

TRASPLANTE CARDÍACO

Cambios de diámetro de las arterias coronarias en receptores de trasplante cardíaco con vasos angiográficamente normales durante cinco años

Isabel Coma-Canella, Alicia Maceira, Inés Díaz Dorronsoro, José Calabuig y Amparo Martínez

Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria.
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

angiografía coronaria / arterias coronarias / bioestadística / complicaciones postoperatorias / diagnóstico por la imagen / enfermedades cardiovasculares / estenosis coronaria / estudios de seguimiento / trasplante cardíaco

Introducción. La estenosis coronaria difusa o focal es una complicación frecuente del trasplante cardíaco. También se ha descrito la angiopatía dilatada, aunque resulta mucho menos conocida. Con objeto de estudiar las modificaciones de las arterias coronarias en trasplantados, hemos llevado a cabo un estudio cuantitativo a lo largo de 5 años.

Métodos. Se practicó coronariografía anual en todos los supervivientes de un trasplante cardíaco. Se seleccionaron 44 pacientes con arterias coronarias normales durante 5 años consecutivos. Se cuantificó el diámetro de las arterias en cada angiograma a distintos niveles: descendente anterior proximal, media y distal; circunfleja proximal y distal; coronaria derecha proximal, media y distal. Se compararon los cambios del diámetro a lo largo de los 5 años.

Resultados. En el grupo total hubo ligero aumento del diámetro en cada segmento. Tomado cada paciente por separado, se apreció aumento del diámetro de la descendente anterior proximal en 17, descendente anterior media en 13 y descendente anterior distal en 8. La circunfleja sufrió dilatación de su segmento proximal en 11 pacientes, y del distal en 14. La coronaria derecha sufrió dilatación de su segmento proximal en 18 pacientes, medio en 18 y distal en 15. En total, se dilataron 114 de 352 segmentos coronarios (32%). Sólo 6 pacientes no tuvieron dilatación de ningún segmento.

Conclusiones. Hubo dilatación en el 32% de los segmentos de las arterias coronarias principales en receptores de trasplante cardíaco con arterias angiográficamente normales a lo largo de 5 años de evolución, lo que puede deberse a un engrosamiento de la íntima con sobrecompensación por aumento adicional del vaso con ganancia neta de luz.

Palabras clave: *Trasplante cardíaco. Enfermedad coronaria.*

Este trabajo ha sido financiado por una beca del Gobierno de Navarra.

Correspondencia: Dra. I. Coma-Canella.
Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.
Clínica Universitaria de Navarra. Apdo. 4209, Pamplona.
Correo electrónico: icoma@unav.es

Recibido el 13 de noviembre de 1998.

Aceptado para su publicación el 18 de marzo de 1999.

CHANGES IN DIAMETER OF THE CORONARY ARTERIES IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS WITH ANGIOGRAPHICALLY NORMAL VESSELS DURING FIVE YEARS

Introduction. Diffuse or focal coronary artery narrowing is a frequent complication of cardiac transplantation. Coronary enlargement has also been described although it is less known. To study the changes of the coronary arteries in transplant recipients, we have performed a quantitative study throughout 5 years.

Methods. Serial coronary angiography was performed annually in all survivors of heart transplant. Forty four patients with visually normal coronary arteries and at least 5 years of evolution were selected for this study. Quantitative measurements of the diameter of the coronary arteries were performed in each angiogram at different levels: proximal, medium and distal left anterior descending coronary artery; proximal and distal left circumflex; proximal, medium and distal right coronary artery. Changes in diameter were compared throughout the 5 years.

Results. In the entire group of patients there was a small increase in the diameter of each segment. Taking each patient separately, an enlargement of the diameter of the proximal descending coronary artery was seen in 17 cases; medium descending coronary artery in 13; distal descending coronary artery in 8; proximal left circumflex in 11; distal left circumflex in 14; proximal right coronary artery in 18; medium right coronary artery in 18 and distal right coronary artery in 15. In total, 114 of 352 coronary segments (32%) underwent dilatation. Only 6 patients failed to have dilatation of any segment.

Conclusions. Enlargement of the coronary arterial diameter was seen in 32% of segments of the main coronary arteries in heart transplant recipients with angiographically normal coronary arteries during 5 years of evolution. This could be due to intimal thickening with overcompensation by an additional vessel enlargement with net lumen gain.

Key words: *Heart transplant. Coronary artery disease.*

(*Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 485-492)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad coronaria del injerto es la principal causa de muerte en los receptores de trasplante cardíaco después del primer año de evolución¹, con una prevalencia del 35-50% a los 5 años². La enfermedad se caracteriza por estenosis proximal de las arterias coronarias principales³ o estrechamiento difuso de todos los segmentos arteriales⁴. La angiografía coronaria es muy específica pero poco sensible para la detección de la enfermedad⁵; a veces sólo se detecta pérdida de ramas terciarias mediante comparación lado a lado del angiograma actual con otro previo, o pequeños cambios en el diámetro de las arterias mediante cuantificación seriada^{6,7}. Los ultrasonidos intracoronarios han demostrado la presencia de engrosamiento de la íntima en arterias coronarias angiográficamente normales^{8,9}; sin embargo, el pronóstico de estos cambios no ha sido bien establecido¹⁰. Aunque la angiografía puede infraestimar lesiones difusas, la enfermedad coronaria angiográfica predice un riesgo de accidentes coronarios multiplicado por cinco¹¹. De hecho, la coronariografía anual es el método más común de evaluación de la enfermedad coronaria del injerto¹². Además, ofrece información que no puede ser obtenida mediante ultrasonidos, ya que permite evaluar las arterias distales, incluyendo ramas terciarias¹³.

Además de estrechamiento, las arterias coronarias también pueden sufrir dilatación después del trasplante. Aunque se ha prestado escasa atención a la angiopatía dilatada, ha sido ya descrita como una lesión específica, encontrada en 5 de 68 pacientes (7,3%) en una serie de trasplante cardíaco¹⁴.

En la evolución de nuestros pacientes hemos observado tanto estrechamiento como dilatación de las arterias coronarias. Con objeto de comprobar si se trataba de un hecho objetivo, hemos cuantificado el diámetro de las arterias a diferentes niveles en 44 pacientes con arterias coronarias angiográficamente normales a lo largo de 5 años.

MÉTODOS

De una serie de 156 trasplantes cardíacos ortotópicos, se seleccionaron 44 pacientes (38 varones) que tuvieron al menos 5 coronariografías normales durante 5 años consecutivos. La enfermedad previa al trasplante fue: miocardiopatía dilatada en 18 casos, isquémica en 19, valvular en 3, congénita en 1 y otras en 3. La edad media de los receptores en el momento del trasplante fue 47 ± 12 años y la edad media de los donantes 25 ± 8 años. Todos recibieron terapia triple con ciclosporina, azatioprina y corticoides. En los últimos 6 años se administró a todos diltiazem y en los últimos 4 años pravastatina. Se añadieron otros vasodilatadores (principalmente inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina) en caso de hipertensión. Antes

de la angiografía se administró nitroglicerina intracoronaria para control del tono vasomotor.

Se practicó la coronariografía mediante la técnica de Judkins en las proyecciones habituales. Se utilizó un equipo Siemens y catéteres tamaño 6 o 7 French. La coronariografía se consideró normal cuando no se vieron estenosis coronarias. Además, las ramas secundarias y terciarias tenían que ser aparentemente normales, sin podaduras ni otras alteraciones.

Se realizó detección automática de bordes de las imágenes angiográficas mediante una moviola Tagarno 35AX cinevídeo conectada a un sistema de proceso de imágenes. Cada segmento coronario fue centrado en la imagen, seleccionado y magnificado. Se digitalizó la imagen en un procesador de vídeo (Kontron Bildanalyse Cardio 500) y se expuso en un monitor conectado a un lápiz con luz. Con este lápiz se trazó la línea media del segmento que iba a ser analizado. El algoritmo de la detección automática selecciona el borde de la arteria mediante un Cardio Kontron 500, con magnificación de la arteria coronaria ($\times 3$). El tamaño del catéter intracoronario fue tomado como diámetro de referencia. El método fue validado mediante la medida de catéteres de diferentes tamaños.

El mismo cardiólogo midió el diámetro de las tres arterias coronarias principales a distintos niveles en los angiogramas realizados durante los cinco años consecutivos. Se realizaron las medidas en los mismos segmentos, tomando como referencia los lugares de bifurcación, y se estudió cada arteria coronaria en la misma proyección.

La descendente anterior (DA) se midió a tres niveles: proximal, medio y distal. La circunfleja (Cx) a nivel proximal y distal. La coronaria derecha (CD) a nivel proximal, medio y distal. Cada año se midieron 8 diámetros arteriales distintos en cada paciente. En 5 años se midieron un total de 1.760 diámetros.

Para calcular el cambio total en el diámetro de cada arteria a lo largo de la evolución se obtuvo la diferencia entre el diámetro del primer año y del quinto. Basándonos en límites previamente establecidos^{15,16} sobre progresión o regresión de lesiones coronarias, consideramos los siguientes límites para admitir la presencia de cambios (dilatación o estrechamiento) a lo largo de los 5 años: cambio $\geq 0,5$ mm en segmentos proximales; $\geq 0,4$ mm en segmentos medios y $\geq 0,3$ mm en segmentos distales. Los cambios inferiores a esos límites se consideraron como no cambio. Los segmentos coronarios se agruparon de acuerdo con la presencia de dilatación, estrechamiento o no cambio.

Se calculó también la diferencia absoluta entre el diámetro proximal y distal de cada arteria. La diferencia encontrada cada año de evolución se comparó con la diferencia de un grupo control consistente en 10 pacientes sometidos a trasplante con arterias coronarias normales que fueron sometidos a coronariografía a las 2-3 semanas del trasplante.

I. COMA-CANELLA ET AL. – CAMBIOS DE DIÁMETRO DE LAS ARTERIAS CORONARIAS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE CARDÍACO CON VASOS ANGIOGRÁFICAMENTE NORMALES DURANTE CINCO AÑOS

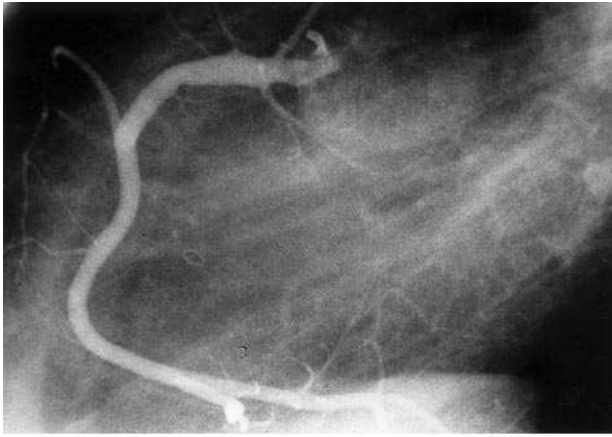


Fig. 1. De arriba abajo: coronariografías seriadas de la coronaria derecha de un paciente 2, 3 y 4 años después del trasplante. La arteria se dilata progresivamente.

Durante el cateterismo anual se hizo biopsia cardíaca. En cada paciente se cuantificó el número de rechazos $\geq 3A$ durante los 5 años del estudio. También se realizó un ecocardiograma anualmente. Se prestó especial atención a la presencia de insuficiencia tricúspide e hipertrofia ventricular izquierda (pared septal o posterior ≥ 11 mm). Se analizaron otros datos como: serología de citomegalovirus, colesterol total, hipertensión arterial sistémica (presión arterial $\geq 140/90$

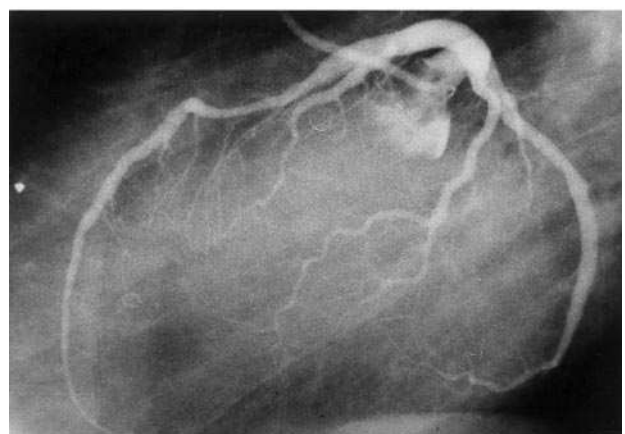
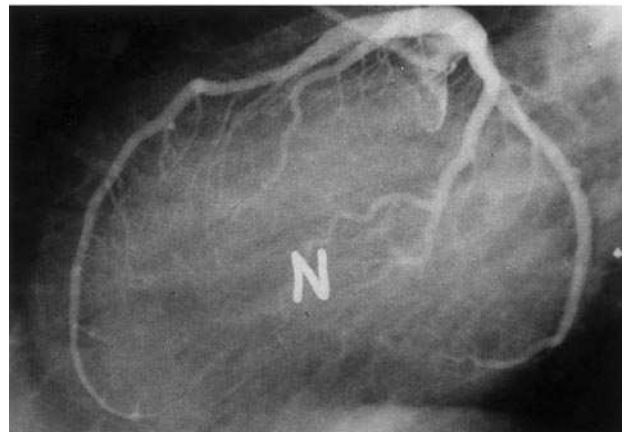
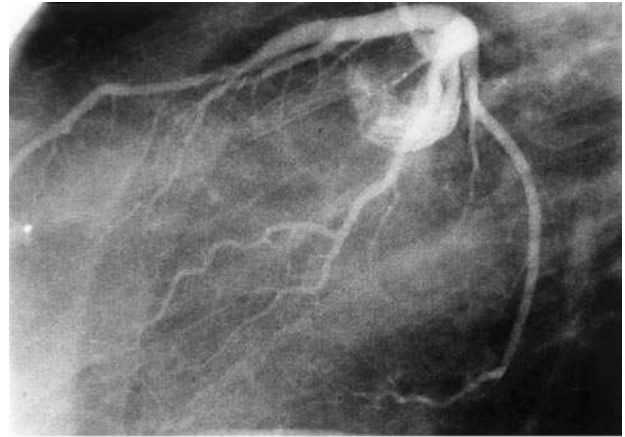


Fig. 2. De arriba abajo: coronariografías seriadas del árbol coronario izquierdo del mismo paciente que en la figura 1; 2, 3 y 4 años después del trasplante. Se observa dilatación progresiva del segmento medio de la descendente anterior y de la circunfleja.

mmHg) y pulmonar (presión sistólica pulmonar ≥ 30 mmHg).

Estadística

La estadística descriptiva se expresa en la media \pm desviación estándar. El análisis estadístico se realizó mediante medidas repetidas ANOVA, para comprobar la presencia de diferencias significativas en el diáme-

TABLA 1
Análisis descriptivo del diámetro medio (mm) de las arterias coronarias de los 44 pacientes

Año	1	2	3	4	5	p <
DA P	3,58 ± 0,79	3,84 ± 0,64*	3,93 ± 0,66*	3,91 ± 0,75*	3,89 ± 0,63*	0,0001
DA M	2,45 ± 0,46	2,59 ± 0,55	2,49 ± 0,39	2,53 ± 0,52	2,61 ± 0,51	NS
DA D	1,72 ± 0,36	1,71 ± 0,26	1,76 ± 0,25	1,75 ± 0,30	1,78 ± 0,36	NS
Cx P	3,06 ± 0,68	3,16 ± 0,49	3,29 ± 0,49*	3,28 ± 0,47*	3,38 ± 0,57*	0,002
Cx D	2,12 ± 0,53	2,15 ± 0,46	2,18 ± 0,50	2,16 ± 0,52	2,31 ± 0,70	NS
CD P	3,40 ± 0,68	3,49 ± 0,62	3,57 ± 0,72*	3,65 ± 0,71*	3,84 ± 0,78*	0,0001
CD M	3,02 ± 0,87	3,20 ± 0,85	3,34 ± 0,78*	3,23 ± 0,83	3,58 ± 0,93*	0,0001
CD D	2,55 ± 0,67	2,70 ± 0,62	2,65 ± 0,60	2,70 ± 0,64	2,88 ± 0,74*	0,02

P: proximal; M: media; D: distal; DA: arteria descendente anterior; Cx: arteria circunfleja; CD: arteria coronaria derecha; NS: no significativo; *diferencia significativa comparada con el primer año.

TABLA 2
Diámetro medio de las arterias coronarias que experimentan dilatación en su evolución

Año	1	2	3	4	5	Número de pacientes
DA P	3,06 ± 0,59	3,75 ± 0,39	3,84 ± 0,43	3,69 ± 0,48	4,00 ± 0,50	17
DA M	2,37 ± 0,39	2,69 ± 0,41	2,61 ± 0,41	2,71 ± 0,44	3,02 ± 0,40	13
DA D	1,54 ± 0,33	1,76 ± 0,26	1,93 ± 0,24	1,90 ± 0,17	2,02 ± 0,30	8
Cx P	2,63 ± 0,51	3,31 ± 0,39	3,40 ± 0,49	3,22 ± 0,44	3,63 ± 0,42	11
Cx D	2,02 ± 0,52	2,36 ± 0,44	2,41 ± 0,47	2,36 ± 0,59	2,85 ± 0,86	14
CD P	3,16 ± 0,82	3,51 ± 0,78	3,71 ± 0,66	3,80 ± 0,83	4,16 ± 0,74	18
CD M	2,80 ± 0,83	3,35 ± 0,81	3,48 ± 0,78	3,46 ± 0,75	3,89 ± 1,01	18
CD D	2,27 ± 0,70	2,73 ± 0,73	2,68 ± 0,61	2,87 ± 0,77	3,21 ± 0,95	15

Abreviaturas como en la [tabla 1](#).

tro coronario entre los 5 años de evolución. En caso de significación, se hicieron contrastes entre el primer y los restantes años de evolución. Se aplicó el test de la t de Student de muestras independientes para comprobar el posible aumento de estrechamiento longitudinal de las arterias durante la evolución, y el test de la χ^2 se aplicó para analizar proporciones.

RESULTADOS

Antes de la cuantificación, dos observadores expertos llevaron a cabo el análisis visual de cada coronariografía para asegurarse de que las arterias coronarias eran normales. Los pacientes con pequeñas irregularidades (sin estenosis) en el calibre de una arteria coronaria fueron incluidos. La [figura 1](#) corresponde a un paciente con dilatación visual de la CD en tres momentos distintos de la evolución. En la [figura 2](#) se observa el árbol coronario izquierdo del mismo paciente, con dilatación progresiva del segmento medio de la DA y Cx.

En la [tabla 1](#) se expone el análisis descriptivo del diámetro medio de las arterias coronarias en el grupo total de 44 pacientes. Se detectaron alteraciones significativas entre años distintos en la DA proximal, Cx

proximal, y en la CD proximal, media y distal. En la misma tabla se observan los cambios significativos entre cada año comparado con el primer año. Excepto el caso de la DA proximal, los cambios empiezan a ser significativos el tercer año.

El cambio medio de diámetro (mm) de los diferentes segmentos estudiados fue el siguiente: DA proximal: $0,36 \pm 0,64$; DA media: $0,17 \pm 0,43$; DA distal: $0,03 \pm 0,34$; Cx proximal: $0,30 \pm 0,56$; Cx distal: $0,20 \pm 0,62$; CD proximal: $0,47 \pm 0,62$; CD media: $0,50 \pm 0,72$ y CD distal: $0,31 \pm 0,73$. Los cambios fueron positivos (tendencia al aumento del diámetro arterial) en el conjunto de los 44 pacientes. Este aumento medio del diámetro no fue significativo en todos los segmentos. Como se observa en la desviación estándar, hubo pacientes en que aumentó el diámetro arterial y otros en que se redujo. Los casos de dilatación se describen por separado en la [tabla 2](#) y los de estrechamiento en la [tabla 3](#). Los no incluidos en estas dos tablas son los que no presentaron modificaciones según los criterios preestablecidos: cambio en el diámetro proximal $\geq 0,5$; medio $\geq 0,4$, y distal $\geq 0,3$ mm.

En la [tabla 2](#) se expone el diámetro medio anual de los segmentos arteriales con dilatación y el número de pacientes con esta alteración. La DA sufrió dilatación

TABLA 3
Diámetro medio de las arterias coronarias que sufren estrechamiento en la evolución

Año	1	2	3	4	5	Número de pacientes
DA P	4,22 ± 0,31	3,85 ± 0,54	4,15 ± 0,48	4,44 ± 0,38	3,27 ± 0,02	3
DA M	3,08 ± 0,48	2,77 ± 0,77	2,64 ± 0,34	2,65 ± 0,99	2,38 ± 0,72	3
DA D	2,05 ± 0,62	1,56 ± 0,20	1,65 ± 0,18	1,69 ± 0,39	1,52 ± 0,36	5
Cx P	3,82 ± 0,45	3,62 ± 0,24	3,60 ± 0,56	3,46 ± 0,58	2,96 ± 0,08	3
Cx D	2,74 ± 0,70	2,22 ± 0,58	2,36 ± 0,75	2,24 ± 0,76	2,14 ± 0,72	6
CD P	4,30	3,86	4,26	4,14	3,68	1
CD M	3,57 ± 0,46	3,00 ± 0,67	3,49 ± 0,52	3,14 ± 0,75	2,86 ± 0,65	3
CD D	3,20 ± 0,76	2,62 ± 0,67	2,61 ± 0,79	2,64 ± 0,65	2,52 ± 0,53	6

Abreviaturas como en la [tabla 1](#).**TABLA 4**
Diferencia media entre el diámetro proximal y el distal en cada arteria coronaria

Año	Controles	Pacientes sometidos a trasplante					p <
		1	2	3	4	5	
DA	2,06 + 0,68	2,00 ± 0,80	2,13 ± 0,65	2,20 ± 0,57	2,18 ± 0,66	2,06 ± 0,52	NS
Cx	1,08 + 0,75	1,01 ± 0,57	1,05 ± 0,54	1,05 ± 0,59	1,13 ± 0,58	1,08 ± 0,57	NS
CD	1,01 + 0,68	0,93 ± 0,55	0,76 ± 0,43	0,90 ± 0,47	0,93 ± 0,59	1,06 ± 0,63	NS

Abreviaturas como en la [tabla 1](#).

del segmento proximal en 17 pacientes, del medio en 13 y del distal en 8. La Cx sufrió dilatación de su segmento proximal en 11 pacientes y del distal en 14. La CD sufrió dilatación de su segmento proximal en 18 pacientes, del medio en 18 y del distal en 15. En total 114 de 352 segmentos coronarios (32%) sufrieron dilatación.

En la [tabla 3](#) se observa el diámetro medio anual de los segmentos arteriales con estrechamiento y el número de pacientes con esta alteración. La DA sufrió estrechamiento de su segmento proximal en 3 pacientes, del medio en 3 y del distal en 5. La Cx sufrió estrechamiento de su segmento proximal en 3 pacientes y del distal en 6. La CD sufrió estrechamiento de su segmento proximal en 1 paciente, del medio en 3 y del distal en 6. Hubo tendencia hacia una mayor frecuencia de estrechamiento en los segmentos distales. En total, 30 de 352 segmentos coronarios (8,5%) sufrieron estrechamiento.

En la [tabla 4](#) se expone la diferencia entre el diámetro proximal y el distal de las 3 arterias coronarias principales (estrechamiento longitudinal): en los 10 controles y en los 44 pacientes durante los 5 años de evolución. No se observó estrechamiento longitudinal significativo comparado con el grupo control.

En total 28 pacientes sufrieron cambio en algún segmento de la DA, de los cuales 4 tuvieron dilatación y 1 estrechamiento de toda la arteria; 27 pacientes sufrieron cambio en algún segmento de la Cx, de los cuales

5 tuvieron dilatación y 2 estrechamiento de toda la arteria; 36 pacientes tuvieron cambio en algún segmento de la CD, de los cuales 11 tuvieron dilatación y ninguno estrechamiento de toda la arteria. Sólo 2 pacientes tuvieron dilatación de los 3 vasos y únicamente 6 de los 44 no tuvieron dilatación de ningún segmento arterial.

No se encontró relación significativa entre los pacientes que sufrieron dilatación o estrechamiento de las arterias coronarias y las siguientes variables: concentraciones de colesterol (valor medio de los 5 años), serología de citomegalovirus, número de rechazos, hipertensión arterial o hipertrofia ventricular izquierda. Tampoco se encontró correlación entre dilatación de la CD y la presencia de hipertensión pulmonar o insuficiencia tricúspide.

DISCUSIÓN

El presente estudio cuantitativo en un grupo de pacientes con arterias coronarias angiográficamente normales confirma la observación visual de que muchas arterias se dilatan con los años, pero al mismo tiempo presenta unos resultados distintos a los de estudios previos: en nuestros pacientes sólo 30 de 352 (8,5%) segmentos coronarios sufrieron estrechamiento, mientras 114 de 352 (32%) sufrieron dilatación. Como puede verse en las [tablas 2 y 3](#), el número de pacientes con segmentos que se dilatan ([tabla 2](#)) es muy superior

al número de pacientes con segmentos que se estrechan (tabla 3), lo que explica que globalmente haya una tendencia a la dilatación, que es lo que se observa en la tabla 1, de los 44 pacientes. El hecho de que en unos segmentos la dilatación sea significativa y en otros no lo sea se debe a que algunos segmentos arteriales tienden a dilatarse más que otros porque la magnitud de la dilatación que sufren es mayor o porque aparece la dilatación en mayor número de pacientes.

Aunque nuestros pacientes no cumplen criterios diagnósticos de angiopatía dilatada, es posible que la lleguen a presentar en un seguimiento más largo. La angiopatía dilatada ha sido previamente descrita como un subtipo de enfermedad coronaria del injerto¹⁴. Los autores refieren 5 casos de angiopatía coronaria aneurismática, con dilataciones segmentarias de las arterias coronarias (> 1,5 veces el diámetro de los segmentos adyacentes). En alguno de nuestros casos hubo pequeñas irregularidades en el calibre de las arterias coronarias, pero en la mayoría de ellos las arterias se dilataron uniformemente (fig. 1), sin aspecto aneurismático.

El estrechamiento progresivo, cuantificado en un 8,5% de segmentos arteriales de angiogramas aparentemente normales, ha sido descrito por diferentes autores⁵⁻⁷ como la forma más frecuente de evolución de las arterias coronarias después del trasplante.

La ausencia de cambios del diámetro coronario en la mayoría de los segmentos (59%) podría deberse a ausencia de enfermedad vascular o a presencia de pequeñas lesiones ateroscleróticas en la pared arterial con dilatación compensadora del vaso^{17,18}. La pared arterial es capaz de sufrir remodelado mediante expansión del contorno de la media para mantener las dimensiones de la luz frente a un volumen creciente de aterosclerosis de la íntima¹⁹. Es posible que haya engrosamiento de la íntima sin cambios del diámetro de la luz. Otra explicación es que el cambio principal del diámetro puede haber ocurrido durante el primer año de evolución^{5,20}. Esto no ha podido ser comprobado en nuestros pacientes ya que comenzaron a ser estudiados cuando ya había transcurrido un año. Sólo en los últimos 4 años se ha realizado una coronariografía poco después del trasplante, antes del alta hospitalaria. Algunos de estos pacientes han sido incluidos como controles en la tabla 4. Sin embargo, el diámetro de las distintas arterias coronarias estuvo dentro de los límites normales^{21,22} después del primer año de evolución. Nuestros pacientes han sido tratados con pravastatina y diltiazem durante varios años, y esto puede haber evitado en cierto grado la enfermedad coronaria²³⁻²⁵.

En el grupo total de pacientes no se apreció estrechamiento longitudinal significativo (diferencia entre diámetro proximal y distal) de las arterias coronarias durante 5 años de evolución.

La dilatación coronaria puede deberse a distintos motivos. Se ha demostrado que el diámetro de las arterias coronarias depende de la cantidad de territorio

miocárdico que suplen²² y en el caso de la coronaria izquierda del tamaño de la masa ventricular izquierda²⁶. Esta relación ha sido atribuida a la constancia de la suplencia de flujo por 100 g de masa muscular en presencia de hipertrofia ventricular izquierda²⁶. El área circular de la CD proximal y distal está directamente relacionada con la presión de la arteria pulmonar, lo que sugiere que las dimensiones de la CD están influenciadas por la magnitud de la sobrecarga de presión y, por tanto, dependen de la cantidad de masa ventricular derecha²⁷. En pacientes sometidos a trasplante se encuentra muy frecuentemente hipertrofia ventricular izquierda debido a hipertensión arterial asociada al tratamiento con ciclosporina y a la insuficiencia renal. Por tanto, no es extraño que la DA y la Cx puedan dilatarse para suplir un ventrículo izquierdo hipertrófico. Resulta más difícil evaluar la hipertrofia ventricular derecha. Sin embargo, se ha demostrado un aumento de la matriz extracelular de ambos ventrículos en casos de hipertensión sistémica²⁸. Por otra parte, es frecuente encontrar insuficiencia tricúspide en pacientes sometidos a trasplante. Algunos estudios²⁹ sugieren que la insuficiencia tricúspide, presente al final del primer año del trasplante, no desaparece con el tiempo, sino que aumenta más tardíamente. Un ventrículo derecho sobrecargado podría inducir dilatación de la CD. En nuestro estudio no se encontró relación significativa entre dilatación de las arterias coronarias izquierdas (DA y Cx) e hipertensión sistémica o hipertrofia ventricular izquierda. Tampoco se encontró relación entre dilatación de la CD e hipertensión pulmonar o insuficiencia tricúspide. En un estudio previo efectuado por nuestro grupo³⁰ en 76 pacientes sometidos a trasplante, se encontró que el estrechamiento de distintos segmentos arteriales se relaciona con la elevación de distintas neurohormonas, y que el comportamiento de la DA proximal es independiente del comportamiento del resto de las arterias.

Como todos los pacientes incluidos en este estudio están todavía vivos, no hay material de autopsia disponible. Sin embargo, otros 4 pacientes en los que se detectó dilatación progresiva de la CD y fallecieron por diferentes causas tienen un estudio autopsico (observación no publicada): en cada caso la CD presentó un gran aumento del grosor de la íntima con atrofia de la media y aumento de la luz. Los microvasos del ventrículo derecho tenían hiperplasia de la capa media y aumento del diámetro de la luz. Otros autores¹⁰ han descrito necrosis progresiva de la media con pérdida de elementos del músculo liso y sustitución por células inflamatorias, lo que puede conducir a dilatación arterial.

Un estudio reciente³¹ realizado con ultrasonidos intracoronarios ha mostrado que después del primer año del trasplante cardíaco un tercio del aumento del área de la íntima es compensado por dilatación de la adventicia, mientras dos tercios del aumento de la ínti-

ma producen disminución del área de la luz. Después del primer año del trasplante, un aumento posterior del área de la íntima es sobrecompensado por dilatación adicional del vaso que resulta en ganancia neta de la luz. Esto concuerda con los datos de un artículo previo¹⁹ que demuestra dilatación de la luz de las arterias coronarias a causa de sobrecompensación o remodelado en casos de engrosamiento de la íntima. Nuestros estudios anatómicos apoyan la misma explicación para los hallazgos del presente estudio, aunque la falta de ultrasonidos intracoronarios no nos permite demostrarlo. La ausencia de lesiones distales y de podaduras en los pacientes incluidos puede deberse a remodelado vascular o a ausencia de engrosamiento intimal en ramas pequeñas. Los casos asociados a lesiones distales y podaduras no fueron incluidos en este estudio, ya que esas arterias coronarias se consideran anormales.

CONCLUSIONES

Las arterias coronarias del paciente sometido a un trasplante sufren dilatación en un porcentaje alto de casos cuando son angiográficamente normales, siendo la arteria CD la que más tiende a dilatarse. Sólo un análisis comparativo año a año permite la detección de esta anomalía. Nuestros receptores de trasplante cardíaco sufrieron dilatación del diámetro de las arterias coronarias en el 32% de los segmentos a lo largo de 5 años. Algunos de ellos también presentaban pequeñas irregularidades del calibre. La causa más probable de esta dilatación es el engrosamiento de la íntima con sobrecompensación por una dilatación adicional del vaso que resulta en ganancia neta de luz.

BIBLIOGRAFÍA

- Pennock JI, Oyer PE, Reitz BA, Jamieson SW, Bieber CP, Wallwork J et al. Cardiac transplantation in perspective for the future. Survival, complications, rehabilitation, and cost. *J Cardiovasc Surg* 1982; 83: 168-177.
- O'Connell JB, Bourge RC, Costanzo-Nordin MR, Driscoll DJ, Morgan JP, Rose EA et al. Cardiac transplantation: recipient selection, donor procurement, and medical follow up. A statement for health professionals from the Committee on Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1992; 86: 1.061-1.079.
- Billingham ME. Cardiac transplant atherosclerosis. *Transplant Proc* 1987; 19 (Supl 5): 19-25.
- Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, Silverman JF, Hunt SA. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 334-340.
- Everett JP, Hershberger RE, Ratkovec RM, Norman DJ, Cobanoglu A, Ott GY et al. The specificity of normal qualitative angiography in excluding cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 142-149.
- Mills RM, Hill JA, Theron H du T, Gonzales JI, Pepine CJ, Conti CR. Serial quantitative coronary angiography in the assessment of coronary disease in the transplanted heart. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11 (Supl): 52-55.
- O'Neill BJ, Pflugfelder PW, Singh NR, Menkis AH, McKenzie FN, Kostuk WJ. 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.
- Tuzcu EM, De Franco AC, Goormastic M, Hobbs E, Rincon G, Bott-Silverman C et al. Dichotomous pattern of coronary atherosclerosis 1 to 9 years after transplantation: insights from systematic intravascular ultrasound imaging. *J Am Coll Cardiol* 1996; 15: 27: 839-846.
- Clausell N, Butany J, Molossi S, Lonn E, Gladstone P, Rabinovitch M et al. Abnormalities in intramyocardial arteries detected in cardiac transplant biopsy specimens and lack of correlation with abnormal intracoronary ultrasound or endothelial dysfunction in large epicardial coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 110-119.
- Gordon D. Transplant arteriosclerosis. En: Fuster V, Ross R, Topol EJ, editores. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Filadelfia: Lippincott-Raven Publishers, 1996; 715-726.
- Uretsky BF, Murali S, Reddy PS, Rabin B, Lee A, Griffith BP et al. Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 1987; 76: 827-834.
- Jaeger BR, Meiser B, Nagel D, Überfuhr P, Thiery J, Brandl U et al. Aggressive lowering of fibrinogen and cholesterol in the prevention of graft vessel disease after heart transplantation. *Circulation* 1997; 96 (Supl 2): 154-158.
- Warshofsky MK, Wasserman HS, Wang W, Teng P, Sciacca R, Apfelbaum M et al. Plasma levels of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 are correlated with the presence of transplant coronary artery disease in cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 1997; 80: 145-149.
- Von-Scheidt W, Erderman E. Dilated angiopathy: a specific subtype of allograft coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 698-703.
- Williams MJA, Morison IAM, Parker JH, Stewart RAH. Progression of the culprit lesion in unstable coronary artery disease with warfarin and aspirin versus aspirin alone: preliminary study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 364-369.
- Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, Ferguson JJ III, Jones PH, West MS et al. Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (lipoprotein and coronary atherosclerosis study (LCAS)). *Am J Cardiol* 1997; 80: 278-286.
- Glagov S, Weisenberd E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1.371-1.375.
- Stiel GM, Stiel LSG, Schofer J, Donath K, Mathery DG. Impact of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries on angiographic assessment of coronary artery disease. *Circulation* 1989; 80: 1.603-1.609.
- Clarkson TB, Prichard RW, Morgan TM, Petrick GS, Klein KP. Remodeling of coronary arteries in human and nonhuman primates. *JAMA* 1994; 271: 289-294.
- Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, Hunt SA, Wiederhold V, Stinson EB. Progressive coronary luminal narrowing after cardiac transplantation. *Circulation* 1990; 82 (Supl 4): 269-275.
- Nwasokwa ON, Weiss M, Gladstone C, Bodenheimer MM. Effect of coronary artery size on the prevalence of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1996; 78: 741-746.
- Leung W-H, Stadius ML, Alderman EL. Determinants of normal coronary artery dimensions in humans. *Circulation* 1991; 84: 2.294-2.306.
- Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333: 621-627.

24. Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL, Hunt SA, Johnstone Y, Boothroyd DB et al. A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart transplant recipients. *N Engl J Med* 1993; 328: 164-170.
25. Gheissari A, Yokoyama T, Hendel J, Capouya E, Fuentes J, Jiménez P. Diltiazem prevents accelerated graft coronary artery disease in heart transplant recipients. *Transplant Proc* 1995; 5: 2.625-2.627.
26. Villari B, Hess OM, Meier C, Pucillo A, Gaglione A, Turina M et al. Regression of coronary artery dimensions after successful aortic valve replacement. *Circulation* 1992; 85: 972-978.
27. Murray PA, Vatner SF. Reduction of maximal coronary vasodilator capacity in conscious dogs with severe right ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1981; 48: 27-33.
28. Brilla CG, Pick R, Tan LB, Janicki JS, Weber KT. Remodeling of the rat right and left ventricle in experimental hypertension. *Circ Res* 1990; 67: 1.355-1.364.
29. Herrmann G, Simon R, Haverich A. Left ventricular function, tricuspid incompetence, and incidence of coronary artery disease late after orthotopic heart transplantation. *Cardio-Thorac Surg* 1989; 3: 111-118.
30. Garrote C, Iglesias I, Barba J, Catalán M, Legarra JJ, Maceira A et al. ¿Existe relación entre el diámetro coronario y los niveles de neurohormonas circulantes en el trasplante cardíaco? [resumen]. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50 (Supl 6): 137.
31. Rieber J, Klaus V, Henneke KH, Kanig A, Spes CH, Sinzker H et al. Time dependent pattern of coronary artery remodeling in cardiac allograft vasculopathy: Serial assessment by intravascular ultrasound [resumen]. *Circulation* 1997; 96 (Sup 1): 510.