

DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA COMO MÉTODO ALTERNATIVO A LA BIOPSIA PARA EL DIAGNÓSTICO DE RECHAZO DE TRASPLANTE CARDÍACO

MYOCARDIAL DEFORMATION AS AN ALTERNATIVE METHOD TO BIOPSY FOR THE DIAGNOSIS OF REJECTION OF CARDIAC TRANSPLANTATION

VIRGINIA KEES¹

RESUMEN

Alrededor del 20-40% de los pacientes con trasplante cardíaco sufre algún grado de rechazo de moderado a severo dentro del primer año de realizado el procedimiento.

A diferencia del trasplante renal o hepático, no hay marcadores de laboratorio para el rechazo en trasplante cardíaco, y la biopsia endomiocárdica (BEM) sigue siendo la piedra angular de la vigilancia del rechazo. A pesar de sus limitaciones, la BEM se ha mantenido a lo largo de los últimos años como la técnica de elección para el diagnóstico de rechazo agudo del aloinjerto.

Sin embargo, no deja de ser un estudio invasivo y solo nos proporciona datos anatomopatológicos del estado del injerto, sin aportar ninguna información funcional del mismo. En este sentido, una de las potenciales ventajas de la ecocardiografía y de otras técnicas de imagen cardíaca estaría en la detección del rechazo cardíaco de forma no invasiva, a través de la observación de datos agudos de disfunción del injerto.

Numerosos estudios de investigación se han llevado a cabo con el fin de comparar a la BEM con métodos no invasivos de monitoreo de trasplante. La BEM continúa siendo superior a la deformación miocárdica basada en el Doppler tisular (DT), ya que no existe asociación significativa entre el rechazo agudo y el deterioro de los índices de deformación basados en DT. Del mismo modo, en el ámbito de la deformación miocárdica basada en speckle tracking, tanto la deformación radial como la deformación circunferencial carecen de sensibilidad suficiente para detectar rechazo agudo celular. La deformación longitudinal global (DLG) ha demostrado resultados esperanzadores. En los trabajos publicados hasta el presente, se ha evidenciado que existe asociación significativa entre la DLG y los casos de rechazo agudo celular, tanto para las formas leves, como para las moderadas y severas. Esto permite considerar a la DLG como un parámetro altamente sensible y específico para el monitoreo en estos pacientes.

Los estudios también evidencian que la DLG del ventrículo izquierdo asociado a la DLG del ventrículo derecho aumentaría aún más la especificidad del método, con un alto valor predictivo negativo.

Palabras clave: trasplante cardíaco, biopsia endomiocárdica, Doppler tisular, strain longitudinal.

ABSTRACT

Around 20-40% of patients with heart transplant suffer some degree of moderate to severe rejection within the first year of the procedure.

Unlike renal or hepatic transplantation, there are no laboratory markers for rejection in cardiac transplantation, and endomyocardial biopsy (EMB) remains the cornerstone of rejection surveillance. Despite its limitations, the EMB has remained throughout the last years as the technique of choice for the diagnosis of acute allograft rejection.

However, it is still an invasive study and only provides us with pathological data of the graft status, without providing any functional information about it. In this sense, one of the potential advantages of echocardiography and other cardiac imaging techniques would be in the detection of non-invasive cardiac rejection, through the observation of acute graft dysfunction data.

Numerous research studies have been carried out in order to compare EMB with non-invasive methods of transplant monitoring. EMB continues to be superior to myocardial deformation based on tissue Doppler echocardiography (TDE), since there is no significant association between acute rejection and deterioration of deformation rates based on TDE. Similarly, in the field of myocardial deformation based on speckle tracking echocardiography, both radial deformation and circumferential deformation lack sufficient sensitivity to detect acute cellular rejection. Global longitudinal deformation (GLS) has shown encouraging results. In the works published at the moment, it has been shown that there is a significant association between global longitudinal deformation and cases of acute cellular rejection, both for mild, moderate and severe forms. This allows the GLS to be considered as a highly sensitive and specific parameter for monitoring in these patients.

Studies also show that the left ventricle GLS associated with the right ventricle GLS would further increase the specificity of the method, with a high negative predictive value.

Keywords: heart transplant, endomyocardial biopsy, tissue Doppler, longitudinal strain.

REVISTA CONAREC 2019;34(150):147-154 | [HTTPS://DOI.ORG/10.32407/RCON/2019150/0147-0154](https://doi.org/10.32407/RCON/2019150/0147-0154)

INTRODUCCIÓN

Alrededor del 20-40% de los pacientes con trasplante cardíaco sufren algún grado de rechazo de moderado a severo dentro del primer año de realizado el procedimiento¹.

A diferencia del trasplante renal o hepático, no hay marcadores de laboratorio para el rechazo en trasplante cardíaco, y la biopsia endomiocárdica (BEM) sigue siendo la piedra angular de la vigilancia del rechazo. A pesar de sus limitaciones, la BEM se ha mantenido a lo largo de los últimos años como la técnica de elección para el diagnóstico de rechazo agudo del aloinjerto².

1. Residente de Cardiología del Hospital Churrucá

Complejo Médico de la Policía Federal Argentina Churrucá Visca. CABA, Rep. Argentina

✉ **Correspondencia:** Virginia Kees. Uspallata 3400, C1437JCP CABA, Rep. Argentina. virginia.kees@icloud.com

La autora declara no tener conflictos de intereses

Recibido: 21/04/2019 | Aceptado: 30/06/2019

Sin embargo, no deja de ser un estudio invasivo y solo nos proporciona datos anatomopatológicos del estado del injerto, sin aportar ninguna información funcional de aquel. En este sentido, una de las potenciales ventajas de la ecocardiografía y de otras técnicas de imagen cardíaca estaría en la detección del rechazo cardíaco de forma no invasiva, a través de la observación de datos agudos de disfunción del injerto. Como consecuencia del proceso de rechazo tiene lugar una serie de cambios estructurales en el mismo que pueden ser detectados mediante estudio ecocardiográfico, y que constituyen la base de la utilización de esta técnica para monitorizar a los pacientes trasplantados³.

Se han desarrollado en los últimos años numerosos estudios de investigación que comparan la BEM con métodos no invasivos de *screening* de rechazo agudo de trasplante. Teniendo en cuenta los cambios estructurales y funcionales que caracterizan al corazón de los pacientes trasplantados que sufren rechazo, ¿podría acaso tener alguna utilidad el análisis de deformación miocárdica en este tipo de pacientes?

METODOLOGÍA

Para la realización de la presente monografía se utilizó información recolectada a partir de libros de cardiología de prestigio internacional, guías, consensos nacionales y publicaciones científicas. También se utilizaron registros nacionales para la obtención de datos estadísticos actuales.

Se necesitaron, además, artículos científicos que compararan ambas técnicas en el monitoreo de rechazo agudo de trasplante. Los mismos fueron obtenidos a partir de buscadores virtuales y bases de datos de información bibliográfica como PubMed y LILACS, utilizando como palabras clave los términos "*Strain*", "*Heart transplant*", "*Noninvasive method*", "*Heart rejection*", "*Endomyocardial Biopsy*".

Una vez recopilada la información, se realizó una lectura crítica en donde la única limitación se presentó a la hora de acceder a ciertos artículos que no se encontraron disponibles por fines de lucro, por lo que en esos casos se obtuvo información únicamente de los abstracts publicados.

Luego de concluir con la lectura inicial, se buscó plasmar datos relevantes de trasplante cardíaco en la República Argentina, los distintos tipos de rechazo de injerto, el rol que cumple la BEM en el diagnóstico de rechazo, los principios de deformación miocárdica, para finalmente enumerar distintos trabajos científicos realizados en diversas poblaciones de distintos países que comparan ambas técnicas en el diagnóstico del rechazo agudo celular.

TRASPLANTE CARDÍACO

El trasplante cardíaco aumenta la sobrevida y mejora la calidad de vida en los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) avanzada en donde existe una incapacidad de brindar beneficio al paciente a expensas únicamente del tratamiento médico. Es indicación clase I en la IC avanzada terminal, con síntomas graves a pesar del cumplimiento de tratamiento optimizado, con mal pronóstico y sin otras opciones de tratamientos alternativos. La escasez de donantes, y los trasplantes

que se realizan en situación de emergencia reducen el número de posibilidades a los pacientes que se encuentran en lista de espera, donde la tasa de mortalidad es superior al 20%⁴.

Según CRESI, al 15 de septiembre de 2018, se han realizado un total de 1098 trasplantes de órganos en el país, y 3346 tejidos, correspondiendo a 82 trasplantes cardíacos, 2 cardiorrenales y 1 cardiopulmonar⁵.

El manejo de los pacientes después del trasplante de corazón es un desafío médico, ya que estos pacientes tienen complicaciones clínicas únicas (asociadas con la terapia inmunosupresora y el rechazo de aloinjerto cardíaco) junto con presentaciones clínicas atípicas. La vigilancia estricta, el diagnóstico precoz y la intervención adecuada para los síndromes relacionados con aloinjertos son las claves para la supervivencia a largo plazo de los pacientes después del trasplante⁶.

CLASIFICACIÓN DEL RECHAZO DE TRASPLANTE CARDÍACO

Existen distintos tipos de rechazo: hiperagudo, rechazo agudo celular, rechazo mediado por anticuerpos o rechazo humoral y rechazo crónico o enfermedad vascular del injerto. El hiperagudo se produce inmediatamente después de realizado el procedimiento del trasplante por una respuesta humoral y actualmente es excepcional gracias a las precauciones pretrasplante y evaluación de compatibilidad. La forma aguda celular se presenta como infiltrado inflamatorio consecuente de activación de linfocitos T que puede evolucionar a fenómenos de vasculitis y hemorragia intersticial. Este tipo de rechazo se puede presentar en cualquier momento de la evolución del trasplante, siendo más frecuente la presentación en etapas precoces. La Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT) clasifica a los rechazos celulares según los datos anatomopatológicos en distintos grados 0R, 1R, 2R y 3R (**Tabla 1**). El grado 1R corresponde a los grados 1A, 1B y 2 de la antigua clasificación, el 2R corresponde al 3A y 3B, y el grado 3R corresponde, a su vez, al grado 4 (**Tabla 2**). En la mayoría de las instituciones, el diagnóstico de grados 0R y 1R no implica cambios en el tratamiento de los pacientes, mientras que las formas 2R o mayores son indicación de un ajuste en el tratamiento inmunosupresor. Debe tenerse especial cuidado a la hora de observar estas muestras ya que hay numerosas patologías que asemejan histológicamente al rechazo agudo, como son la lesión por isquemia-reperusión, infecciones, y trastornos linfoproliferativos. El rechazo mediado por anticuerpos se caracteriza por compromiso hemodinámico importante, pero sin evidencia de infiltración celular. Mediante la utilización de técnicas de inmunofluorescencia se observa la presencia de depósitos de inmunoglobulinas, complemento y fibrinógeno a nivel de la pared vascular. En este tipo de rechazo están implicados fundamentalmente como responsables del daño tisular los linfocitos B. Por último, el rechazo crónico se caracteriza por un engrosamiento difuso y concéntrico de la túnica íntima en los vasos sanguíneos, de etiología multifactorial que lleve a disfunción del órgano^{3,7-9}.

La incidencia de rechazo agudo es muy elevada en el primer año después del trasplante. Por dicho motivo la detección de los fenómenos de rechazo se realiza de forma sistemática en los primeros meses, para luego disminuir su frecuencia³.

Tabla 1. Sistema de gradación del rechazo celular agudo de la la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar. Sociedad de Patología Cardiovascular.

Grado	Hallazgos histopatológicos
0R, ninguno	Ninguno.
1R, leve	Infiltrado intersticial y/o perivascular con un foco de daño miocítico.
2R, moderado	Dos o más focos de infiltrados asociados a daño miocítico.
3R, severo	Infiltración difusa con daño miocítico multifocal ± edema ± hemorragia ± vasculitis.

Recuperado de: http://scvp.net/acr/grading_spanish.html (Ref. Nº 8).

BIOPSIA ENDOMIOCÁRDICA

La prueba de rutina para la evaluación del rechazo es la BEM, que permite además controlar la eficacia del tratamiento luego de un episodio de rechazo agudo. Se realiza a través de la vena yugular interna derecha o la vena femoral mediante la introducción de un biótomo en el ventrículo derecho y la obtención de tres a cinco piezas de endomiocardio, típicamente del *septum* del ventrículo derecho; puede ser guiada por ecocardiografía o fluoroscopia³.

Los efectos adversos del procedimiento se presentan con una incidencia del 1 al 6% aproximadamente. No es una técnica exenta de riesgos y entre las complicaciones descritas se encuentran neumotórax, compromiso neurológico del nervio recurrente y de las ramas del plexo braquial, hemorragias e infecciones del sitio de punción, reacciones vasovagales, arritmias (fibrilación auricular y ventricular, bloqueos), hemopericardio, taponamiento, perforación del *septum* inter-ventricular, fístulas coronarias, disección, trombosis periférica, enfermedad vascular cerebral tipo embólica y muerte. Entre las complicaciones tardías se describen la fístula de arteria coronaria al ventrículo derecho y la insuficiencia tricúspidea, considerado actualmente como un marcador que aumenta la mortalidad^{7,10}.

NECESIDAD DE TÉCNICAS DE MONITOREO NO INVASIVAS

Como se ha expuesto, la BEM es la técnica utilizada para la detección del rechazo agudo, aunque presenta marcadas limitaciones. Su carácter invasivo, la necesidad de internación hospitalaria y el hecho de que aporta exclusivamente información anatomopatológica del órgano trasplantado ha motivado en los últimos años la búsqueda de metodologías más sencillas, como por ejemplo receptores solubles de interleukina 2, troponina T, anexina V o antimiosina, cambios electrocardiográficos, imágenes con linfocitos marcados, expresión génica en sangre periférica, entre otros. No obstante, ninguno al momento ha demostrado ser superior a la BEM⁹. Sin embargo, la búsqueda de un reemplazo a la BEM ha continuado expandiéndose a distintos ámbitos, y el rol de la ecocardiografía ha sido una de las técnicas más estudiadas. Los cambios estructurales en el órgano trasplantado desde el punto de vista funcional afectan inicialmente la función diastólica de manera precoz, asociado a aumento de la masa ventricular y de la rigidez miocárdica, pudiendo evolucionar posteriormente a la necrosis miocárdica con deterioro sistólico de la función ventricular. La falla diastólica tiene elevada sensibilidad y baja especificidad para el diagnóstico de rechazo, mientras que la falla sistólica tiene elevada especificidad y baja sensibilidad³.

Tabla 2. Clasificación de rechazo agudo celular. La columna de la izquierda corresponde a la nueva clasificación.

Grado	ISHLT	Características
0	0	• Ausencia de rechazo
1	1A	• Rechazo celular agudo. Infiltrado perivascular o intersticial focal de grandes linfocitos sin necrosis.
	1B	• Rechazo agudo leve con infiltrado linfocitario difuso sin necrosis.
2	2	• Rechazo celular agudo con infiltrado linfocitario focal. Puede existir daño miocítico
	3A	• Infiltrado agresivo multifocal con o sin daño miocítico.
3	3B	• Proceso inflamatorio difuso severo con necrosis miocítica.
	4	• Infiltrado inflamatorio polimorfo difuso, con edema, hemorragia, vasculitis. Existe necrosis miocítica.

De: Ubilla M, Mastrobuoni S, Arnau AM, Cordero A, Alegría E, Gavira J. Trasplante cardíaco. *Anales Sis San Navarra*. 2006; 29 supl 2.

Los estudios iniciales que buscan asociar el rechazo con parámetros de deterioro diastólico con ecocardiografía bidimensional convencional han resultado en una gran discordancia. Los índices de función ventricular como el modo M y la fracción de eyección no demostraron poseer sensibilidad suficiente. Los índices de deterioro diastólico además de depender de las condiciones de llenado, edad y frecuencia cardíaca pueden verse alterados por múltiples causas en los pacientes trasplantados disminuyendo la especificidad del método. Los estudios con Doppler tisular que evaluaron las velocidades diastólicas del anillo de la válvula mitral tampoco han sido concluyentes, siendo poco útiles para trasladarlos a la práctica diaria¹³.

Ante la falta de un método no invasivo que sea altamente sensible y específico, ha cobrado especial interés en los últimos años la evaluación de la deformación miocárdica en los pacientes trasplantados. ¿Qué aportes ofrecería dicho método?

DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA

La deformación miocárdica se define como el cambio total del miocardio durante el ciclo cardíaco. En condiciones normales, el miocardio se acorta o deforma durante la sístole y restaura su geometría original durante la diástole. La deformación miocárdica es un reflejo de la función sistólica y diastólica de todos los segmentos miocárdicos; y se mide en tres sentidos: longitudinal (de base a ápex, dada por fibras subendocárdicas), radial (de endocardio a epicardio, dada por fibras mesocárdicas) y circunferencial (tangencial, dada por fibras subepicárdicas). La velocidad de deformación se determina asociando la deformación con la variación en el tiempo. Los conceptos de torsión sistólica y detorsión diastólica hacen referencia a la función de "exprimido" del ventrículo izquierdo, determinada por la diferencia entre la rotación de la base y el ápex¹¹.

DEFORMACIÓN DERIVADA DEL DOPPLER TISULAR

La deformación miocárdica puede determinarse tanto a partir del Doppler tisular (DT) como de la técnica de *speckle tracking*. La deformación derivada de DT identifica las diferentes fases del ciclo cardíaco en un gráfico de curvas. El eje y (ordenadas) representa el grado de deformación en porcentaje, y el eje x (abscisas) representa el tiempo en milisegundos (ms) del ciclo cardíaco. La primera onda en ex-

presarse es negativa y refleja la deformación sistólica, manifestándose como onda S. El pico sistólico se expresa antes del cierre de la válvula aórtica, cuyo valor normal es menor a -18% . En diástole, la deformación vuelve a cero, para luego completar tres fases con curva positiva: onda E (llenado rápido), meseta, y onda A (contracción auricular). Estas mediciones se logran obteniendo una señal de electrocardiograma (ECG), para que la imagen sea gatillada, y el flujograma aórtico para las curvas. La velocidad de deformación es un parámetro confiable de los índices de contractilidad, independientes de la carga, por lo que se lo considera importante a la hora de valorar la función miocárdica regional. Las curvas de deformación y velocidad de deformación longitudinales se obtienen a partir de las tres vistas apicales.

Normalmente, en el plano longitudinal, la deformación es mayor desde los segmentos basales hacia los mediales; sin embargo, a nivel apical, la calidad de la señal no se mantiene, dificultando el cálculo de la deformación en dicha región. En el mapa color de la velocidad de deformación, los colores varían del amarillo (si la deformación es baja) al rojo (si es alta) durante la sístole. En diástole los colores abarcan desde el celeste para velocidades bajas al azul para velocidades mayores¹¹.

Dado que la deformación miocárdica es altamente sensible para detectar alteración de la función sistólica, en el año 2010 se publicó un estudio realizado por Kato et al. que evalúa la utilidad de la velocidad de deformación derivada del TDI para el diagnóstico de rechazo cardíaco agudo subclínico. Un total de 35 pacientes fueron seleccionados y se evaluaron 396 biopsias acompañadas por cateterismo cardíaco derecho y ecocardiograma. Un subconjunto de 127 biopsias también se acompañó de cateterismo cardíaco izquierdo para obtener la presión de fin de diástole final del VI y angiografía coronaria con ultrasonido intracoronario. Ningún paciente presentó rechazo humoral, por lo que se usó la clasificación de rechazo agudo celular. Las biopsias con rechazo según la ISHLT de grados 0 o 1A se clasificaron como rechazo agudo negativo (AR -), y las de grado 1B o superior se clasificaron como el grupo rechazo agudo positivo (AR +). De un total de 396 biopsias, 210 muestras mostraron un grado 0, 140 biopsias mostraron grado 1A, seis muestras de biopsia mostraron grado 1B, 16 biopsias mostraron grado 2 y 24 biopsias mostraron grado 3A. Veintisiete pacientes experimentaron rechazo entre 1 y 6 veces y se clasificaron como grupo AR + (rechazo de grado 1B o superior), y entre ellos, 10 pacientes experimentaron rechazo de grado 3A. Como resultado, ni los índices ecocardiográficos convencionales ni el flujograma mitral difirieron significativamente entre el grupo AR - y el grupo AR +, hecho coincidente con lo mencionado anteriormente. Por el contrario, la deformación y los picos sistólico y diastólico de deformación sí mostraron diferencias significativas entre los dos grupos. La reproducibilidad del observador para el análisis de deformación fue excelente, con un índice de confianza de 0,92, 0,94 y 0,94 para la deformación, el pico sistólico de deformación y el pico temprano diastólico, respectivamente. A su vez, se obtuvieron resultados similares para la reproducibilidad entre observadores, con valores de intervalo de confianza de 0,90, 0,93 y 0,92 para la deformación, el pico sistólico de la deformación y el pico temprano diastólico, respectivamente. Como conclusión de este análisis, los parámetros derivados de los índices de deformación estimados por TDI podrían considerarse como predictores para los grados de rechazo 1B o superior¹².

Por otra parte, la experiencia en pacientes pediátricos fue estudiada por primera vez en el año 2015 en un reporte publicado por Gorsu et al. y reveló datos contradictorios. Se investigó la eficacia de la deformación y velocidad de deformación en el rechazo celular agudo en 14 pacientes trasplantados sometidos a BEM, a los cuales también se los dividió en dos grupos: el grupo 1 con rechazo (7 pacientes), y el grupo 2 sin rechazo (7 pacientes). La evaluación de muestras de biopsia reveló rechazo de grado 1B en todos los pacientes del grupo 1. Entre los pacientes con y sin rechazo, hubo una diferencia estadísticamente significativa, pero ubicada solo en una región: el segmento medio del *septum* ($p < 0,05$). Aunque los valores medidos de deformación y velocidad de deformación fueron más bajos que los hallazgos normales, en ningún segmento de la pared lateral del ventrículo izquierdo hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin rechazo ($p > 0,05$). Este hallazgo sugiere que el primer segmento miocárdico afectado fue el septo interventricular en grados de rechazo bajo y durante los períodos asintomáticos. Se asumió que el trastorno funcional regional se produjo allí porque era el segmento realmente afectado en todos los pacientes con cirugía de derivación cardiopulmonar.

Podríamos afirmar, según este estudio, que en los grados bajos de rechazo, la evaluación de las funciones sistólicas regional para el segmento medio del *septum* sería el único que se asocia con formas de rechazo leve en la BEM¹³.

El análisis de deformación y velocidad de deformación derivados del TDI también fue comparado con la BEM en un estudio publicado al año siguiente por Naghashzadeh et al. en 31 receptores de trasplante, entre los cuales 17 biopsias mostraron grado cero de rechazo, 13 muestras mostraron rechazo leve (grado 1R), y solo 1 biopsia demostró un rechazo moderado (grado 2R). Se determinaron los valores máximos de la deformación sistólica y la velocidad de deformación en los 12 segmentos del ventrículo izquierdo dejando de lado los segmentos apicales. El estudio reveló que los valores de deformación y de la velocidad de deformación no presentaron diferencias significativas entre el grupo sin rechazo (grado 0R) y el grupo con rechazo leve (grado 1R). Se aplicó el análisis de curva ROC a los 12 segmentos, y solo la velocidad de deformación del segmento inferobasal reveló una correlación con los resultados de BEM, con un área bajo la curva de 0,73 ($p = 0,024$). Como conclusión, este estudio no revela correlación significativa entre el análisis de deformación y la BEM en grados 2R o menores, pero podría tener correlación en grados mayores de rechazo¹⁴.

Estos hallazgos discordantes del análisis de deformación a través de TDI deben tenerse en cuenta a la hora de considerarlo como una técnica de monitoreo. Los resultados son inconsistentes en los grados leves para detectar asociación con la anatomía patológica de los pacientes con rechazo, y no parecerían ofrecer utilidad para la práctica diaria. Esto podría verse influenciado por las limitaciones que presenta dicha técnica: ofrece una alta variabilidad interobservador (del 10 al 25%), la determinación de mediciones en una sola dimensión (mientras que el miocardio se deforma en tres dimensiones) la imposibilidad de medición de movimientos de torsión o rotación, la alta variabilidad según el ángulo de medición y de los movimientos de traslación cardíaca, la dificultad para alinear el ventrículo derecho, entre otras¹¹.

DEFORMACIÓN DERIVADA DEL *SPECKLE TRACKING*

Recientemente se ha posicionado la técnica de *speckle tracking* como un método superior ya que carece de las desventajas del TDI. ¿Cuál es el fundamento de dicha técnica? Se basa en la visualización de pequeños gránulos miocárdicos superpuestos (*speckles*) producidos por la interacción entre el ultrasonido y el tejido miocárdico, que al unirlos y seguir su movimiento da lugar a la medición de la deformación reflejada en un gráfico de curvas. Permite evaluar los movimientos miocárdicos en relación al miocardio adyacente, en contraste con el TDI, que evalúa el movimiento del miocardio en relación al transductor. Como se ha mencionado, no presenta las desventajas del TDI, considera además a la región apical, y es capaz de estimar la deformación longitudinal, radial y circunferencial a la vez, posicionándose como una técnica más precisa y práctica que el TDI. La deformación también se analiza en el gráfico de curvas, con una curva que es negativa en la deformación longitudinal y presenta un pico cercano al cierre aórtico (curva pico sistólico con valores normales de -17 y -21%). Las curvas de deformación circunferencial también son negativas y alcanzan su pico cerca del cierre aórtico, cuyo valor normal oscila entre -16 y -23% . Las curvas de deformación radial y transversal son en cambio positivas y también alcanzan su pico cerca del cierre aórtico. Su valor normal varía entre el 40 y el 60%¹¹.

Se han publicado numerosos estudios de investigación que comparan la BEM y los índices de deformación con la utilización de la técnica *speckle tracking*. Treinta y cuatro pacientes adultos participaron de un estudio prospectivo entre enero 2010 y diciembre de 2012, realizado por Mingo-Santos et al., en donde se obtuvieron 235 biopsias y se determinaron los índices de deformación longitudinal, radial, circunferencial, función ventricular global y la deformación longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho. Los resultados evidenciaron que los pacientes con rechazo constatado por BEM que requerían tratamiento (grados 2R o mayores) se acompañaron de valores menores en los índices de deformación longitudinal y de la pared libre del ventrículo derecho. Un promedio de deformación menor a 15,5% tuvo un 85,7% de sensibilidad, 81% de especificidad, con un valor predictivo negativo de 98,8%, valor predictivo positivo de 25,0% y 81,7% de certeza para la presencia de grados de rechazo mayor o igual a 2R. Índices de deformación longitudinal menores al 17% tuvieron 85,7% de sensibilidad, 91,1% de especificidad, 98,8% de valor predictivo negativo, 42,9% valor predictivo positivo, y 90,7% certeza para rechazo agudo $\geq 2R$.

En base a estos resultados podríamos concluir que los parámetros conservados de deformación longitudinal global (DLG) y de la pared libre del ventrículo derecho permiten identificar grupos de receptores con pocas probabilidades de sufrir rechazo agudo de trasplante. La combinación de parámetros normales podría ayudar a descartar el rechazo agudo, y reducir así el número de BEM. El seguimiento a largo plazo logró estimar una normalización de estos valores alcanzada a los dos años del trasplante.

Lo mismo ocurrió con la DLG del ventrículo izquierdo ($-17,4 \pm 3,5$ en el basal vs. $-22,6 \pm 3,3$ a los dos años; $p=0,001$). Por lo tanto, el estudio concluye que, en los pacientes con rechazo, no solo la DLG del ventrículo izquierdo se ve comprometida sino que la del

ventrículo derecho también, y es el primer estudio que demuestra la normalización posterior de estos parámetros¹⁵.

En el año 2013, Sera et al. también lograron demostrar la asociación entre la deformación longitudinal por *speckle tracking* y rechazo de aloinjerto. Evaluaron la utilidad de dicho método considerando la necesidad de tratamiento, en un trabajo retrospectivo con 160 BEM en donde 25 pacientes presentaron grados de rechazo 1B o mayor, con indicación de iniciar tratamiento de rechazo (grupo R), quienes, a su vez, presentaron deterioro de la deformación sistólica longitudinal, pero no así la deformación radial o circunferencial (*odds ratio* [OR]=1,15; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,01-1,30; $p=0,03$). Valores de deformación longitudinal menores a 14,8% mostraron reflejar una sensibilidad del 64% y especificidad de 63% para la detección de grados de rechazo con indicación de tratamiento¹⁶.

Dos años más tarde, fue llevado a cabo un estudio prospectivo de un solo centro por Podrouzkova et al., en donde se evaluó la deformación longitudinal pico sistólico y la velocidad de deformación en la vista apical. Los casos se agruparon en dos grupos: el grupo de rechazo consistió en pacientes que tenían al menos una BEM con rechazo (grado 1B y peor) y al menos otra BEM sin rechazo para comparar (grado 0 o 1A), temporalmente separadas por 1 semana o más. El grupo control incluyó aquellos pacientes que no tuvieron rechazo en ninguna de sus BEM (pacientes con resultados EMB de grado 0 o 1A). Los resultados mostraron que los pacientes con diagnóstico de rechazo sufrieron afección en los índices de deformación longitudinal en la vista apical de 2 y 4 cámaras, pero no así en los pacientes sin rechazo. En los pacientes sin rechazo no se identificaron cambios significativos en los índices de deformación longitudinal. Debido al pequeño número de grados de rechazo 2, 3A y 3B, no fue posible encontrar una correlación significativa entre la magnitud del deterioro de la tensión y severidad del rechazo. Por otra parte, la deformación circunferencial en este estudio tampoco mostró asociación con los episodios de rechazo, aunque sí evidenció un deterioro con el tiempo posterior al trasplante. Podemos concluir que este estudio también reveló una asociación entre grados leves de rechazo y la deformación sistólica longitudinal¹⁷.

La correlación entre formas graves de rechazo severo en biopsia y el deterioro de la deformación longitudinal fueron también expuestas por Tseng et al.; en el año 2013 se llevó a cabo un estudio caso control conformado por 26 pacientes con fracción de eyección normal y rechazo severo mediante biopsia (ISHLT $\geq 2R$) y 40 controles normales. Las variables de ecocardiografía convencional y datos demográficos fueron similares en los casos frente a los controles, y únicamente la deformación longitudinal y la velocidad de deformación longitudinal mostraron diferencias significativas entre los controles y los pacientes con rechazo severo ($-13,63 \pm 0,37$ frente a $-16,75 \pm 0,75$ con $p=0,0004$ y $-0,82 \pm 0,03$ vs. $-1,12 \pm 0,08$ con $p<0,0001$, respectivamente). Para la DLG, un valor de corte de $-8,11\%$ tenía una sensibilidad del 76% y una especificidad del 88%, y para la velocidad de deformación, un punto de corte de $-1,03$ segundos tuvo una sensibilidad del 67% y una especificidad del 93% para distinguir el rechazo. Como conclusión, en pacientes con fracción de eyección normal, los índices de deformación longitudinal también sirven para detectar formas severas de rechazo¹⁸.

De la misma manera, Cleammensen et al. lograron demostrar correlación entre el rechazo y la DLG, pero esta vez en formas de rechazo moderado, analizando 268 biopsias en 64 pacientes sometidos a BEM y ecocardiograma desde el 2011 al 2013. En este estudio, no se observaron signos de rechazo en 268 biopsias (52,7%), hubo rechazo mínimo (1R) en 202 biopsias (39,7%) y rechazo moderado (2R) en 39 biopsias (7,7%); ningún paciente tuvo rechazo severo (3R). Se observó una diferencia significativa en DLG al comparar los grupos con 0R (-15,5%; IC95%: -16,2 a -14,2%), 1R (-15,3%; IC95%: -16,0 a -14,6%) y 2R (-13,8%; IC95%: -14,6 a -12,9%) rechazo ($p < 0,0001$). La DLG permaneció significativamente reducida en el grupo 2R a pesar de la exclusión de pacientes con función sistólica deteriorada (fracción de eyección $< 50\%$), vasculopatía con aoinjerto y rechazo tardío (> 2 años) después del trasplante. Como conclusión, la DLG disminuyó significativamente en el momento del rechazo moderado de 2R e incluso mejoró significativamente en el período de resolución¹⁹.

En contraste con lo expuesto al momento, hallazgos no tan prometedores fueron publicados por Ambardekar et al. Se llevó a cabo un estudio en forma retrospectiva de las biopsias y ecocardiogramas obtenidos durante el primer año posterior al trasplante, identificando pacientes con rechazo celular por BEM con curso asintomático, así como a pacientes sin rechazo. La deformación circunferencial, longitudinal y la velocidad de deformación se midieron en tres puntos temporales para pacientes con rechazo: basal (sin rechazo), rechazo y resolución de rechazo; y en tres puntos temporales también para los pacientes control: basal (dentro del primer mes después del trasplante), 6 meses y 12 meses después del trasplante. En discordancia con los estudios anteriores, no hubo diferencias significativas en la deformación circunferencial y longitudinal o la tasa de deformación entre las determinaciones basales, de rechazo y los estudios de resolución. Además, tampoco hubo diferencias significativas en el grupo control durante el primer año después del trasplante en comparación con los pacientes con rechazo²⁰.

Schulze et al. buscaron evaluar distintos parámetros ecocardiográficos de ambos ventrículos en 204 pacientes con rechazo por BEM. Ciento treinta y cinco pacientes presentaron rechazo 0, 52 pacientes grado 1R, y 15 pacientes, grado 2R. El uso combinado del análisis de la deformación longitudinal de los ventrículos, la rotación apical, la torsión sistólica y detorsión diastólica combinados resultaron en un valor predictivo negativo de 83,3% y valor predictivo positivo de 79,3%. La combinación de la DLG del ventrículo izquierdo y la deformación longitudinal del ventrículo derecho resultaron en alto valor predictivo negativo (97%) pero pobre valor predictivo positivo (11,7%), por lo que podrían tener valor en la elección de pacientes con bajas probabilidades de mostrar rechazo en la BEM²¹.

Recién en una publicación de este año se logró hallar un marcador en un estudio prospectivo de un solo centro que involucró a 45 pacientes trasplantados que se sometieron a un total de 220 BEM con examen ecocardiográfico correlativo. Se evidenciaron formas leves de rechazo en 190 biopsias (81,2% del grupo rechazo) y moderado con necesidad de tratamiento (grado 2R) en 30 biopsias (13,6% del grupo rechazo). No se observó grado 3R. La deformación longitudinal global y la deformación del ventrículo derecho (VD) se mantuvieron conservadas en los pacientes sin rechazo a diferencia de los pacientes con

rechazo, en quienes se deterioraron. El principal aporte de esta publicación fue que seleccionaron los valores de deformación de la pared libre VD (16,8%) y del ventrículo izquierdo (13,8%) en la vista de cuatro cámaras, le asignaron un punto a cada uno, y los unieron en un nuevo índice al que el autor denomina *Score* de Deformación en Rechazo. Este *score*, cuando tuvo un valor igual a 2, mostró alta especificidad, alto valor predictivo negativo y la mayor área bajo la curva para el diagnóstico de rechazo agudo²².

Stavenchuk et al. también remarcan el deterioro de la DLG en los pacientes con rechazo evaluando el rol del *speckle tracking* en los pacientes con rechazo agudo. Fue un estudio de un solo centro en un seguimiento de tres años con 117 receptores divididos en cuatro grupos: el grupo número 1 (N1) conformado por 52 pacientes sin rechazo, grupo número 2 (N2) con 30 pacientes y rechazo celular agudo de la primera etapa, grupo número 3 (N3) con 25 receptores y rechazo celular agudo de la segunda etapa y por último el grupo número 4 (N4) con 10 pacientes y rechazo mediado por anticuerpos de la primera o segunda etapa. Como resultado, en el grupo N1 los hallazgos fueron los siguientes: DLG del ventrículo izquierdo de $-17,45 \pm 0,24\%$, deformación radial pico sistólico del ventrículo izquierdo de $-19,68 \pm 0,29\%$, deformación sistólica pico circunferencial del ventrículo izquierdo de $-21,01 \pm 0,27\%$, torsión de $-13,34 \pm 0,16\%$. En el grupo N2 hubo una disminución de la DLG del ventrículo izquierdo ($-10,52 \pm 1,8\%$); pero no hubo cambios significativos en la deformación radial pico sistólica ($-22,27 \pm 0,30\%$), ni en la deformación sistólica pico circunferencial ($-20,89 \pm 0,23\%$) o en la torsión ventricular ($11,26 \pm 0,13$). En el grupo N3 también hubo disminución de DLG del ventrículo izquierdo ($-7,44 \pm 0,39\%$) y de torsión ($7,4 \pm 0,25\%$). No se modificaron la deformación sistólica pico circunferencial ($-17,11 \pm 0,26\%$) ni la deformación radial pico sistólica ($-20,68 \pm 0,40\%$). Por último, en el grupo N4 hubo disminución en la DLG ($-10,37 \pm 0,32\%$), la deformación radial pico sistólica ($13,00 \pm 0,64\%$), la deformación sistólica pico circunferencial ($-16,99 \pm 0,31\%$) y la torsión ($7,58 \pm 0,28\%$). El análisis de área bajo la curva ROC de la DLG en la etapa temprana del rechazo agudo de trasplante cardíaco tuvo una sensibilidad de 62,3%, especificidad de 90,5%, valor predictivo positivo de 86%, valor predictivo negativo de 28%, área bajo la curva de 0,76. El análisis del área de curva ROC de la torsión en la etapa temprana del rechazo agudo de trasplante cardíaco tuvo una sensibilidad de 34,7%, especificidad de 95,9%, valor predictivo positivo de 88,8%, valor predictivo negativo de 38,6%, con área bajo la curva de 0,68. Por tanto, el valor promedio de DLG de $-11,05 \pm 0,15\%$ es un predictor de rechazo de trasplante cardíaco en etapas tempranas²³.

DISCUSIÓN

El rechazo agudo de trasplante se caracteriza por infiltración de células inflamatorias y edema intersticial que conlleva a un compromiso estructural y funcional del miocardio, produciendo disfunción diastólica por aumento de la rigidez miocárdica y luego disfunción sistólica.

La detección temprana de los fenómenos de rechazo se considera un pilar fundamental en el manejo de pacientes trasplantados ya que el rechazo agudo es la mayor causa de morbilidad en los primeros meses después de la realización del trasplante. Teniendo en cuenta

ta las mencionadas desventajas y limitaciones de la BEM, surge la necesidad de encontrar métodos simples para mejorar la calidad de vida y disminuir la morbimortalidad de los pacientes trasplantados³. Afortunadamente, el análisis de la deformación miocárdica es un método relativamente sencillo de llevar a cabo, demanda poco tiempo y conlleva un costo bajo. Ha demostrado ser más sensible y mejor marcador pronóstico que la fracción de eyección en diferentes patologías cardiovasculares. Recientemente ha sido establecida, para los pacientes sometidos a trasplante, la aplicación de valores normales de deformación miocárdica en los receptores que clínicamente se encuentran estables. A lo largo de los últimos años se han llevado a cabo distintos trabajos en diferentes poblaciones de todas partes del mundo que estudian su aplicación en los pacientes trasplantados y comparan a dicho método con la BEM como método inicial en el diagnóstico precoz de rechazo agudo de aloinjerto. Estos estudios de investigación han logrado demostrar tanto en animales como en seres humanos que existiría asociación entre el rechazo y el deterioro de los índices de deformación^{12,24-30}.

Kato et al. lograron demostrar la asociación entre la deformación a través del TDI y formas de rechazo mayores a grados 1B. Sin embargo, Gorsu et al. no conciden en sus resultados de asociación para la pared libre del ventrículo izquierdo en las formas leves de rechazo, siendo únicamente sensible para el segmento medio del *septum* interventricular^{12,13}.

Por otra parte, Naghashzadeh et al. no obtuvieron los mismos resultados para las formas de rechazo 2R o menores, en donde no existiría asociación. La discordancia entre los resultados publicados conduce a descartar al TDI y a considerarlo como una metodología carente de sensibilidad suficiente para detectar rechazo en los pacientes asintomáticos¹⁴.

En el caso de la utilización de *speckle tracking*, Ambardekar et al. llevaron a cabo una de las pocas investigaciones cuyos resultados no posicionan a la técnica de *speckle* como método eficaz y capaz de detectar rechazo. En su trabajo, la BEM no podría ser sustituida o complementaria por el análisis de deformación miocárdica. Sin embargo, fue un estudio de pocos pacientes (30 en total) y la mayoría de los estudios posteriores muestran resultados diferentes.

En cuanto a los índices de deformación circunferencial y radial, la mayoría de las investigaciones tampoco mostraron asociación significativa en los pacientes con rechazo, tal como lo exponen Sera et al., Podrouzkova et al., Tseng et al., entre otros¹⁶⁻¹⁸.

No obstante, los hallazgos no son todos desalentadores. La mayoría de los estudios sí demuestran la asociación significativa entre la DLG y las formas de rechazo que merecen tratamiento. Esto indicaría que los cambios anatomopatológicos ocurridos en los pacientes que sufren rechazo producen alteración detectable a nivel de la deformación longitudinal del injerto. Esta esperanzadora premisa posicionaría a la deformación basada en *speckle tracking* como una técnica con adecuada sensibilidad y especificidad para el monitoreo de trasplante.

Sin embargo, no hay que dejar a un lado que el objetivo del monitoreo en estos pacientes fue, es y seguirá siendo posicionarse un paso delante de los cuadros sintomáticos con el fin de lograr una intervención terapéutica efectiva y precoz.

Teniendo esto cuenta, ¿en qué tipo de rechazos demostrarían utilidad estos índices? Andrew Tseng et al. lo demostraron en pacientes con función ventricular conservada¹⁸. Sera et al. y Podrouzkova et al. evidenciaron la utilidad de dicho parámetro para las formas leves de rechazo. Podrouzkova et al. remarcan además la elevada sensibilidad que el método posee^{16,17}.

La utilidad de la deformación por *speckle tracking* para las formas moderadas y graves también se ve reflejada en los estudios prospectivos, tal como lo mencionan Clemmensen, Mingos y Tseng et al.^{15,18,19}. Stavenchuk et al. también remarcan que la DLG puede aplicarse como un predictor de rechazo, y que el deterioro de la DLG se manifiesta en etapas tempranas y tardías del rechazo.

En este mismo sentido, Antonczyk K. formuló el *Score* de Deformación de Rechazo, remarcando el alto valor predictivo negativo de la deformación longitudinal y la deformación del ventrículo derecho asociados. Este marcador sería de gran utilidad a la hora de seleccionar pacientes con bajas probabilidades de padecer rechazo en casos en donde el *score* sea =0. Schulze et al. también logran establecer el alto valor predictivo negativo de la DLG asociada o no a los índices de deformación del VD^{21,22}.

CONCLUSIONES

Numerosos estudios de investigación se han llevado a cabo con el fin de comparar a la BEM con métodos no invasivos de monitoreo de trasplante. Según lo expuesto al momento, la BEM continúa siendo superior a la deformación miocárdica basada en TDI, ya que no existe asociación significativa entre el rechazo agudo y el deterioro de los índices de deformación basados en TDI. Del mismo modo, en el ámbito de la deformación miocárdica basada en *speckle tracking* tanto la deformación radial como la deformación circunferencial carecen de sensibilidad suficiente para detectar rechazo agudo celular. La DLG ha demostrado resultados esperanzadores. En los trabajos publicados al momento, se ha evidenciado que existe asociación significativa entre la DLG y los casos de rechazo agudo celular, tanto para las formas leves, como moderadas y severas. Esto permite considerar a la DLG como un parámetro altamente sensible y específico para el monitoreo en estos pacientes.

Los estudios también evidencian que la DLG del ventrículo izquierdo asociada a la DLG del ventrículo derecho aumentaría aún más la especificidad del método, con un alto valor predictivo negativo.

En este sentido, podría plantearse en un futuro para el seguimiento clínico de esta población de pacientes la posibilidad de utilizar un nuevo algoritmo diagnóstico de rechazo agudo celular, en donde las biopsias estén precedidas de la realización de un ecocardiograma que incluya mediciones de DLG miocárdica, y, en segunda instancia, proseguir a la biopsia en casos dudosos o cuando exista evidencia de un deterioro en los índices de DLG (y más aún cuando el deterioro sea biventricular). Y, en el caso contrario, por presentar alto valor predictivo negativo, considerar esperar la biopsia hasta nuevos hallazgos sugestivos de rechazo. De poder llevar a cabo esta propuesta, mejoraría la calidad de vida de los pacientes trasplantados, con disminución de los costos y las probabilidades de sufrir los eventos adversos de la técnica.

Finalmente, de poder evaluar lo mencionado en poblaciones de mayor cantidad de pacientes en un seguimiento prolonga-

do, con resultados que no aumenten la morbimortalidad, la DLG podría ser considerada como un marcador capaz de reemplazar a la BEM como método inicial de monitoreo ya que ha demos-

trado ser capaz de seleccionar pacientes tanto con altas probabilidades como con bajas probabilidades de sufrir rechazo agudo de aloinjerto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth adult Heart Transplant Report 2011. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(10):1078-94.
2. Kim IC, Youn JC, Jong-Chan, Kobashigawa J. The Past, Present and Future of Heart Transplantation. *Korean Circ J*. 2018;48(7):565-59.
3. Rodríguez Entem F. Seguimiento del Trasplante Cardíaco con una Estrategia de Monitorización del Rechazo Basada en Ecocardiografía. Universidad de Cantabria. 2015.
4. Barisani JL, Fernández A, Fairman, Diez M, Thierer J, Nul D, et al. Consenso de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica. *Rev Argent Cardiol*. 2010; 78 (2).
5. Sistema nacional de información de procuración y trasplante de la República Argentina. Central de Reportes y Estadísticas. Recuperado de: https://cresi.inccucai.gov.ar/cresi/OpenDocument.do?accion=/cresi_consultas.do.
6. Birati EY, Rame JE. Post-heart transplant complications. *Crit Care Clin*. 2014;30(3):629-37.
7. San Luis-Miranda R, Lázaro-Castillo JL, Munayer-Calderón J, Ramírez-Reyes H, Arias-Monroy L, Aldana-Pérez T, et al. Biopsia endomiocárdica. Revisión y experiencia de 176 procedimientos. *Arch. Cardiol. Méx*. 2007;77 (3): 200-208.
8. SCVP & AECVP. Cardiac transplant endomyocardial biopsy. Acute cellular rejection tutorial. Society for Cardiovascular Pathology. 2003; http://scvp.net/acr/grading_spanish.html
9. Ubilla M, Mastrobuoni S, Arnau AM, Cordero A, Alegría E, Gavira J, et al. Trasplante cardíaco. *Anales Sis San Navarra*. 2006; 29(2): 63-78.
10. Cooper DK, Fraser RC, Rose AG, Ayzenberg O, Oldfield GS, Hassoulas J et al. Technique, complications, and clinical value of endomyocardial biopsy in patients with heterotopic heart transplants *Thorax*. 1982;37(10):727-31.
11. Cianciulli T, Prezioso H, Lax J. Nuevas técnicas en ecocardiografía. 1 ed. Buenos Aires: Ediciones Journal SA, 2012.
12. Kato TS, Oda N, Hashimura K, Hashimoto S, Nakatani T, Ueda HT et al. Strain rate imaging would predict sub-clinical acute rejection in heart transplant recipients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2010; (37): 1104-1110.
13. Gursu HA, Varan B, Sade E, Erdogan I, Sezgin A, Aslamaci S. Evaluation of Acute Rejection by Measuring Strain and Strain Rate in Children With Heart Transplant: A Preliminary Report. *Experimental and Clinical Transplantation: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation* 2016; 15(5):561-566.
14. Naghashzadeh F, Behzadnia N, Sharif-Kashani B, Hossein Ahmadi Z, Jahangirifard A, Chaibakhsh S. Role of Echocardiographic Deformation Indices in Predicting Mild Forms of Rejection in Heart Transplantation Recipient. *Arch Cardiovasc Imaging*. 2016; In Press(In Press):e43275.
15. Mingo-Santos S, Moñivas-Palmero V, Garcia-Lunar I, D.Mitro C, Goirigolzarri-Artaza J, Rivero B. Usefulness of Two-Dimensional Strain Parameters to Diagnose Acute Rejection after Heart Transplantation. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015; 28(10): 1149-1156.
16. Sera F, Kato T, Farr M, Russo C, Jin Z, Marboe C, et al. Left ventricular longitudinal strain by speckle ecography. *Journal of Cardiac Failure*. 2014; 20(5): 359- 364.
17. Podrouzkova H, Bedanova H, Tretina M, Korinek J, Stepanova R, Hruskova J, et al. Decrease in longitudinal strain in heart transplant recipients is associated with rejection. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015; 159(4):601-606
18. Tseng A, Clavell A, Pellikka P, Miller F, Villarraga H. Can Strain Echocardiography Predict Rejection in Heart Transplant Recipients with Normal Ejection Fraction? *JACC*. 2013; 61(10): e1124.
19. Clemmensen TS, Lægstrup BB, Eiskjær, Poulsen SH. Changes in longitudinal myocardial deformation during acute cardiac rejection: the clinical role of two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(3):330-9.
20. Ambardekar A, Alluri N, Patel A, Lindenfeld J, Dorosz J. Myocardial strain and strain rate from speckle-tracking echocardiography are unable to differentiate asymptomatic biopsy-proven cellular rejection in the first year after cardiac transplantation. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(4): 478-485.
21. Schulze B, Fujita B, Schulz U, KT Puhlmann KT, Gummert J, Paluszkiwicz L. 2D Speckle Tracking Echocardiography in Patients with acute cellular Rejection after orthotopic heart transplantation. *European Heart Journal Supplements*. 2017; 18 (3): 235.
22. Antonczyk K, Niklewskia T, Antonczyk R, Zakliczynski M, Zembalaa M, Kukulskib T. Speckle-Tracking Echocardiography for Monitoring Acute Rejection in Transplanted Heart. *Transplantation Proceedings*. 2018; 50(7): 2090-2094.
23. Stavenchuk TV, Kosmachova ED, Shelestova IA, Barbuhaty KO, Porhanov VA. Diagnostic of Acute Heart Transplant Rejection by Means of Speckle-Tracking Echocardiography. 2017; 36 (4): 230-231.
24. Gorcsan J, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am CollCardiol*. 2011; 58(14):1401-13.
25. Antoni ML, Mollema S, Delgado V, Atary JZ, Borleffs CJW, Boersma E, et al. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2010; 31(13):1640-7.
26. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc imaging*. 2009; 2(5):356-64.
27. Pieper GM, Shah A, Harmann L, Cooley BC, Ionova IA, Migrino RQ. Speckle-tracking 2-dimensional strain echocardiography: a new noninvasive imaging tool to evaluate acute rejection in cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29(9):1039-46.
28. Wu YL, Ye Q, Ho C. Cellular and Functional Imaging of Cardiac Transplant Rejection. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2011;4 (1):50-62.
29. Lisi M, Cameli M, Tacchini D, Ballo P, Maccherini M, Mondillo S. Two-dimensional speckle tracking echocardiography of acute cardiac transplant rejection following pregnancy. *J Clin Ultrasound*. 2012; 40(7):451-4.
30. Syeda B, Höfer P, Pichler P, Vertesich M, Bergler-Klein J, Roedler S, et al. Two-dimensional speckle-tracking strain echocardiography in long-term heart transplant patients: a study comparing deformation parameters and ejection fraction derived from echocardiography and multislice computed tomography. *Eur J Echocardiogr*. 2011; 12(7):490-6.