

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina

Estudio comparativo de la tomografía computarizada coronaria versus la ecografía intracoronaria e histología virtual en el diagnóstico de la vasculopatía del injerto tras el trasplante cardíaco.

Nieves Romero Rodríguez

2015

Universidad de Sevilla

UNIVERSIDAD DE SEVILLA- FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

Estudio comparativo de la tomografía computarizada coronaria versus la ecografía intracoronaria e histología virtual en el diagnóstico de la vasculopatía del injerto tras el trasplante cardiaco.

TESIS DOCTORAL

NIEVES ROMERO RODRIGUEZ

2015

Facultad de Medicina
Departamento de Medicina
Avda. Sánchez Pizjuán, 4
Sevilla 41008

D^a. Pilar Serrano Gotarredona, Doctora en Medicina y Cirugía, D^a Sara M Ballesteros Pradas, Doctora en Medicina, y D. Angel Martínez Martínez, Doctor en Medicina y Cirugía y profesor titular del departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICAN

Que bajo su dirección ha sido realizado el trabajo titulado “Estudio comparativo de la tomografía computarizada coronaria versus la ecografía intracoronaria e histología virtual en el diagnóstico de la vasculopatía del injerto tras el trasplante cardiaco.” Por D^a Nieves Romero Rodríguez. Dicho trabajo reúne las condiciones precisas para su presentación y defensa como TESIS DOCTORAL

Y para que así conste expiden el presente certificado en Sevilla a 2 de Diciembre de 2015

Fdo. M P Serrano Gotarredona Fdo. Sara Ballesteros Pradas Fdo. A Martinez Martinez

Nieves Romero Rodríguez, licenciada en Medicina y Cirugía y Médico, especialista en Cardiología

CERTIFICA

Que es autora del trabajo titulado “Estudio comparativo de la tomografía computarizada coronaria versus la ecografía intracoronaria e histología virtual en el diagnóstico de la vasculopatía del injerto tras el trasplante cardiaco”.

Este trabajo ha sido dirigido por lo Doctores D^a Pilar Serano Gotarredona y D. Angel Martínez Martínez, Profesor asociado del departamento de Medicina de la facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

Y para que así conste se expide el presente certificado en Sevilla a 2 de Diciembre de 2015

Fdo. Nieves Romero Rodríguez

Images crystallize the present,
call our minds to the fading shadows of the past,
and direct our gaze toward the nascent light of the horizon.

Allen J Taylor.

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que me han ayudado a elaborar este trabajo. Sin su colaboración, esta Tesis Doctoral no hubiera visto la luz.

A todas ellas mi agradecimiento, mi amistad y mi afecto.

En particular, quiero expresar mi reconocimiento:

A la Doctora M Pilar Serrano Gotarredona, por su estímulo constante de superación, su incondicional apoyo y su rigor científico, sin los cuales este trabajo nunca hubiera visto la luz. Mi agradecimiento y amistad se hace extensivo al resto de la Unidad de Torax de la UGC de Radiodiagnostico, especialmente a la Doctora Silvia Navarro, que tan generosamente me recibieron, integrando a “la cardiologa” como una mas.

A la Dra Sara Ballesteros Pradas, que en los inicios del trabajo fue fundamental y su apoyo y aportaciones han resultado indispensables para haber llevado a cabo la investigación.

Al Dr Angel Martinez Martinez, codirector de este trabajo y que ha supuesto un estímulo incansable para que fuera finalizado.

A todos mis compañeros y amigos miembros de la Unidad Intercentro Area del Corazón de Sevilla, de los Hospitales Virgen Macarena y Virgen del Rocío. Su apoyo y comprensión durante la realización de esta tesis han sido fundamentales. Especialmente destacar el apoyo prestado por la Unidad de Trasplante Cardíaco: los Doctores Ernesto Lage, Manuel Sobrino y Diego Rangel; y a todos los miembros de la Unidad de Hemodinámica, muy especialmente a los doctores Manuel Villa, Monica Fernandez y Agustín Guisado. Mi admiración absoluta a la labor que desempeñan en su día a día.

A todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio y a todos los profesionales que día tras día se dejan la piel en el proceso de donación de órganos, a todos. En cada uno de ellos hay un héroe que salva vidas y brinda esperanza al futuro.

A la Doctora Pilar Román Torres, compañera y amiga del alma, por animarme siempre a finalizar la Tesis y llegar a ser doctora como ella.

Al Dr Jose Garnacho Montero, por su rigor científico, su buen hacer y su estímulo constante para que finalizara el presente trabajo. Mi andadura junto a el en la Comisión

Central de Calidad supuso un enriquecimiento enorme en mi forma de entender la medicina. Inolvidable.

Al Doctor Manuel Jimenez Navarro, por sus ánimos y consejos siempre tan acertados, y por la supervisión de aspectos formales del trabajo. Formar parte del equipo editorial de Cardiocore bajo su liderazgo ha sido un honor que nunca olvidaré.

Al Doctor Manuel González Suarez, que me embarcó en la aventura de pertenecer al equipo directivo de nuestros Hospitales, y a todos y cada uno de los miembros de un equipo de elite capaz de conseguir lo que se proponga. Trabajar junto a ellos ha supuesto una experiencia inigualable para mi. Todos ellos han puesto algo en este trabajo y a todos ellos se lo dedico hoy. Especialmente tengo que destacar a Rocío Perez, mi media naranja en la subdirección y al maestro Jose Luis Arjona, que hizo posible que realizar la comparación de costes de las dos técnicas pareciera sencillo.

A todos aquellos amigos y compañeros que me han brindado su apoyo a lo largo de todos estos años.

Para ellos,

Muchas gracias de todo corazón.

A mis padres, Francisco y Amalia, unos *padrazos*, a quienes debo mucho más de lo que soy hoy y que me han estimulado desde su ejemplo a la lucha, al progreso continuo y a escribir esta tesis.

Siempre os he admirado y amado con locura.

A Alonso, mi fiel compañero de batallas, por su apoyo incondicional a mi carrera y en nuestra vida diaria.

A mis hermanos María y a Fran, a los que tanto quiero por haber tenido la suerte de compartir unos padres maravillosos.

A mis niños, Amalia y Alonso, esto es para vosotros.

INDICE

	Página
1. Resumen	16
2. Introducción	17
2.1. Enfermedad Vascular del Injerto	20
2.1.1 Etiopatogenia de la EVI	23
2.1.2 Expresión clínica de la EVI y tratamiento	25
2.2. Diagnostico de la Enfermedad Vascular del Injerto	27
2.2.1 Técnicas no invasivas	27
2.2.2 Técnicas invasivas	29
2.3. TAC coronaria	34
2.4. Papel de la TAC coronaria en el diagnostico de la Enfermedad Vascular de Injerto	36
2.5. Justificación y propósito del estudio	38
3. Material y Métodos	40
3.1. Diseño	40
3.2. Sujetos del estudio	40
3.2.1 Población del Estudio	40
3.2.2 Criterios de Inclusión y Exclusión	41
3.3. Tamaño Muestral	42
3.4. Equipo y Material Empleado	43
3.4.1 Datos Clínicos	43
3.4.2 Estudio de angiografía y Ecografía Intravascular	45
3.4.3 Estudio de Tomografía Axial Computarizada	46
3.4.4. Estudio de los Costes Económicos	47
3.5. Seguimiento	48
3.6. Análisis Estadístico	48
3.7. Limitaciones del Estudio	50

3.8. Plan de Difusión y divulgación	50
3.9. Utilidad Practica de los Resultados	51
3.10. Principios Éticos	51
4. Resultados	53
4.1. Estudio Descriptivo	53
4.2. Estudio Comparativo	57
4.3. Estudio de Rendimiento Diagnostico	63
4.4. Estudio de Exactitud Diagnostica – Curvas ROC	64
4.5. Estudio de Costes Económicos	65
4.6. Régimen de realización de las pruebas	69
4.7. Seguridad	70
5. Discusión	71
6. Conclusiones	79
7. Bibliografía	81
Anexo 1. Consentimiento informado	95
Anexo 2. Publicaciones	101

Abreviaturas y acrónimos.

ACD: Arteria Coronaria Derecha

ACx: Arteria Circunfleja

ADA: Arteria Descendente Anterior

AUC: Area bajo la curva (Siglas en inglés ampliamente difundidas de “Area under the Curve”)

CMV: Citomegalovirus

Curva ROC: Curva Característica Operativa del Receptor (Siglas en inglés ampliamente difundidas de “Receiver Operating Characteristic Curve”)

Dislipemia: Dislipemia

DM: Diabetes Mellitus

E: Especificidad

EVI: Enfermedad Vasculardel Injerto

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo.

HTA: Hipertensión arterial

IVU: Ecografía Intravascular (siglas en inglés ampliamente difundidas de “intravascular ultrasound”)

IVU-HV: IVU que incorpora análisis de Histología Virtual.

ISHLT: siglas en inglés ampliamente difundidas de “*International Society for Heart and Lung Transplantation*”

LDL: siglas del inglés ampliamente difundidas de “Low density lipoprotein”

mSv: milisievert

MIT: Máximo Grosor Intimal (siglas en inglés ampliamente difundidas de “Maximal Intimal Thickness”)

Mseg: milisegundos

MSv: Mili Sieverts

S: Sensibilidad

TAC: Tomografía Axial Computarizada

TCI: Tronco Común Izquierdo

VEB: Virus Ebstein-Barr

VPP: Valor Predictivo Positivo

VPN: Valor Predictivo Negativo

Índice de figuras y tablas.	Página
Figura 1. Biopsia endomiocárdica que muestra los cambios microvasculares estenóticos en la enfermedad vascular del injerto	21
Figura 2. Representación esquemática de las diferencias anatómicas entre aterosclerosis coronaria no relacionada con el trasplante y enfermedad vascular del injerto.	22
Tabla 1. Nomenclatura ISHLT para los grados de la enfermedad vascular del injerto.	23
Figura 3. Representación esquemática de los cuatro tipos de afectación angiográfica en la EVI del paciente trasplantado de corazón.	29
Figura 4. coronariografía izquierda simple de un paciente a los dos años del trasplante de corazón. Análisis IVUS del segmento proximal de la ADA.	31
Figura 5. Codificación de colores utilizada en la histología virtual con ejemplos de cada uno de los tipos.	33
Tabla 2. Resumen de los principales estudios prospectivos publicados hasta la presentación del presente trabajo con los principales resultados obtenidos así como el resultado global de un metanálisis publicado en el 2014.	37
Figura 6. La imagen muestra un estudio de TAC coronario completamente normal de un paciente trasplantado de corazón no afecto de enfermedad vascular del injerto.	47
Tabla 3. Estudio descriptivo de las variables clínicas y cardiológicas.	53
Tabla 4. Estudio descriptivo de las variables relacionadas con el trasplante.	54
Tabla 5. Estudio descriptivo de las variables relacionadas con la TAC coronaria.	55
Tabla 6. Estudio descriptivo de las variables relacionadas con el Cateterismo-IVUs.	56
Tabla 7. Estudio comparativo entre los resultados del Cateterismo-IVUs y la TAC coronaria.	58
Tabla 8. Estudio comparativo entre los resultados del Cateterismo-IVUs	

y la TAC coronaria por segmentos.	59
Tabla 9. Estudio comparativo entre los resultados del Cateterismo-IVUs y la TAC coronaria por segmentos (continuación).	60
Tabla 10. Estudio comparativo entre los resultados del Cateterismo-IVUs-HV y la TAC coronaria.	61
Tabla 11. Estudio comparativo entre los resultados del Cateterismo-IVUs-HV y la TAC coronaria por segmentos.	62
Tabla 12. Estudio comparativo entre los resultados del Cateterismo-IVUs-HV y la TAC coronaria por segmentos (continuación).	63
Tabla 13. Rendimiento diagnóstico de la TAC coronaria respecto al Cateterismo-IVUs para la presencia de lesiones angiográficamente significativas.	63
Tabla 14. Rendimiento diagnóstico de la TAC coronaria respecto al Cateterismo-IVUs-HV.	64
Figura 4 Curvas ROC-AUC de la TAC coronaria.	65
Tabla15. Comparacion de costes entre la TAC coronaria y la coronariografía-IVUS	69

1. Resumen

Estudio comparativo de la tomografía computarizada coronaria versus la ecografía intracoronaria e histología virtual en el diagnóstico de la vasculopatía del injerto tras el trasplante cardiaco.

La enfermedad vascular del injerto (EVI) constituye la primera causa de muerte en los pacientes trasplantados de corazón tras el primer año. Se caracteriza por una hiperplasia intimal coronaria difusa concéntrica cuyo diagnóstico es complejo en las fases iniciales, precisamente cuando es posible modificar las pautas de tratamiento, debido en gran parte a la denervación del injerto que provoca la ausencia de síntomas. La técnica de gold standar para el diagnóstico es la coronariografía con la ayuda de la ecografía intravascular (IVUS). Recientemente, diversos avances han permitido analizar el espectro de los datos de radiofrecuencia obtenidos mediante IVUS, dando lugar a la histología virtual (IVU-VH).

Por otro lado, la tomografía coronaria computarizada (TAC) se ha incorporado al diagnóstico de la cardiopatía isquémica al permitir una visualización directa de la pared del vaso coronario y de su luz, identificando la presencia de aterosclerosis y los grados de estenosis.

Incluimos un total de 45 pacientes trasplantados de corazón de forma prospectiva con diseño intrasujeto con el fin de comparar ambas pruebas y determinar el rendimiento diagnóstico de la TAC. El 51% fueron hombres y las edades de $55 \pm 9,6$ años (Rango 32-70 años). La sensibilidad y especificidad encontradas para el diagnóstico o no de enfermedad fueron del 100%. A la hora de la correcta clasificación según grado de Stanford la Sensibilidad fue del 85,7%, la especificidad del 100%, el VPP del 100% y el VPN del 97,4%. El área bajo la curva ROC fue de 0,83.

La TAC ha demostrado ser segura en los pacientes trasplantados de corazón y poseer una alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo, lo que posibilitaría su inclusión en los protocolos de screening de la EVI. La técnica ha demostrado además ser coste-eficaz, con un coste directo imputable mas de 10 veces inferior al coste de la coronariografía-IVUS.

Se han garantizado los principios éticos aceptados en investigación biomédica con humanos: respeto a la persona y autonomía. Se han solicitado los correspondientes consentimientos informados y se ha garantizado la confidencialidad.

2. Introducción

Desde que en Diciembre de 1967 Christiaan Barnard realizara el primer trasplante de corazón humano con éxito en Sudafrica, esta terapia se ha consolidado como la de elección para aquellos pacientes que, sin presentar contraindicaciones para el mismo, son diagnosticados de insuficiencia cardiaca severa una vez agotadas otras posibles vías terapéuticas¹⁻³.

Aunque inicialmente el éxito del trasplante se vio ensombrecido por una supervivencia de los pacientes de días o semanas, durante los últimos 20-30 años hemos asistido a mejoras muy importantes. Estas se han centrado en la mejor selección de los candidatos, en avances de la técnica quirúrgica (donde la técnica bicava supuso una mejora muy significativa así como la evolución de las soluciones de preservación) y sobretodo en el tratamiento medico de los pacientes trasplantados de corazón (fundamentalmente en el primer año post-intervención y especialmente dirigido a prevenir y tratar las infecciones y controlar la respuesta inmunológica contra el injerto)^{1,5}. Así, a principios de los años 80, la introducción de la ciclosporina como piedra angular del tratamiento inmunosupresor supuso un incremento exponencial en la supervivencia de estos pacientes. Desde entonces, la retirada precoz de los esteroides, la introducción de tratamientos de inducción o la combinación de diferentes terapias consolidó el incremento de supervivencia experimentado hasta nuestros días.

Este incremento sustancial en las expectativas de vida de estos pacientes puede comprobarse en el Registro del *International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*, que publica anualmente los datos clínicos del seguimiento de mas de 100.000 pacientes trasplantados de corazón en todo el mundo desde 1982 en mas de 380 programas de trasplante⁴.

La supervivencia al año actualmente tras el trasplante es superior al 85% y se sitúa en el 80% a los cinco años del mismo en las ultimas series publicadas, con una supervivencia media superior a los diez años²⁻⁴. Y a pesar de estas mejoras ya consolidadas, las investigaciones en curso sobre preservación del órgano, monitorización inmunológica, y nuevos tratamientos inmunosupresores presagian mejoras sustanciales en supervivencia y calidad de vida de los pacientes trasplantados de corazón a corto-medio plazo^{1,5}.

Esto coincide por otra parte con un claro cambio en el patrón de los pacientes que se trasplantan de corazón y que añade una mayor complejidad al seguimiento. Los pacientes cada vez son mas mayores por un lado pero también se detecta un claro incremento del numero de pacientes con cardiopatías congénitas complejas intervenidas con éxito en la infancia y que llegan a la edad adulta en situación de insuficiencia cardiaca evolucionada (con requerimientos quirúrgicos en el trasplante muy importantes)⁶, de pacientes con asistencia ventricular como puente al trasplante (hasta el 40% en algunos centros según se desprende del registro del ISHLT y con una activación inmunológica en el receptor muy superior) y también de pacientes que son sometidos a retrasplante cardiaco^{1,5}. Todo ello con el consiguiente incremento en la complejidad del procedimiento y de aparición de complicaciones en el seguimiento.

Por otro lado la supervivencia a largo plazo del injerto también se ha visto afectada por el incremento progresivo experimentado en los últimos años en la edad media de los donantes a medida que se han reducido los accidentes de tráfico y los que ocurren en el ámbito laboral por la mejora de las condiciones de seguridad. Por otro lado los tiempos de isquemia registrados en el proceso de la donación también se han visto incrementados, derivados de los intentos por aumentar el numero de donantes (inclusión de mas centros en los programas de trasplante con mayor distancia de los centros implantadores entre otros) y de la aceptación de donantes “subóptimos” o “marginales”.

La morbimortalidad en el primer año tras la cirugía se relaciona con fallo inespecífico del injerto, fallo multiorgánico tras la cirugía, rechazo agudo e infección severa. Sin embargo, la morbimortalidad de los pacientes una vez superado el primer año cambia de forma muy significativa y se relaciona con tres causas fundamentalmente: la enfermedad vascular del injerto (EVI), las enfermedades oncológicas y el rechazo crónico. A continuación resumimos los aspectos mas importantes de todos estos síndromes⁵.

-Fallo del Injerto: El fallo primario el injerto constituye la primera causa de mortalidad en los primeros treinta días tras la intervención y cuando aparece suele ya detectarse en las primeras 24-48 horas e incluso al finalizar el acto quirúrgico. Se trata de un síndrome complejo en el que se sabe intervienen múltiples factores relacionados con el receptor y donante (incluyendo disfunción miocárdica mediada por catecolaminas del

propio donante) e incluso del propio proceso de donación y cirugía (daño durante la preservación del injerto y en la reperusión posterior, embolismos aéreos, entre otros). Una vez superado el primer año desde el trasplante el fallo del injerto se relaciona mas bien con otras causas no adecuadamente diagnosticadas (rechazo agudo humoral y enfermedad vascular del injerto, fundamentalmente)⁵.

-Rechazo Agudo: El rechazo celular y el mediado por anticuerpos (humoral) representa una importante causa de muerte en los tres primeros años tras el trasplante, donde es responsable de aproximadamente el 10% de las muertes. Posteriormente su incidencia decae hasta ser casi despreciable. Su incidencia se ve incrementada en aquellos pacientes con mas probabilidades de sensibilización previa (transfusiones previas en pacientes intervenidos de cardiopatías congénitas complejas, pacientes sometidos a retrasplante cardiaco, pacientes con asistencia ventricular como puente al trasplante). El aumento de la edad del receptor experimentado en los últimos años, sin embargo, se relaciona con una disminución de su incidencia⁷.

-Infecciones oportunistas: El impacto de las infecciones oportunistas ha mejorado claramente con los protocolos preventivos ampliamente establecidos⁸, que incluyen la evaluación exhaustiva pretrasplante, programas de vacunación específicos y tratamientos empíricos según el perfil serológico encontrado en el receptor⁹ así como medidas preventivas postrasplante de diversa índole. Pero a pesar de esto y a pesar de terapias inmunosupresoras mucho mas selectivas, las infecciones constituyen la primera causa de muerte entre los seis primeros meses y el año tras el trasplante cardiaco, jugando la inmunosupresión un papel determinante. El aumento progresivo de la edad media del receptor parece relacionarse de forma directamente proporcional⁵.

En el primer mes tras el trasplante las infecciones presentan un perfil nosocomial relacionado directa o indirectamente con la cirugía y la ventilación mecánica, fundamentalmente de origen bacteriano. Un vez transcurrido el primero y hasta el sexto mes se relacionan con la reactivación de infecciones latentes en el receptor y fundamentalmente con gérmenes oportunistas. Y a partir del sexto mes suelen ser infecciones adquiridas en la comunidad³⁻⁴.

-Linfomas y otras enfermedades oncológicas: Los procesos oncológicos constituyen la primera causa de muerte una vez transcurridos los cinco primeros años desde el trasplante^{3-4,10}. Múltiples estudios han demostrado que su incidencia es muy superior a la detectada en poblaciones no trasplantadas con características epidemiológicas por lo demás similares e incluso superior a la incidencia que presentan los pacientes trasplantados de riñón, probablemente en base a necesidades de inmunosupresión mayores¹⁰. Los síndromes linfoproliferativos y las neoplasias cutáneas agresivas son los dos tipos mas frecuentes¹¹ y de nuevo aquí la inmunosupresión juega un papel fundamental¹². Los protocolos de tratamiento actuales han ido recientemente incorporando recomendaciones para el diagnóstico precoz de estos síndromes y también para prevenirlos, incluyendo el evitar la exposición a tóxicos y la exposición al sol sin protección.

2.1. Enfermedad Vascular del Injerto.

La EVI constituye la primera causa de fallo del injerto y de muerte en los pacientes trasplantados de corazón una vez superado el primer año desde el implante, limitando de forma importante la esperanza de vida de estos pacientes. Se estima que el riesgo de presentar la vasculopatía aumenta entre un 5 y un 10% por cada año de seguimiento si nos ceñimos únicamente a criterios angiográficos. Tras su diagnóstico, la incidencia de muerte o retrasplante a 1 y 3 años es hasta del 10 y el 36% respectivamente, aunque la supervivencia media tras dicho diagnóstico ha pasado de 2 a 4,2 años gracias a los recientes avances en inmunosupresión entre otros factores²⁻⁵.

Se caracteriza por una hiperplasia difusa, concéntrica y longitudinal, que afecta fundamentalmente a la íntima de los vasos epicárdicos así como a la media de los vasos mas distales responsables directos de la microcirculación (figura 1)⁵. Si nos ceñimos estrictamente a criterios ecográficos intravasculares de los vasos epicárdicos, la enfermedad vascular del injerto se define habitualmente como un engrosamiento íntimo superior a 0,5 mm. La rápida progresión de este engrosamiento al finalizar el primer año desde el trasplante ha demostrado ser un potente predictor de mortalidad por cualquier causa, infarto agudo de miocardio y angiografía patológica en el seguimiento¹³.

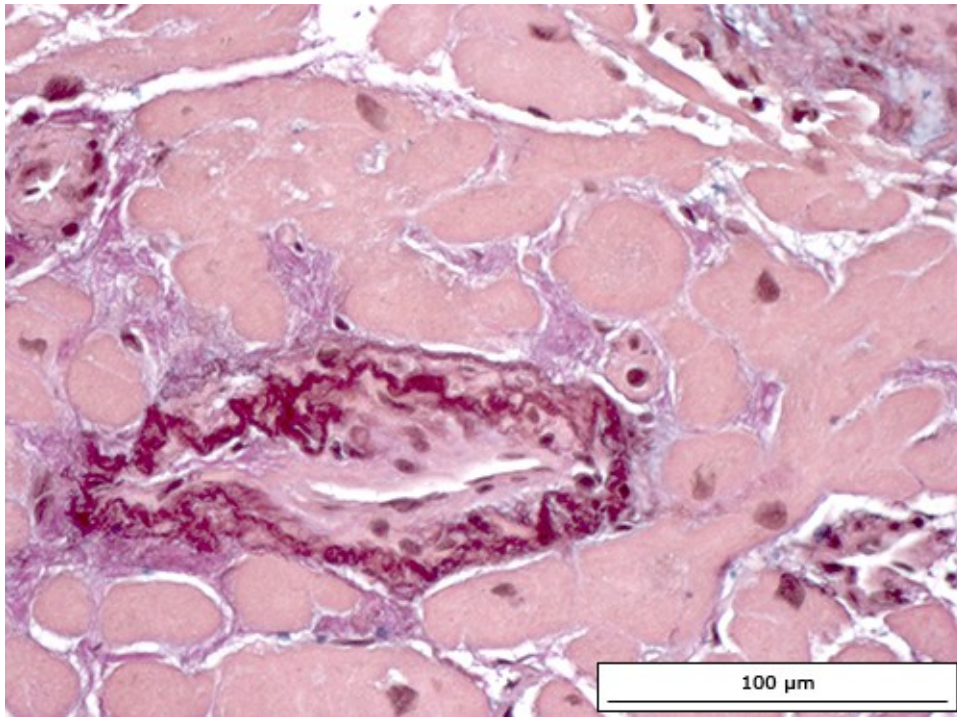


Figura 1. Biopsia endomiocárdica que muestra los cambios microvasculares estenóticos en la enfermedad vascular del injerto: células endoteliales prominentes, engrosamiento de la membrana basal y aparición de una neointima, resultando todo ello en una pérdida luminal significativa. Cortesía del Dr C.B. Andersen, Rigshospitalet, Dinamarca. Tomado de Up to Date, 2015: Diagnosis and Prognosis of Cardiac Allograft Vasculopathy.

Frente a este engrosamiento difuso, la tradicional aterosclerosis se caracteriza por lesiones focales, no tan circunferenciales y localizadas preferentemente en los segmentos proximales de los vasos epicárdicos. Las clásicas placas ateroscleróticas presentan de forma característica un núcleo central lipídico necrótico y un grado variable de calcificación, típicamente ausente en los estadios precoces de la enfermedad vascular del injerto⁴.

En los pacientes trasplantados de corazón se distinguen de forma clara, por tanto, dos patrones de afectación coronaria de acuerdo a la morfología y a la distribución de las lesiones¹⁴ (Figura 2). Un engrosamiento circunferencial intimal que corresponde a la forma de presentación clásicamente descrita de la enfermedad vascular de injerto, y donde la ruptura de placa no es frecuente debido fundamentalmente a su extensión difusa⁵. Y por otro lado un patrón de afectación más focal y excéntrico, con una distribución más proximal, en el caso de la aterosclerosis coronaria, transmitida generalmente por el donante aunque también puede desarrollarse a largo plazo y detectarse de novo en el seguimiento de

estos pacientes, especialmente a partir de los cinco años desde el trasplante⁵. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de un doble origen en la patología coronaria del paciente trasplantado de corazón. Se trata de etiologías y pronósticos diferentes que necesitan un abordaje terapéutico distinto, por lo que el adecuado diagnóstico presenta relevantes implicaciones desde el punto de vista clínico y terapéutico^{4,14}.

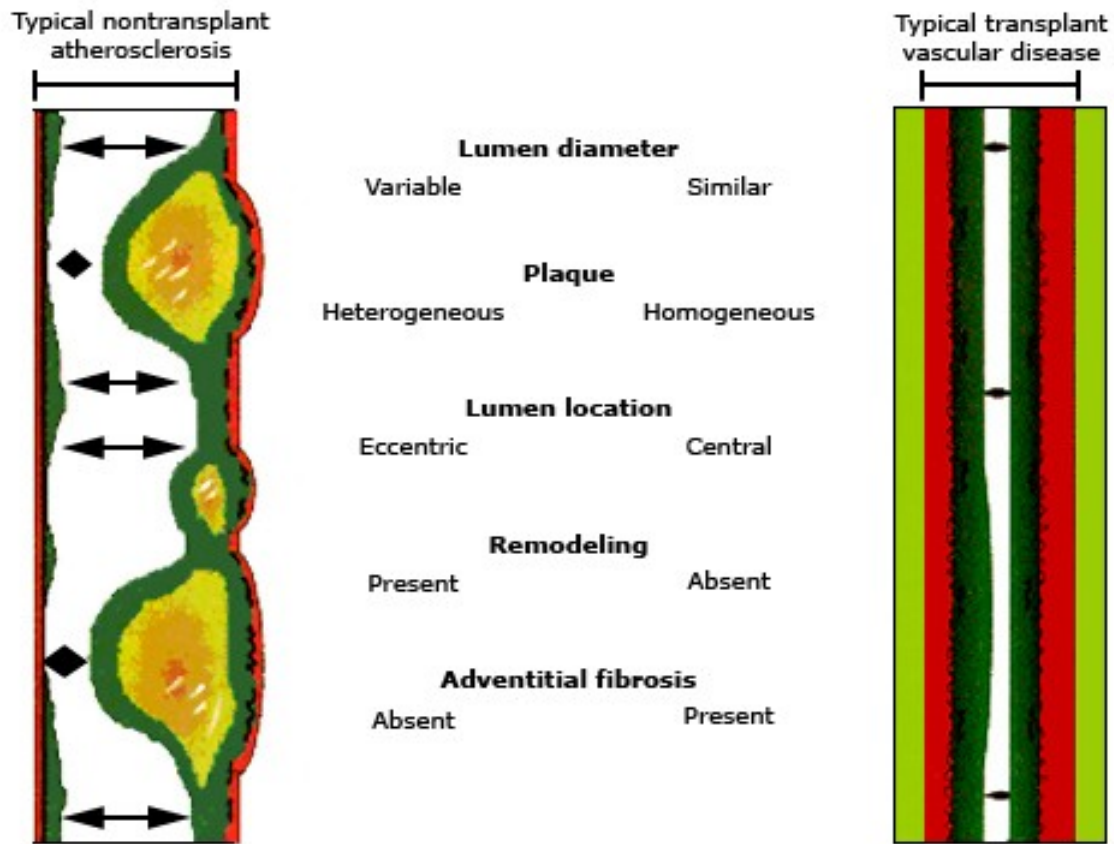


Figura 2. Representación esquemática de las diferencias anatómicas entre aterosclerosis coronaria no relacionada con el trasplante y enfermedad vascular del injerto. Tomada de Arbustini E, Roberts WC. Am J Cardiol 1996;78:814.

Durante muchos años, no obstante, existió mucha controversia sobre la correcta definición de la EVI y sobretodo en la búsqueda de un sistema de gradación que permitiera predecir el grado de evolución de la enfermedad y su pronóstico.

La primera clasificación de la enfermedad se publicó en base a la experiencia del grupo de trasplante del Hospital de Stanford, y que recibe su nombre. Esta clasificación establece 5 grados de afectación, desde el 0, con ausencia de engrosamiento intimal, hasta

el IV, el grado más severo, con un engrosamiento intimal mayor de 0,5 mm afectando a más de 180° de la circunferencia del vaso evaluado¹⁵.

En el año 2010 la ISHLT publicó un documento de consenso en forma de Guía de Práctica Clínica que unió por primera vez los datos de función del injerto a los hallazgos angiográficos invasivos (tabla 1)¹⁶ y demostrando implicaciones pronósticas según el grado de presentación.

Nomenclatura ISHLT: Grados de la Enfermedad Vascular del Injerto
Grado 0 (no significativo): sin lesiones angiográficas detectables
Grado 1 (leve): Estenosis angiográfica del TCI menor al 50% o menor al 70% de cualquier vaso primario o bien lesiones menores al 70% de cualquier otro vaso distal (incluyendo el estrechamiento difuso) sin disfunción del órgano.
Grado 2 (moderada): Lesión estenótica que afecta al TCI mayor o igual al 50% o mayor o igual al 70% de cualquier vaso primario o bien lesiones mayores o iguales al 70% de cualquier otro vaso distal de al menos dos coronarias sin disfunción del órgano
Grado 3 (severa): Grados 1 ó 2 con disfunción del órgano (FEVI menor o igual al 45%); fisiología restrictiva cardiaca significativa; lesiones de vasos distales de las tres coronarias o de vasos proximales de dos coronarias mayor o igual al 70%

Tabla 1. Nomenclatura ISHLT para los grados de la enfermedad vascular del injerto. FEVI: Fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo. TCI: Tronco Común Izquierdo. Vasos primarios: Tercios proximales y medios de la arteria descendente anterior, la circunfleja, el ramus, y la coronaria derecha si dominante o codominante con la rama descendente posterior y la posterolateral. Vasos distales: el resto de ramas epicardicas (tercios distales), incluyendo cualquier segmento de la arteria coronaria derecha en el caso de ser no dominante. Fisiología restrictiva cardiaca: insuficiencia cardiaca sintomática con ecocardiografía que muestre velocidades E/A >2 (1,5 en niños), acortamiento del tiempo de relajación isovolumétrica menor a 60 mseg o valores restrictivos hemodinámicos en el cateterismo (presión aurícula derecha mayor de 12 mmHG, índice cardiaco menor a 2 l/min/m²)

2.1.1. Etiopatogenia de la Enfermedad Vascular del Injerto.

El conocimiento de la fisiopatología de la EVI ha avanzado mucho en los últimos 10 años aunque muchas cuestiones siguen sin resolver. Su etiopatogenia es multifactorial y en ella se han involucrado diversos factores inmunes y no inmunes.

Factores inmunes.

Con respecto a los factores inmunes destacan el grado de discordancia de histocompatibilidad (HLA DR donante-receptor)¹⁷ así como el número de episodios y la duración de los rechazos agudos celulares moderados o graves sufridos, todo ello relacionado a su vez con la activación humoral tras el trasplante¹⁸. Es decir, con la expresión alterada de citoquinas, activación patológica de linfocitos T, activación de las células endoteliales y producción de anticuerpos, fundamentalmente anti-HLA, anticélulas endoteliales y anti proteínas intracelulares como las ribonucleoproteínas K nucleares¹⁹, entre otros⁵.

Los factores inmunes son fundamentales en la patogénesis de la EVI y explican el por qué la enfermedad se desarrolla sólo en las arterias del órgano trasplantado y no en el resto de vasos del receptor¹⁴. Además diversos estudios antiguos desarrollados en animales sugirieron que la inmunogenicidad del órgano trasplantado es el factor mas potente para el desarrollo del EVI²⁰. En la actualidad están activas múltiples líneas de investigación en este terreno, incluyendo varias líneas en nuestro centro.

La monitorización de la actividad inmune del receptor tiene así una especial relevancia, a pesar de que la falta de herramientas eficaces no invasivas. En el seguimiento cobran especial relevancia^{5,19}:

- Biopsias endomiocárdicas seriadas con estudio histopatológico,
- Seguimiento de la función ventricular del órgano mediante ecocardiografía y determinación de biomarcadores del tipo NT-pro BNP.
- Monitorización de niveles de fármacos inmunosupresores.
- Determinación de marcadores genómicos de rechazo
- Monitorización de niveles de anticuerpos específicos contra el órgano trasplantado (donante)¹⁹
- Análisis directos de estado inmunológico del receptor.

Factores no inmunes.

Entre los factores no inmunes destacan los clásicos factores de riesgo cardiovascular, refiriéndonos a la diabetes mellitus y la resistencia a la insulina, la dislipemia, la hiperhomocisteinemia, el tabaquismo, la hipertensión arterial (estos dos últimos en menor medida) y su nivel de control⁵. De todos ellos la dislipemia (y el uso de

estatinas a dosis altas) ha sido especialmente estudiada en varios estudios multicéntricos randomizados⁵.

Tras el trasplante cardiaco las alteraciones del perfil lipídico son muy frecuentes, especialmente por la elevación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos, debido en parte al uso de corticosteroides y ciclosporina y a la obesidad⁵. El grado de alteración lipídica ha demostrado relacionarse de forma directa con la aparición de EVI, mientras que su control con el uso de dosis altas de estatinas ha demostrado reducir su incidencia²¹⁻³.

Con respecto a la diabetes, la falta de control glucémico así como la resistencia a la insulina²⁴, medida entre otros indicadores por los niveles de hemoglobina glicada²⁵, ha demostrado en diversos estudios favorecer el desarrollo de EVI y el aumento de la severidad de la misma²⁴⁻⁵.

Otros factores no inmunes, no exentos de cierta controversia en algunos casos, son la infección de causa viral (fundamentalmente por citomegalovirus (CMV))²⁶, el daño isquemia-reperfusión del órgano durante el trasplante (directamente relacionado con el tiempo de isquemia)^{1,5}, la mayor edad y el sexo masculino del donante¹⁶, la cardiopatía isquémica pretrasplante del receptor, y la causa cerebral de muerte del donante (en relación con el daño miocárdico mediado por catecolaminas)^{2-4,5}. El aumento progresivo de la edad de los receptores (lo mismo que ocurre con los donantes muy jóvenes) también se ha relacionado con un aumento en su incidencia^{6,20}.

2.1.2. Expresión clínica de la EVI y tratamiento.

El corazón es un órgano denervado en el momento del trasplante en el receptor y la reinervación del órgano lleva bastante tiempo y generalmente es incompleta²⁷. Esta es la principal razón de que la enfermedad vascular del injerto curse generalmente de forma silente, incluso en aquellos casos donde su progresión es rápida. Los síntomas premonitorios asociados al ejercicio tales como la angina, la disnea, la diaforesis o el presíncope no suelen existir o aparecen de forma muy atípica, sin crear en muchas ocasiones la alarma necesaria para iniciar la búsqueda diagnóstica²⁷⁻⁸. El infarto agudo de miocardio silente, las arritmias ventriculares y la muerte súbita así como la insuficiencia

cardiaca tras la claudicación del órgano trasplantado son formas típicas de presentación secundarias a la isquemia silente que produce, cuando la enfermedad ya está muy avanzada y la microcirculación muy afectada.

La muerte súbita en pacientes que han desarrollado EVI puede presentarse incluso en pacientes con un desfibrilador automático implantado, ya que esta no solo se produce por taquicardia ventricular y fibrilación ventricular, sino también por fallo de bomba agudo con disociación electromecánica (actividad eléctrica sin pulso)²⁹.

Es por ello necesario establecer protocolos de screening que permitan su diagnóstico en fases precoces, aún sin síntomas ni signos y aún con una ecocardiografía de reposo y un ECG normales, cuando es posible modificar pautas de actuación y pautar tratamientos que permitan modificar la historia natural de la enfermedad, como veremos en el apartado siguiente.

El manejo de la EVI se centra por un lado en el tratamiento agresivo de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, especialmente la dislipemia con dosis altas de estatinas²¹⁻³ y el control glucémico²⁴, y por otro en el empleo de fármacos inhibidores de proliferación como el everolimus y el sirolimus, que han demostrado en varios estudios incluso cierta regresión del engrosamiento intimal, además de mejorar el objetivo final combinado de muerte, necesidad de revascularización, infarto agudo de miocardio y progresión de lesiones coronarias³⁰⁻³. A pesar de que los antiagregantes plaquetarios han sido y siguen siendo utilizados en este contexto, su utilidad nunca ha sido claramente demostrada³⁴.

Por otro lado la revascularización percutánea no está indicada y únicamente se plantea en algunas ocasiones donde se encuentran algunas lesiones más focales (y probablemente con un origen aterosclerótico más que relacionado con la propia EVI) cuando ocasionen pérdida de luz de más del 70%, aunque el beneficio ha sido discutido³⁵. En muchas ocasiones, especialmente cuando la EVI se asocia a disfunción severa del ventrículo izquierdo y/o a arritmias malignas, el trasplante constituye la única alternativa⁵.

2.2. Diagnóstico de la Enfermedad Vasculor del Injerto.

El diagnóstico de la entidad es muy complejo, especialmente en las fases iniciales tal y como hemos comentado. La presentación silente de la enfermedad en el órgano denervado hace que la ecocardiografía transtorácica de reposo y en ECG que se realiza de rutina en estos pacientes tenga una escasa sensibilidad.

La ISHLT recomienda de forma general el screening de la enfermedad de la siguiente forma^{4,16}:

-En los primeros cinco años: para aquellos pacientes con función renal normal realizar una coronariografía cada 1 ó 2 años. Si la función renal está alterada (filtrado glomerular $<30-40$ ml/min/1,73m²) sugieren realizar una ecocardiografía de estrés con Dobutamina anual.

-Una vez superados los cinco años desde el trasplante: para aquellos pacientes de bajo riesgo, con coronariografías previas normales, sugieren realizar una ecocardiografía de estrés anual. Si la existencia de EVI ya había sido puesta de manifiesto previamente continuar realizando coronariografías anuales si la función renal lo permite, lo mismo que para aquellos pacientes con resultado de ecocardiografía de estrés patológico.

Y de cualquier forma realizar una coronariografía ante cualquier síntoma persistente no explicado y sobretodo ante el empeoramiento de la fracción de eyección del Ventrículo izquierdo en las ecocardiografías de control¹⁶.

2.2.1. Técnicas no invasivas.

Entre las técnicas no invasivas la ecocardiografía de estrés con Dobutamina es la que ha demostrado hasta ahora una mayor sensibilidad en los centros experimentados (79-90%) a la hora de detectar lesiones isquémicas en estos pacientes³⁶, mostrando además su resultado correlaciones pronósticas³⁷⁻⁸. En concreto cuando se comparó con la coronariografía-IVUs para detectar presencia de enfermedad, la especificidad alcanzó el 85%³⁶. Este rendimiento diagnóstico es muy superior al obtenido mediante la ergometría o

la medicina nuclear cardiaca y ello justifica el que muchos centros hayan incorporado a sus protocolos la realización de una ecocardiografía de estrés anual a sus pacientes tras el trasplante, siguiendo las recomendaciones del ISHLT, a pesar de que cuando se detecta isquemia la enfermedad suele encontrarse en estadios avanzados³⁵⁻⁸.

Sorprendentemente un estudio publicado con posterioridad, en el 2015, y que incluyó a 497 pacientes³⁹ mostró solo un 7% de sensibilidad, un 82% de valor predictivo positivo y un 41% de valor predictivo negativo para *cualquier grado* de enfermedad vascular del injerto, lo que hace insistir en la necesidad de interpretar los resultados con cautela, sabiendo que su resultado normal no excluye formas precoces de EVI. Su realización debe restringirse a aquellos pacientes en los que no exista sospecha clara de EVI avanzada, reservándose como técnica de screening. Los autores justifican estos resultados a la denervación del órgano (que modifica no solo los síntomas sino también la respuesta al estrés) y a que el planteamiento del estudio se hizo en condiciones reales clínicas.

En cualquier caso la técnica es segura³⁹⁻⁴⁰ en los pacientes trasplantados de corazón y no se utiliza contraste yodado en su realización, por lo que puede ser realizada en los pacientes que presentan insuficiencia renal asociada (hasta el 20% de algunas series) evitando la nefropatía por contraste.

Otros métodos no invasivos, como la gammagrafía miocárdica con Dobutamina o dipiridamol han mostrado menor rendimiento diagnóstico y se deben reservar únicamente como screening para aquellos casos donde la ventana ecocardiográfica sea nula o muy deficiente⁴¹⁻². Lo mismo ha ocurrido con la tomografía por emisión de positrones, que mostró una sensibilidad y especificidad muy por debajo de la que presenta la ecocardiografía de estrés⁴². El papel de los biomarcadores (NT-Pro BNP, proteína C reactiva, factor de Von Willebrand) ha resultado por otra parte decepcionante⁴³⁻⁵.

El papel de otras técnicas no invasivas es actualmente motivo de investigación. La resonancia magnética cardiaca, también con limitaciones en estos pacientes, ha demostrado cierta utilidad detectando signos indirectos de afectación por EVI en el miocardio, fundamentalmente la disminución de la reserva miocárdica de perfusión y un realce tardío de gadolinio patológico (correlación con la presencia de escara miocárdica y engrosamiento de la pared de los vasos epicárdicos)⁴⁶⁻⁷.

El papel del TAC coronario se discute aparte como línea central del presente trabajo.

2.2.2. Técnicas invasivas.

La técnica *gold standard* para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad vascular del injerto continúa siendo invasiva: la coronariografía tal y como estableció la ISHLT en el 2010 y especialmente si se realiza con la ayuda de la ecografía intravascular (IVUS)^{16,48}.

La coronariografía permite detectar las alteraciones lumbales, siendo definidos ya en los años 80 cuatro tipos de alteración (figura 3)⁴⁹ que han seguido siendo utilizados hasta la actualidad aunque ninguna de las alteraciones descritas demostró tener peor pronóstico que las demás. La presencia de alteraciones no obstante, en cualquiera de sus expresiones, si demostró tener un peor pronóstico frente a la coronariografía rigurosamente normal en el seguimiento a largo plazo de las series de pacientes con diagnóstico certero de EVI realizado mediante IVUS⁵⁰.

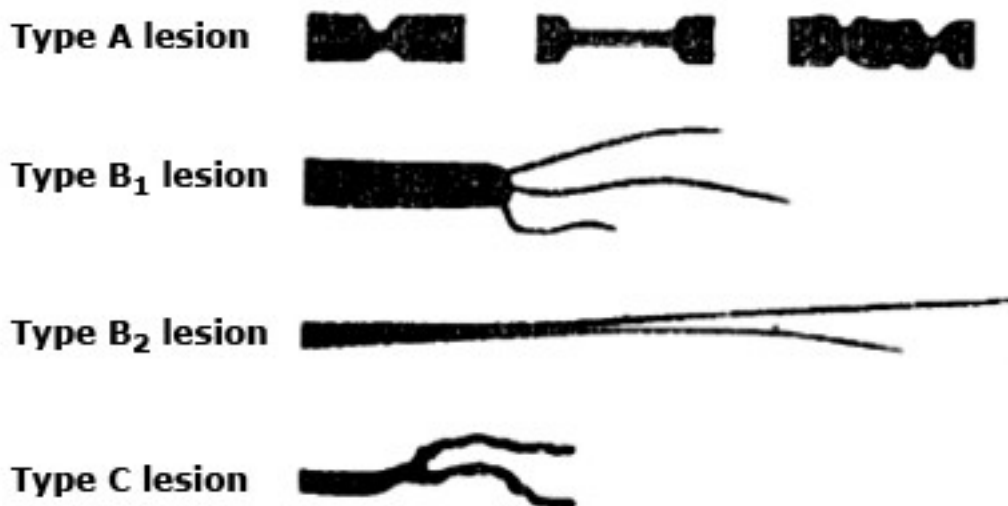


Figura 3. Representación esquemática de los cuatro tipos de afectación angiográfica en la EVI del paciente trasplantado de corazón. Tipo A: focal, tubular o múltiples estenosis. Tipo B₁ : pérdida de luz distal difusa por estrechamiento concéntrico con posterior obliteración de vasos. Tipo B₂ : Afectación más proximal y gradual, detectándose luz residual distal. Tipo C: Estrechamiento irregular de los vasos distales con terminación abrupta de la luz distal. Tomada de Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS et al. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. J Am Coll Cardiol 1988;12:334.

Diversos trabajos analizaron el tiempo de llenado arterial (incluyendo el TIMI frame count o el número de imágenes de cine necesarias para teñir de contraste el miocardio

distal) como método indirecto semicuantitativo de valoración de la microcirculación, aunque siempre con la aceptación de cierta subjetividad en el resultado⁵¹.

Pero por otro lado la coronariografía es incapaz de detectar las fases tempranas de afectación de la EVI, puesto que la afectación difusa no causa alteraciones detectables angiográficamente o, con frecuencia, su intensidad es infraestimada⁵¹⁻². Diversos trabajos demostraron que incluso pacientes con coronariografías absolutamente normales y clínica de EVI terminaban siendo diagnosticados de la enfermedad mediante biopsia o necropsia⁵³⁻⁴. Además, el diagnóstico mediante coronariografía aislada de EVI es más complejo que el diagnóstico de la aterosclerosis convencional, entre otras razones por las dificultades de interpretación y su relativamente baja sensibilidad⁵¹⁻³.

La ecografía intracoronaria (IVUS siguiendo su nomenclatura inglesa según ampliamente difundido) añade información imprescindible a la coronariografía en el estudio de estos pacientes, sobretodo cuando existe sospecha fundada de enfermedad. La técnica permite, mediante el uso de ultrasonidos, estudiar de forma tomográfica la estructura de la pared del vaso, siendo posible identificar los estadios iniciales de la enfermedad. Dado que la íntima y la media del vaso coronario tienen diferente densidad acústica, el IVUS permite distinguir el engrosamiento aislado anormal de la íntima. Y si es realizado precozmente una vez realizado el trasplante, distinguir la afectación aterosclerótica procedente del donante y distinguirla en el seguimiento del engrosamiento íntimal posterior secundario a EVI^{14, 55-7}.

Este método estima el grado de afectación mediante la medición del máximo grosor íntimal (maximal intimal thickness: MIT) y del índice íntimal (medido a partir de las áreas luminal e íntimal). Diversos estudios han demostrado que aquellos pacientes con un MIT mayor de 0,5 mm en el primer año tras el trasplante presentan un significativo aumento de mortalidad, pérdida del injerto y eventos cardíacos mayores no fatales a los 5 años⁵¹⁻⁵².

A pesar de ello el IVUS añade complejidad y morbilidad al cateterismo, fundamentalmente espasmo coronario en un 1-3% de los pacientes pero también posibles complicaciones mayores como la disección coronaria o la oclusión del vaso coronario estudiado hasta en el 0,5% de los casos⁵⁷. Aunque el riesgo de la técnica en manos expertas es considerado bajo, por debajo del 1,6% de los casos⁵⁹, el IVUS aumenta ligeramente la dosis de radiación empleada en el procedimiento y sobretodo el volumen de contraste

utilizado con respecto al cateterismo simple, y genera por otro lado un mayor coste económico. Todos estos factores hacen que la mayoría de los centros que tienen incorporado el cateterismo anual o bianual en el seguimiento de los pacientes, reserven la realización del IVUS para aquellos casos donde existe una alta sospecha de enfermedad⁵⁸.

El uso de IVUS permitió establecer la primera clasificación de la enfermedad se publicó en base a la experiencia del grupo de trasplante del Hospital de Stanford, y recibe su nombre. Esta clasificación establece 5 grados de afectación, desde el 0, con ausencia de engrosamiento intimal, hasta el IV, el grado más severo, con un engrosamiento intimal mayor de 0,5 mm afectando a más de 180° de la circunferencia del vaso evaluado⁵⁹⁻⁶⁰.

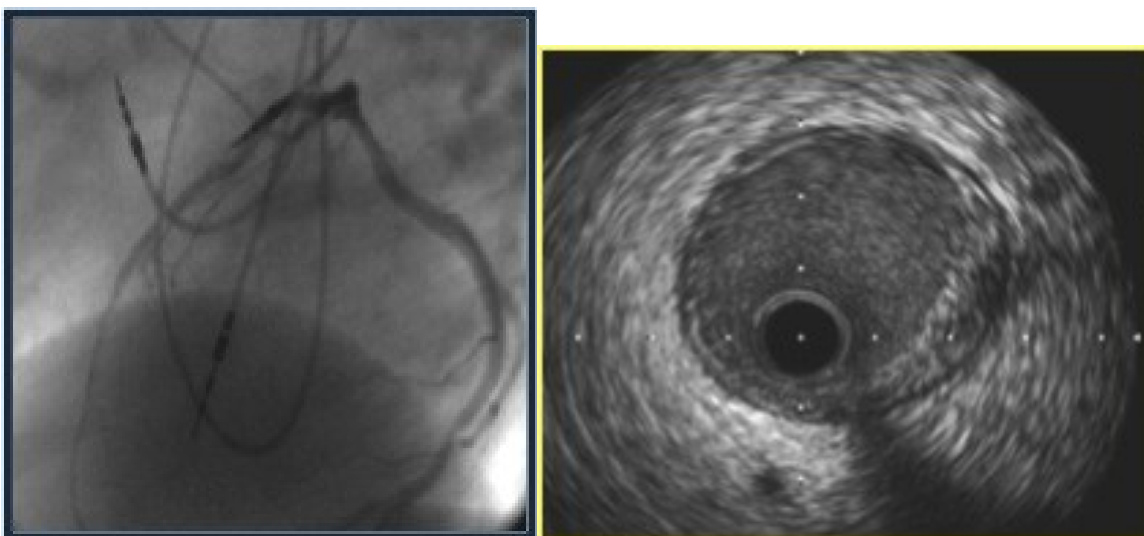


Figura 4. la izquierda coronariografía izquierda simple de un paciente a los dos años del trasplante de corazón, incluido en la serie analizada en el presente estudio. A la derecha imagen obtenida mediante ecografía intravascular de arteria descendente anterior proximal que muestra un engrosamiento intimal de mas de 0,5mm en menos de 180° de circunferencia.

La utilidad de las alteraciones detectadas por IVUS a la hora de establecer implicaciones pronosticas ha sido estudiada en varias series de pacientes. En un estudio multicéntrico que incluyó a 125 pacientes se concluyó que un incremento del MIT de mas de 0,5 mm en el primer año tras el trasplante se asoció a una mortalidad tres veces superior a los cinco años de seguimiento (20,8 Vs 5,9%) así como a una mayor probabilidad de sufrir un evento cardiaco mayor, muerte o pérdida del injerto (45,8% Vs 16,8%)⁶¹.

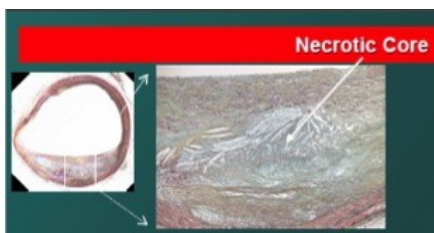
Otro estudio multicéntrico que incluyó 143 pacientes demostró asimismo que un incremento del MIT de mas de 0,5 mm el primer año tras el trasplante cardiaco (IVUS

basal Vs IVUS al año) se asoció igualmente a mayor mortalidad (26 Vs 11%) y al end-point combinado de muerte y/o infarto agudo de miocardio (51 Vs 16%) a los cinco años⁵³.

Pero el IVU presenta ciertas limitaciones a la hora de evaluar la estructura real de las diferentes lesiones y definir el origen de las mismas (ateroscleróticas frente a EVI). Recientemente, diversos avances técnicos han permitido analizar el espectro de los datos de radiofrecuencia obtenidos mediante IVUS, lo que ha dado lugar a la denominada histología virtual (IVU-VH). Esta técnica ha demostrado aportar información cualitativa y cuantitativa sobre la composición de las placas y permite construir mapas de afectación con cuantificación de sus cuatro componentes: el centro necrótico, el calcio, el componente fibroso y el componente fibrolipídico⁵¹⁻⁵².

Por todo esto la histología virtual pretende convertirse en el nuevo gold standard a la hora de diferenciar el origen arteriosclerótico del de la enfermedad vascular del injerto y valorar las características progresivas de ambos tipos de lesiones, lo que presenta importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas como hemos visto previamente.

Los escasos estudios realizados en pacientes trasplantados de corazón muestran que la composición de las lesiones en la aterosclerosis es muy diferente de la composición que presentan las lesiones en la enfermedad vascular del injerto, sobretodo en los estadios iniciales. El contenido necrótico va progresivamente aumentando con el tiempo, aunque se ha visto que este aumento es mas rápido en los pacientes que han recibido un corazón de un donante de mayor edad y afecto de un mayor número de factores de riesgo cardiovascular clásicos. Aquellas placas con contenido necrótico son las que tienen mayor riesgo de necesitar revascularización en el seguimiento a medio-largo plazo. Y aquellas placas inflamatorias (definidas como un contenido necrótico + cálcico inferior al 30% del total) se relacionan con una mayor incidencia de rechazo en los seis primeros meses⁵¹ y peor evolución del injerto a largo plazo, en parte por mayores posibilidades de desarrollo de enfermedad vascular del injerto⁵².



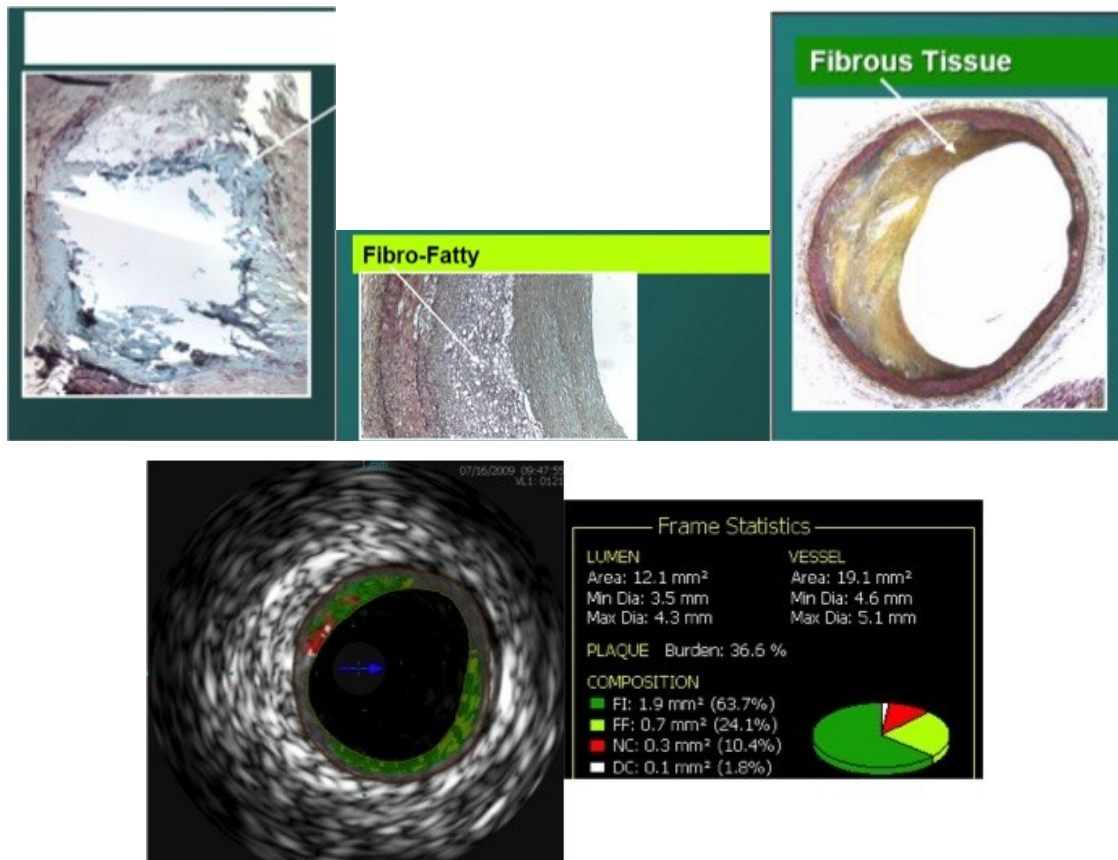


Figura 5. En la parte superior se muestra la codificación de colores utilizada en la histología virtual: color rojo: necrótico; verde oscuro: fibroso; verde-limón fibroadiposo; blanco: calcio. En la parte inferior de la imagen se muestra un análisis coronario mediante IVUS-Histología virtual. Podemos observar cómo además de detectar el engrosamiento intimal y su distribución, esta técnica nos permite valorar su composición, en este caso mayoritariamente fibrosa.

Los inconvenientes de la técnica son el precio (derivado principalmente de las sondas que se precisan) y las posibles complicaciones y dificultades derivadas de ser un procedimiento invasivo intracoronario, como se ha comentado con respecto al IVU.

Otras técnicas invasivas aún en periodo de evaluación y por tanto sin una recomendación clara de uso en las guías de práctica clínica son la Tomografía de Coherencia Óptica⁶² (añadida a la coronariografía, al igual que le ocurre al IVUS) y la biopsia endomiocárdica (figura 1)⁶³⁻⁵.

La Tomografía de Coherencia Óptica permite un análisis de alta resolución de la pared coronaria y su composición. Aparentemente su sensibilidad sería superior al IVUS en los estadios iniciales de la enfermedad aunque los estudios publicados en este campo son muy limitados⁶². Sus principales limitaciones vienen derivadas de ser un procedimiento

invasivo, muy parecido al IVUS, que aumenta mas la radiación que recibe el paciente y que tiene un elevado coste asociado. Y además la experiencia de uso en las distintas unidades de hemodinámica es menor en general que con el IVUS⁶².

La biopsia endomiocárdica forma parte de las técnicas que habitualmente se realizan en el primer año post-trasplante cardiaco de forma protocolizada, especialmente para detectar precozmente los episodios de rechazo celular. En estas biopsias es posible detectar la afectación microvascular que la EVI produce⁶³, aunque la sensibilidad descrita de la técnica es baja, entre otras razones por la baja presencia de microcirculación en las muestras obtenidas⁶⁴.

El estudio mas serio llevado a cabo en este campo incluyó todas las biopsias realizadas de forma rutinaria en el primer año post-trasplante a un total de 873 pacientes en un único centro⁶⁵. La afectación microvascular fue detectada en un 43% de las muestras, fundamentalmente por afectación de la capa media, y esta afectación se asoció de forma significativa a una reducción de la supervivencia media (10,9 versus 13,4 años) y a una reducción en el tiempo libre de eventos cardiacos (76% versus 90% a los 10 años). Aunque la afectación de la microcirculación fue independiente de la presencia de lesiones angiográficamente significativas, esta afectación si se asoció a la presencia de lesiones significativas en el seguimiento a largo plazo. El estudio⁶⁵ postula que la detección de afectación de la microcirculación en las biopsias rutinarias tiene implicaciones pronosticas para la aparición de EVI, a pesar de que el manejo a efectuar en estos pacientes no esté claro aún.

2.3. TAC coronaria

La tomografía computarizada fue introducida como una nueva técnica diagnostica en el año 1972 por el científico ingles Godfrey N. Hounsfield, basándose en los trabajos teóricos que previamente había publicado el equipo del fisiólogo Allan Cormack. El impacto de esta innovación tecnológica fue tal que justificó el que en el año 1979 les fuera otorgado el premio Nobel de Medicina a ambos⁶⁶.

El avance fundamental consistió en poder obtener imágenes transaxiales de las estructuras internas a partir de múltiples proyecciones utilizando una fuente externa móvil

de rayos X y un detector opuesto colocado a 180°. Los avances posteriores se han centrado en mejorar los tiempos de adquisición y reconstrucción y reduciendo los artefactos, mejorando la calidad de las imágenes obtenidas, entre otras razones por el aumento de la resolución espacial (submilimétrica para poder estudiar las arterias coronarias) y temporal⁶⁷.

Durante mucho tiempo el corazón no pudo ser analizado por los artefactos que producía no solo su movimiento (la velocidad media de la arteria coronaria derecha esta estimada en 69 mm/seg), sino también las variaciones de un ciclo cardiaco con respecto al siguiente, hasta que la sincronización de la adquisición de las imágenes con el latido cardiaco fue un hecho. De esta forma las ondas del electrocardiograma son registradas al mismo tiempo que se adquieren las imágenes, y la reconstrucción conjunta de ambas permite definir la localización de cada punto cardiaco en el tórax. Los protocolos de adquisición prospectiva han permitido por otro lado mejorar la calidad de las imágenes a medida que se reducía la dosis de radiación que recibe el paciente⁶⁷.

En los últimos 15 años la tomografía computarizada (TAC) se ha incorporado al diagnóstico de la cardiopatía isquémica a medida que se han ido desarrollando los sistemas multidetectores. Las Guías de Práctica Clínica Europeas y Americanas recogen ya muchas indicaciones clase I y IIa y cada vez son más los avances que se están aplicando, permitiendo reducciones drásticas de la radiación recibida por el paciente (apenas 2-3 mSv frente a los 12-17 mSv que precisan los estudios de medicina nuclear cardiaca, por ejemplo) y aumentando la resolución espacial de las imágenes obtenidas como hemos mencionado previamente⁶⁸. La TAC permite una visualización directa de la pared del vaso coronario y de su luz, identificando los grados de estenosis pero también la composición de la lesión, sobre todo detectando la presencia de engrosamiento y de calcio⁶⁹. Aunque es cierto que el calcio tiende a sobreestimar el significado de las lesiones, el principal valor de la prueba en el estudio de la cardiopatía isquémica reside en su alto valor predictivo negativo, es decir, para el despistaje de aterosclerosis en pacientes que consultan por dolor torácico y/o equivalentes anginosos⁷⁰⁻¹.

2.4. Papel de la TAC coronaria en el diagnóstico de la Enfermedad Vasculare de Injerto.

A pesar de los múltiples trabajos publicados hasta la fecha sobre el rendimiento diagnóstico de la TAC coronaria en la cardiopatía isquémica, y a pesar de haberse incorporado la técnica a la práctica clínica diaria de muchos centros, son muy escasos los trabajos publicados sobre la aplicación de la técnica al diagnóstico de la EVI en el paciente trasplantado de corazón.

El primero ellos, publicado en el 2005⁷², utilizó tecnología hoy ampliamente superada (un equipo de 16 filas de detectores, con software obsoleto y con dosis de irradiación muy elevada) y comparó la técnica con la coronariografía simple sin uso de IVUS (detección de lesiones angiográficas >50%). A pesar de ello y tras los resultados obtenidos propusieron utilizar la técnica como screening de EVI para, una vez detectada la presencia de anomalías, emplear las técnicas invasivas. En dicho estudio, que incluyó 53 pacientes, se describió una sensibilidad del 83% con una especificidad del 95% y un valor predictivo negativo del 95% para la detección de lesiones con pérdida de luz >50%.

Otro estudio publicado un año después⁷³, que incluyó a 54 pacientes estudiados con la misma técnica, señalaba datos semejantes de fiabilidad y reseñaba las dificultades existentes: dosis de radiación alta, artefactos post-cirugía y dificultad con el manejo de la frecuencia cardíaca, elevada por lo general en los corazones trasplantados denervados. En el mismo año se publicaron dos estudios más⁷⁴⁻⁵, que también utilizaron un equipo TAC de 16 coronas, y aunque uno de ellos comparaba resultados con el IVUS⁷⁶, llegaron a conclusiones semejantes en una serie de menos de 60 pacientes.

Posteriormente, hasta el 2012, ya con equipos de TAC de 64 filas de detectores y con el presente estudio en marcha, apenas se han publicado en revistas indexadas 15 trabajos que valoran el papel de la técnica en el diagnóstico de la EVI, cada uno de ellos con menos de 60 pacientes incluidos y en los que se señala el posible papel de la técnica como screening de la enfermedad⁷⁷⁻⁸². A pesar de ello estos estudios han sido muy heterogéneos en cuanto a la sistemática llevada, y únicamente dos han utilizado el IVUS como referencia. Entre los resultados publicados es de destacar la baja presencia de calcio en las lesiones encontradas (a diferencia de lo que ocurre en los pacientes estudiados por cardiopatía isquémica), lo que aporta mayor resolución diagnóstica de la técnica en este grupo de pacientes, y el alto valor predictivo negativo encontrado. El alcance de estos

estudios no ha sido muy importante, ya que no ha modificado los protocolos de seguimiento de los pacientes trasplantados de corazón.

Posteriormente, ya en el 2013, se publicó un estudio mas extenso, que incluyó 138 pacientes aunque utilizó la coronariografía como técnica gold estándar de referencia, sin análisis comparativo con IVUS⁸³.

Autor, año	Pacientes incluidos (inicial)	Cor TAC	Gold standard	S (%)	E (%)	VPN (%)
Romeo, 2005 ⁷²	44 (53)	16	Angio>50	83	95	
Sigurdsson, 2006 ⁷³	53 (54)	16	IVUS	86	99	
Iyergan, 2006 ⁷⁴	19 (37)	64	Angio>50	94	-	
Gregory, 2006 ⁷⁵	20 (20)	64	IVUS	70	92	
Pichler, 2008 ⁷⁶	44 (66)	16	Angio>70	59	94	
Mastrobuoni, 2009 ⁷⁷	30 (30)	16	Angio	-	92	
Schepis, 2009 ⁷⁸	30 (41)	64	IVUS	85	84	
Von Ziegler, 2009 ⁷⁹	26 (28)	64	Angio>50	88	97	
Von Ziegler, 2012 ⁸⁰	46 (51)	64	Angio>50	100	86	
Carrascosa, 2009 ⁸¹	19 (24)	16	IVUS	87	86	
Usta, 2009 ⁸²	10 (10)	16	Angio>50	96	89	
Mittal, 2013 ⁸³	138 (138)	64	Angio>50	96	93	
Wever-Pinzon, 2014 ⁸⁴	203/698	16/64	Coro	97	81	97

Tabla 2. Resumen de los principales estudios prospectivos publicados hasta la presentación del presente trabajo con los principales resultados obtenidos así como el resultado global de un metanálisis publicado en el 2014⁸⁴. Coronas del TAC utilizado; S: sensibilidad; E: especificidad; VPN: valor predictivo negativo.

En la Tabla 2 se resumen los principales estudios prospectivos publicados hasta la fecha con los principales resultados obtenidos así como el resultado global de un metanálisis publicado en el 2014 que incluyó los únicos 13 estudios publicados con la suficiente solidez y reproducibilidad como para ser considerados⁸⁴⁻⁵. Las evidencias presentadas posicionan a la tomografía axial computerizada como una posible técnica de screening de EVI que podría incorporarse a los protocolos de seguimiento de los pacientes trasplantados de corazón. A pesar de ello ninguna guía de practica clínica recomienda la tomografía axial computerizada de forma rutinaria⁸⁶⁻⁷ y si la mencionan únicamente lo hacen para recomendar nuevos estudios.

Las dificultades de la técnica en este perfil de pacientes se centran en la frecuencia cardiaca elevada de un órgano denervado (generalmente de 75 a 90 lpm, si bien es verdad

que esta denervación reduce la variabilidad de la frecuencia durante la adquisición de las imágenes en apnea, lo que aumenta la calidad de las mismas) y en los posibles artefactos que pueden generar los elementos post-quirúrgicos⁸⁸. Para vencer estas dificultades se recomienda la aplicación de reconstrucción retrospectiva así como el empleo de betabloqueantes intravenosos⁸⁹⁻⁹⁰. Dada la menor respuesta de estos pacientes a este grupo de fármacos se puede utilizar con seguridad ivabradina por vía oral en las 24 horas previas al estudio⁹¹⁻² o incluso via intravenosa⁹³.

2.5. Justificación y propósito del estudio

Lo expuesto hasta aquí supone evidencia suficiente como para proseguir investigando el valor diagnóstico del TAC coronario en la enfermedad vascular del injerto, siendo fundamental establecer el protocolo óptimo a utilizar y sobre todo el verdadero rendimiento diagnóstico del TAC utilizando la técnica y los equipos informáticos disponibles en la practica clínica habitual. Y por otro lado, y tras la aparición de la histología virtual, disponemos de un nuevo *gold standar* con el que no se ha comparado la técnica en profundidad hasta ahora.

Si el TAC coronario demuestra un rendimiento diagnóstico superior al de otras técnicas de cribado, podríamos establecer a corto-medio plazo estrategias diagnósticas que limitaran el uso de la coronariografía-IVU a aquellos pacientes en los que se hubiera constatado previamente la existencia de enfermedad. Esto permitiría indicar la técnica en los primeros meses desde el trasplante con el fin de detectar alteraciones lo más precozmente posible, de forma no invasiva y probablemente más económica. El desarrollo de esta técnica no es sólo fundamental para abordar una entidad que constituye la segunda causa de muerte en los pacientes trasplantados de corazón y la primera a partir del año.

Es necesario señalar, por otro lado, la cantidad de información adicional que el TAC puede aportar en estos pacientes mediante la visualización de los grandes vasos y las anastomosis quirúrgicas, el mediastino, el parénquima pulmonar y la pleura. Esto es especialmente relevante en el estudio a largo plazo de complicaciones así como en el despistaje de neoplasias, que constituyen la segunda causa de muerte a partir del primer año

desde el trasplante en estos pacientes. La técnica permite además valorar la función cardiaca y cuantificar la masa miocárdica⁹⁴.

El objetivo de nuestro trabajo se ha centrado por tanto en valorar la capacidad diagnóstica global de una técnica no invasiva como es el TAC coronario-en el diagnóstico de la enfermedad vascular del injerto en los pacientes trasplantados de corazón, en relación a la prueba clínica de referencia (IVU con o sin VH acompañante).

En el contexto que estamos viviendo donde la sostenibilidad de los sistemas públicos de salud está más cuestionada que nunca, añadiremos a la comparación una estimación de costes con el fin de realizar una comparación de ambas pruebas diagnósticas más completa. Aunque el análisis de diferencias de costes entre dos técnicas podría ser objeto per se de una tesis doctoral dada su complejidad, realizaremos una comparación en base a los precios públicos publicados hasta la fecha⁹⁵⁻⁸ construyendo varios modelos posibles.

3. Material y Métodos.

3.1. Diseño

Se trata de un estudio transversal prospectivo observacional comparativo de dos técnicas diagnósticas con diseño intrasujeto. Se analizarán tanto el resultado de ambas

pruebas de forma global en cada paciente y su concordancia como el resultado por segmentos coronarios.

3.2. Sujetos del Estudio

3.2.1. Población del Estudio

Se incluyeron un total de 45 pacientes sometidos a trasplante cardíaco en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, desde el año 1997 al 2009, de forma prospectiva. Los pacientes presentaron una edad media de $55 \pm 9,6$ años (rango 32-70) y un 51,1% fueron varones. El protocolo de estudio llevado a cabo fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del centro y el Comité de Ética de Investigación de la Universidad de Sevilla. Los pacientes que se incluyeron en el estudio fueron aquellos a los que se les realizó una angiografía con IVU (con o sin HV acompañante) con el fin de detectar EVI, por indicación clínica de la Unidad de Trasplante cardíaco del centro. A estos pacientes, se les propuso la realización de una TAC coronaria en los 7 días previos a la angiografía o bien en los 15 primeros días desde la realización del cateterismo. En caso de aceptación del paciente a formar parte del estudio, una vez entendió la naturaleza, el objetivo y las implicaciones del mismo, se le invitó a firmar el consentimiento informado por duplicado (Anexo1), siendo este añadido a los consentimientos informados habituales que se solicitan para la realización de la TAC coronario y de la coronariografía con IVUS, que ya habían sido aprobadas por el centro siguiendo la legislación vigente establecida por la Consejería de Salud en el año 2008.

Es preciso tener en cuenta que algunos de los pacientes incluidos fueron pacientes con solicitud de TAC torácica independiente, con el fin de detectar posibles patologías concomitantes, y donde la TAC coronaria sólo supuso adaptar el protocolo utilizado con sincronización de electrocardiograma para la obtención de información de la pared coronaria y analizar su papel en el diagnóstico de EVI.

La realización de la coronariografía-IVU e histología virtual forma parte de un protocolo implantado en nuestro centro y se realiza entre el primer y el segundo año tras el trasplante, con el fin de diagnosticar de forma precoz la aparición de EVI, a la mayoría de

pacientes trasplantados de corazón. Por otro lado, la técnica se realiza también en aquellos pacientes en los que, habiendo transcurrido más tiempo desde el trasplante, se tiene sospecha clínica de EVI.

3.2.2. Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de Inclusión

- Pacientes trasplantados de corazón sometidos a coronariografía con IVUs por protocolo o por sospecha manifiesta de existencia de enfermedad vascular del injerto, según criterio de la Unidad de Trasplante Cardíaco de nuestro Centro.
- No presentar enfermedad mental ni física que le impidiera participar en el estudio por interferencia en la comprensión del propósito del estudio.
- Aceptación por parte del paciente de formar parte en el estudio.
- Ser mayor de edad.

Criterios de Exclusión

- Imposibilidad o negación a comprender y a firmar el consentimiento informado.
- Insuficiencia renal severa (filtrado glomerular $<30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, Creatinina mayor de 1,5-1,7 mg/ml) con el fin de evitar la iatrogenia asociada al uso de contraste intravenoso.
- Alergia documentada o sospechada a contrastes yodados sin valoración y tratamiento previo por parte del Servicio de Alergia de nuestro Centro.
- Empeoramiento clínico o aparición de eventos desde la realización del IVUs hasta la realización de la TAC coronaria (no más de 15 días transcurridos) que hagan suponer cambios en la afectación del órgano.
- Inestabilidad clínica en el momento del estudio, a criterio de los facultativos responsables de la Unidad de Trasplante Cardíaco, que impidieran por ejemplo el decúbito supino o la colaboración del paciente.

- En caso de implante previo de stent coronario tras el trasplante que pueda dificultar la valoración mediante TAC coronario del segmento revascularizado solo se incluyeron para el estudio aquellos segmentos libres de stent.

3.3. Tamaño Muestral

Se planteó un doble abordaje del estudio estadístico: comparación directa de pacientes en términos globales de resultado de las exploraciones y comparación de segmentos coronarios analizados mediante ambas técnicas. Este último abordaje reduce el tamaño muestral necesario por lo que el cálculo del tamaño muestral mínimo necesario lo centraremos en el análisis por resultado global de la prueba.

Mediante SPSS y asumiendo un análisis de equivalencia y un error alfa del 5% con un error beta del 10% necesitamos un tamaño muestral de al menos 34 pacientes. Si reducimos el error beta al 5% necesitaríamos un tamaño muestral de 41 pacientes, objetivo de nuestro estudio. Para un análisis de no inferioridad, asumiendo un error alfa del 5% y un error beta del 5% necesitaríamos 34 pacientes.

Con la experiencia de nuestro centro en la realización de coronariografía-IVU en pacientes trasplantados en unos 65 estudios al año, estimamos que la cohorte de 41 pacientes puede ser completada en unos ocho-diez meses, considerando incluso hasta un 10% de negación a participar en el protocolo.

3.4. Equipo y Material Empleado

3.4.1. Datos Clínicos

Las variables que se recogieron fueron las siguientes:

- a) Variables de filiación y demográficas
 - Edad
 - Género

- b) Variables clínicas relacionadas con factores de riesgo cardiovascular
 - Consumo de tabaco: tabaquismo activo y ex tabaquismo.
 - Presencia de hipertensión arterial.
 - Presencia de Dislipemia.
 - Presencia de Diabetes Mellitus.

- c) Variables cardiológicas
 - Ritmo en electrocardiograma.
 - Presencia de extrasístoles ventriculares.
 - Anchura del QRS.
 - Fracción de eyección ventricular izquierda al año del trasplante.
 - Fracción de eyección ventricular izquierda (la más reciente disponible).

- d) Variables relacionadas con el trasplante
 - Causa del trasplante.
 - Tipo de trasplante (urgente o no).
 - Género del donante.
 - Edad del donante.
 - Serología a CMV y Virus de Ebstein-Barr del donante.
 - Serología a CMV y Virus de Ebstein-Barr del receptor.
 - Antecedente de enfermedad por Citomegalovirus.

- e) Función renal
 - Niveles de Creatinina a la indicación del trasplante.
 - Niveles de Creatinina a la indicación de la TAC.

- f) Variables recogidas con la TAC coronaria
- Valor del Calcio Score.
 - Fracción de eyección ventricular izquierda calculada por la TAC.
 - Presencia o no de lesiones significativas (>70%).
 - Localización de la lesión.
 - Grado de Stanford de EVI determinada por la TAC.
 - Grado de Stanford de EVI de las arterias coronarias afectadas determinada por la TAC por segmentos coronarios: Tronco coronario izquierdo, descendente anterior, coronaria derecha, circunfleja.
 - Porcentaje de fibrosis o afectación fibroadiposa.
 - Porcentaje de calcio o necrosis.
 - Descripción de otros hallazgos relevantes en la TAC.
- g) Variables relacionadas con el Cateterismo-IVUs-HV
- Presencia de lesiones significativas en el cateterismo (>70%).
 - Localización de la lesión
 - Implantación o no de Stent
 - Grado de Stanford de EVI determinada por IVUs.
 - Grado de Stanford de EVI de las arterias coronarias afectadas determinada por IVUs por segmento: Tronco coronario izquierdo, descendente anterior, coronaria derecha, circunfleja.
 - Realización o no de Histología Virtual, y en caso de ser realizada:
 - o Porcentaje de fibrosis.
 - o Porcentaje de tejido fibroadiposo.
 - o Porcentaje de tejido necrótico.
 - o Porcentaje de calcio.

3.4.2. Estudio de Angiografía y Ecografía Intravascular

Todos los pacientes fueron evaluados mediante estudio angiográfico para evaluar la existencia de lesiones estenóticas según protocolo habitual de la Unidad de Hemodinámica

del Centro y mediante el ingreso hospitalario del paciente al menos una noche. Tras el estudio angiográfico se procedió a obtener las imágenes por ecografía intravascular (IVU). Se administró para ello 200 mcg de nitroglicerina intracoronaria y 5000 UI de heparina sódica.

Para la adquisición de las imágenes IVU se empleó el sistema Volcano (2,9 F, IVUS imaging system, Eagle Eye Gold; Volcano Corp) con retirada automática a velocidad de 0,5 mm/s. Se realizó en dos vasos siempre que fue posible, la arteria descendente anterior desde la unión del segmento medio-distal hasta ostium del tronco común izquierdo y la arteria circunfleja o la derecha (según dominancia) también desde el segmento medio-distal hasta su origen. En los casos donde los hallazgos o la clínica así lo aconsejaron se procedió a la valoración aislada de los segmentos proximales únicamente, buscando siempre la máxima seguridad del paciente.

Las imágenes fueron almacenadas digitalmente y su análisis e interpretación se realizó desconociendo el resultado del TAC coronario en aquellos casos en los que se había realizado previamente.

Se analizó el engrosamiento intimal a lo largo de los segmentos estudiados. Para definir EVI se utilizó la clasificación de Stanford. En cada paciente y en cada arteria se registraron las tres zonas de mayor engrosamiento intimal.

En aquellas zonas donde el engrosamiento intimal fue superior a 0,5mm se aplicó el análisis de histología virtual cuando estuvo disponible. De esta forma se obtuvo información de la composición de la placa, su porcentaje relativo y el área absoluta de placa para cada componente.

3.4.3. Estudio de Tomografía Axial Computarizada

Dentro de los 15 días siguientes a la realización de la coronariografía-IVU o bien en los 7 días previos, se propuso al paciente participar en el estudio explicándole el procedimiento y ofreciéndole el consentimiento informado (Anexo 1). Una vez aceptó y firmó el consentimiento fue sometido de forma ambulatoria (salvo casos seleccionados por

la Unidad de Trasplante en que se realizó ingresado, siendo el caso de los pacientes con domicilio en Ceuta y Melilla) a un TAC coronario de 64 coronas (Toshiba-Aquilion) con el fin de completar el estudio de EVI. Los datos del estudio fueron almacenados en formato digital y analizados por dos facultativos diferentes desconociendo el resultado de la coronariografía-IVU y la evaluación del TAC realizada por el otro profesional.

Para la realización del TAC coronario se utilizó un equipo de 64 coronas Toshiba Aquilion siguiendo el protocolo de baja radiación y utilizando contraste intravenoso yodado Ultravist® 370mg/ml (siempre menos de 120 cc, habitualmente entre 80 y 100 cc) tras canalización de vía venosa periférica estable de al menos 18 G. Para reducir la frecuencia cardiaca en lo posible, preferiblemente menos de 70 latidos por minuto, utilizamos de forma rutinaria oxigenoterapia en ventimask al 28% así como 20-30 mg de esmolol intravenoso en los minutos previos a la realización de la prueba y siempre que no existieran contraindicaciones. En algunos pacientes se utilizó de forma selectiva 10 mg al día de ivabradina oral desde dos días antes de su realización según las circunstancias clínicas. Siempre que las condiciones clínicas lo permitieron se utilizó nitroglicerina y alprazolam sublingual 1-2 minutos antes de la prueba.

El protocolo de reconstrucción y análisis de las imágenes incluyó la valoración del calcio score y la evaluación del parénquima pulmonar, partes blandas y oseas torácicas. En el análisis de las coronarias, utilizando el protocolo image-Xact (Toshiba®) cuando fue necesario con el fin de obtener las mejores imágenes en la mejor fase del ciclo RR de visualización. En caso de detectar presencia de EVI se analizaron las tres coronarias determinando en cada arteria las tres zonas de mayor engrosamiento intimal, determinando el grado de afectación según la clasificación de Stanford. En estas zonas se procedió además a valorar la densidad detectada en Unidades Hounsfield con el fin de caracterizar el engrosamiento en fibroso Vs calcificado-necrótico.

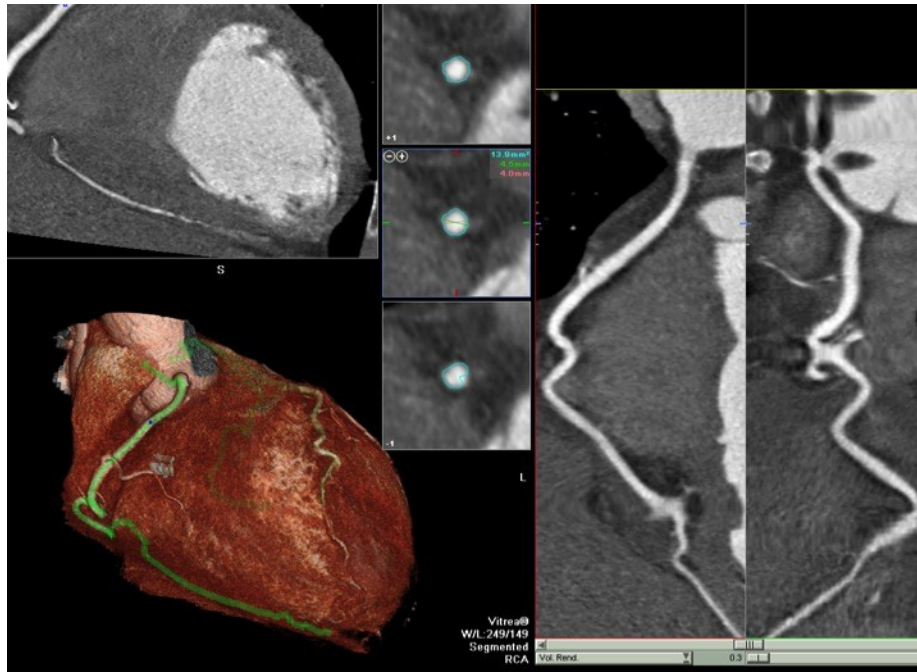


Figura 6. La imagen muestra un estudio de TAC coronario completamente normal de un paciente trasplantado de corazón no afecto de enfermedad vascular del injerto. Se observa la buena definición de los bordes de la coronaria derecha y el buen relleno de toda la luz arterial coronaria, que permite a su vez descartar el engrosamiento intimal significativo. A la izquierda imagen con reconstrucción tipo volumen-rendering; a la derecha reconstrucción multiplanar de la coronaria derecha, que aparece señalada en verde en la imagen volumen-rendering.

3.4.4. Estudio de los costes económicos de ambas pruebas.

Una vez incluidos todos los pacientes del estudio se recogieron todos los gastos ocasionados en la realización de las pruebas, directa o indirectamente, con el fin de comparar ambas técnicas en términos de teoría de costes.

El cálculo de costes en el ámbito sanitario constituye una disciplina altamente compleja y lejana a datos constatables y fácilmente comparables, en parte por la diversidad de procesos asistenciales con diferenciales de costes complejos, y también por la dificultad de conocer el coste real de los productos sanitarios, sometidos estos a la variabilidad de precios existentes tanto entre naciones, comunidades autónomas e incluso centros (en muchos casos ligados a marcos contractuales, abonos, rappels de consumo, y otras variables difícilmente cuantificables). En el marco de los costes de los recursos humanos encontramos también con parámetros y consideraciones distintas. En referencia a los

costes de inversiones, estructurales y de mantenimiento existen aún indefiniciones importantes.

Todo esto hace plantear grandes dificultades en cualquier valoración de costes con el fin de comparar dos técnicas. En este sentido el objeto de este análisis no reside en poder identificar el coste real de una prueba, procedimiento o proceso, cuya mera determinación serían objeto de ulteriores estudios. El objetivo es poder plantear un marco financiero comparativo que permita establecer un orden de magnitud de comparación de costes entre las dos técnicas o pruebas estudiadas.

En esta línea la información de precios y/o costes va a estar referenciada a los precios y datos públicos existentes y vigentes en Andalucía en la fecha de presentación del estudio. Estos se corresponden con la Orden de 14 de octubre de 2005, por la que se fijan los precios públicos de los servicios sanitarios y prestados por Centros dependientes del Sistema Sanitario Público de Andalucía y que fue modificada y actualizada por la Orden del 15 de Noviembre del 2015⁸⁸⁻⁹¹.

3.5. Seguimiento

La Unidad de Trasplante realizó el seguimiento clínico de los pacientes tras las pruebas, recogiendo la evolución clínica y los eventos de cualquier tipo que pudieran acontecer. A la hora de analizar los datos se había completado un seguimiento clínico de al menos seis meses en todos los pacientes.

3.6. Análisis Estadístico

Para realizar este análisis los datos fueron almacenados en una base de datos y analizados utilizando el programa estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences and Statistical Products, Software Solutions) versión 20.0, Illinois, Chicago.

La presencia de distribución normal o no se determinó por medio del test de Kolmogorov-Smirnov.

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo, en el que las variables categóricas se expresaron como valores absolutos y porcentajes, mientras que las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.

A continuación se realizó un estudio comparativo en el que las variables cualitativas se compararon mediante el test de χ^2 o mediante el test exacto de Fisher, según cumplieran criterios de normalidad. Las variables cuantitativas se compararon mediante T de Student para muestras independientes o U de Mann-Whitney.

El rendimiento diagnóstico encontrado se expresó según sensibilidad (la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba de TAC un resultado positivo), especificidad (la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo), valor predictivo positivo (VPP) (la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test) y negativo (VPN) (la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano).

	Diagnóstico		
	Enfermo	Sano	
Resultado de la prueba	Positivo	Verdadero positivo	Falso positivo
	Negativo	Falso negativo	Verdadero negativo

La sensibilidad se calculó como: Verdadero Positivo/Verdadero positivo + Falso negativo.

La especificidad se estableció usando la siguiente fórmula: Verdadero negativo/Verdadero negativo + Falso positivo.

El VPP fue calculado mediante: Verdadero positivo/Verdadero positivo + Falso positivo.

El VPN se estableció mediante: Verdadero negativo/Verdadero negativo + Falso negativo.

Además, se construyeron curvas Receiver Operating Characteristic o Característica Operativa del Receptor (ROC) para analizar la exactitud diagnóstica del TAC con respecto al IVU e IVU-VH.

Se han considerado significativos los test con valores de probabilidad inferiores a 0,05. Se ha considerado que la prueba diagnóstica tiene una exactitud aceptable si su sensibilidad y especificidad alcanzan el umbral de 0,8.

3.7. Limitaciones del Estudio.

Los pacientes incluidos han procedido de un único centro, con las limitaciones que esto supone a la hora de extrapolar los datos a poblaciones más amplias de pacientes.

Otra de las limitaciones constituye a la vez una fortaleza y se centra en la inclusión de pacientes en situación real de su evolución clínica tras el trasplante. Puesto que la TAC se realizó cuando existía indicación clínica y/o de screening de coronariografía invasiva, se incluyeron pacientes en estadios precoces tras el trasplante y en estadios más avanzados a largo plazo, es decir, hemos realizado una evaluación de la prueba diagnóstica en una situación real.

Por otro lado, la histología virtual no se realizó a todos los pacientes con EVI por falta de disponibilidad de esta durante muchas de las coronariografías realizadas. No obstante se realizó un análisis de aquellos pacientes afectados de EVI en los que sí se realizó,

3.8. Plan de Difusión y Divulgación.

Desde el momento en que se incluyeron los pacientes se comenzó a planificar el envío de comunicaciones a congresos nacionales e internacionales tanto de Cardiología como de Radiología, que van a continuar tras la presentación de este proyecto de Tesis.

Los resultados finales serán presentados en los próximos Congreso Andaluz de Cardiología, Congreso de la Sociedad Española de Cardiología, Congreso Europeo de Cardiología, Congreso de la *American College of Cardiology*, Congreso Nacional de Radiología y Congreso Europeo de Radiología.

Se han publicado dos artículos en la Revista Transplantation Proceedings con la presentación de parte de los resultados (Anexo 2). Y se han escrito dos artículos originales con el contenido completo del estudio (uno con el resultado global de rentabilidad diagnóstica de la prueba y otro con el análisis de coste eficacia) que se encuentran actualmente en evaluación por dos revistas internacionales (objetivo: publicación en revistas científicas con índice de impacto mayor de 2).

3.9. Utilidad Práctica de los Resultados

La demostración de que el TAC coronario puede resultar una técnica útil en el despistaje de enfermedad vascular del injerto supondría un aval científico importante a la utilización de dicha técnica no invasiva en una buena parte de los pacientes trasplantados de corazón. Su incorporación a los protocolos de seguimiento de estos pacientes como screening de EVI se vería así justificada.

3. 10. Principios Éticos

Se han garantizado los principios éticos aceptados en investigación biomédica con humanos: respeto a la persona y autonomía. La participación fue siempre voluntaria, libre e informada. Tras las pertinentes explicaciones se solicitaron los correspondientes consentimientos informados, de forma independiente para cada prueba según lo aprobado por la Consejería de Salud de Andalucía, y para la inclusión en el estudio (Anexo1). Se informó a los pacientes sobre las restricciones a terceros en el acceso a los datos y procedimientos para preservar la confidencialidad según la Ley Orgánica de Protección de Datos.

Se asumieron los requisitos de la Declaración de Helsinki y los principios establecidos por el Comité Ético de Experimentación de la Universidad de Sevilla: *Obligación de respeto a la integridad del ser humano y a la dignidad de la persona. Los intereses de la ciencia y de la sociedad nunca prevalecerán sobre el bienestar del sujeto participante en el estudio. Se respetará siempre el derecho del sujeto a proteger su*

integridad. Se tomarán todas las precauciones para preservar la integridad física y psicológica de las personas que participan como sujetos experimentales.

Los investigadores han asumido su responsabilidad individual derivada práctica investigadora presentada en el presente proyecto, que en ningún caso ha conducido a ningún tipo de lucro, y han velado para que se ajuste a la legalidad y a los principios éticos que rigen la investigación científica con sujetos humanos. Cada investigador ha tenido la responsabilidad de asegurar el bienestar de los sujetos participantes en las actividades de esta investigación.

4. Resultados

Se incluyeron un total de 45 pacientes sometidos a trasplante cardíaco con realización de cateterismo con IVUS y TAC coronario. Durante la evolución del estudio 1 paciente fue descartado por no ser válidas las imágenes de la TAC por presencia de artefactos por marcapasos. El estudio de Histología Virtual sólo se completó en 23 pacientes.

4.1. Estudio Descriptivo.

VARIABLES DE FILIACIÓN Y DEMOGRÁFICAS

El 51,1% de los pacientes fueron varones, con una edad media en el momento de realizar la prueba de $55 \pm 9,6$ años (Rango 32-70 años). Todos fueron de raza caucásica y todos fueron trasplantados en el Hospital Virgen del Rocío de corazón, siendo seguidos clínicamente por la Unidad de Trasplante Cardíaco del Hospital.

VARIABLES CLÍNICAS Y CARDIOLÓGICAS

VARIABLES	VALOR
Tabaquismo activo	15,6
Ex Tabaquismo	68,4
HTA	44,4
DLP	37,8
DM	22,7
Ritmo en ECG	
- Sinusal	95,6
- Fibrilación auricular	4,4
Extrasístoles ventriculares	6,7
Anchura del QRS	
- <120 mseg	62,2
- >120 mseg	37,8
FEVI al año del trasplante	71 ± 5 (55-76)
FEVI (la más reciente)	69 ± 6 (55-78)

Tabla 3. Estudio descriptivo de las variables clínicas y cardiológicas. Los datos se expresan en media \pm desviación estándar (mínimo-máximo) y en porcentajes (%).

DLP: Dislipemia; DM: Diabetes mellitus; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; HTA: hipertensión arterial; mseg: milisegundos

VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRASPLANTE. En la Tabla 4 se muestran las características del trasplante cardíaco.

Variables	Valor
Causas del trasplante	
- Cardiopatía isquémica	33,3
- Miocardiopatía dilatada	44,4
- Miocarditis aguda	8,9
- Valvulopatía evolucionada	6,7
- Cardiopatía congénita	6,7
Tipo de trasplante	
- Urgente	24,4
- Programado	75,6
Género del donante	
- Varón	59,1
- Mujer	40,9
Edad del donante	34 ± 13 (15-64)
Serología a CMV del donante positiva	71,1
Serología a VEB del donante positiva	51,9
Enfermedad por CMV	31,1

Tabla 4. Estudio descriptivo de las variables relacionadas con el trasplante. Los datos se expresan en media ± desviación estándar (mínimo-máximo) y en porcentajes (%).
CMV: citomegalovirus; VEB: Virus de Epstein-Barr.

Función renal

Los niveles de creatinina (expresados en miligramos/decilitro) alcanzaron los niveles de $1,09 \pm 0,29$ mg/dl (0,5-1,9), cuando se indicó el trasplante cardíaco; y fueron de $1,28 \pm 0,24$ mg/dl (0,8-1,9) cuando se realizó la TAC coronaria.

Variables relacionadas con la TAC coronaria. Las características de la TAC coronaria se recogen en la Tabla 5.

Se recogen todas las características salvo el Grado de Stanford que será mostrado con el estudio comparativo entre la TAC coronaria y el cateterismo-IVUs.

Variables	Valor
Radiación (mSv)	11 ± 3 (8,2-16 mSv)
Valor calcio score 0	100
FEVI (calculada por TAC)	69 ± 6 (55-76)

Lesiones significativas	
- No	86,7
- <50%	4,4
- >50%	8,9
Localización de la lesión 1	
- ADA proximal	80
- ADA media	20
Localización de la lesión 2	
- ADA media	25
- ACD proximal	50
- ACD media	25
Fibrosis	41 ± 31 (0-100)
Calcio o necrosis	50 ± 31 (0-85)

Tabla 5. Estudio descriptivo de las variables relacionadas con la TAC coronaria. Los datos se expresan en media ± desviación estándar (mínimo-máximo) y en porcentajes (%).

mSv: miliSieverts; ACD: arteria coronaria derecha; ADA: arteria descendente anterior; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; TAC: tomografía axial computerizada.

Las variables relacionadas con el resultado del Cateterismo-IVUs-HV se recogen en la tabla 6, aunque no se han incluido el grado de Stanford de EVI que será recogido en el estudio comparativo con el grado obtenido en la TAC coronaria.

En 7 pacientes se encontraron hallazgos relevantes extra-cardíacos entre los que se destacan: presencia de nódulos pulmonares mayores de 5 milímetros, angiomas hepáticos, aterosclerosis importante en aorta y salida de troncos supraaórticos, hernia de hiato significativa, hipoplasia de quinta costilla e hiperplasia de sexta, nódulo mamario y nódulo pulmonar.

Variables	Valor
Lesiones significativas	
- No	84,4
- <50%	4,4
- >50%	11,1
Localización de la lesión 1	
- ADA proximal	71,4
- ADA media	14,3

- ACD/ACx distal	14,3
Implantación de Stent	83,3
Localización de la lesión 2	
- ADA media	25
- ACD proximal	50
- ACD media	25
Implantación de Stent	75
Histología Virtual realizada	51,1
Fibrosis	30 ± 21 (6-80)
Tejido fibroadiposo	21 ± 10 (6-45)
Necrosis	31 ± 14 (5-54)
Calcio	21 ± 13 (0-42)

Tabla 6. Estudio descriptivo de las variables relacionadas con el Cateterismo-IVUs. Los datos se expresan en media ± desviación estándar (mínimo-máximo) y en porcentajes (%).

ACD: arteria coronaria derecha; ACx: arteria circunfleja; ADA: arteria descendente anterior.

Nos gustaría señalar por otro lado un hallazgo que no ha sido cuantificado ni puede ser objeto del presente análisis aunque será tenido en cuenta por nuestro grupo para futuros estudios. En aquellos pacientes con EVI en estadio más avanzado, observamos un claro enlentecimiento del paso del contraste al miocardio. En estos pacientes, con un llenado coronario adecuado, se observaban sin embargo bajas UH en el miocardio, sin duda asociados a una severa afectación de la microcirculación y por tanto indicando un estado más avanzado de la enfermedad. La metodología para analizar este hallazgo es diferente de la utilizada en este estudio y en este momento únicamente podemos aportar la observación.

4.2. Estudio Comparativo.

Al comparar las lesiones encontradas en los pacientes, éstas se presentaron en 6 pacientes del total (13,3%) en la TAC respecto a 7 pacientes del cateterismo-IVUs (15,6%) sin que el resultado fuera estadísticamente significativo ($p=0,102$). Tampoco fue significativo el detectar la presencia de lesiones significativas (superior o inferior al 50%), presentándose en 2 pacientes tanto para la TAC como para el Cateterismo inferiores al 50% ($p=0,212$); y en 4 pacientes de la TAC y 5 pacientes del cateterismo-IVUs para lesiones que ocasionaran pérdida de luz estimada superior al 50% ($p=0,119$).

Respecto a la localización de la lesión tampoco fueron encontradas diferencias significativas atendiendo a los vasos afectados con un valor de la p de 0,197. Los valores se encuentran descritos en el estudio descriptivo.

En las Tablas 7 a 9 se incluye el estudio comparativo de resultados obtenidos entre la TAC coronaria y el Cateterismo-IVU respecto al grado de Stanford para EVI tanto en general como para cada arteria específicamente.

Grado de Stanford	Cateterismo-IVUs	TAC	Valor de p
General			
- 0	9 (20)	9(20)	0,201
- I	1 (2,2)	1 (2,2)	
- II	2 (4,4)	2 (4,4)	
- III	13 (28,9)	10 (22,2)	
- IV	20 (44,4)	23 (51,1)	
TCI			
- 0	9 (20)	9 (20)	0,198
- I	2 (4,4)	2 (4,4)	
- II	3 (6,7)	4 (8,9)	
- III	12 (26,7)	8 (17,8)	
- IV	19 (42,2)	22 (48,9)	
ADA proximal			
- 0	9 (20)	0 (20)	0,112
- I	1 (2,2)	1 (2,2)	

- II	2 (4,4)	3 (6,7)	
- III	14 (31,1)	9 (20)	
- IV	19 (42,2)	23 (51,1)	

Tabla 7. Estudio comparativo entre los resultados del Cateterismo-IVUs y la TAC coronaria. Las variables se expresan como valor absoluto (porcentaje).

ADA: arteria descendente anterior; IVUs: ecografía intravascular; TAC: tomografía axial computarizada; TCI: tronco coronario izquierdo

Grado de Stanford	Cateterismo-IVUs	TAC	Valor de p
ADA media			
- 0	11 (25)	10 (22,2)	0,09
- I	2 (4,5)	4 (8,9)	
- II	3 (6,8)	2 (4,4)	
- III	10 (22,7)	6 (13,3)	
- IV	18 (40,9)	23 (51,1)	
ACD proximal			
- 0	7 (23,3)	12 (27,3)	0,08
- I	6 (20)	6 (13,6)	
- II	2 (6,7)	3 (6,8)	
- III	5 (16,7)	3 (6,8)	
- IV	10 (33,3)	20 (45,5)	
ACD media			
- 0	7 (23,3)	10 (27)	0,101
- I	6 (20)	7 (18,9)	
- II	4 (13,3)	5 (13,5)	

- III	5 (16,7)	2 (5,4)	
- IV	8 (26,7)	13 (35,1)	

Tabla 8. Estudio comparativo entre los resultados del Cateterismo-IVUs y la TAC coronaria. Las variables se expresan como valor absoluto (porcentaje).

ACD: arteria coronaria derecha; ADA: arteria descendente anterior; IVUs: ecografía intravascular; TAC: tomografía axial computerizada.

Grado de Stanford	Cateterismo-IVUs	TAC	Valor de p
ACx proximal			
- 0	1 (16,7)	12 (32,4)	0,302
- I	0 (0)	4 (10,8)	
- II	0 (0)	4 (10,8)	
- III	1 (16,7)	0 (0)	
- IV	4 (66,7)	17 (45,9)	
ACx media			
- 0	1 (25)	5 (35,7)	0,314
- I	0 (0)	1 (7,1)	
- II	0 (0)	0 (0)	
- III	0 (0)	0 (0)	
- IV	3 (75)	8 (57,1)	

Tabla 9. Estudio comparativo entre los resultados del Cateterismo-IVUs y la TAC coronaria. Las variables se expresan como valor absoluto (porcentaje).

ACx: arteria circunfleja; IVUs: ecografía intravascular; TAC: tomografía axial computerizada

Al seleccionar los pacientes en los que se había realizado el IVUs-HV, se recogieron 23 pacientes que analizamos comparativamente respecto al resultado de la TAC. Se

encontraron lesiones en 5 pacientes de los 23 del total (21,7%) con el cateterismo-IVUs-HV, respecto a los 4 sobre 23 (17,4%) encontrados con la TAC coronaria (p=0,197). Tampoco se encontraron diferencias significativas respecto a la presencia de lesiones significativas. Con el cateterismo se encontraron 2 pacientes con lesiones inferiores del 50%, al igual que las encontradas con la TAC (p=0,399); y 3 pacientes con lesiones superior al 50% fueron descritos con el cateterismo respecto a los 2 encontrados con la TAC (p=0,201). En cuanto a la localización de las lesiones no se encontraron diferencias significativas entre ambas técnicas (p=0,213), afectándose con el cateterismo la ADA proximal en 4 pacientes y la ACD proximal en 1, respecto a los 3 pacientes que mostraron lesión en ADA proximal por TAC y 1 paciente la ACD proximal.

En las Tablas 10 a 12 se incluye el estudio comparativo de resultados obtenidos entre la TAC coronaria y el Cateterismo-IVUs-HV respecto al grado de Stanford para EVI tanto en general como para cada arteria específicamente.

Grado de Stanford	Cateterismo-IVUs-HV	TAC	Valor de p
General			
- 0	0 (0)	0 (0)	0,101
- I	1 (4,3)	1 (4,3)	
- II	3 (8,7)	4 (17,4)	
- III	8 (34,8)	4 (17,4)	
- IV	11 (52,2)	14 (60,9)	
TCI			
- 0	0 (0)	0 (0)	0,08
- I	1 (4,3)	1 (4,3)	
- II	3 (13)	4 (17,4)	
- III	8 (34,8)	4 (17,4)	
- IV	11 (47,8)	14 (60,9)	
ADA proximal			
- 0	0 (0)	0 (0)	0,07
- I	1 (4,3)	1 (4,3)	
- II	2 (8,7)	3 (13)	

- III	9 (39,1)	4 (17,4)	
- IV	11 (47,8)	15 (65,2)	

Tabla 10. Estudio comparativo entre los resultados del Cateterismo-IVUs-HV y la TAC coronaria. Las variables se expresan como valor absoluto (porcentaje).

ADA: arteria descendente anterior; IVUs-HV: ecografía intravascular-Histología Virtual; TAC: tomografía axial computerizada; TCI: tronco coronario izquierdo.

Grado de Stanford	Cateterismo-IVUs-HV	TAC	Valor de p
ADA media			
- 0	2 (9,1)	1 (4,3)	0,09
- I	1 (4,5)	2 (8,7)	
- II	3 (13,6)	1 (4,3)	
- III	6 (27,3)	4 (17,4)	
- IV	10 (45,5)	15 (65,2)	
ACD proximal			
- 0	3 (15,8)	3 (13,6)	0,123
- I	2 (10,5)	3 (13,6)	
- II	2 (10,5)	1 (4,5)	
- III	4 (21,1)	2 (9,1)	
- IV	8 (42,1)	13 (59,1)	
ACD media			
- 0	3 (15,8)	2 (10)	0,08
- I	2 (10,5)	3 (15)	
- II	3 (15,8)	3 (15)	
- III	4 (21,1)	2 (10)	
- IV	7 (36,8)	10 (50)	

Tabla 11. Estudio comparativo entre los resultados del Cateterismo-IVUs-HV y la TAC coronaria. Las variables se expresan como valor absoluto (porcentaje).

ACD: arteria coronaria derecha; ADA: arteria descendente anterior; IVUs-HV: ecografía intravascular-Histología Virtual; TAC: tomografía axial computerizada

Grado de Stanford	Cateterismo-IVUs-HV	TAC	Valor de p
ACx proximal			
- 0	0 (0)	3 (15,8)	0,219
- I	0 (0)	3 (15,8)	
- II	0 (0)	2 (10,5)	
- III	1 (25)	0 (0)	
- IV	3 (75)	11 (57,9)	
ACx media			
- 0	0 (0)	2 (28,6)	0,449
- I	0 (0)	1 (14,3)	
- II	0 (0)	0 (0)	
- III	0 (0)	0 (0)	
- IV	2 (100)	4 (57,1)	

Tabla 12. Estudio comparativo entre los resultados del Cateterismo-IVUs-HV y la TAC coronaria. Las variables se expresan como valor absoluto (porcentaje).

ACx: arteria circunfleja; IVUs-HV: ecografía intravascular-Histología Virtual; TAC: tomografía axial computerizada.

4.3. Estudio de Rendimiento Diagnostico

Se calcularon la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN de la TAC coronaria respecto al gold standard (cateterismo-IVUs) con los resultados que se muestran en la tabla 13.

	Cateterismo-IVUs	
--	-------------------------	--

		Enfermo	Sano	Total
TAC coronario	Positivo	6	0	6
	Negativo	1	38	39
		7	38	45

Tabla 13. Rendimiento diagnóstico de la TAC coronaria respecto al Cateterismo-IVUs para la presencia de lesiones angiográficamente significativas.

IVUs: ecografía coronaria; TAC: tomografía axial computarizada.

La sensibilidad de la TAC coronaria fue de 85,7%, la especificidad del 100%, el VPP 100% y VPN 97,4%.

Cuando es la TAC coronaria la que se compara con el Cateterismo-IVUs-HV los resultados obtenidos son los que se expresan en la Tabla 14.

		Cateterismo-IVUs-HV		
		Enfermo	Sano	
TAC coronario	Positivo	4	0	4
	Negativo	1	18	19
		5	18	23

Tabla 14. Rendimiento diagnóstico de la TAC coronaria respecto al Cateterismo-IVUs-HV.

IVUs-HV: ecografía coronaria-Histología Virtual; TAC: tomografía axial computarizada

En este caso la sensibilidad de la TAC coronaria fue de 80%, la especificidad del 100%, el VPP 100% y VPN 94,7%.

4.4. Estudio de Exactitud Diagnostica. Curvas ROC.

Se testó el valor diagnóstico de la TAC coronaria para el diagnóstico de la enfermedad vascular del injerto en pacientes trasplantados. En las curvas ROC se obtuvo un AUC de 0,830 (Intervalo de Confianza al 95%: 0,698-0,908) para el Cateterismo-IVUs, y un AUC de 0,792 (Intervalo de Confianza al 95%: 0,699-0,898) para el Cateterismo-IVUs-HV, lo que significa que existe un 83 y 79,2 % de probabilidad, respectivamente, de que el

diagnóstico realizado a un enfermo sea más correcto que el de una persona sana escogida al azar. Los resultados se muestran en la figura 4.

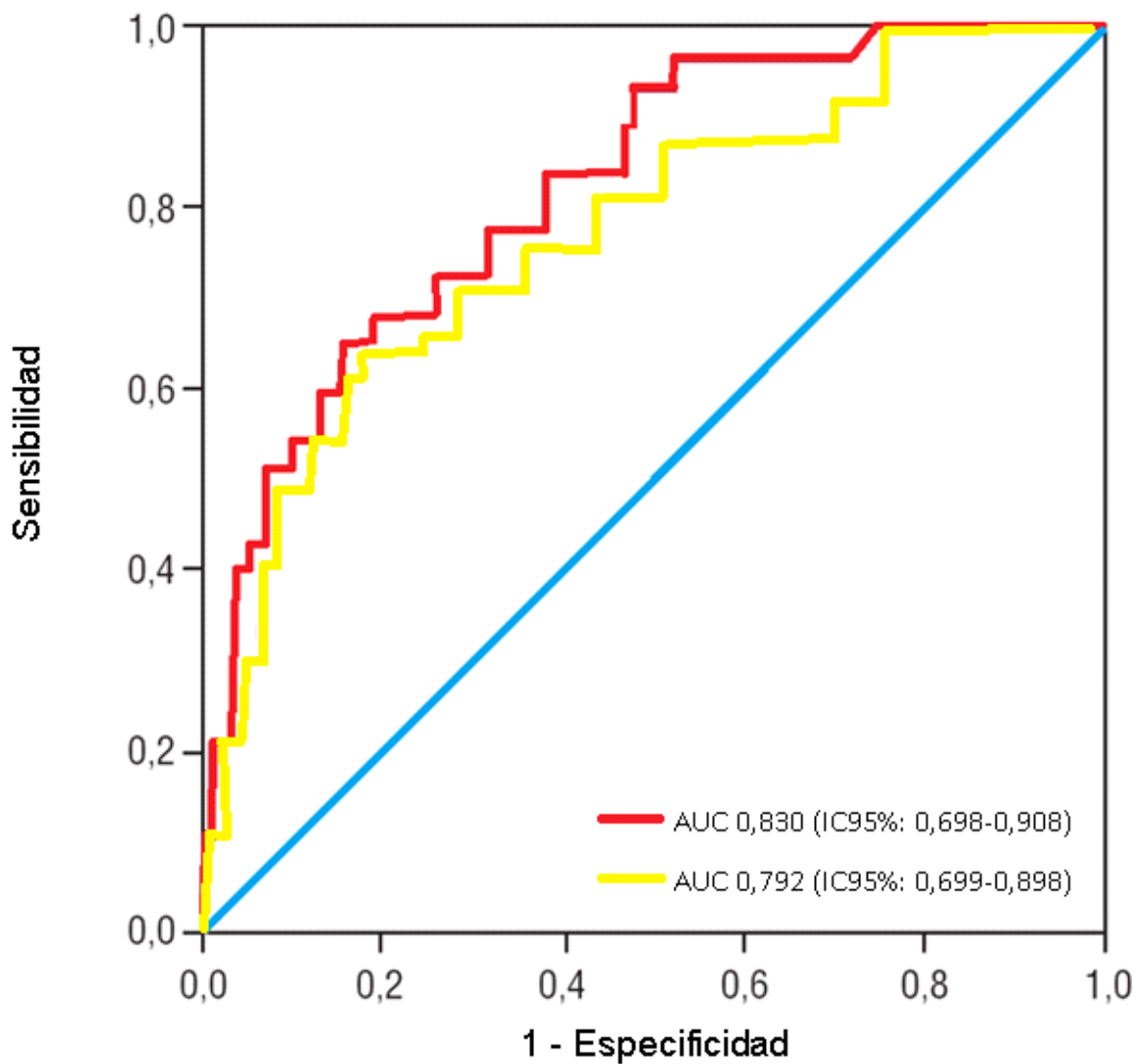


Figura 4 Curvas ROC-AUC de la TAC coronaria. La línea roja muestra el valor respecto al Cateterismo-IVUs y la línea amarilla para el Cateterismo-IVUs-HV. AUC: Area Under the Curve-Área bajo la curva; HV: histología virtual; IVUs: ecografía intracoronaria; ROC: Receiver Operating Characteristic-Característica Operativa del Receptor; TAC: Tomografía Axial Computerizada.

4.5. Estudio de Costes Económicos.

TAC coronario con contraste.

Tal y como se ha descrito en el desarrollo de la tesis, dicha prueba actualmente no está sujeta a ingreso hospitalario y por consiguiente al coste añadido de las estancias.

El coste vigente según los precios públicos para un TAC con contraste de arterias coronarias se establece en 361,96 EUR⁹⁸

IVUS.

Para poder establecer un coste del procedimiento nos encontramos con una limitación inicial. En la actualidad no existe ninguna referencia de precios públicos estricta asociada al procedimiento IVUS y/o GRD asociado⁹⁵⁻⁸. Esta condición nos lleva a plantear como metodología básica una asociación de costes por similitud a las referencias de precios públicos existentes con base los costes de los GRDs. Dada la debilidad metodológica inicial en términos estrictamente economicistas, y con el objeto de minimizar el posible impacto de la discusión vamos a modelar dos escenarios económicos con referencias a precios públicos diferenciados a nivel autonómico y a nivel nacional. De esta forma podremos contar con al menos dos escenarios y poder plantear un modelo financiero de casos que nos permita una razonable comparación.

Descripción del proceso de coste.

Actualmente, con base los precios públicos referenciados, no existe un GRD o proceso ambulatorio estrictamente identificado con la técnica IVUS. En este contexto planteamos extrapolar una aproximación asistencial del proceso IVUS a otros GRDs o procesos ambulatorios existentes. El procedimiento IVUS, tal y como se ha explicado en el desarrollo de la tesis se realiza en la actualidad en un entorno hospitalario con ingreso en el centro, y se basa fundamentalmente en la realización de un cateterismo hemodinámico implementando en el mismo proceso una lectura diagnóstica mediante un dispositivo (catéter de ecografía intracoronario) que permita la elaboración de imágenes mediante ultrasonidos y su posterior diagnóstico. Con base este planteamiento vamos a realizar una argumentación asistencial de proximidad y poder modelar desde el punto de vista de los costes el proceso IVUS como el coste de un proceso y/o procedimiento de cateterismo

hemodinámico diagnóstico y el coste de los materiales asociados a la diagnosis basada en ultrasonidos. Podríamos plantear esta simplista ecuación:

IVUS = (1) Cateterismo hemodinámico con ingreso + (2) costes del material diferencial.

Trataremos ahora de asociarle un coste y para ello definimos los siguientes modelos:

Estimación del coste (1)

Explicar la similitud del GRD 125 al cateterismo,.

(1-A): Modelo basado en los precios públicos de Andalucía según la Orden de 14 de octubre de 2005, asociado a los GRDs. En primer lugar se identifica como GRD asimilable el 125. Trast.Circulatorio excepto IAM, con cateterismo sin diag.complejo, que tiene asociado un coste de 2.404,29 eur.

(1-B) Modelo basado en los precios públicos del Sistema Nacional de Salud con base la Orden SSI/2687/2012, de 17 de diciembre, por la que se actualizan los anexos I, II y III del Real Decreto 1207/2006, de 20 de octubre, por el que se regula la gestión del Fondo de cohesión sanitaria. En este modelo el coste del GRD 125 es de 3.400,00 eur.

(1-C): Modelo basado en los precios públicos del Sistema Nacional de Salud con base el REAL DECRETO 1207/2006, de 20 de octubre, por el que se regula la gestión del Fondo de cohesión sanitaria. BOE Sábado 21 octubre 2006. MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO.

En dicha referencia nos encontramos con la posibilidad de realizar una aproximación asistencial en los procedimientos ambulatorios descritos, en concreto el procedimiento 19, Hemodinámica cardiaca diagnóstica y terapéutica con un coste medio de 3.300 EUR.

Este modelo presenta potenciales debilidades ya que en dicho procedimiento 19 se incluye por un lado el concepto añadido terapéutico, y por otro lado el hecho de ser estrictamente ambulatorio y no contemplar el coste de las estancias hospitalarias asociadas. A priori parece poco sostenible el poder realizar una comparación ulterior con los modelos (1-A) y (1-B). Para solventar dicha debilidad permitamos realizar una asunción de compensación entre el coste de una estancia actual (precios Andalucía 495,59 eur, y el precio de un stents en un intervencionismo clásico aproximadamente a 748,00 eur,

(adjudicación contratación pública SAS en 2013). Sin ser realmente estrictos podríamos no obstante disponer de un tercer escenario económico razonablemente asumible en el sentido de una comparación de órdenes de magnitud de costes.

De esta forma el coste del (1) cateterismo diagnóstico con ingreso sería aproximadamente similar al coste del proceso ambulatorio hemodinámica diagnóstica y terapéutica incrementada en el coste de la estancia y decrementada en el coste de un intervencionismo mediante la implantación de stens.

$$(1) = 3.300 \text{ eur} + 495,59 \text{ eur} - 748,00 \text{ eur} = 3.047,59 \text{ eur}$$

(1-D): Modelo basado en los precios públicos de Andalucía, con referencia la Orden de 18 de Noviembre de 2015. En dicha orden podemos identificar un coste específico para el cateterismo diagnóstico cardíaco sin ingreso con un coste asociado de 1.393,95 eur. Para establecer el coste nuestro proceso (1), cateterismo diagnóstico con ingreso necesitaríamos incrementar dicho coste en el valor de la estancia, es decir en los 495,59 eur antes mencionados. De esta forma tendríamos.

$$(1) = 1.393,95 \text{ eur} + 495,59 \text{ eur} = 1.889,54 \text{ eur}$$

Estimación del coste (2)

Incluimos aquí los costes del material diferencial de un procedimiento IVUS respecto a un cateterismo diagnóstico convencional. Los materiales comunes a ambas técnicas son básicamente catéteres diagnósticos y guías, guía emerald e introductor. Los productos sanitarios diferenciales serían una guía de angioplastia y catéter de ecografía intracoronario. El coste de estos productos diferenciales basado en los precios de adquisición en el HUVR (SAS) son de aprox. (798,60 eur + 862,24 eur, total 1.660,84 eur)

$$\text{IVUS (A)} = \text{COSTE (1-A)} + (2) = 2.404,29 \text{ eur} + 1.660,84 \text{ eur} = 4.065,13 \text{ eur}$$

$$\text{IVUS (B)} = \text{COSTE (1-B)} + (2) = 3.400,00 \text{ eur} + 1.660,84 \text{ eur} = 5.060,84 \text{ eur}$$

$$\text{IVUS (C)} = \text{COSTE (1-C)} + (2) = 3.047,59 \text{ eur} + 1.660,84 \text{ eur} = 4.708,43 \text{ eur}$$

$$\text{IVUS (D)} = \text{COSTE (1-D)} + (2) = 1.889,54 \text{ eur} + 1.660,84 \text{ eur} = 3.550,38 \text{ eur}$$

Análisis y discusión

Los resultados globales según los diferentes modelos aplicados y considerando el ingreso frente al no ingreso se muestran en la tabla 15.

Al inicio del estudio se planteó como objetivo poder comparar dos procesos asistenciales el TAC y el IVUS desde el punto de vista de su coste asociado. Hemos construido 4 modelos económicos para determinar el coste del IVUS, cada uno con sus potenciales debilidades y asumiendo algunas ligerezas metodológicas, pero con el objetivo último de tener un marco de referencia. Si analizamos los costes de los 4 modelos podemos trivialmente asumir que en cualquiera de las hipótesis de construcción del modelo nos vamos a situar en unos intervalos de costes aproximados de entre 3.000 eur y 5.000 eur, tanto en regímenes ambulatorios como con ingresos. En este sentido podemos concluir que nuestro intervalo de costes es válido en el objeto de comparar los dos procesos, el IVUS frente al TAC, y que las posibles diferencias en determinar el coste exacto del IVUS frente al TAC son despreciables en tanto que los órdenes de magnitud son distantes en miles.

	COSTE (EUR)	DIFERENCIAL IVUS & TAC	COSTE ambulatorio (EUR)	DIFERENCIAL IVUS & TAC ambulatorio
TAC	361,96			
IVUS (A)	4.065,13	11,23	3.569,54	9,86
IVUS (B)	5.060,84	13,98	4.565,25	12,61
IVUS (C)	4.708,43	13,00	4.212,84	11,63
IVUS (D)	3.550,38	9,80	3.054,79	8,4

Tabla15. Comparación de costes entre la TAC coronaria y la coronariografía-IVUS según el procedimiento sea realizado de forma ambulatoria o con ingreso, lo que aumenta aun mas el diferencial. Los modelos de calculo A, B, C y D son explicados en el texto.

4.6. Régimen de realización de las pruebas.

Siguiendo el protocolo de la Unidad de trasplante Cardíaco y la Unidad de Hemodinámica del Centro todos los pacientes ingresaron para ser sometidos a la coronariografía-IVU. En doce pacientes la estancia fue de una noche y en el resto de dos o mas noches.

La TAC coronaria se realizó de forma ambulatoria en 36 pacientes, mientras que nueve se encontraban ingresados para realizar la prueba. En ningún caso se indicó el

ingreso para su realización sino que se hizo coincidir con el ingreso para la coronariografía-IVU, destacando el caso de cinco pacientes con domicilio a más de 300 kilómetros del centro hospitalario (Sevilla).

4.7. Seguridad.

No se produjeron complicaciones de ningún tipo en los pacientes sometidos a coronariografía-IVUs, ni con respecto al acceso vascular y a la propia intervención ni con respecto a complicaciones derivadas del propio procedimiento en el seguimiento a corto plazo, incluyendo el daño renal significativo.

Asimismo tampoco se registró ninguna complicación con respecto a la realización del TAC coronario. Siguiendo los criterios de inclusión todos los pacientes colaboraron de forma adecuada y no se detectó ningún tipo de complicación incluyendo el deterioro de la función renal en el seguimiento.

5. Discusión

La Enfermedad Vasculardel Injerto constituye, como señalábamosen la introducción, una de las principales causas de muerte de los pacientes trasplantados de corazón una vez superado el primer año desde el mismo^{1,5}. Su prevalencia alcanza el 50% a los diez años del trasplante y en aquellos pacientes con afectación severa de los tres vasos coronarios, la mortalidad alcanza el 90% al año de diagnóstico⁸⁵. Todos estos datos avalan a la EVI como un problema de primer orden, que es necesario diagnosticar lo antes posible y sobre el que es necesario actuar con firmeza en cuanto se diagnostica, con monitorización posterior de la progresión.

Como ya señalábamosen la introducción, la denervación del corazón trasplantado es la principal razón por la que la enfermedad vascular del injerto cursa generalmente de forma silente. Las ecocardiografías en reposo y el electrocardiograma realizados en cada visita de seguimiento son normales hasta bien avanzada la enfermedad²⁻⁵. Cuando la isquemia que produce la EVI alcanza la suficiente entidad, y ya el retrasplante aparece como la única opción terapéutica, son frecuentes el infarto agudo de miocardio silente, el fallo de bomba, las arritmias ventriculares y la muerte súbita⁸⁴.

Esta es la razón por la que cada vez mas centros establecen protocolos con el objetivo de diagnosticar la EVI en fases precoces, aún sin síntomas ni signos y cuando es posible modificar pautas de actuación y pautar tratamientos que permitan modificar la historia natural de la enfermedad. En estos protocolos una técnica de screening, con bajo coste biológico (no invasiva) y bajo coste económico podría jugar un papel crucial.

Nadie discute la necesidad de realizar una coronariografía-IVUS, gold-estándar hoy en día del diagnóstico de la enfermedad, antes de finalizar el primer año desde el trasplante de corazón^{3,5,31}. Esta prueba permite establecer “el punto de partida” del estado endotelial coronario del paciente así como diagnosticar posibles lesiones ateroscleróticas procedentes

del donante, algo que está presente cada vez con mas frecuencia desde que han aumentado los “donantes suboptimos”⁵.

A partir del año los protocolos varían de forma radical entre unos centros y otros⁵. Hay centros que programan una coronariografía con o sin IVUS de forma anual y una vez se acumulan de 2 a 4 estudios negativos van espaciando las siguientes coronariografías⁸⁸⁻⁸⁹. En otros centros la ecocardiografía con Dobutamina se introduce de forma anual, a pesar de un rendimiento diagnostico bajo³⁹⁻⁴⁰, con el fin de reducir el numero de estudios invasivos no exentos de complicaciones y por otro lado con un coste económico alto. Y en otros centros, la mayoría, los siguientes estudios no se realizan de forma protocolizada sino que se ven influenciados por las características del paciente o la disponibilidad de las técnicas en cada centro.

El papel de otras pruebas no invasivas, tal y como hemos comentado previamente, no ha alcanzado relevancia alguna aparte de la TAC coronaria. Y esto se debe, fundamentalmente, a la falta de capacidad diagnostica en los estadíos iniciales de la enfermedad. Cuando el resultado de estas pruebas es patológico, la enfermedad suele ya encontrarse en un estadio muy avanzado⁴⁰⁻⁴⁶.

La TAC coronaria es una técnica relativamente nueva, especialmente la técnica disponible en la actualidad con equipos de 64 coronas o mas. La resolución espacial y temporal alcanzada con estos equipos han posicionado a la técnica como un instrumento de gran utilidad en el despistaje de la cardiopatía isquémica, con un papel muy relevante en las Unidades de Dolor torácico o en el estudio previo de los pacientes que van a ser sometidos a recambio valvular, por ejemplo.

Las dificultades asociadas al uso de la técnica se centran sobretodo en sus dificultades para analizar vasos de diámetro menor a 1,5 mm⁹⁹ y por otro lado en su tendencia a sobrediagnosticar la significación de las lesiones, a pesar de lo cual su especificidad y su valor predictivo negativo la han dotado de gran valor en una amplia cantidad de indicaciones tal y como reconocen las guías de practica clínica⁶⁸. Otra dificultad importante en esta población de pacientes, es el posible daño en la función renal que causa el contraste yodado que es necesario emplear en la realización de la técnica. En este estudio, al igual que en el resto de estudios relacionados publicados, la disfunción renal moderada severa constituyó un criterio de exclusión. Y esto es especialmente relevante

cuando la prevalencia de insuficiencia renal en la población trasplantada de corazón alcanza el 20-30% en la mayoría de las series a partir de los diez años del trasplante^{5,81}. En cualquier caso el contraste yodado es también utilizado en la coronariografía convencional y gold estándar actual del diagnóstico de EVI.

A pesar de los estudios publicados hasta la fecha (escasos y con pocos pacientes incluidos tal y como hemos presentado previamente; Tabla 2⁷²⁻⁸⁴) la TAC coronaria no es recomendada de forma sistemática por la ISHLT¹⁶ en el seguimiento de estos pacientes para despistaje de EVI. Sin embargo, y en base a los resultados presentados en nuestro estudio y en base a la capacidad de la TAC coronaria en detectar engrosamiento intimal mayor a 0,5 mm, nuestro grupo defiende en la presente discusión el papel relevante de la técnica como screening de la enfermedad. Máxime cuando la simple detección de este engrosamiento ha demostrado implicaciones pronósticas graves. Y mucho más cuando la rápida progresión de este engrosamiento al finalizar el primer año desde el trasplante ha demostrado ser un potente predictor de mortalidad por cualquier causa, infarto agudo de miocardio y angiografía patológica en el seguimiento¹³.

Queda por estudiar, no obstante, el papel que los nuevos equipos con 320 coronas desempeñaran en este campo y el impacto de los nuevos protocolos de adquisición de imágenes. Probablemente esto no haya hecho más que empezar^{99,100}.

5.1 Diseño del estudio.

El diseño del estudio, tal y como se ha expuesto en el apartado número 3, ha permitido analizar el rendimiento global de la técnica para el diagnóstico de EVI frente a coronariografía-IVUS. Para ello diseñamos un estudio transversal prospectivo observacional comparativo de las dos técnicas diagnósticas con diseño intrasujeto. Se analizaron tanto el resultado de ambas pruebas de forma global en cada paciente y su concordancia como el resultado por segmentos coronarios (lo que hubiera permitido reducir el tamaño muestral y en cualquier caso ha disminuido el error alfa y beta del estudio).

Por otro lado, al ser incluidos finalmente 44 pacientes se superó el tamaño muestral previamente calculado mediante SPSS. En él asumimos un análisis de equivalencia y un error alfa del 5% con un error beta del 5% necesitaríamos un tamaño muestral de 41

pacientes, objetivo de nuestro estudio. Para un análisis de no inferioridad, asumiendo un error alfa del 5% y un error beta del 5% hubiera sido suficiente con incluir 34 pacientes.

Este diseño y la cohorte finalmente incluida hubiera posibilitado la inclusión de este trabajo en los manuscritos incluidos en el metaanálisis publicado por Wever-Pinzon et al⁸⁴, que exigió estudios prospectivos con diseño intrasujeto, diseño estadístico que permitiera cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos negativo y positivo y que por otro lado establecieran cortes claros de definición para cada estadio de la enfermedad (clasificación de Stanford en nuestro caso). El tamaño muestral de nuestro estudio fue superior al de casi todos los estudios incluidos en el referenciado metanálisis.

5.2. Pacientes Incluidos

Nuestro estudio incluyó un total de 45 pacientes con unas características basales similares a las poblaciones estudiadas en los estudios publicados hasta la fecha sobre TAC coronaria en este escenario. Solo un paciente fue excluido del análisis por la baja calidad de las imágenes obtenidas, en parte explicadas por la presencia de un marcapasos resincronizador que generó importantes artefactos. Este paciente, no obstante, no estaba afecto de EVI en la coronariografía que se le había realizado previamente.

La calidad de los estudios fue estimada como suficientemente buena en los 45 pacientes finalmente incluidos. En todos se aplicó el protocolo estándar de la Unidad de Imagen para control de la frecuencia cardíaca, administrándose en todos los pacientes medicación bradicardizante.

Las características basales muestran también similitud con las características globales de la totalidad de pacientes que son seguidos en la Unidad de Trasplante Cardíaco de nuestro centro, en cuanto a prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y en cuanto a edad media ($55 \pm 9,6$ años (Rango 32-70 años)). La prevalencia de ritmo sinusal (95,6%) si fue ligeramente superior a la que presenta la cohorte global, al igual que el hecho de que todos tuvieran una FEVI calculada superior al 55%. Esto se explica en que para la selección de pacientes se eligieron aquellos que tuvieran indicación clínica de realizar la prueba, siendo por tanto excluidos aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedad muy avanzada de EVI o pacientes con el trasplante muy reciente.

Únicamente el 25% había sido sometido al trasplante con indicación urgente y el 44% partía de una miocardiopatía dilatada en fase terminal, siendo la cardiopatía isquémica el origen del 33% de los trasplantes incluidos. En cuanto a la función renal (siguiendo también los criterios de inclusión) todos los pacientes tenían función renal normal o ligeramente afectada, si bien las cifras de creatinina sérica media ($1,28 \pm 0,24$ mg/dl) en el momento de realización de la prueba fueron superiores a la del resto de estudios publicados. Esto no aumentó el daño renal en el seguimiento, quizás porque siempre que hubo alteración renal ligera se aplicó el protocolo de protección renal existente en el centro para el uso de contraste yodado.

La prevalencia de EVI en la cohorte incluida fue del 80% en cualquier grado de extensión tal y como hemos presentado siguiendo el resultado de la coronariografía-IVUS (36 pacientes). Así 9 pacientes no presentaron enfermedad, 1 solo paciente presentó un grado I de Stanford (2,2%), 2 pacientes grado II, 13 pacientes un grado III (28,9%) y 20 pacientes un grado IV (44,4%).

5.2. Rendimiento diagnóstico.

A todos los pacientes se les realizó una estimación del Calcio score. La cuantificación del calcio coronario se realiza habitualmente analizando imágenes axiales que se obtienen con bajo voltaje y por tanto con muy baja radiación. La cuantificación es muy sencilla, está disponible en todos los softwares utilizados en el análisis de las imágenes y se basa en área y densidad. En la revisión de las imágenes es muy importante evitar incluir en la medición el calcio que puede existir en las válvulas y en otras estructuras¹⁰¹.

La mayoría de los centros únicamente lo realizan en pacientes de riesgo intermedio según la escala de Framingham y en pacientes asintomáticos. Y cuando se realiza estas secuencias se pueden utilizar para delimitar la adquisición posterior de imágenes de forma anatómica y conseguir una reducción de la radiación. Múltiples estudios han relacionado la carga de calcio coronario detectada con la incidencia de eventos en el seguimiento a medio-largo plazo, elevándose este de forma exponencial cuando la cuantificación de calcio supera el 300, independientemente de la ausencia de lesiones significativas¹⁰¹⁻².

La determinación del calcio score en estos pacientes podría tener utilidad para detectar la presencia de calcio procedente del donante, y por tanto detectar presencia aterosclerótica independiente de EVI. Pero dentro del protocolo de diagnóstico de EVI y sobretodo si pensamos en la técnica como despistaje de la misma, la cuantificación del calcio score carece de sentido. En todos nuestros pacientes el calcio score fue 0, tanto en los sanos como en los pacientes con el grado de EVI mas severo.

En cuanto a la detección del engrosamiento intimal y por tanto al diagnóstico de EVI, la TAC detectó correctamente a todos los pacientes enfermos e identificó como sanos a los 9 pacientes sanos de la cohorte. De esto se deduce una Sensibilidad y especificidad del 100% para detectar la presencia o no de enfermedad.

A pesar de ello a la hora de establecer de forma adecuada el grado de afectación, y al igual que le ocurre a la prueba en el diagnóstico de la cardiopatía isquémica, sobreestimó el grado de afectación. Así un total de 3 pacientes fueron erróneamente clasificados por TAC como de grado IV cuando en realidad presentaban por IVUS un grado III de afectación. El grado I y II si fueron correctamente identificados por la prueba.

Con respecto a la histología virtual la correlación fue buena, aunque de nuevo volvemos a encontrarnos una sobreestimación por parte de la prueba a la hora de analizar el grado de afectación de los pacientes con diagnóstico de EVI.

Si estudiamos el rendimiento diagnóstico de la prueba para la adecuada valoración del grado de afectación si nos encontramos entonces con una sensibilidad del 85,7% y un valor predictivo negativo del 97,4%. La especificidad y el valor predictivo positivo si serian del 100%.

El área bajo la curva (ROC) encontrada da soporte

5.3. Seguridad.

A la hora de evaluar la seguridad de la prueba tenemos que recordar la ausencia de empeoramiento de la función renal en aquellos pacientes que presentaban disfunción ligera, tal y como hemos expuesto previamente. Siempre que hubo alteración renal ligera se aplicó el protocolo de protección renal existente en el centro para el uso de contraste yodado.

Pero al hablar de seguridad es necesario también considerar el efecto de las radiaciones ionizantes. Aunque en los primeros equipos y con los primeros protocolos esto podía suponer un problema, con los equipos actuales, con protocolos prospectivos¹⁰³⁻⁴, la radiación se ha reducido en mas de un 80%, siendo incluso inferior a la radiación media que recibe un paciente en una coronariografía. La exposición a radiación ionizante, no obstante, es un asunto primordial en estos pacientes trasplantados que reciben medicación inmunosupresora de forma prolongada, y donde las neoplasias constituyen otra de las causas principales de mortalidad en el seguimiento a largo plazo^{4,10-1}. A pesar de ello, y siempre que las dosis acumuladas se mantengan por debajo de cierto rango anual, el riesgo de cáncer asociado a la radiación acumulada es muy bajo en comparación al riesgo de la inmunosupresión, por lo que el balance riesgo/beneficio no debe impedir el uso de estas técnicas de forma justificada⁸⁵.

Por otro lado, ningún paciente presentó otro tipo de complicaciones. No se detectaron reacciones anafilácticas ni tampoco complicaciones en relación con el acceso venoso. No fue preciso el ingreso hospitalario en ninguno de los casos, lo que siempre aumenta la seguridad al evitar parte de las complicaciones nosocomiales que siempre se pueden asociar al mero hecho de sufrir un ingreso hospitalario.

5.4. Comparación de costes.

Ninguna comparación entre dos técnicas puede realizarse hoy en día sin incluir un análisis de los costes asociados frente al valor que aporten¹⁰⁵, mucho mas cuando la sostenibilidad de los sistemas públicos está tan cuestionada y cuando la gestión clínica se ha incorporado de forma tan natural al funcionamiento de nuestros centros¹⁰⁶. Aunque la comparación de costes de dos técnicas tan diferentes podría dar material incluso para otra tesis doctoral completa, según los datos que hemos expuesto en base a la construcción de cuatro modelos, el coste de la técnica del IVUS hoy por hoy, no es comparable en términos meramente economicistas (coste-eficacia/eficiencia) en cualquiera de los escenarios frente al TAC⁸⁸⁻⁹¹.

En cualquiera de estos escenarios y modelos descritos con ingreso hospitalario de una noche, y siempre según los precios públicos publicados, se identifica que actualmente la

técnica IVUS es del orden de entre 11 y 14 veces el coste de un TAC. Si planteamos la posibilidad de que dicha técnica IVUS, se realice en régimen estrictamente ambulatorio contando con el apoyo de una unidad de día, podríamos construir los modelos sin el coste de la estancia, en cuyo caso tendríamos que reducir los costes en 495,59 eur. El diferencial de coste disminuye y se podría situar entre 9 y 13 veces el coste de un TAC tal y como se ha expuesto en el apartado de resultados (tabla 14), si bien el orden de magnitud diferencial sigue siendo de cientos frente a miles de euros.

6. Conclusiones

1.- El uso de la Tomografía Axial Computarizada para el diagnóstico de la Enfermedad Vasculardel Injerto es seguro en el paciente trasplantado de corazón.

2.- El uso de contraste yodado limita su uso en aquellos pacientes con insuficiencia renal severa, aunque puede ser utilizado con seguridad en pacientes con afectación ligera de la misma si se emplean los protocolos habituales de protección de la función renal.

3.- La radiación recibida durante la prueba por el paciente es asumible según los estándares actuales y especialmente con los equipos y protocolos actuales y su relación con el riesgo de neoplasias es inferior al riesgo asociado al uso de inmunosupresión prolongada.

4.- La TAC coronaria aporta información adicional que puede ser relevante en el seguimiento de estos pacientes, con el análisis de las partes blandas y óseas torácicas extracardíacas así como por la valoración de la microcirculación miocárdica cuya relevancia esta aun pendiente de determinar.

5.-La Tomografía Axial Computarizada puede ser realizada de forma ambulatoria, algo que no siempre es posible en el caso de la coronariografía-IVUS.

6.- El calcio score no aporta utilidad alguna en el diagnóstico de EVI y su protocolo de adquisición puede ser eliminado en la TAC coronaria realizada a los pacientes trasplantados de corazón.

7.- la sensibilidad y especificidad de la prueba en cuanto al diagnóstico de presencia o

no de enfermedad fue del 100%. A la hora de realizar el adecuado diagnóstico del grado de afectación la prueba presentó una sensibilidad del 85,7 % y un VPN del 97,4%, con un VPP del 100% y una especificidad también del 100%. El área bajo la curva fue del 0,83.

8.- El coste económico de la coronariografía-IVUS frente al TAC coronario es muy superior incluso sin incluir el impacto del ingreso hospitalario, siendo estimado el coste de la coronariografía-IVUS en unas 10-12 veces por encima del coste de la TAC coronaria.

9.- La TAC coronaria reúne todas las condiciones para ser incluida como técnica de despistaje de la EVI en el seguimiento de los pacientes trasplantados de corazón con un alto valor, con un bajo coste económico, una alta seguridad y una sensibilidad y VPN elevados.

7. Bibliografía.

- 1.- Ventura HO, Muhammed K. Historical perspectives on cardiac transplantation: the past as prologue to challenges for the 21 century. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:118-23.
- 2.- Beden C, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for heart and lung transplantation: fifteen pediatric lung and heart-lung transplantation report 2012. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1087-95.
- 3.- Gonzalez-Vilchez F, Gomez Bueno M, Almenar L, et al. Spanish heart transplantation registry. 25th Official report of the Spanish Society of Cardiology working group on heart failure and heart transplantation (1984-2013). *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:1039-51.
- 4.- Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult heart transplant report 2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:996.
- 5.- Hunt SA, Haddad F. The changing face of heart Transplantation. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52:587-98.
- 6.- Hosseimpour AR, Gonzalez-Calle A, Adsuar-Gomez A, et al. Surgical technique for heart transplantation: a strategy for congenital heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:598-604.
- 7.- Aliabadi AZ, Zuckerman AO, Grimm M. Immunosuppressive therapy in older cardiac transplant patients. *Drugs Aging* 2007;24:913-32.

- 8.- Bernabeu-Wittel M, Cañas Garcia-Otero E, Herrero Romero M, et al. Infectious complications of heart transplantation. A prospective study for the first 6 years of a transplant program. *Rev Clin Esp* 1999;199:489-95.
- 9.- Ayats-Ardite J, Cisneros-Herreros JM, Perez-Sanchez JL, et al. Infectious disease assessment in solid organ transplant candidates. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:448-61.
- 10.-Crespo-Leiro M, Alonso-Pulpon L, Vazquez de Prada JA, et al. Malignancy after heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. *Am J Transplant* 2008;8:1031-9.
- 11.-Hauptman PJ, Mehra MR. It is time to stop ignoring malignancy in heart transplantation: a call to arms. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1111-3.
- 12.-Penn I. Post-transplant malignancy: the role of immunosuppression. *Drug Saf* 2000;23:101-3.
- 13.- Tuzcu EM, Kapadia SR, Sachar R, et al. Intravascular ultrasound evidence of angiographically silent progression in coronary atherosclerosis predicts long-term morbidity and mortality after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1538-42.
- 14.- Tuzcu EM, De Franco AC, Goormastic M, et al. Dichotomous pattern of coronary atherosclerosis 1 to 9 years after transplantation: insights from systematic intravascular ultrasound imaging. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:839-44.
- 15.- Kowashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcome after five years. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1532-7.

16.- Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, et al. International Society for Heart and Lung Trnasplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:717- 801.

17.- Tambur AR, Pamboukian SV, Costanzo MR, et alThe presence of HLA-directed antibodies after heart transplantation is associated with por allograft outcome. *Transplantation* 2005;80:1018-22.

18.- Stoica SC, Cafferty F, Pauriah M, et al. The cumulative effect of acute rejection on development of cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:420-6.

19.- Acevedo MJ, Caro Oleas JL, Alvarez-Marquez AJ, et al. Antibodies against heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K in patients with cardiac allograft vasculopathy. *J Heart and Lung Tranplant* 2011;30:1051-9.

20.- Schmid C, Heemann U, Tilney NL. Factors contributing to the development of chronic rejection in heterotopic rat heart transplantation. *Transplantation* 1997; 64:220-26.

21.- Kapadia SR, Nissen SE, Ziada KM, et al. Impact of lipid abnormalities in development and progression of transplant coronary disease: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:202-9.

22.- Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Laks H, et al. Ten-year follow-up of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients. *J Heart lung Transplant* 2005;24:1736-40.

23.- Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience. *Circulation* 2003;107:93-9.

- 24.- Kato T, Chan MC, Gao SZ, et al. Glucose intolerance, as reflected by haemoglobin A1c level is associated with the incidence and severity of transplant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1034-9.
- 25.- Valantine H, Rickenbacker P, Kenna M, et al. Metabolic abnormalities characteristic of dysmetabolic syndrome predict the development of transplant coronary artery disease. *Circulation* 2001;103:2144-52.
- 26.- Valantine HA. The role of viruses in cardiac allograft vasculopathy. *Am J Transplant* 2004;4:169-77.
27. Satrk RP, McGinn AL, Wilson RF. Chest pain in cardiac-transplant recipients. Evidence of sensory reinnervation after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1991;324:1791-2.
- 28.- Gao SZ, Schroeder JS, Hunt SA, et al. Acute myocardial infarction in cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 1989;64:1093.
- 29.- Marzoa-Rivas R, Perez-Alvarez L, Paniagua-Martin MJ, et al. Sudden cardiac death of two heart transplant patients with correctly functioning implantable cardioverter defibrillators. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:412-9.
- 30.- Raichlin E, BAE JH, Khalpey Z, et al. Conversion to sirolimus as primary immunosuppression attenuates the progression of allograft vasculopathy after cardiac transplantation. *Circulation* 2007; 116:2726-33.
- 31.- Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;349:847-52.
- 32.- Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation* 2004;110:2694.

33.- Mancini D, Pinney S, Burkoff D, et al. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation* 2003;108:48-53.

34.- de Lorgeril M, Dureau G, Boissonnat P, et al. Platelet function and composition in heart transplant recipients compared with nontransplanted coronary patients. *Arterioscl Throm* 1992;12:222-8.

35.- Christensen BV, Meyer SM, Lacarella CL, et al. Coronary angioplasty in heart transplant recipients: a quantitative angiographic long-term follow-up study. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:212-21

36.- Spes CH, Klauss V, Rieber J, et al. Functional and morphological findings in heart transplant recipients with a normal coronary angiogram: an analysis by dobutamine stress echocardiography, intracoronary doppler and intravascular ultrasound. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18:391-8.

37.- Akosah KO, mohanty PK, Funai JT, et al. Noninvasive detection of transplant coronary artery disease by dobutamine stress echocardiography. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:1024-8.

38.- Akosah KO, McDaniel S, Hanrahan JS, et al. Dobutamine stress echocardiography early after heart transplantation predicts development of allograft coronary artery disease and outcome. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1607-12.

39.- Chirakarnjanakorn S, Starling RC, Popovic ZB, et al. Dobutamine stress echocardiography during follow-up surveillance in heart transplant patients: Diagnostic accuracy and predictors of outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:710-14

40.- Elhendy A, van Domburg RT, Vantrimpont P, et al. Impact of heart transplantation on the safety and feasibility of the dobutamine stress test. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:399-405.

41.- Carlsen J, Toft JC, Mortensen SA, et al. Myocardial perfusion scintigraphy as a screening method for significant coronary artery stenosis in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:873-9.

42.- Elhendy A, Sozzi FB, van Domburg RT, et al. Accuracy of dobutamine tetrofosmin myocardial perfusion imaging for the noninvasive diagnosis of transplant coronary artery stenosis. *J Heart Lung Transplant* 200;19:360-6.

43.- Mc Ardle BA, Davies RA, Chen L, et al. Prognostic value of rubidium-82 positron emission tomography in patients after heart transplant. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:930-8.

44.- Arora S, Gullestad L, Wegeland R, et al. Probrain natriuretic peptide and C-reactive protein as markers of acute rejection, allograft vasculopathy and mortality in heart transplantation. *Transplantation* 2007;83:1308-13.

45.- Martinez-Dolz L, Almenar L, Reganon E, et al. Follow-up study on the utility of von Willebrand factor levels in the diagnosis of cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:760-9.

46.- Miller CA, Sarma J, Naish JH, et al. Multiparametric cardiovascular magnetic resonance assessment of cardiac allograft vasculopathy. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:799-810.

47.- Braggion-Santos MF, lossnitzer D, Buss S, et al. Late gadolinium enhancement assessed by cardiac magnetic resonance imaging in heart transplant recipients with different stages of cardiac allograft vasculopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1125-31.

- 48.- Badano LP, Miglioranza MH, Edvardsen T, et al. European Association of cardiovascular imaging/cardiovascular imaging department of the Brazilian society of cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 54:126-31.
- 49.- Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, et al. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:334-41.
- 50.- Barbir M, Lazem F, Banner N, et al. The prognostic significance of non-invasive cardiac tests in heart transplant recipients. *Eur Heart J* 1997;18:690-7.
- 51.- de la Torre Hernández JM, Vazquez de Prada JA, Burgos V, et al. Virtual histology intravascular ultrasound for assessment of cardiac allograft vasculopathy from 1 to 20 years after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:156-62.
- 52.- König A, Filian E, Rieber J, et al. Assessment of early atherosclerosis in the novo heart transplant recipients: analysis with intravascular ultrasound-derived radiofrequency analysis. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:26-30.
- 53.- Tuzcu EM, Kapadia SR, Sachar R, et al. Intravascular ultrasound evidence of angiographically silent progression in coronary atherosclerosis predicts long-term morbidity and mortality after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1538-42.
- 54.- Mehra MR, Ventura HO, Stapleton DD, et al. Presence of severe intimal thickening by intravascular ultrasonography predicts cardiac events in cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:632-9.
- 55.- Pollack A, Nazif T, Mancini D, et al. Detection and imaging of cardiac allograft vasculopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:613-9.

- 56.- Kapadia SR, Nissen SE, Ziada KM, et al. Development of transplantation vasculopathy and progression of donor-transmitted atherosclerosis: comparison by serial intravascular ultrasound imaging. *Circulation* 1998;98:2672-89.
- 57.- Wellnhofer E, Stypmann J, Bara CL, et al. Angiographic assesment of cardiac allograft vasculopathy: results of a consensus conference of the Task Force for Thoracic Organ Transplantation of the German Cardiac Society. *Transpl Int* 2010;23:1094-2001.
- 58.- Tuzcu EM, De Franco AC, Hobbs R, et al. Prevalence and distribution of transplant coronary artery disease: insights from intravascular ultrasound imaging. *J Heart Lung Transplanta* 1995;14:S215.
- 59.- Ramasubbu K, Schoenhagen P, Balgith MA, et al. Repeated intravascular ultrasound imaging in cardiac transplant recipients does not accelerate transplant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1739-48.
- 60.- Yeung AC, Davis SF, Hauptman PJ, et al. Incidence and progression of transplant coronary artery disease over 1 year: results of a multicenter trial with use of intravascular ultrasound. Multicenter intravascular ultrasound transplant study group. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:S216.
- 61.- Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart trasnplant recipients: outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1532-9.
- 62.- Dong L, Maehara A, Nazif TM, et al. Optical coherence tomographic evaluation of transplant coronary artery vasculopathy with correlation to celular rejection. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:199-207.

- 63.- Yamani MH, Tuzcu EM, Starling RC, et al. Computerized scoring of histopathology for predicting coronary vasculopathy, validated by intravascular ultrasound. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21:850-8.
- 64.- Zakliczynski M, Konecka-Mrowka D, Lekston A, et al. Microvasculopathy observed in early or late endomyocardial biopsies is not related to angiographically confirmed transplanted heart coronary vasculopathy. *Transplant Proc* 2009;41:3209-16.
- 65.- Hiemann NE, Wellnhofer E, Knosalla C, et al. Prognostic impact of microvasculopathy on survival after heart transplantation: evidence from 9713 endomyocardial biopsies. *Circulation* 2007;116:1274-86.
- 66.- The Nobel Foundation: Nobel Prize in Physiology or Medicina, 1979, Stockholm, 1979, Karolinska Institute.
- 67.- Taylor AJ, editor. Atlas of cardiovascular computed tomography. An imaging companion to Braunwald's heart disease. Philadelphia: Saunders, Elsevier books. 2010.
- 68.- Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2010 Appropriate use criteria for cardiac computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1864-94.
- 69.- Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of coronary artery disease. *Health technology assessment* 2008;12:No17.
- 70.- Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1161-70.

71.- Pflederer T, Rudofsky L, Ropers D, et al. Image quality in a low radiation exposure protocol for retrospectively ECG-Gated coronary CT angiography. *AJR* 2009;192:1045-50.

72.- Romeo G, Houyel L, Angel CY, et al. Coronary stenosis detection by 16-slice computed tomography in heart transplant patients. Comparison with conventional angiography and impact on clinical management. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1826-31.

73.- Sigurdsson G, Carrascosa P, Yamani M, et al. Detection of transplant coronary artery disease using multidetector computed tomography with adaptative multisegment reconstruction. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:772-8.

74.- Iyengar S, Feldman DS, Cooke GE, et al. Detection of coronary artery disease in orthotopic heart transplant recipients with 64-detector row computed tomography angiography. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1363-6.

75.- Gregory SA, Ferencik M, Achenbach S, et al. Comparison of sixty-four-slice multidetector computed tomography coronary angiography to coronary angiography with intravascular ultrasound for the detection of transplant vasculopathy. *Am J Cardiol* 2006;98:877-84.

76.- Pichler P, Loewe C, Roedler S, et al. Detection of high-grade stenosis with multislice computed tomography in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:310-7.

77.- Mastrobuoni S, Bastarrika G, Ubilla M, et al. Dual-Source CT Coronary angiogram in heart transplant recipients in comparison with dobutamin stress echocardiography for detection of Cardiac allograft vasculopathy. *Transplantation* 2009;87:587-90.

78.- Schepis T, Achenbach S, Weyand M, et al. Comparison of dual source computed tomography versus intravascular ultrasound for evaluation of coronary arteries at least one year after cardiac transplantation. *Am J Cardiol*. 2009;104:1351–6.

79.- Von Ziegler F, Leber AW, Becker A, et al. Detection of significant coronary artery stenosis with 64-slice computed tomography in heart transplant recipients: a comparative study with conventional coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009;25: 91–100.

80.- Von Ziegler F, Rummler J, Kaczmarek I, et al. Detection of significant coronary artery stenosis with cardiac dual-source computed tomography angiography in heart transplant recipients. *Transpl Int* 2012;25:1065-72.

81.- Carrascosa P, Capuñay C, Carrascosa J, et al. Diagnostic accuracy of multislice computerized tomography for the detection of cardiac allograft graft vasculopathy: comparison with invasive coronary angiography and intravascular ultrasound. *RAR* 2009;73:162-7.

82.- Usta E, Burgstahler C, Aebert H, et al. The challenge to detect heart transplant rejection and transplant vasculopathy non-invasively. A pilot study. *J Cardiothorac Surg*. 2009;4:43-51.

83.- Mittal T, Panicker M, Mitchell A, et al. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: electrocardiographically gated CT angiography for assessment. *Radiology* 2013;268:374-81.

84.- Wever-Pinzon O, Romeo J, Kelesidis I, et al. Coronary computed tomography angiography for the detection of cardiac allograft vasculopathy: a meta-analysis of prospective trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1992-2003.

85.- Kobashigawa J. Coronary computed angiography. Is it time to replace the conventional coronary angiogram in heart transplant patients? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2005-6.

86.- Bastarrika G, De Cecco CN, Arraiza M, et al. Dual-source CT coronary imaging in heart transplant recipients: image quality and optimal reconstruction interval. *Eur Radiol*.

2008;18:1791-9.

87.- Ferencik M, Brady TJ, Hoffmann U. Computed tomography imaging for cardiac allograft vasculopathy. *J Cardiovasc Computed tomography* 2012;6:223-31

88.- Romero-Rodriguez N, Ballesteros-Prada S, Serrano-Gotarredona MP. ¿Qué aporta la TAC coronaria a los pacientes trasplantados de corazón?. *Cardiocore* 2014;49:145-7.

89.- Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:914-56.

90.- Bastarrika G, Broncano J, Arraiza M, et al. Systolic prospectively ECG-triggered dual-source CT angiography for evaluation of the coronary arteries in heart transplant recipients. *Eur Radiol.* 2011;21:1881-94.

91.- Guaricci AI, Schuijf JD, Cademartiri F, et al. Incremental value and safety of oral ivabradine for heart rate reduction in computed tomography coronary angiography. *Int J Cardiol.* 2012;156:28-33.

92.- Lage-Gallé E, Romero-Rodriguez N, Nevado-Portero J, et al. Safety and effectiveness of ivabradine after cardiac transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42:3191-2.

93.- Celick O, Atasoy M, Ertürk M, et al. Single dose ivabradine versus intravenous metoprolol for heart rate reduction before coronary computed tomography angiography (CCTA) in patients receiving long-term calcium channel-blocker therapy. *Acta Radiol* 2014;55:676-81.

94.- Ferencik M, Gregory SA, Butler J, et al. Analysis of cardiac dimensions, mass and function in heart transplant recipients using 64-slice multi-detector computed tomography. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:478-84.

95.- REAL DECRETO 1207/2006, de 20 de octubre, por el que se regula la gestión del Fondo de cohesión sanitaria. MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO núm. 252. Sábado 21 octubre 2006.

96.- Orden SSI/2687/2012, de 17 de diciembre, por la que se actualizan los anexos I, II y III del Real Decreto 1207/2006, de 20 de octubre, por el que se regula la gestión del Fondo de cohesión sanitaria. MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO. núm. 303. Martes 18 de diciembre de 2012.

97.- ORDEN de 14 de octubre de 2005, por la que se fijan los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por Centros dependientes del Sistema Sanitario Público de Andalucía. CONSEJERIA DE SALUD. BOJA núm. 210. Sevilla, 27 de octubre 2005.

98.- ORDEN de 18 de noviembre de 2015, por la que se modifica la Orden de 14 de octubre de 2005, por la que se fijan los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por centros dependientes del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Consejería de Salud. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía. Núm. 228 .24 de noviembre 2015.

99.- Fonseca R, Negishi K, Otahal P, et al. Temporal changes in appropriateness of cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:763-73.

100.-Utsunomiya D, Oda S, Yuki H, et al. Evaluation of appropriateness of second-generation 320-row computed tomography for coronary artery disease. *Springerplus* 2015;4:109.

101.-Barthelemy O, Toledano D, Varnous S, et al. Multislice computed tomography to rule out coronary allograft vasculopathy in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1262-8.

102.- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FT, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol 1990;15:827-32.

103.- Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al: Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. N Engl J Med 2008;358:1336-45.

104.-Earls JP, Berman EL, Urban BA, et al. Prospective gated transverse coronary CT angiography versus retrospectively gated helical technique: improved image quality and reduced radiation dose. Radiology 2008;246:742-53.

105.- Porter ME. What is value in health care?. New England Journal of Medicine, 2010;363:2477-81.

106.- Porter ME. Defining and introducing value in health care. Evidence-based medicine and the changing nature of health care: 2007 IOM annual meeting summary. Washington, DC: Intitute of Medicine, 2008:161-72.

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Además de los consentimientos informados editados por la Consejería de Salud en su Orden del 2009 para las dos pruebas incluidas en el trabajo y adaptados por el Hospital para su uso interno (TAC coronario y coronariografía con IVUs) se ha elaborado un consentimiento informado específico de inclusión en estudio que exponemos a continuación.

Como ya hemos señalado previamente, se garantizarán los principios éticos aceptados en investigación biomédica con humanos: respeto a la persona y autonomía. La participación será siempre voluntaria, libre e informada. Tras las pertinentes explicaciones se solicitarán los correspondientes consentimientos informados, de forma independiente para cada prueba según lo aprobado por la Consejería de Salud de Andalucía, y para la inclusión en el estudio (Anexo1). Se informará a los pacientes sobre las restricciones a terceros en el acceso a los datos y procedimientos para preservar la confidencialidad según la Ley Orgánica de Protección de Datos.

Se asumirán los requisitos de la Declaración de Helsinki y los principios establecidos por el Comité Ético de experimentación de la Universidad de Sevilla: Obligación de respeto a la integridad del ser humano y a la dignidad de la persona. En la investigación sobre el ser humano, los intereses de la ciencia y de la sociedad nunca podrán prevalecer sobre el bienestar del sujeto. Debe respetarse siempre el derecho del sujeto a proteger su integridad. Se tomarán todas las precauciones para preservar la integridad física y psicológica de las personas que participan como sujetos experimentales.

ANEXO 1: Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado.

HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE

**TÍTULO DEL PROYECTO: ESTUDIO COMPARATIVO DE LA TOMOGRAFIA
COMPUTERIZADA CORONARIA VERSUS LA ECOGRAFÍA
INTRACORONARIA E HISTOLOGÍA VIRTUAL EN EL DIAGNÓSTICO DE LA
VASCULOPATÍA DEL INJERTO TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO.**

Centro Participante e Investigador Principal:

Hospital Virgen del Rocío. Dra. Nieves Romero Rodríguez. UGC Area del Corazón

Subinvestigadores: Dra. M pilar Serrano Gotarredona, Sara M Ballesteros Prada, Dra Silvia navarro Herrero, Dr Manuel Villa Gil Ortega, Dr Ernesto Lage Gallé, Dr Agustín Guisado Rasco, Dr Angel Martínez Martínez.

Objetivo

Valorar la capacidad diagnóstica de una técnica no invasiva como es el TAC coronario, tomando como referencia la prueba clínica de referencia (IVU-VH) en el diagnostico de la enfermedad vascular del injerto en los pacientes trasplantados de corazón.

Metodología empleada y desarrollo del estudio

Estudio transversal prospectivo observacional comparativo de dos técnicas diagnosticas con diseño intrasujeto. Se analizarán tanto el resultado de ambas pruebas de

forma global en cada paciente y su concordancia como el resultado por segmentos coronarios.

Usted tiene indicación por parte del equipo médico que le lleva de serle realizado un cateterismo diagnóstico en el que se utilizará además ecografía intravascular para valoración del estado de las coronarias de su corazón. El presente estudio supone la realización en las dos siguientes semanas a dicho cateterismo de un TAC coronario con el fin de estudiar sus coronarias mediante un método diferente no invasivo. Esta prueba implica el uso de contraste yodado como se explica en el consentimiento específico de la prueba que también le será entregado antes de la realización de la misma pero no es necesario utilizar catéteres ni estar ingresado para su realización. No se le modificará el tratamiento que Vd. toma habitualmente. Si a lo largo del estudio fueran necesarias modificaciones en su tratamiento habitual, estas serán realizadas por el/los médico/s que le atienden habitualmente.

Beneficios y riesgos

Su participación en el estudio le puede ayudar a un mejor conocimiento de su estado de salud aunque también es posible que Vd no obtenga ningún beneficio directo por participar en el estudio. No obstante, es probable que parte de la información que se obtenga pueda beneficiar en un futuro a otros pacientes y pueda contribuir a un mejor conocimiento de los problemas asociados al trasplante de corazón. a

Su participación en el estudio no implica ningún riesgo adicional significativo para su salud aparte de los descritos en el consentimiento informado del TAC coronario, que son muy remotos. El resto de datos analizados proceden de su historia clínica convencional y de las analíticas que le realizan los médicos que normalmente le atienden

Acontecimientos adversos

No se prevee ningún evento adverso derivado del TAC coronario, ya que sabemos que al serle propuesta la participación en el estudio usted no tiene alergia alguna a los contrastes yodados (que se utilizan en cualquier caso en el cateterismo que le ha sido indicado). La radiación que recibe durante la prueba es equivalente a la que recibe en un cateterismo diagnóstico o en alguno de los TAC toracoabdominales que se le han hecho previo y posteriormente a su trasplante cardíaco.

Voluntariedad

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria por lo que en cualquier momento puede retirarse del mismo, sin tener que dar explicaciones y sin que se vaya a ver afectada la relación con su equipo médico habitual.

Confidencialidad

Todos los datos recogidos sobre su participación en este estudio serán considerados estrictamente confidenciales. Los datos que se obtengan del estudio le serán comunicados a su médico a la finalización del estudio. Los resultados serán analizados por grupos o subgrupos de investigadores. Se le garantiza la absoluta confidencialidad de los datos obtenidos en el estudio. En las listas de trabajo y bases de datos no constará su nombre y sólo constará el número que se le haya asignado en el estudio. En el informe final del estudio o en caso de comunicar estos resultados a la comunidad científica, se mantendrá su personalidad en el anonimato.

Se informará, tal como prevé el artículo 5 de la Ley Orgánica 5/1992, de Regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos de Carácter Personal de que éstos podrán ser objeto de tratamiento automatizado y de los derechos que asisten a los participantes en estudio de consultar, modificar o eliminar del fichero sus datos personales. La responsabilidad del fichero global corresponde a la UC Area de Corazón. Hospital Virgen del Rocío de Sevilla

Compensación

No está prevista ningún tipo de compensación económica. No obstante, cualquier hallazgo derivado de la realización del Tac coronario será comunicado a sus médicos de la unidad de trasplante cardiaco para que esta información sea incorporada a su historia clínica y usted se pueda beneficiar de ello.

Investigadores del estudio

Si tiene alguna duda sobre algún aspecto del estudio o le gustaría comentar algún aspecto de esta información, por favor no deje de hacérselo saber a los miembros del equipo investigador (Dra Nieves Romero, Dr. Ernesto Lage, Teléfono de contacto: 955 012330). En caso de que una vez leída esta información y aclaradas las dudas decide participar en el estudio, deberá firmar su consentimiento informado.

El presente estudio se encuentra pendiente de aprobación por parte del Comité Ético de experimentación de la Universidad de Sevilla.

Yo,

D/D^a _____

, mayor de edad, residente en _____ con

DNI _____,

Tras la información facilitada por los investigadores del “ESTUDIO COMPARATIVO DE LA TOMOGRAFIA COMPUTERIZADA CORONARIA VERSUS LA ECOGRAFÍA INTRACORONARIA E HISTOLOGÍA VIRTUAL EN EL DIAGNÓSTICO DE LA VASCULOPATÍA DEL INJERTO TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO”, acepto participar en el mismo. Entiendo que mi participación es voluntaria y libre y que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento del estudio. La no aceptación a participar en el estudio no conllevará ningún detrimento en la atención médica recibida ni tendrá ningún efecto negativo sobre mi persona.

Información facilitada por _____

**Firma del paciente
informa**

Firma del Investigador que

Lugar y fecha: _____