila J, Pavesi M, Sanz F. [Estimation of the sample size in clinical and epidemiological investigations]. *Med Clin (Barc).* 1998 Sep 12;111(7):267-76.

100. Kirklin JK, Naftel DC. Mechanical circulatory support: registering a therapy in evolution. *Circ Heart Fail*. 2008 Sep;1(3):200-5.
101. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Jun;28(6):535-41.
102. Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeier H, Cygankiewicz I, et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct 21;52(17):1353-65.
103. Rudas L, Pflugfelder PW, McKenzie FN, Menkis AH, Novick RJ, Kostuk WJ. Normalization of upright exercise hemodynamics and improved exercise capacity one year after orthotopic cardiac transplantation. *Am J Cardiol*. 1992 May 15;69(16):1336-9.
104. Squires RW, Leung TC, Cyr NS, Allison TG, Johnson BD, Ballman KV, et al. Partial normalization of the heart rate response to exercise after cardiac transplantation: frequency and relationship to exercise capacity. *Mayo Clin Proc*. 2002 Dec;77(12):1295-300.
105. Buendia Fuentes F, Almenar Bonet L, Martinez-Dolz L, Sancho-Tello de Carranza MJ, Moro Lopez J, Aguero Ramon-Llin J, et al. Exercise tolerance after beta blockade in recent cardiac transplant recipients. *Transplant Proc*. 2009 Jul-Aug;41(6):2250-2.
106. Gurtner C, Klepzig H, Jr., Lebach S, Krause BJ, Hartmann A, Maul FD, et al. [Sympathetic reinnervation following heart transplantation--a double-tracer study with 123I-MIBG and 201Tl]. *Nuklearmedizin*. 1994 Jun;33(3):106-12.

107. Krause BJ, Gurtner C, Kranert WT, Maul FD, Baum RP, Hor G. Validation of a dual-isotope technique using ¹²³I-MIBG and ²⁰¹Tl in the assessment of sympathetic reinnervation following heart transplantation: phantom and patient studies. *Nucl Med Commun.* 1995 Aug;16(8):675-82.
108. Yap KS, Gould P, Kalff V, Kaye DM, Esmore D, Kelly MJ. Evaluation of sympathetic re-innervation in heterotopic cardiac transplants by iodine-123-metaiodobenzylguanidine (I-123-MIBG) imaging. *J Heart Lung Transplant.* 2006 Aug;25(8):977-80.
109. Marconi C, Marzorati M, Fiocchi R, Mamprin F, Ferrazzi P, Ferretti G, et al. Age-related heart rate response to exercise in heart transplant recipients. Functional significance. *Pflugers Arch.* 2002 Mar;443(5-6):698-706.