

## Angina de pecho en el paciente con trasplante cardíaco: una evidencia de reinervación

Juan C. Gallego Page<sup>a</sup>, Javier Segovia Cubero, Luis A. Alonso Pulpón, Mercedes Alonso Rodríguez<sup>b</sup>, Clara Salas<sup>c</sup> y José Ortiz-Berrocal<sup>b</sup>

Unidad de Trasplante Cardíaco. Clínica Puerta de Hierro. Madrid. <sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital General de Albacete. <sup>b</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Puerta de Hierro. Madrid. <sup>c</sup>Departamento de Anatomía Patológica Clínica. Puerta de Hierro. Madrid.

El trasplante cardíaco conlleva la extirpación del corazón enfermo con su inervación y la implantación de un corazón donante aislado del control del sistema nervioso autónomo del receptor, es decir funcionalmente denervado. La denervación condiciona diversas alteraciones en la fisiología cardíaca, como la incapacidad para experimentar dolor frente a la isquemia miocárdica, por lo que teóricamente estos pacientes no pueden presentar angina de pecho. Sin embargo, diversos estudios han demostrado evidencias de reinervación y se han descrito casos aislados de pacientes trasplantados con angina de pecho. Describimos el caso de un paciente trasplantado que presentaba angina de esfuerzo típica, enfermedad vascular del injerto y datos de reinervación simpática demostrados por gammagrafía cardíaca con metayodo-benzilguanidina-I-123.

**Palabras clave:** *Trasplante cardíaco. Angina de pecho. Reinervación.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 799-802)

### Angina Pectoris in the Heart Transplant Recipient: Evidence of Reinnervation

Heart transplantation involves the removal of a sick heart together with its innervation and replacement with a donor heart isolated from the control of the autonomous nervous system of the recipient, therefore being, functionally denervated. Denervation conditions several alterations in cardiac physiology, such as the inability to experience pain during myocardial ischemia, so that theoretically these patients cannot present angina pectoris. However, several reports have shown evidence of reinnervation with isolated cases of transplanted patients with angina pectoris having been reported. We describe the case of a transplanted patient who showed typical effort angina, vascular disease of the graft and data of sympathetic reinnervation demonstrated by cardiac gammagraphy with metayodo-benzilguanidina-I-123.

**Key words:** *Heart transplantation. Angina pectoris. Reinnervation.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 799-802)

## INTRODUCCIÓN

El trasplante cardíaco constituye en la actualidad el tratamiento de elección en pacientes con insuficiencia cardíaca terminal, sin otras opciones terapéuticas y sin contraindicaciones para el mismo. Hasta la actualidad se han realizado más de 3.000 trasplantes en nuestro país y más de 47.000 en todo el mundo<sup>1-3</sup>. La técnica quirúrgica original de Lower y Shumway<sup>4</sup> conlleva la extirpación del corazón enfermo con su inervación, dejando la porción posterior de ambas aurículas, con la desembocadura de las venas cavas y pulmonares y la implantación del corazón donante en la misma posición (ortotópico). Se realizan suturas en las aurículas y anastomosis directas terminotermiales de aorta y ar-

teria pulmonar. El corazón trasplantado queda así aislado del control del sistema nervioso autónomo del receptor, es decir, funcionalmente denervado<sup>5</sup>.

La denervación condiciona diversas alteraciones en la fisiología cardíaca, como una mala adaptación del corazón trasplantado frente al ejercicio y el estrés. Esto es consecuencia de diversos factores, como incompetencia cronotrópica, alteración en la relajación ventricular, etc.<sup>6</sup>. La falta de inervación también es responsable de la incapacidad para experimentar dolor frente a la isquemia miocárdica, por lo que estos pacientes no pueden teóricamente presentar angina de pecho<sup>7</sup>.

Sin embargo, diversos estudios han demostrado en los últimos años evidencias de reinervación parcial, principalmente por parte del sistema nervioso simpático, aunque también del parasimpático, en especial a partir del primer año tras el trasplante. Para ello se han utilizado diversas técnicas, como la gammagrafía cardíaca con metayodo-benzilguanidina I<sup>123</sup> (MIBG)<sup>8,9</sup>, un radiotrazador que permite valorar actividad simpática,

Correspondencia: Dr. J.C. Gallego Page.  
Cristóbal Lozano 27, 2.º D. 02002 Albacete.  
Correo electrónico: jgallegop@medynet.com

Recibido el 1 de septiembre del 2000.  
Aceptado para su publicación el 18 de octubre del 2000.

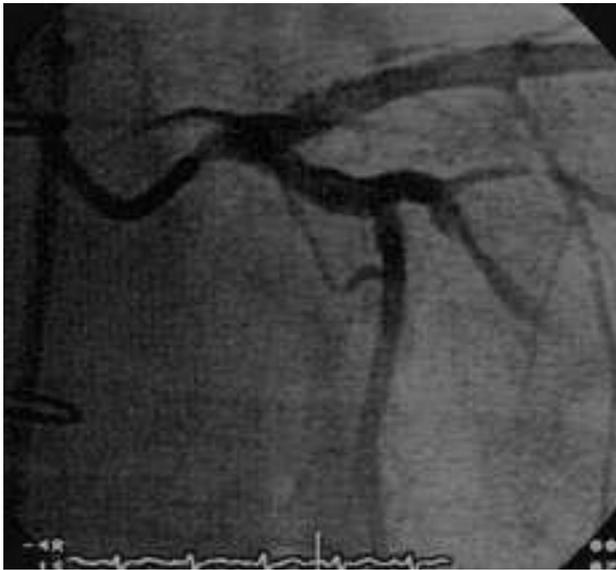


Fig. 1. Imagen angiográfica en proyección oblicua anterior derecha caudal, de la arteria coronaria izquierda, centrada sobre la lesión de tronco.

analizar la variabilidad de frecuencia cardíaca<sup>10</sup>, valorar la liberación cardíaca de noradrenalina en respuesta a la tiramina<sup>11</sup>, efectuar estudios con tomografía por emisión de positrones, etc.<sup>12</sup>. Asimismo, la presencia de angina típica en pacientes con trasplante cardíaco y portadores de enfermedad coronaria se ha interpretado como un indicador de reinervación<sup>13</sup>.

Presentamos el caso clínico correspondiente a un paciente con trasplante cardíaco que desarrolló angina de esfuerzo típica, en relación con enfermedad vascular del injerto demostrada por angiografía, en el que se pudo demostrar reinervación del injerto mediante gammagrafía cardíaca con MIBG.

### CASO CLÍNICO

Varón de 49 años de edad al que se realizó un trasplante cardíaco en agosto de 1989 por miocardiopatía dilatada de origen valvular. Su evolución clínica había sido favorable, destacando únicamente el desarrollo de una hepatopatía crónica por virus de la hepatitis C y un episodio de rechazo agudo tardío en 1996, que cursó con disfunción sistólica severa e insuficiencia cardíaca, tratado con metilprednisolona con mejoría clínica y recuperación de la fracción de eyección.

Desde comienzos de 1999 el paciente comenzó a presentar episodios de opresión precordial acompañados de sensación de disnea, frente a esfuerzos moderados, que cedían con el reposo. Por este motivo se realizó coronariografía (fig. 1), que puso de manifiesto una lesión grave de tronco en su *ostium*, una lesión del 60% en la arteria descendente anterior (DA) proximal con imagen de placa ulcerada, una lesión del 90% larga en la DA media, en la circunfleja (CX) con oclu-

TABLA 1. Comparación de los resultados obtenidos en la gammagrafía cardíaca con MIBG

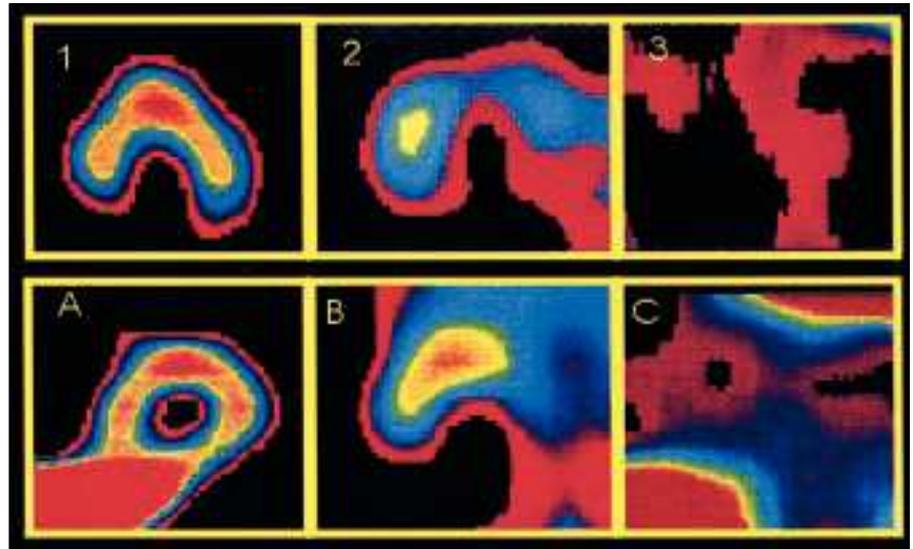
	Grupo control	Grupo denervación	Caso clínico
Puntuación (planar)	4	0	2
ICM-15	1,92 ± 0,04	1,13 ± 0,06	1,36
ICM-3	1,80 ± 0,17	1,05 ± 0,03	1,25
Puntuación apical	4	0	0
Puntuación anterior	4	0	3
Puntuación septal	4	0	2
Puntuación lateral	4	0	0
Puntuación inferior	4	0	0

ICM-15: Índice corazón/mediastino a los 15 minutos; ICM-3: Índice corazón/mediastino a las 3 horas.

sión de la segunda marginal y en la coronaria derecha (CD) dominante ocluida desde su tercio distal. En la ventriculografía se podía observar hipocinesia generalizada, siendo la fracción de eyección (FE) del 50%. La biopsia endomiocárdica puso de manifiesto abundante fibrosis subendocárdica, sin signos de rechazo agudo.

El paciente fue sometido a realización de gammagrafía cardíaca planar y con técnica SPECT (tomografía por emisión de fotón único) tras la inyección de 185 Mbq de metayodo-benzilguanidina I<sup>123</sup>, y se adquirieron imágenes a los 15 min y a las 3 h de la inyección del isótopo. Previamente se había administrado Lugol al 5% durante los 3 días previos, el día de la prueba y el posterior, para bloquear la captación tiroidea. Para la cuantificación de la imagen planar se utilizó inicialmente la siguiente puntuación: nula = 0, muy disminuida = 1, disminuida = 2, normal-disminuida = 3 y normal = 4. Posteriormente se realizó una valoración semicuantitativa calculando el índice corazón/mediastino (ICM) en cada uno de los 2 tiempos del estudio. Para ello se dibujaron ROIS (áreas de interés) sobre el corazón y el mediastino en la proyección planar anterior realizada a los 15 min y a las 3 h y se evitó la inclusión de hígado en la ROI cardíaca y de grandes vasos en mediastino. El índice obtenido (ICM) es expresado en cuentas por píxel. La reconstrucción de imágenes de la SPECT se realizó mediante algoritmo de retroproyección filtrada utilizando un filtro Hanning. Se obtuvieron los cortes del eje largo vertical, el eje corto y el eje largo horizontal (4 cavidades), junto con el mapa polar. Se realizó un análisis cualitativo y semicuantitativo sobre cada uno de los cortes y en el mapa polar, valorando el nivel de captación (según la puntuación empleada para las imágenes planares), la distribución y la localización de los defectos en los distintos cortes (apical, anterior, septal, lateral e inferior).

Se estudió, asimismo, un grupo control de 8 individuos sin evidencia de cardiopatía (grupo normal) y un grupo de 10 enfermos con trasplante cardíaco de menos de 6 meses de evolución y, por tanto, con denervación teórica (grupo denervación).



**Fig. 2.** Comparación de las imágenes obtenidas en la gammagrafía cardíaca con MIBG. En la fila superior se observan los cortes en el eje largo horizontal: (1) sujeto normal, (2) paciente del caso clínico y (3) paciente con trasplante de menos de 6 meses de evolución (grupo denervación). En la fila inferior se presentan cortes del eje corto: (A) sujeto normal, (B) paciente del caso clínico y (C) paciente con trasplante de menos de 6 meses de evolución.

Los resultados de la gammagrafía con MIBG en los 2 grupos y del caso clínico se exponen en la tabla 1. Puede observarse cómo la captación del isótopo en el grupo normal es intensa y homogénea, mientras que en el grupo denervación es nula; por contra, el paciente del caso clínico presenta captación isotópica detectable en la imagen planar, que en el estudio SPECT corresponde a actividad en la cara anterior del ventrículo izquierdo y del septo interventricular.

La evolución posterior del paciente fue desfavorable, presentando insuficiencia cardíaca progresiva y disfunción sistólica grave, por lo que en septiembre de 1999 fue sometido a retrasplante cardíaco. El estudio anatomopatológico del injerto explantado demostró lesiones vasculares difusas por hiperplasia intimal, además de placas ateromatosas típicas en las arterias epicárdicas; el miocardio presentaba pérdida de miocitos y aumento del espacio intersticial con intensa fibrosis, todo ello sugestivo de enfermedad vascular del injerto. Tras el retrasplante el paciente falleció por fallo primario del injerto.

## DISCUSIÓN

Como se ha mencionado con anterioridad, se han utilizado diversas técnicas para demostrar reinervación tras el trasplante cardíaco. Una de las más empleadas ha sido la gammagrafía cardíaca con MIBG, un análogo radioyodado de la guanetidina que se comporta de modo similar a la noradrenalina (NA), acumulándose en vesículas intraneuronales, por lo que se considera un marcador de innervación simpática. En el corazón trasplantado, las reservas de NA en las terminaciones nerviosas son rápidamente deplecionadas porque las enzimas necesarias para su síntesis deben ser transportadas desde el ganglio extracardíaco hasta la terminal nerviosa, a través de transporte axonal. Por ello, la

captación de MIBG en el corazón donante debe reflejar una integridad y funcionalidad neuronal adrenérgica. Diversas publicaciones han demostrado cierto grado de reinervación simpática en algunos pacientes con trasplante cardíaco, en general trascurrido un año del mismo, si bien en ningún caso alcanzó valores normales<sup>8,9</sup>. Al igual que en nuestro paciente, la captación del isótopo tras el trasplante cardíaco se suele localizar preferentemente en la cara anterior del ventrículo izquierdo. Asimismo, la captación de MIBG parece aumentar con el tiempo tras el trasplante<sup>8,9</sup>.

Hemos presentado el caso de un paciente con trasplante cardíaco de larga evolución que presentaba enfermedad vascular del injerto grave y que desarrolló clínica de angina de esfuerzo típica que precedía a los síntomas de insuficiencia cardíaca, y en el que la gammagrafía cardíaca con MIBG demostró actividad simpática en la cara anterior de ventrículo izquierdo con ligera extensión hacia el septo interventricular y ausencia de captación en el resto de territorios. Por contra, en el grupo de pacientes trasplantados de menos de 6 meses, la actividad simpática era nula, como corresponde al corazón denervado, mientras que en los sujetos sanos se apreciaba una captación uniforme e intensa del isótopo (fig. 2).

La presencia de angina en el paciente trasplantado es excepcional e implica que deben existir aferencias nerviosas en conexión con el sistema nervioso central, lo que conlleva necesariamente la aparición de reinervación<sup>13</sup>. En nuestro caso, además, pudimos demostrar mediante gammagrafía con MIBG una actividad simpática en la cara anterior de ventrículo izquierdo, lo que supone una evidencia adicional de reinervación del injerto.

La reinervación del corazón trasplantado ha sido demostrada de manera convincente en modelos animales, pero su aparición en humanos había sido cuestionada

desde hace años. Tras el resultado de diversos estudios, hoy día se puede afirmar que la reinervación simpática es posible, si bien la parasimpática es más controvertida. La reinervación parece comenzar tras el primer año de trasplante en determinados pacientes y se hace más intensa con el tiempo<sup>13,14</sup>. Algunos estudios indican que la aparición de reinervación puede mejorar ciertos aspectos de la fisiología del injerto, así como aumentar la capacidad funcional del paciente<sup>15,16</sup>. Sin embargo, todavía se desconocen algunos aspectos fundamentales sobre su desarrollo, como las implicaciones clínicas que puede condicionar, en qué pacientes puede aparecer y, lo más importante, si puede afectar a su pronóstico<sup>7,14</sup>. Por todo ello, en la actualidad, la búsqueda de reinervación en los pacientes trasplantados tiene un interés exclusivamente científico.

Esperamos que estudios amplios y multidisciplinarios nos aporten información concluyente al respecto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Almenar L, en representación de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco. Registro Español de Trasplante Cardíaco. X Informe Oficial (1984-1998). *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 1121-1129.
2. Pulpón LA. El trasplante cardíaco en España. Organización y resultados. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53 (Supl 1): 39-52.
3. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiorello B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Fifteenth Official Report – 1998. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 656-668.
4. Lower RR and Shumway NE. Studies on the orthotopic homo-transplantation of the canine heart. *Surg. Forum* 1960; 11: 18.
5. Baumbartner WA, Reitz BA, Achuff SC. Heart and heart lung transplantation. Filadelfia: Saunders Company, 1990; 113-130.
6. Martínez Martínez A, Ordóñez A, López Haldón J, Morales F, Romero R, Borrell M et al. Fisiología del ejercicio y rehabilitación del corazón trasplantado. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48 (Supl 7): 135-139.
7. Wilson RF. Reinnervation reexamination. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 137-139.
8. Parry DS, Foulsham L, Jenkins G, Wharton J, Marron K, Banner N et al. Incidence and functional significance of sympathetic reinnervation after cardiac transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 569-570.
9. Estorch Cabrera M, Flotats Giralt A, Camprecios Crespo M, Mari Aparici C, Berna Roqueta L, Catafau Alcantara AM et al. Reinnervación simpática del corazón trasplantado. Estudio realizado con metayodo-benzilguanidina marcada con yodo-123. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 369-374.
10. 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; 77: 180-183.
11. 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; 83: 1210-1220.
12. Bengel FM, Ueberfuhr P, Ziegler SI, Nekolla S, Reichart B, Schwaiger M. Serial assesment of sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation. A longitudinal study using PET and C-11 hydroxiophedrine. *Circulation* 1999; 99: 1866-1871.
13. Stark RP, McGinn AL, Wilson RF. Chest pain in cardiac-transplant recipients, evidence of sensory reinnervation after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1991; 324: 1791-1794.
14. Surgically denervated cardiac transplant: rewired or permanently unplugged? *Circulation* 1997; 96: 6-8.
15. Toba M, Ishida Y, Fukuchi K, Shimotsu Y, Takamiya M, Komamura K et al. Sympathetic reinnervation demonstrated on serial iodine-123-metaiodobenzilguanidine SPECT images after cardiac transplantation. *J Nucl Med* 1998; 39: 1862-1864.
16. 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; 91: 72-78.