



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA
Programa de doctorado en Biomedicina

TESIS DOCTORAL

EL PAPEL DE LA ECOCARDIOGRAFÍA SPECKLE TRACKING
BIDIMENSIONAL EN EL DIAGNÓSTICO NO INVASIVO DEL RECHAZO
AGUDO ASINTOMÁTICO EN RECEPTORES DE TRASPLANTE CARDIACO

THE ROLE OF TWO-DIMENSIONAL SPECKLE-TRACKING
ECHOCARDIOGRAPHY IN NON-INVASIVE DIAGNOSIS OF
ASYMPTOMATIC ACUTE CELLULAR REJECTION IN HEART
TRANSPLANT RECIPIENTS

Tesis doctoral presentada por Sara Rodríguez Diego,
Licenciada en Medicina, por la que opta al título de Doctora.

Directores:

Dr. Manuel Pan Álvarez-Ossorio

Dr. Martín Ruiz Ortiz

Córdoba, a 31 de marzo de 2023

TITULO: *El papel de la ecocardiografía speckle tracking bidimensional en el diagnóstico no invasivo del rechazo agudo asintomático en receptores de trasplante cardiaco*

AUTOR: *Sara Rodriguez Diego*

© Edita: UCOPress. 2023
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

<https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/ucopress@uco.es>



TÍTULO DE LA TESIS: El papel de la ecocardiografía speckle tracking bidimensional en el diagnóstico no invasivo del rechazo agudo asintomático en receptores de trasplante cardiaco.

DOCTORANDO/A: Sara Rodríguez Diego

INFORME RAZONADO DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

Desde el inicio de los estudios de doctorado, aparte de la formación específica del programa de doctorado, la doctoranda ha realizado las siguientes actividades formativas e investigadoras:

Una estancia en la unidad de imagen del Weill Cornell New York Presbyterian Hospital de tres meses de duración (de enero a marzo de 2017) bajo la supervisión de Jonathan Weinsaft y Jiwon Kim, ambos expertos en imagen cardiaca con múltiples publicaciones internacionales, que ha sido reconocida por la Comisión de Doctorado con vistas a la obtención de tesis con mención internacional. Durante la estancia, la doctoranda profundizó en el estudio y manejo de las técnicas de análisis de deformación miocárdica que se desarrollan en la tesis. De dicha estancia se ha derivado la coautoría de múltiples comunicaciones a congresos nacionales e internacionales, un artículo de revisión y tres artículos científicos originales, uno en revista Q1-Medicine (miscellaneous)- como tercera autora(1), uno en Q2-Cardiology and Cardiovascular Medicine- como segunda autora (2), uno en revista de Q1-Cardiology and Cardiovascular Medicine- como quinta autora (3). La contribución de la doctoranda a los artículos originales consistió en la recogida y análisis de variables ecocardiográficas de la muestra de estudio y la participación activa en el análisis por técnicas de deformación miocárdica de la muestra. Durante dicha estancia, se realizó el análisis con el software TomTec de 147 estudios ecocardiográficos de pacientes trasplantados, lo que permitió realizar el análisis de la variabilidad interventor en la detección del rechazo agudo celular. Los resultados de dicha investigación fueron comunicados en Congresos internacionales de la especialidad (4-8), así como en congresos nacionales y regionales, y publicados en una revista internacional –Q3-Cardiology and Cardiovascular Medicine, siendo la doctoranda segunda coautora con calificación “equal contributor” (9). Este artículo recibió el Premio al Mejor Artículo Científico en el Congreso de la Sociedad Andaluza de Cardiología de 2020.

Por otro lado, la doctoranda ha participado activamente en otro artículo –Q1-Cardiology and Cardiovascular Medicine- en el que se describen los hallazgos de un estudio multicéntrico español sobre la utilidad de la ecocardiografía speckle tracking en el diagnóstico no invasivo del rechazo en trasplantados cardiacos, y del que es coautora (10)

- Un segundo artículo, titulado: “Tissue Doppler velocities for ruling out rejection in heart transplant recipients in the context of myocardial strain imaging: a multivariate, prospective, single-center study” fue publicado en otra revista internacional –Q2- Cardiology and Cardiovascular Medicine, siendo la doctoranda segunda coautora con calificación “equal contributor” (11). Este artículo recibió el Segundo Premio de la XIX edición de los Premios Nacionales de Investigación del Ilustre Colegio de Médicos de Córdoba – Fundación CaixaBank.

- Y un tercer artículo sobre el valor de la deformación auricular izquierda en la detección del rechazo fue recientemente publicado en otra revista internacional –Q2, Cardiology and Cardiovascular Medicine, siendo la doctoranda primera autora del mismo (12).

Por tanto, en mi opinión, la doctoranda ha realizado una labor excelente en cuanto a su actividad investigadora, y más meritoria si cabe teniendo en cuenta que ha sido capaz de conciliar su actividad laboral (ha trabajado en Vitoria, Puertollano y Salamanca en estos años), familiar (ha sido madre en dos ocasiones) e investigadora de una forma admirable.

(1) Di Franco A, Kim J, Rodríguez-Diego S, et al. Multiplanar strain quantification for assesment of right ventricular dysfunction and non-ischemic fibrosis among patients with ischemic mitral regurgitation. PLoSOne. 2017 Sep 29; 12(9); e0185657

(2) Kim J, Rodríguez-Diego S, Srinivasan A, et al. Echocardiography-quantified myocardial strain—a marker of global and regional infarct size that stratifies likelihood of left ventricular thrombus. Echocardiography. 2017 Nov; 34(11):1623-1632.

(3) Kim J, Krichevsky S, Xie L, Palumbo MC, Rodríguez-Diego S, et al. Incremental Utility of Right Ventricular Dysfunction in Patients With Myeloproliferative Neoplasm-Associated Pulmonary Hypertension. J Am Soc Echocardiography. 2019 Oct 3. pii: S0894-7317(19)30841-7.

(4) M. Ruiz Ortiz, S. Rodriguez Diego, D. Mesa Rubio et al. Internal validation of tricuspid annulus plane systolic excursion as a mean of acute rejection diagnosis in heart transplant recipients. Oral Abstract. European Society of Cardiology Congress 2017. Barcelona.

(5) S. Rodriguez Diego, M. Ruiz Ortiz, M. Delgado Ortega et al. Acute cellular rejection in heart transplant recipients: impact in left ventricle myocardial strain assessed by means of velocity vector imaging echocardiography. EUROECHO 2017. Lisboa.

(6) S. Rodriguez Diego, M. Ruiz Ortiz, M. Delgado Ortega. Ruling out acute cellular rejection in heart transplant recipients by classic and emergent echocardiographic factors: a multivariate, prospective, monocentric study. European Society of Cardiology Congress. 2018. Munich.

(7) S. Rodriguez Diego, M. Ruiz Ortiz, M. Delgado Ortega. Myocardial deformation and acute cellular rejection after heart transplantation: intervendor variability using two different softwares and its impact in diagnostic effectiveness. EUROECHO 2018. Milán.

(8) S. Rodriguez Diego, M. Ruiz Ortiz, M. Delgado Ortega. Left atrial strain analysis by means of speckle tracking echocardiography: a new sensitive tool in the diagnosis of acute cellular rejection in heart transplat recipients. EUROECHO 2018. Milán.

(9) Ruiz-Ortiz M, Rodríguez-Diego S, Delgado M, et al. Myocardial deformation and acute cellular rejection after heart transplantation: Impact of inter-vendor variability in diagnostic effectiveness. Echocardiography. 2019 Dec;36(12):2185-2194.

(10). Goirigolzarri Artaza J, Mingo Santos S, Larrañaga JM, Osa A, Sutil-Vega M, Ruiz Ortiz M, Corros C, Vidal B, Moñivas Palomero V, Maneiro N, Barbeito CM, López-Vilella R, Li CH, Rodríguez Diego S, Lambert JL, Velásquez F, Crespo-Leiro MG, Almenar L, Mirabet S, Martínez Mingo A, Segovia Cubero J. Validation of the usefulness of 2-dimensional strain parameters to exclude acute rejection after heart

transplantation: a multicenter study. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2021 Apr;74(4):337-344.

(11). Ruiz Ortiz M, Rodríguez Diego S, Delgado Ortega M et al. Tissue Doppler velocities for ruling out rejection in heart transplant recipients in the context of myocardial strain imaging: a multivariate, prospective, single-center study. Int J Cardiovasc Imaging. 2020 Ago;36(8):1455-1464.

(12). Rodríguez-Diego S, Ruiz-Ortiz M, Delgado-Ortega M et al. The Role of Left Atrial Longitudinal Strain in the Diagnosis of Acute Cellular Rejection in Heart Transplant Recipients. J Clin Med. 2022 Aug 25;11(17):4987.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, a 13 de marzo de 2023

Firma de los directores

PAN
ALVAREZ
OSSORIO
MANUEL -
31594361C
Fdo.: _____

Firmado digitalmente por
PAN ALVAREZ
OSSORIO MANUEL
- 31594361C
Fecha: 2023.03.13
18:18:49 +01'00'

RUIZ ORTIZ
MARTIN -
34022739N
Fdo.: _____

Firmado digitalmente
por RUIZ ORTIZ
MARTIN - 34022739N
Fecha: 2023.03.13
18:01:36 +01'00'

Agradecimientos

Tras muchos años de periplo por distintas ciudades y servicios de salud, por fin llega el momento que tantas veces vi desdibujarse en el horizonte.

Quiero agradecer en primer lugar a la persona que confió en mi para compartir este proyecto de investigación, el **Dr. Martín Ruiz Ortiz**, quien a lo largo de estos años me ha transmitido no sólo la pasión por la investigación, el trabajo bien hecho, sino también la tranquilidad y la perspectiva en cada momento para aceptar lo que en cada momento es prioritario, aliviando siempre la carga de la culpa y transformándola en ilusión. Estoy segura de que competirás con el santo Job por el premio a la paciencia.

No me entiendo como cardióloga sin referenciarme en el que ha sido mi hogar de nacimiento a esta vida: el **servicio de Cardiología del Hospital Universitario Reina Sofía**. Gracias a todo el personal que forma parte de éste: médicos adjuntos, enfermería, auxiliares y celadores. Gracias al **Dr. José Suárez de Lezo**, el jefe de servicio que me acogió como residente y al **Dr. Manuel Pan** por aceptar dirigir este trabajo y ayudarme a desarrollarlo. Quiero reconocer el trabajo de todo el equipo involucrado en el programa de trasplante cardiaco, especialmente al **Dr. José María Arizón** y al **Dr. Amador López Granados**, por tantos años de dedicación a los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada. Agradezco a la vida haber coincidido con mi familia de hermanos en la cardiología. Gracias a mis *co-Rs* (**Lauri** y **Fran**), porque demostramos lo bien que trabajamos en equipo con un video de despedida que dejó el listón muy alto. Gracias a los *Rs grandes* y a los *Rs chicos*, gracias a las patas del banco, a los compañeros de lágrimas y de viajes. Gracias especiales a **José Javier** y **Lucía** que me ayudasteis en este trabajo. Gracias a **Pepe**, a **Marta** y a **sus familias** por no dejarme pasar sola las navidades.

Estoy enormemente agradecida al **Dr. Jonathan Weinsaft** y a la **Dra. Jiwon Kim** que tutorizaron mi estancia en la unidad de imagen del **Hospital**

Weill Cornell, me han enseñado tanto y han prestado su ayuda con inmensa generosidad siempre. *Amazing things are going on there!*

Tras abandonar el nido, he tenido la suerte de trabajar en diferentes servicios de cardiología: gracias a los **servicios de Cardiología del Hospital Universitario de Txagorritxu**, del **Hospital de Puertollano** (sois grandes, os admiro), y del **Hospital Universitario de Salamanca** que me ha acogido de vuelta. Quiero agradecer a todo el personal de la unidad de imagen avanzada con el que día a día crezco. Gracias a **Ana Martín** por despertar mi curiosidad como estudiante de medicina, y a **Rocío Eiros** por devolverme la confianza y facilitarme el final del camino.

Por supuesto, gracias a mi extensa familia biológica y a “la comprada”. **Ana y Raquel**, siempre me ayudasteis a enfrentarme a los miedos desde bien pequeña, ahora enfrentamos juntas los miedos de los grandes; **María**, gracias por tu alegría, por romperme los esquemas y enseñarme a compartir; **Miguel, Pedro y Carmen**, algún día reconoceréis el alto nivel culinario de las cenas de una adolescente motivada. **Papá, mamá**, gracias por todo en la vida; siento deciros que, aunque llegue a doctora, seguiré siendo igual de cabezota que siempre.

Guillermo e Irene, sois la revolución que ha puesto en orden las prioridades, aprendemos juntos todos los días. **Álvaro**, mi compañero de camino, gracias por el respeto, y el enorme esfuerzo en conciliar mi falta de conciliación estos meses.



Pequeña María, eres una luz que me recuerda por qué un día quise comprometerme con esta profesión: cuidar, acompañar, respetar y dignificar la inmensa precariedad de la vida humana. Espero no olvidarlo nunca.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS.....	15
ÍNDICE DE TABLAS.....	19
LISTA DE ABREVIATURAS.....	21
RESUMEN.....	25
SUMMARY.....	31

1. INTRODUCCIÓN

1.1. El trasplante cardiaco.	37
1.1.1. Inicios y expansión del trasplante cardiaco.....	38
1.1.2. Supervivencia a corto plazo.....	42
1.1.3. Supervivencia a largo plazo.....	45
1.2. El rechazo.....	48
1.2.1. Definición y tipos.....	48
1.2.2. Rechazo agudo celular: incidencia, tratamiento e implicaciones pronósticas.....	49
1.2.3. Métodos diagnósticos de detección de rechazo agudo celular.....	50
1.2.3.1. Biopsia endomiocárdica.....	50
1.2.3.2. Pruebas de laboratorio.....	54
1.2.3.3. Pruebas de imagen.....	56
1.3. Análisis de deformación por <i>Speckle-Tracking</i>	58
1.3.1. Fundamentos teóricos de los análisis de deformación miocárdica.....	58
1.3.2. Aplicaciones clínicas.....	61
1.3.3. Análisis de deformación y trasplante: de dónde venimos.....	63

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis.....	75
2.2. Objetivos principales.....	75
2.3. Objetivos secundarios.....	76

3. MÉTODOS

3.1. Diseño y población de estudio.....	79
3.2. Biopsia endomiocárdica (BEM)	80
3.2.1. Descripción del procedimiento.....	80
3.2.2. Análisis anatomopatológico.....	81
3.3. Estudio ecocardiográfico.....	81
3.4. Análisis de la deformación longitudinal por Speckle-Tracking.....	84
3.4.1. Deformación ventricular.....	84
3.4.2. Deformación auricular.....	89
3.5. Análisis estadístico.....	90
3.5.1. Grupos de comparación.....	90
3.5.2. Análisis de variabilidad.....	91
3.5.3. Métodos estadísticos aplicados.....	91

4. RESULTADOS

4.1. Primera fase de estudio: de septiembre de 2014 a octubre de 2016.....	95
4.1.1. Pacientes: características basales.....	95
4.1.2. Biopsia endomiocárdica.....	96
4.1.3. Ecocardiografía: análisis de variables convencionales.....	
4.1.4. Ecocardiografía: análisis de parámetros de deformación longitudinal por Speckle-Tracking.....	97
4.1.4.1. Deformación ventricular	97

4.1.4.1.1.	Asociación de los valores de deformación ventricular con el grado de rechazo agudo celular.....	97
4.1.4.1.2.	Variabilidad de los valores de deformación longitudinal.....	100
4.1.4.2.	Deformación auricular.....	104
4.1.4.2.1.	Asociación de los valores de deformación con cualquier grado de rechazo.....	104
4.1.4.2.2.	Variabilidad de los parámetros de deformación longitudinal auricular.....	107
4.1.4.3.	Sensibilidad y especificidad de los parámetros de deformación longitudinal auricular en el diagnóstico de rechazo agudo celular.....	110
4.2.	Segunda fase de estudio: cohorte ampliada hasta octubre de 2017.....	111
4.2.1.	Pacientes: características basales.....	111
4.2.2.	Biopsia endomiocárdica	112
4.2.3.	Presentación clínica de los episodios de rechazo agudo celular	113
4.2.4.	Asociación de los parámetros de ecocardiografía convencional y de Doppler tisular con los grados de rechazo agudo celular.....	113
4.2.5.	Asociación de los parámetros de deformación miocárdica con el rechazo agudo celular.....	119
4.2.6.	Predictores independientes de rechazo agudo celular que precisa tratamiento.....	119
4.2.7.	Reproducibilidad de los valores de Doppler tisular.....	122

5. DISCUSIÓN

5.1.	Variabilidad de los parámetros de deformación ventricular entre diferentes <i>softwares</i> en el escenario del rechazo agudo celular.....	125
------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

5.2. Parámetros de deformación de deformación auricular y rechazo agudo celular.....	128
5.3. El papel del Doppler tisular en el diagnóstico de rechazo agudo celular: una herramienta sencilla ¿infravalorada?	133
6. CONCLUSIONES.....	141
7. CONCLUSIONS.....	145
8. BIBLIOGRAFÍA.....	149

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Atlas de la incidencia y prevalencia de insuficiencia cardiaca en Europa.....	37
Figura 2. Esquemas de las técnicas quirúrgicas de anastomosis del injerto cardiaco ortotópico.....	40
Figura 3. Número de trasplantes realizados en España entre 1984 y 2021 total y por grupos de edad.....	41
Figura 4. Causas de muerte principales según el tiempo transcurrido desde el trasplante en la década 2012-2021.....	42
Figura 5. Ejemplos de cortes histológicos mostrando los diferentes grados de rechazo agudo celular conforme a la clasificación revisada de la sociedad internacional de trasplante de corazón y pulmón de 2004.....	54
Figura 6. Esquema de la orientación de las fibras miocárdicas en el ventrículo izquierdo.....	59
Figura 7. Esquema del estudio ecocardiográfico de la deformación longitudinal, radial y circunferencial del ventrículo izquierdo; y de la deformación longitudinal del ventrículo derecho y la aurícula izquierda.....	60
Figura 8. Protocolo de vigilancia del rechazo agudo celular mediante biopsias endomiocárdicas seriadas en nuestro centro durante el periodo de estudio.....	81
Figura 9. Modelo de segmentación del ventrículo izquierdo basado en 18 segmentos.....	85
Figura 10. Resultados del análisis de la deformación longitudinal del ventrículo izquierdo en las ventanas apicales de cuatro y dos cámaras generados por los <i>softwares</i> de Siemens y TomTec.....	86
Figura 11. Resultados del análisis de la deformación radial y cicunferencial del ventrículo izquierdo y de la deformación longitudinal del ventrículo derecho generados por los <i>softwares</i> de Siemens y TomTec.....	87

Figura 12. Ejemplos de curvas de deformación auricular longitudinal en el mismo paciente con rechazo grado 2R y sin rechazo generados mediante análisis con los <i>softwares</i> de TomTec y Siemens.....	89
Figura 13. Valores medios de deformación ventricular medidos con el <i>software</i> de Siemens y con el de TomTec según en grado de rechazo.....	98
Figura 14. Curvas de características operativas del receptor para el diagnóstico de rechazo agudo celular que requiere tratamiento y para cualquier grado de rechazo agudo celular con la deformación radial del ventrículo izquierdo medida con TomTec, y las deformaciones circunferencial del ventrículo izquierdo y longitudinal del ventrículo derecho medidas con Siemens.....	99
Figura 15. Valores medios de deformación ventricular medidos con los <i>softwares</i> de Siemens y TomTec en el conjunto de la muestra.....	100
Figura 16. Gráficos de dispersión para los valores de deformación medidos con los <i>softwares</i> de Siemens y TomTec. Gráficos de Bland-Altman para la variabilidad inter- <i>vendor</i> de los valores de deformación ventricular.....	102
Figura 17. Curvas de características operativas del receptor: rendimiento de los parámetros de deformación longitudinal auricular en la detección de cualquier grado de rechazo.....	106
Figura 18. Cambios longitudinales en variables seleccionadas del ecocardiograma previo al actual y su asociación con los cambios en el estatus de rechazo agudo celular.....	107
Figura 19. Gráficos de Bland–Altman para la variabilidad inter- <i>vendor</i> de los valores de deformación longitudinal de la aurícula izquierda. Gráficos de dispersión para los valores de deformación auricular medidos con Siemens, y TomTec.....	108
Figura 20. Rendimiento de la deformación longitudinal auricular izquierda en el diagnóstico de cualquier grado de rechazo con cada <i>software</i> : curvas ROC.....	110
Figura 21. Ejemplo de medidas de las velocidades sistólica (s') y diastólica precoz (e') mediante Doppler pulsado del anillo mitral lateral.....	114

Figura 22. Curvas de características operativas del receptor que muestran la capacidad discriminativa para la detección de rechazo agudo celular que requiere tratamiento.....	120
Figura 23. Cambios en variables seleccionadas del estudio ecocardiográfico previo al actual según el cambio en el estatus de rechazo.....	121
Figura 24. Gráficos de Bland Altman que muestran la reproducibilidad interobservador e intraobservador de la suma de las velocidades del anillo lateral mitral sistólica (s') y diastólica precoz (e') medidas por Doppler Tisular.....	122

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de definición y grado de severidad del fallo primario del injerto.....	44
Tabla 2. Nomenclatura de la severidad de la enfermedad vascular del injerto recomendada por la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (2010).....	46
Tabla 3. Comparativa de las escalas de clasificación de la severidad del rechazo agudo celular cardíaco en función de los hallazgos histológicos de la biopsia endomiocárdica publicadas por la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón en 1990 y en 2005.....	52
Tabla 4. Principales estudios monocéntricos que analizan el valor diagnóstico de la deformación mediante ecografía <i>speckle-tracking</i> en receptores de trasplante cardíaco: origen, número de pacientes y definición del rechazo.....	63
Tabla 5. Principales estudios monocéntricos que analizan el valor diagnóstico de la deformación mediante ecografía <i>speckle-tracking</i> en receptores de trasplante cardíaco: equipos de adquisición, software de análisis y resultados.....	66
Tabla 6. Variables demográficas, clínicas y hemodinámicas recogidas el día de cada biopsia endomiocárdica.....	79
Tabla 7. Variables ecocardiográficas convencionales recogidas para cada estudio.....	82
Tabla 8. Variables de análisis de deformación miocárdica ventricular recogidas para cada estudio.....	88
Tabla 9. Variables de análisis de deformación miocárdica auricular recogidas para cada estudio.....	90
Tabla 10. Características basales de la población de estudio en la primera fase.....	95

Tabla 11. Variabilidad intra-observador e inter-observador en los valores de deformación miocárdica ventricular medidos con los softwares de Siemens y TomTec.....	103
Tabla 12. Asociación entre los valores de los parámetros de deformación longitudinal de la aurícula izquierda y los diferentes grados de rechazo agudo celular: comparaciones de 3 grupos.....	104
Tabla 13. Asociación entre los valores de los parámetros de deformación longitudinal de la aurícula izquierda y los diferentes grados de rechazo: comparaciones binarias.....	105
Tabla 14. Variabilidad intra-observador e inter-observador en los valores de deformación longitudinal de la aurícula izquierda medidos con los softwares de Siemens y TomTec.....	109
Tabla 15. Características basales de la población de estudio en la segunda fase.....	111
Tabla 16. Valores de las variables ecocardiográficas convencionales y emergentes según el grado de rechazo agudo celular: comparaciones binarias.....	115
Tabla 17. Valores de las variables ecocardiográficas convencionales y emergentes según el grado de rechazo agudo celular: comparaciones de tres grupos.....	117

LISTA DE ABREVIATURAS

AI: aurícula izquierda.

AD: aurícula derecha.

AP4C: apical 4 cámaras.

AP2C: apical 2 cámaras.

AP3C: apical 3 cámaras.

ASE: del inglés *American Society of Echocardiography* (asociación americana de ecocardiografía).

PEC: paraesternal eje corto.

DALI: deformación auricular longitudinal izquierda.

pDALI: pico de deformación auricular longitudinal izquierda.

sDALI: deformación auricular longitudinal izquierda al final de la sístole.

sgDALI: deformación auricular longitudinal izquierda sistólica global.

tpDALI: tasa pico de deformación auricular longitudinal izquierda.

DM: deformación miocárdica.

DM-VI: deformación miocárdica del ventrículo izquierdo.

DML-VI: deformación miocárdica longitudinal del ventrículo izquierdo.

DMR-VI: deformación miocárdica radial del ventrículo izquierdo.

DMC-VI: deformación miocárdica circunferencial del ventrículo izquierdo.

DML-VD: deformación miocárdica longitudinal global del ventrículo derecho.

DML-PLVD: deformación miocárdica longitudinal global de la pared libre del ventrículo derecho.

DT: Doppler tisular.

EACVI: del inglés *European Association of CardioVascular Imaging* (asociación europea de imagen cardiovascular).

ETT: ecocardiograma transtorácico.

EVI: enfermedad vascular del injerto.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

HLA: del inglés *Human Leukocyte Antigen* (antígeno leucocitario humano)

IC: insuficiencia cardiaca.

ISHTL: del inglés *International Society for Heart and Lung Transplantation* (sociedad internacional de trasplante de corazón y pulmón).

lpm: latidos por minuto.

RA: rechazo agudo.

RAC: rechazo agudo celular.

RAC-TR: rechazo agudo celular que requiere tratamiento médico.

RAH: rechazo agudo humoral.

RHA: rechazo hiperagudo.

TAPSE: excursión sistólica del anillo tricuspídeo.

TIS: tratamiento inmunosupresor.

TT: Tom Tec, *software* de análisis de deformación miocárdica (Tom Tec Imaging Systems, Munich, Germany).

TxC: trasplante cardiaco.

VI: ventrículo izquierdo.

VD: ventrículo derecho.

VPN: valor predictivo negativo.

VVI: Velocity Vector Imaging, *software* de análisis de deformación miocárdica (Siemens AG, Erlangen, Germany).

Resumen

RESUMEN

Introducción

El trasplante cardiaco (TxC) es una terapia sólidamente establecida para la insuficiencia cardiaca avanzada. A pesar de los avances en el tratamiento inmunosupresor, el rechazo agudo celular (RAC) que cursa a menudo de forma asintomática, continúa siendo una amenaza sobre todo en el primer año tras el TxC, y tiene un impacto pronóstico. Es más, se ha asociado la presencia de episodios recurrentes de RAC con peores resultados a largo plazo, lo que recalca la importancia de detectar RAC de cualquier grado.

El análisis anatómo-patológico de la biopsia endomiocárdica (BEM) según la clasificación revisada de la sociedad internacional de trasplante de corazón y pulmón (ISHLT) publicada en 2005, continúa siendo el método diagnóstico *gold-standard* para el diagnóstico de RAC, aunque el procedimiento no está exento de complicaciones. En este escenario, se han estudiado diferentes métodos no invasivos en la detección del RAC, incluyendo una amplia gama de parámetros de ecocardiografía transtorácica (ETT). El análisis de deformación miocárdica (DM) ventricular realizado mediante *speckle-tracking* 2D ha sido señalado por varios estudios monocéntricos como una herramienta sensible para la detección de RAC, sin embargo, no todos los grupos han publicado resultados positivos. La variabilidad entre los *softwares* de las distintas casas comerciales (*inter-vendor*) en el análisis de la DM ha suscitado inquietud entre las sociedades científicas y podría explicar, al menos en parte, esta inconsistencia. Además, mientras que se han estudiado de forma extensa los análisis de DM aplicados a las paredes ventriculares y su asociación con la presencia de RAC en receptores de TxC, hay un vacío de información sobre el papel de los parámetros de deformación auricular longitudinal izquierda (DALI) en este contexto.

El objetivo de este trabajo es explorar la utilidad de los parámetros de ETT en el diagnóstico no invasivo de RAC en receptores de TxC investigando: el impacto de la variabilidad *inter-vendor* en la capacidad diagnóstica de la DM, el

papel de la DALI en el diagnóstico de RAC, y qué parámetros mantienen una asociación significativa con la presencia de RAC que requiere tratamiento (RAC-TR, grado $\geq 2R$ de la clasificación revisada de 2005) en el análisis multivariante.

Contenido de la investigación

Se llevó a cabo un estudio observacional, prospectivo y monocéntrico, realizando en una primera fase de reclutamiento ETT seriados a 18 pacientes adultos receptores de TxC, en un margen de 3 horas el mismo día de las BEM de control realizadas durante el primer año tras el TxC. Se analizaron la DM ventricular y la DALI utilizando los *softwares* disponibles en dos instituciones diferentes, y se investigó la variabilidad inter-*vendor* de los valores de deformación, así como la asociación de RAC (cualquier grado o RAC-TR).

En una segunda fase, ampliamos la cohorte hasta incluir un total de 37 receptores consecutivos en el primer año tras el TxC. Se estudió la asociación de un amplio conjunto de parámetros de ETT (incluyendo parámetros clásicos y de DM) con la presencia de RAC-TR realizando un análisis multivariante.

En la primera fase, se realizaron un total de 147 pares de BEM-ETT, 65 sin RAC, 63 con RAC grado 1R y 19 con RAC grado $\geq 2R$ (RAC-TR). Al comparar las mediciones obtenidas con los dos *softwares* disponibles, los coeficientes de correlación intraclase para la deformación ventricular izquierda longitudinal (DML-VI), radial (DMR-VI) y circunferencial (DMC-VI) fueron de 0.38, 0.39, y 0.77 respectivamente y 0.32 para la DM longitudinal del ventrículo derecho (DML-VD). La DML-VI no mostró asociación significativa con el RAC al analizarlo con ninguno de los dos *softwares*. La presencia de RAC-TR se asoció con la DMC-VI analizada con uno de los *softwares* y con la DMR-VI analizada con el otro; y la presencia de cualquier grado de RAC presentó una asociación significativa sólo con la DML-VD medida con uno de los *softwares*. Valores menores de DALI se asociaron de forma significativa con la presencia de cualquier grado de RAC. El pico de DALI (pDALI) fue el parámetro con mejor

capacidad diagnóstica para detectar cualquier grado de RAC, con un estadístico C de 0.77 al analizar con un *software* (IC al 95% 0.68–0.84, $p < 0.0005$) y 0.64 con el otro (IC al 95% 0.54–0.73, $p = 0.013$) ($p = 0.02$ para la comparación de ambas curvas ROC). La reproducibilidad inter-*vendor* de los parámetros de DALI comparables fue pobre (coeficientes de correlación intraclase fueron 0.60 para la pDALI, IC al 95% 0.42–0.73, $p < 0.0005$; y 0.42 para la tasa de pDALI, IC al 95% 0.13–0.68, $p < 0.0005$).

En la cohorte ampliada, se analizaron un total de 251 pares de BEM-ETT, 35 (14%) con RAC-TR. La suma de las velocidades sistólica y diastólica precoz del anillo mitral en valores absolutos ($s'+e'$) se asoció de forma independiente a la presencia de RAC-TR (OR 0.80, IC al 95% 0.72–0.89, $p < 0.0005$), con un estadístico C de 0.79 (IC al 95% 0.71–0.87, $p < 0.0005$) en el análisis de curva ROC. Un valor $s'+e' \geq 23$ cm/s, presente en el 43% de los estudios, tuvo un VPN del 98% para descartar la presencia de RAC-TR. Más aún, en la misma población, la suma $s'+e'$ descendía de forma significativa cuando ocurría un episodio de RAC-TR después de un estudio sin RAC-TR (-3.7 ± 3.3 cm/s, $p = 0.003$), pero era similar cuando no se producía un cambio en el estatus de RAC respecto al estudio previo. Una caída en el valor $s'+e' < 2.7$ cm/s respecto al estudio previo tuvo un VPN del 99% para descartar RAC-TR.

Conclusiones

La reproducibilidad inter-*vendor* de los valores de DM fue pobre en este estudio. Algunos parámetros se asociaron con la presencia de RAC, aunque los resultados fueron inconsistentes entre los dos *softwares* empleados. Se requiere validación específica de cada *software* para esta indicación clínica.

Los valores de DALI podrían ser sensibles en la detección de RAC en receptores de TxC, principalmente diferenciando entre ausencia de RAC y presencia de cualquier grado de RAC, si bien la variabilidad inter-*vendor* fue significativa.

En la cohorte ampliada, la suma $s' + e'$ por Doppler tisular del anillo lateral mitral, un parámetro ampliamente disponible, resultó de gran valor diagnóstico para descartar RAC-TR en el análisis multivariante, que incluyó variables de DM.

Summary

SUMMARY

Introduction

Heart transplantation (HxT) is a well-established therapy for end-stage severe heart failure. Despite advances in immunosuppressive therapy, the incidence of acute cellular rejection (ACR) episodes entails a threat, mainly during the first year after HxT, and has a prognostic impact. Moreover, recurrent ACR episodes (frequently asymptomatic) after HTx have been associated with poorer long-term outcomes, emphasizing the prognostic impact of any grade of ACR diagnosis.

Endomyocardial biopsy (EMB) histological analysis based in the revised classification published in 2005 by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) is still the gold-standard diagnostic method for cardiac graft ACR, although it is not free of complications.

Several non-invasive approaches have been investigated in this context, among them a wide set of transthoracic echocardiography (TTE) parameters. Ventricular myocardial strain (MS) analysis by means 2D speckle-tracking echocardiography has been pointed as a sensitive tool for ACR diagnosis in several monocentric studies, nonetheless not all investigators have reported favorable results. Inter-vendor variability in MS analysis has aroused concern in scientific societies and could explain, at least partially, this inconsistency. Additionally, whereas MS analysis applied to ventricular walls and their association with ACR in HTx recipients have been widely explored, evidence of the role of left atrial longitudinal strain (LALS) in this context is lacking.

The aim of this study is to explore TTE parameters usefulness in the non-invasive diagnosis of ACR in HTx recipients by investigating: the impact of inter-vendor variability in the ability of MS analysis to detect ACR, the role of LALS in the diagnosis of ACR, and what TTE parameters remain significantly associated with treatment-requiring ACR (TR-ACR) presence in a multivariate analysis.

Research development

We carried out an observational, prospective, and monocentric study performing in a first-recruitment phase serial ETT examinations in 18 consecutive adult heart transplanted patients, in their first-year post-transplantation, within 3 hours of the routine surveillance EMB. MS and LALS were analyzed using two software in two different institutions, and inter-vendor variability of strain values and its association with ACR (any grade or TR-RAC) was investigated.

In a second phase, we extended the cohort up to 37 HTx recipients in their first-year post-transplantation. The association of TTE parameters with TR-ACR (ACR grade $\geq 2R$) was investigated by multivariate analysis, including classic echocardiographic parameters and myocardial deformation variables.

Results were as follows: in the first phase, a total of 147 pairs of EMB-echocardiogram were performed, 65 with no ACR, 63 with ACR grade 1R, and 19 with ACR grade $\geq 2R$. In the comparison between measurements obtained with each available software, intra-class correlation coefficients for left ventricle longitudinal, radial, and circumferential strain were 0.38, 0.39, and 0.77, respectively, and 0.32 for right ventricular longitudinal strain. Neither software found significant association of left ventricular longitudinal strain with rejection. Grade $\geq 2R$ ACR was associated with left ventricular circumferential strain measured with the first software and with left ventricular radial strain with the other; and ACR of any grade was only significantly associated with right ventricle longitudinal strain measured with the first software. Lower values of LALS were significantly associated with any grade of ACR presence. Peak atrial longitudinal strain (PALS) offered the best diagnostic value for any grade of ACR, with a C statistic of 0.77 using one software (95% CI 0.68–0.84, $p < 0.0005$) and 0.64 with the other (95% CI 0.54–0.73, $p = 0.013$) ($p = 0.02$ for comparison between both curves). Inter-vendor reproducibility between comparable LALS parameters was poor (intraclass correlation coefficients were 0.60 for PALS, 95% CI 0.42–0.73, $p < 0.0005$; and 0.42 for PALS rate, 95% CI 0.13–0.68, $p < 0.0005$).

In the extended cohort, a total of 251 pairs of EMB and echo exams were performed, 35 (14%) with rejection grade $\geq 2R$ (TR-ACR). The sum of lateral mitral annulus systolic (s') and early diastolic (e') velocities in absolute values ($s'+e'$) was independently associated to TR-ACR (OR 0.80, 95%CI 0.72–0.89, $p < 0.0005$), with a C statistic of 0.79 (95%CI 0.71–0.87, $p < 0.0005$) by ROC curve analysis. An $s'+e'$ value ≥ 23 cm/s, present in 43% of studies, had a negative predictive value of 98% for ruling out TR-ACR. Moreover, in the same patients, $s'+e'$ significantly decreased when TR-ACR occurred after a study without this condition (-3.7 ± 3.3 cm/s, $p = 0.003$), but it was similar when rejection status was the same in the present versus the previous study. A drop in $s'+e'$ value < 2.7 cm/s from the previous echocardiogram, had a 99% negative predictive value for ruling out TR-ACR.

Conclusions

Inter-vendor reproducibility of ventricular strain values was low in this study. Some strain parameters were associated to ACR, although these results were inconsistent between two commercially available software. Specific validation of each software is warranted for this clinical indication.

LALS variables might be a sensitive marker of ACR in HTx recipients, principally discriminating between those studies without rejection and those with any grade of ACR. Inter-vendor variability was significant.

In the extended cohort, tissue Doppler velocities, a widely available echo parameter, were found to be a valuable marker for ruling out TR-ACR in the multivariate analysis, which included myocardial deformation variables.

Introducción

1. INTRODUCCIÓN

1.1. El trasplante cardiaco.

El trasplante cardiaco (TxC) es una terapia sólidamente establecida para pacientes que presentan insuficiencia cardiaca (IC) avanzada, a pesar de estar bajo tratamiento médico óptimo, refractarios a otras medidas farmacológicas y mecánicas, y en ausencia de contraindicaciones absolutas [1]. Esta afirmación se establece como indicación tipo I nivel de recomendación C en las últimas guías de práctica clínica elaboradas por las sociedades europea [2] y americana [3] de cardiología para el manejo de la insuficiencia cardiaca.

Según el Atlas de la Asociación Europea de Insuficiencia Cardiaca publicado en 2021 [4], la incidencia y prevalencia de la IC en Europa se sitúa de media en 3.2 por cada 1000 personas-año y 17.2 por cada 1000 personas respectivamente (**Figura 1**). A pesar de que los datos sobre la epidemiología de la IC avanzada son más difíciles de definir por haber existido históricamente diferentes clasificaciones y definiciones establecidas por las sociedades científicas y grupos de trabajo [1, 5], se estima que los pacientes con IC avanzada constituyen entre el 1 y el 10% del total de pacientes con IC [6].

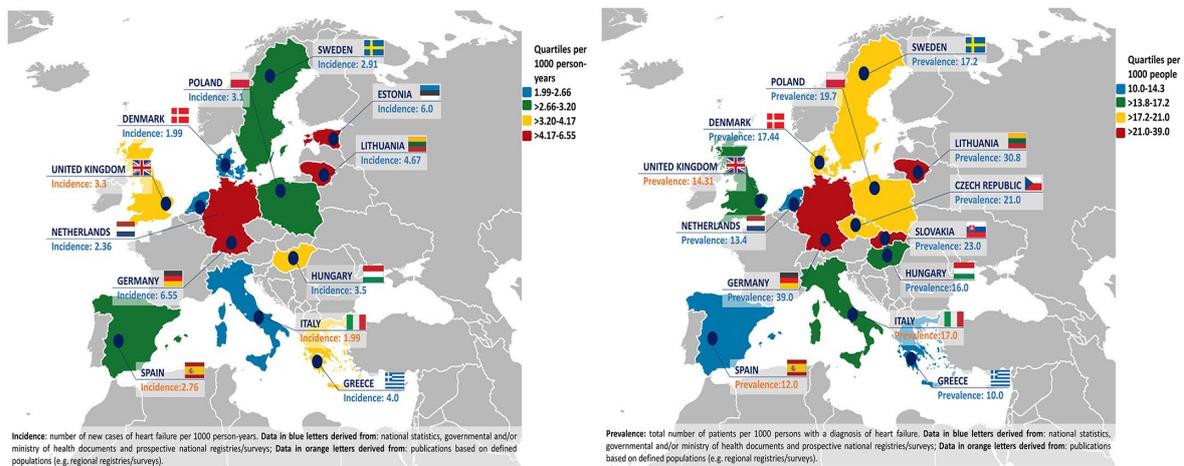


Figura 1. Atlas de la incidencia y prevalencia de insuficiencia cardiaca en Europa. Tomada de Seferović, P.M., et al., The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. Eur J Heart Fail, 2021. 23(6): p. 906-914.

En 2018 la asociación de IC avanzada de la Sociedad Europea de Cardiología propuso una nueva definición de IC avanzada que requiere la presencia concomitante de 4 criterios a pesar de tratamiento médico óptimo [1]. Esta definición ha sido posteriormente validada, consiguiendo identificar a aquellos pacientes con un riesgo elevado de muerte u hospitalización y, por lo tanto, a los que hay que plantear opciones más agresivas de tratamiento de forma precoz [7].

El TxC supone mejora calidad de vida y, hoy en día, tiene una mediana de supervivencia que supera los 12 años, cuando la mediana de supervivencia de la condición que lo indica es de aproximadamente 5 años si hablamos de insuficiencia cardiaca de forma genérica, y menor de 2 años si nos referimos a la insuficiencia cardiaca avanzada sin la mediación de terapias avanzadas [8, 9].

Pero lo que hoy consideramos estándar de tratamiento y asumimos dentro del esquema de la posibilidad y la normalidad tiene una historia que apenas sobrepasa el medio siglo de recorrido.

1.1.1. Inicios y expansión del trasplante cardiaco

Dentro de la serie *Stamps in Cardiology* publicada por la revista *Heart*, se encuentra referenciado el sello que editó en 1996 la India para celebrar los 100 años de cirugía cardiaca [10]. La efeméride tiene como protagonista la primera reparación de una herida penetrante cardiaca por arma blanca realizada por el cirujano alemán Ludwig Rehn y publicada en 1986 en el artículo "*Fall von penetrierender Stichverletzung des rechten Ventrikel's Herznaht*" [11]. Si nos fijamos bien en el sello, este hecho ocupa la mitad izquierda mientras que la mitad derecha alude a otro hito histórico en la cirugía cardiaca: el trasplante cardiaco.

El uso del verbo trasplantar, del latín *transplantār(e)* "cambiar una planta de lugar", está documentado en 1280 según el diccionario médico-biológico, histórico y etimológico de la Universidad de Salamanca. Fue en el siglo XVIII cuando John Hunter comenzó a utilizar este término aplicado a la extracción e

inserción de partes, fundamentalmente dientes, de un cuerpo a otro [12]. Aún tuvieron que pasar casi dos siglos para que el caldo de cultivo creado por el desarrollo de técnicas quirúrgicas de anastomosis vascular [13], que le valieron el premio Nobel de Medicina en 1921 a Alexis Carrel, tuviera como fruto el trasplante exitoso de órganos sólidos en humanos.

Tras la explosión del trasplante renal en la década de los 50 del siglo XX, les llegó el turno en al hígado, páncreas y corazón en la década de los 60 [14]. En diciembre de 1967 Christiaan Barnard realizó el primer trasplante exitoso de corazón en un humano adulto en Ciudad de Cabo, Sudáfrica [15]. El primer trasplante infantil fue realizado sólo 3 días después por Adrian Kantrowitz en el *Maimonides Medical Center* en Brooklyn, Nueva York. La técnica inicial de anastomosis del injerto fue la denominada biatrial (**Figura 2**), en la que se preserva el nodo sinusal del receptor. La introducción años más tarde de la técnica bicava de anastomosis (**Figura 2**) [16] redujo la incidencia de insuficiencia tricúspide y de arritmias auriculares [15, 17].

Aunque la supervivencia de los receptores de TxC inicialmente fue limitada (la mediana no superaba los 2 años durante la década de los 70), el desarrollo de técnicas de preservación del injerto, la reducción de los tiempos de isquemia, la optimización de la selección de receptores y donantes, una mejora en la atención en el postoperatorio inmediato, los protocolos de profilaxis antimicrobiana, el nacimiento de la inmunología de los trasplantes que permitió conocer los factores de incompatibilidad y sobre todo la introducción del tratamiento inmunosupresor (TIS) propiciaron una mejoría drástica en la supervivencia [15], así como un incremento y extensión de este tratamiento a muchos países.

El número de trasplantes cardiacos realizados experimentó un rápido crecimiento en la década de los años 80 del pasado siglo, llegando a una etapa de meseta a mediados de los años 90. Una vez superados factores técnicos y éticos

(como la propia definición de muerte cerebral), el factor que limitó la expansión fue la disponibilidad de donantes.

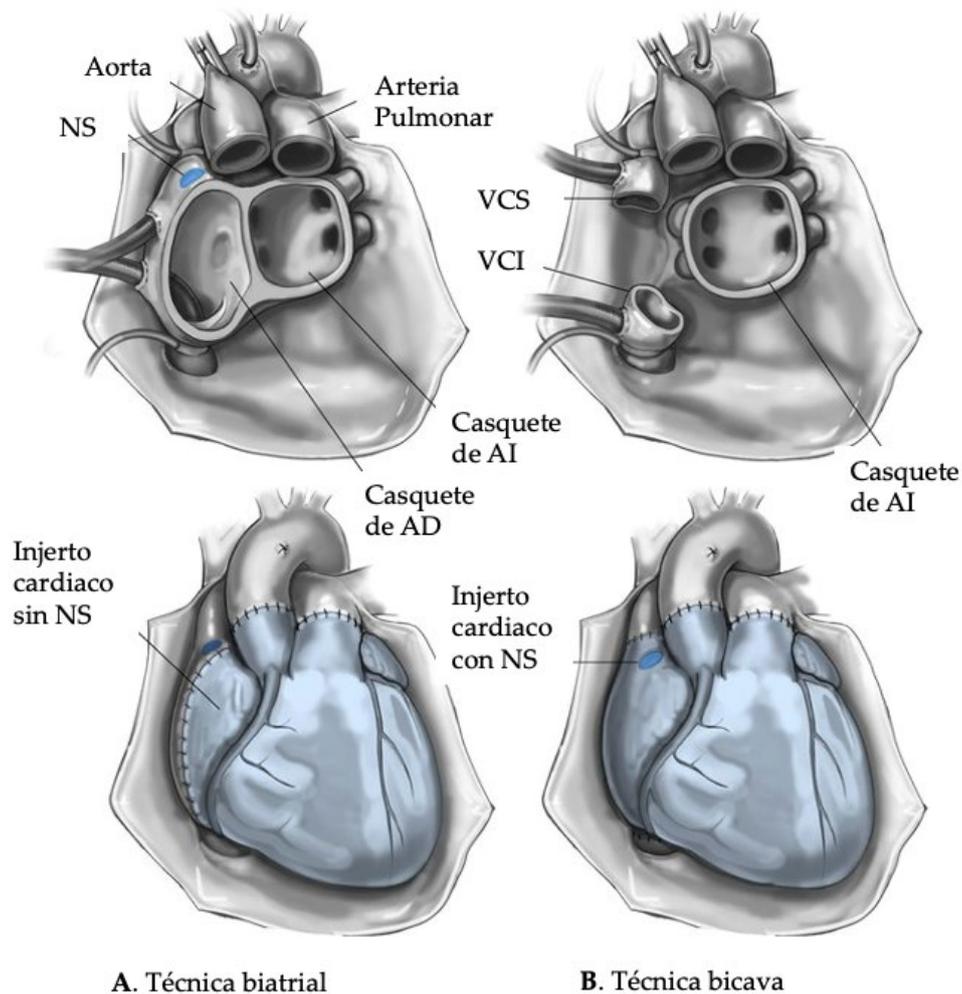


Figura 2. Esquemas de las técnicas quirúrgicas de anastomosis del injerto cardíaco ortotópico. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; NS: nodo sinusal; VCI: vena cava inferior; VCS: vena cava superior. Extraído y traducido de Nowak, M., P.S. Shekar, and M.N. D'Ambra, *Cardiac transplantation in the adult*, in *Essential Clinical Anesthesia*, C. Vacanti, et al., Editors. 2011, Cambridge University Press: Cambridge. p. 492-496

Tal y como se puede ver en los publicados por el Registro Internacional de Trasplante de Órganos Torácicos, en el que participan centros de todo el mundo (con mayor número de centros de EE. UU. y Europa), y que recoge datos desde 1982, el número de trasplantes fue 182 en el año 1982, 670 en 1984, 2.215 en 1986 y 4.342 en 1994 [18]. Este mismo registro, en sus últimos informes informa sobre un total de 37.616 trasplantes cardíacos entre enero de 1992 y diciembre de

2000, 33.588 entre enero de 2001 y diciembre de 2009, y 36.830 entre enero de 2010 y junio de 2018, lo que confirma el estancamiento en el número de procedimientos realizados desde la década de los años 90 [19].

En nuestro país, la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología creó el Registro Español de Trasplante Cardíaco que ha recogido y analizado los datos relativos al TxC en los centros nacionales desde el año 1984, elaborando y publicando un informe anual. El XXXIII informe oficial de la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología publicado en 2022 [20] nos muestra una progresión del número de trasplantes realizados en nuestro medio similar a la del contexto internacional (**Figura 3**). Según este informe, en el año 2021 se realizaron en España 302 trasplantes cardíacos, sumando un total de 9362 trasplantes realizados en el periodo 1984-2021.

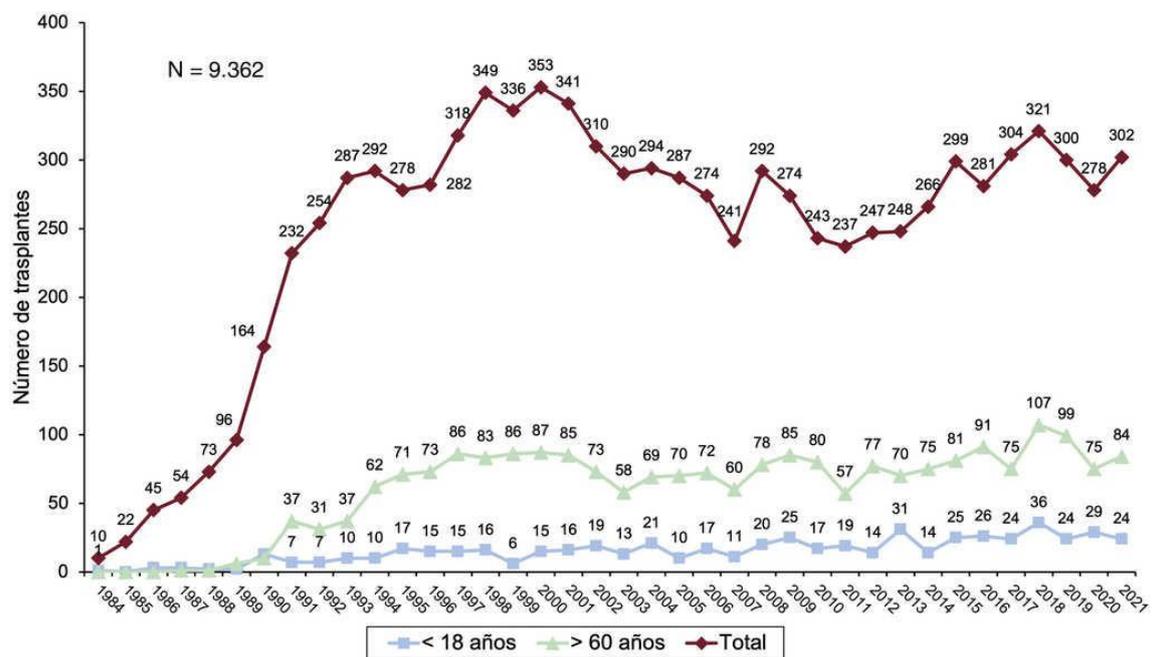


Figura 3. Número de trasplantes realizados en España entre 1984 y 2021 total y por grupos de edad. Extraído de González-Vílchez, F., et al., *Spanish heart transplant registry. 33rd official report of the Heart failure Association of the Spanish Society of Cardiology*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2022.

1.1.2. Supervivencia a corto plazo

En nuestro país, la supervivencia en el primer año es del 80,6% en el periodo 2012-2021, 81,5% en el trienio 2018-2020, siendo los principales predictores de muerte precoz tras el TxC la edad del paciente (>60 años), la etiología isquémica, factores relacionados con la gravedad clínica previa al trasplante (indicación de trasplante urgente, soporte con asistencia circulatoria mecánica y ventilación mecánica) y con la presencia de comorbilidades (diabetes mellitus, enfermedad renal, infección) [20].

Las principales causas de mortalidad durante el primer año son el fallo primario del injerto (FPI), las infecciones y el rechazo agudo (RAC) (Figura 4).

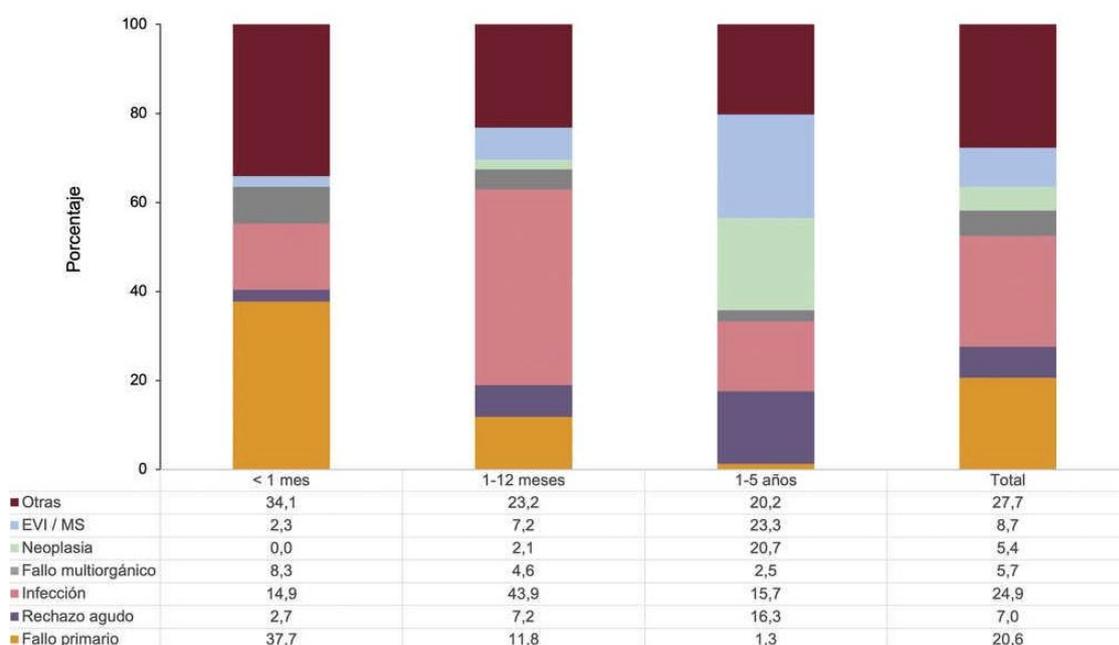


Figura 4. Causas de muerte principales según el tiempo transcurrido desde el trasplante en la década 2012-2021. Abreviaturas: EVI: enfermedad vascular del injerto; MS: muerte súbita. Extraído de González-Vílchez, F., et al., *Spanish heart transplant registry. 33rd official report of the Heart failure Association of the Spanish Society of Cardiology.* Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2022.

El FPI es la principal causa de mortalidad en el primer mes tras el TxC, responsable de hasta un 37,7% de las muertes durante el primer mes en nuestro

medio, bajando hasta el 11,8% del segundo mes hasta el primer año [20]. Históricamente se definió como la afectación del injerto que conduce a su incapacidad para mantener el gasto cardiaco, por afectación sistólica, diastólica o por ambas de uno o ambos ventrículos. Dada la amplitud de este concepto, resultaba complejo estimar la incidencia, conocer la repercusión en términos de morbi-mortalidad y proponer un manejo estandarizado. En 2014 la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT por sus siglas en inglés) publicó un consenso en el que establecía la definición (incluyendo la limitación al diagnóstico en las primeras 24 horas tras finalizar la cirugía de TxC) y la clasificación de la severidad del FPI (**Tabla 1**) [21].

Se marcó así mismo la distinción entre FPI y el fallo secundario, que es aquel que se produce en presencia de causas identificables (por ejemplo, la hipertensión pulmonar, el rechazo hiperagudo, o las complicaciones derivadas de la cirugía como el sangrado no controlado).

Estudios posteriores han identificado el FPI moderado y severo como un predictor de mortalidad precoz, con repercusión sobre los resultados más allá de los 3 primeros meses tras el TxC [22]. Entre las variables predictoras de FPI se han señalado factores relacionados con el donante (edad, sexo femenino, donante de menor tamaño que el receptor), el receptor (creatinina, el uso de soporte circulatorio mecánico previo, tratamiento previo al trasplante con amiodarona) y con la cirugía de TxC (fundamentalmente el tiempo de isquemia fría) [22-24]. Es importante señalar que la definición de FPI excluye el rechazo hiperagudo, que sería considerado un fallo secundario del injerto a una reacción inmune que daña el injerto alterando su función.

Tabla 1. Criterios de definición y grado de severidad del fallo primario del injerto.

FPI-VI	FPI-VI leve	- FEVI \leq 40% por ecocardiografía, o
	Se debe cumplir uno de los criterios	- Hemodinámica con PAD >15 mmHg, PECP >20 mmHg, IC < 2.0 l/min/m ² (que dure más de 1 hora) precisando inotropos a dosis bajas.
	FPI-VI moderado	I. Un criterio de los siguientes:
	Se debe cumplir un criterio I y un criterio II	- FEVI \leq 40%, o - Compromiso hemodinámico con PAD >15 mmHg, PECP >20 mmHg, IC <2.0 l/min/m ² , hipotensión con PAM < 70 mmHg (que dure más de 1 hora)
		II. Un criterio de los siguientes:
		- Dosis elevadas de inotropos – ^a Puntuación de Inotropos 10, o - Implante de BCIAo (independientemente de la dosis de inotropos).
	FPI-VI severo	Dependencia de soporte mecánico ventricular izquierdo o biventricular incluyendo ECMO, DAVI, DABV, o DAVI percutáneo. Excluye el uso aislado de BCIAo
FPI-VD	El diagnóstico requiere cumplir I y II, o sólo III	I. Hemodinámica con PAD >15 mmHg, PECP < 15 mmHg, IC <2.0 l/min/m ² II. GTP <15 mmHg y/o PSAP < 50 mmHg, o III. Necesidad de DAVD.

Abreviaturas: BCIAo: balón de contrapulsación intraaórtico; DABV: dispositivo de asistencia biventricular; DAVD: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea (de sus siglas en inglés); FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FPI-VD: fallo primario del injerto por afectación aislada del ventrículo derecho; FPI-VI: fallo primario del injerto por afectación del ventrículo izquierdo o de ambos ventrículos; GTP: gradiente transpulmonar. IC: índice cardiaco; PAD: presión de aurícula derecha; PAM: presión arterial media; PECP: presión de enclavamiento capilar pulmonar. PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar. ^aPuntuación de Inotropos = dopamina (x1) + dobutamina (x1) + amrinona (x1) + milrinona (x15) + adrenalina (x100) + noradrenalina (x100). Cada dosis de fármaco expresada en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Extraído y traducido de Kobashigawa, J., et al., *Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2014. 33(4): p. 327-40

Las infecciones son en nuestro medio son la causa de un 14,9% de las muertes en el primer mes tras TxC y de un 43,9% hasta el año [20]. No es de extrañar puesto que la propia inmunosupresión que se utiliza para prevenir el rechazo favorece las infecciones. Durante el primer mes las infecciones más frecuentes son las producidas por patógenos nosocomiales, y entre los factores que se han relacionado estarían la necesidad de soporte circulatorio mecánico previo al trasplante, la terapia de reemplazo renal y un cierre tardío de la sutura [25]. Del primer mes tras TxC crece la incidencia de infecciones por gérmenes oportunistas, entre los que destacan las producidas por el citomegalovirus [26]. La implementación de protocolos de vacunación y detección de portadores previos al TxC, así como las pautas de profilaxis en pacientes seleccionados han contribuido a controlar la incidencia de esta complicación. A pesar de la gran preocupación generada por la reciente pandemia, la infección por SARS-COV2 no pareció tener un impacto en términos de resultados en nuestro medio [20].

La tercera de las principales causas de mortalidad precoz tras el TxC es el rechazo agudo celular (RAC), dado su protagonismo en nuestro trabajo será desarrollado de forma pormenorizada en el apartado 1.2 de la introducción.

1.1.3. Supervivencia a largo plazo

Las principales de mortalidad a largo plazo en receptores de TxC son la enfermedad vascular del injerto (EVI) y las neoplasias (**Figura 4**), sin ser desdeñables las infecciones, el fallo inespecífico del injerto, la enfermedad renal y el rechazo agudo celular [15].

La EVI es la principal causa de mortalidad a largo plazo tras el TxC. Se estima que uno de cada tres receptores de presentan EVI a los cinco años del TxC [27], y su prevalencia aumenta con el tiempo transcurrido desde el TxC. Se define como la afectación fibroproliferativa que afecta al árbol vascular (fundamentalmente arterial) del injerto, conduciendo a un engrosamiento intimal [27, 28]. Se han detectado diferentes factores inmunológicos y no

inmunológicos (características del donante y del receptor, la infección por CMV, el daño por isquémica-reperfusión) asociados al desarrollo de esta entidad [29]. La ISHTL publicó en 2010 la clasificación de la severidad de la EVI basada en el análisis del luminograma coronario del injerto por angiografía invasiva y parámetros de función del injerto [30] (**Tabla 2**), sin embargo puede existir engrosamiento intimal en ausencia de una reducción significativa de la luz coronaria, así como afectación de la microvasculatura no detectable mediante angiografía que conduzca a isquemia y fibrosis parcheada del miocardio del injerto. La preocupación por el diagnóstico precoz de esta entidad ha derivado en la utilización de técnicas de diagnóstico por imagen intracoronaria (fundamentalmente la ecografía intravascular y la tomografía de coherencia óptica), las pruebas de reserva de flujo invasivas y no invasivas y los tests de fisiología microvascular [27, 29, 31].

Tabla 2. Nomenclatura de la severidad de la enfermedad vascular del injerto recomendada por la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (2010)

EVI₀	No significativa	Sin lesiones detectables por angiografía
EVI₁	Leve	Estenosis angiográfica del TCI <50% o vaso principal con una estenosis máxima <70% o estenosis de rama < 70%
EVI₂	Moderada	Estenosis angiográfica <50% del TCI único vaso principal con una estenosis ≥70% o estenosis de única rama con estenosis ≥70% en 2 sistemas
EVI₃	Severa	Estenosis angiográfica ≥50% del TCI o ≥2 vasos principales con estenosis ≥70% o única rama con estenosis ≥70% en los 3 sistemas o EVI ₁ o EVI ₂ con disfunción del injerto (FEVI ≤45% normalmente en presencia de alteraciones de la contracción segmentaria) o evidencia de fisiología restrictiva del injerto

- a. Se considera “vaso principal” a los segmentos proximales y medios de la arteria descendente anterior, la arteria circunfleja, el ramo intermedio, y la arteria coronaria derecha dominante o codominante.
- b. Se considera “rama (secundaria)” el tercio distal de los vasos principales y cualquier segmento de una septal grande, diagonales, ramas obtusas marginales y derecha no dominante.
- c. Se define “fisiología restrictiva del injerto” como insuficiencia cardiaca sintomática con un cociente de las velocidades precoz (E) y auricular (A) de llenado (E/A) >2 (>1.5 en niños), tiempo de relajación isovolumétrica acortado (<60 ms)

Abreviaturas: EVI: enfermedad vascular del injerto; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TCI: tronco coronario izquierdo.

Traducido y adaptado de Mehra, M.R., et al., *International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010*. J Heart Lung Transplant, 2010. 29(7): p. 717-27.

Algunos autores han investigado la utilidad del análisis de la deformación del injerto mediante ecografía *speckle-tracking* 2D en este contexto [32-34]. Entre los tratamientos aplicados en la actualidad destacan el cambio precoz a inhibidores mTOR (diana de los mamíferos para la rapamicina, por sus siglas en inglés *mammalian Target of Rapamycin*), el empleo de estatinas y aspirina, la revascularización percutánea de las estenosis focales del árbol vascular coronario, y el retrasplante [27, 29].

Las neoplasias son frecuentes, estimándose que afectan hasta un tercio de los receptores en la primera década tras el TxC. con una prevalencia en torno al 50% en los primeros 20 años tras trasplante [35-38]. Los tumores de novo más frecuentes en los pacientes trasplantados son los tumores de piel y las neoplasias gastrointestinales [36]. Entre los factores que se han asociado al desarrollo de tumores de novo se encuentran una mayor edad del donante, el sexo masculino, la inmunosupresión crónica, la influencia de virus oncogénicos, el retrasplante y el antecedente de cáncer previo al trasplante [35]. Se han propuesto diversas estrategias de despistaje en el estudio previo al trasplante y de vigilancia tras el mismo, aunque también se señala a la importancia de individualizar según las características de los tumores específicos y de los pacientes.

1.2. El rechazo

1.2.1. Definición y tipos

Se define como rechazo la reacción inmune que produce un daño inflamatorio del injerto pudiendo alterar su función. Dependiendo del momento en el que se produzca distinguimos entre:

- Rechazo hiperagudo (RHA): se trata de una reacción inflamatoria humoral que se desencadena inmediatamente tras el TxC (<24 horas) y el mecanismo radica en la presencia de anticuerpos preformados en el receptor por incompatibilidad ABO, anticuerpos contra el sistema de antígenos leucocitarios humanos del donante (HLA por sus siglas en inglés *Human Leukocyte Antigen*) o contra antígenos endoteliales. Es también conocido como rechazo mediado por anticuerpos precoz o clásico y equivale al fallo secundario del injerto, su inicio es brusco y con frecuencia fatal [39]. En este rechazo, se produce un infiltrado de polimorfonucleares que destruyen la integridad endotelial, desencadenando trombosis de las vénulas, edema intersticial, focos de hemorragia y necrosis del injerto [40]. Su incidencia ha disminuido desde la introducción del despistaje de anticuerpos preformados en el receptor frente al HLA del donante. Se habla de forma tardía cuando sucede mediante el mismo mecanismo más allá de las primeras 24 horas tras el TxC. El tratamiento se centra en la retirada o neutralización de los anticuerpos, la inhibición de los linfocitos B y las células plasmáticas, y en amortiguar los mecanismos de inflamación y trombosis [15].
- Rechazo agudo celular (RAC): se trata de una reacción inmune celular que conlleva la presencia de infiltrados en los que predominan los linfocitos T en el miocardio. La inmunohistoquímica puede confirmar la presencia de linfocitos CD-4 y CD-8 con alta afinidad a los receptores de interleuquina 2. En las fases más severas se puede observar también la presencia de

polimorfonucleares y necrosis de miocitos. Las características de este tipo de rechazo se desarrollarán en los siguientes subapartados.

- Rechazo agudo humoral (RAH): también llamado rechazo vascular, o rechazo mediado por anticuerpos tardío. Se producen diferentes grados de vasculitis, con presencia intravascular de polimorfonucleares y depósitos de inmunoglobulinas (IgG, IgM y/o IgA) y complemento (C3d, C4d y/o C1q) en los capilares que se pueden objetivar mediante inmunofluorescencia de cortes congelados [39, 41, 42], aunque también mediante tinción inmunohistoquímica de la CD-68 de macrófagos en los capilares y tinción inmunohistoquímica en parafina de C4 d en los capilares [42]. Esta entidad es a menudo infradiagnosticada, y se suele sospechar cuando existe disfunción del injerto en ausencia de RAC, aunque ambos tipos de rechazo pueden coexistir [43]. Su incidencia se ha descrito más frecuentemente en el primer año tras TxC, aunque también se han reportado casos tardíos [44, 45]. Entre sus implicaciones pronósticas, se han descrito su asociación con la disminución de la durabilidad del injerto, la aceleración de la EVI y el incremento de la mortalidad. Dado su mecanismo humoral, comparte medidas terapéuticas con el RHA.
- Rechazo crónico: equivale a la EVI y, como ya se explicó en el apartado anterior, está producida por una reacción fibroproliferativa de los vasos del injerto que puede conducir su disfunción.

1.2.2. Rechazo agudo celular: incidencia, tratamiento e implicaciones pronósticas

El rechazo agudo celular, el mediado por linfocitos T, puede llegarse a detectar hasta entre el 40% y el 70% de los receptores de TxC en algún momento de la evolución [46], y se estima que entre un 20% y un 40% de los pacientes presentan algún episodio de rechazo en el primer año tras el TxC [47, 48], siendo más frecuente en los 6 primeros meses. Entre los factores asociados con un riesgo

aumentado de presentar RAC se han encontrado el sexo femenino del donante, un mayor índice de masa corporal del receptor y el haber presentado un episodio previo de RAC grado 1R [49-51].

Estos episodios son con frecuencia asintomáticos, pero en los casos de mayor gravedad es necesario intensificar el tratamiento inmunosupresor. Como reflejan los datos publicados por la ISHLT en 2019, el número de episodios de RAC que requieren tratamiento (RAC-TR) durante el primer año tras el TxC ha disminuido en los últimos años - de casi el 25% en el periodo 2004-2006 al 12.6% en el periodo 2010-2016 [8, 52] - gracias a los avances en el tratamiento inmunosupresor. El pilar del tratamiento de los episodios de RAC-TR son los corticoides intravenosos y la terapia de inhibición de las células T (fundamentalmente la globulina antitimocítica y el anticuerpo monoclonal de ratón dirigido contra la molécula CD3 humana), y la elección se basa en el grado de compromiso hemodinámico y el grado de severidad histológica [53].

Según el XXXIII registro español de trasplante cardiaco, el rechazo agudo celular ha sido en la última década una causa infrecuente de mortalidad en el primer año en nuestro medio, siendo responsable del 2.7% de las muertes en el primer mes, del 7.2% desde el segundo mes al primer año, si bien se aprecia un aumento en su prevalencia entre las causas de muerte del 2º al 5º año (16.3%) [20].

Más aún, incluso los episodios leves de RAC (aquellos que no requieren tratamiento) se han asociado con peores resultados a largo plazo pues se asocian a una disminución de la supervivencia libre de rechazo (incluyendo el rechazo crónico o EVI) y de la supervivencia a los 5 años tras el TxC [49, 54], lo que enfatiza la importancia del diagnóstico de cualquier grado de RAC.

1.2.3. Métodos diagnósticos de detección de rechazo agudo celular

1.2.3.1. Biopsia endomiocárdica

La biopsia endomiocárdica (BEM) fue desarrollada en 1962 por el Dr. Souji Konno bajo la dirección del Dr. Sigeru Sakakibara [55], describiendo en su

artículo un nuevo instrumento (un catéter con biotomo) que permitía a través de una técnica mínimamente invasiva obtener muestras de tejido cardiaco derecho a través de la vena basílica izquierda, e izquierdo a través de la arteria axilar izquierda. En su origen, la BEM se empleó para el estudio de las miocardiopatías, las enfermedades por depósito, la sarcoidosis y las miocarditis.

En 1971 durante una estancia de investigación en Standford el joven cirujano cardiorácico Philip Caves desarrolló en colaboración con Werner Schulz el biotomo Standford-Caves Schulz [56], y su aplicación en la vigilancia del RAC. Al analizar las muestras tomadas en receptores de TxC, pudo comprobar que los hallazgos eran similares a los observados en el análisis del injerto post-mortem [57, 58]. Caves trabajó en Standford con la patóloga Margaret Bilingham, formulando una escala de severidad del RAC cardiaco en función de la extensión de los infiltrados en el análisis de las BEM que, aplicada de forma rutinaria a las BEM tras el TxC, consiguió mejorar el manejo del RAC en Standford [59].

En la actualidad, la BEM sigue siendo considerada la técnica de referencia para el diagnóstico del RAC en receptores de TxC [47]. En 1990, la ISHLT publicó una clasificación de consenso para valorar la severidad de los episodios de RAC en función de los hallazgos del análisis de las muestras de BEM (**Tabla 3, columna izquierda**) [60], que posteriormente reformuló y publicó en forma de clasificación revisada (**Tabla 3, columna derecha**) [42].

En la clasificación revisada de 2004 (**Tabla 3, columna derecha**), se establecen 4 grados de severidad del rechazo (**Figura 5**): 0R o ausencia de rechazo, 1R o rechazo leve, 2R o rechazo moderado y 3R o rechazo severo, siendo los rechazos 2R y 3R aquellos que precisan intensificación del TIS independientemente de los síntomas, e implican una nueva BEM de confirmación de remisión entre 7 y 10 días tras el tratamiento. Es importante distinguir el infiltrado intramiocárdico que define el rechazo, del infiltrado endomiocárdico (también llamado efecto Quilty), que no equivale a rechazo.

Tabla 3. Comparativa de las escalas de clasificación de la severidad del rechazo agudo celular cardiaco en función de los hallazgos histológicos de la biopsia endomiocárdica publicadas por la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón en 1990 y en 2005.

Clasificación RAC ISHTL 1990		Clasificación revisada RAC ISHLT 2004	
Grado 0	Sin rechazo	Grado 0 R	Sin rechazo
Grado 1, leve		Grado 1 R, leve	Infiltrado intersticial y/o perivascular con máximo un foco de daño de miocitos
A- Focal	Infiltrado focal perivascular y/o intersticial sin daño de miocitos		
B- Difuso	Infiltrado difuso sin daño de miocitos		
Grado 2, moderado (focal)	Un foco de infiltrado con daño de miocitos asociado		
Grado 3, moderado		Grado 2 R, moderado	Dos o más focos de infiltrado con daño de miocitos asociado
A- Focal	Infiltrado multifocal con daño de miocitos		
B- Difuso	Infiltrado difuso con daño de miocitos	Grado 3 R, severo	Infiltrado difuso con múltiples focos de daño de miocitos ± edema ± hemorragia ± vasculitis
Grado 4, severo	Infiltrado difuso polimorfo con daño extenso de miocitos ± edema ± hemorragia ± vasculitis		

Abreviaturas: ISHTL: sociedad internacional de trasplante de corazón y pulmón (por sus siglas en inglés); R: revisada; RAC: rechazo agudo celular.

Traducido y adaptado de Stewart, S., et al., *Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection*. J Heart Lung Transplant, 2005. 24(11): p. 1710-20

Aunque este método ha mostrado su utilidad en la vigilancia de los episodios de RAC tras TxC, se trata de un procedimiento invasivo, incómodo para los pacientes, caro para las instituciones, y no exento de complicaciones [61, 62]. Algunos estudios apuntan a una reproducibilidad subóptima interobservador en la valoración histológica de las muestras de BEM [63, 64], sobre todo a la hora de catalogar la severidad del rechazo cuando éste está presente. Por todas estas razones, en las últimas décadas se han llevado a cabo múltiples estudios en búsqueda de métodos no invasivos, asequibles, ampliamente accesibles y fiables que permitan realizar el diagnóstico de RAC evitando las biopsias de rutina.

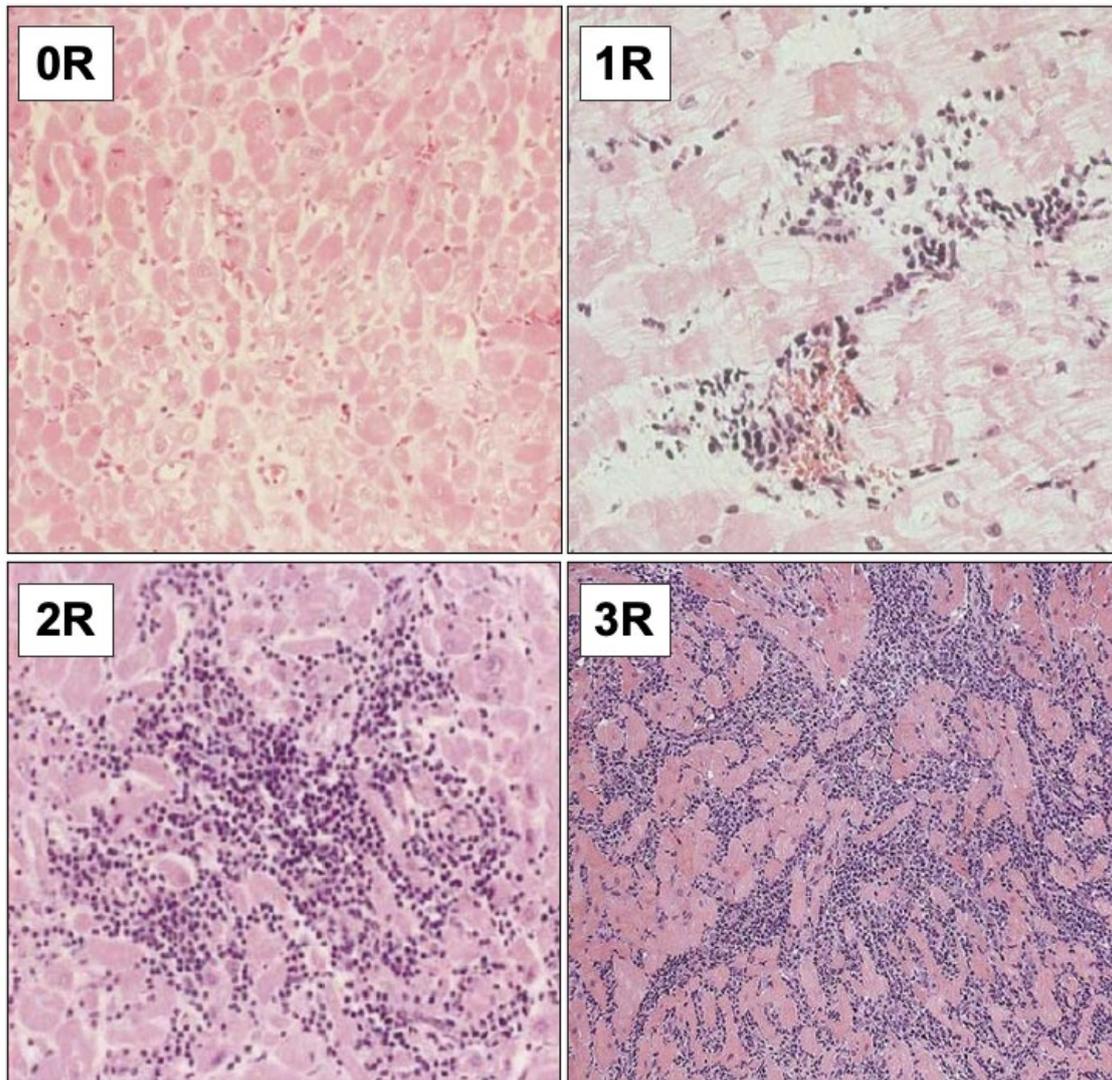


Figura 5. Ejemplos de cortes histológicos mostrando los diferentes grados de rechazo agudo celular conforme a la clasificación revisada de la sociedad internacional de trasplante de corazón y pulmón de 2004. 0R: biopsia endomiocárdica normal, sin evidencia de infiltrado celular; 1R: presencia de infiltrados perivascular e intersticial, pero sin evidencia de daño miocárdico; 2R: foco de infiltrado con daño de miocitos y distorsión de la arquitectura tisular (esta imagen es la ampliación de una muestra con varios focos de infiltrado); 3R: infiltrados difusos con invasión y daño de miocitos, y distorsión de la arquitectura tisular normal.

Tomado, traducido y adaptado de Stewart, S., et al., *Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection.* J Heart Lung Transplant, 2005. 24(11): p. 1710-20

1.2.3.2. Pruebas de laboratorio

Uno de los campos de estudio ha sido el de la detección del RAC a través de la presencia o elevación de biomarcadores en sangre periférica de los receptores. Entre los parámetros estudiados están los anticuerpos contra HLA,

los niveles de citocinas, los fragmentos de complemento, la protrombina, la proteína de membrana CD69, la endotelina, el tromboxano A2, la proteína C reactiva y los péptidos natriuréticos [65]. La cuantificación de la troponina como marcador de necrosis miocárdica como parámetro diagnóstico de RAC ha obtenido resultados ambivalentes [66, 67]. Un metaanálisis reciente que incluyó 27 estudios y más de 1600 pacientes concluyó que la elevación de troponina pasado el primer mes después del TxC se asociaba a la presencia de RAC en adultos, pero que su precisión diagnóstica como parámetro aislado era pobre [68].

En la primera década de este siglo se comenzó a estudiar la utilidad análisis del perfil de expresión génica (PEG) en el diagnóstico de RAC. El PEG cuantifica la expresión, en células mononucleares en sangre periférica de genes relacionados con mecanismos que se alteran durante los episodios de RAC como son la activación linfocitaria, la migración celular, la presentación de antígenos a células T, la proliferación hematopoyética, la sensibilidad esteroidea y las vías de activación plaquetaria [69]. El estudio CARGO (Cardiac Allograft Rejection Gene Expression Observational) [70] creó y validó un sistema de puntuación y puntos de corte para el despistaje del RAC moderado y severo. Estudios posteriores como el IMAGE [71], eIMAGE [72], CARGO II [73] y OAR [74] confirmaron la utilidad de esta prueba, sobre todo derivada de su alto valor predictivo negativo (VPN), para el rechazo moderado y severo, sobre todo en pacientes asintomáticos y cuando la probabilidad de rechazo es baja. Entre los hallazgos del estudio CARGO II cabe destacar el análisis el bajo acuerdo entre patólogos en la clasificación de la severidad del RAC [63], que es el *gold-standard* con el que se han comparado históricamente todas las técnicas no invasivas de detección de RAC. Este tipo de prueba, que ya se ha propuesto en las guías de la ISHLT del 2010 como posible método de vigilancia del RAC como indicación IIa [47], se ve afectada por el tratamiento con dosis altas de corticoides, transfusiones recientes,

puede haber situaciones que den lugar a falsos positivos (como la infección por CMV, o un estado de respuesta inflamatoria sistémica), y no detecta el RAH [69].

Más recientemente, gracias a los avances en las técnicas de secuenciación de DNA, se ha propuesto la cuantificación del DNA extracelular del donante como método de detección del RAC. El estudio GRAfT [75] publicado en 2021 mostró la capacidad de esta herramienta para detectar RAC de forma más sensible, adelantándose incluso a los cambios histopatológicos. Posteriormente el estudio DEDUCE validó este uso con un *kit* disponible en el ámbito clínico, con un VPN del 97.3% para la presencia de RAC [76]. Esta prueba sería sensible al RAH, y podría resultar positiva en casos de daño del injerto no mediado por rechazo agudo (como son el daño isquémico agudo o la EVI), las propias BEM (se aconseja extraer la muestra de sangre para análisis antes de la BEM o pasadas 24-48 horas tras la misma), transfusiones recientes, trasplantes combinados (con liberación del DNA desde el injerto no cardíaco) y en caso de embarazo del receptor (por la presencia de DNA fetal).

1.2.3.3. Pruebas de imagen

Entre las pruebas de imagen, la ecocardiografía transtorácica (ETT) ha sido ampliamente estudiada en este contexto, intentando encontrar parámetros que se asocien a la presencia de RAC y que descarten la presencia de RAC-TR. Inicialmente se señaló la presencia de derrame pericárdico y la caída de la función sistólica del injerto medida mediante la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), si bien estos hallazgos pueden no estar presentes hasta que se establecen un grado severo de RAC [77]. Entre otros parámetros clásicos de ETT estudiados en los que se ha encontrado asociación significativa con la presencia de RAC son: los valores de masa ventricular estimada por modo M [78], el grosor de la pared posterior y la señal de dispersión [79], parámetros de Doppler tisular (como las velocidades del anillo mitral y de la pared posterior) y de función diastólica [80-87], o combinaciones de diferentes parámetros [86]. Nuestro grupo

también presentó como comunicación al congreso de la sociedad europea de cardiología de 2017 (ESC por sus siglas en inglés) la validación interna de la utilidad del TAPSE (la excursión sistólica del anillo tricúspideo por sus siglas en inglés), otro parámetro convencional y que se analiza de rutina en los ETT, para descartar la presencia de RAC-TR [88]. Sin embargo, otros estudios han señalado la falta de sensibilidad de estos parámetros [89] y especificidad, por lo que no se han considerado apropiados para evitar las BEM de control.

Entre las técnicas de imagen emergentes que se han estudiado en la detección del RAC cabe destacar las técnicas de análisis de función cardiaca mediante *speckle-tracking* de ETT bidimensional (que serán abordada de forma pormenorizada en el siguiente apartado) y otros parámetros como el índice de Tei [90] y otros parámetros de función ventricular derecha como el cociente entre el gradiente aurículo-ventricular derecho (estimado por la velocidad máxima de la regurgitación tricúspide) y la integral velocidad-tiempo del tracto de salida del ventrículo derecho, y el cociente de la duración de la sístole y la diástole [91].

Más recientemente se ha explorado la aplicación de la resonancia magnética cardiaca (RMC) en este contexto. La RMC tiene una excelente resolución espacial (con mejor definición del contorno endocárdico frente al ETT) a la vez que permite realizar una caracterización tisular del miocardio, y proporciona información sobre la presencia de edema [92], por lo que permite el diagnóstico de la inflamación miocárdica o miocarditis [93, 94]. Dado que los episodios de RAC cursan con inflamación miocárdica, se ha estudiado la utilidad de la detección de edema mediante RMC y su asociación con la presencia de RAC [95, 96]. En 2022 se publicó el primer estudio randomizado que, tras realizar en una primera fase una validación interna de los parámetros de RMN con un VPN del 99% para la presencia de RAC-TR, aleatorizó a los pacientes a un seguimiento mediante BEM o mediante RMC sin contraste [97]. Se demostró la no inferioridad de la RMC como método de seguimiento usando la combinación de valores de mapeo paramétrico T1 y T2. Esta técnica fue útil en la vigilancia de la respuesta

al tratamiento inmunosupresor. Entre las principales limitaciones del estudio se encuentran el ser un estudio monocéntrico que incluyó pacientes a partir del primer mes tras el TxC, que se detectó una mayor tasa de RAC-TR en el brazo de la RMC y que esta técnica no distingue entre RAC y RAH. A la hora de generalizar la RMC como método de vigilancia habría que tener en cuenta que es necesario establecer los valores de normalidad en cada centro con cada equipo de RMC y con cada población de pacientes trasplantados locales, que se trata de una prueba con disponibilidad limitada en algunos centros, y que implica la necesidad de realizar apneas por los pacientes para obtener imágenes de suficiente calidad para que estas sean valorables.

1.3. Análisis de deformación por *Speckle-Tracking*

1.3.1. Fundamentos teóricos de los análisis de deformación miocárdica

El músculo cardiaco está formado por una red de fibras que se disponen en diferentes direcciones del espacio. En el miocardio del ventrículo izquierdo (VI), esta disposición de las fibras hace que se genere una contracción predominantemente longitudinal a nivel del endocardio, radial a nivel del mesocardio y circunferencial en el epicardio (**Figura 6**). En el caso del ventrículo derecho (VD), que presenta una pared más fina, predomina la contracción longitudinal.

Si definimos $L(t)$ como la longitud de un segmento en una de esas direcciones en cualquier momento t del ciclo cardiaco, siendo L_0 la longitud inicial, la deformación (D) en una dimensión, también llamada deformación Lagrange, sería $D(t) = (L(t) - L_0) / L_0$ [98]. Como resultado obtenemos un valor expresado en porcentaje (%). Un valor positivo de deformación traduce elongación o engrosamiento mientras que un valor negativo traduce acortamiento.

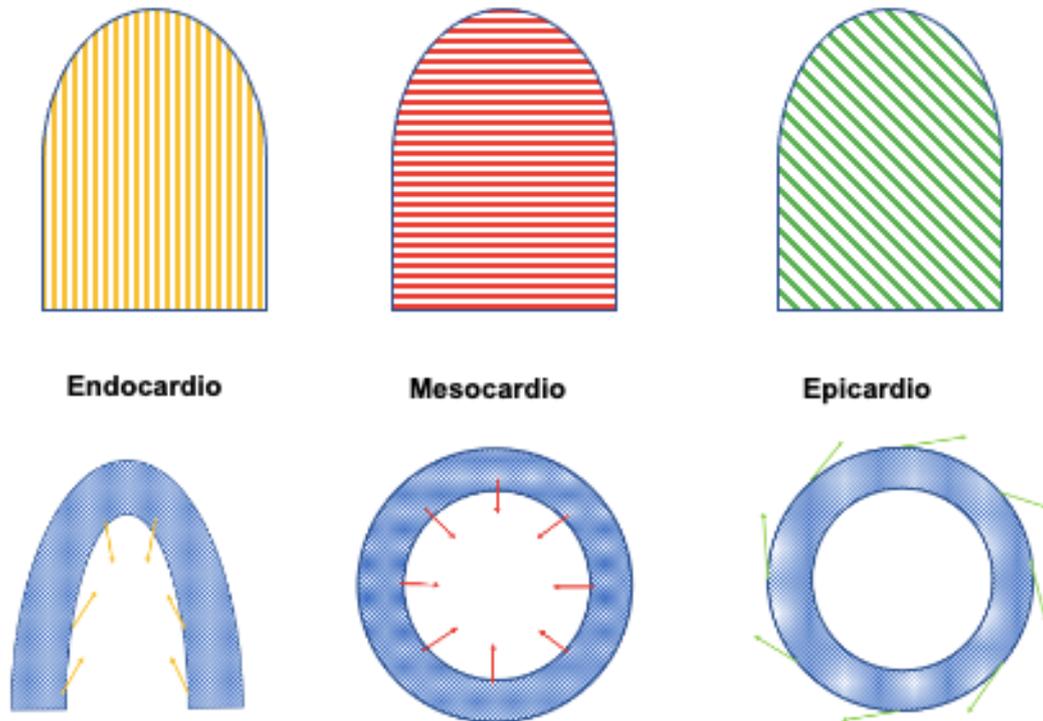


Figura 6. Esquema de la orientación de las fibras miocárdicas en el ventrículo izquierdo. Esta orientación es predominantemente longitudinal a nivel del endocardio (contribuyendo a la contracción longitudinal, flechas amarillas), horizontal en el mesocardio (contracción radial, flechas rojas), y diagonal o espiral en el epicardio (contracción circunferencial, flechas verdes).

En los años 90 del siglo XX se introdujo la medición de la deformación miocárdica mediante Doppler tisular (DT), que presenta limitaciones como su dependencia de la angulación del haz de ultrasonidos. Aprovechando las cualidades ecogénicas del miocardio, que genera patrones en puntos o *speckles*, cuyo movimiento se puede seguir o rastrear (*tracking* en inglés) de una imagen a la siguiente, encadenando el seguimiento en todas las imágenes de ecografía adquiridas a lo largo de un ciclo cardiaco. En las técnicas de *speckle-tracking* bidimensional (2D), cada *speckle* puede ser rastreado en dos direcciones del espacio. En el caso del VI, la aplicación del *speckle-tracking* en los diferentes planos de la ventana apical proporciona información principalmente de la deformación longitudinal y radial (**Figura 7**), y en los ejes cortos de la ventana paraesternal de la deformación radial y circunferencial (**Figura 7**). Dado el predominio de fibras longitudinales en el VD, así como sus peculiaridades anatómicas y mayor

dificultad de estudio por ecocardiografía, el estudio de la deformación del VD se ha centrado en el componente longitudinal desde la ventana apical de 4 cámaras (Figura 7).

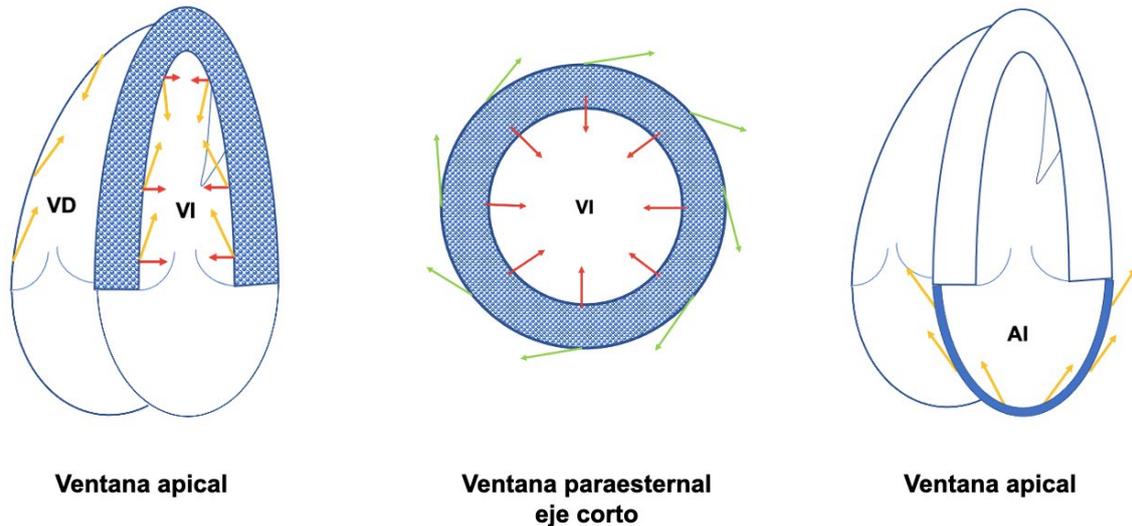


Figura 7. Esquema del estudio ecocardiográfico de la deformación longitudinal (flechas amarillas), radial (flechas rojas) y circunferencial (flechas verdes) del ventrículo izquierdo; y de la deformación longitudinal (flechas amarillas) del ventrículo derecho y la aurícula izquierda. Abreviaturas: AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

En el caso de la aurícula, dado el escaso grosor de la pared, se han aplicado las técnicas de *speckle-tracking* para valorar la deformación longitudinal de su pared a lo largo del ciclo (Figura 7). En el corazón sano, los valores de deformación son negativos para la deformación longitudinal y circunferencial, y positivos para la deformación radial. Es importante señalar que los valores de deformación son dependientes de la poscarga, y varían con la edad y el sexo.

Esta tecnología permite medir también la velocidad de deformación o tasa de deformación definida como $TD(t) = dD_L / dt$, y expresada en porcentaje por segundo (%/s), aunque este parámetro es mucho más sensible a la resolución temporal con la que se haya adquirido el estudio (imágenes por segundo o *frame rate*), es decir, un bajo *frame rate* puede afectar a la calidad del valor de la tasa de deformación por pérdida de información significativa. A partir del desarrollo de la ecocardiografía tridimensional (3D), es posible realizar mediciones de la

deformación en las tres direcciones del espacio, si bien es importante destacar que este tipo de adquisición disminuye de forma marcada la resolución temporal y espacial [98].

1.3.2. Aplicaciones clínicas

El estudio de la deformación miocárdica ventricular por ecocardiografía *speckle-tracking* 2D ha generado un gran número de publicaciones sobre sus aplicaciones clínicas en las últimas dos décadas, fundamentalmente gracias a su capacidad de detectar alteraciones que no son cuantificables mediante las variables de ecocardiografía clásica. Entre los campos de aplicación destacan:

- la cardiotoxicidad secundaria a quimioterapia: el protagonismo de las enfermedades cardiovasculares entre las causas de mortalidad en los supervivientes de cáncer ha disparado el estudio de la toxicidad secundaria a las terapias antitumorales. Cabe destacar la utilidad de las técnicas de deformación miocárdica para detectar la toxicidad incipiente o subclínica, con mayor sensibilidad que los parámetros clásicos de ecocardiografía [99]. Las recientes guías de Cardio-Oncología publicadas en 2022 por la Sociedad Europea de Cardiología establecen la evaluación de la deformación miocárdica longitudinal para la vigilancia de la cardiotoxicidad en los pacientes con cáncer como indicación IC siempre que esta técnica esté disponible [100].
- las miocardiopatías: el valor de deformación miocárdica aporta información pronóstica en la miocardiopatía dilatada idiopática [101] y puede ayudar a predecir la respuesta a las terapias de resincronización [102, 103], también añade valor pronóstico en diferentes tipos de miocardiopatías hereditarias [104-106], mejora la sensibilidad en la detección de familiares de pacientes con miocardiopatías hereditarias (como la miocardiopatía hipertrófica) que aún no han desarrollado fenotipo [106, 107], y facilita la distinción de

fenocopias a través de patrones como la preservación apical típica de la amiloidosis [108].

- la cardiopatía isquémica: se ha descrito que su uso mejora de la sensibilidad y especificidad en las pruebas de detección de isquemia de esfuerzo o farmacológicas [109], mejora la detección de las estenosis coronarias en la angina estable [110], ayuda a predecir la viabilidad y la reperfusión en isquemia aguda [111], y la formación de trombos y el riesgo de arritmias tras infarto agudo de miocardio [112, 113].
- las valvulopatías: el análisis de la deformación ventricular parece añadir valor pronóstico en la valoración de los pacientes con valvulopatías severas que se encuentran asintomáticos [114-117], y podría ayudar a optimizar la elección del momento de indicación quirúrgica.
- las cardiopatías congénitas y la hipertensión pulmonar: en estas patologías toma un papel fundamental la afectación del ventrículo derecho, cuya valoración por ecocardiografía resulta compleja dada su especial geometría y localización retroesternal. La deformación longitudinal del ventrículo derecho, más concretamente de la pared libre visualizada desde apical 4 cámaras, ha mostrado utilidad pronóstica en este ámbito [118-123].

El análisis de la deformación longitudinal de la aurícula izquierda ha generado un creciente interés en los últimos años, con estudios que han apuntado a su valor añadido e independiente en diferentes escenarios clínicos como las valvulopatías [124-127], la fibrilación auricular [128-130], la insuficiencia cardiaca [131] y algunas enfermedades sistémicas como la esclerosis sistémica y la enfermedad de Fabry [132, 133]. Se ha postulado como una herramienta útil en la valoración de la función diastólica y las presiones de llenado del ventrículo izquierdo [134-137], que se ven alteradas en los episodios de RAC en los receptores de TxC [81, 138].

1.3.3. Análisis de deformación y trasplante: de dónde venimos

Los análisis de deformación miocárdica, inicialmente mediante Doppler tisular [139, 140], y posteriormente mediante *speckle-tracking* 2D han cobrado en la última década un especial interés dentro de la búsqueda de herramientas sensibles, fiables y accesibles para el diagnóstico no invasivo del RAC en pacientes receptores de TxC. Se han publicado resultados prometedores en varios estudios monocéntricos realizados en diferentes países [32, 54, 141-152], los más significativos se recogen en las **Tablas 4 y 5**. Sin embargo, no todos los grupos han publicado resultados favorables [153, 154].

Tabla 4. Principales estudios monocéntricos que analizan el valor diagnóstico de la deformación mediante ecografía *speckle-tracking* en receptores de trasplante cardiaco: origen, número de pacientes y definición del rechazo.

Estudio	Institución (PAÍS)	Diseño	N (P / BEM)	Definición de episodio de rechazo
Sato et al., 2011	National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka (JAPÓN).	Prospectivo	32 / 301	Grado ≥ 2 Clasificación ISHLT 1990
Mingo-Santos et al., 2015	Hospital Puerta de Hierro, Madrid (ESPAÑA)	Prospectivo	34 / 235	Grado $\geq 2R$ Clasificación revisada ISHTL 2004
Clemmensen et al., 2015	Hospital Universitario Aarhus, Skejby, (DINAMARCA)	Retrospectivo	178 / SD	Grupos de rechazo: -1: sin rechazos $> 1R$ y en $< 50\%$ de las BEM - 2: un episodio $\geq 2R$ o grado $1R$ en $>50\%$ de las BEM -3: más de un episodio $\geq 2R$ Clasificación revisada ISHLT 2004
Sade et al., 2019	Universidad de Baskent, Ankara	Retrospectivo	49/ SD	Grado $1R$ y grado $\geq 2R$

	(TURQUÍA)			Se consideraba el pimer episodio de rechazo, tomando 3 estudios para los pacientes con rechazo (antes, durante y después) y 2 para los pacientes sin rechazo. Clasificación revisada ISHLT 2004
Clemmensen et al., 2016	Hospital Universitario Aarhus, Skejby (DINAMARCA)	Retrospectivo	36 / SD	Grupos con y sin episodios de rechazo $\geq 2R$ durante el seguimiento Clasificación revisada ISHLT 2004
Ambardekar et al., 2015	Universidad de Colorado, Aurora, Colorado (ESTADOS UNIDOS)	Retrospectivo	30 / SD	1 ^{er} episodio de RAC asintomático Rechazo leve (grados 1R/2) Rechazo moderado (grado 2R/3A) Excluidos 3R/3B-4 (sintomáticos) Clasificación revisada ISHLT 2004/ Clasificación ISHLT 1990)
Clemmensen et al., 2017	Aarhus University Hospital, Aarhus (DINAMARCA)	Retrospectivo	196 / SD	RAC grado $\geq 2R$ (dentor de MACE) MACE: evento coronario, insuficiencia cardiaca, episodio de rechazo tratado, muerte cardiovascular y muerte por todas las causas. Clasificación revisada ISHLT 2004
Ruiz Ortiz et al., 2015	Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba (ESPAÑA)	Prospectivo	20 / 78	Cualquier grado de RAC ($\geq 1R$) Rechazo $\geq 2R$ Clasificación revisada ISHLT 2004
Podrouzkova et al., 2015	ICRC, Hospital Universitario de Sta. Ana de Brno (REPÚBLICA CHECA)	Prospectivo	43 / SD	Presencia de RAC grado $\geq 1B$ Clasificación ISHLT 1990
Clemmensen et al., 2015	Hospital Universitario Aarhus, Skejby (DINAMARCA)	Retrospectivo	64 / 509	Rechazo leve (1R) o moderado (2R) Clasificación revisada ISHLT 2004

Du et al., 2016	Universidad Médica de Harbin (CHINA)	Retrospectivo	15 / 32	Grado \geq 1B Clasificación ISHLT 1990
Marciniak et al., 2007	Hospital Universitario Gasthuisberg, Lovaina (BÉLGICA)	Prospectivo	31 / 106	Grado \geq 1B Clasificación ISHLT 1990
Eleid et al., 2010	Clínica Mayo, Scottsdale, Arizona (ESTADOS UNIDOS)	Prospectivo	51 / SD	Rechazo \geq 2R Clasificación revisada ISHLT 2004
Sera et al., 2014	Universidad de Columbia, Nueva York (ESTADOS UNIDOS)	Retrospectivo	59 / 160	Grado \geq 1B Clasificación ISHLT 1990
Tseng et al., 2018	Clínica Mayo, Scottsdale, Arizona (ESTADOS UNIDOS)	Retrospectivo	65 / SD	Rechazo \geq 2R y FEVI > 55% Clasificación revisada ISHLT 2004
Antonczyk et al., 2018	Universidad Médica de Silesia, Katowice (POLONIA)	Prospectivo	45 / 220	Rechazo \geq 2R Clasificación revisada ISHLT 2004

Abreviaturas: BEM: biopsias endomiocárdicas; ISHLT: sociedad internacional de trasplante de corazón y pulmón (por sus siglas en inglés); MACE: evento cardiovascular adverso mayor (por sus siglas en inglés); P: pacientes; SD: sin datos.

Tabla 5. Principales estudios monocéntricos que analizan el valor diagnóstico de la deformación mediante ecografía *speckle-tracking* en receptores de trasplante cardiaco: equipos de adquisición, *software* de análisis y resultados.

Estudio	<i>Softwares</i> de adquisición y análisis	Parámetro <i>speckle-tracking</i> estudiado y hallazgos
Sato et al., 2011	Vivid 7 (GE-Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) ECHOPAC PC v6.1.0 software (GE Medical Systems, Horten, Norway).	Valor de torsión del ventrículo izquierdo (LV-tor). El valor de LV-tor fue menor en los estudios que asociaban rechazo. Para un mismo paciente, una disminución del 25% en el valor de LV-tor predijo rechazo con una precisión del 92.9%.
Mingo-Santos et al., 2015	iE33 digital ultrasound system, S5-1 transducer (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). X-Celera version 7.0; Philips Medical Systems	DML-VI y DML-PLVD Los valores de DML-VI y DML-PLVD fueron menores en los estudios en presencia de rechazo. La combinación de un valor DML-VI < -15.5% y DML-PLVD < -17% identificaría a pacientes con baja probabilidad de rechazo.
Clemmensen et al., 2015	Vivid 9 (GE Healthcare, Horten, Norway) EchoPAC (PC, SW-Only, 112; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA)	DML-VI Valores menores de DML-VI a mayor gravedad de grupo de rechazo, incluso tras excluir los estudios con FEVI<50% o con vasculopatía. Una mayor carga de episodios repetidos de rechazo se asoció a menor valor de DML-VI (no así de FEVI).
Sade et al., 2019	SC 2000 cardiac ultrasound machine (Siemens Medical Solutions USA, Mountain View, California) Velocity Vector Imaging (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany)	DML-VI y DMC-VI Los valores de DML-VI y DMC-VI fueron menores en presencia de rechazo y predictores independientes de cualquier grado de rechazo. En combinación con los valores de T1 medidos por resonancia, tuvieron una sensibilidad y VPN del 100% para rechazo $\geq 2R$ (T1 $\geq 1,090$ ms, volumen extracelular ≥ 32 %, DML-VI > -14%, y DMC-VI ≥ -24 %).
Clemmensen et al., 2016	Vivid 9, GE Healthcare, Horten, Norway) with a 3.5	DML-VI y TAPSE

	<p>MHz phased array transducer (M5S).</p> <p>EchoPAC PC (SW-Only 113, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA)</p>	<p>Los valores de DML-VI y TAPSE se asociaron de forma significativa a la carga de RAC (modelo de regresión lineal).</p> <p>Se objetivó una mejora gradual de los parámetros de función ventricular izquierda y derecha en el primer año tras el trasplante, pero la carga de RAC influyó de forma significativa en el grado de recuperación.</p>
Ambardekar et al., 2015	<p>SD</p> <p>Velocity Vector Imaging; Siemens Medical Systems, Mountain View, CA, USA)</p>	<p>DML-VI, DC-VI y sus TD</p> <p>Al comparar el estudio con rechazo con el previo y el posterior, así como con 14 controles sin RAC, no se encontraron diferencias significativas en los valores de DML-VI, DMC-VI y sus TD.</p>
Clemmensen et al., 2017	<p>Vivid 9 (GE Healthcare, Horten, Norway)</p> <p>EchoPAC PC (SW-Only version 112; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA)</p>	<p>DML-VI</p> <p>El valor de DL-VI fue un predictor potente de MACE (HR 4.9, IC al 95% 2.7-8.9, $p < 0.0001$) en pacientes con y sin EVI, y de mortalidad por todas las causas (HR 4.9, IC al 95% 2.2-10.8, $p < 0.0001$).</p> <p>Se generó un modelo de predicción de MACE y mortalidad por todas las causas combinando los valores de DML-VI (punto de corte -15.2%) y el patrón de llenado restrictivo del ventrículo izquierdo.</p>
Ruiz Ortiz et al., 2015	<p>IE33 echocardiographic system, and a S5-1 transducer (Philips Medical Systems</p> <p>QLab software version 7.0 (Philips Medical Systems).</p>	<p>DMR-VI, DMC-VI, DML-VI</p> <p>Los valores de DMR-VI fueron significativamente menores a mayor grado de RAC.</p> <p>Un valor DMR-VI $< 25\%$ tuvo una sensibilidad y VPN del 100% para la presencia de RAC $\geq 2R$.</p>
Podrouzkova et al., 2015	<p>VIVID 7 (GE, Milwaukee, WI, USA)</p> <p>Echo Pac system (General Electric, Inc.)</p>	<p>DML-VI (apical 4 cámaras y 2 cámaras)</p> <p>Se observó un deterioro significativo de los valores de DML-VI durante los episodios de RAC. En los pacientes sin episodios de RAC, no se detectaron cambios significativos en los valores de DML-VI entre estudios.</p>

Clemmensen et al., 2015	<p>Vivid 9 (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway)</p> <p>EchoPAC (GE Vingmed Ultrasound AS)</p>	<p>DML-VI</p> <p>Los valores de DML-VI fueron significativamente diferentes según los grados de RAC en la BEM.</p> <p>El valor de DML-VI fue inferior en presencia de RAC 2R incluso después de excluir a los pacientes con FEVI<50%, EVI y rechazo tardío (>2 años tras el trasplante).</p> <p>En el análisis temporal, los valores de DML-VI descendían en los episodios 2R mejorando tras su resolución.</p> <p>Los cocientes E/A y E/e' fueron significativamente mayores en presencia de RAC 2R.</p>
Du et al., 2016	<p>Acuson SC 2000 (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, USA)</p> <p>Siemens analysis software (SD de versión)</p>	<p>DML-VI, DMC-VI, DMR-VI obtenidos mediante speckle-tracking de adquisición 3D</p> <p>El valor de DML-VI fue significativamente menor en el grupo de RAC, sin diferencias en los valores de DMC-VI, DMR-VI y FEVI.</p> <p>Un valor de DL-VI (3D) < -9.55% predecía el RAC ≥ 1B (sensibilidad del 87.50% y especificidad del 54.17%).</p>
Marciniak et al., 2007	<p>Vivid 7 ultrasound scanner (GE Vingmed).</p> <p>Speqle 4, Software Package for Echocardiographic Quantification, Leuven, Belgium)</p>	<p>DML-VI y su TD, DML-PLVD y su TD DMR-VI y su TD</p> <p>Los valores de DML-VI, DML-PLVD y sus TD fueron menores en presencia de RAC.</p> <p>Los valores de DMR-VI pico y su TD fueron menores en presencia de RAC.</p>
Eleid et al., 2010	<p>Acuson Sequoia (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, USA) y Vivid 7 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA)</p> <p>Vendor-customized 2D Cardiac Performance Analysis software (TomTec Imaging Systems, Munich, Germany)</p>	<p>DML-VI, DMR-VI, paneles de expresión génica (PEG)</p> <p>Los valores de DML-VI y DMR-VI fueron menores en los pacientes trasplantados respecto a los controles (sujetos sanos) con independencia de los episodios de RAC. La falta de mejoría de los valores de DML-VI a los 3 meses del trasplante se asoció con una mayor incidencia de muerte y eventos cardiacos (HR: 5.92; 95% CI: 1.96 to 17.91; p = 0.049).</p>

		En el análisis multivariante el único predictor independiente de la DML-VI fue la puntuación del PEG.
Sera et al., 2014	Sonos -5500, Sonos-7500, (Philips Medical Systems, Andover, MA) 2D Cardiac Performance Analysis Software (TomTec Imaging Systems, Unterschlesheim, Germany)	DML-VI, DMR-VI y DMC-VI Los valores de DML-VI se asociaron de forma significativa con la presencia de RAC que precisó tratamiento (también en el análisis multivariante), no así los valores de DMC-VI ni los de DR-VI. Un valor de DML-VI menor de 14.8% tuvo una sensibilidad del 64% y especificidad del 64% para detectar RAC que requiere tratamiento.
Tseng et al., 2018	Vivid E9 Ultrasound System (GE Healthcare) Velocity Vector Imaging (Siemens Medical Solutions USA, Inc)	Tasa precoz de DML-VI, DMC-VI y su TD. Los valores de tasa precoz de DML-VI, DMC-VI y su TD fueron significativamente menores en presencia de RAC. Un valor de DMC-VI de -17.6% tuvo una sensibilidad del 81.8% y especificidad del 68.4% para la presencia de RAC.
Antonczyk et al., 2018	Vivid E9 Ultrasound System (GE Healthcare, Horten, Norway) EchoPAC (GE Healthcare)	DML-VI, DML-VD, DMC-VI, DMR-VI Todos los parámetros de DML mostraron valores significativamente mayores en ausencia de RAC (no así los valores de DMC-VI y DMR-VI). La presencia conjunta de DML-VI en 4 cámaras \leq 13.8% y DML-PLVD \leq 16.8% tuvo un VPN del 94% para RAC.

Abreviaturas: DMC-VI: deformación miocárdica circunferencial del ventrículo izquierdo; DLM: deformación miocárdica longitudinal; DML-PLVD: deformación miocárdica longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho; DML-VD: deformación miocárdica longitudinal del ventrículo derecho; DML-VI: deformación miocárdica longitudinal del ventrículo izquierdo; DMR-VI: deformación miocárdica radial del ventrículo izquierdo; EVI: enfermedad vascular del injerto; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; RAC: rechazo agudo celular; TAPSE: excursión sistólica del anillo tricúspide (por sus siglas en inglés); TD: tasa de deformación; SD: sin datos; VPN: valor predictivo negativo.

Cabe destacar el estudio BEMECO [155], el primer estudio multicéntrico que validó los valores de corte de deformación longitudinal del ventrículo

izquierdo y derecho señalados en el estudio de Mingo-Santos et al. [142] para el despistaje de RAC-TR, que mantenían un elevado valor predictivo negativo (94.3%) utilizando en 501 estudios de ecocardiografía asociados a BEM de 99 pacientes, analizados mediante el *software* QLab (versiones 10.2,10.3 y 10.5). Este estudio fue llevado a cabo en centros trasplantadores españoles, coordinado por el grupo del Hospital Puerta de Hierro, y en él participó nuestro grupo.

Aunque la medida de la deformación miocárdica presenta menor variabilidad inter e intra-observador frente a parámetros clásicos como la fracción de eyección, uno de los principales talones de Aquiles es la variabilidad *inter-vendor*, es decir, la variabilidad en los valores de los diferentes parámetros de deformación que resultan de analizar una misma muestra con diferentes *softwares* comerciales, y esto dificulta establecer puntos de corte universales en el despistaje o valoración de severidad de diferentes patologías. Las sociedades científicas en alianza con las empresas tecnológicas han realizado un enorme esfuerzo para establecer definiciones comunes y unificar metodologías [156, 157]. Entre los parámetros de deformación, la deformación longitudinal global ha mostrado una buena reproducibilidad *inter-vendor*, aun así, se recomienda que se utilice el mismo equipo y *software* en el seguimiento longitudinal de un mismo paciente para detectar cambios significativos [158, 159]. En el caso del análisis de la deformación longitudinal por segmentos, los resultados han sido decepcionantes [160]. Es importante señalar que estos análisis se han realizado en sujetos sanos o en el contexto de determinadas cardiopatías, pero ninguno ha incluido a pacientes trasplantados, y por lo tanto se desconoce el alcance de esta variabilidad *inter-vendor* en el escenario concreto del RAC en los pacientes receptores de TxC.

En cuanto al análisis de la deformación de la auricular izquierda en los pacientes trasplantados, algunos estudios han estudiado su utilidad en población pediátrica y su asociación con las presiones de llenado del ventrículo izquierdo

[33, 161], pero existe un vacío de evidencia sobre su comportamiento en los episodios de RAC en receptores adultos de TxC.

Objetivos

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

Los episodios de rechazo agudo celular implican un daño inflamatorio directo fundamentalmente sobre el miocardio ventricular del injerto que afecta a sus funciones sistólica y diastólica. La realización de un estudio ecocardiográfico exhaustivo el mismo día de la biopsia miocárdica de control y su minucioso análisis mediante las técnicas disponibles podría detectar alteraciones de la función del injerto que se asocien a la presencia de rechazo agudo celular en diagnosticado por la anatomía patológica de las muestras de biopsia endomiocárdica, proporcionando herramientas de diagnóstico no invasivo para la detección de rechazo agudo celular en el injerto que ayuden a minimizar los procedimientos de biopsia en el primer año tras trasplante cardiaco. Aunque estudios previos señalan que las técnicas de deformación miocárdica podrían ser útiles en este contexto, es preciso corroborar su rendimiento en este contexto al utilizar *softwares* de distintas casas comerciales.

2.2. Objetivo principal

Estudiar la utilidad de las técnicas de deformación miocárdica ventricular mediante ecocardiografía *speckle-tracking* en el diagnóstico de rechazo agudo celular asintomático detectado por la anatomía patológica de las biopsias endomiocárdicas realizadas de forma rutinaria en el primer año tras el trasplante cardiaco en nuestro centro y valorar la variabilidad en los valores de la deformación miocárdica ventricular al analizar la muestra de estudios con dos *softwares* distintos.

2.3. Objetivos secundarios

- investigar el comportamiento de las variables de deformación longitudinal de la aurícula izquierda en los episodios de rechazo agudo celular y su papel en el diagnóstico de dicha entidad.
- estudiar qué variables ecocardiográficas pueden predecir la presencia de rechazo agudo celular.
- proponer puntos de corte que puedan descartar de forma segura la presencia de rechazo agudo celular que requiera tratamiento.
- estudiar la posible relación del análisis ecocardiográfico y la presencia de rechazo humoral.
- originar hipótesis que den lugar a nuevos estudios.

Métodos

3. MÉTODOS

3.1. Diseño y población de estudio

Se trata de un estudio observacional con reclutamiento prospectivo en un único centro. El estudio se adhirió a las recomendaciones de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de Córdoba (código de aprobación: “EcocardioHRS-2014-1”). El desarrollo del estudio fue explicado a todos los pacientes candidatos, que aceptaron participar, firmando el consentimiento informado antes de su inclusión.

Entre el 14 de septiembre de 2014 y el 31 de octubre de 2016, todos los pacientes receptores de TxC adultos consecutivos que acudieron a la realización de las biopsias de seguimiento de rutina durante el primer año tras el TxC fueron incluidos. Se amplió el reclutamiento en una segunda fase de estudio para la valoración de los parámetros de Doppler tisular (DT) hasta el 31 de octubre de 2017.

Un ecocardiografista experto realizó un ETT el mismo día de la biopsia cardiaca, en un intervalo de 3 horas máximo tras el procedimiento, creando de este modo una unidad de estudio compuesta por un par BEM-ETT. En la **Tabla 6** se exponen las variables demográficas, clínicas y hemodinámicas (obtenidas durante el procedimiento) recogidas para cada paciente.

Tabla 6. Variables demográficas, clínicas y hemodinámicas recogidas el día de cada biopsia endomiocárdica.

Variables demográficas	Variables clínicas	Variables hemodinámicas
Edad del receptor	Cardiopatía previa al trasplante	Presión arterial sistólica
Sexo del receptor	Tiempo de isquemia	Presión arterial diastólica
Edad del donante	Tratamiento inmunosupresor en	Frecuencia cardiaca
Sexo del donante	la primera visita	Presión sistólica de la aurícula derecha
	Síntomas	Presión sistólica del ventrículo derecho
		Presión telediastólica del ventrículo derecho

Los episodios de RAC fueron tratados por cardiólogos expertos en insuficiencia cardiaca avanzada y TxC, en función de las manifestaciones clínicas, los resultados de la BEM y los estándares de práctica clínica. Dichos expertos permanecieron ciegos a los resultados de los análisis de deformación miocárdica.

Ningún paciente había recibido tratamiento para el episodio de RAC en el momento de la realización del ETT puesto que los resultados del análisis anatomopatológico de las BEM no estaban aún disponibles.

3.2. Biopsia endomiocárdica (BEM)

3.2.1. Descripción del procedimiento

La BEM es un procedimiento invasivo que se realiza en condiciones de asepsia y bajo anestesia local. La vía de elección en nuestro centro es la punción venosa transyugular. Una vez canalizada la vena, se coloca un introductor, utilizando un catéter con biotomo para la recogida de muestras. Este proceso se realiza bajo guía por escopia de rayos X, orientando el catéter con biotomo en el ventrículo derecho hacia el septo interventricular. Se extraen entre 4 y 6 fragmentos de miocardio de ventrículo derecho, que son remitidos para análisis patológico. Así mismo, durante el procedimiento se registran mediante catéter Swan-Ganz las presiones de aurícula derecha, ventrículo derecho, arteria pulmonar y presión de enclavamiento pulmonar. Durante todo el proceso, se monitorizan de forma externa la presión arterial sistémica, la frecuencia y ritmo cardiacos y la saturación periférica de oxígeno mediante pulsioximetría. En la **Figura 8** se expone el protocolo de BEM durante el primer año tras el TxC en nuestro centro. A estas BEM se añaden las de vigilancia tras instaurar tratamiento médico en caso de RAC.

TxC	2ª Sem	3ª Sem	4ª Sem	6ª Sem	2º mes	3º mes	4º mes	5º mes	6º mes	9º mes	1º año
-----	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

Figura 8. Protocolo de vigilancia del rechazo agudo celular mediante biopsias endomiocárdicas seriadas en nuestro centro durante el periodo de estudio. Tras el trasplante cardiaco (TxC) se realizan biopsias endomiocárdicas cada semana durante el primer mes, a la sexta semana del TxC, posteriormente cada mes hasta el 6º mes, al 9º mes y al año. Abreviaturas: Sem: semana; TxC: trasplante cardiaco.

3.2.2. Análisis anatomopatológico

Los fragmentos recogidos durante el procedimiento fueron enviados a analizar al laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital Reina Sofía, donde una patóloga experta, ciega a los resultados de del estudio ETT, clasificó las muestras según los criterios revisados de la ISHLT [42] en:

- grado OR: ausencia de rechazo
- grado 1R: presencia de rechazo leve
- grado 2R: presencia de rechazo moderado
- grado 3R: presencia de rechazo severo.

Los rechazos grado 2R y grado 3R fueron clasificados como episodios de RAC que precisan tratamiento médico (RAC-TR).

En todas las BEM se buscó la presencia de rechazo mediado por anticuerpos o rechazo humoral (RAH).

3.3. Estudio ecocardiográfico

La adquisición de los ETT se realizó acorde con las guías de consenso [162] por el mismo ecocardiografista experto, utilizando siempre un equipo Siemens Acuson SC2000 y una sonda 4V1c de 1,25-4,5 MHz (Siemens AG, Erlangen, Germany). Fueron excluidas del estudio las BEM cuando no fue posible realizar el ETT en este equipo por no estar disponible.

Todos los estudios incluyeron señal de electrocardiograma de superficie, obteniéndose las secuencias necesarias para la cuantificación de cámaras y análisis de función ventricular convencionales, valoración de morfología y función valvular, así como los valores sistólicos y diastólicos del DT del anillo mitral (lateral y medial). Otros datos recogidos fueron la presencia de derrame pericárdico y la estimación de la presión sistólica pulmonar. En la **Tabla 7** se recogen todas las variables de ETT convencional recogidas.

Tabla 7. Variables ecocardiográficas convencionales recogidas para cada estudio

Variable	Descripción
SIV (mm)	Grosor diastólico del septo interventricular a nivel basal medido en paraesternal eje largo
DTD VI (mm)	Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo medido en paraesternal eje largo
PP VI (mm)	Grosor diastólico de la pared posterior a nivel basal medido en paraesternal eje largo
DTS VI (mm)	Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo medido en paraesternal eje largo
FE VI (%)	Fracción de eyección calculada mediante el método de Simpson biplano
DP (%)	Presencia de derrame pericárdico
E FTM (cm/s)	Velocidad de la onda E del flujo transmitral medida mediante Doppler pulsado en apical 4 cámaras a la altura de los bordes de los velos mitrales
A FTM (cm/s)	Velocidad de la onda A del flujo transmitral medida mediante Doppler pulsado en apical 4 cámaras a la altura de los bordes de los velos mitrales
Cociente E/A	Valor del cociente entre las velocidades de las ondas E y A del flujo transmitral (E FTM / A FTM)
s' lateral (cm/s)	Velocidad de la onda s' medida mediante Doppler tisular a nivel del anillo lateral mitral desde apical 4 cámaras

e' lateral (cm/s)	Velocidad de la onda e' medida mediante Doppler tisular a nivel del anillo lateral mitral desde apical 4 cámaras
a' lateral (cm/s)	Velocidad de la onda a' medida mediante Doppler tisular a nivel del anillo lateral mitral desde apical 4 cámaras
s'+e' lateral (cm/s)	Valor de la suma de las velocidades (en valor absoluto) s' del anillo lateral mitral y e' del anillo lateral mitral medidas mediante Doppler tisular desde apical 4 cámaras
Cociente E/e' lateral	Valor del cociente entre la velocidad E de flujo transmitral y e' del anillo lateral mitral.
s' septal (cm/s)	Velocidad de la onda s' medida mediante Doppler tisular a nivel del anillo septal mitral desde apical 4 cámaras
e' septal (cm/s)	Velocidad de la onda e' medida mediante Doppler tisular a nivel del anillo septal mitral desde apical 4 cámaras
a' septal (cm/s)	Velocidad de la onda a' medida mediante Doppler tisular a nivel del anillo septal mitral desde apical 4 cámaras
s'+e' septal (cm/s)	Valor de la suma de las velocidades (en valor absoluto) s' del anillo septal mitral y e' del anillo lateral mitral medidas mediante Doppler tisular desde apical 4 cámaras
Cociente E/e' septal	Valor del cociente entre la velocidad E de flujo transmitral y e' del anillo septal mitral.
TAPSE (mm)	Excursión sistólica del anillo valvular tricúspide medido mediante modo M desde apical 4 cámaras.
s' anillo tricúspide (cm/s)	Velocidad de la onda s' medida mediante Doppler tisular a nivel del anillo de la válvula tricúspide desde apical 4 cámaras

Para el estudio de la deformación miocárdica, se realizaron adquisiciones de cine bidimensionales optimizadas según las recomendaciones de consenso [157], de al menos 3 ciclos cardiacos y con una resolución temporal igual o superior a 60 Hz en las siguientes ventanas:

- PEC a nivel de segmentos ventriculares medios.
- apical 4 cámaras (AP4C) optimizado para cavidades izquierdas
- AP4C optimizado para cavidades derechas.
- apical 2 cámaras (AP2C)

Las imágenes fueron adquiridas y almacenadas digitalmente en forma de datos crudos para poder realizar posteriormente los análisis de deformación longitudinal.

3.4. Análisis de la deformación miocárdica por *Speckle-Tracking*

Los análisis de deformación miocárdica (DM) se realizaron inicialmente con el *software* Velocity Vector Imaging (VVI) de Siemens (Siemens, AF, Erlangen, Germany) en el Hospital Reina Sofía de Córdoba (España). Este *software* estaba disponible en nuestro centro antes del inicio del estudio.

Para valorar la variabilidad inter-*software*, los estudios de aquellos pacientes reclutados hasta octubre de 2016, fueron anonimizados y analizados por segunda vez usando el *software* TomTec (TT) (TomTec Imaging Systems, Munich, Germany) en la unidad de imagen cardiaca avanzada del Hospital Weill Cornell de Nueva York (EEUU).

Todos los análisis fueron realizados o supervisados estrechamente por ecocardiografistas expertos. Todos los operadores que realizaron y/o supervisaron el análisis de la deformación permanecieron ciegas a los resultados de las BEM.

En la segunda fase del estudio (reclutamiento extendido hasta octubre de 2017), se incluyeron las medidas de DM realizadas únicamente con Siemens, y únicamente los referidos a la DM ventricular izquierda o derecha, incluyendo únicamente los PEC a nivel de los segmentos medios en el caso de los análisis de deformación miocárdica circunferencial (DMC-VI) y radial (DMR-VI) del ventrículo izquierdo.

3.4.1. Deformación ventricular

Para el estudio de la deformación miocárdica longitudinal global del ventrículo izquierdo (DML-VI) se usaron los cines AP4C y AP2C, dibujando manualmente el borde endocárdico y ajustando el contorno epicárdico al grosor

miocárdico. La división en segmentos fue realizada de forma automática por el *software*, de tal modo que se obtuvieron dos segmentos basales, dos medios y dos apicales para cada cine apical. De este modo, incluimos 12 de los 18 segmentos del modelo clásico de segmentación del VI (**Figura 9**).

En el caso del análisis con VVI, el fin de la sístole y la diástole eran detectados de forma automática, pero fue preciso introducir de forma manual el tiempo al cierre de la válvula aórtica. Para el estudio de la DMC-VI y DMR-VI se utilizó el cine PEC a nivel de segmentos medios, que fue dividido de forma automática por el *software* en 6 segmentos. Finalmente, para el estudio de la deformación miocárdica longitudinal global del ventrículo derecho (DML-VD), tras trazar manualmente el borde endocárdico y ajustar el contorno epicárdico al grosor miocárdico, el *software* realizó automáticamente la segmentación en 6 segmentos apicales, medioventriculares y basales.

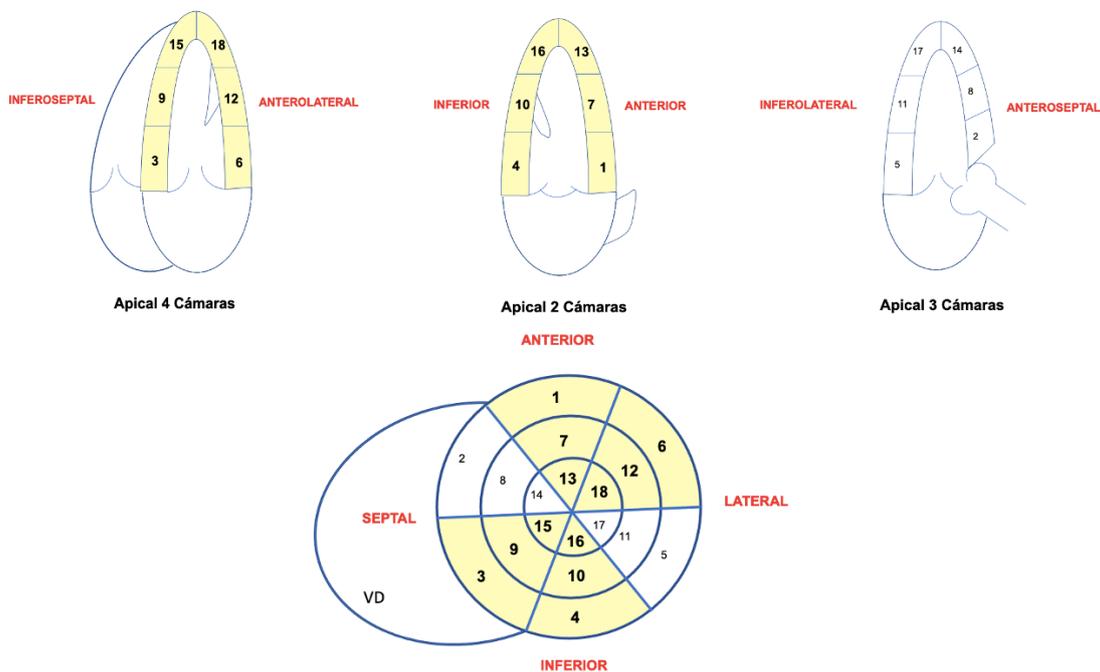


Figura 9. Modelo de segmentación del ventrículo izquierdo basado en 18 segmentos. Imágenes superiores: esquema de las ventanas apicales de 4, 2 y 3 cámaras. Imagen inferior: esquema polar de los 18 segmentos del ventrículo izquierdo. Se incluyeron en el análisis los 12 segmentos coloreados en amarillo claro (correspondientes a los planos apicales de 4 y 2 cámaras). Abreviaturas: VD: ventrículo derecho. En color se muestran

los segmentos incluidos en nuestro análisis, valorables desde los planos apical de 4 y 2 cámaras.

Se analizó también separadamente la deformación miocárdica longitudinal global de la pared libre del ventrículo derecho (DML-PLVD). En el caso del análisis con TT, se trazaron igualmente los contornos endocárdicos, y se escogieron de forma manual el fin de la diástole y el fin de la sístole, mientras que el tiempo al cierre de la válvula aórtica era detectado de forma automática.

En las Figuras 10 y 11 se muestra un ejemplo de informe generado por cada *software*. En ambos casos el parámetro de DM considerado en cada ventana ecocardiográfica fue el valor máximo del promedio de curvas de deformación de cada segmento a lo largo del ciclo cardiaco completo (Figuras 10 y 11).

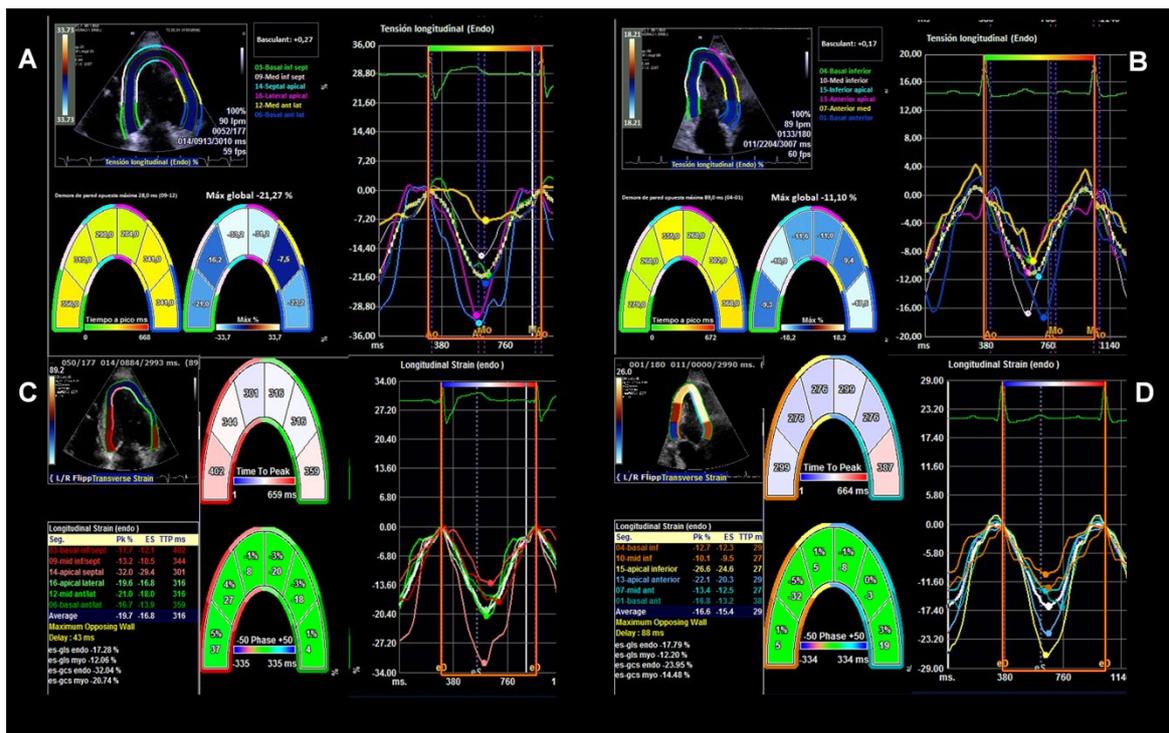


Figura 10. Resultados del análisis de la deformación longitudinal del ventrículo izquierdo en las ventanas apicales de cuatro (A, C) y dos cámaras (B, D) generados por los *softwares* de Siemens (A, B) y TomTec (C, D). El principal parámetro de comparación fue el valor máximo del promedio de curvas de deformación durante un ciclo cardiaco completo (representada por las líneas blancas en ambos casos). Traducido de Ruiz-Ortiz, M., et al., *Myocardial deformation and acute cellular rejection after heart transplantation: Impact of inter-vendor variability in diagnostic effectiveness*. Echocardiography, 2019. 36(12): p. 2185-2194.



Figura 11. Resultados del análisis de la deformación radial y circunferencial del ventrículo izquierdo (A, C) y de la deformación longitudinal del ventrículo derecho (B, C) generados por los *softwares* de Siemens (A, B) y TomTec (C, D). El principal parámetro de comparación fue el valor máximo del promedio de curvas de deformación durante un ciclo cardíaco completo (representada por las líneas blancas en ambos casos). Traducido de Ruiz-Ortiz, M., et al., *Myocardial deformation and acute cellular rejection after heart transplantation: Impact of inter-vendor variability in diagnostic effectiveness*. *Echocardiography*, 2019. 36(12): p. 2185-2194.

Se excluyeron del análisis aquellos estudios en los que no fue posible analizar en cada ventana al menos 4 segmentos. Se calculó la DML-VI como el promedio de los valores obtenidos en los planos apicales de 4 y 2 cámaras, si ambos eran válidos para el análisis. No se incluyó el plano de 3 cámaras por la alta presencia de segmentos no válidos para el análisis, estrategia en consonancia con lo que otros autores habían publicado previamente [142, 154]. En la **Tabla 8** se recogen las variables de análisis de DM recogidas para cada estudio. También se recogieron las tasas de deformación de cada una de las variables recogidas en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Variables de análisis de deformación miocárdica ventricular recogidas para cada estudio.

Variable	Descripción	Ventana ecográfica	Segmentos analizados
DM L VI (%)	Deformación miocárdica longitudinal del ventrículo izquierdo. Se recogieron tanto el valor pico como el sistólico	Apical 4 cámaras Apical 2 cámaras	Basales, medios y apicales de las caras: - anterior - anterolateral - inferior - inferoseptal Así como el valor global de deformación
DM R VI (%)	Deformación miocárdica radial del ventrículo izquierdo. Se recogieron tanto el valor pico como el sistólico	Paraesternal eje corto a nivel de segmentos medios	Segmentos medios (anterior, anterolateral, inferolateral, inferior, inferoseptal y anterosseptal) Así como el valor global de deformación
DM C VI (%)	Deformación miocárdica circunferencial del ventrículo izquierdo. Se recogieron tanto el valor pico como el sistólico	Paraesternal eje corto a nivel de segmentos medios	Segmentos medios (anterior, anterolateral, inferolateral, inferior, inferoseptal y anterosseptal) Así como el valor global de deformación
DM L VD (%)	Deformación miocárdica longitudinal del ventrículo derecho. Se recogieron tanto el valor pico como el sistólico	Apical 4 cámaras	Valor global de deformación del ventrículo derecho
DM L PLVD (%)	Deformación miocárdica longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho. Se recogieron tanto el valor pico como el sistólico	Apical 4 cámaras	Valor global de deformación de la pared libre del ventrículo derecho.

3.4.2. Deformación auricular

Ambos *softwares* disponían de una herramienta específicamente diseñada para el estudio de la deformación auricular longitudinal izquierda (DALI). Para realizar el análisis se trazó de forma manual el borde del contorno de la AI sobre la adquisición AP4C optimizada para cavidades izquierdas. Siguiendo las recomendaciones actuales [163], no se realizó ninguna subdivisión de la AI. El cero de referencia en la deformación fue situado al final de la diástole. Fueron excluidas del estudio aquellas imágenes con definición subóptima del borde auricular y aquellas en las que se objetivó un fracaso en el seguimiento del contorno durante el ciclo. La **Figura 12** ilustra ejemplos de los resultados generados por cada *software*.

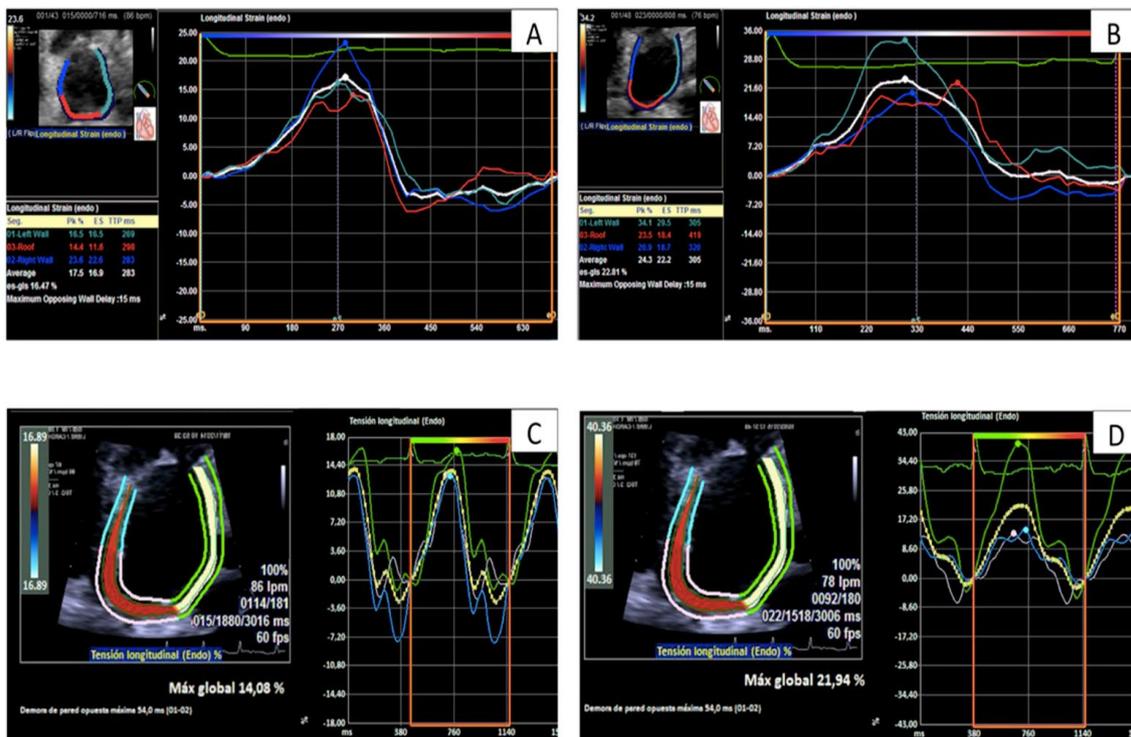


Figura 12. Ejemplos de curvas de deformación auricular longitudinal en el mismo paciente con rechazo grado 2R (A, C) y sin rechazo (B, D) generados mediante análisis con los *softwares* de TomTec (A, B) y Siemens (C, D). Traducido de Rodríguez-Diego, S., et al., *The Role of Left Atrial Longitudinal Strain in the Diagnosis of Acute Cellular Rejection in Heart Transplant Recipients*. J Clin Med, 2022. 11(17).

Las variables ofrecidas por cada *software* se recogen en la **Tabla 9**. Dado que cada *software* ofrecía variables distintas como resultados del análisis, solo se utilizaron las dos variables comparables para el análisis de variabilidad inter-*software*.

Tabla 9. Variables de análisis de deformación miocárdica auricular recogidas para cada estudio.

Variable	Software	Descripción	Comparable con alguna variable del otro <i>software</i>
TT-sgDALI (%)	TomTec	Deformación auricular longitudinal izquierda sistólica global	NO
TT-pDALI (%)	TomTec	Pico de deformación auricular longitudinal izquierda	SÍ
TT-sDALI (%)	TomTec	Deformación auricular longitudinal izquierda al final de la sístole	NO
TT-tpDALI (1/s)	TomTec	Tasa pico de deformación auricular longitudinal izquierda	SÍ
S-pDALI (%)	Siemens	Pico de deformación auricular longitudinal izquierda	SÍ
S-tpDALI (1/%)	Siemens	Tasa pico de deformación auricular longitudinal izquierda	SÍ

3.5. Análisis estadístico

3.5.1. Grupos de comparación

Todos los ETT fueron clasificados según el grado de rechazo observado en la BEM asociada. Para la comparación de variables del ETT, se establecieron los siguientes grupos de comparación:

- Considerando tres grupos de comparación: estudios 0R, estudios 1R y estudios $\geq 2R$ (RAC-TR)
- Considerando dos grupos de comparación:
 - o Presencia de cualquier grado de rechazo: estudios 0R versus estudios $\geq 1R$

- Presencia de RAC-TR: estudios 0R y 1R versus estudios $\geq 2R$

3.5.2. Análisis de variabilidad

Se realizaron análisis de variabilidad de la DM inter-*software* incluyendo todos los estudios que fueron valorables y utilizando las variables comparables. Para los análisis de variabilidad intra-*software* de la DM se escogieron 10 estudios al azar, que fueron analizados por dos operadores expertos para analizar la variabilidad inter-observador. Con el fin de analizar la variabilidad intra-observador, estos mismos 10 estudios fueron analizados por uno de los operadores 1 mes después. El análisis intra e inter-observador fue realizado del mismo modo para cada *software*.

3.5.3. Métodos estadísticos aplicados

Aquellas variables en las que se comprobó distribución normal de las variables cuantitativas con la prueba Kolmogorov-Smirnov fueron expresadas como media \pm desviación estándar. Aquellas variables cuantitativas que no seguían distribución normal fueron expresadas con la mediana (rango intercuartílico). Las variables categóricas se describieron con frecuencias absolutas y porcentajes.

Para la comparación de variables entre dos grupos, se aplicaron las pruebas t de Student para datos pareados o independientes según correspondiera, y la prueba U de Mann-Whitney en la comparación de variables que no seguían una distribución normal.

Así mismo, en la comparación de 3 ó más grupos de variables cualitativas se aplicaron el análisis de la varianza para datos independientes o la prueba de Kruskal Wallis. La prueba de chi-cuadrado se usó para comparar variables categóricas.

Se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson y la pendiente de regresión para la comparación de los valores de deformación obtenidos por ambos *softwares*.

En la cohorte ampliada (hasta octubre 2017), se realizaron análisis univariado y multivariado, generando un modelo de regresión logística para la presencia de RAC-TR.

Con el objetivo de examinar el rendimiento diagnóstico de RAC de los diferentes parámetros de ETT que mostraron asociación independiente con la presencia de RAC, se calcularon las áreas bajo la curva (AUC) de las curvas de características operativas del receptor (ROC).

Al analizar el DT del anillo mitral lateral "s'+e'", se calculó una curva ROC con los primeros 129 ETT (cohorte de derivación). El punto de corte fue seleccionado para optimizar la sensibilidad y el valor predictivo negativo (VPN), con el fin de obtener un valor que nos permitiera descartar razonablemente la presencia de RAC-TR, y por lo tanto posponer la BEM. Teniendo en cuenta este punto de corte, se calcularon la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo y negativo en los 122 ETT consecutivos (cohorte de validación). Del mismo modo, se buscó un punto de corte para el cambio en la suma "s'+e'" respecto al ETT previo en la detección de RAC-TR.

Tanto en la primera como en la segunda fase de estudio, para los análisis de variabilidad intraobservador e interobservador se calcularon los coeficientes de correlación intraclase y los gráficos de Bland-Altman.

En la comparación de curvas ROC se utilizó la prueba De Long (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). Para el resto de los análisis, se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS v18.0 y v 21.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

Resultados

4. RESULTADOS

4.1. Primera fase de estudio: de septiembre de 2014 a octubre de 2016.

4.1.1. Pacientes: características basales

En la primera fase de estudio, se incluyeron en el estudio 18 pacientes consecutivos, con una edad media de 51 ± 14 años. La edad del donante fue de 42 ± 11 años. La mayor parte de los pacientes receptores de TxC y donantes fueron varones (78% y 67% respectivamente). Las principales indicaciones de TxC fueron las miocardiopatías (n= 8, 44%) y la cardiopatía isquémica (n=7, 39%).

La técnica de TxC fue la llamada técnica bicava, en la que se realiza la anastomosis de a nivel de las venas cavas y se conserva únicamente el casquete de aurícula izquierda que reúne el drenaje de las venas pulmonares (ver **Figura 2**, sección Introducción). El tiempo medio de isquemia fue de 247 ± 33 minutos.

Las características basales de los pacientes en esta primera fase aparecen resumidas en la **Tabla 10**. Durante el periodo de estudio se realizaron un total de 169 BEM y, dado que el equipo de ecocardiografía no estaba disponible en 22 de los casos, la muestra final se formó por un total de 147 pares de BEM y ETT (8 ± 3 por paciente), realizadas de media tras 4 ± 4 meses tras el TxC. Todos los pacientes se encontraban asintomáticos en el momento de la realización de la BEM y del ETT.

Tabla 10. Características basales de la población de estudio en la primera fase

N	18
Edad (años)	51 ± 14
Masculino sexo, n (%)	14 (78%)
Edad, donante (años)	42 ± 11
Masculino sexo, donante, n (%)	12 (67%)
Cardiopatía previa al trasplante	
Miocardiopatía dilatada, n (%)	8 (44%)
Cardiopatía isquémica, n (%)	7 (39%)

Valvulopatía, n (%)	2 (11%)
Cardiopatía congénita, n (%)	1 (6%)
Tiempo de isquemia (minutos)	247±33
Datos hemodinámicos	
Presión arterial sistólica (mmHg)	149±18
Presión arterial diastólica (mmHg)	94±12
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	93±11
Presión sistólica de la aurícula derecha (mmHg)	4±3
Presión sistólica del ventrículo derecho (mmHg)	35±7
Presión telediastólica del ventrículo derecho (mmHg)	5±3
Tratamiento inmunosupresor en la primera visita	
Corticoides, n (%)	18 (100%)
Tacrólimus, n (%)	17 (94%)
Micofenolato de mofetilo, n (%)	14 (78%)
Everólimus, n (%)	6 (33%)
Ciclosporina, n (%)	1 (6%)

Traducido de Ruiz-Ortiz, M., et al., *Myocardial deformation and acute cellular rejection after heart transplantation: Impact of inter-vendor variability in diagnostic effectiveness*. *Echocardiography*, 2019. **36**(12): p. 2185-2194.

4.1.2. Biopsia endomiocárdica

En la primera fase del estudio, referida a los primeros 18 pacientes, con un total de 147 pares de BEM y ETT, el análisis anatomopatológico reveló ausencia de rechazo (grado 0R) en 65 estudios (44%), rechazo grado 1R en 63 estudios (43%) y rechazo $\geq 2R$ (RAC-TR) en 19 estudios (13%). La distribución de los grados de rechazo en el conjunto de las 169 BEM llevadas a cabo en ese periodo fue similar a la encontrada en la muestra final de estudio (42%, 44% y 14% respectivamente, $p=0.24$).

Ninguno de los episodios de RAC-TR tuvo como desenlace la muerte del paciente, y ningún paciente presentó inestabilidad hemodinámica. Los 19 episodios de RAC-TR se dieron en 9 pacientes, que recibieron tratamiento

inmunosupresor. En la biopsia de control tras los episodios de RAC-TR, se objetivaron grados de rechazo menor (0R y 1R en todos los casos). En ninguna de las BEM de la muestra global se detectaron hallazgos concordantes con el diagnóstico de RAH.

4.1.3. Ecocardiografía: análisis de parámetros de deformación por *Speckle-Tracking*

4.1.3.1. Deformación ventricular

4.1.3.1.1. Asociación de los valores de deformación ventricular con el grado de rechazo agudo celular

En la **Figura 13** se muestran las asociaciones entre los valores pico de las curvas promedio de deformación ventricular con los grados de RAC. No se encontró una asociación significativa entre los valores de DML-VI con los grados de RAC con ninguno de los *softwares*, aunque sí una tendencia a obtener valores absolutos menores en presencia de RAC-TR vs el resto con TomTec ($p= 0.08$), y para la presencia de cualquier grado de RAC vs OR con Siemens ($p= 0.07$).

Valores menores de DMR-VI obtenidos con TomTec se asociaron de forma significativa con una mayor severidad del RAC en el análisis de la Varianza ($p= 0.04$), no así en el caso de los valores de DMR-VI obtenidos con Siemens. Es más, hubo asociación significativa entre este parámetro de deformación medido con TomTec y la presencia de RAC-TR ($p= 0.01$), así como asociación límite con la presencia de cualquier grado de RAC ($p= 0.049$).

Se detectó una asociación en el límite de la significación entre la DMC-VI medida con Siemens con los grados de severidad del RAC ($p= 0.05$) en el análisis de la Varianza, aunque esta asociación sí fue significativa para la presencia de RAC-TR vs el resto ($p=0.04$); hallazgo que no se observó con los valores de DMC-VI obtenidos con TomTec.

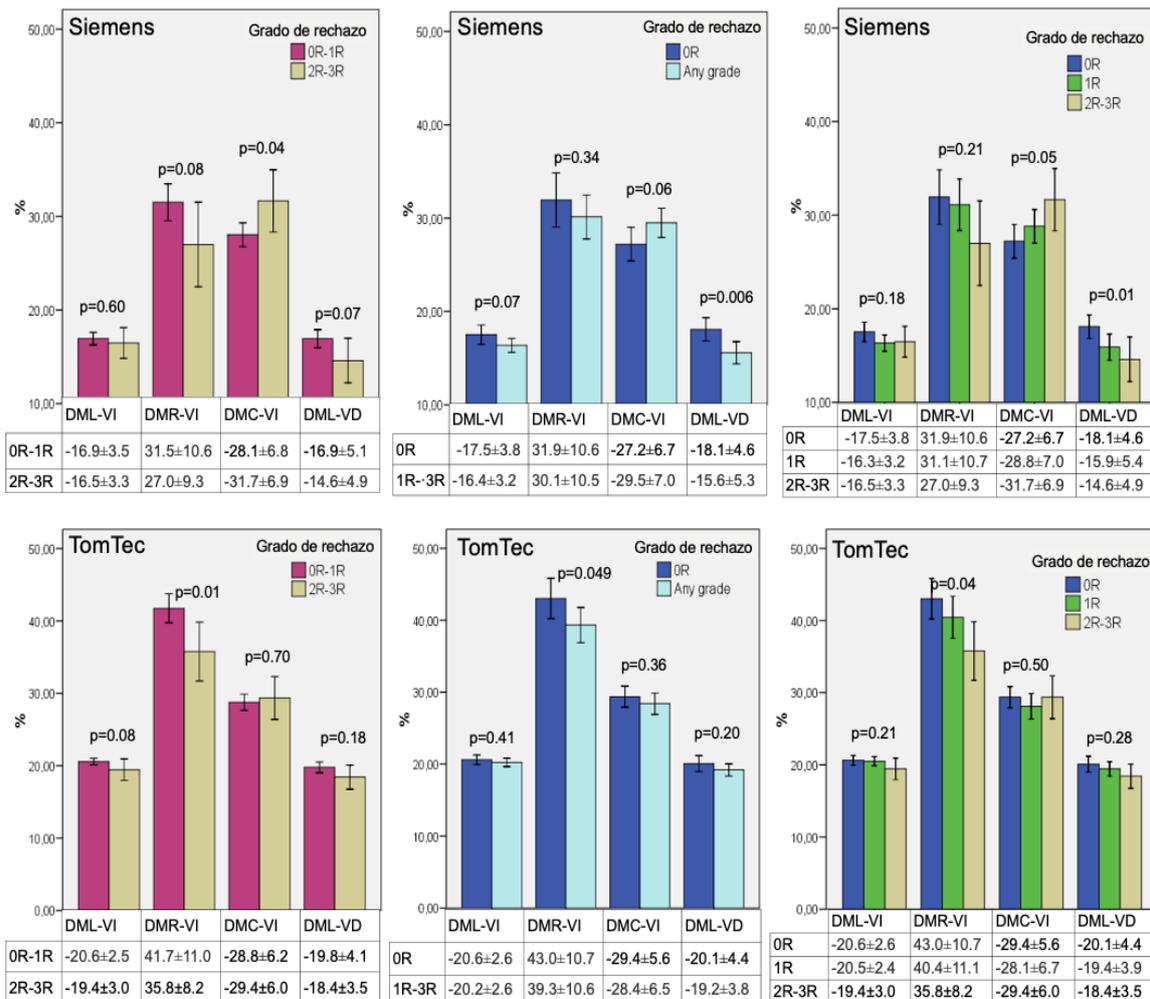


Figura 13. Valores medios de deformación ventricular medidos con el software de Siemens (paneles superiores) y con el de TomTec (paneles inferiores) según en grado de rechazo: 0R-1R vs 2R-3R (paneles izquierdos); 0R vs cualquier grado de rechazo (paneles centrales); y 0R, 1R, y 2R-3R (paneles derechos). Las barras representan los valores absolutos de deformación. Abreviaturas: DMC-VI: deformación circunferencial del ventrículo izquierdo; DML-VD: deformación longitudinal del ventrículo derecho; DML-VI: deformación longitudinal del ventrículo izquierdo; DMR-VI: deformación radial del ventrículo izquierdo. Traducido de Ruiz-Ortiz, M., et al., *Myocardial deformation and acute cellular rejection after heart transplantation: Impact of inter-vendor variability in diagnostic effectiveness*. Echocardiography, 2019. 36(12): p. 2185-2194.

Finalmente, la presencia de valores absolutos menores de DML-VD obtenidos con Siemens se asoció de forma significativa con mayores grados de RAC ($p=0.01$), con diferencias significativas de los valores de DML-VD entre los estudios con cualquier grado de RAC vs estudios sin RAC ($p=0.006$). Sin embargo, no se encontró esta asociación con los valores de DML-VD obtenidos con TomTec.

La **Figura 14** expone las curvas ROC para la capacidad discriminativa de la presencia de RAC de algunos de los parámetros de DM medidos con cada *software*.

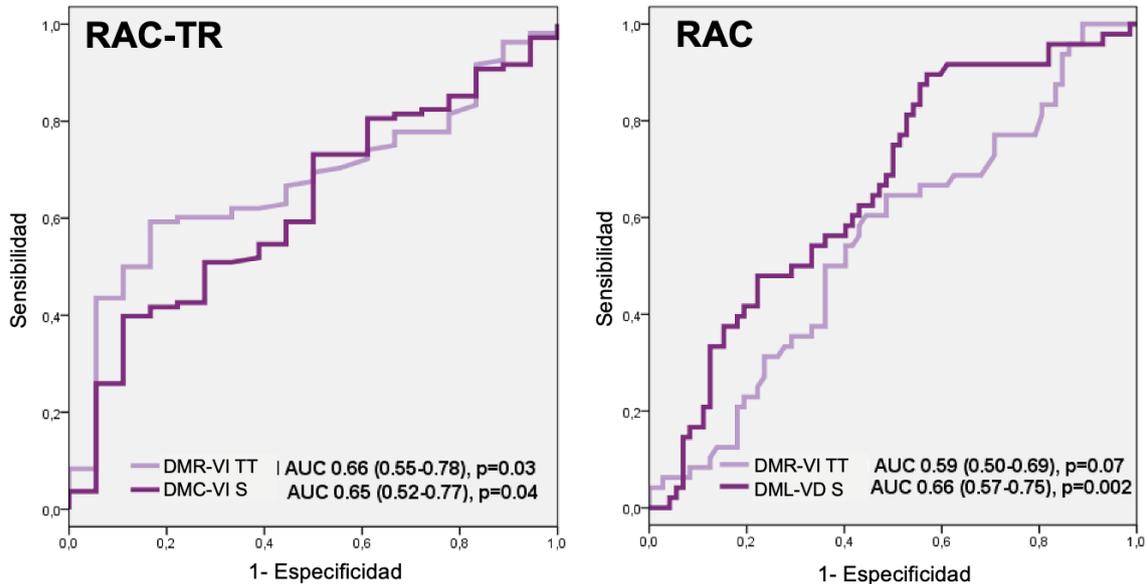


Figura 14. Curvas de características operativas del receptor para el diagnóstico de rechazo agudo celular que requiere tratamiento (panel izquierdo) y para cualquier grado de rechazo agudo celular (panel derecho) con la deformación radial del ventrículo izquierdo medida con TomTec (líneas claras), y las deformaciones circunferencial del ventrículo izquierdo y longitudinal del ventrículo derecho medidas con Siemens (líneas oscuras). Abreviaturas: AUC: área bajo la curva (de sus siglas en inglés *Area Under the Curve*); DMC-VI S: deformación circunferencial del ventrículo izquierdo medida con Siemens; DML-VD S: deformación longitudinal del ventrículo derecho medida con Siemens; DMR-VI TT: deformación radial del ventrículo izquierdo medida con TomTec. Traducido de Ruiz-Ortiz, M., et al., *Myocardial deformation and acute cellular rejection after heart transplantation: Impact of inter-vendor variability in diagnostic effectiveness*. *Echocardiography*, 2019. **36**(12): p. 2185-2194.

La DMR-VI medida con TomTec mostró capacidad discriminativa estadísticamente significativa para la presencia de RAC-TR en el análisis de la curva ROC (AUC 0.66, IC 95% 0.55-0.78, $p=0.03$), de la misma manera lo hizo la DMC-VI medida con Siemens (AUC 0.65, IC 95% 0.52-0.77, $p=0.04$), sin diferencias significativas entre la capacidad discriminativa de ambas para la presencia de RAC-TR ($p=0.60$). La DML-VD medida con Siemens fue el único parámetro de deformación que mostró una capacidad discriminativa para la presencia de cualquier grado de RAC en los análisis de curvas ROC (AUC 0.66,

IC 95% 0.57-0.75, $p= 0.02$), capacidad que no mostró la DMR-VI medida con TomTec (AUC 0.59, IC 95% 0.50-0.69, $p= 0.07$).

4.1.3.1.2. Variabilidad de los valores de deformación ventricular

Los valores medios absolutos de DM fueron mayores para todos los parámetros al analizarlos con TomTec frente a Siemens, salvo la DMC-VI (Figura 15).

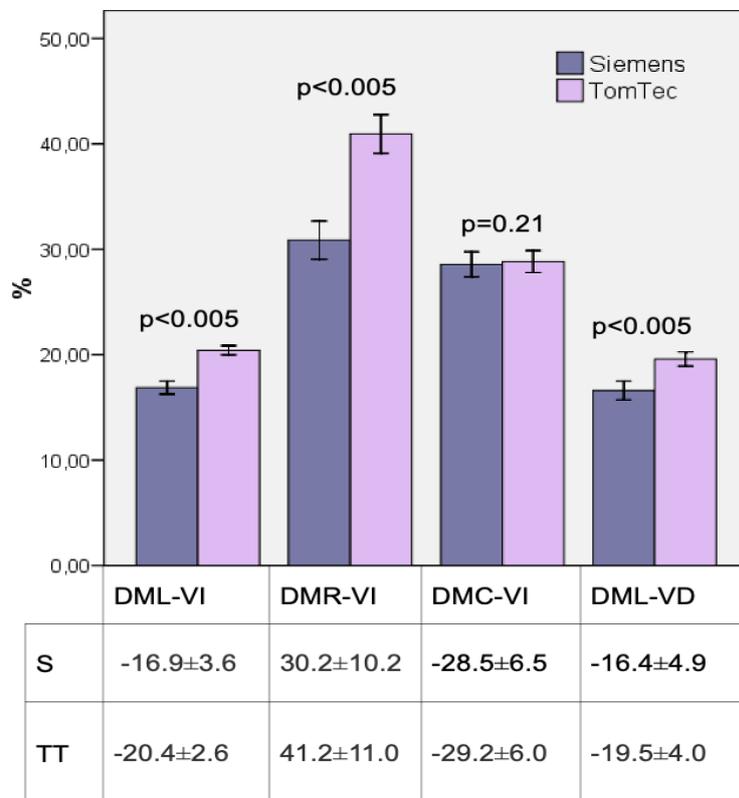


Figura 15. Valores medios de deformación ventricular medidos con los softwares de Siemens y TomTec en el conjunto de la muestra. Las barras representan los valores absolutos de deformación. Abreviaturas; DMC-VI: deformación circunferencial del ventrículo izquierdo; DML-VD: deformación longitudinal del ventrículo derecho; DML-VI: deformación longitudinal del ventrículo izquierdo; DMR-VI: deformación radial del ventrículo izquierdo; S: Siemens; TT: TomTec. Traducido de Ruiz-Ortiz, M., et al., *Myocardial deformation and acute cellular rejection after heart transplantation: Impact of inter-vendor variability in diagnostic effectiveness*. *Echocardiography*, 2019. **36**(12): p. 2185-2194.

La reproducibilidad de los valores fue pobre entre ambos *softwares* para la mayoría de los parámetros de DM, excepto para la DMC-VI: los coeficientes de correlación intraclase para los valores de DML-VI, DMR-VI, DMC-VI y DML-VD fueron 0.38 (IC 95% -0.11 a 0.46), 0.39 (IC 95% -0.07 a 0.64), 0.77 (IC 95% 0.67 a 0.84) y 0.32 (IC 95% 0.03-0.53) respectivamente.

Los valores de los diferentes parámetros de DM obtenidos con ambos *softwares* se correlacionaron de forma significativa, si bien esta correlación fue entre débil y moderada, con coeficientes de correlación de Pearson que iban de 0.25 para la DML-VD a 0.63 para la DMC-VI ($p < 0.01$ para todas las correlaciones, **Figura 16, paneles superiores**). Los gráficos de Bland-Altman (**Figura 16, paneles inferiores**) mostraron límites de acuerdo más anchos para la DMR-VI y los más estrechos para la DML-VI, con presencia de sesgo significativo ($p < 0.0005$) en todos los parámetros excepto en la DMC-VI ($p = 0.21$). La reproducibilidad intra e inter-observador fue de moderada a buena para ambos *softwares*, con valores de coeficientes de correlación intraclase entre 0.62 y 0.88 (**Tabla 11**).

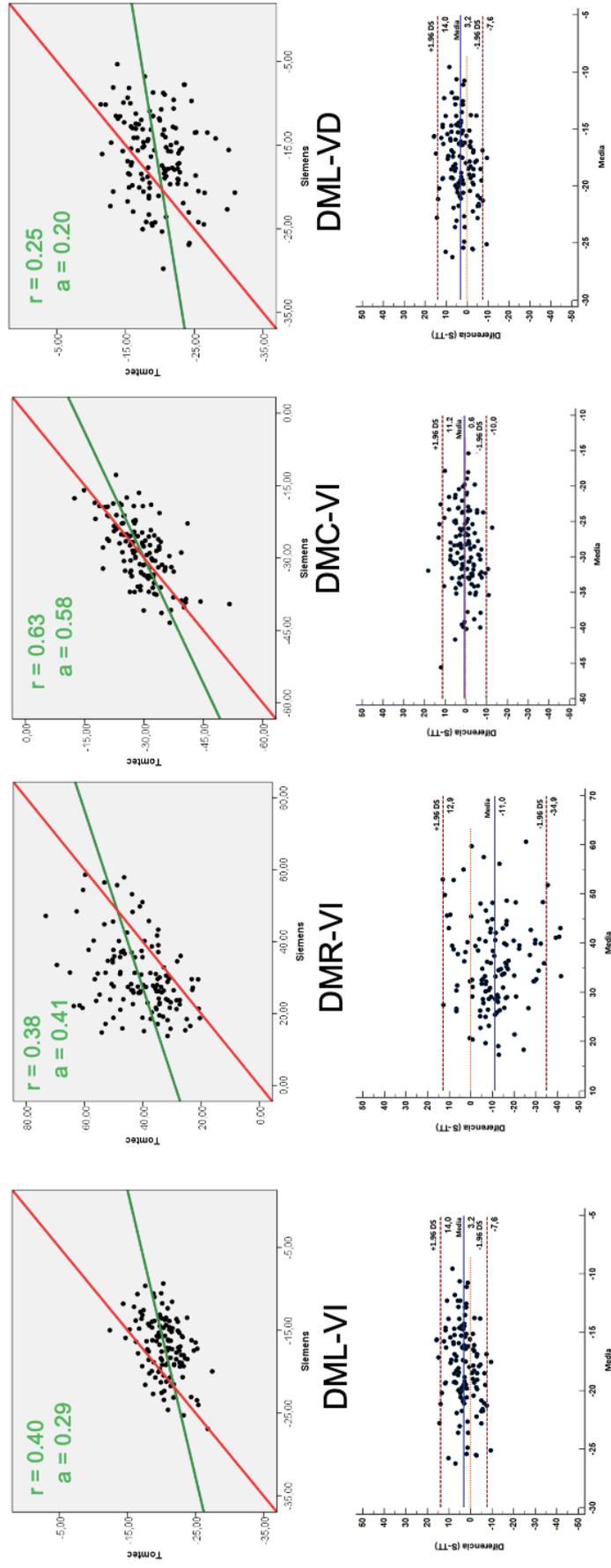


Figura 16. Gráficos de dispersión (paneles superiores) para los valores de deformación medidos con los softwares de Siemens (eje de abscisas) y TomTec (eje de ordenadas). El coeficiente de correlación de Pearson (r) y la pendiente de la recta de regresión (a) se muestran en verde, y la recta de identidad en rojo. **Gráficos de Bland-Altman (paneles inferiores) para la variabilidad inter-vendedor de los valores de deformación ventricular.** Abreviaturas; DMC-VI: deformación circunferencial del ventrículo izquierdo; DML-VD: deformación longitudinal del ventrículo derecho; DML-VI: deformación longitudinal del ventrículo izquierdo; DMR-VI: deformación radial del ventrículo izquierdo; S: Siemens; TT: TomTec. Traducido de Ruiz-Ortiz, M., et al., *Myocardial deformation and acute cellular rejection after heart transplantation: Impact of inter-vendor variability in diagnostic effectiveness.* Echocardiography, 2019. 36(12): p. 2185-2194.

Tabla 11. Variabilidad intra-observador e inter-observador en los valores de deformación miocárdica ventricular medidos con los *softwares* de Siemens y TomTec.

<i>Software</i>	Variabilidad	Deformación	CCI (IC 95%)	Sesgo (%)	Límites de acuerdo de Bland-Altman (%)
Siemens	Intra-observador	Longitudinal VI	0.81 (0.16 a 0.95)	0.02	-4.32 a 4.32
		Radial VI	0.87 (-0.09 a 0.98)	6.33	1.91 a 10.74
		Circunferencial VI	0.74 (-0.07 a 0.94)	0.89	-8.02 a 9.81
		Longitudinal VD	0.70 (-0.32 a 0.93)	-0.21	-6.73 a 6.32
	Inter-observador	Longitudinal VI	0.78 (0.11 a 0.95)	-0.41	-4.17 a 3.34
		Radial VI	0.68 (-0.27 a 0.92)	-2.39	-19.66 a 14.87
		Circunferencial VI	0.64 (-0.28 a 0.91)	-5.89	-15.12 a 3.34
		Longitudinal VD	0.85 (-0.13 a 0.97)	1.58	-0.68 a 3.83
TomTec	Intra-observador	Longitudinal VI	0.74 (-0.12 a 0.94)	2.18	-2.10 a 6.46
		Radial VI	0.69 (-0.11 a 0.92)	-4.78	-16.59 a 7.03
		Circunferencial VI	0.81 (0.18 a 0.95)	0.35	-6.31 a 7.01
		Longitudinal VD	0.83 (0.37 a 0.96)	2.06	-6.30 a 7.01
	Inter-observador	Longitudinal VI	0.74 (-0.01 a 0.94)	-1.53	-5.16 a 2.10
		Radial VI	0.88 (0.48 a 0.92)	-2.73	-11.07 a 5.61
		Circunferencial VI	0.66 (-0.4 a 0.92)	0.69	-5.50 a 6.88
		Longitudinal VD	0.62 (-0.3 a 0.90)	-2.94	-15.04 a 9.16

Abreviaturas: CCI: coeficiente de correlación intraclass; IC: intervalo de confianza; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo. Traducido de Ruiz-Ortiz, M., et al., *Myocardial deformation and acute cellular rejection after heart transplantation: Impact of inter-observer variability in diagnostic effectiveness*. Echocardiography, 2019. **36**(12): p. 2185-2194.

4.1.3.2. Deformación auricular

Los análisis de deformación auricular fueron llevados a cabo en primer lugar con el *software* TomTec. Los parámetros de DALI fueron valorables en 131 (89.1%) de los 147 estudios con TomTec, y en 114 (77.5%) con Siemens (p=0.01).

4.1.3.2.1. Asociación de los valores de deformación auricular con cualquier grado de rechazo

Los valores de los parámetros de DALI se asociaron de forma significativa con una mayor severidad del RAC (**Tabla 12**). Los análisis de subgrupos post hoc que se exponen en las **Tablas 12 y 13** sugerían una capacidad de discriminación entre la presencia y la ausencia de RAC (0R vs $\geq 1R$).

Tabla 12. Asociación entre los valores de los parámetros de deformación longitudinal de la aurícula izquierda y los diferentes grados de rechazo agudo celular: comparaciones de 3 grupos.

Software- Parámetro	Grado de rechazo (ISHLT 2005)			p-valor			
	0R	1R	2R-3R	Global*	0R vs 1R**	0R vs 2R-3R**	1R vs 2R-3R**
TT-sgDALI (%)	17.5±6.0	13.0±5.2	13.5±5.4	<0.0005	<0.0005	0.037	0.94
TT-pDALI (%)	19.1±6.2	14.2±5.4	13.9±5.1	<0.0005	<0.0005	0.006	0.98
TT-sDALI (%)	17.5±6.0	13.0±5.1	13.3±5.4	<0.0005	<0.0005	0.025	0.98
TT-tpDALI (1/s)	1.0±0.4	0.8±0.3	0.7±0.2	0.001	0.004	0.012	0.70
S-pDALI (%)	19.4±7.5	15.9±6.4	14.6±6.2	0.013	0.040	0.031	0.75
S-tpDALI (1/s)	1.5±0.4	1.3±0.5	1.3±0.4	0.018	0.018	0.15	0.97

* Análisis de la varianza; ** Análisis de subgrupos post-hoc.

Abreviaturas: pDALI: pico de deformación auricular longitudinal izquierda; sDALI: deformación auricular longitudinal izquierda al final de la sístole; sgDALI: deformación auricular longitudinal izquierda sistólica global; tpDALI: tasa pico de deformación auricular longitudinal izquierda; TT: TomTec; S: Siemens.

Traducido de Rodríguez-Diego, S., et al., *The Role of Left Atrial Longitudinal Strain in the Diagnosis of Acute Cellular Rejection in Heart Transplant Recipients*. J Clin Med, 2022. **11**(17).

Tabla 13. Asociación entre los valores de los parámetros de deformación longitudinal de la aurícula izquierda y los diferentes grados de rechazo: comparaciones binarias.

Software- Parámetro	Cualquier grado de rechazo			0R-1R	RAC-TR	p ^b
	0R		p ^a			
TT-sgDALI (%)	17.5±6.0	13.1±5.2	<0.0005	15.3±6.1	13.5±5.4	0.27
TT-pDALI (%)	19.1±6.2	14.1±5.4	<0.0005	16.7±6.3	13.9±5.7	0.10
TT-sDALI (%)	17.5±6.0	13.1±5.1	<0.0005	15.3±6.0	13.3±5.4	0.21
TT-tpDALI (1/s)	1.0±0.4	0.7 [0.6-1.0]	<0.0005	0.8 [0.6-1.1]	0.7±0.2	0.053
S-pDALI (%)	19.4±7.4	14.4 [11.6-7.2]	0.006	15.6 [12.5-21.9]	14.6±6.2	0.07
S-tpDALI (1/s)	1.5±0.4	1.3±0.5	0.005	1.4±0.5	1.3±0.4	0.44

p^a: valor de p obtenido aplicando las pruebas t de Student o U de Mann-Whitney, según corresponda, para la comparación de estudios ecocardiográficos que coinciden con cualquier grado de rechazo frente a estudios que corresponden a biopsias sin rechazo.

p^b: valor de p obtenido aplicando las pruebas t de Student o U de Mann-Whitney, según corresponda, para la comparación de estudios ecocardiográficos que coinciden con rechazo que precisa tratamiento frente al resto de estudios.

Abreviaturas: pDALI: pico de deformación auricular longitudinal izquierda; RAC-TR: rechazo agudo celular que precisa tratamiento; sDALI: deformación auricular longitudinal izquierda al final de la sístole; sgDALI: deformación auricular longitudinal izquierda sistólica global; tpDALI: tasa pico de deformación auricular longitudinal izquierda; TT: TomTec; S: Siemens.

Traducido de Rodríguez-Diego, S., et al., *The Role of Left Atrial Longitudinal Strain in the Diagnosis of Acute Cellular Rejection in Heart Transplant Recipients*. J Clin Med, 2022. **11**(17).

Se calcularon las curvas ROC para valorar el comportamiento de los parámetros de DALI en el diagnóstico de cualquier grado de RAC (**Figura 17**). En el análisis ROC, la mayor área bajo la curva (AUC) fue la de la pDALI obtenida con TomTec o pDALI-TT (0.74, IC 95% 0.64-0.82), p<0.0005). Un valor de pDALI-TT ≥19% presente en un 34% de los estudios, obtuvo un VPN de 77% para cualquier grado de RAC.

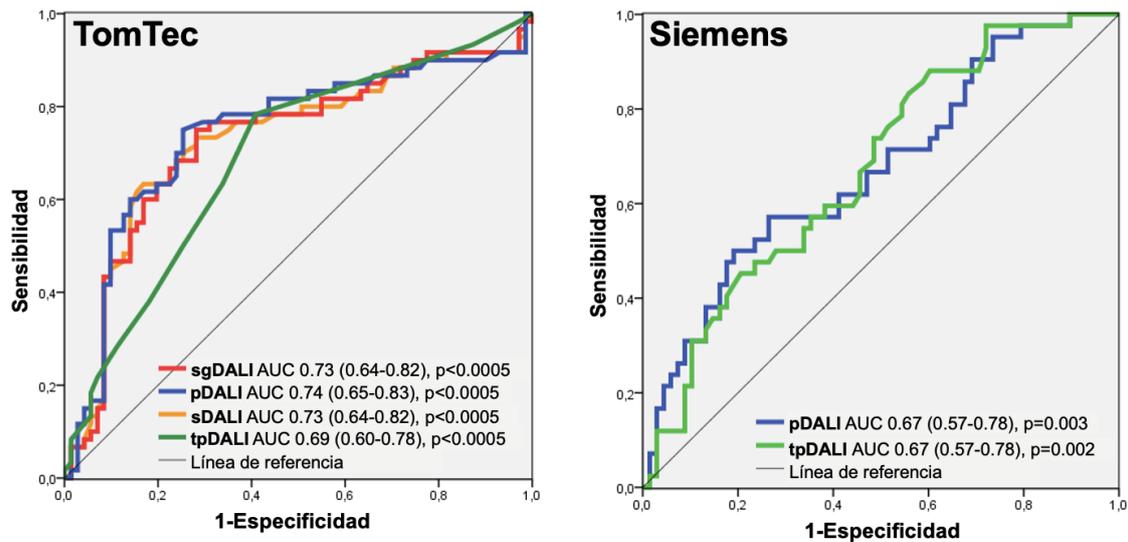


Figura 17. Curvas de características operativas del receptor: rendimiento de los parámetros de deformación longitudinal auricular en la detección de cualquier grado de rechazo. Abreviaturas: AUC: área bajo la curva (por sus siglas en inglés *area under the curve*); pDALI: pico de deformación auricular longitudinal izquierda; sDALI: deformación auricular longitudinal izquierda al final de la sístole; sgDALI: deformación auricular longitudinal izquierda sistólica global; tpDALI: tasa pico de deformación auricular longitudinal izquierda. Traducido de Rodríguez-Diego, S., et al., *The Role of Left Atrial Longitudinal Strain in the Diagnosis of Acute Cellular Rejection in Heart Transplant Recipients*. J Clin Med, 2022. 11(17).

En cuanto al análisis longitudinal, disponíamos del ETT previo en 129 de los casos: el cambio de grado de rechazo entre estudios fue de ausencia de RAC a presencia de RAC en 15 casos, sin cambio en 91 casos (de los cuales 36 no presentaban RAC en ninguno de los estudios y 51 presentaban RAC en ambos), y cambio de presencia de RAC a ausencia en 23 casos. Los valores de DALI no cambiaron de forma significativa en concordancia con el cambio en el grado de RAC (Figura 18).

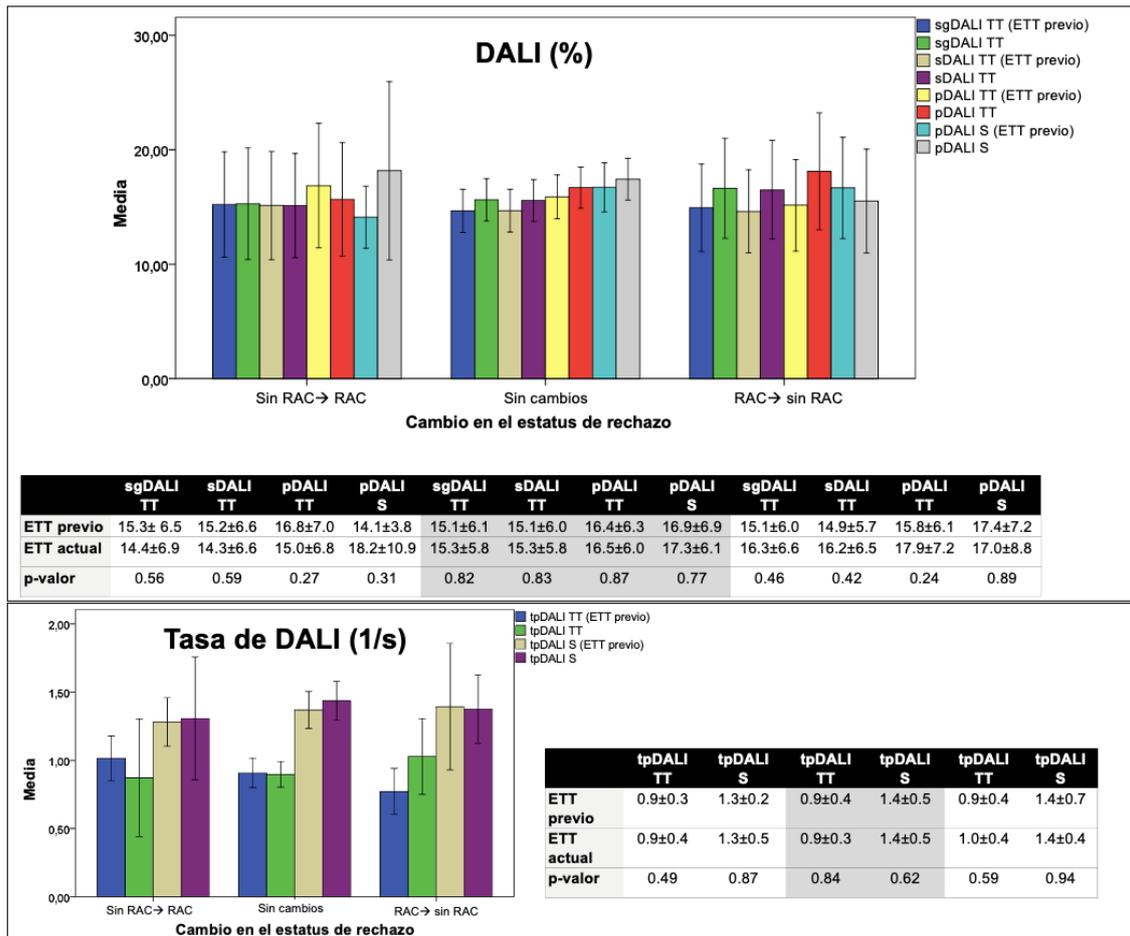


Figura 18. Cambios longitudinales en variables seleccionadas del ecocardiograma previo al actual y su asociación con los cambios en el estatus de rechazo agudo celular. Abreviaturas: ETT: ecocardiograma transtorácico; DALI: deformación auricular longitudinal izquierda; pDALI: pico de deformación auricular longitudinal izquierda; sDALI: deformación auricular longitudinal izquierda al final de la sístole; sgDALI: deformación auricular longitudinal izquierda sistólica global; tpDALI: tasa pico de deformación auricular longitudinal izquierda; TT: TomTec; S: Siemens. Traducido de Rodríguez-Diego, S., et al., *The Role of Left Atrial Longitudinal Strain in the Diagnosis of Acute Cellular Rejection in Heart Transplant Recipients*. J Clin Med, 2022. 11(17).

4.1.3.2.2. Variabilidad de los valores de deformación longitudinal auricular

Los valores de las variables comparables entre ambos *softwares* (pDALI y tpDALI) se correlacionaron de forma significativa, aunque la fuerza de la correlación fue moderada, con un coeficiente de 0.44 a 0.45 ($p < 0.001$ para ambas correlaciones, **Figura 19**, paneles inferiores). Sin embargo, la reproducibilidad fue pobre: el CCI para pDALI fue de 0.60 (IC 95% 0.42-0.73, $p < 0.005$) y de 0.42 para

tpDALI (IC 95% -0.13-0.68, $p < 0.005$). Los gráficos realizados con el método Bland-Altman (Figura 19, paneles superiores) reflejaron límites amplios de acuerdo para ambos parámetros, detectándose un sesgo significativo en el caso de los valores de tpDALI ($p < 0.005$).

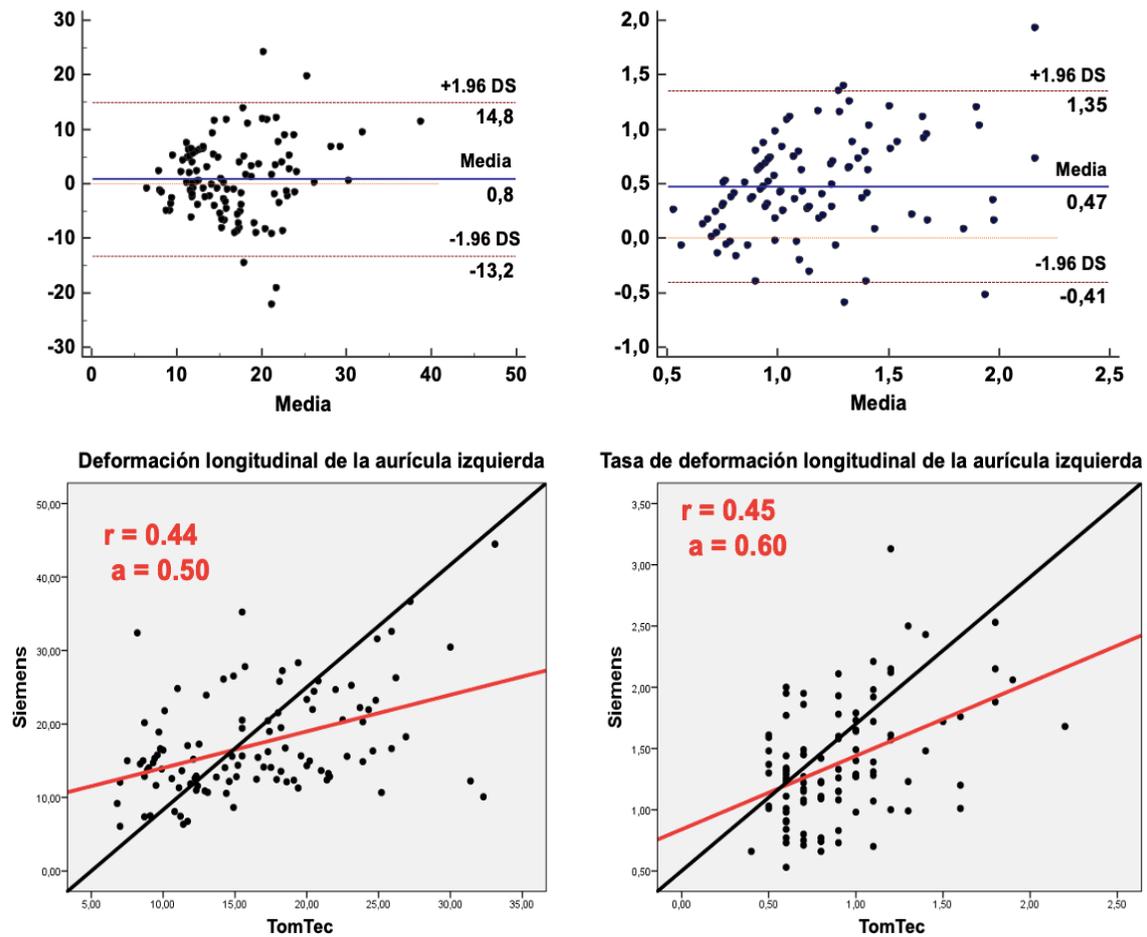


Figura 19. Gráficos de Bland–Altman (paneles superiores) para la variabilidad inter-vendedor de los valores de deformación longitudinal de la aurícula izquierda. Gráficos de dispersión (paneles inferiores) para los valores de deformación auricular medidos con Siemens (eje de abscisas), y TomTec (eje de ordenadas). El coeficiente de correlación de Pearson (r) y la pendiente de la recta de regresión (a) se muestran en rojo, y la recta de identidad en negro. Traducido de Rodríguez-Diego, S., et al., *The Role of Left Atrial Longitudinal Strain in the Diagnosis of Acute Cellular Rejection in Heart Transplant Recipients*. J Clin Med, 2022. 11(17).

La variabilidad intra e interobservador fue entre buena y muy buena con ambos *softwares*, con valores de CCI de 0.74 a 0.94 (Tabla 14).

Tabla 14. Variabilidad intra-observador e inter-observador en los valores de deformación longitudinal de la aurícula izquierda medidos con los *softwares* de Siemens y TomTec.

<i>Software</i>	Variabilidad	Variable	CCI (IC 95%)	p-valor	Sesgo (%)	Límites de acuerdo de Bland-Altman (%)
Siemens	Intra-observador	pDALI	0.94 (0.77 a 0.98)	<0.0005	1.76	-4.42 a 7.95
		tpDALI	0.84 (0.47 a 0.95)	0.003	-0.13	-1.14 a 0.89
	Inter-observador	pDALI	0.80 (0.30 a 0.94)	0.007	0.70	-12.16 a 13.56
		tpDALI	0.77 (0.17 a 0.94)	0.01	0.01	-0.97 a 0.99
TomTec	Intra-observador	pDALI	0.88 (0.50 a 0.97)	0.003	-0.23	-8.49 a 8.03
		tpDALI	0.89 (0.58 a 0.97)	0.002	-0.06	-0.46 a 0.34
	Inter-observador	pDALI	0.87 (0.51 a 0.97)	0.003	1.58	-7.26 a 10.42
		tpDALI	0.74 (-0.14 a 0.94)	0.04	-0.01	-0.59 a 0.57

Abreviaturas: CCI: coeficiente de correlación intraclase; IC: intervalo de confianza; pDALI: pico de deformación auricular longitudinal izquierda; tpDALI; tasa pico de deformación auricular longitudinal izquierda.

Traducido de Rodríguez-Diego, S., et al., *The Role of Left Atrial Longitudinal Strain in the Diagnosis of Acute Cellular Rejection in Heart Transplant Recipients*. J Clin Med, 2022. **11**(17).

Dado que el pDALI fue el parámetro con mejor capacidad para discriminar la presencia o ausencia de RAC, se dibujaron las curvas ROC utilizando 106 estudios en los que disponíamos del valor de este parámetro obtenido con ambos *softwares* (**Figura 20**). Ambos mostraron capacidad de discriminación para la presencia de cualquier grado de RAC: el AUC para TomTec fue de 0.77 (IC 95% 0.68-0.84, $p < 0.0005$), y de 0.64 para Siemens (IC 95% 0.54-0.73, $p = 0.013$). La diferencia entre AUC fue significativa ($p = 0.02$), demostrando la mejor capacidad discriminativa del valor de pDALI con TomTec.

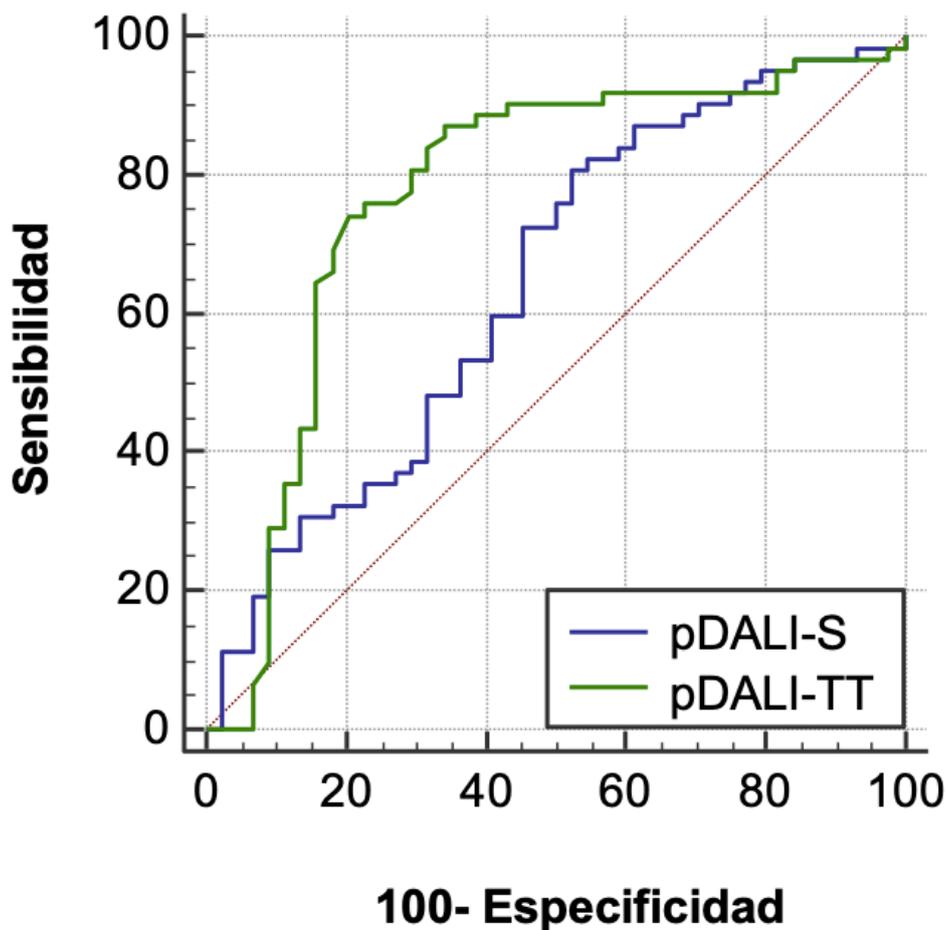


Figura 20. Rendimiento de la deformación longitudinal auricular izquierda en el diagnóstico de cualquier grado de rechazo con cada *software*: curvas ROC. Abreviaturas: pDALI-S: pico de deformación auricular longitudinal izquierda medido con Siemens; pDALI-TT: pico de deformación auricular longitudinal izquierda medido con TomTec. Traducido de Rodríguez-Diego, S., et al., *The Role of Left Atrial Longitudinal Strain in the Diagnosis of Acute Cellular Rejection in Heart Transplant Recipients*. J Clin Med, 2022. 11(17).

4.1.3.2.3. Sensibilidad y especificidad de los parámetros de deformación longitudinal auricular en el diagnóstico de rechazo agudo celular

Para calcular la sensibilidad y especificidad de los parámetros DALI, dividimos el conjunto de estudios en los que la pDALI era valorable con TomTec (n=129) en dos cohortes: una de derivación (n=57) y otra de validación (n=72). Se calculó la curva ROC para la pDALI en la cohorte de derivación, con un estadístico C de 0.67 (IC 95% 0.51-0.82, p=0.029). El valor pDALI $\geq 16\%$ fue

seleccionado como el mejor punto de corte para el diagnóstico de cualquier grado de RAC en la cohorte de derivación. Aplicando este punto de corte en la cohorte de derivación, obtuvimos una sensibilidad, especificidad, VPS y VPN para el diagnóstico de cualquier grado de RAC de 76%, 79%, 81% y 74% respectivamente.

4.2. Segunda fase de estudio: cohorte ampliada hasta octubre de 2017

4.2.1. Pacientes: características basales

En la segunda fase de estudio, se amplió la muestra hasta octubre de 2017, sumando un total de 37 pacientes receptores de TxC que sobrevivieron al primer mes postrasplante. Nuevamente, en todos los casos la técnica quirúrgica fue la técnica bicava. Las características basales se exponen en la **Tabla 15** y fueron similares a las de los 18 pacientes incluidos en la primera fase. El régimen de TIS basal de los pacientes de la muestra global consistió en una combinación de corticoides orales (n=37, 100%), con tacrólimus (n= 36, 97%), micofenolato mofetilo (n=31, 84%), everolimus (n=10, 27%) y ciclosporina (n=1, 3%). Se realizaron un total de 325 BEM, no estando disponible el equipo ecocardiográfico en 74 de los casos, por lo que la muestra final incluyó un total de 251 pares de BEM y ETT (7 ± 3 por paciente), que se realizaron pasados 71 [31-154] días del TxC.

Tabla 15. Características basales de la población de estudio en la segunda fase

N	37
Edad (años)	52±14
Masculino sexo, n (%)	23 (62%)
Edad, donante (años)	42±11
Masculino sexo, donante, n (%)	25 (68%)
Cardiopatía previa al trasplante	
Miocardiopatía dilatada, n (%)	15 (41%)

Cardiopatía isquémica, n (%)	11 (30%)
Valvulopatía, n (%)	2 (5%)
Miocardopatía hipertrófica, n (%)	2 (5%)
Otras patologías, n (%)	7 (19%)
Tiempo de isquemia (minutos)	236±45
Datos hemodinámicos	
Presión arterial sistólica (mmHg)	149±19
Presión arterial diastólica (mmHg)	92±12
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	91±13
Presión sistólica de la aurícula derecha (mmHg)	4±3
Presión sistólica del ventrículo derecho (mmHg)	34±7
Presión telediastólica del ventrículo derecho (mmHg)	3±4
Tratamiento inmunosupresor en la primera visita	
Corticoides, n (%)	37 (100%)
Tacrólimus, n (%)	36 (97%)
Micofenolato de mofetilo, n (%)	31 (84%)
Everólimus, n (%)	10 (27%)
Ciclosporina, n (%)	1 (3%)

Traducido de Ruiz Ortiz, M., et al., *Tissue Doppler velocities for ruling out rejection in heart transplant recipients in the context of myocardial strain imaging: a multivariate, prospective, single-center study*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020. **36**(8): p. 1455-1464.

4.2.2. Biopsia endomiocárdica

Del conjunto de 37 pacientes que formaron la cohorte ampliada, se incluyeron un total de 251 pares de BEM y ETT. Los grados de RAC del estudio anatomopatológico se distribuyeron de la siguiente manera: 117 (47%) estudios 0R, 99 (39%) estudios con grado 1R y 35 (14%) estudios con grado $\geq 2R$ (RAC-TR). La distribución de los grados de RAC fue similar en el conjunto de la muestra de 325 BEM realizadas en el periodo de inclusión (49%, 38% y 13% respectivamente, $p= 0.4$).

Los 35 episodios de RAC-TR se dieron en 19 pacientes. Al igual que en la primera fase de estudio, la biopsia de control tras un episodio de RAC-TR (tratado con intensificación del TIS) mostró un grado de rechazo menor (0R y 1R en todos los casos). Del mismo modo, no se detectó en ninguna de las BEM datos de RAH.

4.2.3. Presentación clínica de los episodios de rechazo agudo celular

El comportamiento clínico fue similar en la cohorte ampliada al referido en la primera fase de estudio: pacientes asintomáticos, sin eventos de inestabilidad hemodinámica ni muerte.

La presencia de RAC-TR se asoció con un menor tiempo desde el TxC (30 [13-65] días vs 87 [33-167] días, $p < 0.0005$), menores cifras de presión arterial (136 ± 12 mmHg vs 150 ± 19 mmHg, $p = 0.02$) y una mayor frecuencia cardiaca (95 ± 13 lpm vs 91 ± 12 lpm, $p = 0.06$). No encontramos diferencias significativas en otras variables hemodinámicas.

4.2.4. Asociación de los parámetros de ecografía convencional y de Doppler tisular con los grados de rechazo agudo celular

La presencia de RAC-TR se asoció de forma significativa con valores menores de la velocidad de las ondas E y A de llenado transmitral; las ondas s', e' y a' del anillo lateral mitral y la onda s' del anillo septal mitral medidos mediante Doppler tisular; el cociente E/e' septal; la velocidad de la onda E de llenado transtricuspídeo y el TAPSE; y se asoció a valores mayores de cociente E/e' lateral (**Tabla 16**). El valor de la suma s'+e' lateral fue significativamente menor en aquellos estudios con RAC-TR frente al resto (**Tabla 16, Figura 21**).

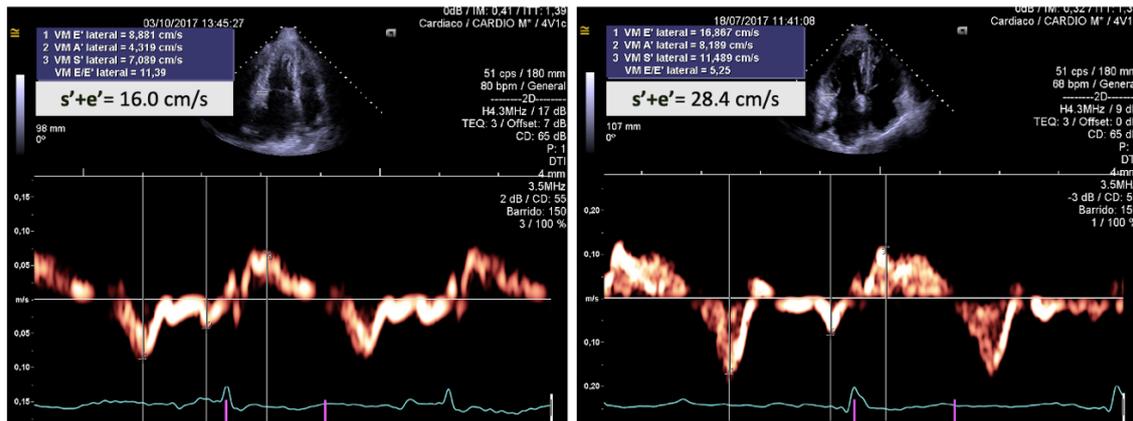


Figura 21. Ejemplo de medidas de las velocidades sistólica (s') y diastólica precoz (e') mediante Doppler pulsado del anillo mitral lateral. La imagen izquierda corresponde a un estudio que es par de una biopsia endomiocárdica con presencia de rechazo agudo celular que requiere tratamiento, y la derecha es par de otra sin rechazo. Traducido de Ruiz Ortiz, M., et al., *Tissue Doppler velocities for ruling out rejection in heart transplant recipients in the context of myocardial strain imaging: a multivariate, prospective, single-center study*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020. **36**(8): p. 1455-1464.

La presencia de cualquier grado de RAC se asoció de forma significativa con valores menores de onda E y cociente E/A de llenado transmitral, velocidad de onda e' lateral, velocidad de onda E de llenado transtricuspídeo y TAPSE; con valores más altos de grosor de la pared posterior del VI y con la presencia de derrame pericárdico (**Tabla 16**). La suma $s'+e'$ lateral fue significativamente menor en aquellos estudios asociados a cualquier grado de RAC frente al resto. En la **Tabla 17** se muestran los valores de las variables convencionales de ETT en cada grupo de RAC, y las comparaciones entre ellos.

Tabla 16. Valores de las variables ecocardiográficas convencionales y emergentes según el grado de rechazo agudo celular: comparaciones binarias.

	Total de estudios (N=251)	RAC-TR (N=35)	OR-1R (N=216)	P'	Cualquier grado de RAC (N=134)	OR (N=117)	p†
Variables ecocardiográficas convencionales							
SIV (mm)	10 [9-11]	10 [9-12]	10 [9-11]	0.46	10±2	10±2	0.97
DTD VI (mm)	45±6	44±6	45±6	0.25	44±5	45±6	0.31
PP VI (mm)	10±2	10±2	9±2	0.27	10±2	9±2	0.04
DTS VI (mm)	26±5	25±6	26±5	0.19	26±5	27±5	0.35
FE VI (%)	68±8	67±7	68±8	0.73	68±7	67±9	0.72
DP (%)	31	39	29	0.24‡	39	22	0.005‡
E FTM (cm/s)	83 [69-99]	71 [63-93]	86 [72-100]	0.005	83±24	91±28	0.02
A FTM (cm/s)	44 [34-55]	38 [31-50]	45 [35-55]	0.047	49±17	45±16	0.11
Cociente E/A	1.8 [1.4-2.5]	2.0 [1.2-2.6]	1.8 [1.4-2.5]	0.81	1.7 [1.3-2.1]	2.0 [1.4-2.6]	0.01
s' lateral (cm/s)	9±2	8±2	10±2	<0.0005	9±2	10±2	0.14
e' lateral (cm/s)	12±4	9±3	13±4	<0.0005	12±4	13±3	0.01
a' lateral (cm/s)	8±2	7±2	8±2	0.03	8±2	8±2	0.57
s'+e' lateral (cm/s)	22±6	17±4	23±6	<0.0005	21±6	23±5	0.02

Cociente E/e' lateral	6.9 [5.5-9.7]	8.8 [6.3-10.0]	6.7 [5.3-9.0]	0.009	7.2 [5.5-9.8]	6.6 [5.4-9.0]	0.28
s' septal (cm/s)	8±2	7±1	8±2	0.004	8±2	8±2	0.52
e' septal (cm/s)	8±2	8±2	8±2	0.49	8±2	8±2	0.19
a' septal (cm/s)	7±2	7±2	7±2	0.61	7±2	7±2	0.67
s 'e' septal (cm/s)	15 [14-18]	15 [13-17]	16 [14-18]	0.12	16±3	16±3	0.31
Cociente E/e' septal	10.4 [8.2-13.4]	9.0 [7.7-12.5]	10.5 [8.4-13.6]	0.045	11.0±4.0	11.7±4.5	0.25
TAPSE (mm)	13±4	11±4	14±4	<0.0005	12±4	14±4	0.007
s' anillo tricúspide (cm/s)	11±3	10±2	11±3	0.09	11±3	11±3	0.64
Valores de deformación por speckle-tracking bidimensional							
DM LVI (%)	-18.4±3.6	-17.7±3.9	-18.5±3.6	0.29	-17.8±3.5	-18.9±3.7	0.03
DM R VI (%)	31.7±10.5	28.1±9.3	32.4±10.6	0.03	30.6±10.0	33.2±11.1	0.07
DM C VI (%)	-30.8±6.1	-30.8±6.4	-30.8±6.0	0.97	-31.1±6.3	-30.3±5.8	0.34
DML VD (%)	-18.3±4.8	-16.1±4.4	-18.7±4.8	0.005	-17.5±4.7	-19.3±4.8	0.005
DML PLVD (%)	-20.2±5.8	-17.5±4.9	-20.7±5.8	0.003	-19.1±5.3	-21.6±6.1	0.002

p*: p-valor obtenido mediante análisis de t de Student o U de Mann Whitney, según corresponda, de comparación entre estudios que corresponden a biopsias con presencia de RAC-TR y el resto de los estudios; pt: p-valor obtenido mediante análisis de t de Student o U de Mann Whitney, según corresponda, de comparación entre estudios que corresponden a biopsias con cualquier grado de RAC y sin RAC; †p: p-valor obtenido mediante análisis de Chi al cuadrado.

Abreviaturas: C: circunferencial; DM: deformación miocárdica; DP: derrame pericárdico; DTD: diámetro telediastólico; DTS: diámetro telesiástico; FE: fracción de eyección; FTM: flujo transmitral; L: longitudinal; R: radial; SIV: septo interventricular; PLVD: pared libre del ventrículo derecho; PP: pared posterior; TAPSE: excusión sistólica del anillo tricúspide (de sus siglas en inglés); VD ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo;

Traducido de Ruiz Ortiz, M., et al., *Tissue Doppler velocities for ruling out rejection in heart transplant recipients in the context of myocardial strain imaging: a multivariate, prospective, single-center study*. Int J Cardiovasc Imaging. 2020. 36(8): p. 1455-1464.

Tabla 17. Valores de las variables ecocardiográficas convencionales y emergentes según el grado de rechazo agudo celular: comparaciones de tres grupos.

Va

	0R	1R	RAC-TR	n ^a	n-valor	n-valor	n-valor
SIV (mm)	10±2	10±2	10±2	0.85	0.97	0.97	0.84
DTD VI (mm)	45±6	45±5	44±6	0.42	0.81	0.40	0.68
PP VI (mm)	9±2	10±2	10±2	0.10	0.16	0.23	0.95
DTS VI (mm)	27±5	26±6	25±6	0.38	0.89	0.34	0.55
FE VI (%)	67±9	68±7	67±7	0.82	0.86	0.98	0.87
DP (%)	22	38	39	0.02†	0.02†	0.08†	0.99 ^b
E FTM (cm/s)	91±28	86±26	76±18	0.009	0.33	0.007	0.11
A FTM (cm/s)	45±16	51±17	42±15	0.02	0.049	0.69	0.04
Cociente E/A	2.0 [1.4-2.6]	1.7 [1.3-2.0]	2.0 [1.2-2.6]	0.02	0.08	0.66	0.72
s' lateral (cm/s)	10±2	10±2	8±2	<0.0005	0.83	<0.0005	<0.0005
e' lateral (cm/s)	13±3	13±5	9±3	<0.0005	0.78	<0.0005	<0.0005
a' lateral (cm/s)	8±2	8±2	7±2	0.09	0.96	0.13	0.09
s'+e' lateral (cm/s)	23±5	23±6	17±4	<0.0005	0.99	<0.0005	<0.0005

Cociente E/e' lateral	6.6 [5.4-9.0]	6.8 [5.3-9.1]	8.8 [6.3-10.0]	0.03	0.97	0.09	0.20
s' septal (cm/s)	8±2	8±2	7±1	0.02	0.88	0.03	0.01
e' septal (cm/s)	8±2	8±2	8±2	0.42	0.50	0.57	0.98
a' septal (cm/s)	7±2	8±2	7±2	0.70	0.78	0.96	0.74
s' +e' septal (cm/s)	16±3	16±3	15±2	0.25	0.90	0.22	0.38
Cociente E/e' septal	11.7±4.5	11.4±4.3	9.9±2.9	0.11	0.92	0.09	0.18
TAPSE (mm)	14±4	13±4	11±4	0.001	0.27	<0.0005	0.01
s' anillo tricúspide (cm/s)	11±3	11±3	10±2	0.24	0.98	0.28	0.24

Valores de deformación por speckle-tracking bidimensional

DM L VI (%)	-19.3±3.6	-18.0±3.4	-17.8±4.1	0.05	0.07	0.21	0.99
DM R VI (%)	33.1±11.2	32.4±10.0	27.9±9.4	0.06	0.90	0.05	0.11
DM C VI (%)	-30.2±5.5	-31.9±6.2	-31.4±6.4	0.23	0.21	0.63	0.92
DM L VD (%)	-19.3±4.8	-18.1±4.4	-15.9±4.3	0.002	0.20	0.001	0.07
DM L PLVD (%)	-21.0±5.6	-19.2±4.8	-17.1±4.2	0.002	0.12	0.002	0.17

p: p-valor obtenido mediante ANOVA o la prueba de Kruskal Wallis, según corresponda, de comparación entre estudios que corresponden a biopsias sin rechazo (0R) con rechazo leve (1R) o con rechazo que precisa tratamiento (RAC-TR);

p: p-valor obtenido mediante la prueba de Chi al cuadrado, ajustando por el método Bonferroni de comparaciones múltiples; el resto de los valores de p derivan de aplicar el método de comparaciones múltiples de Tukey.

Abreviaturas: C: circunferencial; DM: deformación miocárdica; DP: derrame pericárdico; DTD: diámetro telediastólico; DTS: diámetro telesiastólico; FE: fracción de eyección; FTM: flujo transmitral; L: longitudinal; R: radial; SIV: septo interventricular; PLVD: pared libre del ventrículo derecho; PP: pared posterior; RAC-TR: rechazo agudo celular que requiere tratamiento; TAPSE: excursión sistólica del anillo tricúspide (de sus siglas en inglés); VD ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo;

Traducido de Ruiz Ortiz, M., et al., *Tissue Doppler velocities for ruling out rejection in heart transplant recipients in the context of myocardial strain imaging: a multicenter, prospective, single-center study*. Int J Cardiovasc Imaging, 2020. 36(8): p. 1455-1464.

4.2.5. Asociación de los parámetros de deformación miocárdica con el rechazo agudo celular

La presencia de RAC-TR se asoció de forma significativa con valores absolutos menores de DMR-VI, DML-VD y DML-PLVD. Sin embargo, no encontramos una asociación significativa con los valores de DML-VI ni con los de DMC-VI (**Tabla 16**). La presencia de cualquier grado RAC se asoció de forma significativa con menores valores absolutos de DML-VI, DML-VD y DML-PLVD. No se observó una asociación significativa entre la presencia de cualquier grado de RAC y los valores de DMC-VI y DMR-VI (**Tabla 16**).

En la **Tabla 17** se exponen los valores de los parámetros de DM para cada grupo y la comparación entre grupos.

4.2.6. Predictores independientes de rechazo agudo celular que precisa tratamiento

Tras realizar el análisis multivariado, sólo observó una asociación significativa independiente de tres parámetros con la presencia de RAC-TR: la suma $s'+e'$ lateral (OR 0.80, IC 95% 0.72-0.89, $p<0.0005$), el cociente E/e' septal (OR 0.81, IC 95% 0.70-0.95, $p=0.009$), y la DML-PLVD (valor absoluto, OR 0.86, IC 95% 0.76-0.97, $p=0.01$). En los análisis de curvas ROC realizados para la muestra global, los estadísticos C fueron 0.79 (IC 95% 0.71-0.87, $p<0.0005$) para la suma $s'+e'$ lateral, 0.69 (IC 95% 0.58-0.79, $p=0.003$) para la DML-VD y 0.61 (IC 95% 0.51-0.71, $p=0.045$) para el cociente E/e' septal (**Figura 22**, panel izquierdo). En la cohorte de derivación, con un estadístico C para la suma $s'+e'$ de 0.81 (IC 95% 0.70-0.92, $p<0.0005$), se estableció como el mejor punto de corte un valor ≥ 23 cm/s; con una sensibilidad del 94%, especificidad del 49%, VPP del 23% y VPN del 98% para descartar la presencia de RAC-TR en la cohorte de derivación. Este valor se encontraba presente en el 43% de la muestra completa. Como grupo, el valor medio de la suma $s'+e'$ en los 18 pacientes que nunca presentaron RAC-TR fue

de 23.4 ± 4.3 cm/s vs 20.9 ± 6.2 cm/s en los 19 paciente que sufrieron al menos un episodio de RAC-TR ($p < 0.0005$).

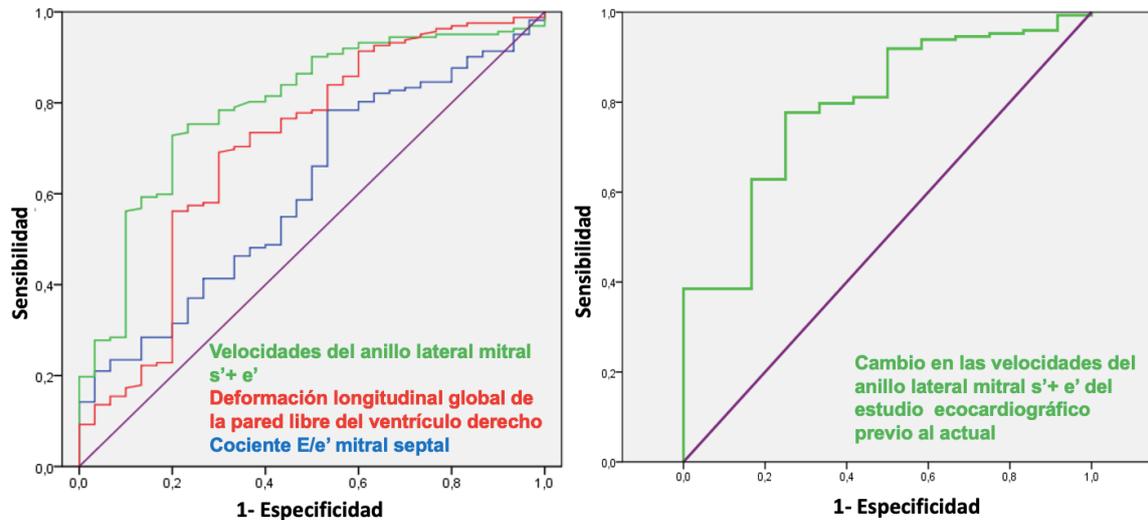


Figura 22. Curvas de características operativas del receptor que muestran la capacidad discriminativa para la detección de rechazo agudo celular que requiere tratamiento de: la suma de las velocidades del anillo lateral mitral sistólica (s') y diastólica precoz (e') medidas por Doppler tisular (curva verde), la deformación longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho (curva roja) y el cociente E/e' mitral septal (curva azul), (panel izquierdo); y el cambio de la suma de las velocidades del anillo mitral sistólica (s') y diastólica precoz (e') medidas por Doppler tisular del estudio ecocardiográfico previo al actual (panel derecho). Traducido de Ruiz Ortiz, M., et al., *Tissue Doppler velocities for ruling out rejection in heart transplant recipients in the context of myocardial strain imaging: a multivariate, prospective, single-center study*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020. 36(8): p. 1455-1464.

Para el análisis longitudinal, disponíamos del ETT previo en 214 de los estudios (toda la muestra menor el primer estudio de cada paciente): en 13 casos, el grado de rechazo cambió de ausencia de RAC-TR (grados 0R y 1R) a presencia de RAC-TR; no hubo cambios en el grado de rechazo en 175 casos (166 sin RAC-TR en ninguna de las dos muestras y 9 con RAC-TR en ambas); y en 26 casos, el grado de rechazo cambió de RAC-TR a ausencia de RAC-TR. No se detectó un cambio significativo en ninguno de los parámetros cuando el grado de RAC era el mismo (**Figura 23**). En los casos en los que se detectó RAC-TR después de BEM sin RAC-TR, se detectó una reducción estadísticamente significativa de la suma $s'+e'$ (-3.7 ± 3.3 cm/s, $p = 0.003$) y un aumento cuando un estudio sin RAC-TR

estaba precedido por un estudio con RAC-TR (3.0 ± 3.0 cm/s, $p < 0.0005$). El cociente E/e' septal fue significativamente menor en los estudios con RAC-TR precedidos de un estudio sin RAC-TR (-1.8 ± 1.7 , $p = 0.005$), pero fue similar en los casos en los que se pasaba de RAC-TR a ausencia de RAC-TR (0.1 ± 3.8 , $p = 0.91$). Finalmente, no encontramos cambios significativos en los valores de DML-PLVD ante los cambios de estado de RAC-TR, de ausente a presente ni viceversa (Figura 23).

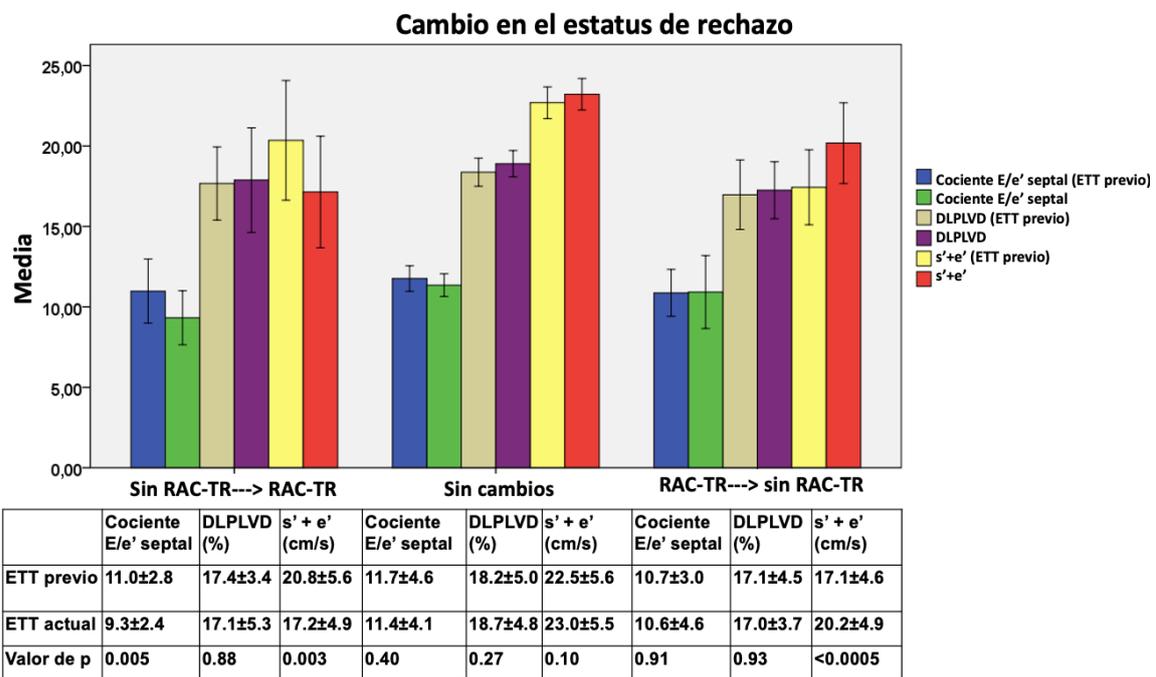


Figura 23. Cambios en variables seleccionadas del estudio ecocardiográfico previo al actual según el cambio en el estatus de rechazo. Abreviaturas: DLPLVD: deformación longitudinal de la pared libre del ventrículo izquierdo; ETT: ecocardiograma transtorácico; RAC-TR: rechazo agudo celular que requiere tratamiento; s'+e': suma de las velocidades del anillo lateral mitral sistólica (s') y diastólica precoz (e') medidas por Doppler Tisular. Traducido de Ruiz Ortiz, M., et al., *Tissue Doppler velocities for ruling out rejection in heart transplant recipients in the context of myocardial strain imaging: a multivariate, prospective, single-center study*. Int J Cardiovasc Imaging, 2020. 36(8): p. 1455-1464.

Utilizando los 179 estudios en los que el estudio previo no mostraba RAC-TR, buscamos un punto de corte de cambio de la suma s'+e' que se asociara a presencia de RAC-TR en el estudio actual. Se dibujaron las curvas ROC para esta muestra, con un estadístico C de 0.79 (IC 95% 0.67-0.92, $P = 0.001$) para el cambio

en la suma $s'+e'$ (Figura 22, panel derecho). Este subconjunto fue dividido aleatoriamente en una cohorte de derivación (91 estudios) y otra de validación (88 estudios). En la cohorte de derivación (estadístico C 0.77, IC 95% 0.60-0.95, $p=0.02$) el mejor punto de corte fue una caída de la suma $s'+e' < 2.7$ cm/s; con una sensibilidad del 80%, una especificidad del 84%, un VPP del 25% y un VPN del 99% para descartar la presencia de RAC-TR en la cohorte de derivación. Este hallazgo, la caída de la suma $s'+e' < 2.7$ cm/s respecto al estudio previo, estaba presente en un 76% del subconjunto de 179 estudios.

4.2.7. Reproducibilidad de los valores de Doppler tisular.

La reproducibilidad inter e intra-observador de la suma $s'+e'$ fue excelente, con coeficientes de correlación intraclase de 0.99 (0.93-1.00) y 0.98 (0.92-0.99) respectivamente, sin sesgo significativo y con límites de acuerdo estrechos (Figura 24).

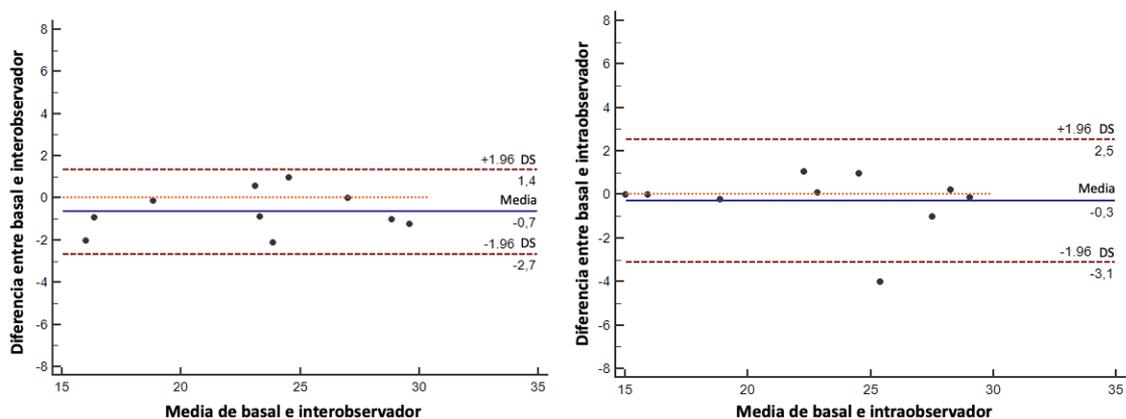


Figura 24. Gráficos de Bland Altman que muestran la reproducibilidad interobservador (panel izquierdo) e intraobservador (panel derecho) de la suma de las velocidades del anillo lateral mitral sistólica (s') y diastólica precoz (e') medidas por Doppler Tisular. Abreviatura: DS: desviación estándar. Traducido de Ruiz Ortiz, M., et al., *Tissue Doppler velocities for ruling out rejection in heart transplant recipients in the context of myocardial strain imaging: a multivariate, prospective, single-center study*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020. 36(8): p. 1455-1464.

Discusión

5. DISCUSIÓN

5.1. Variabilidad de los parámetros de deformación ventricular entre diferentes *softwares* en el escenario del rechazo agudo celular

Las principales conclusiones de nuestro trabajo sobre la variabilidad y reproducibilidad de la deformación ventricular en el contexto del RAC en nuestra muestra de pacientes receptores de TxC fueron las siguientes: la reproducibilidad de los valores de deformación medida mediante dos *softwares* disponibles fue baja, y esta baja reproducibilidad inter-*vendor* tuvo un impacto significativo en la capacidad discriminativa de esta técnica en el despistaje de presencia de RAC.

Esta información proviene del análisis de una muestra de población que puede considerarse representativa del manejo contemporáneo tras TxC. Las características demográficas de los pacientes, las cardiopatías que desembocaron en indicación de TxC, el tiempo de isquemia, el régimen de TIS, y la incidencia de RAC-TR son similares a las referidas por los autores de estudios similares [142, 143, 145, 146, 150, 153, 154]. A pesar de que durante el tiempo de inclusión no pudimos realizar un ecocardiograma el mismo día de la realización a todos los pacientes a lo que se realizó una BEM, sí fue posible en el 87% de los casos, y la distribución de los episodios de RAC fue similar en la muestra final (pares de BEM-ETT) y en la muestra global (total de BEM realizadas durante el mismo periodo).

En cuanto a la variabilidad inter-*vendor* en el análisis de la DM, se trata de un tema que ya había sido objeto de estudios previos y motivo de preocupación por parte de las sociedades de imagen cardiaca. Estudios de DM realizados tanto en población sana como en pacientes con enfermedad cardiovascular han señalado que, si bien la DLG tiene una baja variabilidad inter e intra-observador, los valores obtenidos con diferentes *softwares* pueden diferir de manera sustancial [158]. Nuestros resultados confirman estos hallazgos en una muestra de receptores de TxC. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que ha

mostrado que dos *softwares* diferentes, usados para medir las mismas imágenes, no tenían la misma capacidad de discriminar la presencia de RAC. Los trabajos previos no han sido unánimes sobre la capacidad diagnóstica de los análisis de DM en la detección de episodios de RAC. Eleid et al. [153] y Ambardekar et al. [154] no encontraron ninguna significativa entre los valores de DM y el diagnóstico de RAC. Nuestro grupo realizó un estudio previo [146], en el que se analizaba una muestra diferente de pacientes con un *software* distinto, sin encontrar una asociación significativa entre los valores de DML con la presencia de RAC; sin embargo, sí se objetivó una asociación significativa de los valores de DMR, algo que ya había sido referido en publicaciones previas [149, 164], y que hemos vuelto a detectar en nuestro trabajo actual. No obstante, existen otros estudios que han mostrado una asociación significativa entre los valores de DML y el diagnóstico de RAC, analizando la DML del VI, del VD o de ambos [142, 143, 145, 146, 149, 150, 164]. Es probable que estas inconsistencias hayan motivado una que la Sociedad Europea de Imagen Cardiovascular (EACVI por sus siglas en inglés) en sus recomendaciones sobre el uso de la imagen cardiaca para la valoración de pacientes receptores de TxC plantee un uso del análisis de la DML-VI en asociación con la BEM para caracterizar y monitorizar los episodios de RAC o episodios de disfunción global, pero nunca como único parámetro que constituya una herramienta fiable para el diagnóstico de RAC.

Las variaciones en la metodología utilizada en los estudios pueden estar detrás, al menos en parte, de estos resultados contradictorios: empezando por la propia definición de rechazo (los estudios más antiguos tienen establecido el corte en la presencia de RAC grado 1B o mayor según la anterior clasificación de la ISHLT [149, 150], el resto tienen en cuenta la clasificación revisada de 2005 [142, 143, 145, 146, 153, 154, 164]); algunos estudios tienen un diseño longitudinal, estudiando cambios en la deformación a lo largo del tiempo [145, 153, 154, 164], en otros casos de corte transversal, comparando los estudios ecográficos asociados a diferentes grados de rechazo [142, 146, 150], y algunos trabajos han

considerado ambas estrategias [143]; algunos estudios son prospectivos [142, 146, 153] y otros retrospectivos [143, 145, 150, 154, 164]; algunos consideran el seguimiento únicamente durante el primer año tras el TxC [142, 146, 154], mientras que otros establecen una mayor ventana temporal [143, 145, 150, 153, 164]; en algunos estudios se incluye únicamente el análisis de la DML-VI en AP4C [146, 150, 153, 164], en otros se incluyen AP4C y AP2C con el mismo fin [142, 154], mientras que otros utilizan el análisis del modelo completo de 16 o 17 segmentos, incluyendo el AP3C [143, 145].

Por supuesto, el hecho de que se hayan empleado diferentes *softwares* puede ser otra de las razones que justifique la variabilidad de los resultados. Por ejemplo, los estudios realizados con GE EchoPAC (GE Vinmed Ultrasound AS)14 y QLab v 7.0 (Philips Medical Systems) mostraron una asociación entre DM y presencia de RAC [142, 146]. Por otra parte, los estudios realizados con los *softwares* de Siemens y TomTec han arrojado resultados inconsistentes: algunos de ellos apuntan hacia una clara utilidad del análisis de la DM en el diagnóstico de RAC [145, 150, 164], mientras que otros no consiguen mostrar dicha utilidad [153, 154]. Nuestros resultados están en coherencia con este escenario, ya que como hemos mostrado, por ejemplo, el análisis de la misma muestra con dos *softwares* arrojó una asociación estadísticamente significativa entre la DLVD analizada con el *software* de Siemens y la presencia de RAC, mientras que no se encontró dicha asociación al analizar la muestra con el *software* de TomTec. En cualquier caso, en nuestro estudio los valores de DM utilizando cualquiera de los *softwares* probados tuvieron en el mejor de los casos un valor modesto en el despistaje de RAC, tanto de cualquier grado de RAC como de RAC-TR. Los análisis de curvas ROC arrojaron valores de AUC en el rango de 0.65-0.66, es decir, estos parámetros adolecen de precisión suficiente para descartar la presencia de RAC y por lo tanto para evitar la BEM.

La principal fortaleza de este estudio es poner en relieve, por primera vez, las implicaciones de la variabilidad inter-*vendor* en el despistaje de RAC, en una

muestra representativa de estudios ecocardiográficos analizados en dos ocasiones por dos grupos expertos en imagen cardiaca. Dado que se analizaba el mismo conjunto de imágenes, se puede considerar que las principales fuentes de variabilidad en este estudio fueron las diferentes técnicas de *tracking* utilizadas por los diferentes *softwares* (que pueden detectar el movimiento de los *speckles* tisulares con diferente precisión) y, por supuesto, la variabilidad inter-observador.

Limitaciones

Este estudio tiene también limitaciones. En primer lugar, nuestros resultados sólo son válidos para los dos *softwares* considerados. En segundo lugar, el tamaño de la muestra y el número de estudios son limitados, y quizá una muestra mayor podría haber cambiado algunas tendencias observadas en significación estadística. Es más, el número de estudios analizados resulta insuficiente para realizar un estudio longitudinal que aporte resultados concluyentes. Reconocemos que este trabajo genera más preguntas de las respuestas que proporciona. Teniendo en cuenta que los procesos de cálculo y algoritmos son específicos de cada casa comercial y están protegidos por derechos de autor, no podemos plantear una explicación clara para las diferencias observadas en los valores de DM que resultan del análisis de ambos *softwares*. Pero estos hallazgos nos mueven a proponer una actitud de cautela en la aplicación de los análisis de DM para el despistaje de RAC en ausencia de una cuidadosa validación del *software* específico en esta población concreta de receptores de TxC.

5.2. Parámetros de deformación auricular y rechazo agudo celular

En cuanto al análisis de la deformación auricular en el paciente receptor de TxC, el principal hallazgo de nuestro estudio fue la presencia de una asociación significativa de los parámetros de DALI con la presencia de cualquier

grado de RAC. Hasta donde sabemos, no se había publicado previamente información sobre el comportamiento de los parámetros de DALI durante los episodios de RAC en una población adulta de receptores de TxC. Los parámetros de DALI, particularmente la pDALI, mostraron una reducción significativa en presencia de cualquier grado de RAC, pero no fueron capaces de discriminar entre episodios de RAC leve y RAC-TR, y en esta muestra no fueron capaces de detectar cambios longitudinales en el estatus de RAC.

Como ya se ha referido en el apartado anterior, estos datos proceden de una muestra representativa de pacientes receptores de TxC en cuanto a características basales, con similar incidencia de episodios de RAC a la reportada por otros autores [54, 146, 153-155, 165]. En cuanto a la metodología, la adquisición de las imágenes se realizó obteniendo una resolución temporal que se situó siempre dentro del rango recomendado para la realización de análisis de deformación auricular [163].

En un estudio de corte transversal, Bech-Hanssen et al. mostraron la afectación de los parámetros de deformación longitudinal auricular en los receptores de TxC intervenidos mediante técnica bicava en comparación con sujetos sanos [166], un hallazgo esperable teniendo en cuenta que la aurícula izquierda es una estructura que se ve directamente afectada por la propia técnica quirúrgica. Sin embargo, la asociación entre los parámetros de DALI en pacientes adultos receptores de TxC y la presencia de RAC que hemos detectado en este estudio no habían sido publicados previamente. Nuestra hipótesis es que esta afectación de la deformación auricular podría tener que ver con la presencia de disfunción diastólica en el contexto de un episodio de RAC. Los episodios de RAC generan un daño miocárdico en forma de diferentes grados de infiltrado inflamatorio, dañando la función miocárdica [42]. En este contexto, la DALI podría ser un parámetro sensible que detectara daño preclínico, traduciendo una alteración de la función diastólica y una elevación en las presiones de llenado

[167-169], algo que se ha referido ya en población infantil de receptores de TxC [33, 161].

La deformación auricular está emergiendo como una herramienta sensible capaz de detectar cambios sutiles o precoces en diferentes patologías cardiacas como la fibrilación auricular, las valvulopatías, la afectación cardiaca en enfermedades sistémicas, la insuficiencia cardiaca con FEVI preservada y la disfunción diastólica [124-133]. Los cambios en la DALI normalmente preceden otros cambios estructurales como el aumento del volumen auricular y la disfunción diastólica en la insuficiencia cardiaca. Parece existir una correlación entre la DALI y las presiones de llenado del VI medidas mediante técnicas invasivas, y por lo tanto podría ser una herramienta muy sensible pero poco específica, una señal de alarma común a diferentes patologías cardiacas en fase precoz o subclínica. Yeh et al. describieron el potencial de la DALI y la distensibilidad de la AI para predecir la presión de enclavamiento pulmonar en receptores de TxC en edad pediátrica [161]. Loar et al. confirmaron este hallazgo y propusieron que el uso de la DALI podría ser un método no invasivo para monitorizar el RAC o la disfunción no específica de injerto en población pediátrica [33]. Los valores de deformación auricular también se han mostrado útiles en la identificación de receptores pediátricos de TxC en riesgo de presentar vasculopatía coronaria del injerto [170].

Sin embargo, los parámetros de DALI no se mostraron útiles para discriminar la presencia de episodios de RAC-TR, ni tampoco detectamos cambios longitudinales en el estatus de rechazo entre muestras de un mismo paciente. Aunque el análisis de deformación bidimensional por *Speckle-Tracking* aplicado al miocardio ventricular ha mostrado resultados positivos en la detección del RAC-TR, esta técnica no ha resultado reproducible en análisis longitudinales [54, 146, 153-155, 165]. En coherencia con este concepto de disfunción ventricular izquierda global que afecta a ambas funciones sistólica y diastólica, nuestro grupo ha confirmado la asociación entre la suma en valores

absolutos de las velocidades sistólica (s') y diastólica precoz (e') del anillo mitral medida mediante Doppler tisular y la presencia de RAC-TR [171], siendo un parámetro reconocido en las actuales recomendaciones del uso de las técnicas de imagen en el seguimiento de receptores de TxC. Como ya se ha expuesto en la sección de resultados y desarrollaremos en el próximo apartado, esta suma $s'+e'$ fue capaz de detectar cambios en el estatus de rechazo en el análisis longitudinal. En nuestro trabajo, la falta de discriminación del RAC-TR mediante los parámetros de DALI o la incapacidad de detectar cambios longitudinales en el estatus de rechazo podrían explicarse por una muestra limitada que condicione una baja potencia estadística y por el hecho de que la tecnología actual de análisis de la DALI no tenga suficiente sensibilidad.

A pesar de que es bien conocida la reproducibilidad de los valores de deformación cuando se usa un mismo *software*, en la última década la reproducibilidad inter-*vendor* ha generado una notable inquietud, por lo que la EACVI y la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE por sus siglas en inglés) han puesto en marcha diferentes medidas encaminadas a conseguir una estandarización en las mediciones. Esta preocupación también concierne a la DALI y, tal como se expone en el estudio NORRE, se debe mantener una actitud cautelosa a la hora de usar diferentes *softwares* [172]. Tal y como habíamos observado en los análisis de deformación miocárdica ventricular, detectamos una reproducibilidad pobre entre los valores de deformación auricular obtenidos por los dos *softwares* utilizados en este estudio. Sin embargo, se obtuvieron resultados consistentes en cuanto a la capacidad de detección de RAC. Este hallazgo recalca que el análisis de la deformación auricular podría ser una técnica robusta para este propósito. Por otro lado, las diferencias en la aplicación de las medidas de deformación y en la capacidad discriminativa entre ambos *softwares* subrayan de nuevo la importancia de la validación de estos parámetros para cada *software* específico cuando se estudian poblaciones y patologías concretas, tal y como señalábamos en el apartado previo [173].

Limitaciones

Nuestra muestra de estudio, aunque es representativa de la población estándar de receptores de TxC en seguimiento, está compuesta por un número limitado de pacientes que pertenecen a un único centro. Como estudio observacional, sólo se puede considerar generador de hipótesis. La realización de un estudio multicéntrico podría ayudar a confirmar estos hallazgos, incrementando la potencia estadística para detectar cambios en los parámetros de DALI.

Debido a los cambios postquirúrgicos, con frecuencia los receptores de TxC presentan ventanas acústicas subóptimas, por lo que nos hemos visto obligados a excluir algunas de las imágenes obtenidas en los ETT de los análisis de deformación, ya que no era de suficiente calidad para asegurar un correcto *tracking* del miocardio por el *software*. Aunque la resolución temporal era óptima para un adecuado análisis de la deformación longitudinal, hubiera sido deseable haber obtenido una mayor resolución temporal para asegurar el rendimiento del *software* en el análisis de la tasa de deformación. En este estudio sólo tuvimos en cuenta la Ventana AP4C para realizar los análisis DALI, una estrategia aceptada en las guías y que ha sido utilizada en diferentes trabajos [128, 136, 163]. No obstante, admitimos que podría haber sido útil incluir en el análisis la ventana AP2C e incluso la ventana AP3C para realizar un estudio global de la función auricular e investigar las diferencias en las fases de reservorio y conducto. En la actualidad, el uso de técnicas de análisis de deformación 3D podría ampliar la potencia diagnóstica, ya que permite la integración de todas las paredes auriculares en un único modelo volumétrico. Aunque el uso de la resonancia magnética cardíaca podría haber fortalecido nuestros hallazgos, dada su mayor resolución espacial y capacidad de caracterización tisular, en el momento en el que se llevó a cabo el estudio el acceso a esta técnica era muy limitado. Al no

realizarse una medición de la presión de enclavamiento pulmonar en todos las BEM, no pudimos confirmar en este trabajo la asociación del incremento de las presiones de llenado del VI y la disminución de los valores de DALI. Pese a que reconocemos que la propia pared auricular podría ser objeto durante los episodios de RAC de infiltración inflamatoria, hay escasez de información sobre la anatomía patológica de la pared auricular en este contexto, ya que la mayoría de los trabajos analizan las muestras de BEM (que se obtienen del VD en las biopsias de seguimiento) y la histopatología ventricular de muestras procedentes de necropsias. Teniendo en cuenta que la DALI podría verse afectada por en presencia de vasculopatía coronaria del injerto, hubiera sido conveniente conocer su prevalencia en nuestra muestra. No disponíamos de este dato porque en nuestro centro no se realiza coronariografía de forma rutinaria durante el primer año de seguimiento tras TxC. Aunque es cierto que en las series clásicas la prevalencia de vasculopatía coronaria del injerto es menor que la incidencia de episodios de RAC durante el primer año tras TxC, debido a la tendencia creciente en la edad de los donantes, la prevalencia de la vasculopatía coronaria de los corazones trasplantados en la actualidad podría ser mayor. Por último, sería de gran utilidad conocer si los parámetros de DALI aportan información pronóstica independiente sobre el pronóstico a largo plazo tras TxC.

5.3. El papel del Doppler tisular en el diagnóstico de rechazo agudo celular: una herramienta sencilla ¿infravalorada?

En la cohorte ampliada de pacientes receptores de TxC durante el primer año tras TxC, entre el amplio conjunto de variables ecocardiográficas analizadas (incluyendo parámetros clásicos y de análisis de deformación por *speckle-tracking* 2D) se objetivó una asociación significativa e independiente de la suma $s'+e'$ del anillo lateral mitral, la DL-PLVD y el cociente E/e' con la presencia de RAC-TR. Lo que es más destacable, la suma (en números absolutos) de las velocidades $s'+e'$ del anillo lateral mitral mostró la mejor capacidad de discriminar la presencia de

RAC-TR en los análisis de curvas ROC y también presentó una asociación significativa en el análisis longitudinal. Así mismo, la reproducibilidad de este parámetro fue excelente en este estudio.

La muestra de estudio es representativa de la realidad del RAC en nuestro centro: se incluyeron la mayoría de las BEM, existiendo una proporción similar de RAC y con severidad semejante respecto a la presente en el conjunto de las BEM realizadas durante el periodo de estudio. Además, dado que se diseñó como un estudio prospectivo, nuestro estudio carece de las limitaciones inherentes a los estudios retrospectivos [140], como el sesgo de selección o una adquisición de imágenes no enfocada al análisis de deformación. Por último, el número de episodios de RAC-TR y su proporción fueron similares a los referidos en otros estudios con diseño prospectivo y transversal [149], y por lo tanto puede asumirse al menos una potencia estadística al menos similar para obtener resultados significativos.

En la literatura previamente existente, se ha reportado la relación significativa de muchas variables clínicas y de ecocardiografía convencional con la presencia de RAC-TR como resultado análisis univariante [78, 86, 142, 143, 145, 174]. Algún trabajo ha señalado la presencia de un aumento del grosor de las paredes del VI en presencia de RAC [78], probablemente debido a la inflamación y edema del miocardio, pero otros autores han apuntado la baja precisión de este parámetro [79, 89]. En este sentido, nuestro trabajo sólo detectó una asociación significativa del grosor de la pared posterior con la presencia de cualquier grado de RAC en el análisis univariante, pero esta asociación no persistió significativa en el análisis multivariante. También observamos asociaciones en el análisis univariante entre el RAC y las velocidades de llenado mitral medidas obtenidas mediante Doppler pulsado convencional, que nuevamente desaparecían tras ajustar por otros parámetros, lo que concuerda con lo señalado en la revisión sistemática previa en la que no se encontró ninguna relación significativa entre las variables clásicas de llenado VI y la presencia de RAC [82]. Este es el caso de

otros parámetros no incluidos en nuestro estudio como algunas variables de flujo venoso pulmonar y la velocidad de propagación de flujo mitral [86], probablemente debido a la presencia de otros factores, a mayores del rechazo, que pueden modificar dichos índices.

La DMR-VI también mostro una asociación significativa con la presencia de RAC-TR en el análisis univariante, no permaneciendo significativa en el análisis multivariante. Este hallazgo también fue publicado en un estudio previo realizado por nuestro grupo, utilizando otro *software* y con una muestra menor de BEM-ETT [146], así como en los trabajos realizados por otros grupos [164, 175], si bien es cierto que otros investigadores no reprodujeron este hallazgo [142]. La DML-VI ha sido descrita en la mayoría de los trabajos previos como un parámetro sensible a la presencia de RAC [142, 143, 145, 164], aunque no en todos [153, 154]. En este estudio, observamos una asociación significativa de DLM-VI con cualquier grado de RAC en el análisis univariante, pero no con la presencia de RAC-TR. Aunque la DMR es un parámetro menos robusto, y puede entenderse la inconsistencia de los resultados, la mayoría de los estudios apuntan a la presencia de afectación de la DLM-VI en presencia de RAC-TR. Entre las posibles explicaciones que justifiquen esta falta de asociación en nuestro estudio, y en otros realizados previamente [153, 154] podrían estar la diferente capacidad discriminativa de los distintos *softwares* de análisis empleados [173], como se había sugerido previamente [154], y los diferentes enfoques metodológicos. Finalmente, se observó una reducción de la DML-VD y la DML-PLVD en el análisis de los ETT pareados con muestras de BEM que presentaban RAC-TR, un hallazgo publicado previamente por otros autores [142].

Ambrosi et al. describieron la utilidad del cociente E/e' en la predicción de eventos cardiacos en el seguimiento a largo plazo de una muestra de 122 receptores de TxC, con un seguimiento medio de 6.9 ± 5.9 años tras el trasplante [176]. Sin embargo, este estudio añade información al apuntar a la posible utilidad de este parámetro en la detección de rechazo durante el primer año tras

TxC. Nuestro trabajo no es el primero en el que se ha estudiado la asociación de las velocidades de DT con el diagnóstico de RAC. Dandel et al. [84] observaron que las velocidades pico sistólica y la diastólica precoz de la pared posterior basal del VI presentaban una asociación significativa con la presencia de rechazo; Puleo et al. [87] publicó resultados similares aunque sólo para las velocidades diastólicas; y Mankad et al. [83] analizaron el DT codificado en color en una muestra de 89 pares de BEM-ETT realizadas en 78 receptores de TxC consecutivos, y describieron que una velocidad pico-pico del anillo mitral (que es lo mismo que la suma $s'+e'$) > 13.5 mm/s tenía una sensibilidad del 93%, especificidad del 71%, y un VPN del 98% para detectar rechazo, definiendo rechazo como la presencia de un grado \geq IB de la anterior clasificación de la ISHLT [42]. Nuestros valores de sensibilidad y VPN son similares, si bien la especificidad es peor. La diferente definición de rechazo (en nuestro estudio consideramos un grado \geq 2R, equivalente a un grado \geq 3A de la antigua clasificación) y el uso de una técnica distinta (DT pulsado vs DT codificado en color) podrían justificar, al menos en parte, estas diferencias.

No obstante, hasta donde sabemos, este es el primer estudio en el que se ha contrastado el valor (en el diagnóstico de RAC) de la suma de la suma $s'+e'$ en un análisis multivariante que incluyera variables derivadas de análisis de DM por *speckle-tracking* 2D. Una posible explicación del buen rendimiento diagnóstico observado de la suma $s'+e'$ es que se trata de un parámetro que aúna la valoración de las funciones sistólica (s') y diastólica (e') del VI. Sorprendentemente, no encontramos en la literatura previa ningún trabajo que hubiera tenido en cuenta este parámetro, sencillo y ampliamente disponible, en el diagnóstico de RAC y, por lo tanto, lo hubiera incluido en un análisis multivariante. Por último, después de una minuciosa revisión de toda la evidencia disponible, las actuales recomendaciones de las sociedades europeas y brasileñas para el uso de la imagen cardíaca tras TxC [177] reconocen que la presencia de unas velocidades DT constantes y elevadas muestran una buena

precisión para descartar (más que para confirmar) RAC, con un buen VPN, aunque sería necesario validar más ampliamente estos parámetros para establecer una recomendación más robusta. Nuestros resultados añaden evidencia en esta dirección.

Implicaciones clínicas

Estos datos apuntan al papel que las velocidades por DT podrían tener en el despistaje de RAC-TR, pudiendo ayudar a retrasar o evitar un porcentaje significativo de BEM en el seguimiento de los receptores de TxC, y esto es relevante tanto para los propios pacientes como para los clínicos. Cabe destacar que este parámetro, ampliamente disponible y fácil de obtener, no implica un consumo elevado de tiempo, y presenta un excelente VPN para el punto de corte establecido, que estaba presente en una proporción significativa de estudios. A mayores, se trata de un parámetro con una elevada reproducibilidad, algo que nuestro grupo ha verificado en este escenario en el contexto del funcionamiento rutinario de un laboratorio de ecocardiografía, en el que las imágenes son adquiridas en diferentes equipos por ecocardiografistas expertos, técnicos de ecocardiografía y médicos en formación. Estos resultados fueron expuestos en el congreso de la EACVI en 2020, manteniendo un alto VPN (95%) para el despistaje de RAC-TR [178].

Limitaciones

Los resultados que hemos expuesto no pueden hacerse extensibles a otros *softwares* de análisis de DM, ya que el desempeño de cada *software* en el diagnóstico de RAC-TR parece ser distinto [173], lo que podría tener un impacto en los resultados del análisis multivariante. Es importante señalar que excluimos la ventana AP3C del análisis de DML-VI, tal y como otros grupos habían hecho previamente [142, 154], y nuestros resultados son únicamente válidos para este enfoque, si bien esta estrategia no es la recomendada por las guías [157]. En este

trabajo se evaluó la variabilidad inter-observador comparando las medidas realizadas por dos expertos en ecocardiografía off-line sobre imágenes que habían sido previamente adquiridas y almacenadas. Se adoptó esta estrategia dado que fue la utilizada en los algunos de los estudios previos que habían analizado la reproducibilidad en las medidas de DM [142, 143, 154]; si bien reconocemos que la variabilidad en las medidas de las velocidades del DT anular mitral se producen sobre todo en el momento de la adquisición, por lo que la reproducibilidad entre adquisiciones podría no ser tan buen. Aunque hemos expuesto en un congreso internacional la viabilidad y reproducibilidad de las medidas del DT en el escenario del funcionamiento rutinario de nuestro laboratorio de ecocardiografía (con imágenes adquiridas en diferentes equipos por personal experto, personal técnico en imagen y personal en formación) [178], sería conveniente realizar un estudio multicéntrico que respalde nuestros hallazgos.

Incluimos una muestra de tamaño moderado, y hubiera sido deseable un conjunto mayor de pacientes/estudios para obtener resultados más robustos. Finalmente, nuestros resultados proceden de un estudio monocéntrico, por lo que es preciso que otros grupos validen estos hallazgos para poder aplicarlos con seguridad en el escenario clínico.

Conclusiones

6. CONCLUSIONES

En este estudio observacional, prospectivo y monocéntrico:

- la reproducibilidad de los valores de DM ventricular fue baja al comparar los resultados obtenidos con dos *softwares* comerciales disponibles en esta muestra de ETT realizados el mismo día que la BEM de seguimiento en el primer año tras TxC, y esta baja reproducibilidad inter-*vendor* tuvo un impacto significativo en la capacidad diagnóstica de esta técnica en el despistaje de RAC.
- algunos parámetros de DM ventricular (aunque no la DML-VI) se asociaron con la presencia de RAC en este estudio, pero estos resultados fueron inconsistentes entre *softwares*. Esto sugiere que es preciso realizar una validación de cada *software* para esta indicación clínica.
- los parámetros de DALI fueron sensibles a la presencia de RAC en el primer año tras TxC, aunque es preciso realizar estudios con una muestra mayor para confirmar su potencial en este contexto.
- el principal valor discriminativo de los parámetros DALI parece estar en la detección de cualquier grado de RAC, y estos hallazgos fueron consistentes al analizar las imágenes con dos *softwares* independientes.
- a pesar de observar un elevado acuerdo intra e inter-observador, la reproducibilidad de los valores de DALI fue baja, y se detectaron diferencias significativas en la factibilidad y capacidad discriminativa.
- en la cohorte ampliada, el mejor parámetro para descartar la presencia de RAC-TR en el análisis multivariante (incluyendo un amplio conjunto de variables clásicas y de deformación) fue la suma de las velocidades laterales del anillo mitral $s'+e'$ medidas por DT, un parámetro ecográfico ampliamente disponible.

Conclusions

7. CONCLUSIONS

In this observational, prospective, and monocentric study:

- reproducibility of ventricular strain values was low when measured by two different commercially available software in this sample of echocardiographic studies performed simultaneously with EMB in HTx recipients in the first year after surgery, and this low inter-vendor reproducibility had a significant impact in the diagnostic ability of this technique in the screening for ACR.
- some ventricular strain parameters (but not left ventricular longitudinal strain) were associated with ACR in this study, although these results were inconsistent between both software. Our results suggest that an individual validation of each software is warranted for this clinical use.
- LALS variables were found to be a sensitive marker of ACR episodes in HTx recipients, although more studies with higher sample size and follow-up are required to confirm its potential role in this scenario.
- the main discriminative value of LALS parameters appears to reside between the absence of rejection and presence of any grade of ACR, and these findings were consistent when the images were analyzed using two independent software.
- despite high inter-observer and intra-observer agreement, inter-vendor reproducibility of atrial strain values was deficient, and feasibility and discriminative ability were significantly different.
- lateral mitral annulus velocities, a widely available echo parameter, were found to be the best echocardiographic variable for ruling out TR-ACR in the multivariate analysis performed in the extended cohort, among a wide set of conventional and speckle tracking echocardiographic parameters.

Bibliografía

Bibliografía

1. Crespo-Leiro, M.G., et al., *Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. Eur J Heart Fail, 2018. **20**(11): p. 1505-1535.
2. McDonagh, T.A., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. Eur Heart J, 2021. **42**(36): p. 3599-3726.
3. Heidenreich, P.A., et al., *2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines*. Circulation, 2022. **145**(18): p. e876-e894.
4. Seferović, P.M., et al., *The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019*. Eur J Heart Fail, 2021. **23**(6): p. 906-914.
5. Truby, L.K. and J.G. Rogers, *Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches*. JACC Heart Fail, 2020. **8**(7): p. 523-536.
6. Crespo-Leiro, M.G. and E. Barge-Caballero, *Advanced Heart Failure: Definition, Epidemiology, and Clinical Course*. Heart Fail Clin, 2021. **17**(4): p. 533-545.
7. Pagnesi, M., et al., *Prognostic impact of the updated 2018 HFA-ESC definition of advanced heart failure: results from the HELP-HF registry*. Eur J Heart Fail, 2022. **24**(9): p. 1493-1503.
8. Khush, K.K., et al., *The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match*. J Heart Lung Transplant, 2019. **38**(10): p. 1056-1066.
9. Colvin, M., et al., *OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Heart*. Am J Transplant, 2020. **20 Suppl s1**: p. 340-426.

10. Davies, M.K. and A. Hollman, *History of cardiac surgery*. *Heart*, 2002. **87**(6): p. 509.
11. Rehn, L., *Fall von penetrirender Stichverletzung des rechten Ventrikel's Herznaht*. *Zentralbl Chir*, 1896. **23**: p. 1048-1049.
12. Hunter, J., *Of Diseases, Supposed to Be Venereal, Produced by Transplanted Teeth*. *Lond Med J*, 1786. **7**(Pt 2): p. 205-216.
13. Carrel, A., *THE TRANSPLANTATION OF ORGANS. A PRELIMINARY COMMUNICATION*. *Journal of the American Medical Association*, 1905. **45**(22): p. 1645-1646.
14. Nordham, K.D. and S. Ninokawa, *The history of organ transplantation*. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2022. **35**(1): p. 124-128.
15. Stehlik, J., et al., *Honoring 50 Years of Clinical Heart Transplantation in*. *Circulation*, 2018. **137**(1): p. 71-87.
16. Nowak, M., P.S. Shekar, and M.N. D'Ambra, *Cardiac transplantation in the adult*, in *Essential Clinical Anesthesia*, C. Vacanti, et al., Editors. 2011, Cambridge University Press: Cambridge. p. 492-496.
17. Laske, A., et al., *Modified operation technique for orthotopic heart transplantation*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1995. **9**(3): p. 120-6.
18. Bennett, L.E., et al., *Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT international registry for thoracic organ transplantation*. *Clin Transpl*, 2001: p. 25-40.
19. Khush, K.K., et al., *The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult heart transplantation report-2020; focus on deceased donor characteristics*. *J Heart Lung Transplant*, 2020. **39**(10): p. 1003-1015.
20. González-Vílchez, F., et al., *Spanish heart transplant registry. 33rd official report of the Heart failure Association of the Spanish Society of Cardiology*. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2022.

21. Kobashigawa, J., et al., *Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2014. **33**(4): p. 327-40.
22. Rhee, Y., et al., *Primary Graft Dysfunction After Isolated Heart Transplantation - Incidence, Risk Factors, and Clinical Implications Based on a Single-Center Experience*. Circ J, 2021. **85**(9): p. 1451-1459.
23. Buchan, T.A., et al., *Incidence and impact of primary graft dysfunction in adult heart transplant recipients: A systematic review and meta-analysis*. J Heart Lung Transplant, 2021. **40**(7): p. 642-651.
24. Sabatino, M., et al., *Clinical relevance of the International Society for Heart and Lung Transplantation consensus classification of primary graft dysfunction after heart transplantation: Epidemiology, risk factors, and outcomes*. J Heart Lung Transplant, 2017. **36**(11): p. 1217-1225.
25. Shultes, K.C., et al., *Outcomes and Predictors of Early Infection after Heart Transplantation*. Surg Infect (Larchmt), 2018. **19**(5): p. 516-522.
26. Alsaeed, M. and S. Husain, *Infections in Heart and Lung Transplant Recipients*. Crit Care Clin, 2019. **35**(1): p. 75-93.
27. Chih, S., et al., *Allograft Vasculopathy: The Achilles' Heel of Heart Transplantation*. J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(1): p. 80-91.
28. Huibers, M.M., et al., *Distinct phenotypes of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: a histopathological study*. Atherosclerosis, 2014. **236**(2): p. 353-9.
29. Spartalis, M., E. Spartalis, and G. Siasos, *Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: Pathophysiology, detection approaches, prevention, and treatment management*. Trends Cardiovasc Med, 2022. **32**(6): p. 333-338.
30. Mehra, M.R., et al., *International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010*. J Heart Lung Transplant, 2010. **29**(7): p. 717-27.

31. Patel, B., et al., *Diagnosis of cardiac allograft vasculopathy: Challenges and opportunities*. Front Biosci (Elite Ed), 2017. **9**(1): p. 141-161.
32. Clemmensen, T.S., et al., *Left ventricular global longitudinal strain predicts major adverse cardiac events and all-cause mortality in heart transplant patients*. J Heart Lung Transplant, 2017. **36**(5): p. 567-576.
33. Loar, R.W., et al., *Left Atrial Strain Correlates with Elevated Filling Pressures in Pediatric Heart Transplantation Recipients*. J Am Soc Echocardiogr, 2020. **33**(4): p. 504-511.e1.
34. Dandel, M. and R. Hetzer, *Post-transplant surveillance for acute rejection and allograft vasculopathy by echocardiography: Usefulness of myocardial velocity and deformation imaging*. J Heart Lung Transplant, 2017. **36**(2): p. 117-131.
35. Mudigonda, P., et al., *Implications of cancer prior to and after heart transplantation*. Heart, 2022. **108**(6): p. 414-421.
36. Lateef, N., et al., *Prevalence of Post-Heart Transplant Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Curr Probl Cardiol, 2022. **47**(12): p. 101363.
37. Wever-Pinzon, O., et al., *Association of recipient age and causes of heart transplant mortality: Implications for personalization of post-transplant management-An analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry*. J Heart Lung Transplant, 2017. **36**(4): p. 407-417.
38. Lateef, N., et al., *Malignancies After Heart Transplant*. Exp Clin Transplant, 2016. **14**(1): p. 12-6.
39. Cotts, W.G. and M.R. Johnson, *The challenge of rejection and cardiac allograft vasculopathy*. Heart Fail Rev, 2001. **6**(3): p. 227-40.
40. Rose, A.G., *Understanding the pathogenesis and the pathology of hyperacute cardiac rejection*. Cardiovasc Pathol, 2002. **11**(3): p. 171-6.
41. Fishbein, M.C. and J. Kobashigawa, *Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy*. Curr Opin Cardiol, 2004. **19**(2): p. 166-9.

42. Stewart, S., et al., *Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection*. J Heart Lung Transplant, 2005. **24**(11): p. 1710-20.
43. Abrams, J., et al., *Histologic findings proving the existence of humoral rejection in a cardiac allograft*. Cardiovasc Pathol, 2007. **16**(1): p. 38-42.
44. Veiga Barreiro, A., et al., *Severe cardiac allograft dysfunction without endomyocardial biopsy signs of cellular rejection: incidence and management*. Transplant Proc, 2004. **36**(3): p. 778-9.
45. Crespo-Leiro, M.G., et al., *Humoral heart rejection (severe allograft dysfunction with no signs of cellular rejection or ischemia): incidence, management, and the value of C4d for diagnosis*. Am J Transplant, 2005. **5**(10): p. 2560-4.
46. Burgos Lázaro, R.J., et al., *Trasplante Cardíaco*. Cir. Cardio., 2011. **18**(2): p. 91-102.
47. Costanzo, M.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**(8): p. 914-56.
48. González-Vílchez, F., et al., *Spanish Heart Transplant Registry. 28th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure (1984-2016)*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2017. **70**(12): p. 1098-1109.
49. Peled, Y., et al., *Recurrent acute cellular rejection graded ISHLT 1R early after heart transplantation negatively affects long-term outcomes: The prognostic significance of 1990 ISHLT grades 1B and 2*. Transpl Immunol, 2019. **55**: p. 101204.
50. Fisher, B.W., et al., *Center-Level Variations in Maximum Recipient Body Mass Index in Heart Transplantation*. Am J Cardiol, 2021. **145**: p. 91-96.
51. Zhu, Y., et al., *The impact of donor sex on heart transplantation outcomes—a study of over 60,000 patients in the United States*. J Heart Lung Transplant, 2021. **40**(8): p. 814-821.

52. Katz, M., et al., *Risk of early, intermediate, and late rejection following heart transplantation: Trends over the past 25 years and relation to changes in medical management. Tertiary center experience: The Sheba Heart Transplantation Registry.* Clin Transplant, 2017. **31**(10).
53. Awad, M.A., A. Shah, and B.P. Griffith, *Current status and outcomes in heart transplantation: a narrative review.* Rev Cardiovasc Med, 2022. **23**(1): p. 11.
54. Clemmensen, T.S., et al., *The long-term influence of repetitive cellular cardiac rejections on left ventricular longitudinal myocardial deformation in heart transplant recipients.* Transpl Int, 2015. **28**(4): p. 475-84.
55. SAKAKIBARA, S. and S. KONNO, *Endomyocardial biopsy.* Jpn Heart J, 1962. **3**: p. 537-43.
56. Caves, P.K., et al., *Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy.* JAMA, 1973. **225**(3): p. 288-91.
57. Singh S.S.A., B.N., Berry C., Al-Attar N., *Heart transplantation: a history lesson of Lazarus.* Vessel Plus, 2018. **2**: p. 33.
58. Caves, P.K., et al., *Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy in human heart recipients. Experience with a new technique.* Ann Thorac Surg, 1973. **16**(4): p. 325-36.
59. Caves, P.K., et al., *Serial transvenous biopsy of the transplanted human heart. Improved management of acute rejection episodes.* Lancet, 1974. **1**(7862): p. 821-6.
60. Billingham, M.E., et al., *A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation.* J Heart Transplant, 1990. **9**(6): p. 587-93.
61. Fiorelli, A.I., et al., *Tricuspid valve injury after heart transplantation due to endomyocardial biopsy: an analysis of 3550 biopsies.* Transplant Proc, 2012. **44**(8): p. 2479-82.

62. Fiorelli, A.I., et al., *Comparative analysis of the complications of 5347 endomyocardial biopsies applied to patients after heart transplantation and with cardiomyopathies: a single-center study*. *Transplant Proc*, 2012. **44**(8): p. 2473-8.
63. Crespo-Leiro, M.G., et al., *Concordance among pathologists in the second Cardiac Allograft Rejection Gene Expression Observational Study (CARGO II)*. *Transplantation*, 2012. **94**(11): p. 1172-7.
64. Angelini, A., et al., *A web-based pilot study of inter-pathologist reproducibility using the ISHLT 2004 working formulation for biopsy diagnosis of cardiac allograft rejection: the European experience*. *J Heart Lung Transplant*, 2011. **30**(11): p. 1214-20.
65. Labarrere, C.A. and B.R. Jaeger, *Biomarkers of heart transplant rejection: the good, the bad, and the ugly!* *Transl Res*, 2012. **159**(4): p. 238-51.
66. Fitzsimons, S.J., et al., *High-sensitivity Cardiac Troponin Is Not Associated With Acute Cellular Rejection After Heart Transplantation*. *Transplantation*, 2022. **106**(5): p. 1024-1030.
67. Ahn, K.T., et al., *Usefulness of high-sensitivity troponin I for the monitoring of subclinical acute cellular rejection after cardiac transplantation*. *Transplant Proc*, 2015. **47**(2): p. 504-10.
68. Liu, Z., et al., *Elevated Cardiac Troponin to Detect Acute Cellular Rejection After Cardiac Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Transpl Int*, 2022. **35**: p. 10362.
69. Holzhauser, L., et al., *The End of Endomyocardial Biopsy?: A Practical Guide for Noninvasive Heart Transplant Rejection Surveillance*. *JACC Heart Fail*, 2023.
70. Deng, M.C., et al., *Noninvasive discrimination of rejection in cardiac allograft recipients using gene expression profiling*. *Am J Transplant*, 2006. **6**(1): p. 150-60.

71. Pham, M.X., et al., *Gene-expression profiling for rejection surveillance after cardiac transplantation*. N Engl J Med, 2010. **362**(20): p. 1890-900.
72. Kobashigawa, J., et al., *Randomized pilot trial of gene expression profiling versus heart biopsy in the first year after heart transplant: early invasive monitoring attenuation through gene expression trial*. Circ Heart Fail, 2015. **8**(3): p. 557-64.
73. Crespo-Leiro, M.G., et al., *Clinical usefulness of gene-expression profile to rule out acute rejection after heart transplantation: CARGO II*. Eur Heart J, 2016. **37**(33): p. 2591-601.
74. Moayedi, Y., et al., *Risk evaluation using gene expression screening to monitor for acute cellular rejection in heart transplant recipients*. J Heart Lung Transplant, 2019. **38**(1): p. 51-58.
75. Agbor-Enoh, S., et al., *Cell-Free DNA to Detect Heart Allograft Acute Rejection*. Circulation, 2021. **143**(12): p. 1184-1197.
76. Kim, P.J., et al., *A novel donor-derived cell-free DNA assay for the detection of acute rejection in heart transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2022. **41**(7): p. 919-927.
77. Estep, J.D., et al., *The role of multimodality cardiac imaging in the transplanted heart*. JACC Cardiovasc Imaging, 2009. **2**(9): p. 1126-40.
78. Sagar, K.B., et al., *Left ventricular mass by M-mode echocardiography in cardiac transplant patients with acute rejection*. Circulation, 1981. **64**(2 Pt 2): p. II217-20.
79. Angermann, C.E., et al., *Recognition of acute cardiac allograft rejection from serial integrated backscatter analyses in human orthotopic heart transplant recipients. Comparison with conventional echocardiography*. Circulation, 1997. **95**(1): p. 140-50.
80. Desruennes, M., et al., *[Evaluation by Doppler echocardiography of left ventricular diastolic function in acute graft rejection after heart transplantation]*. Arch Mal Coeur Vaiss, 1988. **81**(2): p. 193-8.

81. Amende, I., et al., *Diastolic dysfunction during acute cardiac allograft rejection*. *Circulation*, 1990. **81**(2 Suppl): p. III66-70.
82. Mena, C., et al., *Detection of heart transplant rejection in adults by echocardiographic diastolic indices: a systematic review of the literature*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2006. **19**(10): p. 1295-300.
83. Mankad, S., et al., *Evaluation of the potential role of color-coded tissue Doppler echocardiography in the detection of allograft rejection in heart transplant recipients*. *Am Heart J*, 1999. **138**(4 Pt 1): p. 721-30.
84. Dandel, M., et al., *Reliability of tissue Doppler wall motion monitoring after heart transplantation for replacement of invasive routine screenings by optimally timed cardiac biopsies and catheterizations*. *Circulation*, 2001. **104**(12 Suppl 1): p. I184-91.
85. Hernandez, L.E., et al., *Global left ventricular relaxation: A novel tissue Doppler index of acute rejection in pediatric heart transplantation*. *J Heart Lung Transplant*, 2015. **34**(9): p. 1190-7.
86. Sun, J.P., et al., *Non-invasive evaluation of orthotopic heart transplant rejection by echocardiography*. *J Heart Lung Transplant*, 2005. **24**(2): p. 160-5.
87. Puleo, J.A., et al., *Noninvasive detection of allograft rejection in heart transplant recipients by use of Doppler tissue imaging*. *J Heart Lung Transplant*, 1998. **17**(2): p. 176-84.
88. Ruiz Ortiz, M., et al., *Internal validation of tricuspid annulus plane systolic excursion as a mean of acute rejection diagnosis in heart transplant recipients*. *European Heart Journal*, 2017. **38**(suppl_1).
89. Ciliberto, G.R., et al., *Acute rejection after heart transplantation: noninvasive echocardiographic evaluation*. *J Am Coll Cardiol*, 1994. **23**(5): p. 1156-61.
90. Flanagan, R., et al., *Left ventricular myocardial performance index change for detection of acute cellular rejection in pediatric heart transplantation*. *Pediatr Transplant*, 2013. **17**(8): p. 782-6.

91. Aggarwal, S., J. Blake, and S. Sehgal, *Right Ventricular Dysfunction as an Echocardiographic Measure of Acute Rejection Following Heart Transplantation in Children*. *Pediatr Cardiol*, 2017. **38**(3): p. 442-447.
92. Salerno, M. and C.M. Kramer, *Advances in parametric mapping with CMR imaging*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013. **6**(7): p. 806-22.
93. Friedrich, M.G., et al., *Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **53**(17): p. 1475-87.
94. Ferreira, V.M., et al., *Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations*. *J Am Coll Cardiol*, 2018. **72**(24): p. 3158-3176.
95. Miller, C.A., et al., *Multiparametric cardiovascular magnetic resonance surveillance of acute cardiac allograft rejection and characterisation of transplantation-associated myocardial injury: a pilot study*. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2014. **16**(1): p. 52.
96. Wong, T.C. and D.M. McNamara, *Imaging-Based Surveillance for Graft Rejection Following Heart Transplantation: Ready for Prime Time?* *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019. **12**(8 Pt 2): p. 1615-1617.
97. Anthony, C., et al., *Cardiovascular Magnetic Resonance for Rejection Surveillance After Cardiac Transplantation*. *Circulation*, 2022. **145**(25): p. 1811-1824.
98. Smiseth, O.A., et al., *Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making?* *Eur Heart J*, 2016. **37**(15): p. 1196-207.
99. Thavendiranathan, P., et al., *Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(25 Pt A): p. 2751-68.
100. Lyon, A.R., et al., *2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International*

- Cardio-Oncology Society (IC-OS)*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2022. **23**(10): p. e333-e465.
101. Kažukauskienė, I., et al., *Left ventricular global longitudinal strain predicts elevated cardiac pressures and poor clinical outcomes in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy*. Cardiovasc Ultrasound, 2021. **19**(1): p. 21.
 102. Maréchaux, S., et al., *Relationship between two-dimensional speckle-tracking septal strain and response to cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular dysfunction and left bundle branch block: a prospective pilot study*. J Am Soc Echocardiogr, 2014. **27**(5): p. 501-11.
 103. To, A.C., et al., *Strain-time curve analysis by speckle tracking echocardiography in cardiac resynchronization therapy: Insight into the pathophysiology of responders vs. non-responders*. Cardiovasc Ultrasound, 2016. **14**: p. 14.
 104. Tower-Rader, A., et al., *Prognostic Value of Global Longitudinal Strain in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review of Existing Literature*. JACC Cardiovasc Imaging, 2019. **12**(10): p. 1930-1942.
 105. Saberniak, J., et al., *Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members*. Eur J Heart Fail, 2014. **16**(12): p. 1337-44.
 106. Elliott, P.M., et al., [2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy]. Kardiol Pol, 2014. **72**(11): p. 1054-126.
 107. Verdonschot, J.A.J., et al., *Value of Speckle Tracking-Based Deformation Analysis in Screening Relatives of Patients With Asymptomatic Dilated Cardiomyopathy*. JACC Cardiovasc Imaging, 2020. **13**(2 Pt 2): p. 549-558.
 108. Tanaka, H., *Efficacy of echocardiography for differential diagnosis of left ventricular hypertrophy: special focus on speckle-tracking longitudinal strain*. J Echocardiogr, 2021. **19**(2): p. 71-79.
 109. Voigt, J.U., et al., *Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia*. Circulation, 2003. **107**(16): p. 2120-6.

110. Biering-Sørensen, T., et al., *Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014. **7**(1): p. 58-65.
111. Lyseggen, E., et al., *Myocardial strain analysis in acute coronary occlusion: a tool to assess myocardial viability and reperfusion*. *Circulation*, 2005. **112**(25): p. 3901-10.
112. Kim, J., et al., *Echocardiography-quantified myocardial strain-a marker of global and regional infarct size that stratifies likelihood of left ventricular thrombus*. *Echocardiography*, 2017. **34**(11): p. 1623-1632.
113. Haugaa, K.H., et al., *Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013. **6**(8): p. 841-50.
114. Bergler-Klein, J., *Global longitudinal strain for predicting outcome after mitral repair or cardiac surgery: here to stay?* *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013. **14**(1): p. 12-4.
115. Modaragamage Dona, A.C., et al., *Global longitudinal strain to determine optimal timing for surgery in primary mitral regurgitation: A systematic review*. *J Card Surg*, 2021. **36**(7): p. 2458-2466.
116. Kusunose, K., et al., *Decision making in asymptomatic aortic regurgitation in the era of guidelines: incremental values of resting and exercise cardiac dysfunction*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014. **7**(2): p. 352-62.
117. Yingchoncharoen, T., et al., *Association of myocardial deformation with outcome in asymptomatic aortic stenosis with normal ejection fraction*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012. **5**(6): p. 719-25.
118. Karsenty, C., et al., *Two-dimensional right ventricular strain by speckle tracking for assessment of longitudinal right ventricular function after paediatric congenital heart disease surgery*. *Arch Cardiovasc Dis*, 2017. **110**(3): p. 157-166.

119. Schlangen, J., et al., *Two-dimensional global longitudinal strain rate is a preload independent index of systemic right ventricular contractility in hypoplastic left heart syndrome patients after Fontan operation*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014. **7**(6): p. 880-6.
120. Fujiwara, J., et al., *Usefulness of Right Ventricular Free Wall Strain Obtained with Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot and Pulmonary Regurgitation*. *Tohoku J Exp Med*, 2022. **257**(1): p. 7-15.
121. Forsey, J., M.K. Friedberg, and L. Mertens, *Speckle tracking echocardiography in pediatric and congenital heart disease*. *Echocardiography*, 2013. **30**(4): p. 447-59.
122. Tadic, M., et al., *Right heart remodeling induced by arterial hypertension: Could strain assessment be helpful?* *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018. **20**(2): p. 400-407.
123. Kim, J., et al., *Incremental Utility of Right Ventricular Dysfunction in Patients With Myeloproliferative Neoplasm-Associated Pulmonary Hypertension*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019. **32**(12): p. 1574-1585.
124. Todaro, M.C., et al., *New echocardiographic techniques for evaluation of left atrial mechanics*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2012. **13**(12): p. 973-84.
125. Yang, L.T., et al., *Role of Left Atrial Reservoir Strain Rate in Left Atrial Remodeling in Severe Mitral Regurgitation*. *J Med Ultrasound*, 2017. **25**(1): p. 16-23.
126. Cameli, M., et al., *Prognostic value of left atrial strain in patients with moderate asymptomatic mitral regurgitation*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019. **35**(9): p. 1597-1604.
127. García Martín, A., et al., *Prognostic value of diastolic function parameters in significant aortic regurgitation: the role of the left atrial strain*. *J Echocardiogr*, 2022.

128. Pessoa-Amorim, G., et al., *Impaired Left Atrial Strain as a Predictor of New-onset Atrial Fibrillation After Aortic Valve Replacement Independently of Left Atrial Size*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2018. **71**(6): p. 466-476.
129. Leung, M., et al., *Relation of Echocardiographic Markers of Left Atrial Fibrosis to Atrial Fibrillation Burden*. Am J Cardiol, 2018. **122**(4): p. 584-591.
130. Moreno-Ruiz, L.A., et al., *Left atrial longitudinal strain by speckle tracking as independent predictor of recurrence after electrical cardioversion in persistent and long standing persistent non-valvular atrial fibrillation*. Int J Cardiovasc Imaging, 2019. **35**(9): p. 1587-1596.
131. Santos, A.B., et al., *Prognostic Relevance of Left Atrial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*. Circ Heart Fail, 2016. **9**(4): p. e002763.
132. Agoston, G., et al., *Left atrial dysfunction detected by speckle tracking in patients with systemic sclerosis*. Cardiovasc Ultrasound, 2014. **12**: p. 30.
133. Esposito, R., et al., *Association between Left Atrial Deformation and Brain Involvement in Patients with Anderson-Fabry Disease at Diagnosis*. J Clin Med, 2020. **9**(9).
134. Morris, D.A., et al., *Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction*. JACC Cardiovasc Imaging, 2018. **11**(10): p. 1405-1415.
135. Nagueh, S.F., *Non-invasive assessment of left ventricular filling pressure*. Eur J Heart Fail, 2018. **20**(1): p. 38-48.
136. Singh, A., et al., *Peak left atrial strain as a single measure for the non-invasive assessment of left ventricular filling pressures*. Int J Cardiovasc Imaging, 2019. **35**(1): p. 23-32.
137. Lundberg, A., et al., *Left atrial strain improves estimation of filling pressures in heart failure: a simultaneous echocardiographic and invasive haemodynamic study*. Clin Res Cardiol, 2019. **108**(6): p. 703-715.

138. Chamberlain, R., et al., *Diastolic strain imaging: a new non-invasive tool to detect subclinical myocardial dysfunction in early cardiac allograft rejection*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020. **36**(2): p. 317-323.
139. Kato, T.S., et al., *Strain rate imaging would predict sub-clinical acute rejection in heart transplant recipients*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010. **37**(5): p. 1104-10.
140. Roshanali, F., et al., *Echo rejection score: new echocardiographic approach to diagnosis of heart transplant rejection*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010. **38**(2): p. 176-80.
141. Sato, T., et al., *Utility of left ventricular systolic torsion derived from 2-dimensional speckle-tracking echocardiography in monitoring acute cellular rejection in heart transplant recipients*. *J Heart Lung Transplant*, 2011. **30**(5): p. 536-43.
142. Mingo-Santos, S., et al., *Usefulness of Two-Dimensional Strain Parameters to Diagnose Acute Rejection after Heart Transplantation*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015. **28**(10): p. 1149-56.
143. Clemmensen, T.S., et al., *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): p. 330-9.
144. Clemmensen, T.S., et al., *Serial changes in longitudinal graft function and implications of acute cellular graft rejections during the first year after heart transplantation*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016. **17**(2): p. 184-93.
145. Sade, L.E., et al., *T1 Mapping by Cardiac Magnetic Resonance and Multidimensional Speckle-Tracking Strain by Echocardiography for the Detection of Acute Cellular Rejection in Cardiac Allograft Recipients*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019. **12**(8 Pt 2): p. 1601-1614.
146. Ruiz Ortiz, M., et al., *Impact of asymptomatic acute cellular rejection on left ventricle myocardial function evaluated by means of two-dimensional speckle*

- tracking echocardiography in heart transplant recipients. Echocardiography, 2015. 32(2): p. 229-37.*
147. Podrouzkova, H., 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): p. 601-6.*
 148. Du, G.Q., et al., *Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiographic Monitoring of Acute Rejection in Heart Transplant Recipients. J Ultrasound Med, 2016. 35(6): p. 1167-76.*
 149. Marciniak, A., et al., *The potential clinical role of ultrasonic strain and strain rate imaging in diagnosing acute rejection after heart transplantation. Eur J Echocardiogr, 2007. 8(3): p. 213-21.*
 150. Sera, F., et al., *Left ventricular longitudinal strain by speckle-tracking echocardiography is associated with treatment-requiring cardiac allograft rejection. J Card Fail, 2014. 20(5): p. 359-64.*
 151. Tseng, A.S., et al., *Use of speckle-tracking echocardiography-derived strain and systolic strain rate measurements to predict rejection in transplant hearts with preserved ejection fraction. BMC Cardiovasc Disord, 2018. 18(1): p. 241.*
 152. Antończyk, K., et al., *Speckle-Tracking Echocardiography for Monitoring Acute Rejection in Transplanted Heart. Transplant Proc, 2018. 50(7): p. 2090-2094.*
 153. Eleid, M.F., et al., *Natural history of left ventricular mechanics in transplanted hearts: relationships with clinical variables and genetic expression profiles of allograft rejection. JACC Cardiovasc Imaging, 2010. 3(10): p. 989-1000.*
 154. Ambardekar, A.V., et al., *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. J Am Soc Echocardiogr, 2015. 28(4): p. 478-85.*
 155. Goirigolzarri Artaza, J., et al., *Validation of the usefulness of 2-dimensional strain parameters to exclude acute rejection after heart transplantation: a multicenter study. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2021. 74(4): p. 337-344.*

156. Thomas, J.D. and L.P. Badano, *EACVI-ASE-industry initiative to standardize deformation imaging: a brief update from the co-chairs*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2013. **14**(11): p. 1039-40.
157. Voigt, J.U., et al., *Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015. **16**(1): p. 1-11.
158. Farsalinos, K.E., et al., *Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study*. J Am Soc Echocardiogr, 2015. **28**(10): p. 1171-1181, e2.
159. Ancedy, Y., et al., *Multilayer global longitudinal strain in patients with cancer: A comparison of two vendors*. Arch Cardiovasc Dis, 2018. **111**(4): p. 285-296.
160. Mirea, O., et al., *Variability and Reproducibility of Segmental Longitudinal Strain Measurement: A Report From the EACVI-ASE Strain Standardization Task Force*. JACC Cardiovasc Imaging, 2018. **11**(1): p. 15-24.
161. Yeh, J., et al., *Left atrial deformation predicts pulmonary capillary wedge pressure in pediatric heart transplant recipients*. Echocardiography, 2015. **32**(3): p. 535-40.
162. Lang, R.M., et al., *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015. **16**(3): p. 233-70.
163. Badano, L.P., et al., *Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2018. **19**(6): p. 591-600.

164. Sehgal, S., et al., *Strain and strain rate imaging using speckle tracking in acute allograft rejection in children with heart transplantation*. *Pediatr Transplant*, 2015. **19**(2): p. 188-95.
165. Elkaryoni, A., et al., *Global longitudinal strain assessment of the left ventricle by speckle tracking echocardiography detects acute cellular rejection in orthotopic heart transplant recipients: A systematic review and meta-analysis*. *Echocardiography*, 2020. **37**(2): p. 302-309.
166. Bech-Hanssen, O., et al., *Atrial function in heart transplant recipients operated with the bicaval technique*. *Scand Cardiovasc J*, 2016. **50**(1): p. 42-51.
167. Inoue, K., et al., *Determinants of left atrial reservoir and pump strain and use of atrial strain for evaluation of left ventricular filling pressure*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021. **23**(1): p. 61-70.
168. Inoue, K., et al., *Corrigendum to: Determinants of left atrial reservoir and pump strain and use of atrial strain for evaluation of left ventricular filling pressure*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021. **23**(1): p. 136.
169. Flachskampf, F.A. and T. Baron, *Left atrial strain: evaluating left ventricular filling pressure from an upstream vantage point*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021. **23**(1): p. 71-73.
170. Lu, J.C., et al., *Usefulness of Diastolic Strain Measurements in Predicting Elevated Left Ventricular Filling Pressure and Risk of Rejection or Coronary Artery Vasculopathy in Pediatric Heart Transplant Recipients*. *Am J Cardiol*, 2016. **117**(9): p. 1533-8.
171. Ruiz Ortiz, M., et al., *Tissue Doppler velocities for ruling out rejection in heart transplant recipients in the context of myocardial strain imaging: a multivariate, prospective, single-center study*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020. **36**(8): p. 1455-1464.
172. Sugimoto, T., et al., *Echocardiographic reference ranges for normal left atrial function parameters: results from the EACVI NORRE study*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018. **19**(6): p. 630-638.

173. Ruiz-Ortiz, M., et al., *Myocardial deformation and acute cellular rejection after heart transplantation: Impact of inter-vendor variability in diagnostic effectiveness*. *Echocardiography*, 2019. **36**(12): p. 2185-2194.
174. Bourge RC, R.E., Tan CD, *Cardiac allograft rejection*, in *Heart Transplantation*, Y.J. Kirkin JK, McGiffin DC, Editor. 2002: Philadelphia, Churchill Livingstone. p. 464-520.
175. Pieper, G.M., et al., *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): p. 1039-46.
176. Ambrosi, P., L. Macé, and G. Habib, *Predictive value of E/A and E/E' Doppler indexes for cardiac events in heart transplant recipients*. *Clin Transplant*, 2016. **30**(8): p. 959-63.
177. Badano, L.P., 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. **16**(9): p. 919-48.
178. Ruiz Ortiz, M., et al., *Tissue Doppler velocities for ruling out rejection in heart transplant recipients in the daily routine of the echocardiography laboratory: a feasibility study*. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 2021. **22**(Supplement_1).

