

Trabajo de investigación:

**Valoración de la utilidad de la impedancia miocárdica
transesofágica como técnica diagnóstica de rechazo cardíaco
post-trasplante.**

Autor: Nuria Ribas Pizá.

Director del trabajo: Catedrático Joan Cinca Cuscullola.

Departamento de Medicina.

Universidad Autónoma de Barcelona.

Septiembre 2010.

Índice	Páginas
1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	4 -6
3. Hipótesis.....	7
4. Objetivos.....	7
5. Material y métodos.....	8 -15
6. Resultados.....	16 -20
7. Discusión.....	21 -25
8. Conclusiones.....	26
9. Agradecimientos.....	27
10. Bibliografía.....	28 -29

Resumen:

La impedancia miocárdica transesofágica (IMT) podría ser una técnica útil en el diagnóstico de rechazo cardíaco post-trasplante. El objetivo del presente estudio fue desarrollar esta nueva técnica y valorar su utilidad en el diagnóstico del rechazo en una cohorte de pacientes trasplantados de corazón.

Se realizó el estudio de IMT a un grupo de pacientes control no trasplantados y a un grupo de pacientes trasplantados de corazón previamente a la realización de las biopsias endomiocárdicas (BEM). Se determinó el módulo y el ángulo de fase de impedancia, y se valoró la tolerancia de la prueba a través de una escala analógica visual. Se aplicó el test de ANOVA para su comparación. Los resultados se expresaron en forma de media (desviación estándar) o frecuencia (porcentaje). La significación estadística se estableció en valores de $p < 0.05$ bilateral.

Se incluyeron 19 pacientes trasplantados, de 52 (13) años de edad. Seis de las BEM realizadas (10%), mostraron rechazo grado 3A. Los valores de IMT en pacientes trasplantados sin rechazo (grado 0) fueron $Z = 46.2 (16.6) \Omega$ y $\theta = -2.9 (1.3)^\circ$, y en el caso de los pacientes trasplantados con rechazo (grado 3A), $Z = 40.7 (5.1) \Omega$ y $\theta = -2.6 (0.6)^\circ$. En la valoración subjetiva, los pacientes catalogaron la IMT de 8.9 veces más cómoda y 9.1 vez menos molesta que la BEM.

En la presente serie, pese a que la IMT fue mejor tolerada, no se observaron diferencias significativas entre los valores de IMT en función de la presencia o no de rechazo.

Introducción

El trasplante cardíaco es la mejor opción terapéutica para los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. No obstante, uno de los principales problemas que presentan estos pacientes en el post-trasplante continúa siendo el rechazo celular agudo (1). Esta complicación, requiere un control específico para su detección y tratamiento precoz.

La biopsia endomiocárdica (BEM) es el gold estándar para el diagnóstico de rechazo, siendo el método utilizado en la práctica clínica habitual para el seguimiento tras la intervención. Sin embargo, ésta técnica presenta una serie de inconvenientes. En primer lugar, se trata de un procedimiento invasivo, incómodo para el paciente y no exento de complicaciones potencialmente graves. Por otro lado, la realización repetida de BEM a lo largo del seguimiento crea zonas de fibrosis que podrían disminuir el rendimiento diagnóstico. Además, es un método sometido a un error de muestreo derivado del carácter focal del rechazo dentro del corazón (2, 3, 4). Por estas razones, la investigación de nuevas herramientas diagnósticas alternativas a la BEM para la detección de rechazo agudo es una necesidad. En este sentido, se han realizado estudios sobre el uso de anticuerpos monoclonales específicamente dirigidos contra la miosina cardíaca humana (5, 6), análisis de los electrogramas intramiocárdicos medidos con marcapasos especiales (7), biomarcadores como el péptido natriurético tipo B, la troponina y otros marcadores de inflamación (8), métodos de imagen como la ecocardiografía y la resonancia nuclear magnética (9, 10), y la técnica de microarrays para detectar perfiles de expresión génica que se asocien con mayor riesgo de

rechazo (11, 12). Aunque algunas de estas técnicas han demostrado una significativa correlación con la evidencia histológica de rechazo, hasta la fecha, ninguna de ellas permite sustituir a la BEM en el manejo clínico diario de estos pacientes.

Con la misma finalidad, nuestro grupo estudia la utilidad de la impedancia eléctrica miocárdica. El corazón, es un órgano generador de actividad eléctrica y a su vez un conductor pasivo de la misma. La transmisión eléctrica se efectúa a través de la membrana celular, del espacio intra y extracelular y de las conexiones intercelulares de baja resistencia (*gap junctions*). El conjunto de estas estructuras determina la impedancia eléctrica del miocardio, definida como la oposición de un material al paso de corriente eléctrica. Los componentes principales de la impedancia miocárdica son dos; el módulo, mayoritariamente influenciado por las alteraciones que ocurren en el espacio extracelular, y el ángulo de fase, afectado por las alteraciones de la integridad de la membrana y la conductividad de las *gap junctions*.

El rechazo, es el resultado del reconocimiento de proteínas “extrañas” del sistema HLA del donante por parte del sistema inmunológico del huésped, que consecuentemente produce infiltrados leucocitarios, citólisis, edema y hemorragia en el corazón trasplantado. Estas alteraciones, modifican las propiedades de la impedancia eléctrica de forma que su medida nos podría indicar indirectamente el grado de integridad estructural del miocardio.

La utilidad potencial de la impedancia eléctrica del miocardio para el diagnóstico de rechazo cardíaco se estudió inicialmente en modelos caninos de trasplante cardíaco heterotópico (13), mostrando una alta sensibilidad y especificidad. Posteriormente, nuestro grupo demostró que los grados

histopatológicos leves y moderados de rechazo cardíaco se asociaban con cambios en la impedancia eléctrica medida con un catéter intracavitario en pacientes post-trasplante (14). Este método presentaba claras ventajas sobre la biopsia, ya que no causa daño tisular y consecuentemente repetidas medidas podrían efectuarse de manera segura. Sin embargo, la necesidad de insertar un catéter endocavitario para realizar las mediciones continuaba siendo un método invasivo e incómodo para los pacientes. El propósito de este estudio fue evaluar la utilidad de esta técnica mediante un método menos invasivo, basado en la medición de los cambios de impedancia del miocardio a través del esófago mediante un electrocatéter multipolar.

Hipótesis

El rechazo cardíaco post-transplante produce edema y destrucción celular que modifica la impedancia eléctrica del miocardio, la cual puede ser detectada mediante un electrocatéter esofágico.

Objetivos

Objetivo general

Analizar la utilidad de la impedancia miocárdica transesofágica (IMT) en el diagnóstico del rechazo cardíaco post-transplante.

Objetivos específicos

- 1.- Determinar los valores de IMT en una cohorte de voluntarios sanos.
- 3.- Medir los valores de IMT en pacientes trasplantados de corazón sin y con rechazo agudo.
- 4.- Analizar las diferencias de IMT entre voluntarios sanos, pacientes trasplantados sin rechazo (grado 0) y pacientes trasplantados con rechazo agudo (grado 3A).
- 5.- Comparar la valoración subjetiva del paciente con la medición de IMT o la realización de BEM en el seguimiento post-trasplante.

Material y métodos

Población a estudio

Se incluyeron dos grupos distintos de estudio. El primer grupo (grupo control), compuesto por voluntarios sanos citados de forma aleatoria para la realización de la prueba. Se consideró voluntario sano a cualquier persona sin antecedentes patológicos previos y con una exploración física y un ECG normal. En el grupo trasplante se incluyeron los pacientes trasplantados de corazón que realizaban su seguimiento clínico en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona durante el periodo del estudio, independientemente de la fecha del trasplante cardíaco. Este segundo grupo, se subdivide en otros dos grupos en función de la presencia o no de rechazo.

Diseño del estudio

A los pacientes del grupo trasplante, se les realizó un estudio de IMT previo a la realización de las BEM a los 15 días, 1r mes, 3r mes, 6º mes y al año de la intervención. No obstante, dado que son pocos los casos de rechazo agudo, si un paciente presentaba signos de rechazo en una de las BEM de seguimiento no incluidas en los cortes de estudio, se activaba un circuito alternativo para realizar las medidas de IMT menos de 2 horas antes de iniciar el tratamiento para el rechazo.

Determinación de impedancia miocárdica transesofágica (IMT)

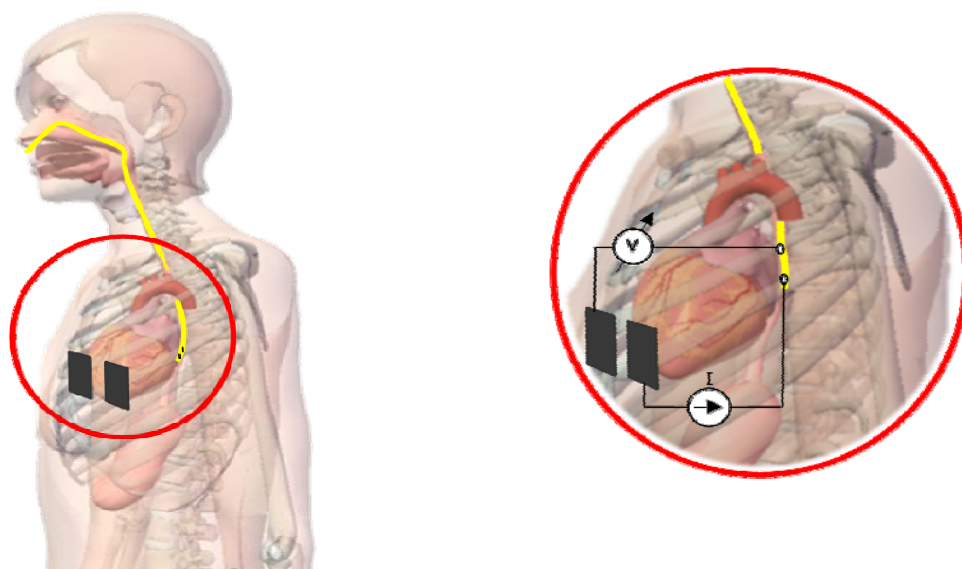
Para la realización de las medidas de IMT el paciente se encontraba en ayunas, tumbado en una camilla con el cabezal incorporado a 60º. El

electrocatéter esofágico (catéter bipolar 25125S Esoflex 2S, FIAB, Vichio, Florence), se introducía vía nasal ayudado por el reflejo de la deglución producido por la ingesta de pequeñas cantidades de agua, y se avanzaba mediante control electrocardiográfico (electrograma monopolar del electrodo distal) hasta que el electrodo distal estaba en la vecindad del corazón. Esta posición, se localiza en la que denominamos “distancia de referencia”, que es la distancia desde el orificio nasal al electrodo distal del catéter. Descrita en estudios previos (15,16) como el mejor posicionamiento retroauricular del catéter esofágico. Se calcula con la fórmula:

$$\text{Distancia de referencia} = \text{Altura del paciente}/5 + 3.$$

La técnica de medición de IMT consiste en inyectar una corriente alterna subumbral (I) con una frecuencia (f) variable, entre 1 y 1000 kHz, entre el electrodo distal del electrocatéter esofágico y un electrodo de referencia situado sobre la piel en la zona precordial. El voltaje se mide entre el electrodo proximal del electrocatéter y otro electrodo situado en la zona precordial. De esta forma, se obtiene la diferencia de voltaje (V) entre el electrodo proximal del electrocatéter y la placa de referencia (Figura 1).

Figura 1.- Esquema ilustrativo del procedimiento de medición de la impedancia eléctrica del corazón con electrocatéter esofágico y electrodos cutáneos precordiales.



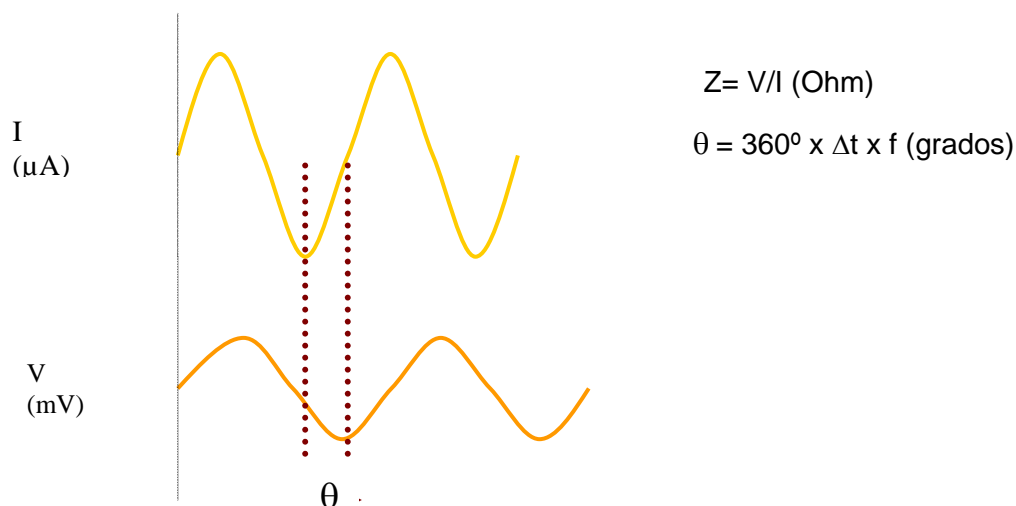
En la distancia de referencia del catéter se obtuvieron los registros automáticos de IMT a diferentes frecuencias predeterminadas (13 kHz, 30kHz, 100kHz, 300kHz, 1000kHz). Aunque se analizaron todas las frecuencias mencionadas, seleccionamos la de 100 kHz debido a que en el modelo torácico creado para evaluar mediante el Método de Elementos Finitos como afectan diferentes parámetros las medidas de impedancia, se demostró que la fase de impedancia tiene la mayor sensibilidad a cambios en los parámetros eléctricos del músculo cardíaco a 100kHz y a 300kHz (17).

La impedancia (Z) se define como el voltaje (V) medido en una región determinada del corazón dividido por la corriente sinusoidal (I), a una frecuencia conocida (f) que se aplica a través de dicha región ($Z= V/I$). Debido a que las membranas celulares actúan como condensadores, los tejidos biológicos no siguen estrictamente la Ley de Ohm. Por ello, la corriente

inyectada y la onda sinusoidal de voltaje medida no coinciden en el tiempo sino que están desfasadas (Figura 2), estando la primera desfasada respecto a la segunda. Este retraso en el tiempo (Δt) se mide como el desplazamiento del ángulo de fase ($\theta = 360^\circ \times \Delta t \times f$). Así pues, la impedancia miocárdica se define como la medida de sus dos componentes: la resistividad tisular (ρ) y el ángulo de fase (θ). La resistividad tisular (ρ) se calcula a partir de la fórmula $R = K \times \rho$, donde R, la resistencia tisular, es el componente en fase de V respecto a I, y la K es la constante de célula del electrodo utilizado. Se determina midiendo la resistencia eléctrica de una solución de NaCl a 0.9% a 25°, cuya resistividad es de $71.7 \Omega \times \text{cm}$. Lo que nos proporciona el sistema de registro es el valor medio del módulo de impedancia (Z) y del ángulo de fase de impedancia (θ) en cada una de las frecuencias analizadas.

Así, de forma simultánea durante el procedimiento obtenemos el registro de una derivación del ECG de superficie, un electrograma intracavitario (esofágico) y los parámetros de IMT (módulo de impedancia (Z) y ángulo de fase (θ)) en la distancia de referencia del catéter.

Figura 2.- Representación gráfica de ángulo de fase de impedancia.



Biopsia endomiocárdica (BEM)

Las BEM se realizaron en el laboratorio de hemodinámica del Servicio de Cardiología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

Mediante la inserción de un catéter en ventrículo derecho se obtuvieron entre 3 y 4 muestras de tejido (biotomo Richardson), que posteriormente eran analizadas por el anatomopatólogo y clasificadas según el grado histológico de rechazo.

El grado de rechazo celular agudo post-trasplante se definió en base a los criterios anatomopatológicos establecidos por la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) (Tabla 1) (4). No obstante, como en la práctica clínica sólo se tratan los episodios de rechazo grado 3A o superior (moderado o grave según la nomenclatura de 2004), la posible utilidad de la impedancia miocárdica como herramienta diagnóstica de rechazo se ha valorado teniendo en cuenta las siguientes categorías:

- a) Ausencia de rechazo: grado 0.
- b) Rechazo: grado 3A o superior.

Tabla 1.- Clasificación de rechazo agudo celular de la ISHLT de 1990, con los cambios de nomenclatura tras la revisión de 2004.

	1990	2004
Grado 0	Sin rechazo celular agudo. Miocardio sin lesiones.	Sin rechazo. Grado OR
Grado 1A	Rechazo leve focal. Infiltrado linfocitario focal (perivascular o intersticial) sin miocitólisis en una o más piezas.	Rechazo ligero Grado 1R
Grado 1B	Rechazo leve multifocal. Leve. Infiltrado linfocitario disperso difuso sin miocitólisis, en una o más piezas.	
Grado 2	Rechazo moderado focal. Infiltrado agresivo focal con miocitólisis o distorsión del miocardio. Infiltrado compuesto por linfocitos, linfocitos grandes y a veces eosinófilos.	
Grado 3A	Rechazo celular moderado multifocal. Infiltrados agresivos con miocitólisis multifocal en una o más piezas. Puede haber eosinófilos. Miocardio normal entre los infiltrados.	Rechazo moderado Grado 2R
Grado 3B	Rechazo celular moderado-grave. Inflamación agresiva difusa con miocitólisis. Puede haber polimorfonucleares, neutrófilos, eosinófilos y hemorragia.	Rechazo severo Grado 3R
Grado 4	Rechazo celular grave. Inflamación difusa agresiva con miocitólisis, endotelitis y vasculitis, hemorragia, polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos.	

Valoración subjetiva de la prueba por parte del paciente

Al finalizar la medida de IMT, a todos los pacientes se les administró un cuestionario en el que puntuaron mediante una escala analógica visual de 0 a 10, el grado de molestia, dolor y sensación nauseosa presentados durante la prueba. Del mismo modo, el grupo de pacientes trasplantados, realizaron la misma valoración de la BEM y además compararon la comodidad y el grado de molestia de ambos procedimientos (medida de IMT vs BEM) (Figura 3).

Figura 3.- Cuestionario de valoración de la prueba por el paciente.

<u>Respecto a la/las pruebas que se le han realizado, responda a las siguientes preguntas:</u>	
Prueba de impedancia miocárdica transesofágica:	
¿Qué grado de molestia ha presentado durante la prueba?	
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
¿Qué grado de dolor ha presentado durante la prueba?	
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
¿Y de sensación nauseosa?	
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Respecto a la biopsia endomiocárdica, la prueba de impedancia miocárdica transesofágica le parece:	
¿Más cómoda?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
¿Menos molesta?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Si pudiera elegir entre la biopsia endomiocárdica y la medida de impedancia miocárdica transesofágica para realizar el seguimiento post-trasplante, ¿cuál preferiría? (marcar con un círculo).	
<input type="checkbox"/> Biopsia endomiocárdica	<input type="checkbox"/> Impedancia miocárdica transesofágica.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan en media (desviación estándar) para las variables cuantitativas o frecuencia (porcentaje) para las categóricas. Se realizó el test de Shapiro-Wilk para valorar la normalidad de las variables. Para analizar las diferencias entre proporciones se utilizó el ji-cuadrado (o el test exacto de Fisher si necesario). Para analizar las diferencias entre los grupos con una variable cuantitativa de respuesta se utilizó el test de ANOVA de un factor y el post hoc de Bonferroni para la comparación por pares. La significación estadística se estableció en valores de $p < 0.05$ bilateral. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con el software estadístico PASW 18 (SPSS).

Consideraciones éticas

Todos los participantes en el estudio proporcionaron el consentimiento informado por escrito antes de la realización de la prueba.

Resultados

VARIABLES CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN

En el presente estudio, se incluyeron 11 voluntarios sanos (grupo control) y 19 pacientes trasplantados de corazón (grupo trasplante). Las características de ambas poblaciones estudiadas se resumen en la tabla 2.

La edad de los pacientes del grupo trasplantado fue mayor (52 (13) años vs 33 (7) años; $p < 0'001$). El IMC fue mayor en el grupo trasplantado (25'6 (2'5) Kg/m² vs 23'3 (3'2) Kg/m²; $p = 0'045$), igual que la FC 93 (14) lpm vs 69 (7) lpm; $p < 0'0001$). Todos los pacientes se encontraban en ritmo sinusal durante el registro.

IMPEDANCIA MIOCÁRDICA

Los pacientes trasplantados fueron estudiados repetidamente a lo largo del seguimiento post-trasplante, realizándose un total de 60 exploraciones. Sin embargo, para determinar los valores de IMT en este estudio consideramos únicamente las mediciones realizadas después del primer mes post-trasplante (para evitar posibles interferencias atribuibles al postoperatorio temprano) y las medidas con resultado de BEM grado 0 y 3A.

La media (desviación estándar) del módulo y del ángulo de la fase de IMT en voluntarios sanos fueron $Z = 38 (14'2) \Omega$ y $\theta = -4.8 (1'4)^\circ$ a la distancia de referencia y a 100kHz de frecuencia. La media del módulo y de la fase de IMT en pacientes trasplantados sin rechazo (grado 0) fueron $Z = 46'2 (16'6) \Omega$ y $\theta = -2,9 (1'3)$, y en el caso de los pacientes trasplantados con rechazo (grado 3A), $Z = 40'7 (5'1) \Omega$ y $\theta = -2,6 (0'6)^\circ$. Los valores observados en los tres grupos se

resumen en la tabla 3. Se observó que no existían diferencias entre los módulos de fase de los tres grupos analizados ($p=0.292$), y que por el contrario el ángulo de fase difería entre los grupos ($p < 0.001$). No obstante, esta diferencia en el ángulo de fase se presentaba entre el grupo control y los dos grupos de pacientes trasplantados: grupo control vs grupo de trasplante sin rechazo ($p < 0.001$) y grupo control vs grupo de trasplante con rechazo 3A ($p = 0.003$), mientras que los grupos de pacientes trasplantados no mostraron diferencias entre ellos ($p=1$) (Figura 4).

Tabla 2.- Características clínicas de los dos grupos de pacientes.

	Grupo control	Grupo trasplante	Valor de p
n	11	19	
Edad (años)	33 (7)	52 (13)	<0'001
Género (hombres)	5 (46)	13 (68)	0'27
IMC (kg/m ²)	23'3 (3.2)	25'6 (2'5)	0'045
Ritmo sinusal	11 (100)	19 (100)	
FC (lpm)	69 (7)	93 (14)	<0'0001

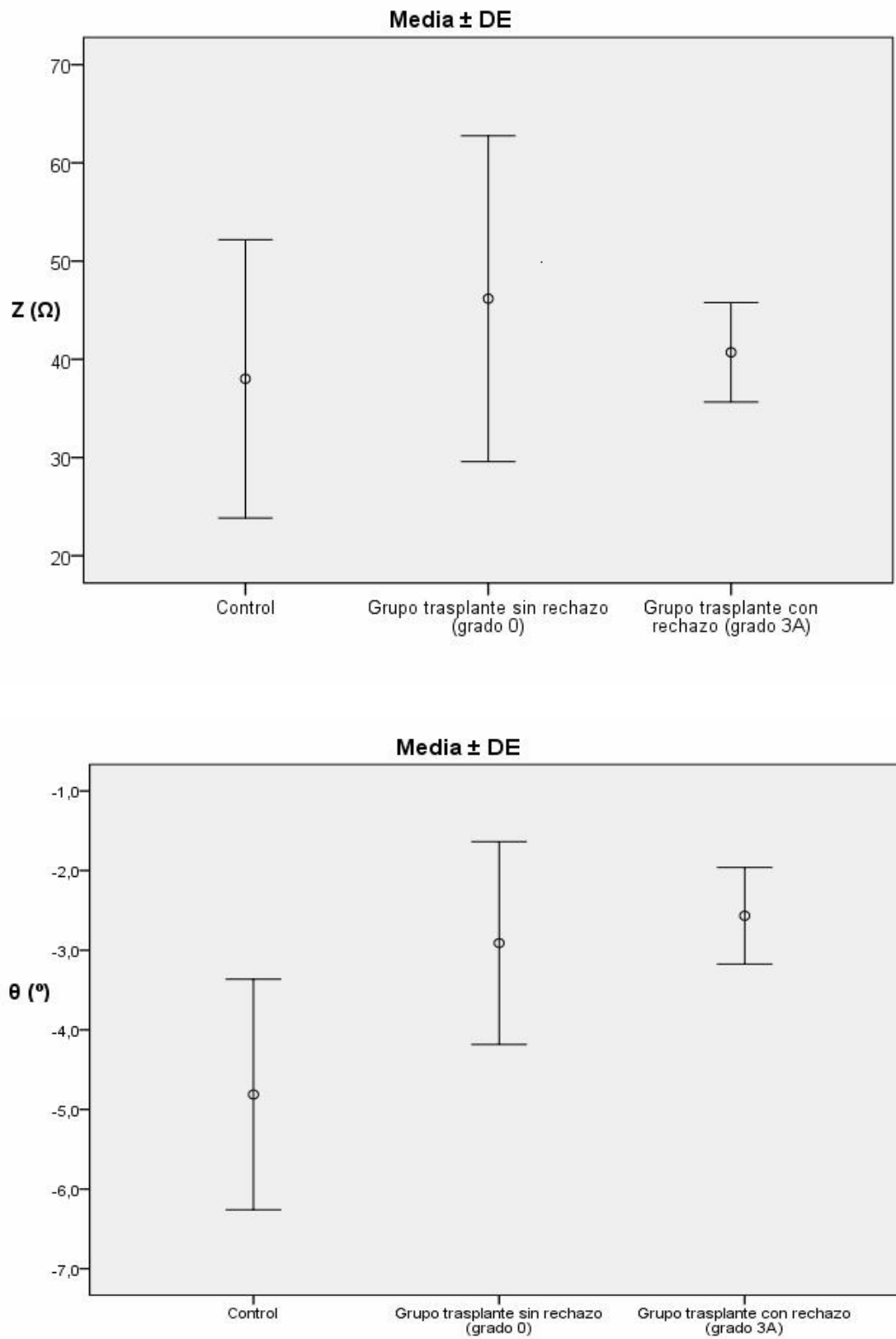
IMC: Índice de masa corporal; FC: frecuencia cardiaca. Los datos se expresan como media (desviación estándar) o frecuencia (porcentaje).

Tabla 3.- Valores de IMT en los tres grupos analizados.

	Grupo control	Grupo trasplante sin rechazo (grado 0)	Grupo trasplante con rechazo (grado 3A)	Valor de p
Z (Ω)	38'0 (14'2)	46'2 (16'6)	40'7 (5'1)	0'292
θ ($^\circ$)	- 4'8 (1'4)	- 2'9 (1'3)	- 2'6 (0'6)	< 0'001

Z: Módulo de impedancia; θ : Ángulo de fase. Los datos se expresan como media (desviación estándar) o frecuencia (porcentaje).

Figura 4.- Variaciones de Z y θ en los tres grupos.



Estudio histológico

La BEM se practicó en todos los casos a las pocas horas de la realización de las medidas de IMT, y de todos ellos se obtuvieron muestras de tejido miocárdico en cantidad suficiente para el análisis histológico (Tabla 4). De las 60 BEM realizadas, se detectaron 12 (20%) episodios de rechazo grado 1A, 1 episodio de rechazo grado 2 (1'6%) y 6 (10%) episodios de rechazo grado 3A (consideramos los dos episodios de rechazo 3A del caso número 9 como un único episodio debido su continuidad en el tiempo). El resto de las muestras no mostraron rechazo (grado 0).

A los pacientes con rechazo clínicamente significativo se les administró tratamiento corticoideo endovenoso. Todos ellos presentaron biopsias de control sin rechazo clínicamente significativo tras una o dos semanas del tratamiento. En los 6 casos con rechazo 3A, se realizaron medidas de IMT tanto durante el episodio de rechazo agudo como posteriormente con BEM sin evidencia de rechazo.

Valoración de la prueba por parte del paciente

Las medias de las puntuaciones obtenidas con los cuestionarios de valoración subjetiva se resumen a continuación. El grupo control puntuó el grado de molestia del procedimiento con 3'3 puntos, el dolor con 1'4 y la sensación nauseosa con 0'5. El grupo trasplante el grado de molestia con 2'3 puntos, el dolor con 0'4 y la sensación nauseosa con 0'2. Al comparar las dos pruebas opinan que la medición de bioimpedancia es 8'9 veces más cómoda y 9'1 vez menos molesta que la BEM. Todos los pacientes elegirían la IMT para el

seguimiento post-trasplante en el caso de que ambas fueran comparables en cuanto al rendimiento en el diagnóstico de rechazo.

Tabla 4.- Tiempo transcurrido desde el trasplante cardíaco y grado de rechazo de los 19 pacientes trasplantados en el momento de realizar la medida de IMT y la BEM.

	15 DÍAS	1 MES	3 MESES	6 MESES	7 MESES	12 MESES	>12 MESES
1				R0		R0	
2				R0		R1A	
3				R0		R0	
4		R0	R0			R0	
5			R0	R0		R0	
6		R0	R0, R3A, R0	R0		R0	
7				R0		R0	R0
8	R0	R1A	R0	R1A		R0	
9						R3A, R3A, R1A	
10	R0		R1A	R0		R0	R0
11		R1A					
12	R0	R0		R1A		R0	
13							R3A, R1A, R1A
14	R0	R0	R0	R0			
15	R0	R1A	R0	R3A, R1A			
16				R0		R0	
17				R3A, R1A	R3A, R2		
18	R0	R1A					
19			R0				

R0: Sin rechazo (grado =0); R1A: rechazo grado 1A; R2: rechazo grado 2; R3A: rechazo grado 3A; FC: frecuencia cardíaca. Los datos se expresan como mediana (rango) o frecuencia (porcentaje).

Discusión

En este estudio hemos desarrollado una nueva técnica de medición de la impedancia eléctrica del corazón a través de un catéter esofágico, determinando los valores de impedancia miocárdica transesofágica (IMT) en un grupo de pacientes control no trasplantados y en pacientes trasplantados de corazón.

Estudios previos (18, 19, 20, 21), han mostrado la capacidad de los sistemas de medición de la impedancia eléctrica para detectar alteraciones del tejido cardíaco en diversas situaciones clínicas. En este sentido, el edema inducido en preparaciones de músculos papilares de conejo a los que se les provocaba un aumento de volumen intersticial mediante la reducción de la presión osmótica del coloide perfundido provocaba una caída en la impedancia eléctrica tisular (18). Del mismo modo, el edema auricular producido en la ablación de venas pulmonares en pacientes con fibrilación auricular también se asociaba a una disminución de la impedancia auricular medida por catéter de mapeo auricular (19).

Estudios experimentales con electrodos intramurales, mostraron en modelos animales de infarto agudo un marcado aumento del módulo de impedancia y una desviación negativa del ángulo de fase tras la oclusión de la arteria coronaria descendente anterior. Estas alteraciones están causadas por la acumulación intersticial de metabolitos y el aumento de la resistividad de la membrana celular y los discos intercalares (gap-junctions) que conducen al desacoplamiento eléctrico intercelular (20). Posteriormente, un nuevo modelo experimental de infarto agudo y crónico mostraba que la cicatriz del miocardio

infartado se podía diferenciar de la isquemia aguda y del tejido sano por su baja resistividad y su insignificante carga capacitativa. Esto se debe a las características eléctricas de la matriz extracelular de la cicatriz del infarto que contiene una fase acuosa con una particular composición bioquímica que permite una alta difusión de iones (21), y al adelgazamiento de la pared ventricular con la consecuente pérdida de tejido cardíaco en la zona infartada (22). De la misma manera, se comprobó que el análisis de la impedancia miocárdica mediante un electrocatéter endocavitario con un electrodo de contacto permitía el reconocimiento de las áreas de cicatriz transmural del miocardio infartado (22, 23).

La utilidad de la medida de la impedancia miocárdica para la detección del rechazo cardíaco post-transplante también ha sido motivo de análisis. Un estudio realizado por nuestro grupo analizó la impedancia miocárdica en pacientes mediante un catéter endocavitario en el mismo acto de la toma de la biopsia (14). Los resultados del mismo sugirieron la existencia de una correlación directa entre el grado de rechazo cardíaco, determinado por el análisis histopatológico de las biopsias endomiocárdicas, y la magnitud de la diferencia de impedancia eléctrica ventrículo-atrial del miocardio. En éste, se observó un descenso progresivo en la impedancia desde los valores más altos registrados en controles a los valores más bajos registrados en los pacientes con rechazo moderado. Asimismo, en los pacientes con rechazo a los que se les repitió la biopsia tras la recuperación, se observó como los valores de impedancia retornaban a cifras dentro del rango de no rechazo. Este descenso de la diferencia ventrículo-atrial del módulo de impedancia observado en pacientes con rechazo celular agudo es debido a que el proceso inflamatorio

causa edema e infiltración leucocitaria a nivel del espacio extracelular, y es el módulo de impedancia el que mayoritariamente se ve influenciado por los cambios que ocurren en este espacio, mientras el ángulo de fase se afecta por alteraciones de la integridad de la membrana celular y la conductividad de las gap junctions. Por tanto, conociendo que el edema reduce la impedancia eléctrica tisular, estos resultados creemos que son los esperables en el proceso de rechazo celular agudo (18,19). No obstante, en un modelo canino de trasplante heterotópico de corazón en cuello se observó que episodios de rechazo cardíaco inducidos por disminución de la terapia inmunosupresora se asociaban con un aumento, en lugar de con un descenso de la impedancia tisular miocárdica (13). El diferente comportamiento de la impedancia entre estos dos estudios se debe muy probablemente a la diferente metodología utilizada (14).

A través de las medidas transesofágicas realizadas en el presente estudio observamos que no existen diferencias en el módulo de impedancia en los tres grupos analizados y sin embargo, se observa un aumento del ángulo de fase en los grupos de pacientes trasplantados respecto al grupo control. Estos resultados, van en dirección contraria a los obtenidos en el modelo intracavitario donde los pacientes trasplantados presentaban valores menores de ángulo de fase respecto a los controles. Para tratar de interpretar estos resultados, nuestro grupo ha creado un modelo torácico, en el que mediante el Método de Elementos Finitos e incluyendo la conductividad y permeabilidad de los diferentes órganos torácicos, se han simulado diferentes situaciones para evaluar como éstas afectan la medida de impedancia (17). Con este sistema se observa, como la respiración, la presencia de líquido pleural, y la variación de

la capa de grasa subcutánea, entre otros, modifican los valores de IMT. Concretamente, se ha visto, que el aumento de la grasa subcutánea se asocia con un aumento de los valores del ángulo de fase. Aunque no disponemos de las medidas del pliegue cutáneo precordial de los pacientes a los que se les realizó la medida de IMT para poder establecer con mayor precisión una relación entre ambos parámetros, pensamos que el hecho de que los pacientes trasplantados presenten un IMC significativamente superior al del grupo control podría explicar esta diferencia observada en el ángulo de fase entre los grupos. No obstante, entre los grupos de pacientes trasplantados (con y sin rechazo) no observamos diferencias ni en el módulo ni en el ángulo de fase. Creemos, que mientras que las medidas de impedancia miocárdica realizadas mediante el catéter endocavitario demostraron ser útiles para detectar el proceso inflamatorio que ocurre en el rechazo celular, la técnica transesofágica no parece ser lo suficiente sensible. Esto, podría ser debido a que la técnica de inyección de corriente desde el esófago hace que ésta deba atravesar además del miocardio, otras estructuras (pared esofágica, pericardio, grasa pericárdica, costillas, músculos intercostales y grasa subcutánea) que condicionarían el valor global de la impedancia transesofágica medida, disminuyendo así la sensibilidad para detectar las alteraciones que se dan a nivel histológico en el miocardio.

La principal limitación del presente estudio hace referencia al reducido tamaño muestral. Esto es debido a que la población de estudio es muy seleccionada y tan sólo un pequeño subgrupo de los pacientes incluidos desarrolla rechazo clínico gracias a la mejoría de las terapias inmunosupresoras actuales para el manejo del post-trasplante cardíaco.

En resumen, los resultados del presente estudio sugieren que la IMT no parece ser una técnica suficientemente sensible como herramienta diagnóstica de rechazo en pacientes trasplantados de corazón.

Conclusiones

- La IMT fue mejor tolerada que la BEM por el grupo de pacientes trasplantados.
- El presente estudio demuestra diferencias entre el ángulo de fase entre controles y pacientes trasplantados que podrían atribuirse a las diferencias existentes en el IMC entre los grupos. No obstante, para confirmar dichos hallazgos debería aumentarse el tamaño muestral eliminando este factor.
- En el presente estudio, no se observaron diferencias significativas entre los valores de IMT en función de la presencia o no de rechazo. Sin embargo, el conocimiento, a través del modelo teórico creado a partir de los resultados de este estudio, de los numerosos factores que pueden modificar el valor del registro transesofágico son necesarios más estudios para definir el papel real que pudiera tener la IMT en el manejo clínico diario de los pacientes trasplantados de corazón.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por REDINSCOR (Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad).

Bibliografía

- 1.- Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-sixth official adult heart transplant report-2009. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:1007-22.
- 2.- Hamour IM, Burke MM, Bell AD, Panicker MG, Banerjee R, Banner NR. Limited utility of endomyocardial biopsy in the first year after heart transplantation. *Transplantation*. 2008 Apr 15;85(7):969-74.
- 3.- Baraldi-Junkins C, Levin HR, Kasper EK, Rayburn BK, Herskowitz A, Baughman KL. Complications of endomyocardial biopsy in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 1993 Jan-Feb;12(1 Pt 1):63-7.
- 4.- Susan Stewart, Gayle L. Winters, Michael C. Fishbein, et al. Revision of the 1990 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Heart Rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 1710- 20.
- 5.- Kemkes BM, Schütz A, Engelhardt M, Brandl U, Breuer M. Noninvasive methods of rejection diagnosis after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1992;11(4 Pt 2):S221-31.
- 6.- Obrador D, Ballester M, Carrió I, et al. The diagnosis of rejection activity in the heart transplant by monoclonal antimyosin antibodies. *Rev Esp Cardiol*. 1995;48 Suppl 7:92-5.
- 7.- Grasser B, Iberer F, Schreier G, et al; CHARM Multicenter Investigators Group. Computerized heart allograft-recipient monitoring: a multicenter study. *Transpl Int*. 2003 Apr;16(4):225-30. Epub 2003 Feb 18.
- 8.- Dengler TJ, Gleissner CA, Klingenberg R, Sack FU, Schnabel PA, Katus HA. Biomarkers after heart transplantation: nongenomic. *Heart Fail Clin*. 2007 Jan;3(1):69-81.
- 9.- Marciniak A, Eroglu E, Marciniak M, et al. The potential clinical role of ultrasonic strain and strain rate imaging in diagnosing acute rejection after heart transplantation. *Eur J Echocardiogr*. 2007 Jun;8(3):213-21. Epub 2006 May 23.
- 10.- Butler CR, Thompson R, Haykowsky M, Toma M, Paterson I. Cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of acute heart transplant rejection: a review. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009 Mar 12;11:7.
- 11.- Deng MC, Eisen HJ, Mehra MR, et al; CARGO Investigators. Noninvasive discrimination of rejection in cardiac allograft recipients using gene expression profiling. *Am J Transplant*. 2006 Jan;6(1):150-60.

- 12.- Pham MX, Teuteberg JJ, Kfoury AG, et al; IMAGE Study Group. Gene-expression profiling for rejection surveillance after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 2010 May 20;362(20):1890-900. Epub 2010 Apr 22.
- 13.- Pfitzmann R, Müller J, Grauhan O, Hetzer R. Intramyocardial impedance measurements for diagnosis of acute cardiac allograft rejection. *Ann Thorac Surg*. 2000 Aug;70(2):527-32.
- 14.- Cinca J, Ramos J, Garcia MA, et al. Changes in myocardial electrical impedance in human heart graft rejection. *Eur J Heart Fail* 2008 Jun;10(6):594-600. Epub 2008 May 23.
- 15.- Roth JV, Brody JD, Denham EJ. Positioning the pacing esophageal stethoscope for transesophageal atrial pacing without P-wave recording: implications for transesophageal ventricular pacing. *Anesth Analg*. 1996 Jul;83(1):48-54.
- 16.- Nishimura M, Katoh T, Hanai S, Watanabe Y. Optimal mode of transesophageal atrial pacing. *Am J Cardiol*. 1986 Apr 1;57(10):791-6.
- 17.- G.Giovinazzo, N. Ribas, Juan Cinca and J. Rosell-Ferrer. Transesophageal detection of heart graft rejection by electrical impedance: using Finite Element Method simulations. 2010 *J. Phys.: Conf. Ser.* 224 012120
- 18.- Fleischhauer J, Lehmann L, Kléber AG. Electrical resistances of interstitial and microvascular space as determinants of the extracellular electrical field and velocity of propagation in ventricular myocardium. *Circulation*. 1995 Aug 1;92(3):587-94.
- 19.- Lang CC, Gugliotta F, Santinelli V, et al. Endocardial impedance mapping during circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation differentiates between atrial and venous tissue. *Heart Rhythm*. 2006 Feb;3(2):171-8.
- 20.- Cinca J, Warren M, Carreño A, et al. Changes in myocardial electrical impedance induced by coronary artery occlusion in pigs with and without preconditioning: correlation with local ST-segment potential and ventricular arrhythmias. *Circulation*. 1997 Nov 4;96(9):3079-86.
- 21.- Cinca J, Warren M, Rodríguez-Sinovas A, et al. Passive transmission of ischemic ST segment changes in low electrical resistance myocardial infarct scar in the pig. *Cardiovasc Res*. 1998 Oct;40(1):103-12.
- 22.- Wolf T, Gepstein L, Hayam G, et al. Three-dimensional endocardial impedance mapping: a new approach for myocardial infarction assessment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001 Jan;280(1):H179-88.
- 23.- Warren M, Bragós R, Casas O, et al. Percutaneous electrocatheter technique for on-line detection of healed transmural myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000 Aug;23(8):1283-7.