

Trasplante cardiaco. Hallazgos histológicos y ecocardiográficos en el fenómeno de rechazo

Cardiac transplant. Histological and echocardiographic findings during rejection

Dr. M. Fernando Rodríguez-Ortega, Dr. Abel Archundia García, Dr. Guillermo Díaz Quiroz, Dr. José Luis Aceves Chimal

Resumen

Objetivo: Describir la relación de los hallazgos ecocardiográficos e histológicos en el rechazo agudo del paciente con trasplante cardiaco.

Sede: Centro Medico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE.

Diseño: Trasversal, observacional, descriptivo, retrospectivo.

Análisis estadístico: Medidas de tendencia central y de dispersión, rho de Spearman y sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.

Pacientes y método: Expedientes clínicos de 11 pacientes con trasplante cardiaco de agosto 1990 a agosto 2005. Variables analizadas: género, edad, etiología de la cardiopatía, clase funcional New York Heart Association (NYHA), hallazgos histológicos y ecocardiográficos. Rechazo inmunológico de acuerdo a International Society of Heart and Lung Transplantation de 1990 y 2004.

Resultados: Nueve pacientes del género masculino, todos con antecedente de cardiomiopatía dilatada idiopática, rango de edad de 25 a 57 años, clase NYHA III (n = 4) y IV (n = 7), Después del trasplante y en el momento de obtener la información del expediente clínico solo el paciente número 11 se encontró en clase IV, el resto en clase funcional II. Las biopsias endocárdicas mostraron rechazo de grado ligero en seis pacientes, de grado moderado en dos, un paciente de grado severo y dos pacientes no mostraron rechazo.

La insuficiencia tricuspídea de grado ligero a moderado en los pacientes 2, 5, 8 y de grado severo en el paciente 11. El rechazo inmunológico por tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (TRIVI) alterado, disfunción valvular y fracción de expulsión baja se presentó en los pacientes 2, 5, 7 y 11. La rho de Spearman correlacionó la

Abstract

Objective: To describe the relation between the echocardiographic and histological changes during acute rejection of cardiac transplants.

Setting: National Medical Center "20 de Noviembre" ISSSTE.

Design: Transversal, observational, descriptive, retrospective study.

Statistics: Central tendency and dispersion measures, Spearman's rho, and sensitivity, specificity, positive and negative predictive values.,

Patients and method: Clinical records of 11 patients with cardiac transplant performed between August 1990 and August 2005. Analyzed variables were: gender, age, etiology of the cardiopathy, functional class according to the New York Heart Association (NYHA), histological and echocardiographic findings, immunologic rejection according to the International Society of Heart and Lung Transplantation of 1990 and 2004.

Results: Nine patients were men, all with antecedent of idiopathic dilated cardiomyopathy, age range from 25 to 57 years, class NYHA III (n = 4) and IV (n = 7). After the transplantation and at the moment of getting the information from the clinical record, only patient 11 was found in class IV, the remainder was in functional class II. Endocardial biopsies revealed a slight degree of rejection in 6 patients, moderate in two, one patient with severe, and two patients revealed no rejection. Tricuspid failure was graded as slight to moderate in patients 2, 5, and 8, and of severe in patient 11. Immunological rejection due to altered time of isovolumetric relaxation of the left ventricle, valve dysfunction, and low ejection fraction was found in 2, 5, 7, and 11. With a 0.72 (p < 0.04) immunological rejection and with a 0.62 (p < 0.05) rejection degree by Spear-

Departamento de Cirugía Cardiovascular. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado

Recibido para publicación: 21 abril 2006

Aceptado para publicación: 29 junio 2006

Correspondencia: Dr. M. Fernando Rodríguez-Ortega

Mesones 48-6, Col. Centro, Deleg. Cuauhtémoc, 06080. Tel. 5709 16 85 E-mail: fro2411@hotmail.com

ecocardiografía y la histopatología con el rechazo inmunológico en 0.72 ($p < 0.04$) y el grado de rechazo en 0.62 ($p < 0.05$), sensibilidad de 75%, valor predictivo positivo de 75%

Conclusión: El tiempo de relajación isovolumétrica y disfunción valvular determinados por ecocardiografía convencional tienen buena relación con los hallazgos histológicos y pueden ser útiles para el diagnóstico de rechazo inmunológico en pacientes con trasplante cardiaco.

Palabras clave: Trasplante cardiaco, biopsia endomiocárdica y ecocardiograma.

Cir Gen 2006;28:160-164

man's rho, sensitivity of 75%, positive predictive value of 75%

Conclusion: The time of isovolumetric relaxation and valve dysfunction determined by conventional echocardiography depict a good relation with the histological findings and can be useful for the diagnosis of immunological rejection in patients with cardiac transplant.

Key words: Cardiac transplant, endomyocardial biopsy, echocardiogram.

Cir Gen 2006;28:160-164

Introducción

Durante los decenios que transcurrieron desde el primer trasplante cardiaco humano con éxito, que Cristian Barnard ejecutó en 1967 en el Groote Schuur Hospital en Sudáfrica, el número de centros donde se ejecutaron trasplantes cardiacos humanos creció de manera exponencial en los años siguientes. Sólo un año después de la operación efectuada por Barnard se habían hecho más de 100 trasplantes cardiacos en 17 países.¹⁻² Billingham diseñó un esquema histológico con relevancia clínica para graduar el rechazo en biopsias de corazones trasplantados³ y en la actualidad se cuenta con diferentes clasificaciones histológicas, la más reciente es la propuesta por la International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) en el 2004.⁴

El estándar de oro para el diagnóstico de rechazo inmunológico es el examen histológico, aunque recientemente se ha incluido al ecocardiograma como método no invasivo para valorar la anatomía y función cardiaca, reportándose un rol importante para asimismo valorar el fenómeno de rechazo en pacientes con trasplante cardiaco.⁵

El objetivo del presente estudio es determinar la relación de los hallazgos ecocardiográficos e histológicos de rechazo agudo y evaluar la utilidad del ecocardiograma como método diagnóstico del fenómeno de rechazo en el paciente con trasplante cardiaco.

Material y método

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, observacional, retrolectivo en pacientes con trasplante cardiaco, atendidos en el departamento de Cirugía Cardiaca del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE.

Revisamos los expedientes clínicos de los pacientes con trasplante cardiaco en el periodo comprendido de agosto de 1990 a agosto del 2005, registrando género, edad, etiología de la cardiopatía, clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) (**Cuadro I**), hallazgos histológicos y ecocardiográficos. El grado de rechazo inmunológico se determinó de acuerdo a la

Cuadro I.

Clasificación funcional de pacientes cardiopatas propuesta por la New York Heart Association (NYHA).

Clase funcional	Parámetros
I	Asintomáticos al realizar sus actividades físicas cotidianas
II	Sintomáticos con ligera limitación de sus actividades físicas cotidianas
III	Sintomáticos con limitación marcada de sus actividades físicas cotidianas
IV	Sintomáticos con cualquier actividad física o en reposo

Cuadro II.

Clasificación de rechazo inmunológico para pacientes con trasplante cardiaco propuesta por la International Society of Heart and Lung Transplantation propuesta en 1990 y 2004.

1990	2004	Características
Grado 0	Grado 0	Sin rechazo
Grado 1 medio	Grado 1 medio	Infiltrado Intersticial y/o perivascular con un foco de daño del miocito
		• a focal
		• b difusa
Grado 2	Grado 2	Dos o más focos de infiltrado con daño miocítico asociado
Grado 3	moderado	
		• a focal
		• b difusa
Grado 4 severa	Grado 3 severo	Infiltrado difuso con daño miocítico focal+edema+hemorragia+vasculitis

clasificación propuesta por la ISHLT antes y después del 2004⁴⁻⁸ (**Cuadro II**).

Utilizamos el programa estadístico SPSS 12.0 para Windows. La descripción de los datos se realizó con medidas de tendencia central y de dispersión. Para determinar la relación entre los hallazgos histológicos y ecocardiográficos utilizamos Rho de Spearman y para determinar la utilidad del ecocardiograma calculamos la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. Determinamos significancia estadística con $p < 0.05$

Resultados

Revisamos los expedientes clínicos de 20 pacientes con trasplante cardiaco, la información completa se encontró en 11 pacientes, todos con diagnóstico de miocardiopatía dilatada idiopática. Del género masculino fueron 9 pacientes con un rango de edad de 21-57 años (media de 44.6 años), la clase funcional (NYHA)

pre-trasplante fue clase III en 4 pacientes y IV en 7 pacientes. Después del trasplante y en el momento de obtener la información del expediente clínico sólo el paciente número 11 se encontró en clase IV, el resto en clase funcional II.

Las biopsias endocárdicas mostraron rechazo de grado ligero en 6 pacientes (1a, 1b y 2 ISHLT de 1990 y 1 del 2004), de grado moderado en 2 pacientes (2, 3a, 3b ISHLT de 1990 y 2 del 2004), 1 paciente de grado severo (ISHLT de 1990 y del 2004) y 2 pacientes no mostraron rechazo (**Cuadro III**).

El ecocardiograma (**Cuadro IV**) sólo mostró alteraciones en la fracción de expulsión, fracción de acortamiento y dimensiones de la aurícula izquierda en los pacientes 2 y 11. El TRIVI se reportó alterado en los pacientes 2, 8 y 11. La insuficiencia tricuspídea fue de grado ligero a moderado en los pacientes 2, 5, 8, y de grado severo en el paciente 11. Ningún paciente presentó alteraciones en las válvulas aórtica y pulmonar,

Cuadro III.
Resultado histológico de rechazo inmunológico de pacientes con trasplante cardiaco.

Paciente	Edad	ISHLT 1990	Grado	ISHLT 2004	Grado
1	34	2	Ligero	1	Ligero
2	57	3a	Moderado	2	Moderado
3	42	0	Cero	0	Cero
4	47	2	Ligero	1	Ligero
5	21	2	Ligero	1	Ligero
6	45	0	Cero	0	Cero
7	37	2	Ligero	1	Ligero
8	47	1a 1b	Ligero	1	Ligero
9	54	3a 3b	Moderado	2	Moderado
10	54	2	Ligero	1	Ligero
11	53	4	Severo	3	Severo

ISHLT = International Society of Heart and Lung Transplantation

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

Paciente	FE %	FA %	TRIVI msec	VT	VM	Vao	VP	DDVI mm	DSVI mm	AI mm
1	65	36	85	SDP	SDP	SDP	SDP	46	29	44x28
2	30	22	130	ILM	SDP	SDP	SDP	46	33	66x48
3	73	35	85	SDP	SDP	SDP	SDP	48	30	47X42
4	72	41	85	SDP	SDP	SDP	SDP	42	25	44X30
5	75	40	85	ILM	SDP	SDP	SDP	37	18	43X27
6	72	40	80	SDP	SDP	SDP	SDP	40	23	40X24
7	70	40	90	SDP	SDP	SDP	SDP	42	24	44X29
8	50	30	115	ILM	SDP	SDP	SDP	45	27	43X36
9	55	29	85	SDP	SDP	SDP	SDP	45	32	47X38
10	74	39	90	SDP	SDP	SDP	SDP	36	36	44X30
11	25	15	55	IS	IS	SDP	SDP	50	40	67X42

FE = Fracción de expulsión; FA = Fracción de acortamiento; TRIVI = Tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo; VT = Válvula tricúspide; VM = Válvula mitral; Vao = Válvula aórtica; VP = Válvula pulmonar; DDVI = Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DSVI = Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo; AI = Aurícula izquierda; SDP = Sin datos patológicos; ILM = Insuficiencia ligera a moderada; IS = Insuficiencia severa.

ni en las dimensiones sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo. El rechazo inmunológico por TRIVI alterado, disfunción valvular y fracción de expulsión baja se presentó en los pacientes 2, 5, 7 y 11.

La Rho de Spearman reveló una correlación entre los hallazgos ecocardiográficos anormales (TRIVI e insuficiencia tricuspídea) con los histológicos de rechazo inmunológico de 0.72 ($p < 0.04$) y con el grado de rechazo de 0.62 ($p < 0.05$). El estudio ecocardiográfico mostró una sensibilidad de 75%, especificidad de 14%, valor predictivo positivo de 75% y valor predictivo negativo de 14%.

Discusión

El trasplante cardiaco es la mejor alternativa de tratamiento que se ofrece a pacientes con falla cardiaca terminal; sin embargo, el fenómeno de rechazo continúa siendo la principal causa de falla del corazón trasplantado, por lo que su detección oportuna permitirá establecer un tratamiento médico oportuno. El examen histológico sigue siendo el estándar de oro para realizar el diagnóstico de rechazo, aunque tiene el inconveniente de ser muy invasivo y difícil de realizar en forma seriada a intervalos cortos de tiempo, por esto, el ecocardiograma se ha levantado, en años recientes, como una alternativa para evaluar la función ventricular, pero poco se ha estudiado como marcador de rechazo inmunológico.⁹⁻¹²

Nuestros hallazgos mostraron una buena correlación entre el estudio histológico y el ecocardiográfico en los pacientes que presentaron o no rechazo inmunológico, así como con el grado ligero o severo del mismo (Rho de Spearman, 72% y 62% $p < 0.04$ y 0.05). Aunque la muestra estudiada fue pequeña coincide con varios autores que reportan alteraciones en la funcionalidad de las válvulas cardiacas y en el tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (TRIVI) en pacientes con rechazo inmunológico.¹⁶⁻²³

Eison menciona que el compromiso hemodinámico en el fenómeno de rechazo puede estar presente en pacientes con FEVI del 30% y fracción de acortamiento menor de 20%,²⁴ nosotros sólo observamos este grado de deterioro de la función ventricular en 2 pacientes (2 y 11; **Cuadro IV**) los cuales presentaron rechazo inmunológico de grado avanzado y el resto de los casos mantuvieron una función ventricular conservada, posiblemente por cursar con rechazo inmunológico de grado ligero (ISHLT 2004). En este sentido, es posible que la evaluación del ventrículo izquierdo, mediante la determinación de la fracción de expulsión y fracción de acortamiento, no sea útil para detectar rechazo inmunológico de grado ligero; sin embargo, la determinación de TRIVI y alteraciones en la función valvular podrían ser de utilidad para alertar sobre la existencia de rechazo inmunológico a pesar de conservar la función ventricular en parámetros de normalidad.

Considerando la correlación observada en este estudio (Rho de Spearman 0.72, $p < 0.04$) y lo reportado en la literatura médica, es recomendable mante-

ner una vigilancia periódica de los pacientes con trasplante cardiaco mediante ecocardiografía, la cual tiene la ventaja de ser poco invasiva y de menor costo, al compararse con la biopsia endomiocárdica que tiene mayores riesgos de morbilidad, representando además mayores costos económicos y biológicos, aunque aún no es posible superar su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de rechazo inmunológico.

La ecocardiografía Doppler de tipo tisular, recientemente, se ha postulado como una herramienta de mayor sensibilidad para detectar anomalías anatómicas y funcionales de corazones trasplantados, reportándose alta correlación con los hallazgos histológicos de rechazo, con sensibilidad y especificidad arriba del 90%,²⁵⁻²⁹ sin embargo, a pesar de los esfuerzos que realizan las Instituciones de salud para mantenerse a la vanguardia en la disponibilidad de herramientas de alta tecnología, aún es difícil implementar la ecocardiografía tisular en forma rutinaria, por lo que la ecocardiografía convencional representa una buena alternativa para evaluar a pacientes con trasplante cardiaco y detectar oportunamente signos que nos alerten sobre la existencia de rechazo inmunológico, de tal forma, que se inicien oportunamente medidas diagnósticas más precisas y de tratamiento.

Con el estudio de ecocardiografía convencional, observamos moderada sensibilidad (75%), baja especificidad (14%) y bajo valor predictivo negativo (14%), posiblemente como consecuencia del número reducido de pacientes incluidos en el estudio, aunque el valor predictivo positivo es aceptable, indicando una buena posibilidad de que los pacientes con alteraciones ecocardiográficas en el TRIVI y disfunción valvular cursen con rechazo inmunológico sin repercusión clínica, haciéndolos candidatos a toma de biopsia para verificar el diagnóstico y aplicar medidas terapéuticas oportunas.

En suma, aunque el tamaño de muestra incluida en el estudio es pequeño, los hallazgos observados, apoyados con lo reportado en la literatura médica, nos inclinan a recomendar la ecocardiografía convencional como una herramienta útil en la evaluación de pacientes con trasplante cardiaco, puesto que proporciona información sugestiva de rechazo inmunológico a pesar de que los pacientes mantengan una clase funcional y fracción de expulsión conservada.

En este documento se reporta una población de estudio pequeña porque recolectamos la información de forma retrolectiva y de 20 pacientes con trasplante cardiaco se obtuvieron registros de biopsias y reportes de ecocardiografía cercanos a la fecha de la biopsia sólo en 11 pacientes. Por otro lado, en México, como en otros países en vías de desarrollo, existe mayor demanda que oferta de órganos, a pesar de los esfuerzos realizados por el Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) que reporta tan solo 55 procuraciones de corazón entre los años 2002-2004, para distribuirse en los centros hospitalarios del país que cuentan con programa de trasplante cardiaco.³⁰

Conclusión

El tiempo de relajación isovolumétrica y disfunción valvular determinada por ecocardiografía convencional tienen buena relación con los hallazgos histológicos y pueden ser útiles para el diagnóstico de rechazo inmunológico en pacientes con trasplante cardíaco.

Agradecimientos

Fam. Ortega-Ayala, Fam. Cárdenas-Martínez, G. C. M., C. B. G

Referencias

- Carrel A, Guthrie CC. The transplantation of veins and organs. *Am Med* 1905; 10: 1101.
- Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967; 41: 1271-4.
- Caves PK, Stinson EB, Billingham M, Shumway NE. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy in human heart recipients. Experience with a new technique. *Ann Thorac Surg* 1973; 16: 325-35.
- Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1710-20.
- Burgess MI, Bhattacharyya A, Ray SG. Echocardiography after cardiac transplantation. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 917-25.
- Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Keck BM, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report—2004. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 796-803.
- Brunner-La Rocca HP, Sutsch G, Schneider J, Follath F, Kiowski W. Natural course of moderate cardiac allograft rejection (International Society for Heart Transplantation grade 2) early and late after transplantation. *Circulation* 1996; 94: 1334-38.
- Fishbein M, Kobashigawa J. Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy. *Current Opin Cardiol* 2004; 19: 166-69.
- Dandel M, Hummel M, Müller J, Wellnhofer E, Meyer R, Solowjowa N, et al. Reliability of tissue Doppler wall motion monitoring after heart transplantation for replacement of invasive routine screenings by optimally timed cardiac biopsies and catheterizations. *Circulation* 2001; 104: 184-90.
- Romano P, Mangion JM. The role of intraoperative transesophageal echocardiography in heart transplantation. *Echocardiography* 2002; 19: 599-604.
- Venkateswaran RV, Bonser RS, Steeds RP. The echocardiographic assessment of donor heart function prior to cardiac transplantation. *Eur J Echocardiogr* 2005; 6: 260-3.
- Suriani RJ. Transesophageal echocardiography during organ transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12: 686-94.
- Nguyen V, Cantarovich M, Cecere R, Giannetti N. Tricuspid regurgitation after cardiac transplantation: how many biopsies are too many? *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: S227-231.
- DeSimone R, Lange R, Sack FU, Mehmanesh H, Hagl S. Atrioventricular valve insufficiency and atrial geometry after orthotopic heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1686-1693.
- Lewen MK, Bryg RJ, Miller LW, Williams GA, Labovitz AJ. Tricuspid regurgitation by Doppler echocardiography after orthotopic cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1371-1374.
- Valantine HA, Appleton CP, Hatle LK, Hunt SA, Billingham ME, Shumway NE, et al. A hemodynamic and Doppler echocardiographic study of ventricular function in long-term cardiac allograft recipients. Etiology and prognosis of restrictive-constrictive physiology. *Circulation* 1989; 79: 66-75.
- Rosas ME. *Función ventricular izquierda*. En: Rosas ME. *Ecocardiografía: metodología, diagnóstico y aplicación clínica*. México, DF, Editorial El Manual Moderno, 2004, 89-100.
- Eun LY, Gajarski RJ, Graziano JN, Ensing GJ. Relation of left ventricular diastolic function as measured by echocardiography and pulmonary capillary wedge pressure to rejection in young patients (≤ 31 years) after heart transplantation. *Am J Cardiol* 2005; 96: 857-860.
- Stevenson LW, Dadourian BJ, Kobashigawa J, Child JS, Clark SH, Laks H. Mitral regurgitation after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1987; 60: 119-122.
- Yun KL, Niczyporuk MA, Daughters GT 2nd, Ingels NB Jr, Stinton EB, Alderman EL, et al. Alterations in left ventricular diastolic twist mechanics during acute human cardiac allograft rejection. *Circulation* 1991; 83: 962-73.
- Aziz TM, Burgess MI, Haselton PS, Yonan NA, Hutchinson IV. Transforming growth factor beta and diastolic left ventricular dysfunction after heart transplantation: echocardiographic and histologic evidence. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 663-73.
- Eroglu E, Herbots L, Van Cleemput J, Droogne W, Claus P, D'hooge J, et al. Ultrasonic strain/strain rate imaging—a new clinical tool to evaluate the transplanted heart. *Eur J Echocardiogr* 2005; 6: 186-95.
- Malhotra A, Khouzam RN, Minderman D, D'Cruz IA. Sonoluculent space posterior to left atrium: unusual echocardiographic appearance in a cardiac transplant patient. *Echocardiography* 2005; 22: 603-05.
- Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. A autopsy study. *N Engl J Med* 2003; 349: 847-858.
- Deng MC. Cardiac transplantation. *Heart* 2002; 87: 177-184.
- Palka P, Lange A, Galbraith A, Duhig E, Clarke BE, Parsonage W, et al. The role of left and right ventricular early diastolic Doppler tissue echocardiographic indices in the evaluation of acute rejection in orthotopic heart transplant. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 107-15.
- Ozduran V, Yamani MH, Chuang HH, Sipahi I, Cook DJ, Sendrey D, et al. Survival beyond 10 years following heart transplantation: The Cleveland Clinic Foundation experience. *Transplant Proc* 2005; 37: 4509-12.
- Martínez GE, Calderón AM, Zetina TH, Bonilla RLC, Holm CA, Jiménez DA, et al. Experiencia con trasplante cardíaco: Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS. *Cir Gen* 2002; 24: 140-3.
- Politi P, Piccinelli M, Poli PF, Klersy C, Campana C, Goggi C, et al. Ten years of "extended" life: quality of life among heart transplantation survivors. *Transplantation* 2004; 78: 257-263.
- Dib-Kuri A, Aburto-Morales S, Espinoza-Alvarez A, Sanchez-Ramirez O. Trasplante de órganos y tejidos en México. *Rev Invest Clin* 2005; 57: 163-69.

