

## Abordaje clínicoquirúrgico en el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico

CARLOS A. ANTELO, HUGO F. MON, CLAUDIA PEDRAZA, SILVANA BENCINI, MONICA LOYARTE, RUBEN GARCIA, MIRIAM PEREZ, GUILLERMO ESKENAZI

### RESUMEN

El término de corazón izquierdo hipoplásico (CIH) se emplea para describir un espectro de cardiopatías congénitas que tienen en común el grado variable de falta de desarrollo de las estructuras cardíacas izquierdas. La forma más común del síndrome incluye atresia o estenosis de la válvula aórtica, atresia o estenosis de la válvula mitral y ductus-dependencia de la circulación sistémica. Esta patología es la responsable del 25% de las muertes por cardiopatías en la primera semana de vida si no se instituye tratamiento médicoquirúrgico oportuno. Hasta 1997, los pacientes que nacían con esta patología morían con goteo de prostaglandina  $E_1$  o sin él. A partir de julio de este año se desarrolla un programa en nuestro hospital destinado a la resolución de esta malformación. En este período se opera a 7 pacientes con CIH. Sus edades oscilaron entre 20 y 60 días, promedio 27, y sus pesos entre 2,750 kg y 3,5 kg. Seis pacientes fueron sometidos a cirugía convencional de Norwood modificada y un paciente con insuficiencia tricuspídea y disfunción del ventrículo derecho fue sometido a trasplante cardíaco ortotópico con reconstrucción del arco aórtico hipoplásico. En el grupo de pacientes con técnica de Norwood modificada se registraron 3 muertes, 2 en el posoperatorio inmediato por arritmias (complejidad lesional) y un paciente con muerte súbita alejada por disfunción ventricular relacionada con el reimplante coronario. En esta presentación se analizan los eventos preoperatorios, intraoperatorios y posoperatorios de los 7 pacientes, así como su recuperación nutricional y desarrollo neurológico, circulación pulmonar y grado de hipoxia con ambas técnicas quirúrgicas.

### Conclusiones

1) En nuestro país se puede lograr supervivencia con manejo medicofarmacológico seguido de tratamiento quirúrgico en las CIH. 2) El procedimiento de Norwood modificado es la opción más adecuada para los pacientes con CIH sin disfunción valvular ni del VD. 3) El trasplante cardíaco neonatal es una opción válida en pacientes con insuficiencia tricuspídea e hipocinesia del VD. REV ARGENT CARDIOL 2000; 68: 231-237.

*Palabras clave* Hipoplasia ventricular izquierda - Operación de Norwood - Trasplante cardíaco neonatal

### INTRODUCCION

El síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (CIH) define una constelación de malformaciones con desarrollo insuficiente de las estructuras cardíacas izquierdas. El factor anatómico central, en la forma más común de CIH, es la atresia o la estenosis severa de la válvula aórtica con hipoplasia de la aorta

ascendente, posible coartación de la aorta y atresia y/o estenosis de la válvula mitral, que resulta en consecuencia un ventrículo izquierdo (VI) hipoplásico o ausente. A raíz de ello, el neonato con CIH tiene una circulación sistémica dependiente del ductus arterioso y mezcla obligatoria de sangre venosa pulmonar y venosa sistémica dentro de la aurícula de-

Tabla 1

Características del síndrome de corazón izquierdo hipoplásico

- Atresia aórtica o anillo menor de 6 mm
- Válvula mitral atresia o menor de 8 mm
- Dominancia franca del VD
- VI rudimentario o ausente
- Ductus dependencia de circulación sistémica
- Circulación en paralelo interdependiente de las resistencias respectivas

recha y el ventrículo derecho (VD), el cual provee ambas circulaciones pulmonar y sistémica en un modo paralelo (Tabla 1).

El síndrome fue descrito en 1952 por Levy posteriormente el término CIH fue introducido por Noonan y Nadas. Representa el 0,034 del total de recién nacidos (RN) vivos y el 7,5% de los neonatos con cardiopatía congénita y es el responsable del 25% de las muertes por cardiopatía en la primera semana de vida y del 15% en el primer mes de vida. Sin intervención quirúrgica, el CIH es universalmente letal. (6) La mayoría de los recién nacidos con CIH son bebés de buen peso sin asociación de anomalías del desarrollo fetal extracardíacas. Una vez realizado el diagnóstico, estos pacientes son tratados habitualmente con PGE<sub>1</sub> para mantener el ductus permeable. A excepción de esta indicación médica, en nuestro medio no se tuvo una política real para el tratamiento de esta malformación, ya que históricamente se consideró fatal con cirugía o si ella (Tabla 2).

En el período posnatal, el retorno venoso pulmonar de sangre oxigenada puede pasar a través de una comunicación interatrial (CIA) mezclándose con la sangre venosa sistémica y proveyendo oxigenación sistémica. El pulmón usualmente es normal y el grado de hipoxemia está determinado por la relación entre el flujo pulmonar y el sistémico. Esto depende particularmente de un delicado balance entre las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas. En el recién nacido, las resistencias vasculares pulmonares son aproximadamente sistémicas pero disminuyen naturalmente en los días posteriores al nacimiento.

Tabla 2

CIH: frecuencia y características clínicas

Frecuencia
0,034% del total de RN vivos
7,5% de los RN con cardiopatía congénita
25% de las muertes por cardiopatía en la primera semana de vida
15% de las muertes en el primer mes de vida
Características clínicas
Nacidos de término
Buen peso
Ausencia de otras malformaciones
Tratamiento farmacológico con PGE <sub>1</sub> , ya instituido

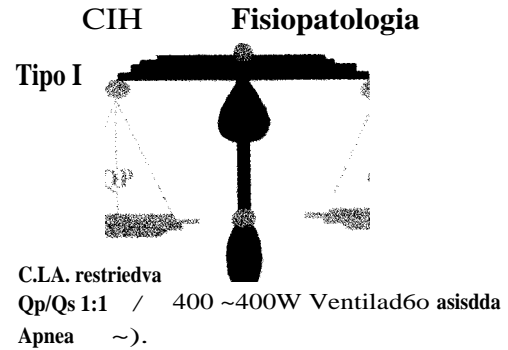


Figura 1

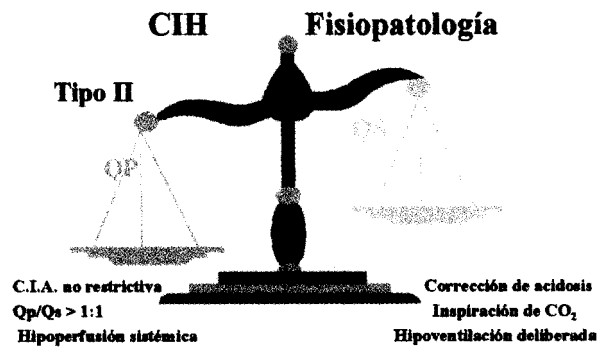


Figura 2

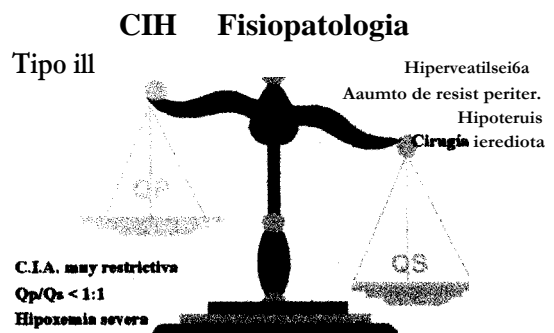


Figura 3

Anatómicamente, los dos mayores determinantes de la fisiología neonatal en el CIH son la CIA y el ductus arterioso. Una apreciación de la anatomía y consecuente fisiopatología permite decidir una estrategia para el tratamiento adecuado preoperatorio y posoperatorio.

De acuerdo con las características de la CIA el CIH se clasifica en tres categorías (Figuras 1, 2 y 3): (24)  
**Grupo I:** CIA restrictiva con relación flujo pulmonar (QP)/flujo sistémico (QS) igual a 1:1.

**Grupo II:** CIA no restrictiva con QP/QS mayor de 1:1. El importante flujo pulmonar lleva a hipoperfusión sistémica. Estos pacientes requieren correc-

Tabla 3  
CIH: caracterfsticas fisiopatologicas

	<i>Forma dñica</i>	<i>Tratamiento de sosten inicial</i>
Grupo I	CIA restrictiva QP/QS 1:1 Apnea (PGE <sub>1</sub> )	Ventilation asistida
Grupo II	CIA no restrictiva QP/QS > 1:1 Hipoperfusion sistematica	Corrección de acidosis Inspiration de CO <sub>2</sub> Hipoven tilación deliberada
Grupo III	CIA muy restrictiva QP/QS < 1:1 Hipoxemia severa	Hiperventilación Aumento de resistencias perifericas Hipotermia Cirugfa inmediata

ciones con bicarbonate por la acidosis, hipoventilacion deliberada para aumentar la PCO<sub>2</sub>, y disminuir asf el flujo pulmonar, y si con esta metodologia no se logra mantener la PCO<sub>2</sub>, alrededor de 40 mm Hg, esta indicada la administration de CO<sub>2</sub>.

**Grupo III: CIA** muy restrictiva con QP/QS menor de 1:1. Estos pacientes tienen hipoxemia profunda. Requieren hiperventilacion, FiO<sub>2</sub> elevada, aumento de las resistencias sistematicas mediante hipotermia e inotropicos y si estas medidas no son suficientes esta indicada la cirugia inmediata (Tabla 3).

El objetivo durante el periodo preoperatorio de estabilizacion del neonato es mantener un QP/QS de 1:1; para ello el paciente debe mantener una saturacion entre 75-80%, una PO<sub>2</sub> de 40 mm Hg, una PCO<sub>2</sub> de 40 mm Hg y un pH de 7,40 (Tabla 4), y debe ser ventilado con FiO<sub>2</sub> al 21%, frecuencia respiratoria y presion inspiratoria maxima adecuadas para lograr este objetivo. El manejo clinico inicial incluye la infusion de PGE<sub>1</sub> para la cual se busca una dosis efectiva minima, realizar un diagnostico ecografico lo mss precozmente posible y descartar malformaciones asociadas.

La ecocardiografia confirma el diagnostico en esta patologia y el cateterismo cardiaco habitualmente no esta indicado. La septostomfa atrial con balon se debe evitar ya que contribuye al deterioro hemodinamico por aumento del flujo sanguineo pulmonar a expensas de la perfusion sistematica.

Tabla 4  
CIH: manejo clinico preoperatorio

Infusion de PGE <sub>1</sub> (se busca dosis efectiva minima)
Diagnostico ecocardiografico
Descartar otras malformaciones o infecciones perinatales
No hiperoxia inicial
No balon de Rashkind
Sat. art. 75%-80%, PO <sub>2</sub> 40, PCO <sub>2</sub> 40, PH 7,4, Hto 40%

Ante el diagnostico de sindrome de corazon izquierdo hipoplasico, el medico tratante tiene tres alternativas: eutanasia pasiva, trasplante cardiaco y cirugia de Norwood (Tabla 5).

A partir de julio de 1997, nuestro servicio desarrollo una estrategia medicoquirurgico para resolver esta patologia sobre la base de los buenos resultados publicados en la literatura. El programa incluye trasplante cardiaco y procedimiento de Norwood modificado.

La correction fisiopatologica es posible mediante la tecnica quirurgica reconstructiva, desarrollada inicialmente para el tratamiento de la atresia tricuspidea por Fontan-Kreutzer.

La cirugia de Norwood modificada consiste basicamente en realizar, con hipotermia profunda y paro circulatorio, una ampliacion de la aorta hipoplasica uniendola a la arteria pulmonar seccionada, el flujo pulmonar pasa a depender de una anastomosis sistemicopulmonar y el retorno venoso pulmonar, de una comunicacion interauricular no restrictiva. (19, 20) Al quedar un corazon univentricular sistemico derecho, todas las disfunciones ventriculares y/o valvulares derechas contraindican la cirugia de Norwood; por to tanto, la unica posibilidad quirurgica para este grupo de pacientes es el trasplante cardiaco ortotopico. En los casos limites, los pacientes se incluyen en la lista de espera para trasplante cardiaco ortotopico hasta el primer mes de vida; (12, 22, 23) si en este lapso no se dispone de un organo donante apropiado, el paciente es sometido a cirugia de Norwood modificada. (21)

En el posoperatorio inmediato lo ideal es mantener, al igual que en el preoperatorio, un balance entre las resistencias pulmonary sistematica que resulte en un indice flujo pulmonar-flujo sistemico de aproximadamente 1. El objetivo se repite, como en el preoperatorio, manteniendo una PO<sub>2</sub> de 40 mm Hg, una PCO<sub>2</sub> de 40 mm Hg y un pH de 7,40.

La tecnica quirurgica utilizada en el caso de trasplante cardiaco ortotopico consiste en reseca el timo, realizar la canulacion arterial y venosa convencional para CIH. La sutura del corazon donado se comienza por el septum interauricular, luego la auricula derecha y por ultimo la auricula izquierda. Se realiza paro circulatorio y se reconstruye el arco aortico del receptor con aorta de donante. La arteria pulmonar se sutura luego del desclampeo aortico.

Tabla 5  
CIH: conducts medica

Eutanasia pasiva:	iniciativa paterna
Trasplante cardiaco:	disf uicidn ventricular derecha insuficiencia valvula AV derecha
Cirugfa de Norwood:	anatomia clasica

Se lleva el paciente a normotermia para posteriormente descanarlo y cerrar el torax dejando drenajes, previo antagonismo de la heparina. (1, 2)

El objetivo primario de esta presentacion es demostrar la factibilidad de un programa tendiente a resolver esta patologfa desde su diagnostico prenatal hasta el seguimiento posoperatorio. El objetivo secundario y no menos importante es establecer una estrategia adecuada para el seguimiento de este grupo de pacientes luego de la cirugia. (11)

## MATERIAL Y METODOS

A partir de julio de 1997 se opero a 7 pacientes con diagnostico de CIH en el Servicio de Cirugia Cardiovascular del Hospital de Ninos de La Plata. Sus edades oscilaron entre 20 y 60 dias (promedio, 27 dias; sus pesos entre 2.750 y 3.500 g (promedio, 2.900 g). De acuerdo con el tamano de la CIA, todos pertenecfan al grupo I de la clasificacion fisiopatologica. La eleccion del tratamiento quirurgico conveniente para cada caso se baso sobre las caracterfsticas de la malformacion. Los pacientes con insuficiencia valvular y mala funcion ventricular derecha no fueron pasibles de ser sometidos a cirugia de Norwood (Tabla 6).

En 6 casos, el diagnostico se efectuo por ecocardiografa posnatal; solo en 1 paciente el diagnostico se realizo en el periodo prenatal. En el caso de insuficiencia tricuspidea, se indico cateterismo como metodo de diagnostico complementario.

Un paciente con mala funcion ventricular e insuficiencia valvular fue sometido a trasplante cardiaco ortotopico por la imposibilidad anatomica de realizar cirugia de Norwood. El peso de este paciente fue de 2.750 g y la edad al momento del trasplante fue de 60 dias, permanecio en lista para trasplante durante 50 dias, 45 de ellos bajo asistencia respiratoria mecanica.

## RESULTADOS

De los 7 pacientes con diagnostico de CIH, 6 fueron sometidos a cirugia paliativa con tecnica de Norwood modificada y a uno que presento insuficiencia tricuspidea y mala funcion ventricular derecha se le realizo trasplante cardiaco ortotopico. En

cuatro pacientes, si bien se incluyeron en lista de espera durante 1 mes, se decidio realizar la tecnica de Norwood por la falta de un organo apropiado, con lo cual se evito el riesgo de elevacion de las resistencias vasculares pulmonares, una complicacion fisiopatologica esperable poscirugia de Norwood cuando se efectua mas ally del primer mes de vida. La indicacion de esta tecnica se baso ademas sobre la competencia tricuspidea y la adecuada funcion ventricular derecha. Los 6 pacientes a los que se les efectuo cirugia de Norwood en el preoperatorio requirieron la infusion continua de prostaglandina E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>).

En tres casos se debio diferir el cierre de la esternotomia, que se realizo entre los tres y los siete dias siguientes. El tiempo de ARM oscil6 entre 1 y 5 dias, con un promedio de 3 dias. El alta medica fue otorgada a los 7-10 dias.

En este grupo de pacientes se registraron 3 muertes, 2 en el posoperatorio inmediato por arritmias relacionadas con complejidad lesional y un paciente por muerte subita alejada por disfuncion ventricular relacionada con el reimplante coronario.

El grupo de pacientes que sobrevivieron son seguidos actualmente con controles ecocardiograficos con el objeto de detectar en forma temprana cualquier modificacion en la funcionalidad del ventriculo o de la valvula auriculoventricular. Como unica medicacion reciben furosemda. Se realizo centellografia pulmonar, que muestra flujo preferencial derecho coincidente con la anastomosis subclavio-pulmonar.

La paciente sometida a trasplante cardiaco en el preoperatorio requirio ARM prolongada, infusion con PG, y alimentacion parenteral total. Sufrio 3 episodios de sepsis (estafilococo coagulasa negativo, *Klebsiella pneumoniae* y *Candida albicans*), que recibieron el tratamiento antibiotico correspondiente. Previo a la cirugia presento desarrollo de *Acyetobacter* en las secreciones bronquiales, que tambien fue tratado.

El donante pesaba 4.600 g y tenia 3 meses de edad. Era isogrupo con el receptor y el *cross match* directo fue negativo. Ambos, receptor y donante, fueron CMV negativos.

Se realizo trasplante cardiaco con reconstruccion del arco aortico hipoplasico. El tiempo total de isquemia fue de 3 horas y 45 minutos y el tiempo de paro circulatorio de 75 minutos.

La paciente recibio previo a la cirugia una dosis de ceftriaxona de 70 mg/kg, ganciclovir 10 mg/kg/dia, acyclovir 15 mg/kg y nistatina. Se mantuvo la infusion con PGE<sub>1</sub> a 0,05 y/kg/min. La ciclosporina se administro en dosis de 0,1 mg/kg/h por via endovenosa 6 horas antes de la cirugia. (7, 13)

Se administro metilprednisolona, 15 mg/kg, al desclampear aorta. La ciclosporina se discontinue

Tabla 6  
CIH: preoperatorio

---

7 casos	Peso x: 2.900 g	Edad x: 27 dias
Infusion de PGE <sub>1</sub> y diagnostico ecocardiografico en todos los casos		
Formas de presentacion: tipo I		
ARM previa: 3 casos		
Infusion de dopamina-dobutamina: 2 casos		
6 pacientes con cirugia de Norwood modificada		
1 paciente con disfuncion AV y del V I con Tx cardiaco		

---

Tabla 7  
CIH: trasplante cardiaco: drogas aduiniistradas

Medicacion pretrasplante cardiaco
Ceftriaxona
Acyclovir
PGE <sub>1</sub>
Ciclosporina
Medicacion en el desclampeo adrtico
Metilprednisolona
Medicacion postrasplante cardiaco
Isoproterenol
Dopamina
PGE <sub>1</sub>
Ciclosporina

durante el *bypass* y se reanudo al finalizar la cirugfa. Los derivados sanguineos que se utilizaron durante la cirugfa se trataron mediante irradiation y filtration.

En el posoperatorio se infundieron drogas inotropicas, isoproterenol (0,04 gamma/kg/min), dopamina en dosis renales (3 gamma/kg/min). La PGE<sub>1</sub> se continuo durante 7 dias por su action inmunosupresora (5) (Tabla 7).

La medicacion inmunosupresora se indico de acuerdo con el protocolo del Loma Linda International Heart Institute: (1) 1) Ciclosporina en infusion continua endovenosa, 0,1-0,2 mg/kg/h de acuerdo con los niveles de ciclosporinemia. El *target level* fue de 250-300 ng/ml. Cuando la tolerancia oral fue adecuada se reemplazo la via endovenosa por la via oral en dosis de 10-20 mg/kg/dia a fin de obtener los niveles citados. La dosis se dividio en 3 tomas diarias ya que de esta manera se mantuvieron niveles sanguineos mas estables con menos efectos colaterales a nivel renal. 2) Azatioprina, 3 mg/kg/dia, inicialmente por via endovenosa y luego por via oral. La dosis se ajusto de acuerdo con el recuento de globulos blancos. 3) Metilprednisolona, 25 mg/kg, por via endovenosa cada 12 horas durante 3 dias y luego se discontinue. 4) Globulina antilinfocitaria durante 5 dias (9) (Tabla 8).

Recibio ademas aspirina, 5 mg/kg/dia, por hiperplaquetosis. La extubacion se programo a los 10 dias del posoperatorio previa broncoscopia que detecto el nacimiento anomalo del bronquio lobular derecho. La medicacion inotropica se suspendio gradualmente al 12<sup>o</sup> dia.

Presento un episodio de rechazo a los 14 dias, detectado por disminucion del voltaje del ECG, cambios clinicos (taquicardia supraventricular, decaimiento, aumento de peso y edema pulmonar). Este episodio se confirmo mediante ecocardiografia que detecto aumento del grosor de la pared posterior del ventrfculo izquierdo. Se trato con pulsos de corticosteroides durante 4 dias y timoglobulina por 7 dias con buena respuesta. (6, 10, 14, 17, 18) Se otorgo el alta medica a los 39 dias de internacion, con ciclosporina y azatioprina como unica medicacion inmunosupresora; trimetoprima-sulfametoxazol para profilaxis de infection por *Pneumocistis carinii*, aciclovir para profilaxis de herpesvirus, nistatina como profilaxis fungica, complejos polivitaminicos, diureticos y antihipertensivos.

La paciente fue controlada con ecocardiografia, dosaje de ciclosporina, funcion renal, hepatica y pancreatica primero una vez por semana durante el primer mes, luego una vez por mes durante los primeros 11 meses de trasplante. Es seguida tambien por los servicios de Rehabilitation Fisica e Inmunologia de nuestro hospital. Recibio el primer esquema de vacunacion sin complicaciones. Luego de 11 meses de trasplante no presento nuevos episodios de rechazo, el progreso pondoestatural es adecuado para la edad, asi como el desarrollo psicomotriz. (3, 4, 15, 16)

#### CONCLUSIONES

El tratamiento quirurgico en el recien nacido con malformaciones cardiacas letales recibio considerable atencion a partir de 1980. El exito se logro mediante una estrategia reconstructiva y el trasplante cardiaco.

El planteo eutanastico en los casos de CIH debe ser una solicitud de los padres. La infusion con PGE<sub>1</sub> esta indicada si la eutanasia pasiva no fue aceptada o sugerida por los padres.

En nuestro pals se puede lograr sobrevida con manejo medico y farmacologico, seguido de tratamiento quirurgico en las CIH. El procedimiento de Norwood modificado es la opcion mas adecuada para los pacientes con CIH sin disfuncion valvular ni del VD. El trasplante cardiaco neonatal es una opcion valida en pacientes con insuficiencia tricuspídea e hipocinesia del VD. (12) La posibilidad de inmunosupresion menos agresiva al no utilizar te-

Tabla 8  
Protocolo de inmunosupresion del Loma Linda International Heart Institute

Ciclosporina	0,1-0,2 mg/kg/hora 10-20 mg/kg/dia	Niveles de ciclosporinemia: 250-300 ng/ml
Azatioprina	3 mg/kg/dia	
Metilprednisolona	25 mg/kg c/12 h durante 3 dias	
Globulina antilinfocitaria	durante 5 dias	

rapia corticoidea, potencia la indicacion. (5) Se demostro que la infusion de  $PG_1$  es util como inmunosupresor en la primera semana postrasplante.

La escasez de donantes de edad y tamaño apropiados hace que los pacientes con hipoplasia de cavidades izquierdas tengan baja probabilidad de ser trasplantados. (21)

Los estadios ulteriores de *bypass* del ventriculo derecho que siguen a la cirugia de Norwood pueden conducir a la necesidad de trasplante cardiaco, por lo que esta tecnica a veces se constituye en un puente hacia el trasplante.

En el momento actual es muy dificil pensar en un tratamiento integral de la hipoplasia de cavidades izquierdas sin contar con la posibilidad de poder ofrecer cualquiera de las dos opciones quirurgicas. Ambas opciones parecen lograr una sobrevivida prolongada en indices similares a otras patologias que requieren intervencion quirurgica en la etapa neonatal (p. ej., atresia pulmonar con septum intacto). La disyuntiva es cual cirugia ofrecer y que calidad de vida proveen ambas opciones. El seguimiento a largo tiempo puede clarificar el relativo merito de varias intervenciones *versus* el trasplante cardiaco y mostrar las ventajas de una sobre la otra; en este momento es razonable combinar la reconstruccion y el trasplante por la limitacion significativa de cada una de ellas.

## SUMMARY

### CLINICAL AND SURGICAL APPROACH IN THE HYPOPLASTIC LEFT HEART SYNDROME

The term hypoplastic left heart syndrome (HLHS) is used to describe a complex of congenital cardiopathies, which share the variable degree of underdevelopment of left heart structures. The most common presentation of this syndrome includes aortic and/or mitral valve stenosis or atresia and ductus dependence of systemic circulation. This malformation is responsible of 25% of deaths due to cardiopathy in the first week of life in the absence of a medical or surgical treatment. Since July 1997 we have developed a program to treat this malformation in our hospital. In this period 7 patients with HLHS were operated. Their ages ranged from 20 to 60 days and their weight from 2.750 to 3.500 kg. The modified Norwood technique was performed in 6 patients. The seventh baby, with tricuspid insufficiency and right ventricular dysfunction underwent cardiac transplantation plus reconstruction of the hypoplastic aortic arch. Among those patients with Norwood operation there were 3 deaths, 2 in the immediate postoperative period due to arrhythmia and the other one because of

sudden death two months after the surgery. In this work we analyze the preoperative, intraoperative and postoperative events of the seven patients as well as their nutritional recovery, neurological development, pulmonary flow and hypoxic status with both surgical techniques.

### Conclusions

1) It is possible to achieve survival in HLHS in our country with medical and pharmacological management followed by surgical treatment. 2) The modified Norwood procedure is the best option for those patients with HLHS without valve insufficiency or right ventricular dysfunction. 3) The neonatal heart transplantation is a valid option in those cases with tricuspid regurgitation and right ventricular hypokinesia.

**Key words** Hypoplastic left heart syndrome - Norwood operation - Neonatal heart transplant

### BIBLIOGRAFIA

- Bailey LL, Gundry SR. Hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37:137-150.
- Thies WR. Anatomic and functional hypoplastic left heart syndrome and its surgical Norwood and Fontan treatment. *Z Kardiol* 1997; 86-87: 505-513.
- Kern JH. Survival and risk factors analysis for the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Am J Cardiol* 1997; 80:170-174.
- Mosca RS. Modified Norwood operation for single left ventricle and ventriculoarterial discordance: an improved surgical technique. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1126-1132.
- Chiavarelli M, Gundry SR, Razzouk A y col. Cardiac transplantation for infants with hypoplastic left heart syndrome. *JAMA* 1993; 270-2944-2947.
- Razzouk AJ, Chinnock RE, Gundry RE y col. Cardiac transplantation for infants with hypoplastic left heart syndrome. *Progress in Pediatric Cardiol* 1996; 5: 37-47.
- Razzouk AJ, Chinnock RE, Johnston JK y col. Infant heart transplantation in the management of hypoplastic left heart syndrome. En: Anderson, Pozzi (eds). *Hypoplastic left heart syndrome*. Berlin, Springer Verlag London Limited 1995.
- Peabody JL, Emery JR, Ashwal S. Experience with anencephalic infants as prospective organ donors. *N Engl J Med* 1989; 321: 344-350.
- Bailey LL, Gundry SR, Razzouk AJ. Heart transplantation among newborns. *Thorac Organ Transplant* 1994; 1239-243.
- Bailey LL. Heart transplantation techniques in complex congenital heart diseases. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: S168-175.
- Cohen DM. New developments in the treatment of hypoplastic left heart syndrome. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12: 44-50.
- Bailey LL, Liz J, Lacourt-Gayet F y col. Orthotopic cardiac transplantation in the cyclosporine/treated neonate. *Transplant Proc* 1983; 15: 2956-2959.
- Chinnock RA, Bailey LL, Sahney S y col. A randomized prospective comparison of two post-transplant cyclosporine target ranges and their effect on rejection rate, renal side-effects and infections in the first 90 days after infant heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14 (Suppl 62): 107.
- Bailey LL, Kahan B, Nehlsen-Cannarella S y col. Neonatal immune system: window of opportunity. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 828-840.

15. Boucek MM, Mathis CM, Lebeck LK y col. Prophylactic antithymocyte serum reduces rejection frequency after pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11:205.
16. Boucek MM, Mathis CM, McCormack J y col. Effects of rejection on cardiac function: an age dependent spectrum. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: S66(8).
17. Boucek MM, Hodgkin DD, Mathis CM y col. Accuracy of echocardiographic rejection surveillance in infant cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1990; 9: 63.
18. Chinnock RE, Johnston JK, Bra um M y col. Signs and symptoms of graft rejection in the infant heart transplant recipient. *Cardiology in Young* 1993; 3 (Suppl 1): 59.
19. Johnston JK, Mathis CM. Determination of rejection using non-invasive parameters following cardiac transplantation in very early infancy. The Loma Linda Experience. *Prog Cardiovasc Nurs* 1988; 3: 13-18.
20. Kawauchi M, Boucek M, Gundry SR y col. Changes in left ventricular mass with rejection following infant heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 99-102.
21. Bailey LL, Gundry S, Razzouk AJ, Bailey LL. Bless the babies, 115 late survivors of heart transplantation during the first year of life. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 805-815.
22. Bailey LL, Gundry S, Razzouk A, Wang N, Loma Linda University Pediatric Heart Transplant Team. Pediatric heart transplantation: issues relating to outcome and results. *J Heart Lung Transplant* 1992;11: S267-S271.
23. Chinnock R, Brawn M, Lopez-McCormack C y col. Follow-up care of pediatric heart transplant recipients at Loma Linda: a model emphasizing the role of the general pediatrician. *Pediatr Res* 1992; 31: 121A.
24. Johnston JK, Chinnock RE, Zuppan CW, RazzoukAJ, Bailey LL. Limitations to survival for infants with hypoplastic left heart syndrome referred for transplantation: The Loma Linda Experience. *Pediatric Nephrology* 1996; 3: C58.