

Evaluación ecocardiográfica de pacientes pediátricos post-trasplante cardiaco en Chile: aplicación inicial de un protocolo funcional con *strain* longitudinal global

Echocardiographic evaluation after pediatric heart transplant in Chile: initial application of a functional protocol with global longitudinal strain

Claudia Trincado^a, Víctor Molina^b, Gonzalo Urcelay^c, Paulina Dellepiane^d

^aCardiólogo pediatra. Departamento de Cardiología y Enfermedades Respiratorias, División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

^bCardiólogo pediatra. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Niños Roberto del Río.

^cCardiólogo pediatra. Departamento de Cardiología y Enfermedades Respiratorias, División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

^dEnfermera. Unidad de Trasplante, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido el 23 de abril de 2017; aceptado el 19 de octubre de 2017

Resumen

Introducción: La evaluación ecocardiográfica de pacientes post-trasplante cardiaco pediátrico es una herramienta útil. Sin embargo, aún es necesario definir un protocolo óptimo de seguimiento. **Objetivo:** Caracterizar los resultados de la aplicación de un protocolo de evaluación ecocardiográfica funcional en pacientes en control post-trasplante cardiaco pediátrico ortotópico. **Pacientes y Método:** Posterior al trasplante cardiaco pediátrico se realizó una ecocardiografía con un protocolo funcional que incluyó *strain* longitudinal global. Se evaluaron además los datos de la biopsia endomiocárdica y del estudio hemodinámico contemporáneos. **Resultados:** De un total de 9 pacientes sólo 1 presentó disfunción sistólica de ventrículo izquierdo según parámetros clásicos, pero casi la totalidad presentó un *strain* longitudinal global alterado. No se observaron episodios de rechazo moderado o severo en estos pacientes. Todos los pacientes presentaban disfunción sistólica ventricular derecha. No se observó correlación entre estos parámetros y la presión de arteria pulmonar. **Conclusiones:** Se observó disfunción sistólica biventricular subclínica en la mayoría de los pacientes de esta serie. No hubo asociación con episodios de rechazo o con hipertensión pulmonar, lo que podría estar en relación con la ausencia de episodios de rechazo moderado o severo en la biopsia contemporánea y con el reducido tamaño muestral. Sólo el seguimiento a largo plazo de estos pacientes permitirá definir la relevancia clínica de los hallazgos descritos.

Palabras clave:

Trasplante cardiaco, niños, ecocardiografía, insuficiencia cardiaca

Abstract

Introduction: The echocardiographic evaluation of patients after heart transplantation is a useful tool. However, it is still necessary to define an optimal follow-up protocol. **Objective:** To describe the results of the application of a functional echocardiographic protocol in patients being followed after pediatric heart transplantation. **Patients and Method:** All patients being followed at our institution after pediatric heart transplantation underwent an echocardiographic examination with a functional protocol that included global longitudinal strain. Contemporaneous endomyocardial biopsy results and hemodynamic data were recorded. **Results:** 9 patients were evaluated with our echocardiographic functional protocol. Of these patients, only 1 showed systolic left ventricular dysfunction according to classic parameters. However, almost all patients had an abnormal global longitudinal strain. Right ventricular systolic dysfunction was observed in all patients. No episodes of moderate to severe rejection were recorded. No correlation was observed between these parameters and pulmonary artery pressure. **Conclusions:** Subclinical biventricular systolic dysfunction was observed in the majority of the patients in this study. No association with rejection episodes or pulmonary hypertension was observed, which may be related to the absence of moderate or severe rejection episodes during the study period, and to the small sample size. Long term follow-up of these patients may better define the clinical relevance of our findings.

Keywords:

Heart transplantation, children, echocardiography, heart failure

Introducción

El trasplante cardiaco pediátrico constituye la herramienta terapéutica final en los casos de insuficiencia cardiaca terminal o de cardiopatías congénitas no susceptibles de manejo quirúrgico. Según los datos publicados por la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT), alrededor de 500-600 trasplantes cardíacos pediátricos se realizan por año, observándose un aumento sostenido de su frecuencia en los últimos años¹. En nuestro país, el único programa de trasplante cardiaco pediátrico en funcionamiento se inició el año 2001 en la Pontificia Universidad Católica de Chile, con 14 pacientes trasplantados hasta la fecha.

El rechazo del injerto es una complicación temida común a casi todos los tipos de trasplante de órgano. En el caso del trasplante cardiaco pediátrico, la ocurrencia de rechazo ha disminuido su frecuencia en los últimos años, probablemente gracias a la aplicación de nuevos protocolos de evaluación de compatibilidad HLA (*human leukocyte antigen*) y de inmunosupresión². Sin embargo, la detección y manejo precoz del rechazo es aún la principal consideración en el manejo de estos pacientes, especialmente durante el primer año posterior al trasplante. La biopsia endomiocárdica sigue siendo el *gold standard* en el diagnóstico del rechazo celular agudo. En consecuencia, la detección del rechazo celular en niños se basa en la realización de biopsias endomiocárdicas seriadas de rutina y cuando existe sintomatología sugerente de rechazo³. Sin embargo, éste es un procedimiento invasivo y no exento de complicaciones graves (aunque infrecuentes)⁴. De esta manera, se hace necesario definir marcadores no invasivos de rechazo, a fin de

seleccionar aquellos pacientes que requieran biopsia confirmatoria de manera dirigida.

Dentro de los eventuales marcadores precoces de rechazo se ha planteado la utilización de parámetros ecocardiográficos de función sistólica basados en *strain*⁵⁻⁷. La evaluación del *strain* miocárdico permite cuantificar la deformación del miocardio en distintos ejes, tanto en sístole como en diástole, en relación al tiempo. A diferencia de los parámetros clásicamente utilizados para la evaluación de la función ventricular izquierda, como la fracción de acortamiento (FA) y la fracción de eyección (FE), que evalúan la función ventricular de manera global, el *strain* miocárdico permite evaluar alteraciones regionales de motilidad y de mecánica de la contracción ventricular, de esta manera detectando alteraciones más sutiles y precoces de la función ventricular.

El objetivo del presente trabajo es caracterizar los resultados iniciales de la aplicación de un protocolo de evaluación ecocardiográfica funcional que incluye *strain* longitudinal global (SLG) de ventrículo izquierdo (VI), en pacientes en control post-trasplante cardiaco pediátrico ortotópico.

Pacientes y Método

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que se encuentran en seguimiento post-trasplante cardiaco realizado antes de los 15 años de edad en el Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile. Para la inclusión en el estudio los pacientes mayores de 7 años firmaron un asentimiento y en todos los pacientes un consentimiento informado fue aceptado por sus padres. Entre marzo-2016 y septiembre-2016

se realizaron ecocardiografías de rutina en las que se incluyó un protocolo funcional en todos los pacientes que se mantenían en seguimiento. Se recolectaron los datos epidemiológicos, datos de estudio hemodinámico pre-trasplante y contemporáneo a la ecocardiografía (dentro de 3 meses de su realización), y resultados de biopsias endomiocárdicas contemporáneas a la ecocardiografía, además del peor resultado histórico de éstas. Se utilizó la clasificación de rechazo celular agudo de injerto de la ISHLT, según hallazgos histológicos de la biopsia endomiocárdica, en 0 R (sin rechazo), 1 R (rechazo leve), 2 R (rechazo moderado) y 3 R (rechazo severo)⁸.

Ecocardiografía 2D-Doppler

El estudio ecocardiográfico se realizó por dos operadores en un equipo Vivid E9 (GE Healthcare, Horten, Norway). El paciente se posicionó en decúbito lateral izquierdo para la adquisición de imágenes correspondientes al protocolo funcional. El procesamiento de imágenes y las mediciones respectivas se realizaron mediante el software EchoPAC (GE Vingmed Ultrasound A/S Horten, Norway). Se realizó una evaluación anatómica completa con medición de dimensiones cardíacas, indexadas por superficie corporal, calculada mediante fórmula de Haycock y realizando cálculo de valores Z según valores de referencia⁹. La función sistólica ventricular izquierda se evaluó mediante: FA (medida en eje corto paraesternal izquierdo); FE por método biplano de Simpson; velocidad de acortamiento circunferencial corregida (VCFc; $FA \times [\text{tiempo eyeción} \times \text{intervalo } R-R^{-1}]$); y mediante *strain* longitudinal global (SLG) por *speckle tracking*. Se consideraron valores anormales una FA < 28%, FE < 55%, VCFc < 1,0 circ/s y SLG > -18%. La función diastólica ventricular izquierda se evaluó mediante la relación E/A por Doppler de flujo mitral. Mediante Doppler tisular se midió la velocidad máxima de E' lateral mitral y se calculó la relación E/E'. Se consideraron valores anormales una relación E/A < 1 y/o una relación E/E' lateral mitral > 10. La función sistólica ventricular derecha se evaluó mediante TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*) y mediante velocidad de S' tricuspídea. Se calculó el valor Z para TAPSE¹⁰ y para S' tricuspídea¹¹, considerándose para ambos anomalía con valor Z < -2.

Análisis estadístico

Los valores se describen en mediana y rango. Se analizó correlación, mediante coeficiente de correlación de Spearman, entre la presión media de arteria pulmonar o la resistencia vascular pulmonar (RVP), como variables independientes, y el valor Z de TAPSE y S' tricuspídea, como variables dependientes.

Resultados

Al momento de la realización de este estudio el programa contaba con 14 pacientes trasplantados desde su inicio en 2001, de los cuales 4 habían fallecido, 3 por abandono de tratamiento y 1 por sepsis. Se excluyó también un paciente del análisis por encontrarse en seguimiento ecocardiográfico en otro servicio (cardiología adultos) y por haberse trasplantado con donante portador de aorta bicúspide, presentando actualmente insuficiencia valvular aórtica severa. Uno de los pacientes incluidos (paciente número 5) falleció durante la preparación de este manuscrito, sin causa aparente (muerte súbita). En el grupo estudiado la mediana de edad fue de 15,8 años (rango 5,4-19,1). El tiempo en lista de espera para trasplante fue de 5,7 meses (rango 0,1-18,6) y la mediana de edad al trasplante fue de 13,3 años (rango 3,3-14,9). Tres pacientes utilizaron dispositivos de asistencia ventricular como puente al trasplante. Los datos demográficos de los pacientes estudiados se describen en la tabla 1.

En relación a las dimensiones de VI, la totalidad de los pacientes presentó un diámetro diastólico de VI, grosor de pared posterior y grosor de pared septal dentro de rangos normales (datos no mostrados).

La evaluación de la función sistólica ventricular izquierda mostró una FA conservada en la totalidad de los pacientes y en 1/9 una FE disminuida. Sin embargo, 8/9 pacientes presentaron un SLG alterado. La evaluación de la función diastólica de VI mostró una relación E/A mitral anormal en 1/9 pacientes, sugerente de disfunción diastólica leve y 2/9 pacientes una relación E/A normal con $E/E' > 10$, sugerente de patrón de pseudo-normalización (disfunción diastólica moderada). No se observó una asociación clara entre la presencia de disfunción sistólica o diastólica de VI y rechazo, aunque sólo se detectaron rechazos leves (1R) en la biopsia contemporánea al estudio ecocardiográfico. Los resultados de la evaluación de la función ventricular izquierda se describen en la tabla 2.

La función sistólica ventricular derecha se encontraba comprometida en 7/9 pacientes (78%) al evaluarla por TAPSE y en 6/9 pacientes (67%) al evaluarla mediante S' tricuspídea, estableciéndose así que la totalidad de los pacientes presentaban algún grado de disfunción de ventrículo derecho (VD). Al evaluar los datos del estudio hemodinámico contemporáneo, 3/9 pacientes presentaban una presión media de arteria pulmonar ≥ 25 mmHg y/o RVP > 3 U Woods, siendo la presión media de arteria pulmonar más alta registrada en este grupo 25 mmHg y la RVP más alta 3,2 U Woods. De esta manera, la presión de arteria pulmonar contemporánea a la ecocardiografía era cercana a la normal en este grupo de pacientes, sin una evidente asociación con las alteraciones de VD descritas. En re-

Tabla 1. Características demográficas de pacientes en seguimiento post-trasplante cardiaco

Paciente	Edad actual (años)	Edad al trasplante (años)	Tiempo de espera en lista de trasplante (meses)		Diagnóstico	Tiempo de ecocardiografía post-trasplante (meses)
1	18,6	13,0	1,4	[DAV 30 días]	Miocardiopatía dilatada	63,8
2	19,1	13,7	14,3		Miocardiopatía restrictiva	57,7
3	15,8	12,4	7,7		Miocardiopatía dilatada	33,4
4	15,8	13,3	18,6		Miocardiopatía dilatada	23,8
5	5,4	3,3	11,0		Miocardiopatía dilatada	22,8
6	16,4	14,7	3,7	[DAV 103 días]	Miocardiopatía dilatada	12,2
7	14,5	12,9	4,6	[DAV 132 días]	Miocardiopatía dilatada	10,1
8	15,8	14,8	0,1		Miocardiopatía dilatada	7,5
9	15,7	14,9	5,7		Miocardiopatía dilatada	6,6
Mediana	15,8	13,3	5,7			22,8
(rango)	(5,4-19,1)	(3,3-14,9)	(0,1-18,6)			(6,6 – 63,8)

DAV, dispositivo de asistencia ventricular.

Tabla 2. Función sistodiastólica de ventrículo izquierdo post-trasplante cardiaco

Paciente	Peor Bx histórica	Bx contemporánea	Función sistólica y diastólica de ventrículo izquierdo					
			FA (%)	FE (%)	VCFC (circ/s)	SLG (%)	E/A mitral	E/E lat. mitral
1	1R	OR	44	65	1,29	-16,2	2,5	5,2
2	1R	1R	35	55	1,13	-11,7	2,3	10,2
3	1R	OR	35	63	1,09	-15,6	1,4	5,4
4	3R	OR	44	58	1,20	-18,3	3,1	8,2
5	2R	1R	37	59	1,10	-17,4	2,5	5,1
6	2R	1R	33	55	0,95	-17,6	2,1	10,5
7	1R	OR	45	66	1,30	-10,4	2,4	5,6
8	1R	1R	40	51	1,30	-10,9	0,4	6,7
9	1R	1R	34	59	1,10	-14,0	1,5	3,9
Mediana			37	59	1,13	-15,6	2,2	5,6
(rango)			(33 – 45)	(51 – 66)	(0,95 – 1,30)	(-10,4 – -18,3)	(0,4 – 3,1)	(3,9 – 10,5)

Bx, biopsia; FA, fracción de acortamiento; FE, fracción de eyección; VCFC, velocidad de acortamiento circunferencial corregida; SLG, *strain* longitudinal global.

lación a los datos hemodinámicos previos al trasplante, 7/9 pacientes presentaban hipertensión pulmonar según estos criterios. No se encontró correlación entre las evaluaciones de presión de arteria pulmonar y RVP (pre-trasplante y contemporáneas a la ecocardiografía) y los parámetros de función de VD. Los resultados de la evaluación de la función ventricular derecha se describen en la tabla 3.

Discusión

La principal complicación que limita la supervivencia de los pacientes trasplantados de corazón sigue siendo el rechazo del injerto, además de la vasculopatía de éste. El seguimiento incluye la realización de biopsias endomiocárdicas de rutina, especialmente durante el primer año post-trasplante. En el caso de la población

Tabla 3. Función sistólica de ventrículo derecho post-trasplante

Paciente	TAPSE (mm)	(Z) TAPSE	s' tricuspidéa (cm/s)	(Z) s'	Pre-trasplante		Contemporáneo	
					PmAP (mmHg)	RVP (U Woods)	PmAP (mmHg)	RVP (U Woods)
1	21,0	-1,8	9	-2,3	16	0,7	18	2,1
2	17,6	-3,4	8	-2,3	41	4,7	25	2,4
3	16,4	-3,5	13	-2,7	27	2,1	25	2,4
4	10,7	-6,4	9	-0,5	23	2,6	17	3,2
5	13,4	-3,9	7	-2,3	36	2,5	21	1,3
6	19,4	-1,9	12	-3,1	30	4,4	13	1,3
7	15,5	-3,7	8	-1,0	49	13,0	16	1,4
8	14,3	-4,4	10	-2,5	39	4,0 - 5,8	18	1,4
9	11,0	-6,2	7	-1,8	28	4,4	18	1,8
Mediana		-3,7		-2,3	30	3,5	18	1,8
(rango)		(-6,4 - -1,8)		(-3,1 - -0,5)	(16 - 49)	(0,7 - 13,0)	(13 - 25)	(1,3 - 3,2)

TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; PmAP, presión media de arteria pulmonar; RVP, resistencia vascular pulmonar.

pediátrica, las mayores dificultades técnicas en la realización de la biopsia hacen que la frecuencia de la realización sea variable y dependiente de cada centro¹². Es por esta razón que muchos centros se han concentrado en identificar marcadores ecocardiográficos no invasivos que permitan identificar pacientes en mayor riesgo de presentar rechazo del injerto, entre los que destacan las evaluaciones basadas en *strain*⁵.

La población estudiada es reducida dado las limitaciones propias de la donación de órganos en nuestro medio, pero corresponden efectivamente a la totalidad de pacientes pediátricos trasplantados de corazón en nuestro país. Destaca el fallecimiento de 5/14 pacientes en este grupo (36%), de los cuales en tres casos correspondieron un abandono de tratamiento. Indudablemente esto refuerza la necesidad de un seguimiento y apoyo multidisciplinario estricto de estos pacientes, discusión que escapa de los objetivos de este trabajo. Debido al diseño utilizado (transversal) existe una gran variabilidad del tiempo de realización de la ecocardiografía en relación al momento del trasplante, y que hace que los resultados no sean necesariamente comparables entre los pacientes.

En relación a la evaluación de la función ventricular izquierda destaca que sólo un paciente presentaba disfunción sistólica de VI al evaluarla mediante parámetros clásicos (FA y FE) pero casi la totalidad de éstos presentaba un SLG alterado. No se observó una clara asociación entre la alteración de estos parámetros y la presencia de rechazo. Esta discrepancia entre la evaluación de la función ventricular global y las alteraciones regionales observadas en el estudio de *strain*

ha sido previamente descrita en pacientes pediátricos trasplantados de corazón. La evaluación de la función biventricular mediante *strain* longitudinal, circunferencial y rotacional de VI ha demostrado disfunción sistólica subclínica, en pacientes sin evidencias de rechazo^{13,14}. La evaluación del *strain* rotacional (torsión) también ha demostrado alteraciones en la respuesta al ejercicio en los pacientes trasplantados¹⁵. De manera relevante, se ha observado una alteración del *strain* peak radial, longitudinal y circunferencial en pacientes con episodios de rechazo en relación a sus valores basales, con recuperación posterior al episodio de rechazo⁶. En nuestra serie los pacientes se encontraban asintomáticos al momento del estudio y sólo observamos episodios de rechazo leve (1R) en 5/9 pacientes en la biopsia contemporánea a la ecocardiografía, sin episodios de rechazo moderado (2R) o severo (3R), lo que también limita la detección de asociación con alteraciones ecocardiográficas. Es por esto que los datos recabados corresponden probablemente al “basal” de estos pacientes.

La evaluación de la función diastólica mediante Doppler de flujo mitral y Doppler tisular mostró la presencia de disfunción diastólica leve a moderada en 3/9 pacientes. En trabajos previos, la utilización de Doppler tisular ha demostrado disfunción diastólica biventricular durante el primer año post-trasplante cardíaco¹⁶. Adicionalmente, el seguimiento longitudinal de los pacientes trasplantados ha demostrado que durante los episodios de rechazo se produce disminución de las velocidades de A' y E' tanto a nivel septal como lateral mitral¹⁷. El *strain* de VI también se ha

utilizado para la evaluación de disfunción diastólica, observándose que el *strain* diastólico de VI se asocia a un aumento de la presión de capilar pulmonar por cateterismo, por lo que se ha planteado como un eventual marcador de episodios de rechazo^{18,19}.

Dentro de nuestros hallazgos destaca la gran proporción de nuestros pacientes que presentaba disfunción sistólica ventricular derecha. No se observó una relación clara entre esta disfunción y la presencia de hipertensión pulmonar contemporánea o previa al trasplante, pero cuyo análisis está limitado por el tamaño muestral. En estos pacientes se ha descrito una alteración de la función sistólica ventricular derecha que se mantiene luego del primer año post-trasplante, al evaluarse mediante Doppler tisular¹⁷. Adicionalmente, una adecuada función ventricular derecha ha demostrado tener buen valor predictivo negativo para rechazo de injerto²⁰. El impacto de la disfunción ventricular derecha subclínica en nuestro grupo de pacientes aún debe aclararse, además de caracterizar su evolución en el tiempo.

La serie de pacientes presentada es un estudio inicial de aplicación de un protocolo de evaluación funcional en nuestros pacientes trasplantados. La infrecuencia del trasplante cardíaco pediátrico en nuestro medio hace la que la evaluación adecuada de métodos basados en ecocardiografía como posibles predictores de rechazo sea difícil. Creemos, de todas maneras, que la aplicación de técnicas ecocardiográficas avanzadas de evaluación funcional, como el SLG, es necesaria en estos pacientes, debido a su capacidad de detectar alteraciones de función que pueden pasar desapercibidas mediante la evaluación por parámetros clásicos. El seguimiento de estos pacientes en el tiempo permitirá definir si las alteraciones descritas son transitorias, se mantienen en el tiempo o si pueden predecir la ocurrencia de insuficiencia cardíaca clínicamente significativa, con o sin ocurrencia de rechazo. Por otra parte, nuestro protocolo de evaluación inicial se centró principalmente en la evaluación de la función sistólica de VI. El hallazgo de disfunción sistólica de VD en la totalidad de nuestros pacientes fue inesperado y no tenemos una explicación plausible para ésta. De esta manera, consideramos necesario el seguimiento de estos pacientes en el tiempo mediante estos parámetros y mediante otros índices que no fueron incluidos en nuestro protocolo inicial, como el *strain* de VD, que ha sido utilizado para la evaluación de la función ventricular derecha en pacientes adultos post-trasplante cardíaco²¹. Sólo los resultados del seguimiento a largo

plazo de nuestra serie de pacientes definirán la relevancia clínica de estos hallazgos y permitirán el diseño del protocolo más óptimo de seguimiento y de manejo.

Conclusiones

Se presentan los resultados iniciales de la aplicación de un protocolo de evaluación ecocardiográfica funcional en la población de pacientes pediátricos trasplantados de corazón en Chile. Si bien no se observó una relación clara entre las alteraciones ecocardiográficas encontradas y episodios de rechazo, destaca la presencia de disfunción sistólica biventricular subclínica en la mayoría de los pacientes de nuestra serie posterior al trasplante cardíaco. Los resultados están limitados por la escasez de pacientes y por la baja frecuencia de rechazo con los protocolos actuales de manejo, lo que es poco probable que varíe significativamente en el tiempo próximo.

La evidencia actual sustenta la necesidad de realizar un seguimiento ecocardiográfico funcional seriado en estos pacientes que incluya los parámetros descritos, además de otros parámetros basados en *strain* miocárdico.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Rossano J, Dipchand A, Edwards L, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Pediatric Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:1185-95.
- Gossett J, Canter C, Zheng J, et al. Decline in rejection in the first year after pediatric cardiac transplantation: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:625-32.
- Zinn M, Wallendorf M, Simpson K, et al. Impact of age on incidence and prevalence of moderate-to-severe cellular rejection detected by routine surveillance biopsy in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:451-6.
- Saraiva F, Matos V, Gonçalves L, Antunes M, Providência L. Complications of endomyocardial biopsy in heart transplant patients: a retrospective study of 2117 consecutive procedures. *Transplant Proc*. 2011;43:1908-12.
- Friedberg M. Echocardiographic Detection of Heart Transplant Graft Dysfunction: A New Twist on an Old Theme. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016; 9:e005439.
- Sehgal S, Blake JM, Sommerfield J, Aggarwal S. Strain and strain rate imaging using speckle tracking in acute allograft rejection in children with heart transplantation. *Pediatr Transplant*. 2015;19:188-95.
- Clemmensen TS, Løgstrup BB, Eiskjær H, Poulsen SH. Changes in longitudinal myocardial deformation during acute cardiac rejection: the clinical role of two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:330-9.
- Stewart S, Winters G, Fishbein M, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1710-20.
- Pettersen M, Du W, Skeens M, Humes R. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:922-34.
- Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:715-9.
- Eidem B, McMahon C, Cohen R, et al. Impact of cardiac growth on Doppler tissue imaging velocities: a study in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:212-21.
- Costanzo M, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:914-56.
- Kailin J, Miyamoto S, Younoszai A, Landeck B. Longitudinal myocardial deformation is selectively decreased after pediatric cardiac transplantation: a comparison of children 1 year after transplantation with normal subjects using velocity vector imaging. *Pediatr Cardiol*. 2012;33:749-56.
- Chinali M, Esposito C, Grutter G, et al. Cardiac dysfunction in children and young adults with heart transplantation: A comprehensive echocardiography study. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36: 559-66.
- Nawaytou H, Yubbu P, Montero A. Left Ventricular Rotational Mechanics in Children After Heart Transplantation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e004848.
- Lunze F, Colan S, Gauvreau K. Cardiac allograft function during the first year after transplantation in rejection-free children and young adults. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:756-64.
- Lunze F, Colan S, Gauvreau K, et al. Tissue Doppler imaging for rejection surveillance in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:1027-33.
- Lu J, Magdo H, Yu S, 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;117:1533-8.
- Budde S, Richmond M, Gilbreth J, Lai W. Longitudinal Strain by Speckle Tracking Echocardiography in Pediatric Heart Transplant Recipients. *Congenit Heart Dis*. 2015;10:362-70.
- Aggarwal S, Blake J, Sehgal S. Right Ventricular Dysfunction as an Echocardiographic Measure of Acute Rejection Following Heart Transplantation in Children. *Pediatr Cardiol Pediatr Cardiol*. 2017;38:442-7.
- Clemmensen T, Eiskjær H, Løgstrup B, Andersen M, Mellekjær S, Poulsen S. Echocardiographic assessment of right heart function in heart transplant recipients and the relation to exercise hemodynamics. *Transpl Int*. 2016;29:909-20.