

ARTÍCULO ORIGINAL

► CORAZÓN ARTIFICIAL COMO PUENTE AL TRASPLANTE CARDÍACO EN LA INFANCIA

AUTORES:

DR. GERARDO NAIMAN(1) / DR. HORACIO VOGELFANG(2) / DR. LUIS QUIROGA(3)
DRA. ALEJANDRA VILLA(4) / TÉC. MARÍA DEL CARMEN DE LA RIBA (5)
DR. GUSTAVO BURLLI(6) / DR. GUSTAVO SÍVORI(7) / DR. HERNAN ANTELO(8)
TÉC. ESTELA CARMONA(9) / TÉC. HUGO CARDOZO(10)

HOSPITAL DE PEDIATRÍA / SAMIC "PROF. DR. JUAN P. GARRAHAN", BUENOS AIRES, REPÚBLICA ARGENTINA,
SEPTIEMBRE DE 2012

Recibido: *Noviembre 2013*

Aceptado: *Noviembre 2013*

Correo electrónico: *gerardonaiman@hotmail.com*

RESUMEN

Objetivo: Investigar el impacto de la utilización del corazón artificial en la sobrevida de la población infantil con insuficiencia cardíaca terminal inscrita en lista de espera para el trasplante.

Material y Métodos: **Diseño:** Descriptivo-analítico, retrospectivo, transversal y observacional. **Población:** Está compuesta por los pacientes con insuficiencia cardíaca terminal que se inscribieron en la lista de espera para trasplante cardíaco del Instituto Nacional Centro Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI), en nuestra institución entre Abril 2000 y Julio 2013. N = 92. Se analizaron las siguientes variables: sexo; procedencia (Capital, Buenos Aires, interior y países limítrofes); edad al ingreso en meses (<12, 12-36, 37-60, 61-120, >120); peso en kg. (<10, 10-20, 21-40, >40); grupo sanguíneo (0+, A+, B+, 0-, B-); diagnóstico (Miocardiopatía dilatada, miocardiopatía restrictiva, enfermedad cardíaca congénita e hipertensión pulmonar); categoría al ingreso en lista de espera (electivo, urgencia y emergencia); tiempo en meses en lista de espera (<1, 1-3, 4-6, 7-9, 10-12, >12); tiempo de asistencia mecánica con corazón artificial en días (3-30, 31-60, 61-120,

(1) Médico Principal Servicio Trasplante Cardíaco y Cirugía Vascular Periférica. Subjefe Equipo Trasplante Cardíaco.

(2) Jefe de Servicio Trasplante Cardíaco y Cirugía Vascular Periférica.

(3) Cirujano Cardiovascular del Servicio Trasplante Cardíaco y Cirugía Vascular Periférica.

(4) Médica Principal Servicio de Cardiología. Cardióloga y Ecocardiografista de Trasplante Cardíaco.

(5) Secretaria Servicio Trasplante Cardíaco y Cirugía Vascular Periférica. Coordinación de Operativos.

(6) Cirujano Cardiovascular. Trasplante Cardíaco.

(7) Cirujano Cardiovascular. Trasplante Cardíaco.

(8) Cirujano Cardiovascular. Trasplante Cardíaco.

(9) Técnica Perfusionista. Trasplante Cardíaco.

(10) Técnico Perfusionista. Trasplante Cardíaco.

N. de R.: Este trabajo obtuvo el Premio en el Congreso de Cirugía Cardiovascular CACCV 2013 en la categoría Cirugía Cardíaca.

121-180, >180); evento (Fallecido, trasplantado e implante corazón artificial) y situación actual en relación al evento (Lista de espera, fallecidos pre-trasplante, corazón artificial y trasplantados). Complicaciones.

Se consideraron dos períodos en relación al comienzo de la implementación de la nueva técnica quirúrgica: implante de corazón artificial. El uso de AMV con corazón artificial como soporte para pacientes terminales fue incorporado al programa de trasplante cardíaco a partir del año 2006. **Período 1:** Todos los pacientes con insuficiencia cardíaca terminal inscriptos en la Lista de Espera para Trasplante Cardíaco del Instituto Nacional Centro Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI), en nuestro Hospital entre Abril 2000 a Diciembre 2005. N=24. **Período 2:** Todos los pacientes con insuficiencia cardíaca terminal inscriptos en la lista de espera para trasplante cardíaco del Instituto Nacional Centro Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI), en nuestro hospital entre Enero 2006 y Julio 2013. N=68. Se utilizó un sistema de corazón artificial marca Berlín Heart, origen Alemania; (Berlín Heart GmbH. Registro ANMAT PM1617-01; año 2006: “Dispositivo de asistencia ventricular marca Berlín Heart”) y el nuevo sistema intratorácico Heartware, (Heart-Ware Inc. Framingham, MA 01701. USA.)

Se describen las técnicas quirúrgicas: **cirugía experimental; implante de corazón artificial; trasplante cardíaco.** Los datos fueron recolectados y volcados a una base computarizada, confeccionada con el programa estadístico SPSS 17.0 para Windows. Con el mismo programa se realizó la elaboración y análisis estadístico. Para describir las variables cualitativas y categóricas se utilizaron las escalas nominal y ordinal según correspondiera y los procedimientos de distribución de frecuencias y medidas de tendencia central: mediana y modo; para las cuantitativas se utilizó la escala intervalar y los procedimientos de distribución de frecuencias con las medidas de resumen mediana y rango o media y desvío estándar. Para estimar la probabilidad de sobrevida de los pacientes en lista de espera en relación al evento, se utilizó la técnica de Kaplan-Meier, que calculó la media de sobrevida y los intervalos de confianza del 95% en cada uno de los períodos. Para estimar la diferencia de sobrevida entre los dos períodos estudiados, se utilizó la prueba no paramétrica de logrank (Mantel-Cox) que calculó la media de sobrevida y los intervalos de confianza del 95%. Se utilizó un nivel de significación: $p \leq 0,05$ La información se presenta con gráficos para variables cualitativas (de sector o circular, barras horizontales simples, barras horizontales comparativas) y gráficos para variables cuantitativas (histogramas, barras verticales simples, barras verticales comparativas, lineal simple) con el programa Microsoft Excel 2007. Para la representación gráfica de la sobrevida se utilizó la curva de Kaplan-Meier, efectuados con el software SPSS 17.0 para Windows.

Resultados: A partir del año 2006, de los 68 pacientes inscriptos, 29 (43%) cumplieron los criterios de inclusión para ser tratados con corazón artificial. No hubo mortalidad operatoria ni perioperatoria. Ninguno de los pacientes requirió reoperaciones por sangrado postquirúrgico. La suspensión de la ARM fue precoz en todos los casos. Ninguno de los 15 niños que a priori fueron definidos cardiológicamente como candidatos a asistencia mecánica univentricular izquierda, requirió luego la asistencia del ventrículo derecho. En la evolución se realizaron 10 cambios de la bomba sanguínea: 3 por fatiga o deficiencia de material y 7 por haberse detectado presencia de fibrina y o coágulos en la misma. Nueve pacientes fallecieron sin haber llegado al trasplante cardíaco: 5 por complicaciones tromboembólicas (ACV); 3 por infecciones y 1 por enteropatía. Dieciocho pacientes fueron trasplantados y 2 permanecen aún bajo asistencia analizando los períodos en los que se dividió la población de acuerdo al inicio del uso del mismo, vemos que, el número de inscriptos fue: 24 vs. 68; trasplantados: 11 vs. 29 y la mortalidad durante la espera: 50% vs. 31%; 2000-2005 vs. 2006-2013 respectivamente. Comparativamente vemos que en el segundo período, con el uso del corazón artificial, se incrementaron significativamente los porcentajes de sobrevida en lista de espera y de trasplantes realizados, disminuyendo la mortalidad. El análisis de sobrevida realizado en ambos períodos arroja como resultado que en el primero, sin utilización del corazón artificial (N=24) la media de permanencia en lista de espera es de 27 meses (IC 95% 11-43); mientras que en el segundo, con el uso del corazón artificial (N=68) la media de permanencia en lista de espera asciende a 34 meses (IC 95% 25-43); ($p=0.05$). Las tasas de sobrevida, a los 6, 12,

24 y 36 meses demuestran claramente el impacto positivo del corazón artificial en esta cohorte de pacientes.

Conclusiones: Es factible la asistencia circulatoria con corazón artificial en la infancia por períodos prolongados. El corazón artificial disminuye significativamente la mortalidad de pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco, su utilización requiere una gran especialización interdisciplinaria; también mejora sustancialmente la evolución postrasplante, como así también, puede ser utilizado como terapia de destino. El trasplante cardíaco es el tratamiento quirúrgico de elección para la insuficiencia cardíaca terminal en la infancia.

Palabras clave: Trasplante cardíaco. Corazón artificial. Insuficiencia cardíaca. Población infantil.

RESUMO

CORAÇÃO ARTIFICIAL COMO PONTE PARA O TRASPLANTE CARDÍACO NA INFÂNCIA

Objetivo: Pesquisar o impacto da utilização do coração artificial na sobrevivência da população infantil com insuficiência cardíaca terminal inscrita em lista de espera para o trasplante.

Material e Métodos: Desenho: Descritivo-analítico, retrospectivo, transversal e observacional.

População: Está composta por pacientes com insuficiência cardíaca terminal que se inscreveram na lista de espera para trasplante cardíaco no Instituto Nacional Centro Único Coordenador de Ablação e Implante (INCUCAI), em nossa instituição de abril de 2000 a julho de 2013. N = 92. Analisaram-se as seguintes variáveis: sexo; procedência (Capital, Buenos Aires, interior e países limítrofes); idade ao ingresso em meses (<12, 12-36, 37-60, 61-120, >120); peso em kg. (<10, 10-20, 21-40, >40); grupo sanguíneo (0+; A+; B+; 0-; B-); diagnóstico (Miocardiopatia dilatada, miocardiopatia restritiva, doença cardíaca congênita e hipertensão pulmonar); categoria ao ingressar em lista de espera (eletivo, urgência e emergência); tempo em meses em lista de espera (<1, 1-3, 4-6, 7-9, 10-12, >12); tempo de assistência mecânica com coração artificial em dias (3-30, 31-60, 61-120, 121-180, >180); evento (Falecido, mecimplantado e implante coração artificial) e situação atual com relação ao evento (Lista de espera, falecidos pré-trasplante, coração artificial e transplantados). Complicações.

Consideraram-se dois períodos com relação ao começo da implementação da nova técnica cirúrgica: implante de coração artificial. O uso do AMV com coração artificial como suporte para pacientes terminais foi incorporado ao programa de trasplante cardíaco a partir de 2006.

Período 1: Todos os pacientes com insuficiência cardíaca terminal inscritos na Lista de Espera para Trasplante Cardíaco do Instituto Nacional Centro Único Coordenador de Ablação e Implante (INCUCAI), no nosso Hospital de abril de 2000 a dezembro de 2005. N=24. **Período 2:** Todos os pacientes com insuficiência cardíaca terminal inscritos na lista de espera para trasplante cardíaco do Instituto Nacional Centro Único Coordenador de Ablação e Implante (INCUCAI), no nosso hospital de janeiro de 2006 a julho de 2013. N=68. Utilizou-se um sistema de coração artificial marca Berlin Heart, origem Alemanha; (Berlin Heart GmbH. Registro ANMAT PM1617-01; ano de 2006: “Dispositivo de assistência ventricular marca Berlin Heart”) e o novo sistema intratorácico Heartware, (Heart-Ware Inc. Framingham, MA 01701. USA.)

Descrevem-se as técnicas cirúrgicas: **cirurgia experimental; implante de coração artificial; trasplante cardíaco.** Os dados foram recolhidos e derivados a uma base computadorizada, preparada com o programa estatístico SPSS 17.0 para Windows. Com o mesmo programa realizou-se a elaboração e análise estatística. Para descrever as variáveis qualitativas e categóricas utilizaram-se as escalas nominal e ordinal conforme correspondesse e os procedimentos de distribuição de frequências e medidas de tendência central: média e modo; para as quantitativas utilizou-se a escala intervalar e os procedimentos de distribuição de frequências com as medidas de resumo média e estágio ou média e desvio padrão. Para estimar a probabilidade de sobrevivência dos pacientes em

lista de espera com relação ao evento, utilizou-se a técnica de Kaplan-Meier, que calculou a média de sobrevivência e os intervalos de confiança de 95% em cada um dos períodos. Para estimar a diferença de sobrevivência entre os dois períodos estudados, utilizou-se o teste não paramétrico de logrank (Mantel-Cox) que calculou a média de sobrevivência e os intervalos de confiança de 95%. Se utilizó un nível de significação: $p \leq 0,05$ A informação se apresenta com gráficos para variáveis qualitativas (de setor ou circular, barras horizontais simples, barras horizontais comparativas) e gráficos para variáveis quantitativas (histogramas, barras verticais simples, barras verticais comparativas, lineal simples) com o programa Microsoft Excel 2007. Para a representação gráfica da sobrevivência utilizou-se a curva de Kaplan-Meier, efetuados com o software SPSS 17.0 para Windows.

Resultados: A partir de 2006, dos 68 pacientes inscritos, 29 (43%) cumpriram os critérios de inclusão para serem tratados com coração artificial. Não houve mortalidade operatória nem perioperatória. Nenhum paciente precisou de reoperações por sangramento pós-cirúrgico. A suspensão da ARM foi precoce em todos os casos. Nenhuma das 15 crianças que inicialmente foram definidas cardiologicamente como candidatas a assistência mecânica univentricular esquerda, precisou depois da assistência do ventrículo direito. Na evolução realizaram-se 10 trocas de bomba sanguínea: 3 por fadiga ou deficiência de material e 7 por haverem detectado presença de fibrina e ou coágulos na mesma. Nove pacientes faleceram sem haver chegado ao trasplante cardíaco: 5 por complicações tromboembólicas (ACV); 3 por infecções e 1 por enteropatia. Dezoito pacientes foram transplantados e 2 ainda permanecem sob assistência, analisando os períodos nos quais a população foi dividida. De acordo com o início do uso do mesmo, vemos que, o número de inscritos foi: 24 vs. 68; transplantados: 11 vs. 29 e a mortalidade durante a espera: 50% vs. 315%; 2000-2005 vs. 2006-2013 respectivamente. Comparativamente vemos que no segundo período, com o uso do coração artificial, as porcentagens de sobrevivência aumentaram de modo significativo em lista de espera e de trasplantes realizados, diminuindo a mortalidade. A análise de sobrevivência realizada em ambos períodos dá como resultado que no primeiro, sem a utilização do coração artificial (N=24) a média de permanência em lista de espera é de 27 meses (IC 95% 11-43); enquanto que no segundo, com o uso do coração artificial (N=68) a média de permanência em lista de espera sobe para 34 meses (IC 95% 25-43); ($p=0.05$). As taxas de sobrevivência, aos 6, 12, 24 e 36 meses demonstram claramente o impacto positivo do coração artificial neste conjunto de pacientes.

Conclusões: É viável a assistência circulatória com coração artificial na infância por períodos prolongados. O coração artificial diminui significativamente a mortalidade de pacientes em lista de espera para trasplante cardíaco, sua utilização requer uma grande especialização interdisciplinar; também melhora substancialmente a evolução pós-trasplante, como também, pode ser utilizado como terapia de destino. O trasplante cardíaco é o tratamento cirúrgico escolhido para a insuficiência cardíaca terminal na infância.

Palavras chave: Trasplante cardíaco. Coração artificial. Insuficiência cardíaca. População infantil.

ABSTRACT

ARTIFICIAL HEART AS A BRIDGE TO HEART TRANSPLANTATION IN CHILDREN

Objective: To study the impact of the artificial heart in the survival of children with terminal heart failure on the waiting list for transplantation.

Material and Methods: Design: Descriptive-analytical, retrospective, cross-sectional and observational. **Population:** Patients with terminal heart failure, on the waiting list for transplantation of the National Organ Procurement and Ablation Coordinating Agency (INCUCAI), belonging to our institution from April 2000 to July 2013. N = 92. Different variables were analyzed such as: gender; origin (Federal District, Buenos Aires, provinces and neighbouring countries); age

at admission in months (<12, 12-36, 37-60, 61-120, >120); weight in kg. (<10, 10-20, 21-40, >40); blood group (0+; A+; B+; 0-; B-); diagnosis (dilated cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy, congenital heart disease and pulmonary hypertension); category when entering the waiting list (elective, urgency and emergency); time in months in the waiting list (<1, 1-3, 4-6, 7-9, 10-12, >12); time of mechanical assistance with an artificial heart in days (3-30, 31-60, 61-120, 121-180, >180); event (death, transplanted and implant of an artificial heart) and current situation in relation to the event (waiting list, dead pre-transplantation, artificial heart and transplanted). Complications.

There were two periods in relation to the use of this new surgical technique: implantation of an artificial heart. The use of MVA (mechanical ventricular assistance) with an artificial heart to assist terminal patients included in the cardiac transplantation program in 2006. **Period 1:** Patients with terminal heart failure on the Waiting List for Heart Transplantation of the National Organ Procurement and Ablation Coordinating Agency (INCUCAI) belonging to our Hospital, from April 2000 to December 2005. N=24. **Period 2:** Patients with terminal heart failure on the Waiting List for Heart Transplantation of the National Organ Procurement and Ablation Coordinating Agency (INCUCAI) belonging to our Hospital, from January 2006 to July 2013. N=68. An artificial heart system Berlin Heart, origin Germany, was used; (Berlin Heart GmbH, Registry ANMAT PM1617-01; year 2006: "Ventricular assistance device, brand name Berlin Heart") and the new Heartware, (HeartWare Inc. Framingham, MA 01701. USA) intrathoracic system.

The following surgical techniques are described: **experimental surgery, implantation of an artificial heart; cardiac transplantation.** Data was collected and entered into a computerized database which was set up using the SPSS 17.0 statistics software for Windows. The preparation and the statistical analysis was also carried out with this software. In order to describe the qualitative and categorical variables, nominal and ordinal scales were used as needed and procedures for frequency distribution and central trends measurements: median and mode; for quantitative analyses the interval scale was used and frequency distribution procedures with summary, median, range, mean and standard deviation measurements. In order to estimate the survival probability while on the waiting list in relation to the event, the Kaplan-Meier technique was used to calculate the survival mean and the 95% confidence interval for each one of those periods. In order to estimate the survival difference between the two periods studied, the non-parametric log rank (Mantel-Cox) test was used to calculate the survival mean and the 95% confidence interval. The significance level used was $p \leq 0.05$. The information is presented with qualitative variable charts (sector or circular, simple horizontal bars, comparative horizontal bars) and with quantitative variable charts (histograms, simple vertical bars, comparative vertical bars, simple lines) using the Microsoft Excel 2007 software. For the graphic survival representations the Kaplan-Meier survival curves were used, with the SPSS 17.0 statistics software for Windows.

Results: As from 2006, out of the 68 patients registered, 29 (43%) fulfilled the inclusion criteria to receive an artificial heart. There was no operative or perioperative mortality. None of the patients required re-operations due to post-surgical hemorrhages. Patients were rapidly weaned from Mechanical Ventilation in all cases. None of the 15 children who initially had been cardiologically evaluated as candidates for left univentricular mechanical assistance, required right ventricular assistance later. 10 blood pumps were exchanged in the follow-up: 3 due to material fatigue or pump malfunction and 7 due to the presence of fibrin build-up or clots. Nine patients died without undergoing a cardiac transplantation: 5 due to thromboembolic complications (stroke); 3 due to infections and 1 due to an enteropathy. Eighteen patients were transplanted and 2 are still under assistance. Analyzing the periods into which the population was divided according to the use of mechanical assistance, we can see that the number of registered patients was: 24 vs. 68; transplanted: 11 vs. 29 and mortality while on the waiting list: 50% vs. 31.5%; 2000-2005 vs. 2006-2013 respectively. Comparatively, we can see that during the second period, under assistance with an artificial heart, there was a significant increase in the survival rates on the waiting list and in the transplantations carried out, thus reducing mortality. The survival analysis carried out in both periods, indicates that during the first one, without the use of the artificial heart (N=24) the

average stay on the waiting list was 27 months (95% CI 11-43); while during the second period with the assistance of the artificial heart (N=68) the average stay on the waiting list increased to 34 months (95% CI 25-43); (p=0.05). Survival rates at 6, 12, 24 and 36 months clearly show a positive impact of the artificial heart in this cohort of patients.

Conclusions: Circulatory assistance with an artificial heart is feasible in children during prolonged periods. The artificial heart significantly reduces patient mortality in the waiting list for cardiac transplantation but it requires a highly specialized interdisciplinary team; also, it significantly improves post-transplantation progression and it can also be used as destination treatment. Cardiac transplantation is the surgical treatment of choice in pediatric terminal heart failure.

Key words: Heart transplantation. Artificial Heart. Heart Failure. Pediatric population.

INTRODUCCIÓN

La falta de donantes de corazón es un problema universal. En la edad pediátrica esto se ve agravado por las consabidas restricciones antropométricas y es la causa fundamental de la elevada mortalidad de los pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco en la infancia.

Los dispositivos de asistencia circulatoria, tipo ECMO, conocidos y utilizados hasta el momento, que podrían contrarrestar los efectos deletéreos de la insuficiencia cardíaca terminal sobre el resto de la economía pueden usarse durante un período muy corto (entre 7 a 15 días) y con alta incidencia de complicaciones hemorrágicas, neurológicas, infecciosas e inmovilidad del paciente.

En la búsqueda de un sistema de soporte circulatorio a largo plazo, con menor número de complicaciones y que genere una "calidad de vida" superior para los niños con insuficiencia cardíaca terminal que esperan un trasplante cardíaco, comenzamos en el año 2006 una investigación clínica que consistió en utilizar un novedoso sistema de asistencia circulatoria: se implantó un corazón artificial en cada paciente que presentaba gran deterioro hemodinámico y que con pobre respuesta, a los tratamientos médicos habituales, tenían una escasa expectativa de sobrevida.

ANTECEDENTES

La Insuficiencia Cardíaca Terminal Pediátrica (ICTP) es una enfermedad que tiene como origen una diversidad de entidades clínicas. La etiología responde a una lesión cardíaca congénita o adquirida que lleva a una enfermedad crónica y de curso progresivo(1). Es una de las causas más frecuentes de internación en Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), el manejo de la misma está basado en los resultados de ensayos y estudios(2)(4) realizados en adultos; permitiendo el control de la enfermedad por un lapso indeterminado.

Inicialmente se instaure el tratamiento con fármacos clásicos como furosemida, digoxina, y espironolactona(3), además, existe evidencia de que el Carvedilol, otros Beta bloqueantes y los inhibidores de la ECA (Angiotensin-Converting Enzyme) han contribuido a mejorar la sobrevida(5)(6)(7).

Los inotrópicos y vasodilatadores endovenosos como la Milrinona y el Levosimendan mejoran el tratamiento de la ICTP, tanto en la insuficiencia aguda como crónica. Este último tiene un mecanismo de acción prolongado por tener metabolitos de larga acción que mejoran la contractilidad, aumentando la sobrevida de los pacientes(8). Cuando la etapa terminal de la insuficiencia cardíaca se instala, el único tratamiento posible es el quirúrgico en sus dos variantes, trasplante

cardíaco (Tx) o Asistencia Ventricular Mecánica (AVM). La Insuficiencia Cardíaca Terminal en la infancia puede presentarse como una etapa final en la evolución de cardiopatías congénitas complejas. Las cardiopatías congénitas por defecto estructural anatómico se presentan en alrededor de 8 al 12 por cada 1000 recién nacidos vivos, pero con resolución quirúrgica temprana se estima entre 1 y 2 por 1000 nacidos vivos(2).

No obstante algunas cirugías son paliativas para algunas lesiones cardíacas congénitas y en su evolución desarrollarán ICTP, engrosando el universo de los pacientes que tendrán indicación de Tx y/o AVM. Por ejemplo, las reparaciones del ventrículo único con cirugía de Fontan, sobre todo en aquellos ventrículos con morfología derecha cuya geometría resulte inadecuada para mantener el gasto sistémico dado por una remodelación desadaptada.

En nuestro país la mayor incidencia de insuficiencia cardíaca terminal en la infancia con requerimiento de tratamiento quirúrgico se debe a las miocardiopatías(9). Los datos de los Estados Unidos(10) y Australia(11) sugieren que la incidencia de la miocardiopatía puede ser 1.13/100.000 habitantes y 1.24/100.000 habitantes, respectivamente.

Las investigaciones en el Reino Unido determinan que 0,87/100.000 habitantes son pacientes con miocardiopatías que presentan insuficiencia cardíaca en la primera

evaluación hospitalaria(12). Las miocardiopatías más frecuentes que en su evolución presentan insuficiencia cardíaca terminal son: la Miocardiopatía Dilatada Idiopática (MDI), la Miocarditis con Mala Evolución, la Miocardiopatía No Compacta (MNC) y la Miocardiopatía Restrictiva (MR). La miocarditis es la etiología más frecuente de MD, pero el diagnóstico es complejo para la identificación del germen; Towbin JA y col(13) refieren en un estudio multicéntrico de 485 pacientes, que hubo sospecha de miocarditis en 222, pero solo en el 52% se identificó el virus, aún con técnicas como PCR. Esto genera que en la mayoría de los casos, el diagnóstico y tratamiento oportuno no pueda ser establecido. También se ha descrito que en la evolución, el 50% de los pacientes presentan una necrosis mesocárdica severa con una caída muy importante de la fracción de eyección (Foto 1).

La Miocardiopatía No Compacta (MNC) se ha considerado como una rara enfermedad y ha sido denominada de distintas formas: enfermedad esponjosa del miocardio, falta de compactación del ventrículo izquierdo, síndrome de hipertrabeculación y miocardiopatía no compacta del VI(14). Se caracteriza por trabeculaciones inusuales prominentes y recesos intertrabeculares profundos en el ventrículo izquierdo, cuya etiología es la interrupción en el crecimiento normal del miocardio durante la vida fetal (Foto 2).

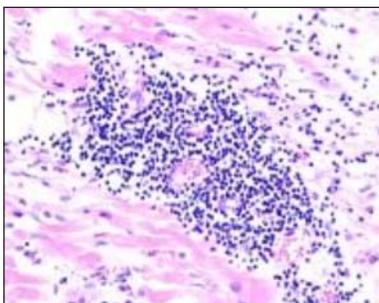


Foto 1: Miocarditis; preparado de biopsia miocárdica de un paciente de la serie. Se observa infiltrado perivascular, intravascular y miocitario.

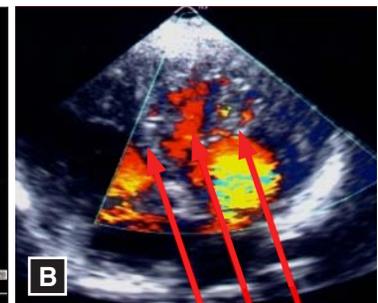


Foto 2: Ecocardiograma doppler color en MNC (Paciente de la serie ya trasplantando). **A)** Eje largo: se observa en ventrículo izquierdo múltiples trabeculaciones en pared libre. **B)** Eje en 4 cámaras se observan múltiples recesos colorizados por eco doppler color.

Hay múltiples formas de MNC que incluyen la primaria, la asociada a anomalías electrofisiológicas y a arritmias; requiriendo en su evolución trasplante cardíaco. En general, el pronóstico para niños con miocardiopatía es pobre, la mortalidad reportada a cinco años es del 80% (14) (15).

La Miocardiopatía Restrictiva es una patología poco frecuente; representa el 2,5% de todas las Miocardiopatías. Se caracteriza por acompañarse de fibrosis subendocárdica con compromiso valvular; presenta disfunción ventricular predominantemente diastólica que lleva a la alteración de la *compliance* con aumento de la fin de diástole ventricular e incremento del área auricular (Foto 3).

Este mecanismo lleva a la Hipertensión Pulmonar. La sobrevida en los niños depende del momento en que se realiza el diagnóstico. La evolución hacia la hipertensión pulmonar severa es rápida (16) (17) (18). Realizado el diagnóstico y confirmada la hipertensión pulmonar deben ser inscriptos en lista de trasplante, ya que los síntomas de insuficiencia cardíaca suelen ser tardíos (19).

Debe interrumpirse el curso de la enfermedad antes que la presión pulmonar alcance a la sistémica y las resistencias pulmonares no puedan ser reversibles con el trasplante cardíaco, quedando sin otra op-

ción, que el trasplante cardio pulmonar, cuyo pronóstico y evolución es menos auspiciosa (20). A pesar de las estrategias medicamentosas, la sobrevida en las miocardiopatías ha sido reportada, en varias series (1) (13), entre el 50% al 60% a 5 años. En un estudio publicado de nuestra serie es del 61,8%; similar a las estadísticas internacionales (9).

OBJETIVO

Primario: Investigar el impacto de la utilización del corazón artificial en la sobrevida de la población infantil con insuficiencia cardíaca terminal inscrita en lista de espera para el trasplante.

Secundario: Describir el tratamiento quirúrgico de la insuficiencia cardíaca terminal en la infancia mediante el trasplante y/o la asistencia mecánica ventricular con corazón artificial.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO:

Descriptivo-analítico, retrospectivo, transversal y observacional.

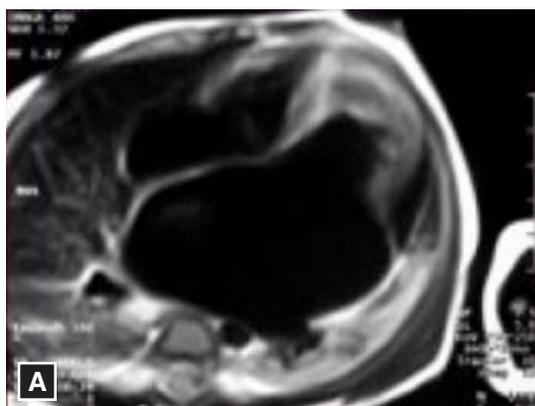


Foto 3: A) Resonancia Magnética (pretrasplante): se observa la ocupación de las puntas ventriculares con material fibrótico y agrandamiento auricular; **B)** Anatomía Patológica del mismo corazón con MR explantado en el trasplante: se observa el color nacarado de la severa fibroelastosis endocárdica.

POBLACIÓN

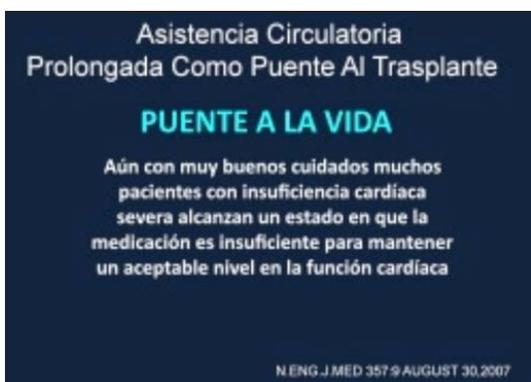
Está compuesta por los pacientes con insuficiencia cardíaca terminal que se inscribieron en la lista de espera para trasplante cardíaco del Instituto Nacional Centro Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI), en nuestra institución entre abril 2000 a julio 2013. N= 92. Se analizaron las siguientes variables: sexo; procedencia (Capital, Buenos Aires, interior y países limítrofes); edad al ingreso en meses (<12, 12-36, 37-60, 61-120, >120); peso en kg. (<10, 10-20, 21-40, >40); grupo sanguíneo: (0+; a+; b+; 0-; b-); diagnóstico (miocardiopatía dilatada, miocardiopatía restrictiva, enfermedad cardíaca congénita e hipertensión pulmonar); categoría al ingreso en lis-

ta de espera (electivo, urgencia y emergencia); tiempo en meses en lista de espera (<1, 1-3, 4-6, 7-9, 10-12, >12); tiempo de asistencia mecánica con corazón artificial en días (3-30, 31-60, 61-120, 121-180, >180); evento (fallecido, trasplantado e implante corazón artificial) y situación actual en relación al evento (Lista de espera, fallecidos pre-trasplante, corazón artificial y trasplantados). Complicaciones.

Se consideraron dos períodos en relación al comienzo de la implementación de la nueva técnica quirúrgica: implante de corazón artificial. El uso de AMV con corazón artificial como soporte para pacientes terminales fue incorporado al programa de trasplante cardíaco a partir del año 2006.

Período 1: Todos los pacientes con insuficiencia cardíaca terminal inscriptos en la lista de espera para trasplante cardíaco del Instituto Nacional Centro Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI), en nuestro hospital entre Abril 2000 y Diciembre 2005. N=24.

Período 2: Todos los pacientes con insuficiencia cardíaca terminal inscriptos en la lista de espera para trasplante cardíaco del Instituto Nacional Centro Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI), en nuestro hospital entre Enero 2006 y Julio 2013. N=68.



Criterios para la indicación de asistencia mecánica ventricular con corazón artificial

1. Pacientes inscriptos en lista para trasplante cardíaco del INCUCAI
2. Pobre respuesta a las drogas inotrópicas aún con Levosimendan
3. Progresivo y persistente deterioro de la perfusión periférica
4. Aumento en el requerimiento de la fracción inspirada de oxígeno (FIO₂)
5. Requerimiento de presión positiva ventilatoria y/o asistencia respiratoria mecánica. (Ventilación No Invasiva o Endotraqueal)
6. Aumento de lactacidemia sostenida
7. Deterioro de la función renal-oliguria
8. Deterioro de la función hepática
9. Hipertensión pulmonar $\geq 50\%$, con insuficiencia mitral severa, valoradas por ecocardiografía
10. Contractilidad Miocárdica severamente deteriorada
11. Fracción de acortamiento de ventrículo izquierdo ≤ 20
12. Arritmias severas de difícil control farmacológico

La concurrencia de tres o más de estos factores determinan la indicación de asistencia mecánica ventricular

Tabla 1: Criterios para la indicación de asistencia mecánica ventricular con corazón artificial

Las categorías de inscripción en lista de espera para trasplante cardíaco son definidas por INCUCAI como: electivo, urgencia o emergencia.

Los criterios de inclusión para el uso de la nueva técnica para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca a través del implante de corazón artificial se describen en la Tabla 1.

Los padres de todos los pacientes fueron



Figura 1

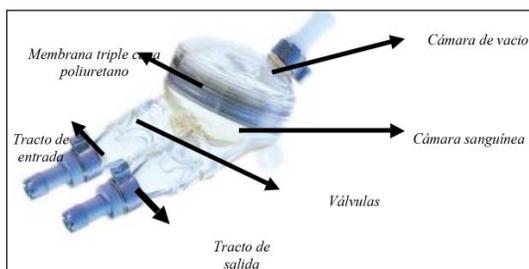


Figura 2

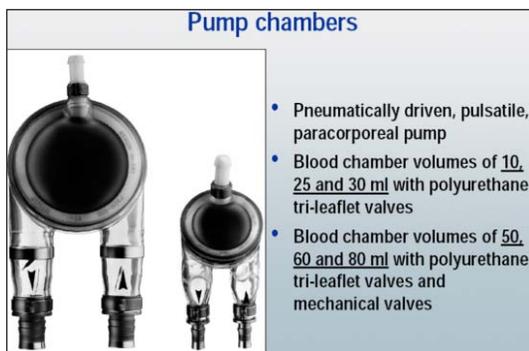
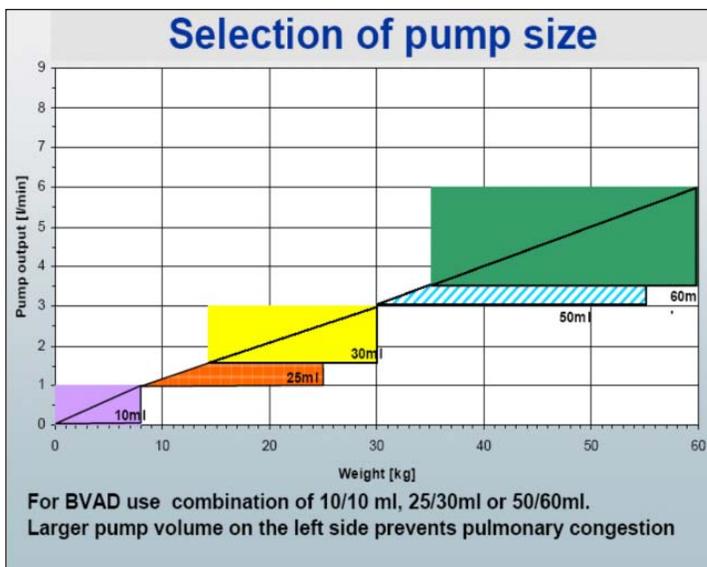


Foto 4



Guía para seleccionar el tamaño de las bombas



Figura 3: Cánulas implantables de diversos tamaños adecuadas para pacientes de bajo peso

informados acerca de las características de este sistema de corazón artificial, como último recurso frente a la descompensación hemodinámica terminal; firmando para ello un consentimiento informado especial con la autorización para la utilización de los casos para análisis de resultados y divulgación de los mismos en publicaciones y presentaciones científicas, incluyendo documentación fotográfica.

CORAZÓN ARTIFICIAL EXTRATORÁCICO

Es un sistema paracorpóreo neumático pulsátil con una Unidad de Control (IKUS) o consola electroneumática computarizada (Figura 1). Son Bombas transparentes con dos cámaras separadas herméticamente por una membrana tricapa de poliuretano (Figura 2).

La consola genera presiones positivas y negativas que mueven la membrana de poliuretano dando lugar a la aspiración y a la eyección de sangre dentro de las bombas paracorpóreas. Los valores de frecuencia, presión de eyección y de aspiración son gobernados por una computadora, programada de acuerdo a las características de cada paciente. Las cánulas y bombas implantables se presentan en un rango de medidas que permiten asistir desde lactantes de bajo peso hasta niños y adolescentes de medidas antropométricas mayores según la tabla siguiente. Las bombas de menor tamaño tienen válvulas de poliuretano en los tractos de entrada y salida, no así las de mayor tamaño que tienen válvulas mecánicas. El sistema permite una asistencia uni o biventricular(21) (Origen: Alemania; Berlin Heart GmbH. Registro ANMAT PM1617-01; año

2006: “Dispositivo de asistencia ventricular marca Berlin Heart”).

TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

1. CIRUGÍA EXPERIMENTAL

En el año 2000 iniciamos el primer programa de trasplante cardíaco en un hospital público pediátrico de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Durante el desarrollo del Programa fueron realizadas en el bioterio del hospital, 19 cirugías experimentales en modelo animal porcino. Se utilizaron 35 cerdos Landrace, entre 20 y 46 kg. Todos los animales fueron tratados en forma humanizada según los “Principios de cuidados de animales de laboratorio” de la *National Society for Medical Research* y la “Guía para el cuidado y el uso de animales de laboratorio” del *Institute of Laboratory Animal Resources; National Research Council, publicada por la National Academy Press, U.S.A.*

En una etapa previa al primer trasplante en octubre de 2000, se realizaron 16 cirugías; utilizando 32 animales, remedando un operativo en tiempo real; con el objetivo de poner apunto detalles organizativos y técnicos. En quirófanos contiguos del bioterio, en forma simultánea, se ensayaron las técnicas de ablación del donante; preparación del receptor para el implante; cirugía de banco y el trasplante propiamente dicho.

Las 3 últimas cirugías, en una etapa posterior, incluyeron la conversión del corazón normal del cerdo en un modelo univentricular, para demostrar la factibilidad de la asistencia mecánica biventricular en corazones univentriculares, por ejemplo la cirugía

Cirugía experimental. N=19

Tipo	Cantidad	Sobrevida programada	Sobrevida obtenida
Trasplante cardíaco	16	Evolución en días	Md=7 días
Corazón artificial en modelo univentricular	3	12 hs	12 hs

Tabla 2: Cirugía experimental. N=19

de Fontan Fallido(22) (23).

La técnica quirúrgica propuesta y realizada en estas 3 cirugías consistió en: 1) dismantelarel modelo de *bypass* de ventrículo derecho: Glenn Bidireccional con conducto extracardíaco; 2) anastomosar en forma término-terminal ambas cavas interponiendo una prótesis tubular de politetrafluoretileno (PTFE) expandido; 3) implantar las cánulas y bomba ventriculares derechas del corazón artificial aspirando la sangre venosa desde el tubo decavas y eyectándola en la arteria pulmonar y; 4) implantar las cánulas y bomba ventriculares izquierdas aspirando desde el apex ventricular para eyectar en la aorta.

En los 3 casos realizados el corazón artificial aspiró y eyectó adecuadamente durante las 12 horas subsiguientes; lapso definido a priori como límite en el ensayo (Tabla 2).

2. IMPLANTE DE CORAZÓN ARTIFICIAL

Se trata de pacientes que ingresan al quirófano en estado de gran inestabilidad hemodinámica(24). Se procede a la esternotomía mediana a través de la cuál y habitualmente se observa una gran dilatación de las cavidades cardíacas con muy escaso grado de contractilidad (Foto 5) (25).

Apenas visualizadas la orejuela de aurícula derecha y una porción accesible de aorta se

procede a la canulación y se conecta a la circulación extracorpórea (CEC). Una vez en bomba se realizan las jaretas en ambas cavas y se canulan las mismas, para retirar la de orejuela, dejando libre así la aurícula derecha para implantar en ella una cánula atrial y otra en la arteria pulmonar, asistiendo de esta manera el ventrículo derecho. Este cambio de ubicación de las cánulas venosa de la orejuela nos permitió entrar en CEC con la mayor rapidez posible, posteriormente continuamos con el procedimiento según técnica habitual.

Cuando la asistencia es sólo del ventrículo izquierdo se implanta una cánula en el apex (Foto 6 y 7) y una en la aorta (Foto 8).

En circunstancias específicas se reemplaza la canulación de la punta del ventrículo

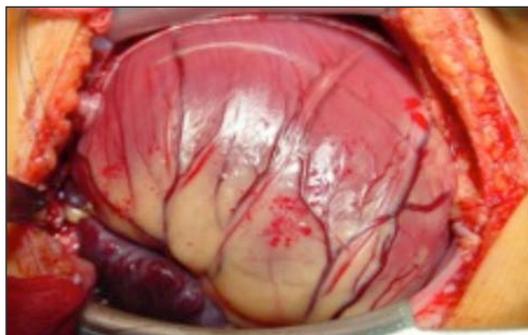


Foto 5: Enorme dilatación del ventrículo derecho con escasa contractilidad



Foto 6: Orificio (Ventriculotomía) en punta de ventrículo izquierdo (Apex) y cánula ventricular



Foto 7: Cánula de Apex izquierdo implantada.



Foto 8: Cánulas aórtica y ventricular implantadas para la asistencia izquierda univentricular.

izquierdo por una cánula atrial implantada en la aurícula izquierda. Cuando la asistencia es biventricular se completa con una cánula en aurícula derecha y otra en arteria pulmonar (Foto 9 y 9A).



Foto 9: Asistencia biventricular. Cánulas derechas e izquierdas y las respectivas bombas.

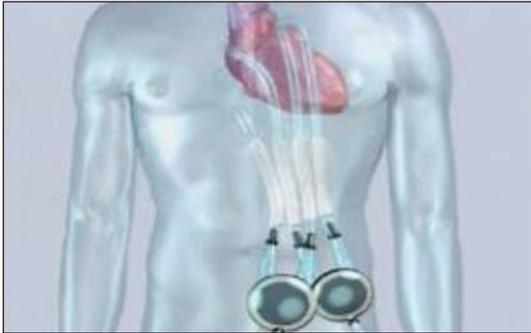


Figura 4: Representación de implante biventricular (4 cánulas; 2 bombas)



Foto 9A: Se observa la posición de las cánulas en el mediastino anterior y la salida de las mismas

Para exteriorizar las cánulas desde la cavidad torácica se labra un túnel a través de las fibras del recto anterior del abdomen extrayéndolas por contrabertura en la piel en un punto distal al reborde costal y al apéndice xifóideo(26) (Foto 9A). Se extrae con mucho cuidado todo residuo aéreo del interior de las mismas (purgado con la propia sangre del paciente) y se las conecta a los respectivos trectos de entrada y salida de la bombas sanguíneas correspondientes que fueron debidamente purgadas previamente, en una mesa quirúrgica accesoria, llenándolas con solución fisiológica (Foto 10).

Testeando el funcionamiento del sistema y constatando la ausencia total de burbujas mediante cortos impulsos manuales (*step-ping*), se programa la consola para que co-



Foto 10: Purgado cuidadoso para conectar la bomba



Foto 11: Paciente con el tórax cerrado a punto de salir de cirugía

mience agenerar los impulsos aspirativos, con lo cual la sangre ingresa en la bomba, y los impulsos neumáticos eyectivos sobre la triple membrana de poliuretano que obliga a la sangre a salir de la bomba hacia la correspondiente cánula arterial. El sentido de circulación de la sangre, lo determinan las válvulas unidireccionales de poliuretano en las bombas más pequeñas y de tipo mecánica a disco en las de mayor tamaño. Paulatinamente con el comienzo de la asistencia por corazón artificial se disminuye gradualmente la de la circulación extracorpórea.

La indicación de uni o biventricular dependerá en cada caso de la evaluación cardiológica previa y del grado de hipertensión pulmonar que determinará las posibilidades del ventrículo derecho de retomar una función adecuada una vez comenzada la asistencia del ventrículo izquierdo.

Al suspender definitivamente la CEC y quedar el paciente sólo bajo asistencia con corazón artificial se realiza un ecocardiograma transesofágico. Mediante el mismo se evalúan los flujos de las cánulas tanto eyectivas como de aspiración y en caso de que el implante haya sido univentricular se evalúa

la performance inicial del ventrículo derecho para saber si se requerirá implantar la asistencia biventricular o si se puede dar por finalizado el procedimiento e iniciar el cierre del paciente.

En este caso se debe consensuar con los anestesiólogos y los terapeutas el tipo de terapéutica inotrópica para evitar la claudica-

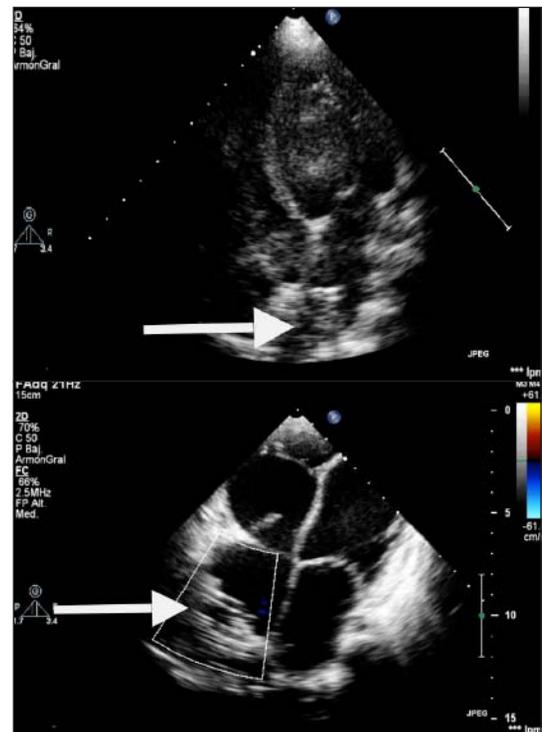
Berlin heart – Cuidados del Paciente

- El paciente con este dispositivo debe ser cuidado por personal entrenado.
- Sus heridas y los orificios de las cánulas deben ser curadas según un estricto protocolo.
- Requiere un control de eventuales infecciones.

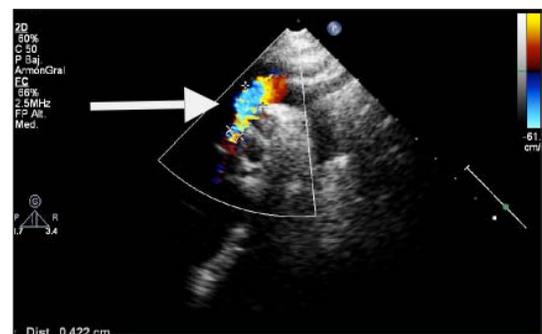
Pacientes con Asistencia Cardiaca Mecánica como puente hacia el trasplante. Curaciones.



Foto 12: Cuidado de los orificio según estricto protocolo



Ecocardiografía con imagen de 4 cámaras: muestra aurículas y ventrículos. Las flechas indican las cánulas ubicadas en las aurículas



Ecocardiografía vista supraesternal: se observa en Ao. Asc. la cánula con color

ción del ventrículo derecho. Esto significa que es necesaria, en quirófano, la presencia de un equipo multidisciplinario que incluye al cardiólogo-ecocardiografista, terapeuta intensivo y técnicos en corazón artificial; además del equipo quirúrgico habitual de trasplante cardíaco. Todos los materiales implantables provienen de fábrica con un sistema antitrombogénico (Carmeeda®) que reviste todas las superficies internas y posibilita el retraso en la terapéutica anticoagulante durante las primeras 48-72 hs hasta estar seguros de la ausencia de sangrados postquirúrgicos.

Para el mantenimiento de la anticoagulación se parte de heparina E.V. y cuando el paciente logra su estabilización se pasa a anticoagulantes V.O. como los antagonistas de la vitamina K. El objetivo es mantener un valor de estandarización internacional de

la coagulación R.I.N. (*I.N.R.: International Normalized Ratio*) de 2.8-3.5. Hasta lograr el rango deseado del R.I.N., a veces se requiere complementar esta segunda etapa con heparina de bajo peso molecular subcutánea; luego se instaura la medicación inhibitoria de la agregación plaquetaria (ácido acetilsalicílico; dipiridamol y/oclopidogrel).

3. TRASPLANTE CARDÍACO.

Preparación del receptor sin corazón artificial y virgen de cirugía cardiovascular previa. Implante.

El paciente en Insuficiencia Cardíaca Terminal es muy lábil. Con el traslado al quirófano y en el momento de la inducción anestésica, suelen sufrir descompensaciones que agravan aún más su condición. Es menester conectar la circulación extracorpórea con celeridad.

Según técnica habitual en cirugía cardiovascular infantil, se canulan la orejuela de

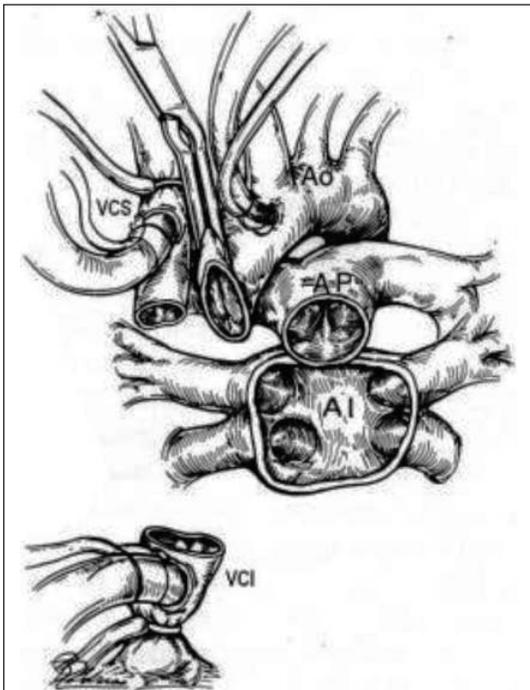


Figura 5: Casquete auricular izquierdo con las cuatro venas pulmonares (AI). Ambas venas cavas (VCS,VCI), la aorta (Ao) y la arteria pulmonar (AP) del receptor; preparadas para ser anastomosadas en forma término-terminal a las respectivas estructuras del corazón donante.

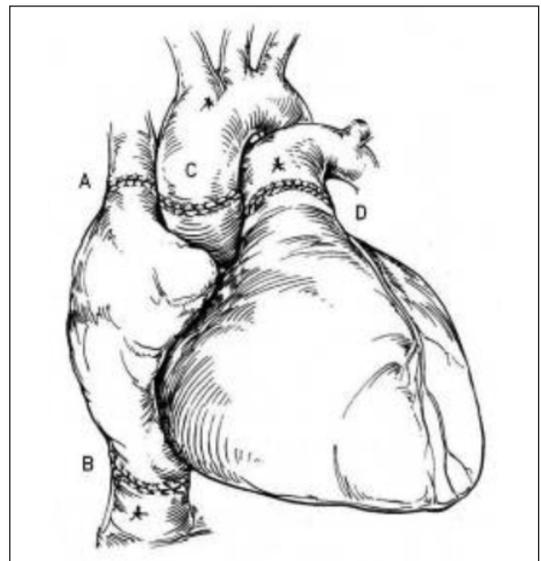


Figura 6: A y B: anastomosis término-terminal de ambas venas cavas; **C:** anastomosis término-terminal de aorta; **D:** anastomosis término-terminal de las arterias pulmonares. (La sutura del casquete de aurícula izquierda queda oculta en el dibujo)

la aurícula derecha y la aorta y se conecta la circulación extracorpórea (CEC).

Mientras el paciente alcanza la temperatura de “enfriamiento” de 28 °C se canulan ambas cavas lo más distalmente posible y se retira la primera cánula de aurícula derecha; se ocluye (“clampea”) la aorta y se ablaciona el corazón enfermo dejando un remanente o casquete de aurícula izquierda que contiene a las venas pulmonares. También quedan los cabos de las arterias aorta y pulmonar seccionadas y los de ambas venas cavas (Figura 5 y Foto 13).

Con el órgano donante ya en quirófano se realiza en el mismo la necesaria cirugía “de banco en frío” para compatibilizar las estructuras de acuerdo a las dimensiones dador-receptor y se infunde una dosis de solución cardiopléjica. La aurícula izquier-

da del donante se anastomosa al casquete auricular izquierdo remanente del receptor (Figura 5B), con las venas pulmonares izquierdas y derechas incluidas en él.

Se realiza la anastomosis término-termi-



Foto 13: Casquete auricular del corazón donante



Foto 14: Apertura del tórax



Foto 15: Preparación previa a la reesternotomía

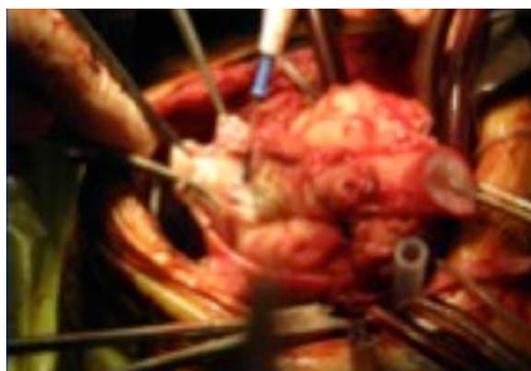


Foto 16: Disección dificultosa por las múltiples adherencias

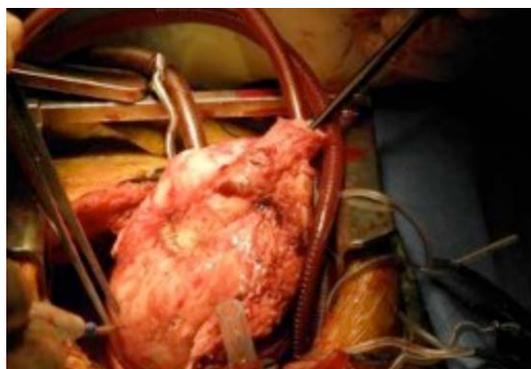


Foto 17: Extracción del corazón enfermo

nal de ambos cabos aórticos y se libera la oclusión (“desclampeo”) para así acortar los tiempos de isquemia del miocardio. Llevando paulatinamente la temperatura a normotermia y bajo corazón batiente se realizan las anastomosis término-terminales de los cabos de la arteria pulmonar y de los de ambascavas, extrayendo en su totalidad la aurícula derecha del receptor para evitar la incidencia de arritmias más frecuentes en otras técnicas (Figura 6) (28).

Con el paciente en 37°C y realizando una hemostasia rigurosa se desconecta la CEC, los pasos siguientes para el cierre del tórax son los habituales en CCV con CEC (29).

3. PREPARACIÓN DEL RECEPTOR CON CORAZÓN ARTIFICIAL O CIRUGÍA CARDIOVASCULAR PREVIA

En cualquiera de los casos, cuando la apertura del tórax se ve dificultada por la presencia de severas adherencias fibróticas que impiden el reconocimiento de las estructuras cardíacas (Fotos 14 a 17), si es necesario se recurre a la canulación de los vasos femorales para así iniciar la circulación extracorpórea. En ese momento se detiene el corazón artificial.

Bajo la protección de la circulación extracorpórea ya establecida, se torna más seguro el trabajo de disección. Abierto el esternón y una vez individualizadas la aorta y ambas venas cavas se procede a la canulación de las mismas, para luego decanular los vasos femorales, evitando así eventuales daños del miembro inferior por una canulación prolongada, y los consiguientes trastornos de perfusión.

Una vez extraído el corazón junto con las cánulas y las bombas del corazón artificial, realizamos el tratamiento del túnel dentro-fuera por el cual se exteriorizaban las cánulas. Lo hacemos obteniendo un pequeño colgajo (*flap*) de diafragma con el cual ocluimos el orificio interno del túnel. El orificio externo será tratado al concluir la cirugía y retirar los campos operatorios, mediante sutura con puntos monopiano que

toman músculo, celular subcutáneo y piel; resecaando previamente los bordes anfractuosos fibrosados.

Todo lo antedicho prolonga los tiempos quirúrgicos de preparación del paciente para recibir el órgano donante, lo que hace necesario una coordinación permanente con el equipo de ablación. Las comunicaciones deben ser muy fluidas para compatibilizar el momento de oclusión de la aorta del donante con la etapa del desarrollo del acto quirúrgico en el receptor a fin de evitar mayores tiempos de isquemia fría del órgano donante.

CORAZÓN ARTIFICIAL INTRATORÁCICO

En julio de 2013 hemos incorporado un nuevo sistema de soporte circulatorio llamado Heartware (HeartWare Inc. Framingham, MA 01701. USA.) que consiste en un pequeño aparato del tamaño de una pila que tiene una hélice impulsora que gira en un campo gravitacional sin ningún tipo de rozamiento, con una variedad de canales que permiten un lavado continuo de la sangre ingresada, la cuál es impulsada a través de un conducto flexible o tubo de dacron de 10 mm. de diámetro hacia la arteria aorta donde debe ser anastomosado.

La entrada de sangre se realiza a través de un pequeño cono que se implanta directamente en la punta del ventrículo izquierdo, asegurado a un anillo circular que se sutura en el ventrículo y a través del cuál se realiza un orificio por donde se va a implantar el sistema. Posee un cable de alimentación eléctrica que se exterioriza, de menos de un metro de longitud, de un diámetro aproximado de 6 mm.

La fuente de energía consiste en dos baterías de una autonomía de 4 horas cada una y un controlador que muestra los parámetros iniciales de soporte. Estas baterías y el controlador quedan almacenados en una pequeña bolsa que el paciente lleva colgando del hombro o afirmado a la cintura. Para modificar los parámetros de soporte el controlador se conecta a una computadora que

debe quedar en el centro asistencial de referencia. Se puede lograr un flujo continuo de hasta 10 litros por minuto.

La técnica de implante se realiza colocando al paciente en circulación extracorpórea de manera habitual para cualquier operación cardíaca, sin clampeo de aorta, de modo de no comprometer la funcionalidad del ventrículo derecho.

En nuestro paciente la indicación de este dispositivo estuvo fundada en el alto grado de hipertensión pulmonar, alrededor del 80% de la presión sistémica, con la esperanza de que la misma descienda a valores que permitan el implante de un corazón compatible sin comprometer la eficacia del ventrículo derecho del corazón donante.

El diagnóstico es de una miocardiopatía dilatada, con 15 años de edad y 68 kilos de peso, grupo sanguíneo 0+. La estrategia es trasplantarlo luego de cuatro a cinco meses de soporte en la medida que vayamos verificando el descenso de la presión pulmonar.

Recibe sildenafil y está anticóagulado; dadas sus características antropométricas creemos que va a ser beneficiado con un donante compatible en poco tiempo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron recolectados y volcados a una base computarizada confeccionada con el programa estadístico SPSS 17.0 para Windows, con el mismo programa se realizó la elaboración y análisis estadístico.

Para describir las variables cualitativas y categóricas se utilizaron las escalas nominal y ordinal según correspondiera y los procedimientos de distribución de frecuencias y medidas de tendencia central: mediana y modo. Para las cuantitativas se utilizó la escala intervalar y los procedimientos de distribución de frecuencias con las medidas de resumen mediana y rango o media y desvío estándar.

Para estimar la probabilidad de sobre-



Foto 18: Comparación del tamaño de la bomba



Foto 19: Detalle del interior del sistema



vida de los pacientes en lista de espera en relación al evento se utilizó la técnica de Kaplan-Meier, que calculó la media de supervivencia y los intervalos de confianza del 95% en cada uno de los períodos. Para estimar la diferencia de supervivencia entre los dos períodos estudiados, se utilizó la prueba no paramétrica de log-rank (Mantel-Cox) que calculó la media de supervivencia y los intervalos de confianza del 95%. Se utilizó un nivel de significación: $p \leq 0,05$.

La información se presenta con gráficos para variables cualitativas (de sector o circular, barras horizontales simples, barras horizontales comparativas) y gráficos para variables cuantitativas (histogramas, barras verticales simples, barras verticales comparativas, lineal simple) con el programa Microsoft Excel 2007. Para la representación gráfica de la supervivencia se utilizó la curva de Kaplan-Meier, efectuados con el software SPSS 17.0 para Windows.

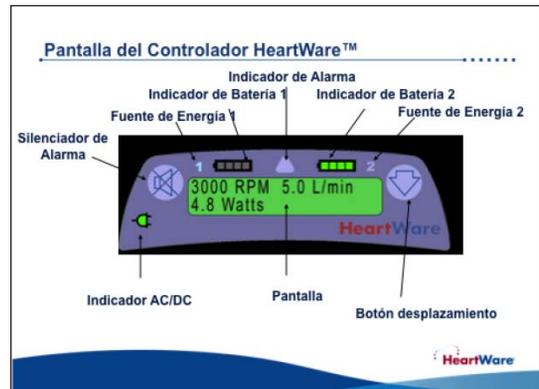


Foto 20 y 21 (izq. y centro): Modelo intratorácico.

Foto 22 (der): En una mesa auxiliar se prepara y purga el sistema previo al implante.

RESULTADOS

En el período comprendido entre abril 2000 y julio 2013 se inscribieron en el pro-

grama de Trasplante Cardíaco con Insuficiencia Cardíaca Terminal (ICTP) 92 pacientes. (N=78); 52% de sexo femenino y 48% de sexo masculino. El rango de edades



Foto 23 (izq): Suturado el anillo a la punta levantada del ventrículo izquierdo se procede a realizar un orificio con resección muscular. **Foto 24 (der):** Colocada la bomba y fijada al anillo se exterioriza el cable de alimentación.



Foto 25 (izq): El ventrículo izquierdo ha vuelto a su posición habitual y se procede a purgar el tubo de dacron que será suturado a la aorta. **Foto 26 (centro):** Control ecocardiográfico. **Foto 27 (der):** Rx de control postoperatorio.



Foto 28 (izq): A las 24 hs post operado, paciente extubado. **Foto 29 (centro):** A la semana del implante en el gimnasio. **Foto 30 (der):** Junto a un paciente más pequeño con Berlin Heart.

fue entre 1-230 meses, mediana de 69 meses (Gráfico 1). El rango de peso fue entre 3.1 - 60.5 kg, mediana de 18,8 kg (Gráfico 2).

El 58% de los pacientes pertenecían al grupo sanguíneo "0" Rh+ y el 32% al grupo sanguíneo "A" Rh+. Esta es una variable fundamental, entre otras, al momento de determinar la compatibilidad donante/receptor (Gráfico 3).

En cuanto a la procedencia de la población, la mayoría, 46%, provienen del interior del país y el 42% de la Provincia de Buenos Aires. Un 4% provienen de países limítrofes. El diagnóstico de base que provocó la insuficiencia cardíaca terminal ha sido predominantemente la miocardiopatía dilatada (73%) (Gráfico 4).

La falta de donantes adecuados para nuestra población (30) promueve la prolongada permanencia en lista de espera y el deterioro de los pacientes durante esa espera que va de 1 a 2970 días, con una mediana de 96

días. El gráfico 5 muestra la distribución de acuerdo a la categoría de ingreso en lista de espera para el trasplante cardíaco y la migración en la lista debido al deterioro clínico y de la clase funcional hasta el trasplante. se puede observar que si bien la mayoría de los pacientes se inscribieron en categoría de electivo, al momento del trasplante la condición es de emergencia.

A partir del año 2006, de los 54 pacientes inscriptos, 24 (44%) cumplieron los criterios de inclusión para ser tratados con corazón artificial. Analizando los períodos en los que se dividió la población de acuerdo al inicio del uso del mismo, vemos que, el número de inscriptos fue: 24 vs. 54; trasplantados 11 vs. 22 y la mortalidad durante la espera 50% vs. 35%; 2000-2005 vs. 2006-2012 respectivamente.

Comparativamente, vemos que en el segundo período, con el uso del corazón artificial, se incrementaron significativamente

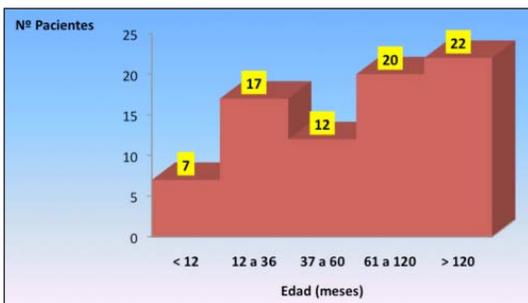


Gráfico 1: Distribución de pacientes según edad en meses

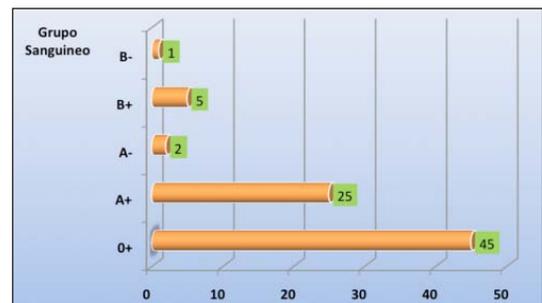


Gráfico 3: Distribución de pacientes según grupo y factor

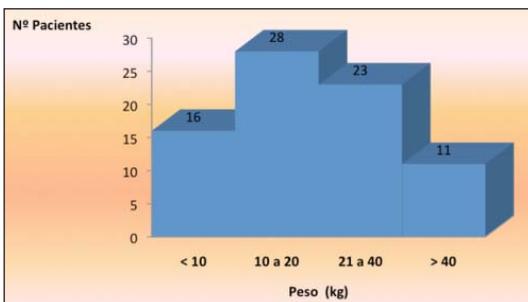


Gráfico 2: Distribución de pacientes según peso en kg

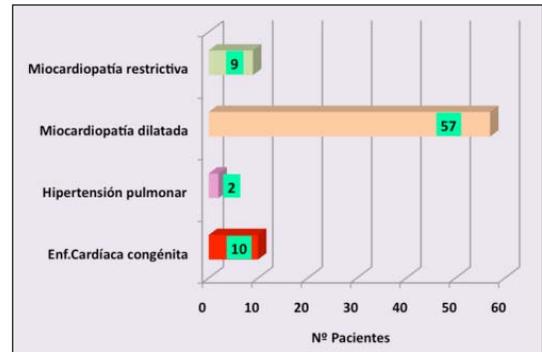


Gráfico 4: Distribución de pacientes según diagnóstico

los porcentajes de sobrevida en lista de espera, los de trasplantes realizados y disminuyó la mortalidad (Gráfico 6).

En los 24 pacientes asistidos con corazón artificial el rango de edad fue de 10-187 meses con una mediana de 76 meses y el de los pesos fue de 6,0 a 45,5 kg con una mediana de 18,8 kg. El 83% de los asistidos presentaron insuficiencia cardíaca terminal por miocardiopatía dilatada; el 13% por miocardiopatía restrictiva (en uno de ellos se indicó cuando la presión pulmonar alcanzó el 100% de la sistémica, descendiendo al 60% a los 45 días de asistencia) y el 4% por miocardiopatía no compacta (Gráfico 7).

Trece de ellos (54%) fueron asistidos con corazón artificial univentricular y 11 (46%) requirieron la asistencia biventricular (Gráfico 7).

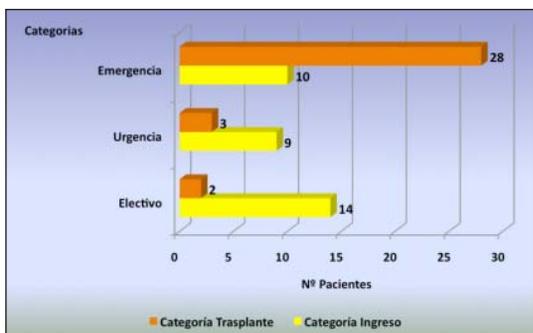


Gráfico 5: Distribución de pacientes según categoría de ingreso y al trasplante. Migración en lista de espera.

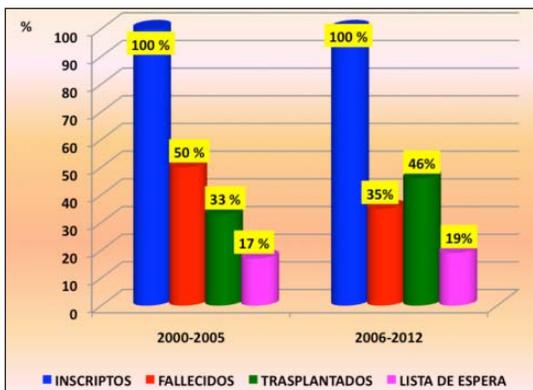


Gráfico 6: Comparación porcentual de períodos según eventos

El tiempo de permanencia en asistencia ha sido $r=3-423$ días con una $Md=78$ días (Gráfico 8). Tomando en cuenta que la indicación de implantar el corazón artificial se realiza en pacientes sumamente deteriorados, la mejoría hemodinámica que evidencian sorprende espectacularmente. Logran ser extubados rápidamente y a los pocos días de postoperatorio comienzan a desplazarse manteniendo una calidad de vida incomparablemente superior en relación al estado pre implante (Fotos 36, 36^a, 37 y 38).

El análisis de sobrevida realizado en ambos períodos arroja como resultado que en el primero, sin utilización del corazón artificial (CA), $N=24$, la media de permanencia en lista de espera es de 27 meses (IC 95%

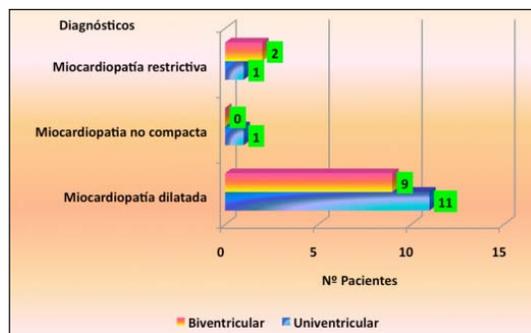


Gráfico 7: Distribución de pacientes con corazón artificial según diagnósticos y modo de asistencia

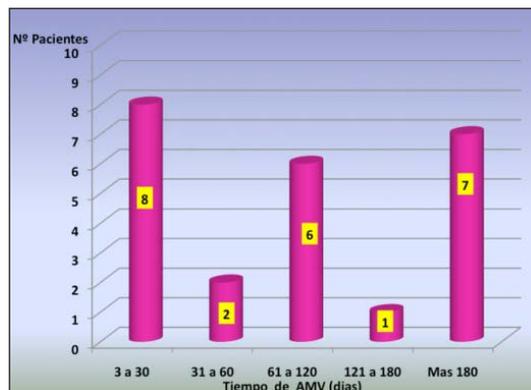


Gráfico 8: Distribución de pacientes con corazón artificial según tiempo en asistencia. AMV: Asistencia Mecánica Ventricular

11-43); mientras que en el segundo, con el uso del corazón artificial, N=68, la media de permanencia en lista de espera asciende a 34 meses (IC 95% 25-43); ($p=0.05$) (Tabla 3; Gráfico 12).

Esto significa que con la incorporación del corazón artificial (CA) se logra mejorar la sobrevida en lista de espera y también mejora la sobrevida postrasplante. El uso de la asistencia ventricular en pacientes con fallo multisistémico crítico terminal promueve, previamente al trasplante, la mejoría y estabilización multiorgánica; el descenso de las presiones pulmonares y la recuperación de la curva pondoestatural con aumento de la masa y tonicidad muscular. Se observa también que por ese motivo, la tasa de sobrevida en pacientes que son trasplantados

luego de meses de asistencia con el corazón artificial, es mayor que la de los del primer período sin asistencia con CA, muchos de los cuales llegaban al trasplante en estado de descompensación terminal (Tabla 4).

En la Tabla 5 se refleja estadísticamente lo que fue una evidencia clínica en la lista de espera a partir de la utilización del corazón artificial. Si bien en el primer mes no hay diferencias en las tasas de sobrevida, a los 6 meses comienza a reflejarse un significativo incremento de la misma, obteniendo tasas de sobrevida a 12, 24 y 36 meses que demuestran claramente el impacto positivo del corazón artificial en esta cohorte de pacientes.



Foto 36 (arr izq): Paciente con Berlin Heart, tonificación muscular en la terapia.

Foto 36 A (arr centro): La misma paciente paseando por los jardines del hospital.

Foto 37 (arr der): Paciente oriundo de Paraguay con berlin Heart y convertido en hincha fanático.

Foto 38 (izq): Sesión de fisioterapia colectiva en el gimnasio.

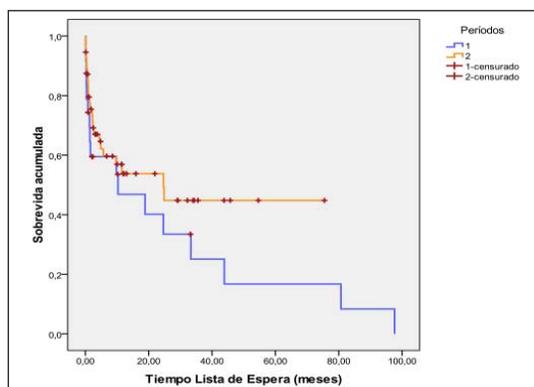


Gráfico 12: Impacto de evento corazón artificial en la sobrevida acumulada de los pacientes en lista de espera

COMPLICACIONES

No hubo mortalidad operatoria ni perioperatoria, ningún paciente requirió reoperaciones por sangrados postquirúrgicos. La suspensión de la asistencia respiratoria fue precoz en todos los casos. Ninguno de los 15 niños que a priori fueron definidos cardiológicamente como candidatos a asistencia mecánica univentricular izquierda, requirieron luego la asistencia del ventrículo derecho.

Durante la evolución se realizaron 10 cambios de bombas sanguíneas: 3 por fatiga o deficiencia de material y 7 por haberse detectado presencia de fibrina y/o coágulos en las mismas (Gráfico 9).

Es de crucial importancia la observación minuciosa de la bomba para detectar la inci-

Períodos	Media (meses)	IC 95%	Eventos	Perdidos	N	Log rank test
Primero (2000-05)	26	10-42	17	7	24	
Segundo (2006-12)	37	26-48	24	30	54	p=0,05
Global	35	24-47	51	39	90	

Tabla 3: Permanencia en lista de espera según período

Períodos	Tasas de sobrevida %				
	12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses
Primero (2000-05)	69,2	69,2	62,3	55,4	47,5
Segundo (2006-12)	77,9	77,9	77,9	77,9	77,9

Tabla 4: Sobrevida actuarial post trasplante según períodos. Primero sin corazón artificial; segundo con CA.

Períodos	Tasas de sobrevida %				
	1 mes	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses
Primero (2000-05)	95,8	91,7	78,8	78,8	68,9
Segundo (2006-12)	97,1	94,1	92,6	88,0	83,3

Tabla 5: Sobrevida actuarial en lista de espera según períodos. Primero sin CA; segundo con CA

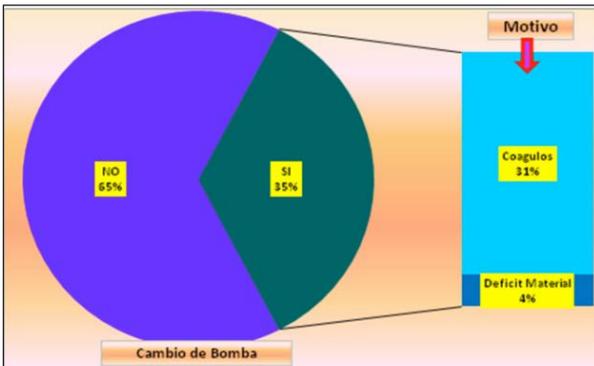


Gráfico 9: Cambios de bombas sanguíneas



Gráfico 11: Oscilaciones en el mantenimiento de la anticoagulación.

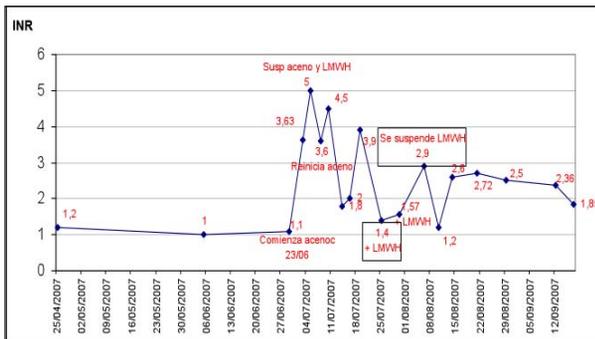


Gráfico 10: Distribución de pacientes con corazón artificial según tiempo en asistencia y eventos



Foto 31 (izq.): Bomba que debió ser reemplazada por presencia de coágulos al 6to. mes de implantada.

Foto 32 (centro): Se observa un coágulo de sangre en el tracto de salida dentro del seno de la sigmoidea.

Foto 33 (der): Presencia de fibrina en el tracto de salida de una bomba sanguínea. Es indicación de reemplazo de la misma.

piente formación de fibrina (Fotos 32 y 33).

Nueve pacientes fallecieron sin haber llegado al trasplante cardíaco: 5 por complicaciones tromboembólicas (ACV), 3 por infecciones y 1 por enteropatía. Dieciocho pacientes fueron trasplantados y 2 permanecen aún bajo asistencia (Gráfico 10).

Es de destacar que la mayor mortalidad ocurre dentro del primer mes de asistencia, con el ACV como causa de muerte predominante en ese período (Foto 34).

El mantenimiento en un rango adecuado de anticoagulación sin grandes oscilaciones es tal vez el mayor desafío para sostener en el tiempo la asistencia con el corazón artificial (31).

Esto puede observarse en el Gráfico 11 que representa las variaciones del RIN en una de las pacientes fallecidas por ACV.

El otro gran obstáculo para la Asistencia prolongada es el control de las infecciones; debe seguirse un estricto protocolo de curaciones y mantenimiento de las cánulas extracorpóreas(32). En la fotos 35 A, B, C, y D se pueden ver imágenes de una infección severa de pared torácica por acnetobacter a punto de partida de la colonización crónica de los orificios de salida de las cánulas. Esto ocurrió en una paciente trasplantada después de 9 meses de asistencia con el corazón artificial y una vez instaurada la terapéutica inmunosupresora post trasplante.



Foto 31: Tratamiento de infección severa de pared torácica. (*arr iza*): Infección de pared con pérdida de sustancia. (*arr der*): Tratamiento quirúrgico: plástica con colgajo muscular abdominal. (*ab iza*): Postoperatorio inmediato. (*ab centro*): Al año, restitución ad integrum. **Foto 3** (*ab der*): Tomografía de cerebro con lesiones tromboembólicas.

DISCUSIÓN

En nuestro país la cantidad de pacientes con insuficiencia cardíaca terminal ya sea por mala evolución de cardiopatías congénitas(33)(34) o por miocardiopatías, que requieren de trasplante cardíaco en la infancia se ha incrementado en los últimos años coincidiendo con el informe de la UNOS (Registro Internacional de Trasplante). La procuración de órganos adecuados no se incrementa al mismo ritmo(30) generando un déficit que promueve grandes períodos en lista de espera con el consecuente deterioro de los pacientes y el fallecimiento de muchos de ellos sin llegar al trasplante. La única manera de prolongar la vida de estos pacientes es mediante algún sistema de soporte circulatorio que reemplace la función del corazón enfermo. Los sistemas de asistencia habitualmente utilizados en recuperación cardiovascular como el ECMO son efectivos durante cortos períodos de tiempo y conllevan múltiples complicaciones y limitaciones. Alrededor del año 2006 comenzamos a investigar la posibilidad de mantener por períodos prolongados la asistencia circulatoria. Este desafío de intentar superar los tiempos relativamente cortos de los sistemas conocidos hasta el momento nos llevó a utilizar por primera vez en nuestro país en forma programada y sistemática un sistema paracorpóreo apto para niños de bajo peso(31). Para esta cohorte de pacientes significó un hito fundamental en la sobrevivencia a la espera de un órgano adecuado.

En la etapa inicial de la experiencia con la asistencia mecánica ventricular con corazón artificial una de las mayores dificultades radicó en la oportunidad de la indicación: ¿a quién?, ¿cuándo?, ¿uni o biventricular?

Superado este punto inicial y con el incremento de los casos se observó la aparición de una nueva estirpe de pacientes que internados, en una unidad de terapia intensiva pediátrica de recuperación cardiovascular, permanecían largo tiempo dentro de ella.

Representó un aspecto fundamental en la aplicación de este sistema el modo en el que impactó en el paciente y su familia. Se trata

de niños que vivirán por muchos meses en el ámbito de una terapia intensiva, conectados a un dispositivo que, si bien los mantiene con vida logrando una mejoría clínica evidente y permitiéndoles realizar un sin número de actividades, les genera una relación médico paciente como así también una relación con el entorno hospitalario. A pesar de las limitaciones de la internación, hemos logrado vencer los temores que se generaron en los primeros implantes y protocolizamos la movilización temprana de los niños recreando situaciones de fisioterapia en gimnasio y escolaridad.

El alejamiento del niño de su hábitat natural y de su entorno familiar requiere de una cotidiana y permanente interacción con el Servicio de Salud Mental.

Se ha demostrado que con la utilización del corazón artificial lo que se espera como recuperación de un trasplante exitoso, en cuanto al mejoramiento de la condición clínica y la normalización de la curva ponderal, se obtiene antes de realizado el mismo, llegando en mejores condiciones y logrando de esta manera una mayor sobrevivencia actuarial posterior.

Si bien los beneficios de este sistema han demostrado también un aumento de la sobrevivencia en nuestra lista de espera, su utilización no se encuentra exenta de riesgos y complicaciones; sin embargo, la aparición de coágulos dentro de las bombas que obligaron a su recambio, los accidentes tromboembólicos y las infecciones derivadas del uso prolongado, en nuestra serie, son inferiores a las reportados por otros autores(31). Esto ha situado a nuestro país dentro del grupo de pioneros en la utilización del corazón artificial en la infancia. Nuestros resultados son tomados en cuenta, y se nos consulta, a la hora de promover modificaciones a los protocolos de manejo en los diversos aspectos que integran esta terapéutica.

El Comité de Expertos en Uso de Corazón Artificial en Pediatría (*EPUG Steering Committee*) ha destacado nuestros protocolos de fisioterapia y sostén psico-social; los cambios que introdujimos en el esquema de anticoa-

gulación (incorporación del fondaparinux para reemplazar la heparina en una lactante que presentó fracturas espontáneas probablemente debido al uso de la misma); los escasos recambios de bombas debido a la aparición de fibrina y coágulos, considerando a nuestra serie como la más significativa en la relación número de bombas/días de asistencia; y la ausencia de fallecimientos y de reoperaciones por sangrado en el postoperatorio inmediato(35) (36).

La expectativa inicial de su uso como “puente a la vida” y “puente al trasplante” fue superada por los largos períodos de asistencia logrados, permitiéndonos imaginar que con la evolución tecnológica aplicada se obtendrán dispositivos de menor tamaño para su implante intratorácico llegando a ser quizás “terapias de destino”.

CONCLUSIONES

Es factible la asistencia circulatoria con corazón artificial en la infancia por períodos prolongados. El corazón artificial disminuye significativamente la mortalidad de pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco, su utilización requiere una gran especialización interdisciplinaria; también mejora sustancialmente la evolución posttrasplante, como así también, puede ser utilizado como terapia de destino. El trasplante cardíaco es el tratamiento quirúrgico de elección para la insuficiencia cardíaca terminal en la infancia.

Conflicto de interés: Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés comercial, financiero y/o académico con respecto a los equipos, tratamientos o compañías que se encuentren involucradas en este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kay JD, Colan SD, Graham TP Jr. Congestive heart failure in pediatric patients. *Am Heart J.* 2001;142:923-928

2. Lipshultz SE. Ventricular dysfunction clinical research in infants, children adolescents. *Prog Pediatr Cardiol.* 2000;12:1-28.

3. Faris R FM, Purcell H, Poole-Wilson PS, Coats AJS. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006.

4. Margossian R. Contemporary management of pediatric heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008 Feb;6(2):187-97. 11 Frobel AK H-WM, Schmidt KG

5. Ostman-Smith I, Laer S. Beta blockers for congestive heart failure in children (protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008.

6. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298:1171-1179.

7. Frobel AK H-WM, Schmidt KG, Ostman-Smith I, Laer S. Beta blockers for congestive heart failure in children (protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008.

8. Ricardo Magliola, Guillermo Moreno, Juan C. Vassallo, Levosimendan, a new inotropic drug; experience in children. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(2):139-145.

9. A Villa, A Charroqui, M Di Santo, H Vogelfang, y col. Aspectos epidemiológicos, clínicos, factores pronósticos y evolución en pacientes con miocardiopatía dilatada como potenciales candidatos para Trasplante Cardíaco. *Rev Medicina Infantil.* 2009, 16(2); 151-162.

10. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med.* 2003 Apr 24;348(17):1647-55.

11. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med.* 2003 Apr 24;348(17):1639-46.

12. Andrews RE, Fenton MJ, Ridout DA, Burch M. New-onset heart failure due to heart muscle disease in childhood: a prospective study in the United Kingdom and Ireland. *Circulation.* 2008 Jan 1; 117(1):79-84.

13. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD. Incidence, causes, and outcomes of dilated Cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006; 296:1867 – 1876.

14. Ross T. Murphy, Rajesh Thaman, Juan Gimeno Blanes. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *European Heart Journal* (2005) 26, 187-192.

15. Jeffrey A Towbin. Left Ventricular Noncompaction: A New Form of Heart Failure. *Heart Failure Clin* 6 (2010) 453-469.

16. Petros Nihoyannopoulos and David Dawson. Restrictive cardiomyopathies. *European Journal of Echocardiography* (2009) 10, iii23-iii3. 17. Chen S, Balfour IC, Jureidini S. Clinical spectrum of restrictive cardiomyopathy in children. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:90-2.

18. Kimberling MT, Balzer DT, Hirsch R et al. Cardiac transplantation for pediatric restrictive cardiomyopathy: presentation, evaluation and short-term outcome. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:455-9.
19. A Villa, M Di Santo, V La Fuente, P Marantz y col. Miocardiopatía Restrictiva en pediatría: hallazgos clínicos, hemodinámicos y evolución. *Arch.argent.pediatr.* 2003; 101(4).245-249.
20. Lewis FL, Tsang SW, Fang JC et al. Frequency and impact of delayed decisions regarding Heart Transplantation on long-term outcomes in patients with advanced Heart Failure. *J AM Coll Cardiol* 2004;34:794-802.
21. Berlin Heart AG: Manual & Instructions for Use, Version 4.7.1 2006; Berlin Heart Ag, Germany
22. H Vogelfang, G Naiman, I. Vogelfang. Experimental assessment on BIVAD for Univentricular Hearts (Failed Fontan). EPUG Meeting. Newcastle.U.K.2010.
23. F Bennett Pearce, J Kirklin, W Holman et al. Successful cardiac transplant after Berlin Heart bridge in a single ventricle heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:40-42.
24. Meena N, Christopher B et al. Successful implantation of a Berlin heart biventricular assist device in a mailing single ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:1407-1408
25. Potapov EV, Weng Y, Jurmann M et al. Bridging to transplantability with a ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;930.
26. Hetzer R, Loebe M, Potapov E, Stiller B, Weng Y, Hübler M, Lemmer J et al. Circulatory Support With Pneumatic Paracorporeal Ventricular Assist Device in Infants and Children. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1498-1506
27. H Vogelfang, G Naiman et al. Ocho años de experiencia en Trasplante Cardíaco Infantil en el Hospital J.P.Garrahan. *Medicina Infantil.Vol XVI N°2* 2009; 110-117.
28. El Gamel A, Yonan NA, Grant S et al. Orthotopic cardiac transplantation: Comparison of standard and bicaval Wythenshawe techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:721-730
29. Trento A, Czer LSC, Blanche C. Surgical techniques for cardiac transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 8:126-132
30. Servicio de Consulta CRESI - SINTRA - INCUCAI 2008-2011. www.incucai.gov.ar
31. Hetzer R, Potapov E, Stiller B, Weng Y, Hübler M, Lemmer J et al. Improvement in Survival After Mechanical Circulatory Support With Pneumatic Pulsatile Ventricular Assist Devices in Pediatric Patients. 2006;82:917-925
32. Dreyer W, Webber S. Pediatric Heart Transplantation Chap. 41:573-590. Chang A and Towbin J: *Heart Failure in Children and Young Adults*. Saunders Elsevier.2006
33. Mitchell MB, Campbell DN, Boucek MM: Heart Transplantation for the failing Fontan circulation. *Pediatr Cardiac Surg Ann Sem Thoracic Cardiovasc Surg* 2004; 7:56-64
34. Camino M,Maroto E, Greco R: Trasplante Cardíaco Pediátrico. *Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Cardiología Pediátrica*. Cap. 18:1-12. Soc Esp Cardiol Pediátrica. Set. 2005. www.aeped.es/protocolos/protocolos
35. H Vogelfang, G Naiman, I Vogelfang. EPUG Meeting. Berlin, 2009.
36. H Vogelfang, G Naiman, I Vogelfang. EPUG Meeting. Berlin, 2011.

AGRADECIMIENTOS:

Los autores agradecen:

A los médicos, enfermeros y técnicos de la UCI: Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares,

A los médicos anestesiólogos.

A los técnicos perfusionistas e instrumentadores.

A la Kinesióloga Betina Ureta por su esmero en la rehabilitación de los pacientes,

Al Servicio de Salud Mental,

Al Servicio de Hemoterapia,

A todos los integrantes del Equipo de Trasplante Cardíaco,

A los médicos veterinarios que participaron y con tanta dedicación cuidaron a los animales de la serie de cirugía experimental.