

Evaluación ecocardiográfica del gasto cardíaco sistémico en la atresia pulmonar con septo interventricular intacto

MSc. Dr. Adel E. González Morejón✉, DrC. Antolín R. Romero Suárez y MSc. Dra. Giselle Serrano Ricardo

Departamento de Ecocardiografía. Cardiocentro Pediátrico "William Soler". La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 22 de marzo de 2013

Aceptado: 26 de abril de 2013

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

APSI: atresia pulmonar con septo interventricular intacto

FE_{vi}: fracción de eyección ventricular izquierda

IS: índice sistémico

IV_{vi}: índice volumétrico de ventrículo izquierdo

TCIV: tiempo de contracción isovolumétrica

TEy: tiempo de eyección ventricular

TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica

Versiones On-Line:

Español - Inglés

✉ AE González Morejón
Calle B No. 458 e/ 14 y 15
Lawton, Diez de Octubre
La Habana, Cuba
Correo electrónico:
adelgonzalez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El estudio de la atresia pulmonar con septo interventricular intacto no ha prestado suficiente atención al carácter dual del ventrículo izquierdo como receptor circulatorio y su repercusión sobre la hemodinámica sistémica.

Objetivo: Identificar, mediante la ecocardiografía, los elementos fisiopatológicos propios de esa enfermedad que perfilan su actuación hemodinámica de base, influyen sobre el gasto cardíaco y generan condiciones potenciales para el pronóstico a corto plazo.

Método: Se realizó una investigación con carácter descriptivo, prospectivo y aplicado, donde se estudiaron 43 pacientes con diagnóstico de la enfermedad remitidos al Cardiocentro Pediátrico "William Soler" desde enero de 1992 a noviembre de 2011. Se evaluaron, en cada sujeto, los perfiles de ocho variables ecocardiográficas y de la frecuencia cardíaca. Se analizaron los niveles de asociación y dependencia entre ellas mediante la aplicación estadística de modelos de regresión simple.

Resultados: Existen variaciones considerables en la frecuencia cardíaca, en el índice volumétrico y en la fracción de eyección correspondientes al ventrículo izquierdo de los pacientes respecto al grupo control de referencia.

Conclusiones: El mayor tamaño de la comunicación interauricular y la prolongación de la diastasis transmitral favorecen el incremento volumétrico del ventrículo izquierdo. La frecuencia cardíaca, el carácter restrictivo del miocardio ventricular izquierdo y su fracción de eyección son factores reguladores del gasto cardíaco en esta enfermedad.

Palabras clave: Atresia pulmonar, Gasto cardíaco, Frecuencia cardíaca, Diastasis

Echocardiographic assessment of systemic cardiac output in pulmonary atresia with intact ventricular septum

ABSTRACT

Introduction: In the study of pulmonary atresia with intact ventricular septum, not enough attention has been paid to the dual nature of the left ventricle as a circulatory receptor, and its impact on systemic hemodynamics.

Objective: To identify, by echocardiography, the pathophysiological elements that characterize the disease and that determine its basic hemodynamic performance, influencing cardiac output and generating potential conditions for short-term prognosis.

Method: A descriptive, prospective and applied study was conducted. It included 43 patients who were referred to the William Soler Pediatric Cardiology Hospital from January 1992 to November 2011 with a diagnosis of the disease. In each subject, the profiles of eight echocardiographic variables were assessed, as well as the heart rate profile. Their level of association and mutual dependence were statistically assessed by simple regression models.

Results: There are considerable variations in heart rate, in the volume index and in the ejection fraction of the patients' left ventricle compared with those in the reference control group.

Conclusions: The increased size of the atrial septal defect and the prolongation of transmitral diastasis favor left ventricular volume increment. Heart rate, the restrictive nature of the left ventricular myocardium and its ejection fraction are regulatory factors of cardiac output in this disease.

Key words: Pulmonary atresia, Cardiac output, Heart rate, Diastasis

INTRODUCCIÓN

El estado funcional del ventrículo izquierdo y sus implicaciones dinámicas son importantes para el adecuado planteamiento diagnóstico, el trazado de la estrategia terapéutica y el establecimiento del pronóstico en cualquier enfermedad cardíaca^{1,2}. El amplio espectro de anomalías vinculado al mundo de las cardiopatías congénitas no escapa a esa sentencia inicial aplicable a aquellas enfermedades en las que la mencionada cavidad ventricular es receptora dual de las circulaciones venosas pulmonar y sistémica³.

La atresia pulmonar con septo interventricular intacto (APSI) forma parte de ese conjunto de enfermedades⁴. En ella la caracterización del tipo de atresia, el análisis estructural del ventrículo derecho y la detección de anomalías en la circulación coronaria han centrado la atención de los investigadores en detrimento del estudio de las peculiaridades fisiopatológicas que repercuten sobre el gasto cardíaco, y contribuyen a determinar el estado vital de los pacientes⁵.

No por ignorados estos aspectos son menos dignos de consideración y análisis.

La integralidad y el carácter inocuo de la ecocardiografía transtorácica la convierten en la herramienta idónea para examinar a los recién nacidos con APSI y efectuar la presente investigación, cuyo principal objetivo consiste en identificar los elementos fisiopatológicos propios de esta enfermedad que perfilan su actuación hemodinámica de base, influyen sobre el gasto cardíaco y generan condiciones potenciales para el pronóstico a corto plazo.

MÉTODO

Pacientes y tipo de estudio

El Cardiocentro Pediátrico "William Soler" recibió, procedentes de la red cardiopediátrica nacional, 43 pacientes de ambos sexos con diagnóstico ecocardiográfico confirmatorio de APSI en el período comprendido desde enero de 1992 a noviembre de 2011. Esa población de niños se utilizó para estructurar la presente investigación catalogada como descriptiva, prospectiva y aplicada.

Para implementar el proceso de contrastación se configuró, mediante técnica de muestreo probabilístico sistemático, un grupo de referencia integrado por niños supuestamente sanos, de similar edad y peso que los pacientes con APSI, enviados a la consulta ambulatoria del laboratorio de ecocardiografía del propio hospital para su evaluación, por presentar clínicamente soplos inocentes. Con el propósito de garantizar la adecuada potencia estadística de prueba este conjunto de sujetos, devenido muestra a utilizar como grupo control, cuadruplicó el tamaño de la población de pacientes con cardiopatías⁶.

Debido a que un observador único llevó a cabo los exámenes ecocardiográficos de todos los elementos involucrados en la investigación, y para prevenir el sesgo, se utilizó la metodología de enmascaramiento según las condicionales inherentes al estudio ciego por terceros⁷.

Ecocardiograma

El examen ecocardiográfico transtorácico, prequirúrgico y prospectivo se efectuó con el paciente situado

en posición decúbito lateral izquierdo. Para las pesquisas se utilizaron equipos Aloka SSD-860®, Aloka SSD-5500 Prosound® y Philips IE 33®; todos poseedores de transductores electromagnéticos. La exploración bidimensional (modo B) incluyó la ejecución de la aproximación apical de cuatro cámaras y de la vista oblicua anterior izquierda a nivel atrial. Se estudió el perfil de flujo diastólico transmitral mediante ecocardiografía Doppler de onda pulsada; desde la ventana apical en aproximación bidimensional de cuatro cámaras, se ubicó el sitio de la toma de volumen de muestra, con amplitud de tres milímetros, en el interior de la cavidad ventricular izquierda a nivel de los bordes de las valvas. La velocidad modal adquirida correspondió a la región central más oscura del espectro inscrito a velocidad de barrido de cinco centímetros/segundo. Durante el estudio de cada caso se estableció una monitorización electrocardiográfica continua y se promediaron las cifras obtenidas de cada variable mensurada en seis ciclos cardíacos consecutivos.

Variables

La investigación incorporó la evaluación de nueve variables, la mayor parte de ellas representadas en la figura 1:

- Tiempo de contracción isovolumétrica (TCIV): También denominado período preeyectivo. Comprende el intervalo temporal con límites definidos desde el cierre de la válvula mitral hasta la apertura del aparato sigmoideo aórtico. Se midió al considerar, como puntos de referencia, el inicio del complejo QRS inscrito en el electrocardiograma simultáneo y el comienzo de la eyección ventricular registrado por ecocardiografía Doppler⁸. Se expresó en milisegundos (ms).
- Tiempo de eyección ventricular (TEy): Período temporal que precisa, mediante evaluación del espectro ecocardiográfico Doppler en la aorta ascendente, el inicio y la ter-

minación de la fase de eyección ventricular izquierda enmarcada en el ciclo cardíaco⁸. Sus unidades son los ms.

- Tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV): Intervalo de tiempo, mensurable por ecocardiografía Doppler, comprendido desde el cierre de la válvula sigmoidea aórtica (artefacto AVc) hasta la apertura mitral (punto D)⁹. Se expresó en ms.
- Diastasis transmitral: También denominada fase de llenado ventricular lento. Comienza al cesar el período de llenado protodiastólico ventricular y finaliza con la sístole auricular. Durante la diastasis transmitral, la velocidad de flujo, detectada mediante ecocardiografía Doppler, adopta configuración en meseta debido al equilibrio de presiones existente. En circunstancias normales constituye una fase breve del ciclo cardíaco, depende de la cuantía del flujo venoso pulmonar y es inversamente proporcional a la frecuencia cardíaca⁹. Se expresó en ms.
- Frecuencia cardíaca (FC): Cuantificación de ciclos cardíacos que se producen por unidad de tiempo⁸. Se expresó en latidos/minuto (latidos/min).
- Fracción de eyección ventricular izquierda (FE_{VI}): Cuantificación del volumen sanguíneo diastólico final del ventrículo izquierdo que se expulsa hacia la aorta en cada sístole. Se calculó mediante ecocardiografía en una dimensión (modo M), de acuerdo a reglamentación establecida por la *American Society of Echocardiography* (ASE)^{10,11}. Los postula-

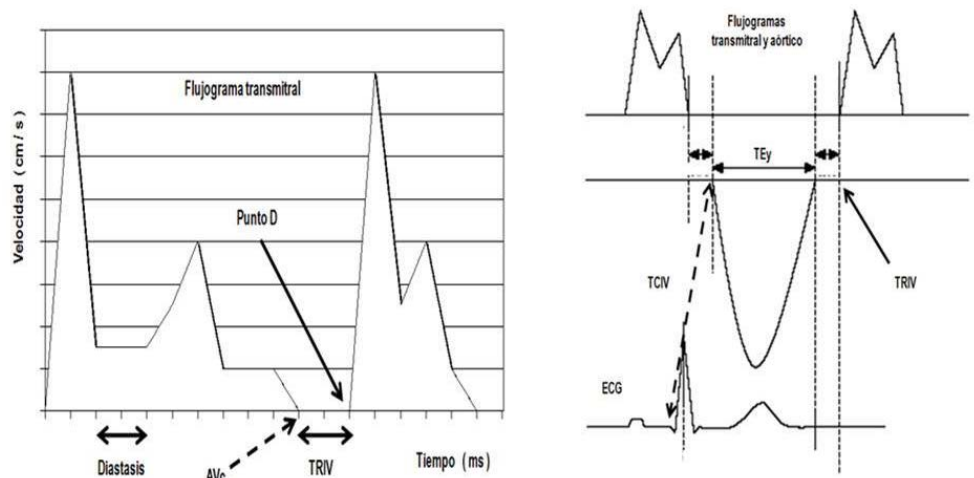


Figura 1. Representación esquemática conjunta de los flujogramas mitral y aórtico. AVc: artefacto en el espectro Doppler que indica el momento del cierre valvular aórtico, Diastasis: diastasis transmitral, Punto D: momento de apertura valvular mitral, TCIV: tiempo de contracción isovolumétrica, TEy: tiempo de eyección ventricular, TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica.

Fuente: Base de datos. Laboratorio de Ecocardiografía. Cardiocentro "William Soler".

dos del Sistema Internacional de Unidades orientan mensurar esta variable en notación centesimal¹².

- Índice sistémico (IS): Gasto cardíaco sistémico calculado según metodología ecocardiográfica establecida y normalizada a expensas de la superficie corporal^{13,14}. Sus unidades son los litros/minuto/metro cuadrado (l/min/m²).
- Índice volumétrico de ventrículo izquierdo (IV_{VI}): Volumen telediastólico ventricular izquierdo calculado por el método de Simpson biplano y normalizado a expensas de la superficie corporal^{14,15}. Se expresó en mililitros/metro cuadrado (ml/m²).
- Dimensión de la comunicación interauricular nativa: Mensuración ecocardiográfica bidimensional, registrada en milímetros (mm), de la comunicación interauricular (CIA) existente en los pacientes con APSI. No se incluyeron las mediciones postatrioseptotomía de los sujetos sometidos al procedimiento intervencionista.

Procesamiento y análisis estadístico

La información obtenida fue almacenada en una base de datos configurada y procesada con el programa MedCalc® en su versión 12. Todas las variables estudiadas fueron cuantitativas. En aquellas con distribución normal se adoptaron la media y la desviación estándar como medidas de resumen; en las distribuciones asimétricas fueron empleadas, con idéntico propósito, la mediana y el rango intercuartílico.

Para evaluar el grado de diferenciación entre las medias calculadas de dos grupos independientes se empleó la prueba paramétrica *t de Student* – *Fisher* en aquellas variables cuantitativas con distribución normal; cuando las distribuciones no cumplieron esa condición el análisis se llevó a cabo mediante el uso de la prueba no paramétrica U de Mann – Whitney

con sustitución de las medias por las medianas.

Se construyeron modelos de regresión lineal simple aplicados a pares de variables cuantitativas continuas. En cada caso fueron calculados el coeficiente de determinación (R²), el error estándar (EE) y la desviación estándar residual (DER) de la variable dependiente (y) con su correspondiente ecuación de regresión.

El nivel de significación adoptado con el propósito de validar estadísticamente los resultados fue menor de 5 % (p < 0.05), para los grados de libertad previamente fijados en cada una de las circunstancias presentadas. En los modelos de regresión lineal simple se trazaron las líneas correspondientes al intervalo de confianza y al intervalo de predicción, ambos fijados en 95 %.

Consideraciones éticas

El presente estudio se efectuó bajo el estricto cumplimiento de las regulaciones éticas vigentes a nivel nacional y en consonancia con la Declaración de Helsinki promulgada por la Asociación Médica Mundial, como propuesta de principios útiles para orientar a los profesionales de la salud que realizan investigaciones médicas en seres humanos¹⁶.

RESULTADOS

La valoración comparativa de factores asociados con la

Tabla 1. Factores asociados con la hemodinámica sistémica en la atresia pulmonar con septo interventricular intacto.

Variables	Grupos				p
		APSI (n = 43)		Grupo control (n = 175)	
TCIV (ms)	μ ± DE	45,00 ± 5,57	X ± DE	44,00 ± 4,63	0.39 [¶]
TEy (ms)	μ ± DE	70,88 ± 6,84	X ± DE	73,22 ± 6,41	0.12 [¶]
TRIV (ms)	μ ± DE	42,00 ± 3,83	X ± DE	43,25 ± 3,29	0.12 [¶]
FC (latidos/min)	μ ± DE	135,18 ± 10,27	X ± DE	151,88 ± 8,57	0.0001 [¶]
FE _{VI}	Mediana RI	0,71 [¥] (0,67 a 0,75)	Mediana RI	0,68 [¥] (0,64 a 0,71)	0.01 [§]
IS (l/min/m ²)	μ ± DE	2,41 ± 0,12	X ± DE	2,40 ± 0,10	0.70 [¶]
IV _{VI} (ml/m ²)	μ ± DE	54,00 ± 3,00	X ± DE	42,00 ± 10,00	0.0001 [¶]

¶ Prueba *t de Student*-Fisher. § Prueba U de Mann-Whitney. ¥ Distribución asimétrica.

Leyenda: DE: desviación estándar, FC: frecuencia cardíaca, FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda, IS: índice sistémico, IVVI: índice volumétrico de ventrículo izquierdo, RI: rango intercuartílico, TCIV: tiempo de contracción isovolumétrica, TEy: tiempo de eyección ventricular, TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica.

hemodinámica sistémica entre la población de sujetos con APSI y el grupo control constituido por niños supuestamente sanos, se muestra en la tabla 1. El IV_{VI} (APSI $54,00 \pm 3,00 \text{ ml/m}^2$; grupo control $42,00 \pm 10,00 \text{ ml/m}^2$; $p = 0,0001$) y la FE_{VI} (APSI mediana $0,71$ – rango intercuartílico $0,67$ a $0,75$; grupo control mediana $0,68$ – rango intercuartílico $0,64$ a $0,71$; $p = 0,01$) presentaron elevación considerable en el conjunto de infantes enfermos. En esta agrupación la FC denotó importante decrecimiento (APSI $135,18 \pm 10,27$ latidos/min; grupo

control $151,88 \pm 8,57$; $p = 0,0001$). El TCIV ($p = 0,39$), el TEy ($p = 0,12$), el TRIV ($p = 0,12$) y el IS ($p = 0,70$), no exhibieron variaciones destacables.

En la figura 2 se observa que el IV_{VI} ($R^2 = 0,08772$; $EE = 1,8197$; $DER = 3,7602$; $p = 0,054$) y la diastasis transmitral ($R^2 = 0,5458$; $EE = 2,6758$; $DER = 5,5290$; $p = 0,001$), presentaron elevación de sus cifras a medida que aumentó el tamaño del defecto septal interauricular existente en la APSI.

El grado de dependencia de los índices sistémico y

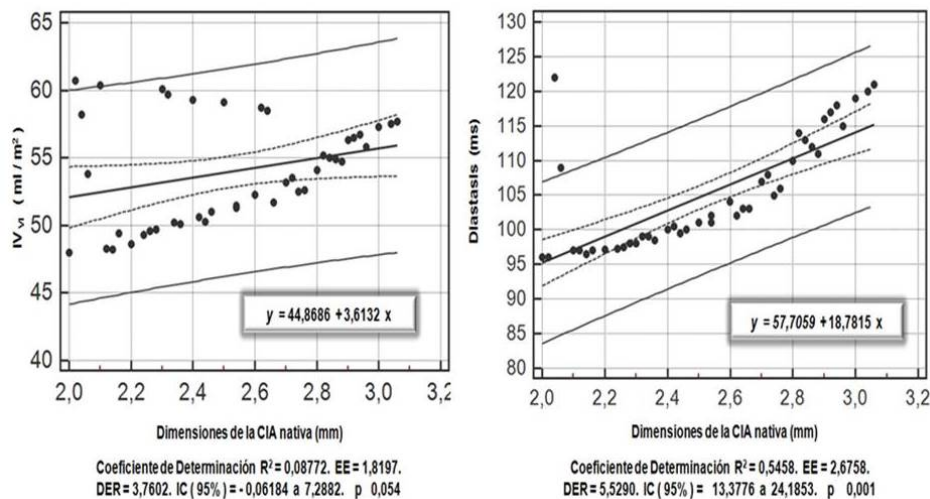


Figura 2. Comportamiento de la diastasis transmitral y del índice volumétrico ventricular izquierdo respecto a las dimensiones del defecto septal interauricular existente en la atresia pulmonar con septo interventricular intacto. CIA: comunicación interauricular, Diastasis: diastasis transmitral, IV_{VI} : índice volumétrico de ventrículo izquierdo. Fuente: Base de datos. Laboratorio de Ecocardiografía. Cardiocentro “William Soler”.

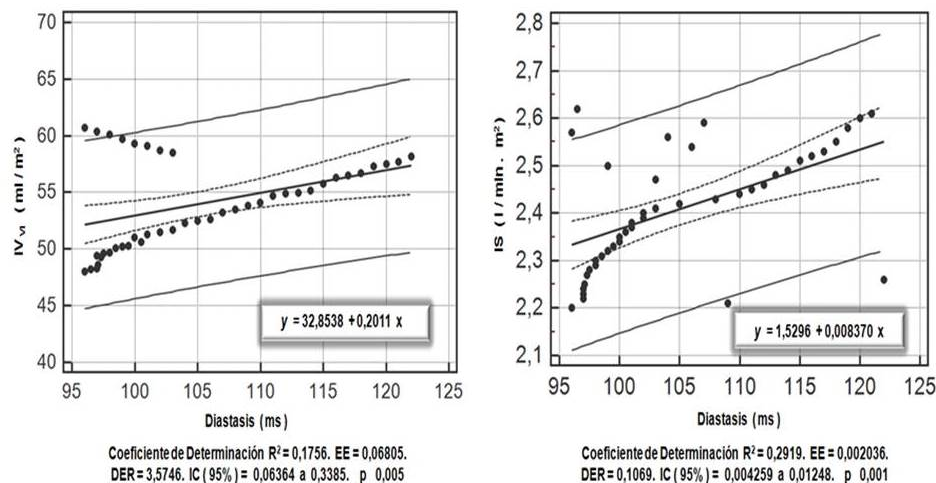


Figura 3. Grado de dependencia de los índices sistémico y volumétrico ventriculares izquierdos respecto a la diastasis transmitral en la atresia pulmonar con septo interventricular intacto. Diastasis: diastasis transmitral, IS: índice sistémico, IV_{VI} : índice volumétrico de ventrículo izquierdo. Fuente: Base de datos. Laboratorio de Ecocardiografía. Cardiocentro “William Soler”.

volumétrico ventriculares izquierdos, respecto a la diastasis transmitral en la población aquejada de APSI, se aprecia a través de los modelos de regresión lineal simple incluidos en la figura 3; en ellos se demuestra cómo se produjo la tendencia al incremento en el IV_{VI} ($R^2 = 0,1756$; $EE = 0,06805$; $DER = 3,5746$; $p = 0,005$) y en el IS ($R^2 = 0,2919$; $EE = 0,002036$; $DER = 0,1069$; $p = 0,001$) con la prolongación de la diastasis.

La figura 4 ilustra el hallazgo de bajo nivel de asociación del IS ($R^2 = 0,06288$; $EE = 0,004881$; $DER = 0,1230$; $p = 0,105$) y el alto grado de dependencia de la FE_{VI}

($R^2 = 0,1101$; $EE = 0,001896$; $DER = 0,04780$; $p = 0,03$), con respecto a las variaciones del índice volumétrico del ventrículo izquierdo en los pacientes con la enfermedad.

En la figura 5 se observa la relación estrecha y directamente proporcional de la FC respecto al IV_{VI} ($R^2 = 0,9401$; $EE = 0,1009$; $DER = 2,5445$; $p = 0,001$) y a las dimensiones nativas del defecto septal interauricular presente en la APSI ($R^2 = 0,1989$; $EE = 4,5049$; $DER = 9,3086$; $p = 0,003$).

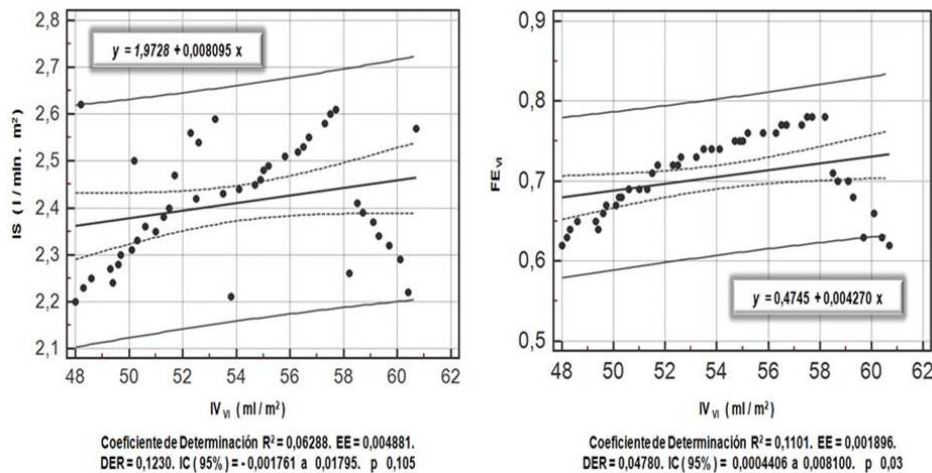


Figura 4. Nivel de asociación del índice sistémico y de la fracción de eyección con el índice volumétrico ventricular izquierdo en la atresia pulmonar con septo interventricular intacto. FE_{VI} : fracción de eyección de ventrículo izquierdo, IS: índice sistémico, IV_{VI} : índice volumétrico de ventrículo izquierdo. Fuente: Base de datos. Laboratorio de Ecocardiografía. Cardiocentro “William Soler”.

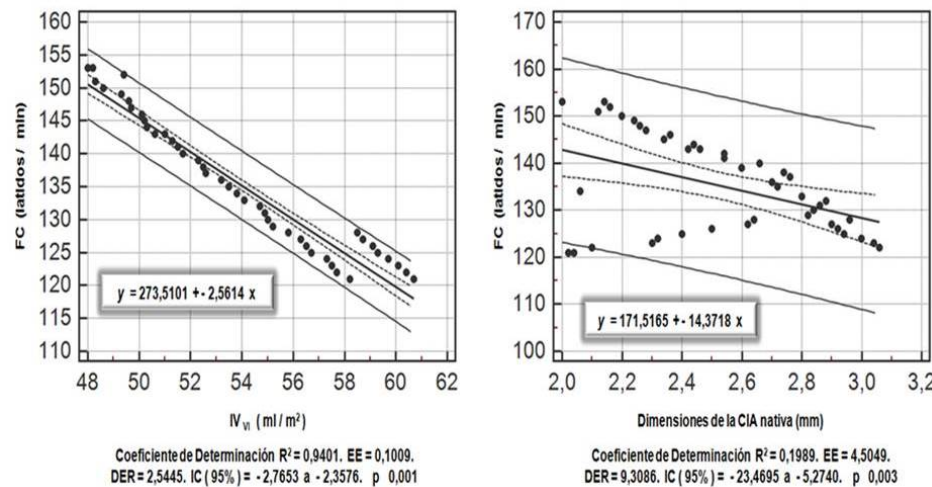


Figura 5. Asociación y dependencia de la frecuencia cardíaca respecto al índice volumétrico del ventrículo izquierdo y a las dimensiones del defecto septal interauricular existente en la atresia pulmonar con septo interventricular intacto. CIA: comunicación interauricular, FC: frecuencia cardíaca, IV_{VI} : índice volumétrico de ventrículo izquierdo. Fuente: Base de datos. Laboratorio de Ecocardiografía. Cardiocentro “William Soler”.

DISCUSIÓN

La fisiopatología intracardíaca de la APSI ha sido motivo de estudio por diversos autores en distintas épocas, pero el análisis de su repercusión sobre el ventrículo izquierdo y la circulación mayor ha sufrido reiterado abandono^{4,5}.

La caracterización del ventrículo izquierdo como receptor de la circulación total no constituye un hecho aislado y presenta peculiaridades e implicaciones susceptibles de detección y evaluación por un medio diagnóstico, como la ecocardiografía transtorácica, cuyas posibilidades de acometimiento sobre pacientes neonatos graves la tornan una herramienta indispensable para tales fines^{3,8,9,11,13,15}.

Los resultados de la valoración ecocardiográfica de diversos factores, asociados con la hemodinámica sistémica, denotan la presencia de importantes variaciones en la población de pacientes con APSI al compararla con un grupo control integrado por niños supuestamente sanos. El IV_{VI} ($p = 0,0001$) y la FE_{VI} ($p = 0,01$) experimentan incrementos; la FC muestra una apreciable tendencia a la disminución dentro del rango considerado como normal acorde a la edad ($p = 0,0001$). Estos hechos, recogidos en la tabla 1, no son fortuitos y se articulan con otros sucesos de interés.

La figura 2 demuestra la relación directamente proporcional existente entre las variaciones del IV_{VI} ($p = 0,054$) y de la diastasis transmitral ($p = 0,001$), respecto a las dimensiones nativas de la CIA presente en los pacientes con APSI. En condiciones normales el período temporal que comprende la diastasis transmitral es inversamente proporcional a la frecuencia cardíaca, y su amplitud depende de la cuantía del flujo venoso pulmonar que ingresa a la aurícula izquierda⁹; las circunstancias fisiopatológicas de la APSI hacen que resulte obvia la imposibilidad de la influencia del último aspecto mencionado, debido a la ínfima cantidad de sangre aportada por el conducto arterioso, que retorna a la mencionada cavidad auricular⁴. El flujo venoso sistémico dirigido hacia las cavidades cardíacas izquierdas a través de la comunicación interauricular se erige como el factor determinante en la sobrecarga volumétrica ventricular izquierda, y se asocia con la prolongación de la diastasis transmitral. Este criterio encuentra refuerzo en la figura 3; en ella se comprueba el grado de dependencia del IV_{VI} respecto a la diastasis transmitral ($p = 0,005$) la que, al presentar prolongación, provoca aumento del tiempo de cortocircuito interauricular, incrementa el volumen de flujo

sistémico que ingresa a las cavidades cardíacas izquierdas y favorece su asociación positiva e indirecta con el IS ($p = 0,001$).

El modelo de regresión lineal simple contenido en la figura 4 muestra la falta de dependencia del IS respecto al IV_{VI} en los pacientes con APSI ($p = 0,105$). Este hallazgo controversial pudiera tener explicación hipotética en la existencia de restricción funcional del miocardio ventricular izquierdo ante el aumento patológico del IS y debido al incremento del IV_{VI} ^{5,17}. La ley de Laplace aporta el fundamento teórico necesario para justificar la génesis de la hipertrofia del miocardio ante la sobrecarga volumétrica existente¹⁸; en este engrosamiento miocárdico secundario debe radicar el elemento promotor de la restricción mencionada. La dependencia exhibida por la FE_{VI} , respecto a las variaciones del IV_{VI} encontradas en los pacientes con APSI ($p = 0,03$), es expresión de la conocida respuesta del músculo cardíaco ante el incremento volumétrico ventricular y posee adecuado basamento en la ley de Frank-Starling¹⁹.

El nivel de asociación de la FC con el IV_{VI} ($p = 0,001$) y con las dimensiones nativas de la CIA ($p = 0,003$) en la población de niños con APSI constituye el reflejo indirecto de todo lo expuesto en la discusión (Figura 5). La FC se vislumbra como uno de los principales factores que, al interactuar, participan en el proceso regulador del gasto cardíaco de estos pacientes. Las cifras de FC encontradas en los sujetos con la enfermedad, mucho menores que las registradas en el grupo control pero fluctuantes siempre dentro del rango normal para la edad, otorgan validez a ese criterio²⁰.

CONCLUSIONES


Las anomalías morfológicas propias de la APSI propician la existencia de condiciones fisiopatológicas peculiares con implicaciones para la hemodinámica sistémica. El aumento en las dimensiones del defecto nativo del septo interauricular y la prolongación de la diastasis transmitral favorecen el incremento volumétrico del ventrículo izquierdo, que es receptor dual de la circulación sanguínea intracardíaca en esta enfermedad; como elementos reguladores del gasto cardíaco deben jugar un importante rol la frecuencia cardíaca, el carácter restrictivo del miocardio ventricular izquierdo y su fracción de eyección. Futuras investigaciones de naturaleza multicéntrica son necesarias para profundizar en la temática y determinar el verdadero papel que desempeña cada uno de los as-

pectos evaluados y su interacción en la génesis de la circulación sistémica de los pacientes con APSI.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Epstein JA, Parmacek MS. Recent advances in cardiac development with therapeutic implications for adult cardiovascular disease. *Circulation*. 2005; 112(4):592-7.
2. Freedom RM, Lock J, Bricker T. Pediatric cardiology and cardiovascular surgery: 1950-2000. *Circulation*. 2000;102(20 Suppl 4):58-68.
3. Maitre Azcárate MJ. Corazones univentriculares. Treinta años después. *Bol Pediatr*. 2003; 43(186): 434-44.
4. El Louali F, Villacampa C, Aldebert P, Dragulescu A, Fraise A. Pulmonary stenosis and atresia with intact ventricular septum. *Arch Pediatr*. 2011;18(3): 331-7.
5. Tanoue Y, Kado H, Maeda T, Shiokawa Y, Fusazaki N, Ishikawa S. Left ventricular performance of pulmonary atresia with intact ventricular septum after right heart bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128(5):710-7.
6. Lohr SL. Muestreo: Diseño y análisis. México: Thomson; 2000.
7. Laporte JR. Principios básicos de investigación clínica. 2da ed. Barcelona: Astra Zeneca; 2001.
8. Dragulescu A, Mertens LL. Developments in echocardiographic techniques for the evaluation of ventricular function in children. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103(11-12):603-14.
9. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22(2):107-33.
10. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978;58: 1072-81.
11. Mercier JC, DiSessa TG, Jarmakani JM, Nakanishi T, Hiraishi S, Isabel-Jones J, et al. Two-dimensional echocardiography assessment of left ventricular volumes and ejection fraction in children. *Circulation*. 1982;65(5):962-9.
12. Young DS. Implementation of SI units for clinical laboratory data. *Ann Inter Med*. 1987;106 (1):114-29.
13. Donnerstein RL, Marx GR. Simplified method for estimation of doppler cardiac output in the great arteries. *Am J Cardiol*. 1988;62(1):155-6.
14. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303-11.
15. López L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the pediatric measurements writing group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:465-95.
16. World Medical Association [Internet]. WMA 2011 World Medical Association Inc; [Updated 2011 Jan 16; citado 16 Marzo 2013]. Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 59th WMA General Assembly. Seoul, October 2008; [aprox. 2 páginas]. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
17. Erenberg FG, Banerjee A. Systolic and diastolic properties of univentricular hearts in children: insights from physiologic indices that reflect calcium cycling. *Pediatr Res*. 2003;54(6):885-91.
18. Basford JR. The Law of Laplace and its relevance to contemporary medicine and rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83(8):1165-70.
19. Starling EH. The Linacre lecture on the law of the heart. London: Longmans, Green & Co; 1918.
20. Winberg P, Ergander U. Relationship between heart rate, left ventricular output, and stroke volume in preterm infants during fluctuations in heart rate. *Pediatr Res*. 1992;31(2):117-20.

Echocardiographic assessment of systemic cardiac output in pulmonary atresia with intact ventricular septum

Adel E. González Morejón , MD, MSc; Antolín R. Romero Suárez, MD, PhD; and Giselle Serrano Ricardo, MD, MSc

Department of Echocardiography. William Soler Pediatric Cardiology Hospital. Havana, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: 22 de marzo de 2013

Accepted: 26 de abril de 2013

Competing interests

The authors declare no competing interests

Acronyms

IVCT: isovolumetric contraction time

IVRT: isovolumetric relaxation time

LVEF: left ventricular ejection fraction

LVVI: left ventricular volume index


PAIVS: pulmonary atresia with intact ventricular septum

SI: systemic index

VET: ventricular ejection time

On-Line Versions:

Spanish - English

 AE González Morejón
Calle B No. 458 e/ 14 y 15
Lawton, Diez de Octubre
La Habana, Cuba
E-mail address:
adelgonzalez@infomed.sld.cu

ABSTRACT

Introduction: In the study of pulmonary atresia with intact ventricular septum, not enough attention has been paid to the dual nature of the left ventricle as a circulatory receptor, and its impact on systemic hemodynamics.

Objective: To identify, by echocardiography, the pathophysiological elements that characterize the disease and that determine its basic hemodynamic performance, influencing cardiac output and generating potential conditions for short-term prognosis.

Method: A descriptive, prospective and applied study was conducted. It included 43 patients who were referred to the William Soler Pediatric Cardiology Hospital from January 1992 to November 2011 with a diagnosis of the disease. In each subject, the profiles of eight echocardiographic variables were assessed, as well as the heart rate profile. Their level of association and mutual dependence were statistically assessed by simple regression models.

Results: There are considerable variations in heart rate, in the volume index and in the ejection fraction of the patients' left ventricle compared with those in the reference control group.

Conclusions: The increased size of the atrial septal defect and the prolongation of transmitral diastasis favor left ventricular volume increment. Heart rate, the restrictive nature of the left ventricular myocardium and its ejection fraction are regulatory factors of cardiac output in this disease.

Key words: Pulmonary atresia, Cardiac output, Heart rate, Diastasis

Evaluación ecocardiográfica del gasto cardíaco sistémico en la atresia pulmonar con septo interventricular intacto

RESUMEN

Introducción: El estudio de la atresia pulmonar con septo interventricular intacto no ha prestado suficiente atención al carácter dual del ventrículo izquierdo como receptor circulatorio y su repercusión sobre la hemodinámica sistémica.

Objetivo: Identificar, mediante la ecocardiografía, los elementos fisiopatológicos propios de esa enfermedad que perfilan su actuación hemodinámica de base, influyen sobre el gasto cardíaco y generan condiciones potenciales para el pronóstico a corto plazo.

Método: Se realizó una investigación con carácter descriptivo, prospectivo y aplicado, donde se estudiaron 43 pacientes con diagnóstico de la enfermedad remitidos al Cardiocentro Pediátrico "William Soler" desde enero de 1992 a noviembre de 2011. Se evaluaron, en cada sujeto, los perfiles de ocho variables ecocardiográficas y de la frecuencia cardíaca. Se analizaron los niveles de asociación y dependencia entre ellas mediante la aplicación estadística de modelos de regresión simple.

Resultados: Existen variaciones considerables en la frecuencia cardíaca, en el índice volumétrico y en la fracción de eyección correspondientes al ventrículo izquierdo de los pacientes respecto al grupo control de referencia.

Conclusiones: El mayor tamaño de la comunicación interauricular y la prolongación de la diastasis transmitral favorecen el incremento volumétrico del ventrículo izquierdo. La frecuencia cardíaca, el carácter restrictivo del miocardio ventricular izquierdo y su fracción de eyección son factores reguladores del gasto cardíaco en esta enfermedad.

Palabras clave: Atresia pulmonar, Gasto cardíaco, Frecuencia cardíaca, Diastasis

INTRODUCTION

The functional status of the left ventricle and its dynamic implications are important for a proper diagnostic approach, planning a therapeutic strategy and making a prognosis in any heart disease^{1,2}. The broad spectrum of abnormalities linked to the field of congenital heart disease is included in the above mentioned statement, which applies to those diseases in which the ventricular cavity receives both pulmonary venous circulation and systemic circulation³.

Pulmonary atresia with intact ventricular septum (PAIVS) is part of this group of diseases⁴. The attention of researchers has been focus on characterizing the type of atresia, conducting a structural analysis of the right ventricle and detecting anomalies in the coronary circulation, to the detriment of the study of pathophysiological characteristics that impact on cardiac output, and help to determine the vital status of patients⁵.

Although they have been ignored, these characteristics are worthy of consideration and analysis.

The comprehensive and harmless character of transthoracic echocardiography make it the ideal tool to screen newborns with PAIVS and conduct this research, whose main objective is to identify the pathophysiological aspects, typical of this disease, that outline its basic hemodynamic performance, influence on cardiac output and create potential conditions for the short-term prognosis.

METHOD

Patients and type of study

The William Soler Pediatric Cardiology Hospital re-

ceived 43 patients of both sexes with PAIVS, confirmed by echocardiography, from the national pediatric cardiology network in the period from January 1992 to November 2011. This population of children was used to structure this research, which is classified as a descriptive, prospective and applied study.

A reference group was formed through the technique of systematic probability sampling in order to conduct the contrasting process. It was formed by supposedly healthy children of age and weight similar to the patients with PAIVS. They had been sent to the hospital's outpatient echocardiography laboratory for assessment, due to clinical symptoms of innocent murmurs. In order to ensure an adequate statistical power, this group of subjects, used as a control group, quadrupled the size of the population of patients with heart disease⁶.

The echocardiographic examinations of all the elements involved in the investigation were performed by a single observer; therefore, in order to prevent bias, the masking methodology was used according to the characteristics that are inherent in a triple-blind study⁷.

Echocardiogram

The preoperative and prospective transthoracic echocardiographic examination was performed in left lateral decubitus position. Machines Aloka SSD-860®, Aloka SSD-5500 Prosound® and Philips IE 33® were used for the investigation; all of them included electromagnetic transducers. The two-dimensional scanning (B-mode) included the use of the apical four-chamber approach and left anterior oblique view at

atrial level. The transmitral diastolic flow profile was studied by pulsed-wave Doppler echocardiography. From the apical window, in four-chamber two-dimensional approach, the sample volume was located, with a three-millimeter range, inside the left ventricular cavity at the edges of the leaflets. Acquired modal velocity corresponded to the darkest central region of the inscribed spectrum at a scanning rate of five centimeters/second. A continuous electrocardiographic monitoring was established during the study of each case, and the figures obtained from each variable measured in six consecutive cardiac cycles were averaged out.

Variables

The study included the assessment of nine variables, most of them represented in figure 1:

- Isovolumetric contraction time (IVCT): Also called pre-ejection period. It includes the time interval from the mitral valve closure to the opening the sigmoid aortic valve. It was measured considering, as reference points, the beginning of the QRS complex recorded on the simultaneous electrocardiogram and the onset of ventricular ejection recorded by Doppler echocardiography⁸. It was expressed in milliseconds (ms).
- Ventricular ejection time (VET): time interval that indicates, by assessment of Doppler echocardiographic spectrum in the ascending aorta, the initiation and termination of left ventricular ejection phase in the cardiac cycle⁸. Expressed in ms.
- Isovolumetric relaxation time (IVRT): Time interval, measurable by Doppler echocardiography, ranging from the closure of the sigmoid aortic valve (AVC artifact) to mitral opening (point D)⁹. It was expressed in ms.
- Transmitral diastasis: Also called slow ventricular filling phase. It begins at the end of the ventricular early diastolic filling period and ends with atrial systole. During transmi-

tral diastasis, the flow velocity, detected by Doppler echocardiography, takes a plateau configuration due to existing pressure balance. Under normal circumstances, it is a brief phase of the cardiac cycle; it depends on the amount of pulmonary venous flow, and is inversely proportional to heart rate⁹. It was expressed in ms.

- Heart rate (HR): It is the quantification of cardiac cycles per unit of time⁸. Expressed in beats/minute (beats/min).
- Left ventricular ejection fraction (LVEF): It is the quantification of the end-diastolic blood volume of the left ventricle that is ejected into the aorta in each systole. It was calculated by one-dimensional echocardiography (M-mode), according to rules established by the American Society of Echocardiography (ASE)^{10,11}. The postulates of the International System of Units suggest measuring this variable in centesimal notation¹².
- Systemic index (SI): Systemic cardiac output calculated according to echocardiographic methodology, which is established and standardized considering the body surface area^{13,14}. Its units are liters/minute/square meter (l/min/m²).
- Left ventricular volume index (LVVI): left ventricular end-diastolic volume calculated using the biplane Simpson's method and normalized considering the body surface area^{14,15}. It was expressed in milliliters/square meter (ml/m²).

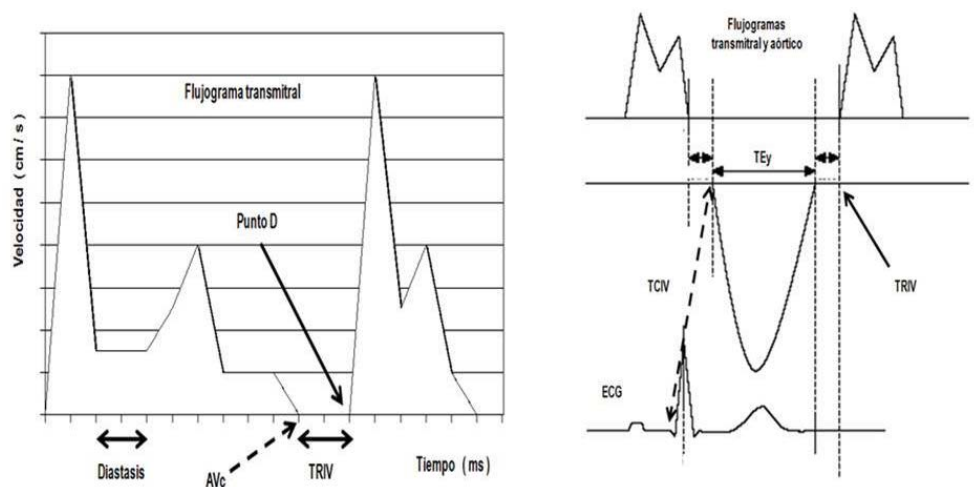


Figure 1. Joint schematic representation of mitral and aortic flow charts. AVc: artifact on Doppler spectrum indicating the time of aortic valve closure. Diastasis: transmitral diastasis. Point D: mitral valve opening time. TCIV: isovolumetric contraction time. TEy: ventricular ejection time. TRIV: isovolumetric relaxation time. Source: Database. Echocardiography Laboratory. William Soler Cardiology Hospital.

- Dimension of the native atrial septal defect: two-dimensional echocardiographic measurement, recorded in millimeters (mm), of the atrial septal defect (ASD) in patients with PAIVS. No post-atrioseptostomy measurements of subjects undergoing the surgical procedure were included.

Processing and statistical analysis

The information was stored in a database that was configured and processed with MedCalc® software, version 12. All variables were quantitative. In those variables with normal distribution, the mean and standard deviation were adopted as summary measures; in those with asymmetric distributions the median and interquartile range were used for the same purpose.

In order to assess the degree of difference between the calculated averages from two independent groups, the parametric t test of Student – Fisher was used in those quantitative variables with normal distribution. When the distributions did not meet that condition, the analysis was performed by using the nonparametric Mann – Whitney U test, replacing the means by medians.

Simple linear regression models were built and applied to pairs of continuous quantitative variables. The coefficient of determination (R^2), standard error (SE) and the residual standard deviation (RSD) of the dependent variable (y), with the corresponding regression equation, were calculated in each case.

The significance level that was adopted in order to statistically validate the results was less than 5% ($p < 0.05$), for the degrees of freedom previously fixed in each of the circumstances. In simple linear regression models, the lines for confidence interval and prediction in-

terval were drawn, both set at 95%.

Ethical Considerations

This study was conducted under strict adherence to ethical regulations in force at national level and in line with the Declaration of Helsinki, issued by the World Medical Association, as useful principles to guide health professionals who conduct medical research in human beings¹⁶.

RESULTS

The comparative assessment of factors associated with systemic hemodynamics in the population of subjects with PAIVS and the control group of supposedly healthy children is shown in Table 1. The LVVI (PAIVS, 54.00 ± 3.00 ml/m²; control group, 42.00 ± 10.00 ml/m²; $p = 0.0001$) and LVEF (PAIVS, median 0.71 – interquartile range 0.67 to 0.75; control group, median 0.68 – interquartile range 0.64 to 0.71; $P = 0.01$) increased significantly in the group of sick infants. In this group, the HR decreased significantly (PAIVS, 135.18 ± 10.27 beats/min; control group, 151.88 ± 8.57 ; $p = 0.0001$). The IVCT ($p = 0.39$), the VET ($p = 0.12$), the IVRT ($p = 0.12$) and the SI ($p = 0.70$) showed no remarkable changes.

Table 1. Factors associated with systemic hemodynamics in pulmonary atresia with intact ventricular septum.

Variables	Groups				p
		PAIVS (n = 43)		Control group (n = 175)	
IVCT (ms)	$\mu \pm SD$	$45,00 \pm 5,57$	$X \pm SD$	$44,00 \pm 4,63$	0.39 [¶]
VET (ms)	$\mu \pm SD$	$70,88 \pm 6,84$	$X \pm SD$	$73,22 \pm 6,41$	0.12 [¶]
IVRT (ms)	$\mu \pm SD$	$42,00 \pm 3,83$	$X \pm SD$	$43,25 \pm 3,29$	0.12 [¶]
HR (beats/min)	$\mu \pm SD$	$135,18 \pm 10,27$	$X \pm SD$	$151,88 \pm 8,57$	0.0001 [¶]
LVEF	Median IR	0,71 [¥] (0,67 a 0,75)	Median IR	0,68 [¥] (0,64 a 0,71)	0.01 [§]
SI (l/min/m ²)	$\mu \pm SD$	$2,41 \pm 0,12$	$X \pm SD$	$2,40 \pm 0,10$	0.70 [¶]
LVVI (ml/m ²)	$\mu \pm SD$	$54,00 \pm 3,00$	$X \pm SD$	$42,00 \pm 10,00$	0.0001 [¶]

¶ Student-Fisher t test. § Mann-Whitney U test. ¥ Asymmetric distribution.

Legend: SD: standard deviation. HR: heart rate. LVEF: left ventricular ejection fraction. SI: systemic index. LVVI: left ventricular volume index. IR: interquartile range. IVCT: isovolumetric contraction time. VET: ventricular ejection time. IVRT: isovolumetric relaxation time.

Figure 2 shows that the LVVI ($R^2 = 0.08772$; SE = 1.8197; RSD = 3.7602; $p = 0.054$) and transmitral diastasis ($R^2 = 0.5458$; SE = 2.6758; RSD = 5.5290; $p = 0.001$) showed an increase in their values as the size of the existing atrial septal defect increased in PAIVS patients.

The level of dependence of the systemic and left ventricular volume indices with respect to transmitral

diastasis in the population suffering from PAIVS is seen through the simple linear regression models included in Figure 3. They show how the increasing trend occurred in LVVI ($R^2 = 0.1756$; SE = 0.06805; RSD = 3.5746; $p = 0.005$) and SI ($R^2 = 0.2919$; SE = 0.002036; RSD = 0.1069; $p = 0.001$) with the prolongation of diastasis.

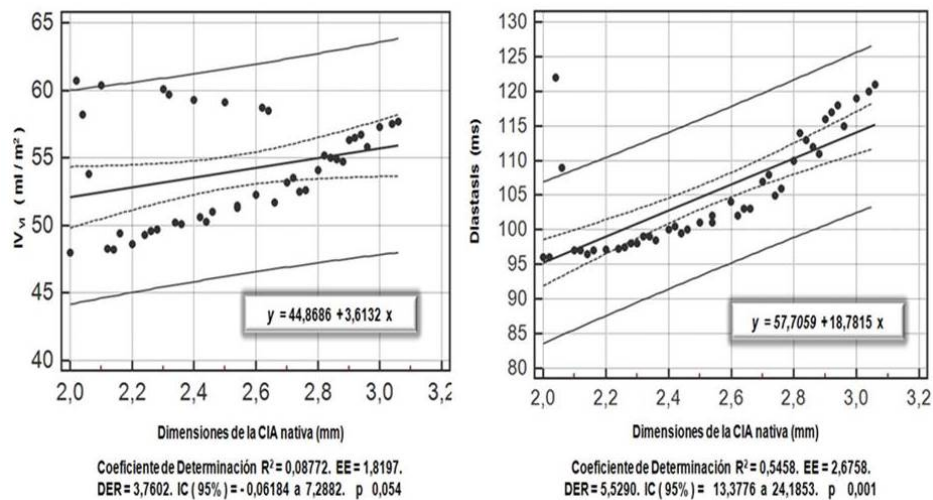


Figure 2. Behavior of transmitral diastasis and left ventricular volume index regarding the dimensions of the atrial septal defect in pulmonary atresia with intact ventricular septum. CIA: atrial septal defect. IV_{VI}: left ventricular volume index. Diastasis: transmitral diastasis.

Source: Database. Echocardiography Laboratory. William Soler Cardiology Hospital.

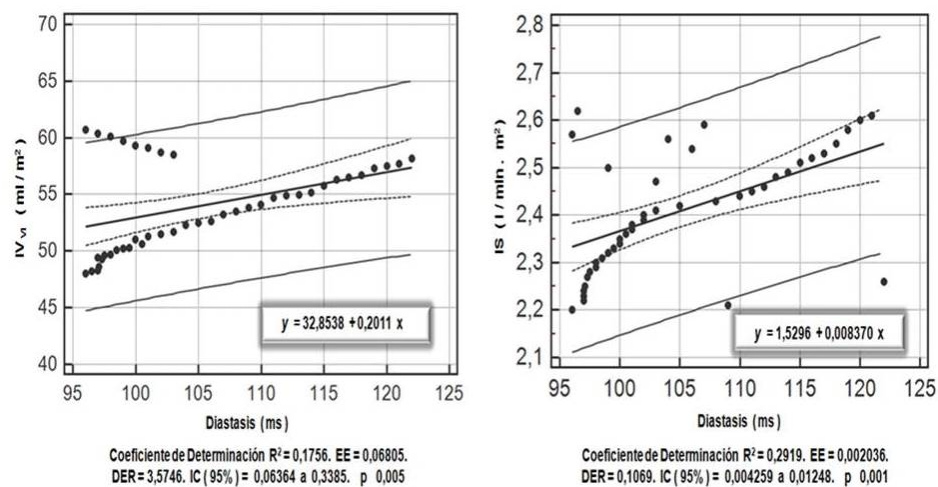


Figure 3. Level of dependence of systemic and volume indices on left ventricular transmitral diastasis in pulmonary atresia with intact ventricular septum. Diastasis: transmitral diastasis. IV_{VI}: left ventricular volume index. SI: systemic index.

Source: Database. Echocardiography Laboratory. William Soler Cardiology Hospital.

Figure 4 illustrates the finding of low levels of association of SI ($R^2 = 0.06288$; SE = 0.004881; RSD = 0.1230; $p = 0.105$) and the high degree of dependence of LVEF ($R^2 = 0.1101$; SE = 0.001896; RSD = 0.04780; $p = 0.03$) with respect to variations in the left ventricular volume index in patients with the disease.

Figure 5 shows the close and directly proportional relationship between HR and LVVI ($R^2 = 0.9401$; SE = 0.1009; RSD = 2.5445; $p = 0.001$) and the native size of the atrial septal defect in PAIVS ($R^2 = 0.1989$; SE = 4.5049; RSD = 9.3086; $p = 0.003$).

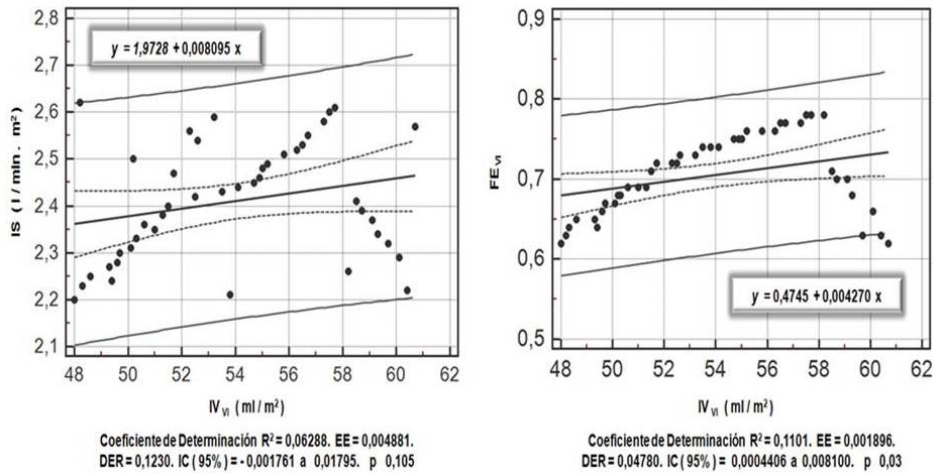


Figure 4. Level of association of systemic index and ejection fraction index with left ventricular volume index in pulmonary atresia with intact ventricular septum. IVVI: left ventricular volume index. IS: systemic index. FEVI: left ventricular ejection fraction. Source: Database. Echocardiography Laboratory. William Soler Cardiology Hospital.

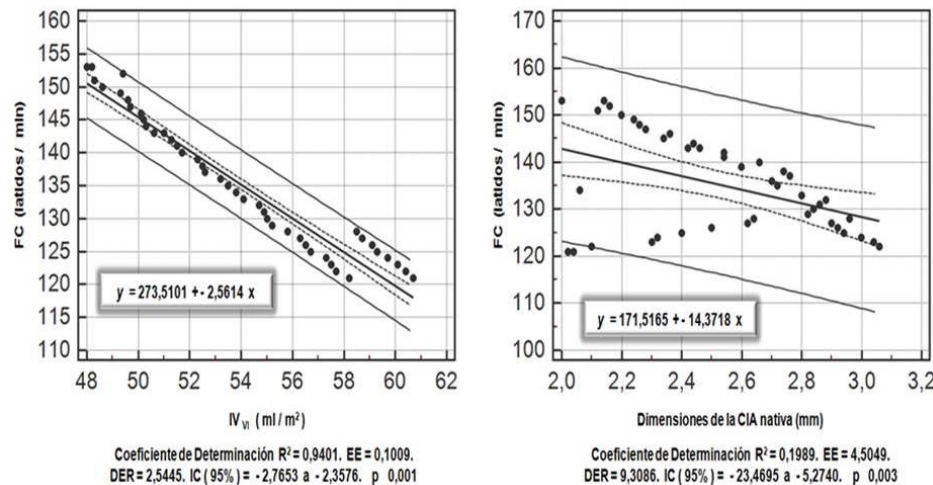


Figure 5. Heart rate dependence and association with respect to left ventricular volume index and with the size of atrial septal defect in pulmonary atresia with intact ventricular septum. FC: heart rate. IVVI: left ventricular volume index. CIA: atrial septal defect. Source: Database. Echocardiography Laboratory. William Soler Cardiology Hospital.

DISCUSSION

The intracardiac pathophysiology of PAIVS has been studied by several authors in different times, but the analysis of its impact on the left ventricle and major circulation has been repeatedly neglected^{4,5}.

The characterization of the left ventricle as a recipient of total circulation is not an isolated event and has peculiarities and implications likely to be identified and assessed by a diagnostic tools, such as transthoracic echocardiography, whose possibilities on seriously ill neonatal patients turn it into an indispensable tool for such cases^{3,8,9,11,13,15}.

The results of the echocardiographic assessment of various factors that are associated with systemic hemodynamics show the presence of significant variations in the population of patient with PAIVS, when compared with a control group composed of supposedly healthy children. The LVVI ($p = 0.0001$) and LVEF ($p = 0.01$) increased; the HR shows a significant downward trend within the range that is considered as normal according to age ($p = 0.0001$). These facts, reported in Table 1 are not random and are linked with other events of interest.

Figure 2 shows the direct proportional relationship between variations of LVVI ($p = 0.054$), transmitral diastasis ($p = 0.001$) and the native dimensions of the ASD in patients with PAIVS. In normal conditions, the time interval of transmitral diastasis is inversely proportional to heart rate, and its amplitude depends on the amount of pulmonary venous flow entering the left atrium⁹; the pathophysiological circumstances of PAIVS explain the impossibility of the influence of the last mentioned aspect, due to the tiny amount of blood supplied by the ductus arteriosus, that returns to the above mentioned atrial cavity⁴. The systemic venous flow that is directed toward the left cardiac cavities through the atrial septal defect becomes the determining factor in left ventricular volume overload, and is associated with the prolongation of transmitral diastasis. This view is reinforced in Figure 3, as it shows the degree of dependence of LVVI on transmitral diastasis ($p = 0.005$) which, when prolonged, causes an increase in the time of the interatrial shunt, increases the systemic flow volume entering the left heart chambers and favors its positive and indirect association with SI ($p = 0.001$).

The simple linear regression model shown in Figure 4 shows the lack of dependence of SI on LVVI in PAIVS patients ($p = 0.105$). This controversial finding may

have a hypothetical explanation in the existence of a functional restriction of the left ventricular myocardium due to the pathological SI increase and due to increased LVVI^{5,17}. Laplace's law provides the necessary theoretical foundation to justify the genesis of myocardial hypertrophy with the existing volume overload¹⁸. This secondary myocardial thickening must be the element that promotes the above mentioned restriction. The dependence shown by the LVEF, regarding LVVI variations found in patients with PAIVS ($p = 0.03$), is a manifestation of the known heart muscle response to increased ventricular volume, and has an adequate foundation in the Frank-Starling law of the heart¹⁹.

The level of association between HR and LVVI ($p = 0.001$) and with the native size of the ASD ($p = 0.003$) in the population of children with PAIVS is the indirect manifestation of what has been stated in the discussion (Figure 5). The HR is seen as one of the main factors that, in its interaction, participate in the regulatory process of cardiac output in these patients. The HR figures found in subjects with the disease, which are much lower than those recorded in the control group but always fluctuate within the normal range for the age, lend credence to that idea²⁰.

CONCLUSIONS

The morphological abnormalities that are typical of the PAIVS favor the existence of peculiar pathophysiological conditions, with implications for systemic hemodynamics. The increase in the size of the native atrial septal defect and the prolongation of transmitral diastasis help increase the volume of the left ventricle, which is a dual recipient of intracardiac blood circulation in this disease. Heart rate, the restrictive nature of the left ventricular myocardium and its ejection fraction must play an important role as cardiac regulatory elements. Future multicenter studies are necessary to delve into the issue and determine the true role of each of the assessed aspects, and their interaction in the genesis of the systemic circulation in patients with PAIVS.

REFERENCES

1. Epstein JA, Parmacek MS. Recent advances in cardiac development with therapeutic implications for adult cardiovascular disease. *Circulation*. 2005; 112(4):592-7.
2. Freedom RM, Lock J, Bricker T. *Pediatric cardiology*

- and cardiovascular surgery: 1950-2000. *Circulation*. 2000;102(20 Suppl 4):58-68.
3. Maitre Azcárate MJ. Corazones univentriculares. Treinta años después. *Bol Pediatr*. 2003; 43(186): 434-44.
 4. El Louali F, Villacampa C, Aldebert P, Dragulescu A, Fraise A. Pulmonary stenosis and atresia with intact ventricular septum. *Arch Pediatr*. 2011;18(3): 331-7.
 5. Tanoue Y, Kado H, Maeda T, Shiokawa Y, Fusazaki N, Ishikawa S. Left ventricular performance of pulmonary atresia with intact ventricular septum after right heart bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128(5):710-7.
 6. Lohr SL. Muestreo: Diseño y análisis. México: Thomson; 2000.
 7. Laporte JR. Principios básicos de investigación clínica. 2da ed. Barcelona: Astra Zeneca; 2001.
 8. Dragulescu A, Mertens LL. Developments in echocardiographic techniques for the evaluation of ventricular function in children. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103(11-12):603-14.
 9. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22(2):107-33.
 10. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978;58: 1072-81.
 11. Mercier JC, DiSessa TG, Jarmakani JM, Nakanishi T, Hiraishi S, Isabel-Jones J, et al. Two-dimensional echocardiography assessment of left ventricular volumes and ejection fraction in children. *Circulation*. 1982;65(5):962-9.
 12. Young DS. Implementation of SI units for clinical laboratory data. *Ann Inter Med*. 1987;106 (1):114-29.
 13. Donnerstein RL, Marx GR. Simplified method for estimation of doppler cardiac output in the great arteries. *Am J Cardiol*. 1988;62(1):155-6.
 14. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303-11.
 15. López L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the pediatric measurements writing group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:465-95.
 16. World Medical Association [Internet]. WMA 2011 World Medical Association Inc; [Updated 2011 Jan 16; citado 16 Marzo 2013]. Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 59th WMA General Assembly. Seoul, October 2008; [aprox. 2 páginas]. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
 17. Erenberg FG, Banerjee A. Systolic and diastolic properties of univentricular hearts in children: insights from physiologic indices that reflect calcium cycling. *Pediatr Res*. 2003;54(6):885-91.
 18. Basford JR. The Law of Laplace and its relevance to contemporary medicine and rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83(8):1165-70.
 19. Starling EH. The Linacre lecture on the law of the heart. London: Longmans, Green & Co; 1918.
 20. Winberg P, Ergander U. Relationship between heart rate, left ventricular output, and stroke volume in preterm infants during fluctuations in heart rate. *Pediatr Res*. 1992;31(2):117-20.