

## Reinervación simpática del corazón trasplantado. Estudio realizado con metayodobenzilguanidina marcada con yodo-123

Montserrat Estorch Cabrera, Albert Flotats Giralt, Marta Campreciós Crespo\*, Carina Marí Aparici, Lluís Bernà Roqueta, Ana María Catafau Alcántara, Manel Ballester Rodés\* e Ignasi Carrió Gasset

Servicios de Medicina Nuclear y \*Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

*metayodobenzilguanidina/ sistema nervioso autónomo/ trasplante cardíaco/ valoración funcional/ ventriculografía isotópica*

**Introducción y objetivos.** La metayodobenzilguanidina es un análogo de la noradrenalina que permite objetivar la innervación simpática del corazón. Durante el trasplante cardíaco el injerto queda completamente denervado. El presente estudio pretende valorar la evolución de la reinervación simpática después de un trasplante y relacionar ésta con el estado funcional del corazón.

**Pacientes y métodos.** Se estudiaron 31 pacientes, entre los 6 meses y los 12 años después del trasplante, mediante estudios con yodo-123-metayodobenzilguanidina, para valorar la reinervación, y mediante ventriculografía isotópica reposo/esfuerzo, para valorar el funcionalismo cardíaco. La captación miocárdica de metayodobenzilguanidina se semicuantificó mediante el índice corazón/mediastino, considerándose normal si era superior a 1,8, moderada entre 1,8 y 1,6, leve entre 1,6 y 1,3 y ausente si era inferior a 1,3.

**Resultados.** El índice corazón/mediastino se correlacionó con el tiempo postrasplante ( $r = 0,607$ ;  $p < 0,001$ ). Los pacientes estudiados a partir de 2 años del trasplante presentaron un índice corazón/mediastino más elevado ( $1,62 \pm 0,2$  frente a  $1,34 \pm 0,2$ ;  $p < 0,05$ ). La captación de metayodobenzilguanidina fue en región anterior en 3 pacientes, anterolateral en 25 y anterolateral y septal en 3. Funcionalmente fueron significativos la derivada de la velocidad respecto al tiempo diastólico de esfuerzo de los pacientes estudiados a partir de 2 años del trasplante ( $2,7 \pm 0,8$  vtd/s frente a  $2,16 \pm 0,5$  vtd/s;  $p = 0,02$ ), que también presentaron mayor incremento de la frecuencia cardíaca con el esfuerzo ( $p < 0,005$  frente a  $p < 0,01$ ).

**Conclusiones.** En el corazón trasplantado la reinervación simpática aumenta a lo largo del tiempo, siendo más frecuente evidenciarla a partir de los

2 años, e iniciándose en las regiones anterior o anterolateral. Doce años después del trasplante no existe evidencia de reinervación simpática cardíaca completa.

### SYMPATHETIC RE-INNervation OF TRANSPLANTED HEART BY IODINE-123 METAIODOBENZILGUANIDINE STUDIES

**Introduction and objectives.** Metaiodobenzylguanidine (MIBG) is an analogue of norepinephrine and its cardiac uptake shows sympathetic innervation. During the heart transplantation the allograft becomes completely denervated. The present study was conducted to assess the evolution of sympathetic re-innervation after transplantation, and to related re-innervation with functional status.

**Patients and methods.** We studied 31 patients from 6 months to 12 years after transplantation by  $^{123}\text{I}$ -MIBG studies to evaluate re-innervation and by rest/exercise radionuclide ventriculography to evaluate cardiac function. Myocardial MIBG uptake was quantified by calculating a heart-to-mediastinum ratio (HMR). An HMR  $> 1.8$  was considered normal, moderate between 1.8 and 1.6, mild between 1.6 and 1.3, and absent  $< 1.3$ .

**Results.** HMR correlated with time after transplantation ( $r = 0.607$ ;  $p < 0.001$ ). HMR of patients studied after 2 years of transplantation was significantly higher ( $1.62 \pm 0.2$  vs  $1.34 \pm 0.2$ ;  $p < 0.05$ ). MIBG uptake was in the anterior region in 3 patients, in the antero-lateral region in 25, and in the antero-lateral and septal regions in 3. From a functional point of view, peak filling rate at exercise was higher in patients studied 2 years after the transplantation ( $2.7 \pm 0.8$  edv/s vs  $2.16 \pm 0.5$  edv/s;  $p = 0.02$ ). These patients also showed a higher increase of heart rate with exercise ( $p < 0.005$  vs  $p < 0.01$ ).

**Conclusions.** Sympathetic re-innervation increases with time after heart transplantation, and is

Correspondencia: Dra. M. Estorch Cabrera.  
Servicio de Medicina Nuclear.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Pare Claret, 167. 08025 Barcelona.  
Correo electrónico: mnu@santpau.es

Recibido el 12 de septiembre de 1997.  
Aceptado para su publicación el 12 de febrero de 1998.

**more frequently seen 2 years after transplantation. Sympathetic re-innervation first appears in the anterior or the antero-lateral regions. A complete re-innervation of the transplanted heart does not occur 12 years after transplantation.**

(*Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 369-374)

## INTRODUCCIÓN

Durante el trasplante cardíaco ortotópico el corazón del donante se anastomosa a la altura de las aurículas del corazón del paciente receptor. Como consecuencia de este proceso, el injerto queda completamente denervado. La pérdida de la inervación autonómica se asocia con importantes limitaciones fisiológicas<sup>1</sup>. La incapacidad de los pacientes sometidos a trasplante para sentir dolor no les permite reconocer los síntomas de la enfermedad coronaria, por lo que eventos isquémicos agudos o disfunciones del ventrículo izquierdo pueden cursar de forma asintomática<sup>2,3</sup>. Aproximadamente el 50% de los pacientes trasplantados desarrollan enfermedad coronaria antes de los 5 años a partir del trasplante, por lo que son sometidos anualmente a control angiográfico, con el fin de proceder a su detección precoz<sup>2,4</sup>. La denervación del nodo sinusal no permite un aumento adecuado de la frecuencia cardíaca durante el esfuerzo, por lo que en esta situación tampoco se obtiene un incremento eficiente del gasto cardíaco<sup>5</sup>. La pérdida del tono vasomotor provoca modificaciones del flujo sanguíneo coronario que, si bien se encuentran dentro del rango fisiológico, pueden alterar la hemodinamia del corazón trasplantado en reposo y durante el ejercicio, disminuyendo su capacidad para el mismo<sup>6,7</sup>. Sin embargo, en algunos pacientes trasplantados se ha evidenciado un incremento gradual de la frecuencia cardíaca con el ejercicio o la presentación de dolor de tipo anginoso, lo que indica un cierto grado de reinervación simpática del injerto<sup>4,8,9</sup>. Diversos estudios, tanto clínicos como experimentales, basados en la liberación de noradrenalina en respuesta a la administración intracoronaria de tiramina<sup>10</sup> o en la evidencia de captación cardíaca de análogos de la nor-adrenalina<sup>11-13</sup> apoyan este concepto de reinervación. Estos estudios, realizados dentro de los 5 primeros años después del trasplante, sugieren que la reinervación es un proceso lento que generalmente se inicia a partir del primer año<sup>11,12</sup>. Recientemente, estudios electrofisiológicos han demostrado que en algunos pacientes es posible la reinervación parcial del nodo sinusal después de 3 años del trasplante<sup>14</sup>. A pesar de estos resultados, no se conocen las consecuen-

cias funcionales de la reinervación parcial del corazón trasplantado, como tampoco se conoce la posible progresión de la reinervación simpática después de los 5 años.

La metayodobenzilguanidina (MIBG) es un análogo de la noradrenalina. Al igual que ésta, se incorpora en las terminaciones nerviosas simpáticas cardíacas, en la zona presináptica posganglionar, mediante un mecanismo dependiente de la energía, pero a diferencia de ésta, después de su incorporación vesicular, no es catabolizada por la monoaminooxidasa ni por la catecol *o*-metiltransferasa<sup>15-17</sup>. La posibilidad de marcar la MIBG con isótopos del yodo (<sup>123</sup>I o <sup>131</sup>I) permite visualizar gammagráficamente la inervación simpática del corazón.

El presente estudio se ha realizado en pacientes sometidos a trasplante de corazón con el fin de valorar la progresión y extensión de la reinervación simpática cardíaca a lo largo del tiempo y para determinar si la presencia de reinervación se correlaciona con un mejor estado funcional del injerto. Se han explorado pacientes entre los 6 meses y los 12 años después del trasplante mediante <sup>123</sup>I-MIBG para valorar la reinervación simpática, y mediante ventriculografía isotópica izquierda de reposo/esfuerzo, para valorar el funcionalismo cardíaco.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Pacientes

Se han estudiado de forma consecutiva 31 pacientes sometidos a trasplante, controlados en la Unidad de Trasplante Cardíaco del Servicio de Cardiología del Hospital de la Santa Cruz i Sant Pau. Se trata de 27 varones y 4 mujeres, con una edad media de 52 años (rango, 19-68 años), en los que la causa del trasplante fue miocardiopatía dilatada en 17 pacientes, miocardiopatía isquémica en 10, miocardiopatía hipertrófica en 3 y enfermedad valvular en 1. Los estudios se realizaron entre los 6 meses y los 12 años después del trasplante cardíaco; 9 pacientes fueron explorados entre los 6 meses y los 2 años y 22 entre los 2 y los 12 años después (13 pacientes después de 5 años). A todos los pacientes se les practicó un estudio con <sup>123</sup>I-MIBG y una ventriculografía isotópica de reposo/esfuerzo, realizándose los dos estudios en un intervalo inferior a dos semanas. Ningún paciente se encontraba en episodio de rechazo activo en el momento de realizar los estudios. Así mismo, ningún paciente presentaba clínica de dolor de origen coronario. Todos los pacientes recibían tratamiento inmunosupresor, incluyendo prednisona, ciclosporina y azatioprina. En el momento de realizar los estudios de inervación simpática ningún paciente recibía tratamiento con simpaticomiméticos ni otros fármacos que se sepa que interfirieran la capta-

ción miocárdica de MIBG; todos habían evitado el consumo de bebidas con cafeína durante las 24 h anteriores y se encontraban en ayunas desde 8 h antes. El protocolo fue aprobado por el comité ético del hospital y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

### Estudios con $^{123}\text{I}$ -metayodobenzilguanidina

Treinta minutos después de bloquear la captación tiroidea de  $^{123}\text{I}$  con 500 mg de perclorato potásico por vía oral, se administraron 370 MBq de  $^{123}\text{I}$ -MIBG (Amersham Ibérica S.A.) por vía intravenosa. Se obtuvieron estudios planares del corazón a los 15 min y a las 4 h después de la inyección y, únicamente a las 4 h, se obtuvieron estudios tomográficos (SPECT). Los estudios planares se obtuvieron con una gammacámara de campo grande equipada con un colimador de orificios paralelos, para bajas energías y de alta resolución, conectada a un ordenador dedicado (Siemens Orbiter ZLC, Microdelta) y centrada sobre el fotopico del  $^{123}\text{I}$ . Se obtuvieron imágenes del tórax en proyecciones anterior y oblicua anterior izquierda de  $45^\circ$ , que se almacenaron en una matriz de  $128 \pm 128$  elementos. La captación miocárdica de MIBG se semicuantificó mediante el cálculo del índice corazón/mediastino (ICM), para lo que se dibujaron áreas de interés sobre mediastino en la proyección anterior y sobre miocardio en la proyección oblicua, que es la proyección en la que mejor se separa la actividad cardíaca de la actividad del pulmón izquierdo. Las regiones de interés miocárdicas se dibujaron únicamente sobre aquellas regiones cardíacas que presentaban captación de  $^{123}\text{I}$ -MIBG evidente. Las cuentas promedio por elemento de matriz de miocardio se dividieron por las cuentas promedio por elemento de matriz de mediastino. Para el propósito del presente estudio la intensidad de la captación miocárdica de MIBG se consideró normal cuando el ICM fue superior a 1,8, moderada entre 1,8 y 1,6, leve entre 1,6 y 1,3 y ausente si era inferior a 1,3. La variabilidad intraobservador del ICM fue inferior al 2% y la variabilidad interobservador (dos observadores) fue inferior al 5%.

Los estudios SPECT se obtuvieron con una gammacámara tomográfica (Elsint, Helix HR) equipada con un colimador de orificios paralelos, para bajas energías y de alta resolución. Los estudios SPECT se realizaron únicamente en aquellos pacientes que presentaban captación miocárdica de MIBG. La gammacámara realizó un giro de  $180^\circ$ , desde la proyección oblicua anterior derecha a  $45^\circ$  hasta la proyección oblicua posterior izquierda a  $45^\circ$ , efectuando 60 paradas de 30 s/parada. Las imágenes obtenidas se almacenaron en una matriz de  $64 \pm 64$  elementos y se reconstruyeron según los tres ejes cardíacos. Los estudios SPECT se utilizaron para valorar la distribución regional de MIBG.

### Ventriculografía isotópica de reposo/esfuerzo

Tras el marcaje de los hematíes del paciente con 925 MBq de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  y su posterior administración intravenosa, se procedió a adquirir los estudios con una gammacámara de campo grande equipada con un colimador de orificios paralelos y alta sensibilidad, conectada a un ordenador dedicado (Siemens Orbiter ZLC, Microdelta) y centrada sobre el fotopico del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Los estudios se sincronizaron con el complejo QRS del electrocardiograma, obteniéndose un ciclo cardíaco de 16 imágenes, que se almacenaron en una matriz de  $64 \pm 64$  elementos. Los estudios se adquirieron en la proyección oblicua anterior izquierda, modificando la inclinación del detector según el desplazamiento anatómico del corazón trasplantado para obtener la mejor separación entre los dos ventrículos. Para la realización de los estudios de esfuerzo se utilizó una bicicleta ergométrica para pedaleo en decúbito supino, empezando con una carga de 25-50 W, según la condición física del paciente, y aumentando 25 W cada 3 min. Durante la realización del esfuerzo se monitorizaron el electrocardiograma, la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Se obtuvieron la fracción de eyección, la derivada de la velocidad con respecto al tiempo (dv/dt) sistólica y la dv/dt diastólica del ventrículo izquierdo, en reposo y durante el esfuerzo.

### Análisis estadístico

Los resultados se expresaron en forma de media  $\pm$  desviación estándar de la media. Para su análisis no paramétrico se utilizaron los tests de Wilcoxon y de Mann-Whitney y para establecer correlaciones entre las variables se utilizó el análisis de regresión. Para realizar los cálculos se utilizó el paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS/PC).

## RESULTADOS

### Características y evolución de la captación miocárdica de MIBG

El ICM se correlacionó con el tiempo transcurrido después del trasplante ( $r = 0,607$ ;  $p < 0,001$ ; **fig. 1**). Cuatro de los 9 pacientes (44%) estudiados entre los 6 meses y los 2 años, y 18 de los 22 pacientes (82%) estudiados entre los 2 y los 12 años después del trasplante presentaron captación miocárdica de MIBG, siendo el ICM de estos últimos significativamente más alto ( $1,62 \pm 0,2$  frente a  $1,34 \pm 0,2$ ;  $p < 0,05$ ; **tabla 1**). El ICM de los 13 pacientes estudiados más allá de los 5 años del trasplante fue de  $1,74 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$  respecto al resto del grupo). En la **tabla 1** aparece la distribución de los ICM en los 2 grupos de pacientes estudiados según el grado de intensidad de captación miocárdica de MIBG.

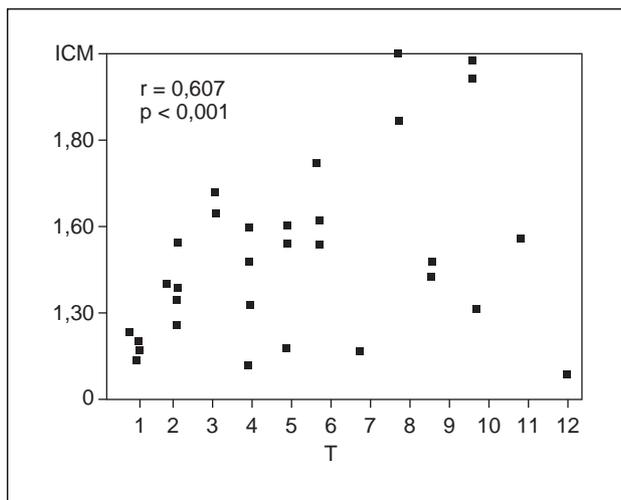


Fig. 1. Correlación entre la intensidad de la captación cardíaca de <sup>123</sup>I-MIBG, valorada mediante el índice corazón/mediastino (ICM), y el tiempo transcurrido después del trasplante cardíaco en años (T). Cada punto corresponde a la relación entre el ICM y el año postrasplante de cada uno de los pacientes.

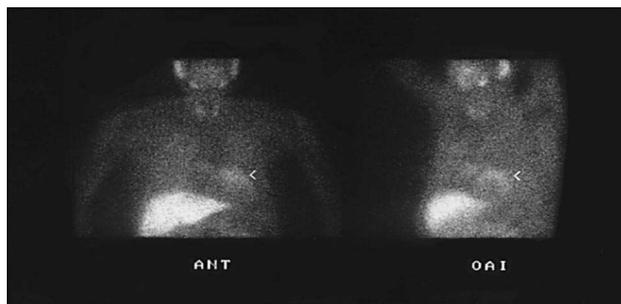


Fig. 2. Proyecciones anterior (ANT) y oblicua anterior izquierda (OAI) de tórax de un paciente trasplantado hace 9 años. Se evidencia la captación miocárdica de <sup>123</sup>I-MIBG en la región anterolateral (flechas).

La captación miocárdica de MIBG se localizó en la región anterior en 2 pacientes estudiados entre los 6 meses y los 2 años y en un paciente estudiado entre los 2 y los 12 años tras el trasplante. El resto de pacientes presentó captación de MIBG en región anterolateral, excepto 3 del grupo estudiado entre los 2 y los 12 años, que presentaron captación en las regiones anterolateral y septal, siendo su ICM normal (fig. 2). Un paciente no presentó captación de MIBG 12 años después del trasplante.

**Parámetros funcionales cardíacos de reposo/esfuerzo**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros funcionales cardíacos de reposo y de esfuerzo en los dos grupos de pacientes estudiados, con excepción de la dv/dt sistólica de esfuerzo del grupo estudiado entre los 2 y los 12 años,

**TABLA 1**  
**Índice corazón/mediastino (ICM) e intensidad de captación miocárdica de <sup>123</sup>I-MIBG de los pacientes estudiados entre los 6 meses y los 2 años después del trasplante (a) y de los pacientes estudiados entre los 2 y los 12 años después del trasplante (b)**

ICM global	Captación MIBG ausente	Captación MIBG leve	Captación MIBG moderada	Captación MIBG normal
(a) 1,34 ± 0,2*	1,14 ± 0,2 (56%)	1,34 ± 0,2 (44%)	—	—
(b) 1,62 ± 0,2*	1,16 ± 0,04 (18%)	1,46 ± 0,12 (23%)	1,65 ± 0,05 (41%)	1,95 ± 0,09 (18%)

\*p < 0,05.

que fue significativamente más alta que la de reposo (2,98 ± 0,6 vtd/s frente a 2,44 ± 0,5 vtd/s; p < 0,01; tabla 2). Respecto al resto del grupo, los pacientes estudiados más allá de los 5 años del trasplante no presentaron diferencias funcionales significativas.

En los pacientes estudiados entre los 6 meses y los 2 años después del trasplante la frecuencia cardíaca aumentó con el esfuerzo de 84 ± 11 a 115 ± 7 lat/min (p < 0,01) y en los pacientes estudiados entre los 2 y los 12 años de 96 ± 11 a 125 ± 16 lat/min (p < 0,005).

Comparando ambos grupos, la dv/dt diastólica de esfuerzo fue más alta en los pacientes estudiados entre los 2 y los 12 años después del trasplante (2,7 ± 0,8 vtd/s frente a 2,16 ± 0,5 vtd/s; p = 0,02; tabla 2).

La frecuencia cardíaca en reposo, el incremento de la frecuencia cardíaca con el esfuerzo y la fracción de eyección reposo/esfuerzo no se correlacionaron con la intensidad de captación miocárdica de MIBG.

**DISCUSIÓN**

La metayodobencilguanidina marcada con isótopos del yodo permite el estudio de la distribución y densidad del sistema nervioso simpático cardíaco. La captación miocárdica de MIBG está disminuida en las enfermedades o estados en los que el contenido y/o la captación de noradrenalina está reducida, como por ejemplo el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva y la denervación secundaria a la diabetes mellitus<sup>18</sup>. Como consecuencia del acto quirúrgico, el corazón trasplantado resulta también denervado y, por lo tanto, tras el trasplante no se evidencia captación miocárdica de MIBG. Estudios realizados con MIBG ponen de manifiesto la ausencia de innervación simpática durante los 6 primeros meses que siguen al trasplante<sup>19,20</sup>.

El presente estudio demuestra que, en general, la captación cardíaca de MIBG se observa a partir del primer año del trasplante y que ésta aumenta progresivamente con el paso del tiempo. Nuestros resultados sugieren

**TABLA 2**

**Parámetros funcionales cardíacos de reposo/esfuerzo (r/e) de los pacientes estudiados entre los 6 meses y los 2 años después del trasplante (a) y de los pacientes estudiados entre los 2 y los 12 años después del trasplante (b)**

FE (r)	FE (e)	dv/dt (r) sistólica	dv/dt (e) sistólica	dv/dt (r) diastólica	dv/dt (e) diastólica
(a) 58,3 ± 16	57,5 ± 15	2,47 ± 0,8	2,83 ± 0,4	2,50 ± 0,6	2,16 ± 0,5**
(b) 55 ± 14	55,6 ± 9,7	2,44 ± 0,5*	2,98 ± 0,9*	2,85 ± 0,9	2,70 ± 0,8**

dv/dt: derivada de la velocidad con respecto al tiempo; FE: fracción de eyección; \*p < 0,01; \*\*p = 0,02.

que la reinervación empieza en la base del corazón, extendiéndose a continuación hacia el ápex, observándose captación de MIBG esencialmente en las regiones anterior y anterolateral y, menos frecuentemente, en la región septal vecina. Por otra parte, si bien la captación de MIBG aumenta cuantitativamente a lo largo del tiempo, 12 años después del trasplante no llega a observarse reinervación global, lo que corrobora lo descrito por otros autores, en cuanto a que la reinervación cardíaca es un proceso de evolución lenta, aunque debe tenerse en cuenta, sin embargo, que estos autores no han estudiado pacientes más allá de los 5 años del trasplante<sup>11,12</sup>. La presencia casi constante de captación de MIBG en la región anterior es consistente con el hecho de que en esta zona, en el corazón normal, existe una mayor densidad de terminaciones adrenérgicas, y también con el hecho de que la inervación simpática progresa desde la base del corazón hacia el ápex, a lo largo de la lámina basal de las fibras nerviosas, que actúa a modo de guía<sup>21,22</sup>. La ausencia de reinervación en la región inferior podría ser una explicación de la incapacidad de los estudios histológicos para identificar el incremento de la densidad neuronal en el corazón trasplantado<sup>23</sup>.

Di Carli et al<sup>24</sup> han demostrado recientemente en un estudio mediante tomografía por emisión de positrones realizado en pacientes trasplantados que, en respuesta a un estímulo simpático, el flujo sanguíneo aumenta en mayor grado en el territorio de la descendente anterior izquierda. Este estudio también refiere que en condiciones basales, en el corazón trasplantado, el flujo sanguíneo es similar en todos los territorios, a pesar de las diferencias en la inervación simpática. Estos hechos sugieren que durante la activación del sistema nervioso simpático las señales adrenérgicas aferentes tienen un importante papel en la modulación del flujo sanguíneo coronario. Dentro de esta misma línea, es posible que la relativa isquemia relacionada con un proceso de rechazo vascular pueda tener como consecuencia un retraso de la reinervación, puesto que está demostrado que la isquemia provoca afectación nerviosa y disminución de la captación de MIBG<sup>25</sup>. Esto explicaría el hecho observado en nuestro estudio de que pacientes sometidos a trasplante hace años no presenten reinervación simpática o que ésta sea escasa. Probablemente, el rechazo vascular sea la variable que pueda incidir más directamente en el proceso de rei-

nervación del corazón trasplantado. No sabemos si la edad, tanto del donante como del receptor, puede influir en la reinervación. En sujetos sanos se ha demostrado que la edad influye en la captación cardíaca de MIBG<sup>26</sup>, pero creemos que esta variable no es valorable en el corazón trasplantado, considerando la denervación quirúrgica a que es sometido. Por otra parte, también se ha descrito que la enfermedad de base, causa del trasplante, puede influir de forma eventual en la reinervación cardíaca<sup>12</sup>.

Las ventajas clínicas de la reinervación parcial sobre la ausencia de reinervación no están claras. Tampoco se conoce si la reinervación del injerto provee una competencia fisiológica al corazón trasplantado comparable con la del corazón con inervación primaria. En nuestro estudio, la fracción de eyección no aumenta de forma significativa con el esfuerzo en ninguno de los dos grupos, sin embargo, en los pacientes estudiados tras los 2 años del trasplante la dv/dt diastólica tiene tendencia a alargarse con el esfuerzo y se obtiene un incremento ligeramente más significativo de la frecuencia cardíaca. Por tanto, el incremento de la frecuencia cardíaca con el esfuerzo se relacionaría con un acortamiento de la diástole y el consiguiente incremento de la dv/dt diastólica<sup>27</sup>. En nuestra opinión, a pesar de que estos parámetros podrían indicar una cierta mejoría funcional del corazón trasplantado, éste no alcanza una funcionalidad normal. En esta misma línea, Mandak et al<sup>28</sup> describen una gradual mejoría de la capacidad para el ejercicio del corazón trasplantado, pero sin llegar a la de un individuo sano. Estos autores concluyen que la máxima capacidad para el ejercicio se alcanza al año del trasplante, no mejorando posteriormente a pesar de disminuir significativamente el tratamiento inmunosupresor, hecho que podría estar relacionado con una reinervación simpática insuficiente. La progresión de la reinervación simpática objetivada en nuestro estudio no parece estar relacionada con una mejoría funcional importante del corazón. Por otra parte, ya se ha comentado que existen pacientes que no presentan reinervación a pesar de haber transcurrido muchos años del trasplante, lo que sugiere que otros procesos, como pueden ser los episodios de rechazo vascular intercurrentes o incluso la enfermedad previa al trasplante, podrían incidir en el proceso de reinervación.

En conclusión, en nuestros resultados se observa que la reinervación simpática, valorada a partir de la distribución e intensidad de la captación cardíaca de MIBG, aumenta con el tiempo después del trasplante, siendo más frecuente evidenciarla a partir de los 2 años. La reinervación simpática aparece primero en las regiones anterior o anterolateral y, más tarde, en la región septal. Doce años después del trasplante cardíaco no existe evidencia de reinervación simpática completa del corazón.

### BIBLIOGRAFÍA

- Olivari MT, Kubo SH, Braunlin EA, Bolman RM, Ring WS. Five-year experience with triple-drug immunosuppressive therapy in cardiac transplantation. *Circulation* 1990; 82: 276-280.
- O'Neill BJ, Pflugfelder PW, Singh NR. Frequency of angiographic detection and quantitative assessment of coronary arterial disease one and three years after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1.221-1.226.
- Gao SZ, Schroeder JS, Alderman EL. Prevalence of accelerated coronary artery disease in heart transplant survivors: comparison of cyclosporin and azathioprine regimens. *Circulation* 1989; (Supl 3): 100-105.
- Schroeder JS, Hunt SA. Chest pain in heart-transplant recipients. *N Engl J Med* 1991; 324: 1.805-1.807.
- Kavanagh T, Yacoub M, Mertens D, Kennedy J, Campbell RB, Sawyer P. Cardiorespiratory responses to exercise training after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 1988; 77: 162-171.
- Hosenpud JD, Morton MJ, Wilson RA, Pantely GA, Norman DJ, Cobanoglu AM et al. Abnormal exercise hemodynamics in cardiac allograft recipients 1 year after cardiac transplantation. *Circulation* 1989; 80: 525-532.
- Pflugfelder PW, Purves PD, McKenzie FN, Kostuk WJ. Cardiac dynamics during supine exercise in cyclosporine-treated orthotopic heart transplant recipients: assessment by radionuclide angiography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 336-341.
- Hartmann A, Maul FD, Huth A, Burger W, Hör G, Krause E et al. Serial evaluation of left ventricular function by radionuclide ventriculography at rest and during exercise after orthotopic heart transplantation. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 146-150.
- Stark R, McGinn A, Wilson R. Chest pain in cardiac-transplant recipients-evidence of sensory reinnervation after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1991; 324: 1.791-1.794.
- Wilson RF, Christensen BV, Olivari MT. Evidence for structural sympathetic reinnervation after orthotopic cardiac transplantation in humans. *Circulation* 1991; 83: 1.210-1.220.
- Guertner C, Krause B, 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; 22: 443-452.
- 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; 25: 927-931.
- Schwaiger M, Hutchins GB, Kalff V. Evidence for regional catecholamine uptake and storage sites in the transplanted human heart by positron emission tomography. *J Clin Invest* 1991; 87: 1.681-1.690.
- 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.
- Wieland DM, Brown LE, Rogers WL, Worthington K, Wu J, Clinthorne N et al. Myocardial imaging with radioiodinated norepinephrine storage analog. *J Nucl Med* 1981; 22: 22-31.
- Sisson JC, Wieland DM, Sherman P, Mangner IJ, Tobes MB, Jacques S. Metaiodobenzylguanidine as an index of the adrenergic nervous system integrity and function. *J Nucl Med* 1987; 28: 1.620-1.624.
- Dae M, O'Connell W, Botvinick E, Ahern T, Yee E, Auberty JP et al. Scintigraphic assessment of regional cardiac adrenergic innervation. *Circulation* 1989; 79: 634-644.
- Dae M. Imaging of myocardial sympathetic innervation with metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Cardiol* 1994; 1 (Supl): 23-30.
- Dae M, De Marco T, Botvinick E, O'Connell J, Hattner R, Huberty J et al. Scintigraphic assessment of MIBG uptake in globally denervated human and canine hearts: implications and clinical studies. *J Nucl Med* 1992; 33: 1.444-1.450.
- Gill JS, Hunter GJ, Gane G, Camm AJ. Heterogeneity of the human myocardial sympathetic innervation: in vivo demonstration by iodine 123-labeled metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Am Heart J* 1993; 126: 390-398.
- Magnusson Y, Marullo S, Hoyer S et al. Mapping of a functional autoimmune epitope on the  $\beta$ 1-adrenergic receptor in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1990; 86: 1.658-1.663.
- Kaye MP, Randall WC, Hageman CR. Chronology and mode of re-innervation of the surgically denervated canine heart: functional and chemical correlates. *Am J Physiol* 1977; 233: H431-H437.
- Rowan RA, Billingham ME. Myocardial innervation in long-term heart transplant survivors: a quantitative ultrastructural survey. *J Heart Transplant* 1988; 7: 448-452.
- Di Carli MF, Tobes MC, Mangner T, Levine AB, Muzik O, Chakroborty AP et al. Effects of cardiac sympathetic innervation on coronary blood flow. *N Engl J Med* 1997; 336: 1.208-1.215.
- Matsuo S, Takahashi M, Nakamura Y, Kinoshita M. Evaluation of cardiac sympathetic innervation with iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging in silent myocardial ischemia. *J Nucl Med* 1996; 37: 712-717.
- Estorch M, Carrió I, Bernà LL, López-Pousa JA, Torres G. Myocardial iodine-labeled metaiodobenzylguanidine 123 uptake relates to age. *J Nucl Cardiol* 1995; 2: 126-132.
- Bianco JK, Filiberti AW, Baker SP, King MA, Nalivaika LA, Leahy D et al. Ejection fraction and heart rate correlate with diastolic peak filling rate at rest and during exercise. *Chest* 1985; 88: 107-113.
- Mandak JS, Aaronson KD, Mancini DM. Serial assessment of exercise capacity after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 468-478.