



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**CORRELACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS
ECOCARDIOGRÁFICOS EN PACIENTES
POSTOPERADOS DE TRASPLANTE CARDIACO CON
RECHAZO AGUDO POR BIOPSIA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA
P R E S E N T A:
DR. THEO YASSER CONTRERAS ALVARADO**

TUTORES:

DR. ALFREDO VIZCAÍNO ALARCÓN

DR. GONZALO ESPINOZA ISLAS



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

AGOSTO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**CORRELACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS
ECOCARDIOGRÁFICOS EN PACIENTES
POSTOPERADOS DE TRASPLANTE CARDIACO
CON RECHAZO AGUDO POR BIOPSIA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

Dr. Theo Yasser Contreras Alvarado

TUTORES:

Dr. Alfredo Vizcaíno Alarcón

Firma: _____

Dr. Gonzalo Espinoza Islas

Firma: _____



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

Dedicada a:

Theito Contreras

AGRADECIMIENTOS

A Dios que me permite ser su instrumento.

A mi madre por sus oraciones y su fe en mí.

A Vanessa por su amor y apoyo incondicional.

Al bebé por su llegada.

A mis hermanos por su paciencia y comprensión.

A mi abuela por su presencia en todo momento.

A mis amigos por su fiel compañía.

Al Hospital Infantil de México Federico Gómez por darme la oportunidad de crecer como médico y como persona.

A mis pacientes por su confianza.

A mis maestros: Dr. Vizcaíno, Dr. Arévalo, Dr. Reyes, Dr. Espinoza, Dra. Segura, M. en C. Tercero.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	2
METODOLOGÍA	19
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	32
ANEXOS	31
BIBLIOGRAFÍA	33

CORRELACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS EN PACIENTES POSTOPERADOS DE TRASPLANTE CARDIACO CON RECHAZO AGUDO POR BIOPSIA.

INTRODUCCIÓN

El trasplante cardiaco representa uno de los mayores progresos de la medicina y constituye una opción terapéutica en pacientes con enfermedad cardiaca terminal, en quienes no es posible ofrecer otras opciones médicas y quirúrgicas definitivas debido al deterioro severo de su función miocárdica. En la mayoría de los casos, este deterioro se traduce en una expectativa de vida inferior a los dos años y en una calidad de vida inaceptable en relación a esta enfermedad. En niños, durante las dos últimas décadas, el trasplante cardiaco ha experimentado numerosos avances que tienen relación con el mejoramiento de las técnicas de preservación de órganos, los procedimientos quirúrgicos, la prevención y el manejo del rechazo. Lo anterior se debe al crecimiento y al aumento en la experiencia de grupos quirúrgicos con gran trayectoria a nivel mundial. Estos avances han permitido obtener excelentes resultados en términos de calidad de vida y una sobrevida de hasta del 65% a 10 años. Sin embargo, situaciones como la escasa disponibilidad de donantes, la necesidad de tomar medicamentos de por vida, los efectos secundarios de los inmunosupresores y la probabilidad de rechazo hacen del trasplante cardiaco un procedimiento quirúrgico con importantes limitaciones ⁽¹⁾.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

El 6 de diciembre de 1967 en Brooklyn, New York, el Dr. Adrián Kantrowitz y asociados, realizaron el primer trasplante cardiaco en un paciente de 17 días con anomalía de Ebstein, esto ocurrió justo 3 días después del primer trasplante en un adulto realizado por el Dr. Christian Barnard el 3 de diciembre de 1967 en Sudáfrica. En 1984, casi 20 años después, el primer trasplante cardiaco exitoso en niños fue realizado por el Dr. Denton Cooley y sus colegas en una niña de 8 meses en el Children's Hospital de Texas ⁽²⁾.

Entre los equipos médicos a la vanguardia en el tema, vale la pena destacar el grupo de la Universidad de Loma Linda, California, Estados Unidos, que no sólo ha adquirido gran experiencia en el trasplante cardiaco en neonatos y preescolares, sino que trabaja en la elaboración y actualización de guías de manejo para este tipo de pacientes ⁽¹⁾.

INDICACIONES PARA TRASPLANTE CARDIACO EN NIÑOS

En la última década el Registro de la Sociedad Internacional de Corazón y Pulmón (ISHLT) ha grabado un rango estable de 384 a 360 trasplantes cardiacos pediátricos (de recién nacido a 18 años) realizados anualmente alrededor del mundo. Este volumen es aproximadamente el 10% del total de corazones trasplantados ^(3,4). Actualmente, han ocurrido mejorías significativas en la supervivencia posterior al trasplante cardiaco y en las cirugías paliativas por

etapas en síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico ^(5,6). Nuevas terapias médicas, como el uso de B-bloqueadores en la insuficiencia cardiaca en adultos, están siendo aplicadas en la insuficiencia cardiaca en niños ⁽⁷⁾. Además el trasplante cardiaco ha incrementado su uso en adultos con cardiopatía congénita y cirugía previa mientras ellos desarrollan la etapa final de la enfermedad ^(8,9). Las retrasplantaciones han incrementado el porcentaje de trasplantes cardiacos pediátricos ⁽³⁾.

Estos desarrollos afectan directamente el tratamiento y los resultados en la enfermedad cardiaca pediátrica y proveen un ímpetu para la reevaluación de las guías para el uso de trasplante cardiaco. La enfermedad cardiaca pediátrica se define como: 1. cardiomiopatías que se presentan desde el periodo neonatal hasta los 18 años; 2. cardiopatía congénita reparada y no reparada desde la infancia hasta la etapa adulta; 3. pacientes pediátricos previamente trasplantados desde la infancia hasta los 18 años. Estas recomendaciones siguen el formato de la guía previa de la American Heart Association ⁽¹⁰⁾:

- Clase I: condiciones para las cuales hay evidencia y/o acuerdo general de que el trasplante cardiaco es útil y efectivo.

- Clase II: condiciones para las cuales hay evidencia conflictiva o una divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del trasplante cardiaco.

- Clase IIA: el peso de la evidencia /opinión esta a favor de la utilidad/eficacia.

- Clase IIB: la utilidad/eficacia esta menos bien establecida por la evidencia/opinión.

- Clase III: condiciones para las cuales hay evidencia y/o acuerdo general de que el trasplante cardiaco no es útil.

Enfermedades en proceso que llevan a la consideración del trasplante cardiaco.

1. Miocardiopatías:

- Miocardiopatía dilatada: es la forma más común de miocardiopatía en niños; la incidencia es de 0.58/100,000 niños y representa el 50% de las miocardiopatías en niños. Dentro del Pediatric Heart Transplant Study Group (PHTSG), el 76% de los trasplantes por miocardiopatía son por miocardiopatía dilatada.

- Miocardiopatía hipertrófica: es la segunda más común en niños, comparado con el 25.5% de pacientes en el registro Australiano y 42% en el registro Americano. Es un diagnóstico relativamente infrecuente que lleva al trasplante cardiaco. Solo el 5% de los pacientes con miocardiopatía trasplantados en el PHTSG tenían diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica ⁽¹¹⁻¹³⁾.

Los registros de miocardiopatías pediátricas americanas y australianas demuestran que la miocardiopatía hipertrófica forma un grupo heterogéneo de enfermedades con diversos orígenes genéticos y fenotipos clínicos. Los errores del metabolismo constituyen cerca del 7.5% de los casos de registro Americano. Aproximadamente $\frac{1}{4}$ de los casos están compuestos de síndromes como Noonan y Beckwith-Wiedemann ^(14,15).

- Cardiomiopatía restrictiva: aunque la incidencia exacta es desconocida, es el tipo menos común de miocardiopatía y representa solo el 2.5-3% de miocardiopatías presentes en la infancia ^(11,12). Es la menos tratable médica y quirúrgicamente y es más probable que lleve a la consideración de trasplante cardiaco que otros tipos

de miocardiopatías. Las tasas de mortalidad es de 63% dentro de los primeros 3 años al diagnóstico y 75% entre los 6 años. Es asociada con una alta incidencia de hipertensión pulmonar, además de eventos tromboembólicos y muerte súbita, debido a estas complicaciones, se recomienda se enliste inmediatamente al paciente para trasplante cardiaco al momento del diagnóstico ⁽¹⁶⁻²¹⁾.

2. Cardiopatías congénitas

- Trasplante cardiaco como terapia primaria: los pobres resultados con la terapia paliativa para lesiones del ventrículo único, asociadas con múltiples niveles de obstrucción del tracto de salida (síndrome de corazón izquierdo hipoplásico) hace 20 años, estimuló el uso de trasplante cardiaco como una terapia primaria para las cardiopatías congénitas que se creía eran intratables con reparación quirúrgica o paliación. El éxito de trasplante cardiaco como terapia del síndrome de corazón izquierdo hipoplásico llevo a los centros de trasplante pediátrico a aplicar el trasplante cardiaco como terapia primaria en otras condiciones para las cuales había una pobre historia natural con la terapia quirúrgica estándar ^(5,6). Estas condiciones han incluido la atresia pulmonar con septum intacto y ventrículo derecho dependiente de circulación coronaria y síndromes de heterotaxia complejos en el cual un ventrículo único funcional puede ser asociado con conexión anómala de venas pulmonares y enfermedad severa de las válvulas atrioventriculares o semilunares ⁽²²⁻²⁵⁾.

Dentro de los últimos 10 años la supervivencia con la cirugía paliativa por etapas para el síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico ha mejorado ^(5,6). Sin embargo, el número de donadores menores de 1 año ha permanecido el mismo, este fenómeno ha llevado al descenso en el uso de trasplantes cardiacos como

terapia primaria para el SVIH y un incremento en la proporción de trasplantes realizados para miocardiopatías ⁽³⁾.

-Trasplante cardiaco como terapia en cardiopatías congénitas previamente reparadas o paliadas: el éxito de la cirugía reparativa o paliativa ha llevado a una expectativa de que estos pacientes sobrevivirán a la etapa de adulto y ha provocado una nueva disciplina en cardiología: el tratamiento del adulto con cardiopatía congénita. Sin embargo, esta terapia es virtualmente nunca curativa, y la morbilidad y la mortalidad ocurren en la forma de disfunción miocárdica, enfermedad valvular, hipertensión pulmonar residual, y arritmias ^(26,27). Algunas cardiopatías que llevan a trasplante cardiaco dentro del PHTSG son: ventrículo único, D-TGA (posterior a Mustard o Senning), y L-TGA, lesiones conocidas por estar asociadas con el riesgo de deterioro continuo en el adulto, no son diagnósticos comunes que llevan al trasplante cardiaco.

La presencia de adhesiones quirúrgicas previas, colaterales aorto-pulmonares, incremento en las resistencias vasculares pulmonares y el impacto de anomalías del retorno venoso pulmonar y sistémico y la mala alineación de los grandes vasos en estos pacientes pueden llevar al incremento en el tiempo de isquemia del injerto, sangrado transquirúrgico y falla temprana del injerto.

Los pacientes con un ventrículo único funcional, paliado con anastomosis cavo-pulmonar o con Fontan son especialmente susceptibles a deterioro en su estado cardiaco con la edad. Además de los síntomas de insuficiencia cardiaca, estos pacientes pueden desarrollar enteropatía perdedora de proteínas, una condición caracterizada por baja albúmina sérica e inmunoglobulinas, incremento del edema periférico y ascitis, elevación de la alfa-1 antitripsina fecal, y un pobre pronostico

de supervivencia. Cuando el trasplante cardiaco se ha realizado en pacientes con enteropatía perdedora de proteínas después del procedimiento de Fontan la enteropatía perdedora de proteínas se ha resuelto en casi todos los pacientes ⁽¹⁰⁾.

- Retrasplante en niños trasplantados: el éxito temprano después del trasplante es medido por un riesgo anual de muerte o pérdida de injerto del 2 al 3%, con 70% de eventos atribuibles a insuficiencia cardiaca debido a vasculopatía del injerto, rechazo, o una combinación de ambas. La vida media después del trasplante cardiaco pediátrico es 12.5 años, lo cual indica que la probabilidad de supervivencia del injerto de mas de 25 años es baja ^(3,28). Algunas de las indicaciones de retrasplante: insuficiencia primaria, rechazo hiperagudo, rechazo agudo, vasculopatía del injerto, rechazo crónico, insuficiencia del injerto sin especificar ⁽²⁹⁾.

Recomendaciones actuales de trasplante cardiaco pediátrico.

-Miocardiopatías y cardiopatía congénita.

Clase I

- Terapia para la etapa D de insuficiencia cardiaca (estructura y/o función cardiaca anormal, infusión continua de inotrópicos intravenosos o prostaglandinas E para mantener la persistencia del conducto arterioso, soporte mecánico circulatorio y/o ventilatorio) asociada con disfunción ventricular sistémica en niños con miocardiopatía o cardiopatía congénita reparada o paliada.
- Terapia para la etapa C de insuficiencia cardiaca (estructura y/o función cardiaca anormal, síntomas pasados o presentes de insuficiencia cardiaca) en enfermedades cardiacas pediátricas asociadas con severa limitación del

ejercicio y actividad. Si es medible estos pacientes deberían tener un pico máximo de consumo de oxígeno menor al 50% determinado para edad y sexo.

- Terapia para la etapa C de insuficiencia cardiaca asociada con disfunción ventricular sistémica en pacientes pediátricos con miocardiopatía o cardiopatía congénita reparada o paliada cuando la insuficiencia cardiaca esta asociada con retraso del crecimiento significativo atribuible a la cardiopatía.
- Terapia para la etapa C de insuficiencia cardiaca con arritmias de difícil control o probabilidad de muerte súbita.
- Terapia para la etapa C de la insuficiencia cardiaca en niños con miocardiopatía restrictiva asociada con hipertensión pulmonar reactiva.
- En la presencia de otras indicaciones para trasplante, es posible en pacientes con cardiopatía y una elevada resistencia vascular pulmonar mayor de 6 U/m² Woods y/o un gradiente transpulmonar mayor de 15 mmHg si la administración del soporte inotrópico o los vasodilatadores pulmonares pueden disminuir las resistencias vasculares pulmonares a menos de 6 U/m² Woods o el gradiente transpulmonar disminuye a menos de 15 mmHg.

Clase IIA

- Terapia para la etapa C de insuficiencia cardiaca en cardiopatías congénitas asociadas a hipertensión pulmonar reactiva y un riesgo potencial de desarrollar hipertensión pulmonar irreversible.

- Ciertas condiciones anatómicas y fisiológicas (estenosis grave o atresia de las arterias coronarias proximales, estenosis moderada o severa o insuficiencia de las válvulas aurículo-ventriculares o sistémicas, disfunción ventricular severa) que muy probablemente empeoren la historia natural de la cardiopatía congénita en pacientes infantes con un ventrículo único funcional.
- Condiciones anatómicas o fisiológicas que pueden empeorar la historia natural de las cardiopatías congénitas corregidas o paliadas en etapa C de insuficiencia cardiaca como hipertensión pulmonar y riesgo de desarrollar la elevación de resistencias vasculares pulmonares irreversible, insuficiencia grave de la válvula aórtica que no es tratable con cirugía, desaturación importante que no se considera tratable quirúrgicamente y enteropatía perdedora de proteína persistente a pesar de una terapia médico-quirúrgica óptima.

Clase IIB

- La eficacia del trasplante cardiaco no es establecido en pacientes con infección previa con hepatitis B, hepatitis C o con HIV.
- No es establecido en pacientes con historia de uso reciente de drogas ilícitas, tabaco o abuso de alcohol.
- No es establecido en pacientes con historia de alteraciones psicológicas, cognoscitivas o de conducta, pobre estructura de soporte familiar.

Clase III

- No es eficaz cuando la enfermedad cardiaca esta asociada con enfermedades severas, irreversibles en otros órganos, o cuando es parte de una severa, irreversible y multisistémica enfermedad en proceso. Se puede considerar el multitransplante de órganos.
- No es eficaz cuando la enfermedad cardiaca esta asociada con resistencia vascular pulmonar grave e irreversible.
- No es posible en la presencia de hipoplasia severa de las arterias o venas pulmonares.
- No es posible en cardiopatías congénitas específicas debido al limitado número de donadores.

- Retrasplante cardiaco en pacientes pediátricos

Clase I

- Esta indicado en función ventricular anormal y cuando menos en vasculopatía moderada del injerto.

Clase IIA

- Función ventricular normal y al menos en vasculopatía moderada del injerto.

Clase III

- No debe ser realizado durante un episodio de rechazo agudo al injerto, aún en la presencia de vasculopatía del injerto.
- No es eficaz cuando se realiza durante los primeros 6 meses después del trasplante primario.

CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS NORMALES POSTERIOR AL TRASPLANTE

-Morfología atrial: no se observan cambios de importancia funcional.

-Ventrículo izquierdo: se encuentran conservados los diámetros sistólico y diastólico, así como la fracción de eyección y acortamiento. Los espesores de pared pueden estar normales o levemente aumentados. Puede existir en la mayoría de los pacientes asincronía septal, así como puede observarse una masa ventricular izquierda mayor que la esperada. Se puede observar insuficiencia mitral leve en las primeras semanas post trasplante.

-Ventrículo derecho: forma y tamaño conservado ó dilatación leve, acompañada de insuficiencia tricuspídea leve. Puede encontrarse presión pulmonar levemente aumentada.

-Pericardio: leve a moderado en 40% de los pacientes, el cual evoluciona a la resolución total o parcial.

RECHAZO AGUDO

El diagnóstico de rechazo agudo en niños es comúnmente establecido de tres formas: evidencia clínica, ecocardiograma y biopsia endomiocárdica.

El cuadro clínico para establecer la presencia de un rechazo agudo incluyen apatía, irritabilidad, hiporexia, fiebre, extrasístoles auriculares o ventriculares, galope, taquicardia, taquipnea, disnea, congestión hepática, íleo y otras evidencias de insuficiencia cardíaca o bajo gasto. La terapia contra el rechazo raramente se iniciaría solo por signos clínicos en ausencia de una confirmación por

ecocardiograma o biopsia, excepto ante la evidencia clínica de bajo gasto cardíaco.

La definición precisa del rechazo agudo ha sido problemático debido a la gran variabilidad interinstitucional en los métodos diagnósticos y la incierta correlación entre el ecocardiograma y la biopsia. Se define generalmente como una intensificación de la inmunosupresión con base en el diagnóstico de rechazo, ya sea por biopsia, ecocardiograma o signos y síntomas clínicos ^(30,31).

Existen varios tipos de rechazo:

- Hiperagudo: mediado por anticuerpos preexistentes, contra el implante, habitualmente intraoperatorio, inmediatamente luego del desclampeo, produce trombosis con isquemia que lleva a la pérdida del implante, el ecocardiograma no tiene utilidad salvo que sea intraoperatorio.
- Vascular Humoral: lesión mediada por respuesta inmune lenta, produce lesión endotelial. Aparece en los primeros meses. El diagnóstico es por inmunofluorescencia en la biopsia, el ecocardiograma ha sido poco estudiado.
- Celular agudo: lesión mediada por células, se presenta después de la primera semana y es el más frecuente durante el primer año, es la primera causa de muerte durante el primer año.

El patrón de oro en la detección del rechazo agudo es la biopsia endomiocárdica, la que se puede hacer guiada por ecocardiograma con pocas complicaciones ⁽³²⁾.

Clasificación de rechazo agudo celular por biopsia de acuerdo a la Internacional Society of Heart and Lung Transplantation en 1990 y 2004 ⁽³³⁾:

Grado	Descripción 1990
0	Sin rechazo
1-A	Infiltrado intersticial y/o focal perivascular sin daño miocítico
1-B difuso	Infiltrado Difuso sin daño miocítico
2 moderado- focal	Un foco de infiltrado con daño miocítico asociado
3-A moderado- focal	Infiltrados multifocales con daño miocítico
3-B moderado- difuso	Infiltrado difuso con daño miocítico
4 severo	Difuso infiltrado polimorfonuclear, con extenso daño miocítico, edema, hemorragia, vasculitis.

Grado	Descripción 2004
0	Sin rechazo
1 leve	Infiltrado perivascular y/o intersticial con un foco de daño miocítico
2 moderado	Dos o mas focos de infiltrado con daño miocítico asociado.
3 severo	Infiltrado difuso con daño miocítico multifocal, edema, hemorragia y vasculitis.

La Internacional Society of Heart and Lung Transplantation sugiere realizar biopsias según lo requiera el paciente o programadas según el siguiente esquema:

1er mes	Semanalmente
2do mes	Cada 2 semanas
3-6 meses	Mensual
7-12 meses	Bimestral
Hasta 2 años	Trimestral
Hasta 3 años	6-12 meses
Mayor a 3 años	Anualmente

A pesar de ser considerado por la mayoría de las sociedades de trasplante como el patrón oro, la biopsia tiene a veces resultados erróneos fundamentalmente derivados del azar en la recolección de la muestra. Esto hace que algunos centros utilicen el ecocardiograma como seguimiento rutinario y la biopsia se realiza cuando se sospecha rechazo, obteniéndose buenos resultados ⁽³²⁾.

Uno de los más importantes problemas en el trasplante cardiaco es la detección temprana del rechazo a través de métodos no invasivos, ya que la biopsia que sigue siendo el método de elección tiene limitaciones (muestreo, variabilidad de lectura interindividual, demora en proceso de muestra, es invasiva).

El papel principal de la ecocardiografía sería detectar signos de rechazo, no tan precozmente como la biopsia, pero si en el periodo de utilidad clínica antes de que se produzcan cambios que puedan ser irreversibles ^(34,35).

Como hallazgos ecocardiográficos tardíos encontramos alteraciones anatómicas (34,36).

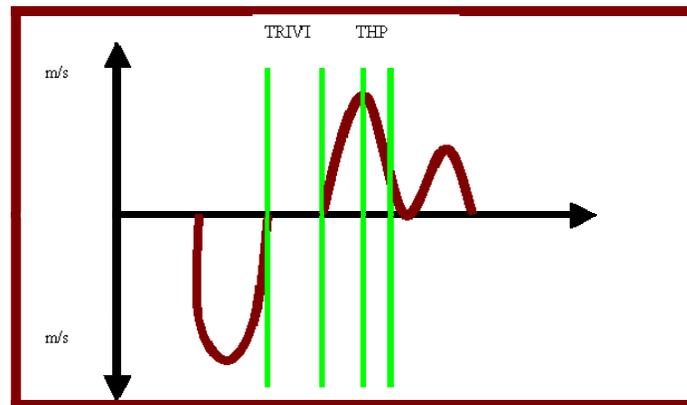
- Ventrículo izquierdo: aumento de los espesores de pared con aumento de la masa, es importante la comparación con estudios previos ya que tal vez los cambios no alcancen a ser tan significativos al principio y por lo tanto no se superen los valores normales. Otro aspecto a considerar es que la utilización de ciclosporina disminuye el edema como manifestación de rechazo. Aumento de los diámetros diastólicos y sistólicos, pared posterior, e hipocinesia del septum interventricular, con disminución de la fracción de eyección/ acortamiento.
- Válvula mitral: presencia de una nueva insuficiencia o un aumento de la preexistente.
- Ventrículo derecho: incremento de dilatación.
- Válvula tricúspide y presión sistólica pulmonar: aumento de la insuficiencia tricuspídea y aumento de la presión sistólica pulmonar.
- Pericardio: aparición de nuevo derrame, progresivo en varios días.

Hallazgos ecocardiográficos tempranos.

Diversos esfuerzos se han hecho con el fin de identificar algún parámetro diastólico que se altere tempranamente en el rechazo agudo. En general el rechazo altera la diástole como cualquier proceso difuso. Si se toma el flujo transmitral y sus alteraciones a medida que se empeora la función diastólica nos desplazamos desde un llenado normal a un llenado con alteración de la relajación

hasta restrictivo, pasando por la etapa de la pseudonormalidad ⁽³⁷⁾. Este proceso tiene entonces en las mediciones transmitrales un comportamiento de curva en Jota. Esto tiene importantes consecuencias: a) es imposible distinguir con los valores de flujo transmitral entre normalidad y pseudonormalidad, b) con un valor aislado de cualquier medición como por ejemplo tiempo de relajación isovolumétrica (TRIVI), tiempo de hemipresión (PHT), relación E/A mitral, no sabremos si estamos empeorando o mejorando (Fig 1).

Figura 1. Tiempo de relajación isovolumétrica.

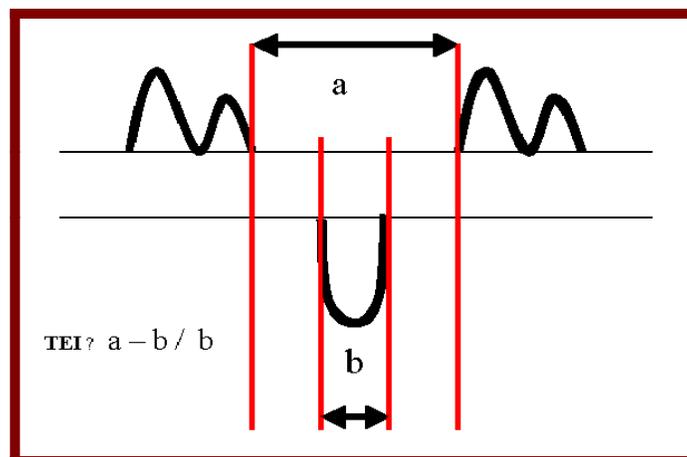


Esto ha dado lugar a cierta confusión descrita en la literatura en donde por ejemplo algunos autores como Valentine y Fowler encontraron que en el rechazo agudo hay acortamiento del TRIVI y del PHT y otros por el contrario su aumento. Esto derivó en la búsqueda de otros parámetros con una relación mas lineal como por ejemplo: velocidad de propagación de flujo color, la utilización del espectro Doppler Tisular (DTI), tratar de obtener estimaciones de variables hemodinámicas como presión de fin de diástole por ecodoppler relacionando onda E mitral con onda E' por DTI de anillo mitral ^(38,39,40).

Además hay otros cambios en los pacientes trasplantados que dificultan la interpretación como: es difícil evaluar la flujometría mitral debido a lo variable del componente auricular. La tendencia a la taquicardia produce un cambio hacia la derecha en la curva y valores basales con tendencia al patrón restrictivo, y existen frecuentes cambios en las condiciones de carga que también influyen ⁽⁴¹⁾.

Un grupo de la Universidad de Texas, aplica el índice de Tei (Fig 2), el cual ha sido usado para analizar la función ventricular sistólica y diastólica y detectar pacientes con rechazo moderado (3-A en adelante), obteniendo como resultado que cuando hay un aumento de más del 20% con respecto al basal (0.32-0.39 +/- 0.07), se detecta el rechazo con una sensibilidad y especificidad del 90% ^(42,43).

Figura 2. Índice de Tei.



JUSTIFICACIÓN

Uno de los problemas más importantes en el paciente postoperado de trasplante cardiaco es la detección temprana del rechazo a través de métodos no invasivos, de manera que el papel principal de la ecocardiografía es detectar signos de rechazo, no tan precozmente como la biopsia, pero si en el período de utilidad clínica antes de que se produzcan cambios que puedan ser irreversibles.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe correlación entre los los hallazgos ecocardiográficos de pacientes postoperados de trasplante cardiaco con rechazo agudo por biopsia?

OBJETIVO

Determinar si existe correlación entre los hallazgos ecocardiográficos de pacientes postoperados de trasplante cardiaco con rechazo agudo por biopsia.

METODOLOGÍA

LUGAR

El estudio se llevó a cabo en el área de ecocardiografía del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

DISEÑO

Observacional, retrospectivo, transversal y comparativo de una serie de casos.

POBLACIÓN

Todos los pacientes postoperados que están incluidos en el programa de trasplante cardiaco del Hospital Infantil de México Federico Gómez desde que inicio en el año 2001 hasta la fecha.

La población se dividió en dos grupos:

- a) Pacientes con ecocardiograma con rechazo.
- b) Pacientes con ecocardiograma sin rechazo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSIÓN

- Pacientes con cualquier diagnóstico cardiológico.
- Pacientes post operados de trasplante cardiaco.
- Pacientes con expediente clínico completo.

EXCLUSIÓN

- Pacientes retrasplantados.

MUESTREO.

No probabilístico de casos consecutivos.

VARIABLES

Sexo: condición orgánica que distingue el macho de la hembra en los organismos heterogaméticos. Cualitativa nominal. Categorías: masculino y femenino.

Edad: tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento. Cuantitativa discreta expresada en años y meses.

Procedencia: origen de donde procede alguien. Cualitativa nominal. Categorías: Estados de la República Mexicana.

Diagnóstico: determinación de la naturaleza de una enfermedad. Cualitativa nominal. Categorías: miocardiopatía dilatada, restrictiva e hipertrófica, estenosis subvalvular aórtica y mitral, heterotaxia visceral variedad asplenia, discordancia auriculo-ventricular y ventrículo-arterial con insuficiencia de la válvula sistémica, ventrículo derecho e izquierdo hipoplásico, doble vía de entrada o de salida de ventrículo derecho y enfermedad de Ebstein.

Tiempo de trasplante: período caracterizado por registrarse alguna condición. Cuantitativa discreta. Categorías: horas y minutos.

Condición: estado, situación. Cualitativa nominal. Categorías: vivo o muerto.

Biopsia: estudio diagnóstico invasivo. Cualitativa ordinal. Categorías: sin rechazo (0), infiltrado intersticial (1A), difuso (1B), moderado-focal (2), moderado multifocal (3A), difuso (3B), severo (4).

Ecocardiograma: método diagnóstico no invasivo. Cualitativa nominal. Categorías: sin rechazo y con rechazo.

Septum en sístole (S/S): medida del septum interventricular durante la contracción ventricular. Cuantitativa continua registrada en mm.

Septum en diástole (S/D): medida del septum interventricular durante la relajación ventricular. Cuantitativa continua registrada en mm.

Pared libre del ventrículo izquierdo en sístole (PL VI/S): medida de la pared libre del ventrículo izquierdo durante su contracción. Cuantitativa discreta registrada en mm.

Pared libre del ventrículo izquierdo en diástole (PL VI/D): medida de la pared libre del ventrículo izquierdo durante su relajación. Cuantitativa discreta registrada en mm.

Insuficiencia mitral (IM): falta de suficiencia de la válvula mitral. Cualitativa ordinal. Categorías: leve, moderada, grave.

Insuficiencia tricuspídea (IT): falta de suficiencia de la válvula tricúspide. Cualitativa ordinal. Categorías: leve, moderada, grave.

Fracción de eyección (FE): índice de función ventricular izquierda. Cuantitativa discreta registrada en porcentaje.

Fracción de acortamiento (FA): índice de función ventricular izquierda. Cuantitativa discreta registrada en porcentaje.

Derrame pericárdico (DP): acumulación excesiva de líquido pericárdico. Cuantitativa continua registrada en mm.

Masa real del ventrículo izquierdo: Cuantitativa continua registrada en gm²sc.

Masa esperada del ventrículo izquierdo: masa del ventrículo izquierdo de acuerdo a la superficie corporal. Cuantitativa continua registrada en gm²sc

Índice de Tei: índice para analizar función sistodiastólica ventricular izquierda. Cuantitativa continua.

Patrón E/A mitral: índice de función diastólica ventricular izquierda. Cualitativa ordinal. Categorías: normal, pseudonormal, invertido.

Presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD): presión del ventrículo derecho durante su contracción. Cuantitativa discreta registrada en mmHg.

Hipocinesia del septum interventricular (HSIV): movimiento del septum interventricular. Cualitativa nominal. Categorías: si, no.

Tiempo de relajación isovolumétrico (TRIVI): tiempo desde el cierre valvular aórtico hasta el comienzo del flujo mitral. Cuantitativa continua. Categoría: registrada en mseg.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron los criterios de selección.

Se registraron las variables de interés en la hoja de recolección de datos que se diseñó para este estudio (anexo1).

ASPECTOS ÉTICOS

Esta es una investigación sin riesgo ya que se empleó un método de investigación documental retrospectivo, en la que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los niños que participaron en el estudio (revisión de expedientes clínicos).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS versión 13.0)

Primero se determinó la distribución de las variables para llevar a cabo una estadística descriptiva (frecuencias, proporciones y medianas, así como medias y desviación estándar). También se realizó la prueba r° de Spearman para determinar la correlación entre hallazgos ecocardiográficos y el rechazo agudo por biopsia.

RESULTADOS

Se localizaron los expedientes de 19 pacientes post trasplantados de corazón, excluyéndose uno por no contar con el expediente completo.

De los pacientes que conformaron la muestra, 9 (50%) fueron masculinos, y 9 (50%) femeninos. La edad mínima al momento del trasplante fue de 4 meses, máxima de 15 años 10 meses con una mediana de 6 años 9 meses.

La procedencia de los pacientes fue del Estado de México 7 (38.9%), Distrito Federal y Veracruz 3 cada uno (16.7% respectivamente), Chiapas, Guanajuato, Jalisco, Puebla y San Luis Potosí 1 cada uno (5.6% respectivamente).

Los diagnósticos de ingreso al protocolo de trasplante fueron, 5 (27.8%) pacientes con miocardiopatía dilatada y con miocardiopatía restrictiva, miocardiopatía hipertrófica y doble vía de salida del ventrículo derecho 2 cada uno (11.1% respectivamente), los restantes pacientes tuvieron estenosis subvalvular aórtica y mitral, heterotaxia visceral variedad asplenia, discordancia auriculo-ventricular, ventrículo derecho hipoplasico, ventrículo izquierdo hipoplasico, doble vía de entrada al ventrículo derecho y enfermedad de Ebstein 1 cada uno (5.6%). **Fig. 3.**

El tiempo entre cada trasplante fue mínimo de 1 mes, máximo 6 años 1 mes con una mediana de 4 años 7 meses.

La condición actual de los pacientes fue de 7 (38.9%) muertos y 11 (61.1%) vivos.

Biopsias sin rechazo se encontraron 15 (50%), 10 (33.3%) con rechazo I-A, 4 (13.3%) con rechazo III-A y 1(3.3%) con rechazo I-B.

Con respecto a los procedimientos realizados se encontró que 15 (50%) fueron de ecocardiogramas sin rechazo agudo y 15 (50%) con rechazo agudo.

Los resultados ecocardiográficos encontrados se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Resultados de ecocardiografía en pacientes con trasplante cardiaco.

	Mín.	Med	Máx.	Si	No	Leve	Mod.	Normal	Pseudo	Inv
S/S	7.3	11.57± 2.84	16							
S/D	6.1	9.18 ± 1.84	12.5							
PL VI/S	7	25.8 ± 10.28	49							
PL VI/D	10	36.1 ± 11.40	58							
IM					12(40)	17(56.7)	1(3.3)			
IT					2(6.7)	26(86.7)	2(6.7)			
FE	51	67.2± 10.23	84							
FA	22	32.5 ± 6.23	46							
DP	4	6.5	43							
MVireal	44	88	149							
MVlesp	35	61.3 ± 15.8	149							
TEI	0.22	0.39	0.79							
P EA								15(50)	13(43.3)	2(6.7)
PSVD	19	38.03 ± 9.51	56							
HSIV				14(46.7)	16(53.3)					
TRIVI	0.07	0.13	0.42							

Min= mínimo, Med= mediana ó media (desviación estandar), Máx= máximo, Mod= moderada, Pseudo= pseudonormal, Inv= invertido, S/S (mm), S/D (mm), PL VI/S (mm), IM (no. de pacientes/%), IT (no. de pacientes/%), FE(%), FA(%), DP(mm) sin derrame se encontraron 9 pacientes(30%), MVI real(grm²sc), MVI esperada (grm²sc), Patrón EA (no. de pacientes/%), PSVD (mmHg), HSIV (no. de pacientes/%), TRIVI (mseg).

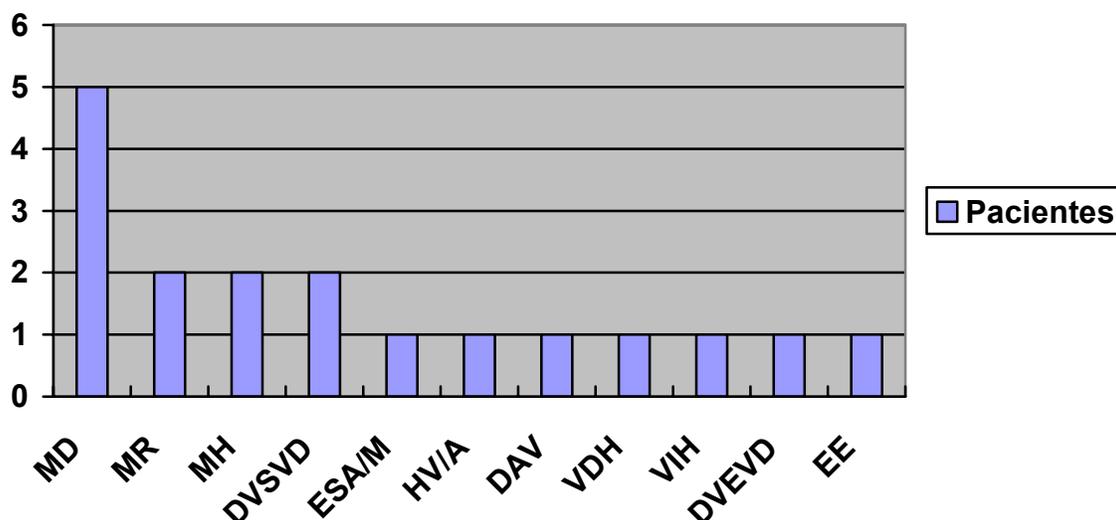
Se encontraron altamente relacionados estadísticamente el ecocardiograma con y sin rechazo con el patrón EA mitral ($r^\circ .851$, $p.000$), la hipocinesia del septum interventricular ($r^\circ .802$, $p.000$) y el tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo ($r^\circ .845$, $p .000$).**Tabla 1.**

La biopsia con y sin rechazo tuvieron buena correlación con el patrón EA mitral ($r^\circ .871$, $p.000$), la hipocinesia del septum interventricular ($r^\circ .802$, $p.000$) y el tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo ($r^\circ .832$, $p.000$).**Tabla 2.**

También el septum en sístole con el septum en diástole ($r^\circ .813$, $p .000$) y el patrón EA mitral con el tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo ($r^\circ .780$, $p .000$).**Tabla 4 - 5.**

Así mismo se encontró que en el grupo ecocardiograma con y sin rechazo está altamente relacionado a la biopsia con y sin rechazo ($r^\circ -.947$, $p .000$).**Tabla 3.**

Figura 3. Diagnóstico pre-trasplante cardiaco.



MD= miocardiopatía dilatada, MR= miocardiopatía restrictiva, MH= miocardiopatía hipertrófica, DVSVD= doble vía de salida de ventrículo derecho, ESA/M= estenosis subvalvular aórtica y mitral, HV/A= heterotaxia visceral variedad asplenia, DAV= discordancia atrioventricular, VDH= ventrículo derecho hipoplásico, VIH= ventrículo izquierdo hipoplásico, DVEVD= doble vía de entrada a ventrículo derecho, EE= enfermedad de Ebstein.

Tabla 1. Correlación del ecocardiograma con el Patrón EA mitral, hipocinesia del septum interventricular y el tiempo de relajación isovolumétrica.

VAR 1	VAR 2	r°	p
ECO	Patrón EA	.851	.000
ECO	HSIV	.802	.000
ECO	TRIVI	.845	.000

VAR 1= variable 1, VAR 2= variable 2, r°= Spearman, p= ≤.05

Tabla 2. Correlación de la biopsia con el Patrón EA mitral, la hipocinesia del septum interventricular y el tiempo de relajación isovolumétrica.

VAR 1	VAR 2	r°	p
BIOPSIA	Patrón EA	.871	.000
BIOPSIA	HSIV	.802	.000
BIOPSIA	TRIVI	.832	.000

VAR 1= variable 1, VAR 2= variable 2, r°= Spearman, p= ≤.05

Tabla 3. Correlación del ecocardiograma y la biopsia.

VAR 1	VAR 2	r°	p
ECO	BIOPSIA	.947	.000

VAR 1= variable 1, VAR 2= variable 2, r°=Spearman, p= ≤ .05

Tabla 4. Correlación del septum en sístole con el septum en diástole.

VAR 1	VAR 2	r°	p
S/S	S/D	.813	.000

VAR 1= variable 1, VAR 2= variable 2, r°= Spearman, p= ≤ .05

Tabla 5. Correlación del patrón EA mitral con el tiempo de relajación isovolumétrica.

VAR 1	VAR 2	r°	p
Patrón EA	TRIVI	.780	.000

VAR 1= variable 1, VAR 2= variable 2, r°= Spearman, p= ≤ .05

DISCUSIÓN

En el presente estudio se demostró que no hubo predominio en cuanto a sexo, 50% para ambos y la edad al momento del trasplante fue entre los 4 meses y los 15 años 10 meses con una media de 6 años 9 meses semejante a lo reportado en la literatura donde 54% fueron masculinos y 46% femeninos y el rango de edad entre el mes y los 18 años con una media de 7.6 años ⁽⁴⁴⁾.

El diagnóstico más frecuente encontrado al momento de ingresar al protocolo de trasplante fue miocardiopatía dilatada en un 27.8% acorde a los resultados obtenidos por Chou, Coskun y Ross donde 71% tenían el mismo diagnóstico ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾.

La supervivencia a 6 años en nuestro estudio fue del 61.1% comparado con lo descrito por Chou donde la supervivencia a 5 años fue de 92.9% ⁽⁴⁵⁾.

El exámen histológico sigue siendo el estándar de oro para realizar el diagnóstico de rechazo, aunque tiene el inconveniente de ser invasivo y difícil de realizar en forma seriada a intervalos cortos de tiempo, de allí que el ecocardiograma ha surgido, en años recientes, como una alternativa para evaluar la función ventricular, pero poco se ha estudiado ha saber como marcador de rechazo inmunológico.

En nuestros hallazgos se encontraron altamente relacionada la presencia o ausencia de rechazo al ecocardiograma con el patrón EA mitral, con la hipocinesia del septum interventricular y con el tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo, acorde en parte con lo descrito por St Goar et. Al ⁽⁴⁸⁾ donde a pesar de haber una función sistólica normal, muchos de sus casos tuvieron un llenado anormal caracterizado por la alteración del tiempo de relajación

isovolumétrica y el tiempo de hemipresión indicando una relajación izquierda anormal ⁽⁴⁸⁾.

La presencia o ausencia de rechazo a la biopsia se encontró altamente relacionada con el patrón EA mitral, con la hipocinesia del septum interventricular y con el tiempo de relajación isovolumétrica. Burgess et. Al ⁽³⁴⁾ refieren que el ventrículo alterado se caracteriza por un acortamiento del tiempo de relajación isovolumétrica y un incremento en la velocidad de la fase temprana de llenado ventricular izquierdo, que reflejan una apertura temprana de la válvula mitral debido a una elevación de la presión de llenado. El acortamiento en el tiempo de desaceleración del llenado diastólico temprano también se observa en estas circunstancias. Puesto que las anomalías del llenado diastólico ocurren antes de cualquier otra evidencia de disfunción diastólica fue aparente que los parámetros al doppler incrementaban la sensibilidad en la detección del rechazo a la ecocardiografía. Estos cambios han sido reportados en la mayoría de los casos aún si el rechazo es leve ⁽³⁴⁾.

El septum en sístole con el septum en diástole así como el patrón EA mitral con el tiempo de relajación isovolumétrica mostraron una buena correlación.

Así mismo se encontró que la presencia o ausencia de rechazo al ecocardiograma tiene una correlación estrecha con los resultados de la biopsia ($r^{\circ}.947$, $p.000$).

Aunque el tamaño de la muestra en el estudio es pequeño, los hallazgos observados, apoyados con lo reportado en la literatura, nos inclinan a recomendar la ecocardiografía como una herramienta útil en la evaluación de pacientes pediátricos con trasplante cardíaco, ya que los resultados tienen buena correlación con los hallazgos histológicos de rechazo a la biopsia miocárdica.

CONCLUSIONES

- El patrón EA mitral, el tiempo de relajación isovolumétrica y la hipocinesia del septum interventricular tienen buena relación con los hallazgos histológicos y pueden ser útiles para el diagnóstico de rechazo agudo en pacientes con trasplante cardiaco.
- Comparar múltiples parámetros en el mismo paciente, con estudios anteriores y extraer la información concordante, realizado por el mismo observador llevara a mejores panoramas en la detección de rechazo agudo por métodos no invasivos como el ecocardiograma.
- Es recomendable mantener una vigilancia periódica de los pacientes con trasplante cardiaco mediante ecocardiografía aunque no es posible superar la sensibilidad y especificidad de la biopsia para el diagnóstico de rechazo agudo.

ANEXO 1

PO TRASPLANTE CARDIACO/RECHAZO AGUDO

Nombre: Sexo:
 Fecha de nacimiento: Edad:
 Procedencia:
 Fecha de ingreso a HIM:
 Dx. pretransplante:
 Fecha del trasplante: PAO: CEC:
 Rechazo agudo:
 Biopsia/fecha:
 Tratamiento en caso de rechazo:
 Vivo o muerto:
 Ultima consulta externa/tratamiento actual:

HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS CON BIOPSIA CON RECHAZO AGUDO

BIOPSIA/ECO	S/S	S/D	PL VI/S	PL VI/D	IM/IT	FE/FA	DP	MASA VI REAL	MASA VI ESP.	TEI	PATRÓN EA	PSVD	HSIV	TRIVI

HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS CON BIOPSIA SIN RECHAZO

BIOPSIA/ECO	S/S	S/D	PL VI/S	PL VI/D	IM/IT	FE/FA	DP	MASA VI REAL	MASA VI ESP.	TEI	PATRON EA	PSVD	HSIV	TRIVI

BIBLIOGRAFÍA

1. Castillo,MD; Jaramillo,MD. Cardiac transplantation in children: report of the first case treated in the Colombian Cardiovascular Foundation. *Rev. Colomb. Cardiol* 2006; 13: 136-138.
2. Morales,MD; Dreyer,MD. Over two decades of pediatric heart transplantation: How has survival changed?. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:632-9.
3. Boucek,MD, Waltz,MD. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Ninth Official Pediatric Heart, Transplantation Report - 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 893-903.
4. Taylor DO,Boucek MM. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty –Second Official Adult Heart Transplant Report - 2005. *J. Heart Lung Transplant* 2005;24:945-955.
5. Mahle WT, Spray TL. Survival after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome: a 15-year experience from a single institution. *Circulation* 2000; 102(suppl III): III-136-141.
6. Tweddell JS,Hoffman GM. Improved survival of patients undergoing palliation of hypoplastic left heart syndrome: lessons learned from 115 consecutive patients. *Circulation* 2002; 106(suppl I) I-82-89.
7. Azeca E, Ramirez JA. Delisting of infants and children from the heart transplantation waiting list after carvedilol treatment. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2034-2038.
8. Chen JM, Davis RR. Trends and outcomes in transplantation for complex congenital heart disease: 1984 to 2004. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1352-1361.
9. Marelli D, Kobashigawa JA. Seventeen- year experience with 1083 heart transplants at a single institution. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1558-1566.
10. Canter,MD, Shaddy,MD. Indications for Heart Transplantation in Pediatric Heart Disease. *Circulation* 2007; 115:658-676.
11. Lipshultz,SE, Sleeper LA. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med* 2003;348: 1647-1655.
12. Nugent AW, Carlin JB. National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 2003;348: 1639-1646.

13. Canter CE, Naftel DC. Recipient characteristics. In Pediatric Solid Organ Transplantation. 2nd ed. Fine R, Webber S, Harmon W, Olthoff K, Kelly D, eds. Malden, Mass: Blackwell; 2007: chap 31.
14. Lipshultz SE, Towbin JA. Outcome predictors in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110(suppl III): III-442. Abstract.
15. Nugent AW, Daubeney PE. National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. Clinical features and outcomes of childhood hypertrophic cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation* 2005; 112: 1332-1338.
16. Kimberling MT, Balzer DT. Cardiac transplantation for pediatric restrictive cardiomyopathy: presentation, evaluation, and short-term outcome. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 455-459.
17. Weller RJ, Addonizio LJ. Outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Am J Cardiol* 2002; 90: 501-506.
18. Russo LM, Webber SA. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Heart* 2005; 91: 1199-1202.
19. Denfield SW, Rosenthal G. Restrictive cardiomyopathies in childhood: etiologies and natural history. *Tex Heart Inst J* 1997; 24: 38-44.
20. Cetta F, O'Leary PW. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in childhood: diagnostic features and clinical course. *Mayo Clin Proc.* 1995; 70: 634-640.
21. Riveness SM, Kearney DL. Sudden Death and cardiovascular collapse in children with restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 102: 876-882.
22. Rychik J, Gaynor JW. Outcome after operations for pulmonary atresia with intact ventricular septum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 924-931.
23. Ashburn DA, Blackstone EH. Determinants of mortality and type of repair in neonates with pulmonary atresia and intact ventricular septum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1000-1008.
24. Larsen RL, Mulla NF. Usefulness of cardiac transplantation in children with visceral heterotaxy (asplenic and polysplenic syndromes and single right-sided spleen with levocardia) and comparison of results with cardiac transplantation in children with dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1275-1279.
25. Lim JSL, McCrindle BW. Clinical features, management, and outcome of children with fetal and postnatal diagnoses of isomerism syndromes. *Circulation* 2005; 112: 2454-2461.

26. Webb GD, Williams RG. Proceedings of the 32nd Bethesda Conference: Care of the adult with congenital heart disease. J Am Coll Cardiol. 2001; 37: 1116-1198.
27. Warnes CA. The adult with congenital heart disease: born to be bad?. J Am Coll Cardiol 2005; 46:1-8.
28. Michler RE, Edwards NM. Pediatric retransplantation. J Heart Lung Transplant 1993;12(pt2):S319-S327.
29. Mahle WT, Vincent RN. Cardiac retransplantation in childhood: analysis of data from the United Network for Organ Sharing. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130:542-546.
30. Fullerton DA, Gundry SR. The effects of donor-recipient size disparity in infant and pediatric heart transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:1314-1319.
31. Loker J, Darragh R, Ensing G. Echocardiographic analysis of rejection in the infant heart transplant 1994;13:1014-1018.
32. Secotaro MD. Utilidad de la Ecocardiografía en el Paciente Trasplantado Cardíaco. Federación Argentina de Cardiología 2005.
33. Jignesh K, Patel and Jon A. Kobashigawa. Should we be doing routine biopsy after heart transplantation in a new era of anti-rejection?. Current Opinion in Cardiology 2006;21:127-131.
34. Burgess, MRCP, Bhattacharyya, MRCP. Echocardiography After Cardiac Transplantation. J Am Soc Echocardiogr 2002;15:917-25.
35. Mehra M. Anything but a biopsy: noninvasive monitoring for cardiac allograft rejection. Current opinion in cardiology 2002;17:131-136.
36. Otto C. Evaluation of the cardiac transplant patient. Textbook of clinical echocardiography 2nd 2000.
37. Ommen S. Echocardiographic assessment of diastolic function. Current opinion in cardiology 2001;16:240-245.
38. Ommen S. Clinical utility of doppler echocardiography and tissue doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures. Circulation 2000;102:1788.

39. Sundereswaran L. Estimation of left and right ventricular filling pressures after heart transplantation by tissue doppler imaging. *Am J Cardiol* 1998;82:352-357.
40. Valantine, MD, Fowler, MD. Changes in Doppler echocardiographic indexes of left ventricular function as potential markers of acute cardiac rejection. *Circulation* 1987;76(suppl V) V-86-92.
41. Stengel S. Doppler tissue imaging for assessing left ventricular diastolic dysfunction in heart transplant rejection. *Heart* 2001;86:432-437.
42. Cui MD, Roberson MD. Left Ventricular Tei Index in Children: Comparison of Tissue Doppler Imaging, Pulsed Wave Doppler, and M-Mode Echocardiography Normal Values. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1438-1445.
43. Vivekananthan K. Usefulness of the combined index of systolic and diastolic myocardial performance to identify cardiac allograft rejection. *Am J Cardiol* 2002;90 sep 1.
44. Coskun, O, Parsa, A. Outcome of heart transplantation in pediatric recipients- Experience in 128 patients. *Asaio Journal* 2007;53: 107-110.
45. Chou, NK, Chang, CH. Single -center experience of pediatric heart transplantation in Taiwan. *Transplantation Proceedings* 2006;38:2130-2131.
46. Ross, M, Kouretas, P. Ten- and 20-year survivors of pediatric orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:261-270.
47. St Goar, MD, Gibbons, RDMS. Left Ventricular Diastolic Function, Doppler Echocardiographic Changes Soon After Cardiac Transplantation. *Circulation* 1990;82:872-878.