



**D. Antonio Ordóñez Fernández, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía**

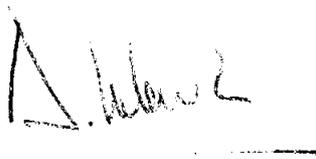
**CERTIFICA:**

**Que D. José Miguel Borrego Domínguez, Licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo su dirección el trabajo de investigación titulado:**

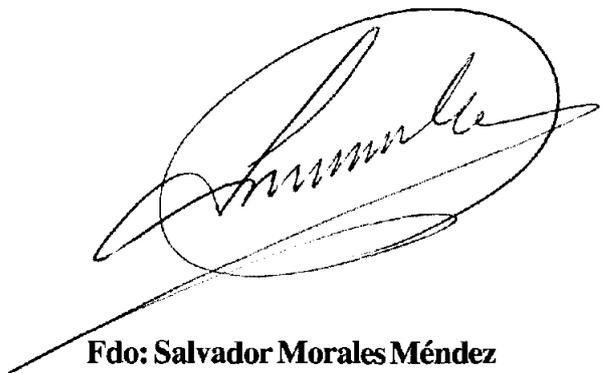
**Importancia del pericardio en la prevención de la insuficiencia cardíaca derecha. Modelo experimental de hipertensión pulmonar para el trasplante cardíaco.**

**y, que dicho trabajo reúne las características necesarias, para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Sevilla.**

**Sevilla 6 de junio de 1994.**



**Fdo: Antonio Ordóñez Fernández  
Profesor Asociado de Cirugía  
Director de la Tesis**



**Fdo: Salvador Morales Méndez  
Profesor Titular de Cirugía  
Tutor de la Tesis.**

**A mis Padres, por todo el amor que he recibido.**

**Para Mamen, José Miguel y Carlos  
por llenarme la vida de Felicidad.**

**Muchas personas han participado en la elaboración de esta tesis, a través de su ayuda manual en el quirófano experimental, de su consejo o incluso de su paciencia. Es por ello mi obligación agradecer a compañeros y amigos su colaboración desinteresada.**

**En primer lugar a todo el personal del quirófano experimental de Hospital Virgen del Rocío, por su disponibilidad en todo momento, especialmente a Francisco Palma y Pedro Carrasco, ATS (DUE) por su apoyo, máxima colaboración, e ilusión .**

**Al resto de mis compañeros del Grupo de Investigación Cardiovascular por su apoyo sin límites y su entusiasmo.**

**A mis compañeros del Servicio de Cirugía Cardiovasvular del Hospital General, por su ayuda, tolerancia y ánimos.**

**Al Dr. Salvador Morales Méndez, Tutor de esta tesis, por sus valiosos consejos y las facilidades ofertadas en todo momento.**

**Dejo para el final, y no por ello menos importante a Antonio Ordóñez Fernández, Director de esta tesis, Maestro y Amigo, que me abrió los brazos, cuando era residente de otro hospital, incitándome al apasionante mundo de la Investigación y del Trasplante Cardíaco.**

**No ha habido acto de mi vida profesional como cirujano, o investigador, que no le haya sentido a mi lado. La mayoría de las veces ayudándome, y siempre ofreciendo un buen consejo o simplemente dando ánimos. Es el tipo de personas para el cual nada es imposible, y lo más complicado aparece sencillo y asequible. A todos los que le rodeamos, nos ha contagiado de su Rigor, Constancia y su Vocación que no conoce horarios ni cansancio. Espero que siempre perdure en mí, una milésima parte de su total dedicación a los enfermos y a la investigación .**

# **INDICE**

## **I. INTRODUCCIÓN**

### **PAGINAS**

#### **1. TIPOS Y MECANISMOS DE HIPERTENSIÓN PULMONAR**

**9**

#### **2. VALORACIÓN HEMODINÁMICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR**

**20**

#### **3. TRASPLANTE CARDIACO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR.**

**25**

##### **3.1 Tipos de trasplantes cardiacos**

**26**

##### **3.2 Fisiología del corazón trasplantado.**

**37**

##### **3.3 Evolución de la hipertensión pulmonar tras el trasplante cardíaco.**

**47**

## **II. SOLUCIONES TEÓRICAS FRENTE AL FRACASO AGUDO DEL VENTRÍCULO DERECHO.**

**50**

#### **1. CÁLCULO ADECUADO DE LAS RVP**

**52**

#### **2. TERAPÉUTICA MÉDICA**

**61**

#### **3. TRASPLANTE HETEROTÓPICO**

**72**

#### **4. TRASPLANTE DE CORAZÓN Y CORAZÓN-PULMÓN EN " DOMINO".**

**74**

#### **5. TRASPLANTE ORTOTÓPICO CON DONANTES DE MAYOR PESO.**

**76**

<b>III. HIPÓTESIS DE TRABAJO.</b>	<b>77</b>
<b>IV. MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>88</b>
<b>V. RESULTADOS.</b>	<b>114</b>
<b>VI. DISCUSIÓN.</b>	<b>138</b>
<b>VII CONCLUSIONES</b>	<b>176</b>
<b>VIII RESUMEN</b>	<b>179</b>
<b>IX BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>182</b>

# I. INTRODUCCIÓN

La evolución de muchas enfermedades cardíacas llevan a una degeneración progresiva del músculo cardíaco, que produce una insuficiencia cardíaca terminal, imposibilitando la vida normal del paciente, con disnea a mínimos esfuerzos o en reposo y limitando su esperanza de vida a unos meses.

Ante esta situación terminal del corazón pocas posibilidades quedaban en el arsenal médico hasta la aparición clínica del trasplante cardíaco, que ha supuesto, después de su perfeccionamiento, una revolución para el cardiólogo y cirujano cardíaco. Ha sido la culminación del sueño del médico: Poder sustituir la víscera irremediabilmente dañada por una nueva.

No obstante ha sido necesario resolver a lo largo de los años multitud de problemas, muchos de los cuales continúan irresolubles.

El corazón y especialmente el corazón derecho permanece conectado en serie con el circuito pulmonar, que como comentaremos posteriormente es un sistema de bajas presiones en condiciones normales.

La insuficiencia cardíaca terminal produce frecuentemente un aumento de la presión en el sistema circulatorio menor, la mayoría de las veces de forma

reactiva, a la cual se adapta el corazón derecho, respondiendo con hipertrofia.

Cuando realizamos un trasplante cardíaco en estas condiciones e implantamos un corazón procedente de un donante sano y por tanto con un corazón derecho acostumbrado a trabajar conectado a un circuito de presiones pulmonares bajas se produce su claudicación y con frecuencia la muerte del paciente.

Dada la complejidad del problema analizaremos detenidamente este punto, considerando el sistema circulatorio pulmonar y el corazón derecho como una *unidad funcional*.

Examinaremos las posibles soluciones teóricas para solventar el fracaso del corazón derecho ante la hipertensión pulmonar ( HTP ) , e investigaremos la posibilidad de mejora de la sinergia ventricular, analizaremos los factores hemodinámicos que entran en juego en la claudicación del ventrículo derecho, y buscaremos la posibilidad de mejorar la interacción ventricular como forma de alcanzar una mejor funcionalidad del ventrículo derecho. Con este fin estudiaremos un punto que en nuestra opinión no permanece suficientemente claro en la bibliografía analizada: El papel que juega el pericardio sinérgico o deletéreo en la función ventricular derecho en un modelo de hipertensión pulmonar. Modelo similar al que se presenta tras el trasplante cardíaco en pacientes afectados de hipertensión pulmonar.

**Pasaremos a continuación a analizar la fisiología de la unidad funcional ventrículo derecho y circulación pulmonar, con especial énfasis en los cambios patológicos que conllevarán a la generación de una hipertensión pulmonar de causa cardíaca, por sus implicaciones clínicas en el trasplante de corazón.**

**La resistencia que ofrece la circulación pulmonar al flujo de sangre es solo una doceava parte de la existente en la circulación sistémica, y la presión media en la arteria pulmonar es de unos  $12 \pm 2$  mm. de Hg.<sup>1</sup>**

**La presión media en la aurícula izquierda es de unos  $6 \pm 2$  mm. de Hg, por tanto el gradiente de presión a través de la circulación pulmonar normal es de sólo  $6 \pm 2$  mm. de Hg.<sup>2</sup>**

**Esto significa que los 5 ó 6 l/min. de gasto cardíaco normal pasan del ventrículo derecho a la aurícula izquierda con una caída de presión de solo 6 mm. de Hg., frente a los aproximadamente 90 mm de Hg. que necesita la circulación sistémica para trasladar la sangre del ventrículo izquierdo a la aurícula derecha.<sup>3</sup>**

**La resistencia del lecho pulmonar es mucho menor debido a la finura de la capa media de los precapilares pulmonares en comparación con las arteriolas sistémicas, más musculares. Precisamente esa baja resistencia de la circulación pulmonar es la causa de que el grosor del ventrículo derecho sea menos de la mitad del izquierdo.<sup>4</sup>**

Hablamos de hipertensión pulmonar cuando aumenta la resistencia al flujo de sangre a través del lecho vascular pulmonar, lo que puede ocurrir a causa de una gran variedad de enfermedades que afectan a la circulación pulmonar.

Se diagnostica hipertensión pulmonar cuando *la presión media de la arteria pulmonar sobrepasa los 20 mm de Hg*<sup>5</sup>.

No obstante existe ligeras discrepancias entre los diferentes autores, que en general no varía más allá de varios milímetros.<sup>6</sup>

## **1. TIPOS Y MECANISMOS DE HIPERTENSIÓN PULMONAR.**

La presión arterial pulmonar puede aumentar como consecuencia de un incremento de la resistencias vasculares pulmonares o en el flujo sanguíneo pulmonar.<sup>7-11</sup>

El aumento de la resistencia vascular pulmonar puede ocurrir en el territorio *precapilar*, como resultado de alteraciones en la estructura de las arteriolas y pequeñas arterias musculares o como consecuencia de factores funcionales, tales como aumento de la viscosidad sanguínea debida a la policitemia o vasoconstricción

secundaria a hipoxia, hipercapnia u otros agentes vasoactivos.<sup>12,13</sup>

Puede producirse asimismo, un aumento de las resistencias vasculares pulmonares, como consecuencia de alteraciones estructurales o funcionales en el territorio venocapilar de la circulación pulmonar.

Con frecuencia, el mecanismo de la hipertensión pulmonar es complejo y puede intervenir varios factores asociados, cuya importancia relativa varía en el curso evolutivo de la enfermedad.

Se han hecho diversos ensayos de clasificación de la hipertensión pulmonar teniendo en cuenta múltiples factores. A continuación seguimos los conceptos propuestos en trabajos que significan contribución básicas al conocimiento de la hipertensión pulmonar, con algunas modificaciones.<sup>14</sup>

Describiremos algunos de los tipos principales de hipertensión pulmonar, profundizando más en aquellos grupos de con mayor interés para el objetivo de esta tesis. Es decir aquellas que se encuentra con mayor frecuencia en enfermos candidatos a recibir un TRASPLANTE CARDÍACO y por tanto susceptible de presentar un fallo del ventrículo derecho donante.

## **1.1 HTP.HIPÓXICA.**

Se observa en muy diversa alteraciones, pero el modelo natural de este tipo de hipertensión pulmonar lo constituye el hombre normal que nace y habita permanentemente en grandes altitudes, en un ambiente crónico de hipoxia hirobárica.

En otros casos, la hipoxia ocurre por hipoventilación alveolar difusa (disfunción de la caja torácica o deficiente regulación nerviosa de la respiración) o hipoventilación alveolar regional (enfermedad obstructiva crónica). El mecanismo de la hipertensión pulmonar hipóxica está determinado básicamente por vasoconstricción precapilar.

En casos extremos, participa en forma significativa la viscosidad sanguínea aumentada, debida a la policitemia extrema y, en algunos casos, un incremento del flujo sanguíneo pulmonar debido a anastomosis broncopulmonares.

## **1.2 HIPERTENSIÓN PULMONAR VASCULAR OBSTRUCTIVA.**

Ocurre en enfermedades que afectan primariamente al lecho vascular pulmonar, en ausencia de enfermedades parenquimatosas. En otros casos, la obliteración vascular es de naturaleza trombótica y así ocurre en el tromboembolis-

mo pulmonar crónico recurrente y en la enfermedad venooclusiva pulmonar. En estos casos el mecanismo esencial de la HTP es un exagerado incremento de la resistencia vascular pulmonar de naturaleza orgánica, pero se han descrito también vasoconstricción precapilar como factor asociado de grado menor.<sup>15</sup>

El ejemplo más manifiesto de HTP precapilar es la Hipertensión pulmonar *primaria*<sup>16,17</sup>, cuyo origen es desconocido, aunque se han elaborado multitud de teorías para explicar su origen. Actualmente existe el convencimiento que hipertensión pulmonar primaria puede ser una entidad plurietiológica, suponiéndose que existe una predisposición genética a la reactividad exagerada del lecho vascular pulmonar.

### 1.3 HTP HIPERCINÉTICA.

Distintas formas de cardiopatías congénitas pueden producir hipertensión pulmonar *precapilar*.

Se observa en las cardiopatías congénitas con cortocircuito arteriovenoso, particularmente en aquellas en que el defecto septal es postricuspídeo, tal como ocurre en algunos casos de comunicación interventricular y persistencia del conducto arterioso.

El grado de hipertensión pulmonar depende en buena parte de la magnitud

**del flujo sanguíneo pulmonar.**

**Sin embargo esto no explica por qué la HTP es más frecuente en la comunicación interventricular y ductus persistente que en los defectos septales interauriculares, a pesar de que éstos puedan presentar flujos pulmonares tan grandes o aun mayores.**

**Existen otros factores que contribuyen a determinar el grado de hipertensión pulmonar en las cardiopatías congénitas con circuito sistémico-pulmonar.**

**La diferencia observada entre los defectos septales pretricuspidéos y las comunicaciones postricuspidéas es atribuible en parte a que, en estas últimas existe transmisión de la presión sistémica al circuito pulmonar. En las comunicaciones interauriculares la presión con que llega la columna sanguínea a la circulación pulmonar es mucho menor.<sup>12</sup>**

**No obstante, este importante factor, no explica el por qué comunicaciones interventriculares de igual dimensión y flujo puedan presentar diferentes grados de hipertensión pulmonar.**

**Existen multitud de datos que apuntan que *el comportamiento del lecho vascular pulmonar es el principal factor* determinante del grado de respuesta hipertensiva a los incrementos de flujo sanguíneo pulmonar.**

**La maduración del lecho vascular pulmonar y la transición del tipo fetal al adulto, no sufre un retardo significativo en los defectos septales auriculares y por tanto la presión arterial pulmonar es normal o ligeramente aumentada, en la mayoría de los pacientes.**

**En las comunicaciones posttricuspidéas el proceso madurativo del lecho pulmonar puede perturbarse, no solo por la magnitud del flujo vascular, sino por la transmisión de presiones de nivel sistémico al circuito pulmonar.**

**En estas condiciones de detención de la maduración del lecho vascular pulmonar, la luz vascular está reducida, su distensibilidad atenuada y su reactividad incrementada a estímulos tales como la hipoxia y el incremento de flujo sanguíneo.**

***A mayor inmadurez del lecho vascular se produce mayor reactividad al incremento de flujo y por tanto mayor hipertensión pulmonar.***<sup>18</sup>

**La Historia Natural de los cortocircuitos sistémicos-pulmonares demuestra que la HTP hipercinética se inicia en la infancia y es improbable su aparición en una edad tardía.**

**En los niños menores de dos años, la estructura vascular predominante corresponde al tipo fetal en diferente grado de regresión, y algunas veces acentuado**

**por un variable grado de hipertrofia de la capa muscular media.**

**En estos casos la oportuna corrección quirúrgica del defecto, suprime el factor vasoconstrictor y determina una reducción inmediata de las resistencias vasculares pulmonares.**

**En algunos casos, particularmente en la adolescencia, la persistencia de la hipertensión pulmonar conduce gradualmente a la aparición de lesiones vasculares avanzadas e irreversible del tipo de la arteritis necrotizante y de las lesiones plexogénicas.**

**Observaciones recientes indican que la arteritis necrotizantes precede a las lesiones plexogénicas, en contraste, con el concepto clásico sobre la cronología de la enfermedad vascular hipertensiva. Lo cual concuerda con los resultados obtenidos en anastomosis sistémico-pulmonares experimentales.**

**Estas lesiones vasculares avanzadas determinan resistencias vasculares pulmonares excesivas y fijas, con grados extremos de HTP con cifras tensionales igual o superior a la presión arterial sistémica.**

**Cuando se llega a esta situación hemodinámica se determina que el flujo sanguíneo a través de la comunicación sea bidireccional o predominantemente de derecha a izquierda, condición que se conoce genéricamente como *Síndrome de***

*Eisenmenger.*<sup>19</sup>

Una vez producida la inversión del shunt, el cierre quirúrgico del defecto no es conveniente, puesto que, en la mayoría de los casos, no se obtiene reducción de la presión pulmonar y se incrementa la sobrecarga ventricular derecha, agravándose así las manifestaciones de insuficiencia cardíaca congestiva.<sup>20</sup>

#### 1.4. HTP VENOCAPILAR

En las formas de HTP descritas previamente, el mecanismo patogénico, es decir el aumento de resistencias o flujo, actúa en el sector precapilar de la circulación pulmonar.

Existen otras alteraciones clínicas de variada etiología, en las cuales el mecanismo de la hipertensión pulmonar tiene lugar el sector *POSTCAPILAR*, como consecuencia de una dificultad en el drenaje venoso pulmonar causado por anomalías en el ventrículo izquierdo, la aurícula izquierda o las venas pulmonares.

El ejemplo más claro de hipertensión de la aurícula izquierda, viene representado por la estenosis mitral. HTP secundaria a hipertensión venocapilar se observa también en los estadios avanzados de diversas cardiopatías que se

complican con insuficiencia ventricular izquierda, tal como ocurre en la *cardiopatía isquémica*, la *cardiopatía hipertensiva*, la *enfermedad valvular aórtica* y las *miocardiopatías congestivas*.

Estas últimas patologías generadores de HTP de gran interés para nosotros dado que en su estado terminal el único tratamiento efectivo es el trasplante ortotópico de corazón, con los problemas que genera esta técnica en enfermos que han desarrollado de forma avanzada HTP, y que como comentaremos posteriormente es el punto de partida para esta tesis doctoral.

En estos casos de insuficiencia cardíaca adquirida, el aumento de la **PRESIÓN DIASTÓLICA FINAL** del ventrículo izquierdo se transmite en forma retrógrada a la aurícula izquierda, al territorio venocapilar y al sector arterial de la circulación pulmonar.

HTP de origen venocapilar puede observarse también en las pericarditis constrictivas y en las cardiopatías que *disminuyen la distensibilidad* del ventrículo izquierdo y limitan su llenado diastólico, lo cual ocurre en las miocardiopatías hipertróficas restrictivas y en la fibrosis miocárdica difusa de origen isquémico.

Otros ejemplos menos frecuentes de hipertensión pulmonar de tipo venocapilar, corresponde a procesos obstructivos de la aurícula izquierda (trombosis, mixoma, cor triatriatum) y de las venas pulmonares, tales como anomalías

congénitas, trombosis, mediastinitis compresivas, y algunos casos de enfermedad venooclusivas pulmonar.

La magnitud de la hipertensión pulmonar depende de forma muy importante, del funcionamiento del ventrículo derecho.<sup>21</sup> En respuesta a una tensión aguda, v.gr. una embolia de pulmonar, el ventrículo derecho de una persona normal, puede alcanzar cifras tensionales de 50 mm Hg. por encima de las cuales sobreviene generalmente la insuficiencia ventricular.

Cuando el ventrículo derecho presenta una adaptación crónica, como es la hipertrofia pueden generarse presiones sistólicas de 100 mm Hg. Si existe isquemia de este ventrículo la insuficiencia ventricular surgirá cuando las cifras de la presión vascular pulmonar sean menores.<sup>22</sup>

Cuando el ventrículo derecho es sano y no muestra isquemia, el aumento de la presión de la aurícula izquierda a cifras de 7-8 mm Hg. provoca disminución tanto de la resistencia vascular pulmonar como del gradiente de presión transpulmonar. Estas reducciones reflejan distensión de un conjunto de vasos pequeños con gran distensibilidad.

Si aumenta la presión de la aurícula izquierda en mayor grado, se eleva la presión arterial pulmonar y la presión venosa pulmonar; es decir cuando el flujo pulmonar es constante el gradiente entre las arterias y las venas pulmonares

permanece constante.

Sin embargo, cuando la presión venosa pulmonar se acerca a 25 mm Hg. o los excede de forma crónica, la presión arterial pulmonar se eleva de forma **DESPROPORCIONADA**, es decir el gradiente de presión entre la arteria y las venas pulmonares se eleva y el flujo pulmonar permanece constante o disminuye. Este hecho nos indica elevación de la resistencia vascular pulmonar provocada en parte por la vasoconstricción arteriolar, la cual presenta variaciones entre los diferentes pacientes.

Cuando existe hipertensión venosa pulmonar crónica,<sup>23</sup> independientemente de su causa, aparecen cambios estructuras en el lecho vascular pulmonar. A nivel ultraestructural, estos cambios son edema de las células del endotelio capilar pulmonar, engrosamiento de su lámina basal y separación de grupos de fibrillas de tejido conjuntivo. Si el edema persiste aparece proliferación de las fibrillas elásticas y reticulares, de manera que los capilares alveolares se rodean de tejido conectivo denso.

Las alteraciones estructurales en las arterias pulmonares pequeñas, arteriolas y vénulas incluyen hipertrofia de la capa media, fibrosis de la capa media, íntima y en ocasiones arteritis necrotizante y lesiones plexiformes; estas últimas lesiones indican la irreversibilidad de las lesiones.

## 2. VALORACIÓN HEMODINÁMICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR.

Como se presupone de comentarios en páginas anteriores el diagnóstico de la hipertensión pulmonar, es en sentido estricto básicamente hemodinámico y el de enfermedad vascular pulmonar hipertensiva, histológico. Una correcta determinación entraña una importancia capital dada las implicaciones terapéuticas que conllevan.

En la siguiente tabla podemos ver una aproximación al diagnóstico diferencial hemodinámico de las hipertensiones pulmonares:

PRESIONES	PRECAPILAR	PASIVA	REACTIVA
PAPm	+ / ++	+	++
PAI	NORMAL	+	+
GRADIENTE TRANSPULM.	> 12 mm Hg	< 12 mm Hg	> 12 mm Hg

TABLA I: Indica un diagnóstico diferencial de los principales tipos de hipertensión pulmonar, según las características de las presiones pulmonares.

**Leyenda:**

PAPm: Presión media de la arteria pulmonar.

PAI: Presión de la aurícula izquierda.

Gradiente transpulm.: Gradiente transpulmonar, representa el gradiente entre la presión media de la arteria pulmonar y la presión media de la aurícula izquierda.

**Una adecuada valoración es absolutamente esencial para posteriores opciones tales como el trasplante cardíaco en patologías originariamente cardíacas. Estableciendo además de las posibles contraindicaciones, el tipo adecuado de trasplante a realizar.**

**La hipertensión pulmonar engloba toda situación con presión arterial pulmonar (PAP) superior a la normalidad. Una presión elevada puede ser consecuencia, como hemos referido anteriormente, de un flujo pulmonar (Qp) elevado o de resistencias vasculares pulmonares (RVP) elevadas.<sup>24</sup>**

**Resistencias, flujo e hipertensión se relacionan mediante la siguiente fórmula:**

$$\text{RVP (U)} = \frac{\text{PAPm-PAIm (mm de Hg.)}}{\text{Qp (l/min)}}$$

**LEYENDA:**

RVP: Resistencias vasculares pulmonares.

PAPm: Presión media de la arteria pulmonar.

PAIm: Presión media de la aurícula izquierda.

Qp: Flujo pulmonar.

La resistencia vascular pulmonar suele por tanto, cuantificarse, por analogía con la ley de Ohm, como la correlación entre la caída de la presión y el flujo promedio.

Las RVP podemos expresarlas como  $\text{dinas. seg. cm}^{-5}$ , multiplicando la anterior fórmula por 80, o como es más habitual en unidades Woods.

En el adulto normal la RVP calculada es de  $67 \pm 23 \text{ dinas. seg. cm}^{-5}$ .

La saturación de oxígeno de la hemoglobina en la aorta, refleja también, en presencia de cortocircuito, el grado de hipertensión pulmonar, siempre y cuando concurren determinadas circunstancias y de un modo aproximado.

**SE CONSIDERA UN GRADO HEMODINÁMICO IMPORTANTE DE HIPERTENSIÓN PULMONAR, CUANDO:**

- \* La relación de las presiones sistólicas de arteria pulmonar-aorta es mayor o igual de 0.75.
- \* Las RVP (Resistencias vascular pulmonar) mayor de 5 U.
- \* Saturación de oxígeno menor del 85-90%

La administración de tazolina, inhalación de oxígeno al 100 % o la infusión de nitroprusiato sódico, lo cual será comentado en detalle más adelante; producen vasodilatación vascular pulmonar. Reducen por tanto, la presión media pulmonar y las resistencias vasculares. La positividad de estos test indica que la HTP se debe, al menos en parte, a un componente de vasoconstricción funcional y en teoría reversible.

La valoración hemodinámica de la hipertensión pulmonar tiene serias limitaciones, que son más acusadas en niños muy pequeños o en enfermos en situación crítica.

A continuación pasamos a enumerar algunas de estas limitaciones y que nos puede llevar a un error de apreciación:<sup>25</sup>

a) Se detecta un solo momento hemodinámico, que puede ocurrir no sea el más representativo del enfermo.

b) Los múltiples parámetros hemodinámicos necesarios para el cálculo de las RVP, a veces, no se obtienen simultáneamente, o bien se toman al final del cateterismo cuando la situación hemodinámica puede estar alterada.

c) La anemia, especialmente en los niños, sometidos a múltiples extracciones sanguíneas, o en adultos tras cirugía cardíaca, puede modificar significativamente los cálculos de las RVP (método Fick) exagerando su valor.

d) La circulación colateral pulmonar, abundante en las cardiopatías cianóticas no englobadas habitualmente en los cálculos del flujo pulmonar, puede sobreestimar o subestimar los cálculos de la RVP.

Así pues, la evaluación hemodinámica de la hipertensión pulmonar debe comprender óptimamente la presión de la arteria pulmonar, resistencias vasculares pulmonares y la saturación de oxígeno (en los casos de mezcla a nivel cardíaco). Sus valores deben aceptarse con ciertas reservas, en casos en que el estudio hemodinámico se ha realizado en situaciones límites. En capítulos posteriores nos volveremos a referir a la importancia de una adecuada medición de las RVP. Especialmente cuando de este valor puede depender la indicación o contraindicación para un trasplante cardíaco, y la posibilidad de enfrentarse a un fallo del corazón derecho donante debido a una minusvaloración de la hipertensión pulmonar.

**Aprovechando el estudio hemodinámico, se puede efectuar una angiografía del lecho vascular pulmonar distal.**

**En este estudio angiográfico se pueden observar cambio estructurales y/o circulatorios provocados por la hipertensión pulmonar,tales como:**

- a) Adelgazamiento arterial.**
- b) Tiempo circulatorio lento.**
- c) Disminución del llenado capilar pulmonar.**

**Aunque existen autores que le da una gran importancia a estos estudios angiográficos, pensamos que actualmente siguen primando los resultados fácilmente cuantificables y comparables tales como las resistencias vasculares pulmonares, valores de presión pulmonar o gradiente transpulmonar.**

### **3. TRASPLANTE CARDÍACO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR PREOPERATORIA.**

El trasplante de corazón (Tx C) clínico, es el resultado de los trabajos de investigación realizados durante décadas e iniciados a principios del siglo XX. Han surgido multitud de problemas que han debido resolverse antes de su aplicación rutinaria, fruto de la colaboración de muchos investigadores y clínicos.<sup>26,27</sup>

Entre los problemas resueltos al menos preliminarmente antes de su aplicación clínica destacan<sup>28,29</sup> :

- \* Diseño de una técnica simple, rutinaria y fiable.
- \* Conocer la respuesta inmunológica del huésped frente al corazón trasplantado y poderla controlar mediante fármacos inmunosupresores.
- \* Demostrar que el corazón trasplantado denervado es capaz de mantener una función hemodinámica adecuada.
- \* Desarrollar técnicas de conservación del corazón donante durante la interrupción de la circulación coronaria.<sup>30</sup>

**Todos y cada uno de estos puntos continúa siendo fuente de investigación básica y clínica y va permitiendo aumentar la supervivencia a corto y largo plazo de los enfermos trasplantados.**

**Brevemente analizaremos los diferentes tipos de trasplantes cardíacos que actualmente tienen aplicación clínica, cuya definición nos será de utilidad para posteriores desarrollo en el conjunto del presente trabajo.**

### **3.1 TIPOS DE TRASPLANTE CARDÍACO.**

**Los programas clínicos de trasplante cardíaco tienen como objetivo ofrecer a los pacientes con una cardiopatía irreversible y rápidamente fatal un tratamiento considerado actualmente válido.**

**Con miles de trasplantes realizados en el mundo desde 1970. Un total de 950 trasplantes realizados en España desde 1984 a final de 1992 en 13 centros con programa de trasplante cardíaco<sup>31</sup>, y 287 trasplantes efectuados durante 1993.**

**El número de donaciones ha ido en aumento en España desde 1990 permaneciendo en 1992 en una tasa de 21.7 donantes por millón de habitantes, superior a la media de los países de nuestro entorno, alcanzando en 1993 la tasa de 22.6 donaciones por millón de habitantes, que sitúa a España en el primer lugar del**

**mundo respecto al número de donaciones.**

**Actualmente en España existe 12 centros con programa de trasplante cardíaco, cada centro atiende a 3.2 millones de habitantes, con lo que nos situamos en un término medio entre los países occidentales.**

**Por tanto el trasplante cardíaco ha dejado de constituir un tratamiento experimental para convertirse en una terapéutica reconocida a nivel mundial.**

**En estos momentos se puede esperar en los pacientes trasplantados una supervivencia del 81 % al año y del 69 % a los 5 años.<sup>32</sup>**

**Por otro lado, la mayor parte de los supervivientes pueden reincorporarse a un trabajo activo y disfrutar de una calidad de vida normal.<sup>33</sup>**

### **3.1.1 TRASPLANTE ORTOTÓPICO.**

**Es la técnica más frecuente de utilización, aproximadamente el 95 % de los realizados en España.<sup>31</sup>**

**Consiste en la implantación del corazón donante en la posición natural, es decir en el lugar dejado por el corazón enfermo una vez extraído éste.<sup>34-37</sup>**

Las **INDICACIONES** para la practica de un trasplante ortotópico cardíaco engloba en general a aquellos pacientes con enfermedad cardíaca en fase terminal, en clase funcional III, IV de la NYHA, que no puede beneficiarse de otro tipo de tratamiento médico o quirúrgico, con la suficiente garantía y cuya esperanza de vida es inferior a un año.<sup>38</sup>

Naturalmente es exigible igualmente un aceptable estado general, junto a una edad razonable y la no existencia de contraindicaciones absolutas o relativas.

En nuestro medio, que es similar al Registro Internacional de la Sociedad para Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT), las patologías que motivaron el trasplante fueron<sup>35</sup> :

- \* 49 % Miocardiopatía dilatada.
- \* 41 % Cardiopatía isquémica.
- \* 4 % Cardiopatía valvular.
- \* 6 % Miscelánea. La cual incluye tumores cardíacos, arritmias, aneurismas, cardiopatías congénitas etc.

Casi todas estas patologías generan debido a la insuficiencia cardíaca crónica variables grados de **HIPERTENSIÓN PULMONAR.**

No obstante, las indicaciones para trasplante cardíaco, son cada día

mayores, especialmente cuando tenemos en cuenta la existencia de una mortalidad quirúrgica precoz (menor de 30 días) del 10 % y una supervivencia al año próxima al 80 %, superior sin duda alguna a la evolución normal de muchas cardiopatías con tratamiento médico o quirúrgico.<sup>39-42</sup>

El factor limitante, para el aumento de las indicaciones es pues, el escaso número de donaciones existente, que hace ser lo más estricto posible en la inclusión de un paciente en lista de espera de trasplante cardíaco.

Habiéndose identificado las pacientes potencialmente beneficiarios de un trasplante ortotópico cardíaco, obviamente no todos son candidatos a un trasplante cardíaco. Existen una serie de CRITERIOS DE EXCLUSIÓN algunos absolutamente aceptados por todos los autores y otros que variaran del centro o de las condiciones personales del enfermo.<sup>43</sup>

La exigencia de inmunodepresión excluye a los enfermos portadores de patología tumoral o de infección activa.

Respecto a la edad, en un principio el límite se estableció en los 50 años, según la experiencia del grupo de Stanford.

Más recientemente se ha incrementado el número de enfermos trasplantados con una edad comprendida entre los 50 y 65 años sin evidenciarse importante

impacto en el aumento de la mortalidad, incidencia de infecciones o rechazo.<sup>44,45</sup>

Muchos centros, y en nuestra opinión la mejor opción, prefieren tener en cuenta la *edad fisiológica o biológica* del paciente, como forma ideal de identificar multitud de problemas asociados a la edad, tales como hipertrofia prostática, osteoporosis, insuficiencia renal, etc.<sup>46</sup>

Se excluyen pacientes con enfermedad sistémica grave que suponga una limitación importante a la expectativa de supervivencia del paciente, tales como severa disfunción pulmonar, hepática o renal; importante patología neurológica, adicción a drogas etc.

Los problemas para el paciente trasplantado no terminan con la intervención, sino que toda su vida deberá someterse a una serie de controles y a un tratamiento delicado que requiere una estricta observancia. Por otro lado, el hecho de vivir gracias a un órgano donado por una persona ya muerta supone una carga psicológica adicional. Por ello se requiere de los candidatos a receptor una estabilidad no solo personal sino también de su entorno familiar.<sup>47</sup>

La diabetes mellitus ha sido considerado contraindicación absoluta para el trasplante, especialmente por el agravamiento que conllevaría tras el uso de corticosteroides. Hoy muchos grupos consideran este miedo infundado, siendo la mayor causa de contraindicación la existencia de una neuropatía diabética

avanzada.<sup>48</sup>

De forma similar, ocurre con el úlcus gastroduodenal, ante el miedo de sangrado o perforación debido a la medicación inmunosupresora. No se excluyen aquellos enfermos que demuestran curación de la úlcera por endoscopia.

El *ventrículo derecho del corazón donante* está acostumbrado a bombear sangre contra unas resistencias pulmonares normales. Frente a unas resistencias elevadas, como ocurre en el estadio final de muchas enfermedades cardíacas, este ventrículo derecho normal puede fallar incapaz de superar esta elevada postcarga.

Severa hipertensión pulmonar, es una de las pocas contraindicaciones absolutas para trasplante cardíaco ortotópico.

Se admite que una elevación de las resistencias vasculares pulmonares superior a 8 unidades Wood ( $640 \text{ dinas/cm/seg}^{-5}$ ) es una contraindicación absoluta.

Para otros autores la existencia de más de 6 Unidades Wood sin la determinación de la porción de resistencias fijas, constituye igualmente ya una contraindicación.<sup>49</sup>

Algunos centros prefieren ajustar el cálculo de las resistencias a la superficie corporal expresado como índice de resistencias pulmonares o como gradiente transpulmonar ( presión media pulmonar menos presión media cuña pulmonar ).

Sea cual sea, el método usado, es claro que la existencia de hipertensión pulmonar fija, es una de los más importantes predictores de pobres resultados tras el trasplante ortotópico de corazón.<sup>50,51</sup>

### **3.1.2 TRASPLANTE HETEROTÓPICO.**

Consiste en la implantación del corazón donante, generalmente en hemitórax derecho, conectándolo en serie, según diferentes variaciones técnicas al corazón original del receptor, el cual es conservado y mantiene su función de bomba.

Ha sido el grupo de la Universidad de Cape Town, el que ha introducido nuevas técnicas, poniéndolo en práctica a nivel clínico.

Se ha utilizado primero como soporte de ventrículo izquierdo y posteriormente como soporte biventricular.

### **SOPORTE VENTRICULAR IZQUIERDO.**

Esta técnica está basada en las anastomosis de la aorta y aurícula izquierda del corazón donante y del receptor. La sangre venosa coronaria vuelve por la pulmonar del donante a la aurícula derecha del receptor.

### SOPORTE BIVENTRICULAR.

La técnica consiste en realizar anastomosis entre las aurículas izquierdas, aurículas derechas, ambas aortas y arterias pulmonares de los dos corazones. Esta última anastomosis se tiene que realizar interponiendo una prótesis tubulada entre las dos arterias pulmonares.

Con esta técnica se conectan en paralelo el corazón donante y receptor, estableciendo una libre circulación entre los dos corazones a nivel auricular.<sup>52</sup>

las indicaciones serían teóricamente las similares a las comentadas para el trasplante ortotópico, pero dado los problemas inherentes a la técnica, junto a los mejores resultados proporcionados por el trasplante ortotópico las indicaciones quedan limitadas, variando según los diferentes autores. Así el grupo de Stanford lo indica en las siguientes ocasiones:<sup>53</sup>

1. Cuando hay una gran desproporción entre el tamaño del donante y el receptor, siendo teóricamente difícil que el pequeño corazón donante soporte él solo, el mantenimiento circulatorio.

2. Cuando se espera que el corazón del receptor se recupere, v. gr. en el caso de las miocarditis agudas. Se usaría pues como asistencia biológica a los ventrículos.

La principal indicación actual para realizar trasplante heterotópico es la existencia de irreversible ALTAS RESISTENCIAS PULMONARES, dado que contamos con el desarrollo hipertrófico del corazón receptor que ayudará en el postoperatorio a soportar la gran postcarga que ofrece el lecho pulmonar.<sup>54-56</sup>

Es posible su uso en un futuro con xenoinjertos, utilizándose como puente hasta el trasplante definitivo con el corazón idóneo.

### 3.1.3 TRASPLANTE DEL BLOQUE CORAZÓN-PULMÓN.

En 1981 el equipo de Stanford realizó el primer trasplante cardiopulmonar con éxito, hasta entonces todos los intentos clínicos habían sido desafortunados.

Sin duda alguna los avances en el trasplante ortotópico cardíaco, en especial en el campo de la inmunosupresión ha abierto el camino al trasplante del bloque corazón pulmón.

El uso de la ciclosporina, el menor uso de esteroides durante la fase de

cicatrización traqueal, la mejor preservación pulmonar, junto a una mejor selección del donante y receptor han mejorado la supervivencia al año y 5 años con unos valores del 73 y 50 % respectivamente.<sup>57-60</sup>

Existe gran número de pacientes con estadio final de enfermedad cardíaca y pulmonar, los cuales pueden ser candidatos potenciales a ser tratados con un trasplante corazón pulmón:

- \* Pacientes con anomalías congénitas cardíacas y pulmonares.
- \* Situación de Eisenmenger.
- \* Enfermedades primarias pulmonares que producen secundariamente fallo grave de corazón derecho.

Otras enfermedades primarias pulmonares con escasa o moderada afección del corazón derecho debieran ser tributarias de trasplante simple o doble de pulmón, quizás con el fundamento principal de uso óptimo de los escasos donantes.

La más frecuente indicación para trasplante corazón pulmón ha sido la Hipertensión pulmonar primaria, con un 33 % de los casos reportados por la ISHT (International Society for Heart Transplantation Registry). Seguidos del S. de Eisenmenger u otras enfermedades congénitas (30), fibrosis quística (14 %) y enfisema (7 %).<sup>57,61</sup>

Igual que se ha incrementado el número de centros que practican trasplante cardíaco, también ha aumentado el número de centros con programas de trasplante corazón y pulmón. Sin embargo las exigencias para el donante del bloque corazón-pulmón son tan estrictas, junto con la escasez relativa de donantes, que limita de forma importante el procedimiento, lo cual ha estimulado el perfeccionamiento de las técnicas de simple y doble trasplante de pulmón, especialmente como hemos comentado previamente en enfermos enfermedad pulmonar primaria.<sup>62-44</sup>

Existen contraindicaciones de orden general, que son comunes con los otros tipos de trasplante cardíaco: Enfermedad sistémica grave, enfermedad infecciosa grave, enfermedad oncológica, edad biológica avanzada, estabilidad psicológica etc.

La mayoría de los centros consideran contraindicación la existencia de previa cirugía cardíaca o torácica, dada la alta tasa de morbilidad y mortalidad que se produce, especialmente por el sangrado postoperatorio.

### **3.2 FISIOLÓGÍA DEL CORAZÓN TRASPLANTADO.**

Nos interesa estudiar someramente los cambios fisiopatológicos que presentará el corazón trasplantado, dado que nos podrá explicar las alteraciones y los cambios adaptativos que se producen en el postoperatorio inmediato y tardío.

Dada la técnica quirúrgica actualmente utilizada, podemos resumir tres consecuencias anatómicas:

- \* Formando parte del fragmento de aurículas del receptor se conserva el nódulo sinusal originario, con su inervación autonómica conservada.
- \* Existe una denervación autonómica completa del corazón trasplantado.
- \* El corazón trasplantado conserva indemne el sistema de conducción, incluido el nódulo sinusal y los receptores autonómicos.

Durante la fase precoz postrasplante existe *una DEPRESIÓN DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR*, que se recupera progresivamente en los tres o cuatro días consecuentes al trasplante.<sup>65</sup>

Aunque el fallo ventricular es generalizado, puede predominar el fallo

derecho, especialmente si existe una excesiva elevación de las resistencias pulmonares. El papel contributivo de las aurículas no está suficientemente aclarado, así hay autores que consideran que un bombeo insuficiente auricular podría contribuir a la insuficiencia ventricular.<sup>66</sup>

Como causa fundamental de esta depresión global de la función ventricular, hay que resaltar la *anoxia* que sufre el injerto, desde la extracción del donante al desclampaje en el receptor, y que actualmente se intenta minimizar mejorando las técnicas de preservación miocárdica, durante la extracción, transporte y su implantación.<sup>67-68</sup>

También juega un importante papel la supresión brusca de la *inervación simpática*. En animales ha sido demostrado una reinervación aproximadamente al año tras el trasplante, con recuperación de la respuesta a la atropina y tiramina,<sup>69</sup> en humanos que se ha creído hasta la actualidad la no existencia de reinervación, recientemente existen abundantes bibliografías, esencialmente desde finales de 1992 que constatan la producción de un variable grado de reinervación a partir de 1-3 años postrasplante.<sup>70-71</sup>

Por estos motivos, es de una gran utilidad el uso en el postoperatorio inmediato de perfusión de isoproterenol por su efecto inotrópico y cronotrópico positivo.

Pasado el inicial período postoperatorio, caracterizado por la inestabilidad, los datos hemodinámicos obtenidos en reposo son normales en la mayoría de los pacientes, la frecuencia cardíaca es mayor de la normal por la ausencia de tono vagal, el gasto e índice cardíaco suelen ser normales o levemente deprimidos, los volúmenes telediastólicos son normales o ligeramente disminuidos.<sup>72-73</sup>

En el individuo normal la respuesta circulatoria de adaptación al EJERCICIO, exige la integración de adaptaciones cardíacas, tales como la aplicación de la ley de Frank-Starling por aumento del retorno venoso, taquicardia por estimulación nerviosa simpática y catecolaminas circulantes, y de mecanismos periféricos, tales como la vasodilatación local de los músculos activos y respuesta vasoconstrictora para el resto de los territorios. El resultado final es el aumento del gasto cardíaco adecuado a la demanda.

En el paciente portador de un corazón trasplantado se han demostrado todos los mecanismos anteriores, salvo los que depende de la inervación simpática del nodo sinusal<sup>74</sup>, lo cual confiere unas características peculiares a la respuesta al ejercicio.

Existe un patrón anormal de aceleración cardíaca que se caracteriza por una frecuencia en reposo elevada, un aumento retrasado y lento en las etapas iniciales del ejercicio, para acentuarse al final y con una disminución muy lenta durante la fase de recuperación. Con ejercicio moderado mantenido se elevan de manera

importante los niveles de noradrenalina plasmática, aumentando como consecuencia la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica.<sup>75</sup>

El resultado final de la respuesta global al ejercicio puede considerarse normal, menos coordinada que en sujetos no denervados, pero que permite una vida normal a los pacientes portadores de trasplante cardíaco, incluso realizando deportes.<sup>76,77</sup>

Respecto a la **FUNCIÓN DIASTÓLICA** a pesar de que el conjunto de los valores hemodinámicos pueden considerarse normales en muchos pacientes puede haber anomalías de la función diastólica, que son clínicamente inaparentes en la mayoría de ellos.

La evidencia de las llamadas anomalías restrictivas pueden ser puestas de manifiesto con la infusión salina rápida y medición de parámetros del corazón derecho. Se observa en estos pacientes elevación patológica de la presión de aurícula derecha y presión diastólica del ventrículo derecho.

*Parte de estas alteraciones diastólicas pueden ser explicadas por cierta disfunción del ventrículo derecho atribuida a la presencia de hipertensión pulmonar.*

Las resistencias pulmonares son rara vez normales en los enfermos que

reciben un trasplante cardíaco. Como consecuencia la mayoría de los pacientes muestran elevación de las presiones diastólicas del ventrículo y aurícula derechos inmediatamente tras el trasplante. En la mayoría de los pacientes la presión telediastólica ventricular retorna a la normalidad y se corrige el moderado grado de insuficiencia funcional tricuspídea.<sup>78</sup>

Los pacientes con corazón trasplantado presentan ciertas particularidades en su FUNCIONAMIENTO ELECTROFISIOLÓGICO, que necesitamos conocer para entender la fisiopatología del corazón trasplantado.

Por la técnica quirúrgica empleada, no se extirpa el nodo sinusal del receptor, por tanto el paciente trasplantado tendrá dos nodos sinusales, uno procedente del donante y otro propio del receptor.<sup>79</sup>

Este hecho no parece tener ninguna trascendencia dado que el corazón injertado funciona independientemente a una frecuencia más alta al estar desprovisto de la influencia del nervio vago.

La denervación total del corazón injertado influye muy poco en el sistema de conducción auriculoventricular, en cambio en el nódulo sinusal parece ejercer una mayor influencia, especialmente de tipo cuantitativo.<sup>80</sup>

Así la función sinusal en los enfermos trasplantados es normal, aunque se

diferencia de los corazones inervados en un mayor frecuencia sinusal en reposo y una reducción de los tiempos de recuperación del nodo sinusal tras estimulación sincronizada.<sup>81</sup>

Los estudios de la función sinusal en el postoperatorio inmediato arrojan datos algo diferentes, así es muy frecuente la disfunción sinusal donante, lo cual tiene valor pronostico en la aparición de arritmias cardíacas e incluso de la supervivencia.

La denervación no supone una protección contra la arritmias. En los enfermos trasplantados se han documentado una incidencia de arritmias supra y ventriculares elevadas. Las arritmias sinoauriculares lentas son más graves y peligrosas que en el corazón inervado, pues en el denervado no funciona el mecanismo normal de escape ante el paro sinusal o el bloqueo sinoauricular.<sup>82</sup>

El corazón trasplantado, al permanecer denervado como comentamos antes, reaccionará de forma diferente a diversas drogas que actúan de forma más o menos indirectamente a través del sistema vegetativo.<sup>83</sup>

Así el isoproterenol mantiene sus efectos inotrópico y cronotrópicos, actuando por tanto independientemente del sistema nervioso autónomo.

Los digitálicos aumentan la contractilidad pero no alargan la conducción

**auriculoventricular.**

La atropina y otros fármacos cuya acción dependen de sus efectos vegetativos, su efecto en el corazón denervado es nula.

### **COMPORTAMIENTO DEL VENTRÍCULO DERECHO TRAS EL TRASPLANTE**

Desde el inicio de los trasplantes cardíacos es conocido que la existencia de resistencias pulmonares elevadas es un potente factor de riesgo, siendo considerada una contraindicación absoluta para la práctica de un trasplante ortotópico.<sup>84</sup>

Como sabemos, el enfermo candidato a trasplante, debido a la existencia de fallo cardíaco crónico, desarrolla con frecuencia hipertensión pulmonar. Al realizarse el trasplante de un donante con corazón sano, sometemos bruscamente a un ventrículo derecho acostumbrado a trabajar dentro de un circuito de baja presión, a una situación de postcarga elevada, y ello de manera brusca, con escasa capacidad de adaptación. Se produce como consecuencia una fallo ventricular derecho, que variará su severidad según el grado de hipertensión pulmonar y otros factores que analizaremos posteriormente.<sup>85</sup>

Normalmente la pared del ventrículo derecho es relativamente delgada comparada con la del ventrículo izquierdo. Por esta razón el cálculo de volúmenes con métodos no invasivos ha sido siempre dificultosa.

Dada la delgadez de la pared el ventrículo derecho tiene una gran compliance, y puede incrementar significativamente su tamaño sin grandes cambios en las presiones intracavitarias de llenado.

La pared libre del ventrículo derecho es irrigada por la coronaria derecha, sin embargo el septum interventricular tiene una doble irrigación, por la coronaria derecha y por la descendente anterior. El flujo de sangre que llega a través de las coronarias durante el ciclo cardíaco depende de la *presión de perfusión*, la cual se define como la diferencia entre la presión aórtica y la presión en el ventrículo derecho. Este hecho conlleva importantes implicaciones, dado que una hipotensión sistémica puede generar una isquemia del ventrículo derecho, especialmente si existen elevadas presiones en este último.

Este hecho puede cerrar el círculo vicioso en caso de fallo del ventrículo derecho debido a postcarga elevada, como ocurre en la hipertensión pulmonar aguda, así la caída del gasto cardíaco derecho, conllevara descenso del llenado ventricular izquierdo e hipotensión sistémica, reduciendo la presión de perfusión del ventrículo derecho.<sup>86</sup>

El concepto de Resistencias Vasculares Pulmonares (RVP) es un concepto hemodinámico análogo a la ley de Ohm para los sistemas eléctricos, existiendo una básica diferencia, la existencia de un circuito *reactivo*. El cálculo de RVP puede

**cambiar bajo múltiples condiciones fisiológicas, tales como la distensión de la microvasculatura, alteración de flujo y presión, la potencial apertura de capilares sanguíneos en paralelo, etc.**

**Incluso la representación matemática de las resistencias vasculares a través del lecho pulmonar es controvertida. Así el cálculo de las RVP en unidades WOOD ha venido a estandarizar estas mediciones. Existen algunos datos que el uso del Unidades Wood Índice ( $U.W.m^2$ ), en el cual el denominador de la fórmula para el cálculo es el índice cardíaco, en vez del gasto cardíaco, consigue una mejor comparación entre enfermos con diferente superficie corporal. Otros autores consideran diferentes datos como mejores indicadores de Hipertensión pulmonar, tales como, el gradiente transpulmonar o la presión crítica de apertura para el flujo microvascular.<sup>87</sup>**

**Sea cual sea, la forma por la cual obstemos para medir el grado de hipertensión pulmonar existe una clara influencia de la magnitud de ésta preoperativamente y la tasa de mortalidad tras el trasplante cardíaco, por el desarrollo de un fallo cardíaco derecho agudo o más frecuentemente una disfunción ventricular derecha produciendo un cuadro de bajo gasto cardíaco derecho, y sus secuelas.**

**Costard y Fowler de la Universidad de Stanford analizando 301 pacientes sometidos a trasplante ortotópico de corazón observan que los pacientes con RVP**

menor de 2.5 U.Wood tuvieron una mortalidad a los tres meses de un 17.9 %, comparados con una mortalidad en igual período del 6.9 % en pacientes con resistencias menor o igual a 2.5 U.Wood.<sup>88</sup>

Erickson et al. considerando el gradiente transpulmonar mayor o menor de 12 mm de Hg. encuentran diferencias de supervivencias significativas respecto a la supervivencias así a los seis meses la mortalidad es 5 veces superior y al año es siete veces superior en el grupo de enfermos hipertensos pulmonares.<sup>89</sup>

El ventrículo derecho donante en enfermos con hipertensión pulmonar significativa, muestra una dilatación en estudios ecocardiográficos practicados al mes de la realización del trasplante. Así Fridl et al. observan diámetros diastólicos mayores de 30 mm en un tercio de estos pacientes, correlacionándose estadísticamente con la presión media pulmonar del receptor antes de practicarse el trasplante. La dilatación del ventrículo derecho se acompaña en un 89 % de estos enfermos de grados variables de insuficiencia tricúspide.<sup>90</sup>

### **3.3 EVOLUCIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR TRAS EL TRASPLANTE CARDÍACO.**

La mayoría de los pacientes candidatos a recibir un trasplante cardíaco están afecto de diversos grados de hipertensión pulmonar. Generalmente se acepta que RVP mayores de 6 U.Wood son una contraindicación para la realización de un trasplante ortotópico dada la posibilidad de un fallo cardíaco derecho irresoluble.

Sin embargo con grados menores de hipertensión pulmonar pueden producirse fallos del ventrículo derecho del donante que variará según la severidad y el grado de irreversibilidad de esta hipertensión pulmonar.

En los enfermos a la espera de un trasplante cardíaco y con hipertensión pulmonar, existe un componente reactivo, que será reversible si cambian las condiciones fisiopatológicas.

Se han realizado varios estudios para comprobar como evoluciona la hipertensión pulmonar de estos enfermos una vez practicado el trasplante cardíaco.

Satinder et al. de la Universidad de Harvard han comprobado disminución de las presiones telediastólicas de ambos ventrículos dentro de la primera semana tras el trasplante, permaneciendo cerca de la normalidad hacia la segunda semana,

con paralelo decremento de presión en arteria pulmonar, presión cuña pulmonar y resistencias pulmonares.

Al año postrasplante los mismos autores demuestran que las resistencias pulmonares han retornado a la normalidad en el 80 % de los pacientes.<sup>91</sup>

Robert C. y Kirklin J. de la Universidad de Alabama analiza la respuesta de la hipertensión pulmonar al trasplante ortotópico, analizando 4353 cateterismos derechos practicados en 182 pacientes, resumida y modificada en la siguiente tabla.:

	RVP(U.WOOD)
PRETRASPLANTE	2.63 +/- 0.14
1 SEMANA POSTRASPLANTE	1.42 +/- 0.06
2 SEMANAS POST.	1.33 +/- 0.05
1 MES POST.	1.44 +/- 0.06
6 MESES POST.	1.42 +/- 0.02
1 AÑO POST.	1.43 +/- 0.07
2 AÑOS POST.	1.44 +/- 0.07

TABLA II: Evolución de la hipertensión pulmonar tras el trasplante.

Comprueban que de una resistencia pulmonar media de 2.63 pretrasplante

cae a 1.42 a la semana del trasplante, siendo similar al mes y al año. Algunos pacientes tuvieron una especial respuesta de las resistencias pulmonares, especialmente aquellos con resistencias pretrasplante más elevadas.<sup>92</sup>

El factor que predice mejor el valor de las resistencias vasculares a la semana y al año postrasplante son el valor de las RVP *pretrasplante*.<sup>93</sup>

La RVP a la semana postrasplante fue el mejor indicador del valor de las subsiguientes RVP.<sup>94</sup>

Estos estudios indican que pacientes con hipertensión pulmonar sometidos a trasplante cardíaco experimentan una rápida caída de las RVP a la semana postrasplante pero permaneciendo más alto que en enfermos sin hipertensión pulmonar. Estos datos sugieren que el componente reactivo de la hipertensión pulmonar retorna rápidamente a niveles próximos a la normalidad al disminuir la presión de aurícula izquierda tras el trasplante cardíaco. El componente fijo de la hipertensión es inalterable tras el trasplante cardíaco y es el responsable de la elevación persistente de las RVP que se observan en algunos pacientes, generalmente en aquellos con niveles absolutos más altos pretrasplante.<sup>95</sup>

**II SOLUCIONES TEÓRICAS FRENTE AL  
FRACASO AGUDO DEL VENTRÍCULO  
DERECHO.**

**Como ya sabemos, la existencia de hipertensión pulmonar es un hallazgo frecuente en los enfermos a la espera de un trasplante cardíaco, como consecuencia de un proceso crónico de insuficiencia cardíaca.**

**Por otro lado, la existencia de hipertensión pulmonar se ha considerado uno de los principales factores que disminuyen la supervivencia de los enfermos trasplantados a corto y largo plazo.<sup>96</sup>**

**Por todos estos factores, es de capital importancia buscar posibles soluciones que contribuyan a disminuir los efectos nocivos de la hipertensión pulmonar sobre el corazón derecho.**

**Por otro lado ya conocemos que en que en la mayoría de los enfermos afecto de Hipertensión pulmonar el componente más significativo será reactivo a la situación de insuficiencia cardíaca y que esta reactividad caerá bruscamente desde el momento en que se practique el trasplante, aproximándose a la normalidad a las dos semanas postquirúrgicas.**

**Por tanto las medidas que emprendamos para intentar solucionar el fallo ventricular serán limitadas en el tiempo, concretamente en el período postoperatorio más inmediato.**

**A continuación realizaremos un abordaje de las posibles soluciones teóricas desde un punto de vista médico y quirúrgico.**

## **1. CÁLCULO ADECUADO DE LAS RVP.**

**En enfermos candidatos a recibir un trasplante cardíaco, se utilizan varias medidas para objetivar la severidad de la hipertensión pulmonar de las cuales destaca la medición de las resistencias pulmonares.**

**La mayoría de los centros establecen como contraindicación para trasplante cardíaco ortotópico la existencia de RVP mayor de 6 U. Wood, dada la mayor tasa de mortalidad por fallo cardíaco derecho.<sup>97</sup>**

**Una inadecuada valoración de las RVP pueden permitir, por un lado, aceptar candidatos a recibir trasplante cardíaco ortotópico con unas resistencias**

excesivamente altas y por tanto gravados con una altísima morbimortalidad; o rechazar enfermos, considerados como no aptos, y que podrían haberse beneficiado del trasplante cardíaco.

Por otro lado, la verificación de unas resistencias vasculares pulmonares altas, *per se*, no nos proporciona información sobre la naturaleza de éstas. Así está demostrado que existe un componente fijo y otro reactivo, siendo precisamente este segundo, el que produce una drástica disminución en los primeros días postrasplante, permaneciendo bajo a largo plazo.<sup>98</sup>

### 1.1 DETERMINACIÓN DEL COMPONENTE REACTIVO DE LAS RVP.

Existe la certeza desde hace años, que la práctica de trasplante cardíaco ortotópico en pacientes con severa hipertensión pulmonar entraña un alto riesgo de muerte postrasplante.<sup>99,100</sup>

Para aclarar el papel que juega la fracción *reactiva* de las RVP en la mortalidad postrasplante, se han realizado varios estudios.

Costard-Jäckle et al. de la Universidad de Stanford<sup>101</sup> han dividido los enfermos candidatos a trasplante cardíaco en cuatro categorías, a fin de analizar los resultados postrasplante de modo fraccionado. En los pacientes con más de 2.5

U. Wood, se estudió el componente reactivo, infundiendo cantidades progresivas de Nitroprusiato sódico y analizando la respuesta a él. Lo cual, supone actualmente práctica habitual en muchos centros trasplantadores.

En estos enfermos hipertensos pulmonares a los cuales se les infunde vasodilatadores pulmonares puede ocurrir tres tipos de respuestas:

1. Disminución de las RVP con nitroprusiato, manteniendo una presión arterial sistémica estable.
2. Disminución de las RVP con nitroprusiato pero solo a expensas de producir hipotensión sistémica.
3. Pacientes en los que no se consigue reducir las RVP con el uso de vasodilatadores.

Si comparemos la mortalidad durante los tres primeros meses tras el trasplante, podemos observar que en los enfermos con menos de 2.5 U Woods la mortalidad es del 7.1 %; mientras que en los pacientes con más de 2.5 U. Woods es del 17 % . Lo cual nos confirma los datos suministrados por muchos autores que demuestra la mayor mortalidad a corto, medio y largo plazo tras el trasplante cardíaco en los enfermos hipertensos pulmonares.<sup>102,103</sup>

Si analizamos más detenidamente estos resultados, subdividiéndolos en grupos, a los ENFERMOS HIPERTENSOS PULMONARES según su respuesta a los vasodilatadores pulmonares, obtenemos los siguientes datos:

\* Los pacientes que responde favorablemente al uso de vasodilatadores pulmonares, permaneciendo estable la presión sistémica tienen una mortalidad postrasplante similar al de los pacientes escasamente hipertensos ( menos de 2.5 U.Woods).

\* Los pacientes en los cuales se consiguió bajar las RVP a menos de 2.5 U.Woods con nitroprusiato,pero solo a expensas de producir hipotensión sistémica, y los pacientes en los que no se consiguió bajar las resistencias a menos de 2.5 U. Woods con el uso de vasodilatadores tuvieron una mortalidad dentro de los tres primeros meses postrasplante del 27.5 y 40.6 % respectivamente.<sup>101</sup>

Podemos obtener con estos datos una primera y muy importante consecuencia:

La determinación de bajo o alto riesgo de muerte debida a hipertensión pulmonar *no puede ser predecida* exclusivamente por los niveles basales de las RVP<sup>104</sup>

Enfermos con niveles basales de RVP tan altos con 14 U.Woods que consiguen bajarse a menos de 2.5 U. con vasodilatadores sin afectar la estabilidad sistémica presentar un riesgo menor que enfermos con niveles de 3 U.Woods que no puede disminuirse con vasodilatadores o solo a expensas de provocar hipotensión sistémica.<sup>105,106</sup>

Estos datos nos confirma la importancia del análisis adecuado de la hipertensión pulmonar, dado que conocemos que la fracción reactiva o no fija de las resistencias pulmonares sufren una brusca caída tras el trasplante<sup>92</sup>, influyendo por tanto menos en la supervivencia del trasplante.

Podemos pues, incluir en programa de trasplante ortotópico a enfermos con resistencias pulmonares muy altas, siempre que tengamos la constatación que el principal componente sea reactivo, asumiendo un escaso riesgo, y que hubieran sido considerados como contraindicación para la realización del trasplante referido con el análisis simple de las RVP basales.<sup>105</sup>

Por otro lado el grupo de pacientes con hipertensión severa que no se modifica o solo con dosis muy altas de vasodilatadores que producen hipotensión sistémica, entrañan un grupo de muy alto riesgo, a pesar que los niveles basales de RVP pueden considerarse moderados.<sup>107</sup>

Esta mejor determinación de las resistencias vasculares pulmonares pueden y deben permitir seleccionar mejor los candidatos a recibir un trasplante cardíaco, especialmente con la actual falta de donantes idóneos.

## **1.2 VALORACIÓN ADECUADA CON EL AUMENTO DEL GASTO CARDÍACO SISTÉMICO.**

Muchos de los enfermos en lista de espera están en condiciones clínicas deterioradas, presentando muchos de ellos un gasto cardíaco severamente deprimido.

Existen autores, entre ellos el grupo de Carpentier que han demostrado la variación en las resistencias pulmonares asociadas con el incremento del gasto cardíaco.<sup>108</sup>

Estos grupos sistemáticamente utilizan DOBUTAMINA en aquellos enfermos que a la hora de determinar las RVP, encuentran datos de disminución severa del gasto cardíaco. Así utilizan dosis de 10 a 30 mcg/Kg/min hasta alcanzar el gasto cardíaco basal teórico, o bien hasta conseguir al menos un aumento del 50 %.<sup>109</sup>

Usando estos test de Dobutamina como forma de no pasar por alto unas resistencias muy elevadas subvaloradas, o de eliminar a algunos pacientes del

trasplante cardíaco ortotópico han conseguido reducir la mortalidad postquirúrgica debida a Hipertensión pulmonar.<sup>110</sup>

Parece pues claro, que una simple determinación de resistencias vasculares pulmonares, no es suficiente, incluso cuando es normal, si existe un gasto cardíaco muy bajo.<sup>108,111</sup>

### **1.3 RELACIÓN DE LAS RVP CON LA SUPERFICIE CORPORAL.**

La mayoría de los centros trasplantadores consideran una contraindicación de trasplante cardíaco ortotópico a aquellos pacientes con resistencias pulmonares *fijas* mayor de 6 U.Wood.

Las unidades Wood es tradicionalmente usadas como medida de las resistencias vasculares pulmonares en un individuo, estos valores no corrigen las diferencias de tamaño corporal cuando se comparan pacientes entre sí.<sup>112</sup>

Las RVP reflejan un conjunto de variables, incluyendo el diámetro de los vasos pulmonares así como la masa del tejido pulmonar. Esto indica que alguna corrección respecto a la superficie corporal es necesaria para poder comparar pacientes con diferentes tamaños.

Por este motivo surge el índice de resistencias pulmonares (RVPI) calculado como la diferencia entre la presión pulmonar media y la presión cuña dividida por el índice cardíaco y multiplicada por 80. De esta forma se consigue expresar las resistencias pulmonares en Unidades Wood por  $m^2$  de superficie corporal. El único dato nuevo que se introduce en la fórmula tradicional es sustituir el gasto cardíaco por el índice cardíaco.

Existen diversos estudios que intentan averiguar si la expresión de las resistencias pulmonares como índice representa alguna ventajas, así Addonizio et al. de la Universidad de Columbia<sup>113</sup> han correlacionado la expresión de las resistencias pulmonares en U.Wood o en U.Wood/ $m^2$  con la aparición de fallo ventricular derecho y muerte, encontrando datos significativos.

Así estos autores encuentran que si las resistencias pulmonares expresadas como U.Wood o índice son mayor de 6 unidades existe un alto riesgo tanto de fallo cardíaco derecho severo como de muerte.

Si la RVPI calculadas son menores de 6 u.Wood/ $m^2$  existe un riesgo próximo al 0 % de presentar fallo ventricular derecho importante.

El dato más interesante es el grupo de pacientes con RVP menores de 6 u.Wood. Si les calculamos las RVPI podemos formar dos subgrupos:

**1. RVP < 6 u.Wood**

$$\text{RVPI} < 6 \text{ u.Wood/m}^2.$$

Estos pacientes presentan con escasa frecuencia fracaso ventricular derecho o muerte. Sería pues un grupo de escaso riesgo quirúrgico.

**2. RVP < 6 u.Wood .**

$$\text{RVPI} > 6 \text{ u.Wood/m}^2$$

Este grupo de pacientes, presenta hasta en un 25 % de los casos fallo ventricular derecho grave y una mortalidad próxima la 17 %.

Por tanto, como podemos inferir de estos datos la medición de las resistencias pulmonares teniendo en cuenta la superficie corporal identifica mejor los pacientes con alto riesgo de presentar fallo cardíaco derecho grave, que si se expresan en unidades Wood.<sup>114</sup> Permitiendo de esta manera un mejor selección tanto de los pacientes como de la técnica quirúrgica a realizar.

## **2. TERAPÉUTICA MÉDICA.**

**La mayoría de los pacientes candidatos a recibir un trasplante cardíaco presenta un cierto grado de hipertensión pulmonar, existiendo una parte de ellos con unos valores absolutos muy elevados, pero no lo suficientemente para contraindicar la practica de un trasplante cardíaco ortotópico.**

**Sabemos igualmente que más que el valor absoluto de la resistencias pulmonares es mucho mas significativo de cara al pronostico, la valoración de la fracción de resistencias que son *reactivas* y por tanto susceptibles de ser reversibles.**

**El corazón donante y más concretamente el ventrículo derecho, está acostumbrado a manejar una postcarga muy baja, y por tanto se produce un fallo ventricular agudo derecho al conectarse con el sistema circulatorio pulmonar del receptor, afecto de hipertensión pulmonar.**

**Existen múltiples factores que agravan esta situación y hace que el fallo ventricular derecho sea grave incluso con hipertensión pulmonar moderada. Por un lado la falta de tiempo para la adaptación dado que el corazón pasa bruscamente de un circuito de baja presión del donante a otro de alta presión en el receptor. Por otro lado se le producen multitud de injurias sobre este ventrículo derecho destacando el período de isquemia desde la extracción del cadáver al desclampaje en el**

receptor; un menor enfriamiento de este ventrículo durante la cirugía al quedar más superficial y ser más manipulado por el cirujano; traumatismo con el esternón, especialmente en disparidad de tamaño entre donante y receptor; prolongado tiempo de bypass; complicaciones en el donante (períodos de hipotensión, necesidades de catecolaminas, depleción de tiroxina) etc.

Sabemos por múltiples estudios realizados que parte de las resistencias pulmonares son reactivas y por tanto susceptibles de revertir cuando desaparezca la situación de insuficiencia cardíaca y que esta disminución se produce generalmente de forma brusca durante los primeros días postrasplante.<sup>91,92</sup>

Por tanto nuestra actuación médica deberá ser intensa pero definida a un período corto peritrasplante.

## **2.1 TRATAMIENTO PRETRASPLANTE.**

El objetivo además de tratar las posibles complicaciones de la insuficiencia cardíaca a fin de que el enfermo no muera en la espera del trasplante, es disminuir la insuficiencia cardíaca como forma de disminuir al menos en parte la situación de hipertensión pulmonar. Igualmente se mejora la situación de hipoperfusión, si la hubiera, del resto de los órganos y que tanta importancia tiene en los resultados postquirúrgicos.

Centrado en el tema de la hipertensión pulmonar que es el que nos ocupa, se han ensayado el uso de diferentes vasodilatadores más o menos selectivos del lecho pulmonar, con el objetivo de disminuir las resistencias pulmonares.

Las **PROSTAGLANDINAS E1** que pertenecen al grupo de los ácidos grasos cíclicos, son un potente vasodilatador que incrementa la contractilidad miocárdica<sup>115</sup>, disminuye las RVP, incrementa el gasto cardíaco y contribuye a la inmunosupresión<sup>116</sup>, mejoran el funcionamiento del ventrículo derecho al disminuir su postcarga.

Existen numerosos trabajos recientes que resaltan el uso pretrasplante de las prostaglandinas mejorando de forma ostensible la situación de hipertensión pulmonar con disminución de todos sus parámetros: Presión pulmonar, gradiente transpulmonar y resistencias vasculares, y mejorando el gasto cardíaco izquierdo.<sup>117-119</sup> Si comparamos las prostaglandinas con vasodilatadores no tan específicos del lecho pulmonar tales como la nitroglicerina o el nitroprusiato sódico, podemos observar como la acción vasodilatadora pulmonar es más intensa con las prostaglandinas, e incluso enfermos que no responden a la nitroglicerina o al nitroprusiato sódico muestran disminución de los patrones de hipertensión pulmonar con el uso de las prostaglandinas.<sup>117</sup>

Las prostaglandinas es la única que disminuye significativamente el gradiente transpulmonar.<sup>118,119</sup>

Estas observaciones indican que la prostaglandina E1 puede ser más efectiva que otras drogas para revertir hipertensión pulmonar en el fallo cardíaco congestivo.

Los datos más esperanzadores son los aportados por Iberer et al. de la Universidad de Graz<sup>120</sup>, los cuales a los enfermos en lista de espera para trasplante cardíaco y con datos de hipertensión pulmonar severa se les somete a tratamiento intravenoso con dosis crecientes de prostaglandina E1 hasta una dosis media de 35 ng/Kg/min, durante 6 días. Se administra igualmente catecolaminas y diuréticos como fin de mejorar la tolerancia a estas dosis de prostaglandinas.

Pasado este período se interrumpe la infusión de prostaglandinas en un período de 48 horas.

El cateterismo realizado a los diez días de interrumpir el tratamiento con prostaglandinas indica una reducción muy significativa de las resistencias vasculares pulmonares. Hay datos que sugieren que estos resultados se mantienen varios meses después.

Con esta terapia intravenosa de prostaglandinas se consigue una menor mortalidad durante el período de espera al trasplante cardíaco, así como una mejor situación clínica objetiva y subjetiva. Los resultados tras el trasplante no difieren de los resultados obtenidos en enfermos con normal RVP.<sup>121</sup>

Se continúa arduamente investigando clínicamente en la búsqueda de fármacos hipotensores pulmonares, sin duda alguna uno de los fármacos que más entusiasmo está levantando, en el tratamiento pretrasplante de enfermos en lista de espera para trasplante cardíaco son el grupo de los inhibidores de la fosfodiesteras, los cuales incrementan la cantidad de AMPc en las células musculares lisas vasculares, produciendo por tanto vasodilatación. Tienen estos fármacos igualmente un efecto inotrópico positivo, por lo cual los hacen doblemente interesante. Como representantes más destacado de este grupo figuran especialmente la AMRINONA Y MILRINONA .

En diversos estudios la amrinona administrada a enfermos en lista de espera para trasplante cardíaco consiguió reducir de forma significativa la hipertensión pulmonar en un 89 % de los enfermos, sobreviviendo un 95 % tras el trasplante cardíaco ortotópico.<sup>122</sup>

Por otro lado es claramente más eficaz en el tratamiento de la insuficiencia congestiva en estos enfermos a la espera del trasplante que la terapia usual de digitálicos, diuréticos y captopril u otro inhibidor de la ECA, consiguiendo disminuir más significativamente la hipertensión pulmonar, 86 % frente al 63%, y consiguiendo una mayor supervivencia hasta el trasplante cardíaco, 91 % frente al 63 %.<sup>123,124</sup>

## **2.2 TRATAMIENTO DEL FALLO DEL VENTRÍCULO DERECHO TRAS EL TRASPLANTE CARDÍACO ORTOTÓPICO.**

**El fallo del ventrículo derecho es una complicación común tras practicar un trasplante cardíaco ortotópico. Puede ser el resultado de una disminución de la contractilidad del ventrículo derecho por una inadecuada preservación, disminución de la sensibilidad a las catecolaminas o rechazo del injerto.**

**La mayoría de los pacientes que presentan un fallo del ventrículo derecho es debido a la existencia de una hipertensión pulmonar en general secundaria un largo proceso de insuficiencia ventricular izquierda.**

**Fármacos inotrópicos y agentes vasodilatadores son habitualmente necesarios en el postoperatorio inmediato tras el trasplante cardíaco para mejorar la función del ventrículo derecho.**

**Isoproterenol y dobutamina son comúnmente usados para incrementar la contractilidad cardíaca y la frecuencia cardíaca reduciendo la postcarga ventricular, sin embargo a veces son insuficientes para tratar adecuadamente un fallo ventricular derecho debido a una hipertensión pulmonar.**

**Los vasodilatadores representan la mejor opción para reducir las resistencias**

vasculares,<sup>125-127</sup> pero su administración es con frecuencia complicada por reducción de la presión arterial sistémica, lo cual compromete el riego coronario del ventrículo derecho, empeorando el fallo miocárdico.

De forma similar a como vimos en el tratamiento pretrasplante de la hipertensión pulmonar, son varias las drogas que actualmente se están utilizando en el fallo ventricular postrasplante, con la diferencia que ahora nos encontramos en una situación crítica, sin posibilidades de marcha atrás, y en la que un control eficaz de la hipertensión pulmonar es vital para la supervivencia del enfermo.

Por otro lado, como ya conocemos este control será limitado en el tiempo dado que si hemos hecho un adecuado diagnóstico del enfermo y la mayor parte de las resistencias pulmonares elevadas son de tipo reactivo, éstas decrecerán de forma muy importante en la primera o segunda semana postrasplante.<sup>91,92</sup>

LA PROSTAGLANDINA E1 cuando se infunde intravenosamente es un vasodilatador con predominante efecto en la vasculatura pulmonar, dado que gran parte de la metabolización ocurre en el endotelio pulmonar como efecto de primer paso.<sup>128,129</sup>

La prostaglandina E1 es una sustancia natural producida en pequeña cantidad por la ciclooxygenación del ácido dihogammalinoleico.

La prostaglandina E1 posee otros efectos tales como la disminución de la agregabilidad plaquetaria, inhibición de la activación leucocitaria y reducción la permeabilidad vascular en presencia de injuria hística<sup>130</sup>.

Recientemente Prielipp<sup>131</sup> ha comparado los efectos de la prostaglandina E1 con la prostaciclina y otros vasodilatadores tales como la nitroglicerina, nitroprusiato, hidralacina y nifedipina, demostrando que la prostaglandina E1 tiene *la mayor especificidad pulmonar y produce la mayor disminución de la presión de la arteria pulmonar*.

Vicent et al.<sup>132</sup> han reunido de las mayores casuísticas de enfermos con fallo ventricular derecho tras trasplante ortotópico, en situación de hipertensión pulmonar, comenzando la infusión de prostaglandina E1 en las primeras 24 horas postrasplante y consiguiendo una reducción muy significativa de las presiones pulmonares y resistencias vasculares pulmonares junto con un aumento del índice cardíaco.

Estos autores asociaron en caso de hipotensión sistémica producida como efecto indeseable norepinefrina a través de un catéter por aurícula izquierda, así minimizaban el efecto de la norepinefrina como vasoconstrictor pulmonar, dado que este fármaco es ampliamente metabolizado sistémicamente.

De esta manera la prostaglandina E1 puede reducir las presiones

**pulmonares sin comprometer la perfusión sistémica.**

**La perfusión de prostaglandina E1 se ha asociado con un incremento significativo en el gasto cardíaco. Los efectos inotrópicos positivo de esta sustancia ha sido documentados experimentalmente, pero posiblemente este aumento del gasto cardíaco es secundario a la disminución de la postcarga del ventrículo derecho, al disminuir la situación de hipertensión pulmonar.**

**Por otro lado la prostaglandina E1 mejora el intercambio de gases a nivel pulmonar por el aumento del gasto cardíaco y por la inhibición de la vasoconstricción hipóxica.**

**Por último la prostaglandina E1 puede tener algún efecto inmunosupresor, demostrado en experimentación animal, no obstante un reciente estudio indica que la adicción de análogos de la prostaglandinas a la terapia inmunosupresora habitual puede reducir la prevalencia de rechazo en trasplante de riñón.<sup>133</sup>**

**Parece pues un completo fármaco con funciones aún no bien aclaradas pero que puede jugar un papel muy importante en el control del fallo ventricular derecho tras el trasplante cardíaco ortotópico en presencia de hipertensión pulmonar significativa.<sup>137</sup>**

**LOS INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA**, especialmente los derivados de la Bupiridina y concretamente la **AMRINONA Y MILRINONA**, son potentes vasodilatadores por su acción incrementadora de la concentración de AMPc en las células musculares lisas vasculares. Es difícil evaluar su intensidad inotrópica positiva, dado que no disponemos de métodos eficaces para determinar el inotropismo de estas sustancias con independencia de las variaciones de la precarga y de la postcarga.

No obstante múltiples trabajos demuestran en situaciones de bajo gasto debido a un incremento de la hipertensión pulmonar, incremento del gasto cardíaco y disminución de la presión de la arteria pulmonar.<sup>135</sup>

Es un fármaco ampliamente utilizado en nuestro medio al reunir dos ventajas esenciales para el fallo del ventrículo derecho:

- \* Efecto inotrópico ventricular.
- \* Descenso del grado de hipertensión pulmonar.

No es un fármaco vasodilatador selectivo pulmonar y por ello con frecuencia precisa del uso asociado de fármacos vasopresores por vía general o preferentemente a través de catéter en aurícula izquierda.

Existe la posibilidad de practicar algún tipo de intervención en el laboratorio de hemodinámica que suponga alguna ventaja en una situación de fracaso ventricular derecho debido a una hipertensión pulmonar muy severa.

Nos referimos a la *SEPTOSTOMÍA INTERATRIAL PALIATIVA*, aplicada a enfermos con hipertensión pulmonar muy severa.<sup>136,137</sup>

La creación de una comunicación interauricular puede beneficiar a pacientes en situación terminal, como puente a un trasplante de corazón o corazón-pulmón; y teóricamente podría aplicarse en una situación de fracaso ventricular aguda tras el trasplante, como terapéutica paliativa y transitoria hasta que descendan significativamente las resistencias vasculares pulmonares.

Actualmente existe escaso desarrollo clínico<sup>138,139</sup> en este tipo de actuaciones, pero existe una ardua línea de investigación desde hace años, lo cual unido a resultados iniciales clínicos esperanzadores, hacen que su proyección futura este asegurada.

### **3. TRASPLANTE HETEROTÓPICO.**

El trasplante heterotópico, al cual nos hemos referido anteriormente en cuanto a su definición y posibles indicaciones, ha sido propuesto como técnica capaz de ofertar determinadas ventajas sobre el trasplante a modo ortotópico, bajo determinadas circunstancias.

Las principales VENTAJAS TEÓRICAS que se le han atribuido son:

En caso de una potencial recuperación del corazón del receptor esta técnica permite su conservación, sin embargo los datos actuales no permiten sostenerla, y excepcionalmente se posibilita una recuperación del corazón del huésped. Al contrario sistemáticamente se produce un deterioro de la función ventricular izquierda de todos los pacientes decreciendo la fracción de eyección de un 22% a un 14 % en el período postoperatorio, debido principalmente a una reducción de la precarga por competitividad con el corazón donante y a un aumento de la postcarga, al incrementarse el gasto cardíaco general del paciente.<sup>140</sup>

Otra ventaja atribuida es la de mantener más correctamente el gasto cardíaco durante episodios de rechazo,<sup>141</sup> que puede haber tenido alguna significación en la era preciclosporina, y que carecería actualmente de tal sentido. Por otro lado hay autores como Nakatani del Texas Heart Institute<sup>142</sup>, que con similar

sistema de inmunosupresión encuentran una menor incidencia de rechazos graves dentro de los primeros 60 días, (9.1 % en el grupo de los heterotópicos frente a 33% en el grupo ortotópico). Sin que exista una explicación fisiopatológica clara que justifique estos datos.

Se ha propuesto, que en situaciones de infección grave el trasplante heterotópico permitiría reducir o suspender las dosis de inmunosupresores<sup>143</sup>. Sin embargo el adecuado manejo de las infecciones consiste en una agresiva aproximación al diagnóstico y tratamiento de la infección, más que a una reducción del nivel de inmunosupresión.

Las principales ventajas teóricas actualmente reconocidas y por las cuales se mantiene el uso de los trasplante herotópicos es ante situaciones de hipertensión pulmonar severa, en la cual el ventrículo derecho del receptor puede contribuir a evitar el fracaso del ventrículo derecho donante y en situaciones con donante de escaso peso, añoso o con gran inestabilidad hemodinámica requiriendo grandes dosis de inotrópicos y que nos haga sospechar que será este corazón incapaz de mantener adecuadamente el gasto cardíaco del receptor por sí solo, en posición ortotópica.<sup>144,145</sup>

Posteriormente analizaremos datos del Grupo de la Pitie de Paris y de la Universidad de Osaka,<sup>146-150</sup> que intentan aportar datos clarificadores a este respecto.

#### **4. TRASPLANTE DE CORAZÓN Y CORAZÓN-PULMÓN EN " DOMINÓ ".**

El uso óptimo de órganos donados es necesario dada la gran demanda de injertos humanos que existe, por ello se ha de procurar la obtención del mayor número posible de órganos procedentes de una donación.

La técnica que denominamos como " dominó " consiste en extraer del cadáver donante el bloque corazón-pulmón e implantarlo en el RECEPTOR N°1, el cual está afecto de una enfermedad pulmonar terminal, pero con aún adecuada función cardíaca. Este corazón tiene la característica de estar crónicamente adaptado a una situación de hipertensión pulmonar.

Durante la intervención quirúrgica sobre el receptor n°1, se le explanta su corazón, de forma que actúa como donante para un segundo receptor, el RECEPTOR N°2 el cual es un paciente afecto de hipertensión pulmonar que aprovecha las características de este corazón, es decir la hipertrofia de ventrículo derecho, de forma que puede evitar una situación de fracaso ventricular derecho agudo debido a hipertensión pulmonar.<sup>151</sup>

Esta técnica un poco compleja permite un máximo aprovechamiento de órganos al posibilitar dos trasplantes en receptores diferentes.

Existiría también dos trasplantes si al receptor n°1 se le hiciese un trasplante doble de pulmón en vez de un trasplante corazón-pulmón, aprovechando el corazón del donante cadáver para el receptor n°2. La técnica en "dominó" aporta ventajas para los dos receptores:

El RECEPTOR N°1 se beneficia de la realización de un trasplante de bloque corazón-pulmón que para muchos autores ofrece ventajas técnicas, dada que la mayoría de los centros están más familiarizados con el trasplante del bloque al doble pulmonar<sup>152</sup>. Por otro lado permite conservar la circulación colateral aortobronquial, de forma que se consigue una mejor anastomosis traqueal que en el trasplante doble pulmonar.<sup>153</sup>

El RECEPTOR N°2 es un paciente afecto de hipertensión pulmonar como consecuencia de un fallo cardíaco crónico, a este enfermo le ofertamos un corazón crónicamente adaptado a elevadas resistencias pulmonares. Pacientes con elevadas RVP sometidos a trasplante cardíaco ortotópico habitual tienen el riesgo de fallo agudo del ventrículo derecho al ser incapaz de adaptarse a una elevación aguda de la postcarga a la cual no está habituado.

Parece indudable con estos datos que el uso de corazones para trasplante donados por receptores de un bloque corazón-pulmón, representa una opción absolutamente válida aportando ventajas para luchar contra la hipertensión pulmonar, y por otro lado aumentar el número de potenciales donantes.<sup>154</sup>

## **5. TRASPLANTE ORTOTÓPICO CON DONANTES DE MAYOR PESO.**

Existe el criterio, ampliamente aceptado, que en enfermos afectos de hipertensión pulmonar el uso de corazones grandes puede representar una forma de prevenir el fallo del ventrículo derecho, junto a otros factores tales como un tiempo de isquemia corto o ausencia de asistencia farmacológica al donante.<sup>155</sup>

La utilización de estos corazones grandes posibilitaría más fácilmente la adaptación ante el aumento brusco de postcarga que supone la existencia de hipertensión pulmonar para el ventrículo derecho, mientras que el uso de corazones procedentes de donante que pesen menos que el receptor podría producir un fallo agudo del injerto o en casos menos graves la presencia de un cuadro restrictivo.

Se espera con el uso de corazones grandes ( peso del donante mayor que el del receptor ), además de la temprana adaptación a la hipertensión pulmonar mejor función a largo plazo y una mayor supervivencia.<sup>156</sup>

Sin embargo este concepto, generalmente aceptado, ha comenzado a tambalearse tras la publicación en los últimos dos años de algunos trabajos que no parecen estar de acuerdo con esta aseveración, y que posteriormente analizaremos más detenidamente.<sup>157-162</sup>

### **III HIPÓTESIS DE TRABAJO**

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

**Existen multitud de soluciones teóricas propuestas para solventar el problema del fallo agudo del ventrículo derecho; situación que se produce durante el trasplante ortotópico de corazón en enfermos afectos de hipertensión pulmonar.**

**Muchas de estas opciones, han sido detalladamente analizadas en páginas anteriores. Ninguna de las expuestas, suponen la solución ideal para solventar o prevenir el fallo agudo del ventrículo derecho.**

**Por estas razones, el objetivo de nuestro trabajo es investigar los factores potencialmente modificable, y que repercutan en una mejora de la función ventricular derecha. Para ello construimos un modelo biológico de hipertensión pulmonar, semejante al que puede existir en el trasplante cardíaco en enfermos afectos de altas resistencias vasculares pulmonares, lo cual constituye la mayoría de los enfermos incluidos en lista de espera para recibir un trasplante cardíaco.**

**Como a continuación detalladamente analizaremos, el papel del *pericardio* en la interacción ventricular es controvertido, con datos bibliográficos a veces contradictorios. Por otro lado, la acción que puede ejercer en la función sistólica del ventrículo derecho y especialmente en una situación hemodinámica de hipertensión pulmonar aguda, es desconocido.**

**Basado en estos datos, nuestros objetivos hipotéticos serán:**

- 1. Construir un modelo biológico de hipertensión pulmonar, que permita estudiar la tolerancia del ventrículo derecho a una situación aguda de aumento de la postcarga.**
- 2. Estudiar los factores que puedan contribuir a mejorar la interacción ventricular, especialmente sistólica, sobre el ventrículo derecho.**
- 3. Aclarar, la acción del pericardio, como posible potenciador de la interacción ventricular, mejorando la función sistólica del ventrículo derecho, en situaciones de hipertensión pulmonar aguda.**

**A continuación exponemos los datos fisiopatológicos en los cuales nos sustentamos para nuestro planteamiento hipotético.**

**El ventrículo derecho y el izquierdo se relacionan entre sí por medio del septum interventricular común y por haces musculares espirales que rodean ambos ventrículos.**

**Existen múltiples trabajos experimentales que han intentado cuantificar dicha interrelación durante la función sistólica y diastólica y el posible papel que jugaría en cada caso el pericardio.<sup>163-165</sup>**

Con la disposición anatómica de ambos ventrículos puede predecirse que el llenado de un ventrículo podrá afectar la distensibilidad del otro debido a su relación directa, al formar un órgano único. Por otro lado, dada su disposición en serie, mediante la circulación pulmonar y sistémica la reducción del gasto de una de las bombas se traducirá en una disminución del llenado de la otra.

Santamore et al.<sup>163</sup> estudiaron las alteraciones de la relación presión-volumen y de la geometría que se produce al variar el volumen del ventrículo opuesto en corazones aislados. El aumento del volumen ventricular izquierdo produjo un aumento de la presión diastólica ventricular derecha. Igualmente el aumento del volumen ventricular derecho puede modificar la relación presión-volumen del ventrículo izquierdo.

El anterior estudio y otros semejantes<sup>164</sup> han demostrado a nivel experimental que cuando el PERICARDIO está ausente, el llenado ventricular derecho sólo ejerce un efecto de importancia sobre la distensibilidad y la presión diastólica del ventrículo izquierdo y viceversa, cuando los valores están muy elevados. En esta misma línea los resultados obtenidos por Bryan et al.<sup>165</sup> demuestra una importante interacción ventricular diastólica a lo largo de todo el abanico de presiones ventriculares derechas e izquierdas, en estas experiencias el pericardio permaneció cerrado.

Brenner y Waugh<sup>166</sup> han demostrado mediante ecocardiografía, la

interdependencia ventricular a lo largo del ciclo respiratorio, así durante la inspiración, cuando está aumentado el volumen ventricular derecho, el septum interventricular protuye a la izquierda, con el consiguiente aumento de las dimensiones telediastólicas del ventrículo derecho y la correspondiente reducción del izquierdo. Las dimensiones totales del corazón se mantienen constantes. Este resultado da a entender que la modificación de las dimensiones ventriculares se debe totalmente a la posición del septum, mientras que el pericardio limita el desplazamiento de la pared libre del ventrículo derecho.

La función ventricular sistólica ha sido menos estudiada experimentalmente, que la función diastólica. Elzinga et al.<sup>167</sup> han obtenido curvas de función ventricular derecha e izquierdas en corazones aislados de gato y comprobaron que la existencia de un latido isovolumétrico en el lado izquierdo del corazón incrementaba la función de bomba del ventrículo derecho, pero los latidos isovolumétricos derechos prácticamente no tuvieron efecto sobre la función sistólica del ventrículo izquierdo.

Janicki et al.<sup>168</sup> han estudiado la influencia del pericardio en la distensibilidad, función y mecánica interacción de ambos ventrículos en corazones aislados. En todas las experiencias las curvas presión-volumen diastólicas bajaron después de realizar una pericardiectomía, es decir a equivalente volumen telediastólico, decreció significativamente la presión telediastólica, lo cual confirma otros estudios que indican que durante la diástole el pericardio ejerce una discreta compresión

sobre el corazón.

**LA INTERACCIÓN DIASTÓLICA** consiste en una elevación en la presión de llenado de un ventrículo cuando el volumen del otro ventrículo se incrementa. Esta interrelación fue vista tanto con o sin pericardio, pero se incrementa muy significativamente con la existencia de un pericardio cerrado. La influencia del pericardio en la interacción diastólica ha sido investigada por numerosos autores con animales de experimentación a tórax abierto<sup>169</sup> o animales intactos<sup>170</sup>, encontrándose que con el pericardio cerrado el mayor determinante de las variaciones de la presión de llenado del ventrículo izquierdo fue la presión telediastólica del ventrículo derecho. Tyberg et al.<sup>171</sup> revelan que la presión del ventrículo izquierda medida con el pericardio intacto representa la suma de la presión intrapericárdica más la presión necesaria para distender el ventrículo izquierdo en ausencia de pericardio.

**LA INTERACCIÓN SISTÓLICA** consiste en la influencia de la contracción isovolumétrica de un ventrículo sobre otro. Esta interacción existe con y sin pericardio, pero existen datos que permitiría sugerir que se incrementa para ambos ventrículos con la conservación del pericardio.<sup>168</sup>

Siguiendo a estos autores la existencia del pericardio aumenta la interacción del ventrículo izquierdo sobre el derecho, mientras que la influencia sobre la función del ventrículo izquierdo es más variable, no obstante los datos experimen-

tales disponibles indican resultados contradictorios dependiendo de la situación hemodinámica planteada, y no en todos los casos se conserva la circulación cardiopulmonar intacta.

### **IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA INTERACCIÓN VENTRICULAR**

Hemos visto cómo la interacción ventricular y el papel que en ella juega el pericardio puede ser fácilmente demostrada en experimentación en los que se regula la entrada y salida de sangre de ambos ventrículos, sin embargo la posible aplicación clínica no queda suficientemente clarificada.

El septum es común a ambos ventrículos, las fibras musculares circunferenciales abarcan ambas cámaras y el septum puede protuir desde el ventrículo izquierdo al derecho, ocasionando alteraciones geométricas que dificulten su llenado y su consecuente contracción, que es lo conocido como síndrome de Bernheim<sup>172</sup>, o bien contribuir teóricamente a mejorar la contractilidad del ventrículo derecho cuando éste está abarcado por el pericardio.

La importancia de la interacción ventricular en el individuo sano o afecto de insuficiencia de algunos de sus ventrículos no está suficientemente clara en el hombre, existiendo datos publicados en cierta manera contradictorios.

Así Yokota et al.<sup>173</sup> evaluando ecocardiográficamente la interacción biventricular en personas sanas y afectas de diversas enfermedades cardíacas encuentra una influencia en la función ventricular derecha debida a la función interventricular septal, pero principalmente debida a la propia enfermedad miocárdica derecha.

Sin embargo Feneley et al.<sup>174</sup> estudia la existencia de interacción ventricular en el hombre en un modelo con pericardio integro, encontrando los siguientes datos: Durante el ritmo sinusal normal la contracción del ventrículo izquierdo precede en menos de 20 msec. a la contracción del ventrículo derecho y la  $dP/dt$  de ambos ventrículos muestran una sola curva que es coincidente. Durante el estímulo del ventrículo derecho mediante marcapasos o durante la existencia de una extrasístole ventricular derecha, la contracción del ventrículo derecho precede al ventrículo izquierdo y dos picos sistólicos de  $dP/dt$  del ventrículo derecho se registró, el segundo coincidente con la contracción del ventrículo izquierdo. Cuando ocurrió una extrasístole del ventrículo izquierdo este ventrículo precede al derecho (63 msec) y dos picos sistólicos de la curva  $dP/dt$  del ventrículo derecho se registró, la primera coincidiendo con la contracción del ventrículo izquierdo, mientras que la  $dP/dt$  del ventrículo izquierdo muestra un solo pico.

Estos datos aportado por Feneley et al. indican que la contracción de ambos ventrículo contribuye a la generación de la presión sistólica del ventrículo derecho, la contribución del ventrículo izquierdo es usualmente enmascarada por la cercana

sincronía de ambos ventrículos, la cual es puesta de manifiesto cuando la contracción ventricular es asincrónica (v gr. extrasístoles). Sin embargo en todas las circunstancias la  $dP/dt$  del ventrículo izquierdo representa una sola curva, por lo cual la contribución sistólica del ventrículo derecho sobre el izquierdo debe ser despreciable.

Parece que no solo la movilización del tabique interventricular contribuye a la contracción del ventrículo derecho, así la continuidad de la pared libre del ventrículo derecho con el miocardio izquierdo puede permitir la transmisión de fuerzas generadas por el ventrículo izquierdo a la pared libre del ventrículo derecho<sup>175</sup>, siendo susceptible incluso de sustituir esta pared libre por una prótesis de teflón y desarrollar presión sistólica igual que un ventrículo derecho normal.<sup>176,177</sup>

Con los datos experimentales y clínicos que hemos enumerados, podemos concluir la importancia que para el ventrículo derecho tiene la interacción ventricular para conseguir una contracción sistólica eficaz. En el caso de **TRASPLANTE CARDÍACO EN ENFERMOS CON HIPERTENSIÓN PULMONAR** la importancia podría ser capital, dado que como sabemos el principal problema no resuelto es el fallo del ventrículo derecho ante la sobrecarga aguda que supone la hipertensión pulmonar. Por tanto se debiera de potenciar cualquier factor que contribuya a aumentar la interacción biventricular.

Por experiencia en animales sabemos que el pericardio contribuye

decididamente a aumentar la interacción ventricular<sup>168</sup>, sin embargo pocos datos tenemos en clínica humana y concretamente en situación de hipertensión pulmonar relacionada o no con el trasplante ortotópico cardíaco.

Dennis T. Mangano<sup>178</sup> estudia el papel del pericardio en pacientes a los que se le practica pericardiectomía durante cirugía coronaria. Curvas de función ventricular derecha e izquierda fueron generadas antes y después de practicar la pericardiectomía cambiando la posición del cuerpo a fin de alterar la presión venosa y del circuito pulmonar. Este autor no encuentra diferencias significativas después de realizar la pericardiectomía. No obstante habría que considerar que tanto la presión venosa central como la presión cuña pulmonar permaneció en el rango de la normalidad. Estos datos sugieren que en pacientes con normales presiones de llenado el pericardio tiene escasa función en la función sistólica de cada ventrículo o en la interacción ventricular.

No obstante el trabajo de Mangano et al. no responde a nuestras preguntas, dado que sabemos por experiencias más controladas el papel jugado por el pericardio en la interacción ventricular<sup>164</sup> es sumamente importante, y por otro lado queda sin resolver el comportamiento del pericardio integro en situación clínica de hipertensión pulmonar.

En resumen podemos concluir que parece evidente la importancia de la interacción ventricular en el desarrollo de la contracción ventricular derecha,

especialmente puesto de manifiesta en modelos con corazones aislados, quedando como incógnita el papel que jugaría la integridad del pericardio en mejorar esta sinergia biventricular en situación de hipertensión pulmonar tal como se produce en el trasplante ortotópico cardíaco, dado que partimos de resultados contradictorios a nivel experimental y sobre todo clínico.

Con nuestro modelo biológico pretendemos representar un marco hemodinámico semejante al que se produce tras el trasplante cardíaco ortotópico, con sobrecarga de presión aguda sobre el ventrículo derecho. Esta situación nos permitirá estudiar los factores que pueden mejorar la interacción ventricular, si ésta es significativa y si el PERICARDIO juega un papel manifiesto en mejorar o empeorar el comportamiento del ventrículo derecho ante la postcarga aguda.

## **IV MATERIAL Y MÉTODO**

## **MATERIAL**

### **CENTRO DE TRABAJO**

El lugar de trabajo donde se realizó esta tesis fueron los quirófanos I y II del laboratorio de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital Universitario Virgen del Rocío, en Sevilla, dependiente del Servicio Andaluz de Salud.

La fase clínica se desarrolló el Servicio de Cirugía Cardiovascular del mencionado hospital, del cual formo parte como médico adjunto.

### **FASE CLÍNICA**

Se han analizados todos los enfermos que han sido sometidos a trasplante cardíaco ortotópico en nuestro hospital hasta diciembre de 1993, lo cual ha sido un total de 32 pacientes. Se ha analizado el grado de hipertensión pulmonar que afectaba a dichos enfermos durante su estancia en la lista de espera y su posterior comportamiento tras el trasplante cardíaco, con especial énfasis en la situación hemodinámica del ventrículo derecho en las fases precoces posteriores al trasplante, identificando los pacientes que presentaron fallo ventricular agudo derecho y el grado de severidad.

## **MODELO BIOLÓGICO**

Se han utilizado para el desarrollo experimental veinte cerdos de raza Large White, después de un período de cuarentena marcado por el Servicio de Veterinaria del referido centro de trabajo.

Todos los animales fueron tratado con cuidados humanitarios según marca el *Real Decreto 223/1988* sobre protección de animales utilizados para experimentación y otros fines científicos.

Los animales seleccionados tuvieron un peso medio de 26.3 Kg (+/- 2.14), no padeciendo ninguna enfermedad ni defecto físico.

### **MATERIAL USADO PARA LA ANESTESIA**

Laringoscopio de pala muy larga especialmente útil para la intubación de cerdo diseñado por nuestro laboratorio experimental.

Tubo endotraqueal ENDOSOFT MURPHY nº 6 mm.

Ventilador volumétrico DRÄGER modelo TIBERIUS 19.

**Bombas de infusión continua para el uso de drogas anestésicas PROGRAM**

**2 de Bacton Dickinson.**

**Control oximétrico durante la ventilación mecánica mediante el analizador de gases CIBA CORNING 288.**

**Papel isotérmico para evitar la pérdida de calor del animal durante las experiencias.**

**Desfibrilador ELECTRONIC INC. modelo MENNEN-GREATBATCH con palas internas y externas de desfibrilación, para el tratamiento de arritmias malignas.**

## **MATERIAL USADO PARA EL CONTROL HEMODINÁMICO Y EL REGISTRO ESPECÍFICO DE PRESIONES INTRAVENTRICULARES.**

**Electrodos de superficie RED DOT MONITORING 2237 Ag/AgCl para el registro de las derivaciones de superficie estándar electrocardiográficas.**

**Se utilizan dos líneas venosas, una periférica tomada mediante aguja de punción ABOCATH nº 14 en vena de la oreja derecha, y otra de mayor calibre, mediante punción-diseción de vena femoral e introducción de CAVAFIX CERTO**

**335 1.1 x 1.7 mm / 16 G, para la infusión de drogas y volúmenes de forma rápida.**

**Mediante disección y punción de la arteria femoral se introduce un abocath del número 18, el cual se conecta mediante una llave de tres pasos con una alargadera (INFLUX) hasta un sistema de lavado continuo de solución fisiológica heparinizada: INTRAFOW II CFS 203F, con filtro para evitar reflujo durante la toma de presiones y conectado a un infusor de presión BIOMEDICAL DYNAMICS.**

**MONITOR diez canales: tres de presión, cuatro de registro electrocardiográfico, dos de función ventricular y uno de control térmico, marca ELECTRONIC FOR MEDICINE, modelo HONEYWELL.**

**Traductores de presión COBE 041-500-503, para registro de presiones de aorta, aurícula derecha, ventrículo derecho e izquierdo. Cada cápsula fueron calibradas corrigiendo el factor intrínseco específico para cada una de ellas.**

**Catéteres de presión para introducirlos dentro del ventrículo derecho e izquierdo DLP 5 Frech x 24 ".**

**Los valores de presión de las diferentes cavidades y el ECG fueron registrados a través del monitor de diez canales en PAPEL TÉRMICO 3M 7772 Dry Silver.**

Para la medición de gasto cardíaco de forma continua hemos utilizado un traductor de flujo de sangre de 18 mm de diámetro interno abrazando la raíz aórtica y conectado a un medidor electromagnético de flujo NIHON KOHDEN.

Para la constricción progresiva y mantenida de la arteria pulmonar se usó un cinta quirúrgica a través de un pasahilo rígido, ideado en nuestro laboratorio.

## **MATERIAL QUIRÚRGICO**

El material quirúrgico utilizado para la práctica de la esternotomía es el habitual usado en cirugía cardíaca para este tipo de intervenciones, siempre bajo condiciones de asepsia.

Básicamente consiste en el uso de caja de esternotomía con sierra, separador esternal Finochietto, pinzas hemostáticas, pinzas vasculares, bisturí frío y eléctrico Baley SSE2-K para diatermia, disectores, portaagujas vascular, tijeras de disección vascular Metzenbaum y Mayo.

Sábanas y paños estériles para la cobertura de zona no quirúrgica.

## **MATERIAL ESTADÍSTICO**

**Los datos basales de cada grupo de estudio, así como los resultados finales obtenido en cada uno de los supuestos fueron analizados mediante un ordenador PACKARD BELL 486 mediante el programa estadístico RSIGMA.**

**A cada uno de los grupos de datos numéricos obtenidos se le aplicó la prueba de KOLMOGOROV-SMIRNOV para demostrar la bondad de ajuste a una distribución normal. La comparación de medias independientes fue realizada mediante el test de la t de Studens. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .**

## **METODOLOGÍA.**

### **EASE CLÍNICA**

Se han practicado al menos un cateterismo derecho en cada uno de los 32 pacientes sometidos a trasplante cardíaco analizando de forma completa el grado de hipertensión pulmonar existente. Para ello, se han recogido los siguientes valores hemodinámicos:

- \* Presión de la arteria pulmonar sistólica, media y diastólica en mm de Hg.
- \* Gradiente transpulmonar en mm de Hg.
- \* Resistencias vasculares en Unidades Woods.
- \* Indices de resistencias vasculares en Unidades Woods/m<sub>2</sub>

Los datos obtenidos han sido tratados estadísticamente, la comparación de medias independientes fue realizada mediante el test de la *t* de Studens, considerándose significativo un valor de  $p < 0.05$ .

Tras el trasplante cardíaco se analizó el grado de Insuficiencia Cardíaca Derecha que presentaron cada uno de los pacientes, siendo valorado por métodos clínicos y ecocardiográficos ordinarios en Leve, Moderada y Severa. Se ha

relacionado estadísticamente la severidad del fallo ventricular derecho con el nivel de hipertensión pulmonar que presentaron los pacientes previo al trasplante cardíaco ortotópico.

### **FASE EXPERIMENTAL**

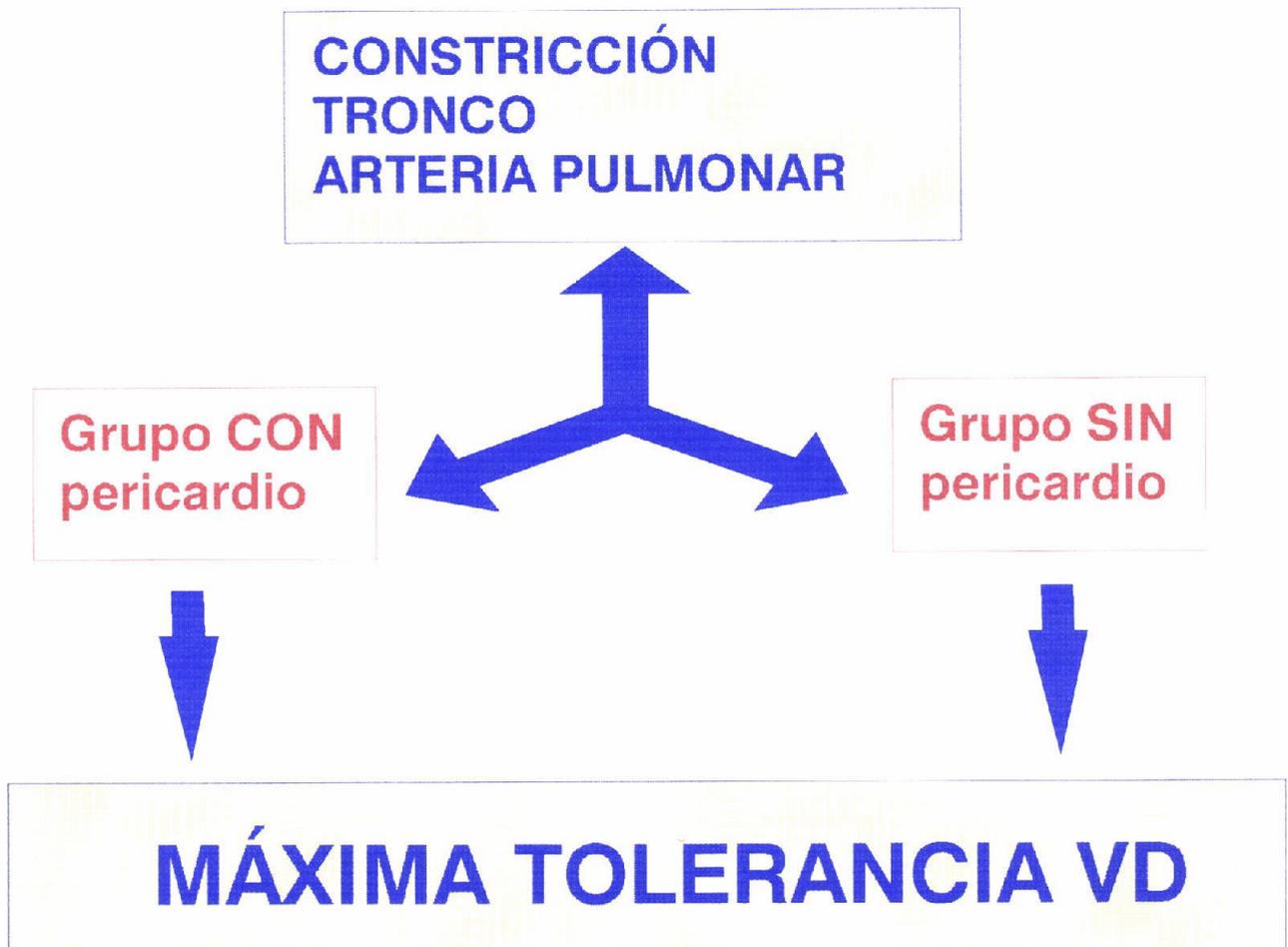
Pretendemos estudiar el papel que ejerce el pericardio dentro de la interacción ventricular y por tanto si la conservación de este órgano ejercería un efecto positivo y potenciador en la máxima presión tolerada, que es capaz de alcanzar el ventrículo derecho frente a un situación de hipertensión pulmonar aguda y severa, similar a la que se produce tras un trasplante cardíaco ortotópico en pacientes afectados de hipertensión pulmonar severa.

Para conseguir nuestros objetivos hemos realizado nuestras experiencias con veinte cerdos large white, de características semejantes, dividiéndolos en dos grupos de diez animales cada uno. La única diferencia entre cada grupo fue la conservación del pericardio o su resección amplia:

**\* GRUPO A (CON PERICARDIO)** constituido por 10 animales a los cuales se les conserva el pericardio.

**\* GRUPO B (SIN PERICARDIO)** constituido por otros 10 animales a los cuales se les practica una resección amplia del pericardio, a fin de no ejercer influencia sobre el ventrículo derecho.

Ambos grupos son estabilizados hemodinámicamente sin el uso de fármacos inotrópicos y se procede a analizar las presiones sistólicas y diastólicas de ambos ventrículos, junto al gasto cardíaco en situación BASAL.



GRÁFICA N° 1. Representamos esquemáticamente el proceso de constricción en ambos grupos CON y SIN pericardio, para calcular la Máxima Tolerancia del ventrículo derecho, o máxima presión que es capaz de generar este ventrículo en situación de hipertensión pulmonar.

A continuación se procedió a realizar una constricción progresiva y mantenida del tronco de la arteria pulmonar, en cada uno de los dos grupos, a-

nalizando la máxima presión alcanzada por el ventrículo derecho, que hemos definido como máxima tolerancia.

A continuación pasamos a describir cada una de las etapas de la fase metodológica.

## **ANESTESIA**

### **A. INMOVILIZACIÓN:**

Para facilitar el traslado del cerdo desde el animalario hasta la sala de pesado, se utiliza KETAMINA a dosis de 10 mg vía intramuscular.

### **B. INDUCCIÓN ANESTÉSICA:**

Una vez pesado el animal y afeitado el tórax y las patas se procede a coger la vía periférica venosa en la oreja derecha.

A continuación se procede a la inducción anestésica con las siguientes drogas antes de proceder a la intubación orotraqueal.

\* TIOPENTAL 20 mg por Kg. vía intravenosa.

\* BROMURO DE PANCURONIO 0.08 mg /Kg vía intravenosa.

Una vez relajado el animal se procede a su intubación y conexión a ventilación mecánica controlada.

### C. ANESTESIA.

Se conecta a ventilador programado a  $FiO_2$  al 100 %, se ajusta niveles de ventilación y frecuencia respiratoria para mantener adecuados niveles oximétricos:  $PO_2$  por encima de 80 mm Hg.  $PCO_2$  en 35-45 mm Hg.  $HCO_3$  en 20-28 mmol/l y pH en 7.3-7.4.

El estado anestésico es mantenida mediante bomba de infusión continua de FENTANILO a dosis de 0.05. BROMURO DE PANCURONIO en infusión continua a dosis de 0.01 mg/Kg. e inhalación de ISOFLURANO al 2 %.

### MONITORIZACIÓN

Una vez anestesiado el animal, se procede a la disección en la ingle derecha del paquete vascular, procediendo a la introducción vía VENA FEMORAL de abocatt referido en el capítulo de material, junto a disección y punción de ARTERIA FEMORAL y conexión a sistema de presión. Con estas dos vías conseguimos un adecuado control hemodinámico para la realización de las experiencias.

Existe un control constante del registro electrocardiográfico en derivaciones estándares y precordiales a través de electrodos de superficie.

## DENERVACIÓN

Con el fin de alcanzar la condiciones más semejantes a las que se producen en un trasplante de corazón se procede a la denervación farmacológica según el siguiente protocolo de Evans y Randall <sup>179,180</sup>

**1° PROPANOLOL 1 mg/Kg peso en bolo.**

**2° DIEZ MINUTOS DE ESPERA.**

**3° ATROPINA 0.1 mg/Kg de peso**

Las dosis de estos fármacos fueron repetidas cada hora de duración de la experiencia. La eficacia del efecto bloqueante fue testada con la pérdida de respuesta a 0.5 mcg/Kg IV in bolus de isoproterenol.

Se produjo una elevación de la frecuencia cardíaca, la cual corresponde al valor de la **FRECUENCIA CARDÍACA INTRÍNSECA**, que representa la frecuencia de despolarización espontánea del nodo sinusal independiente de los

efectos del sistema nervioso autónomo. No se produjo modificación significativa pre y postdenervación de la presión arterial ni del gasto cardíaco.

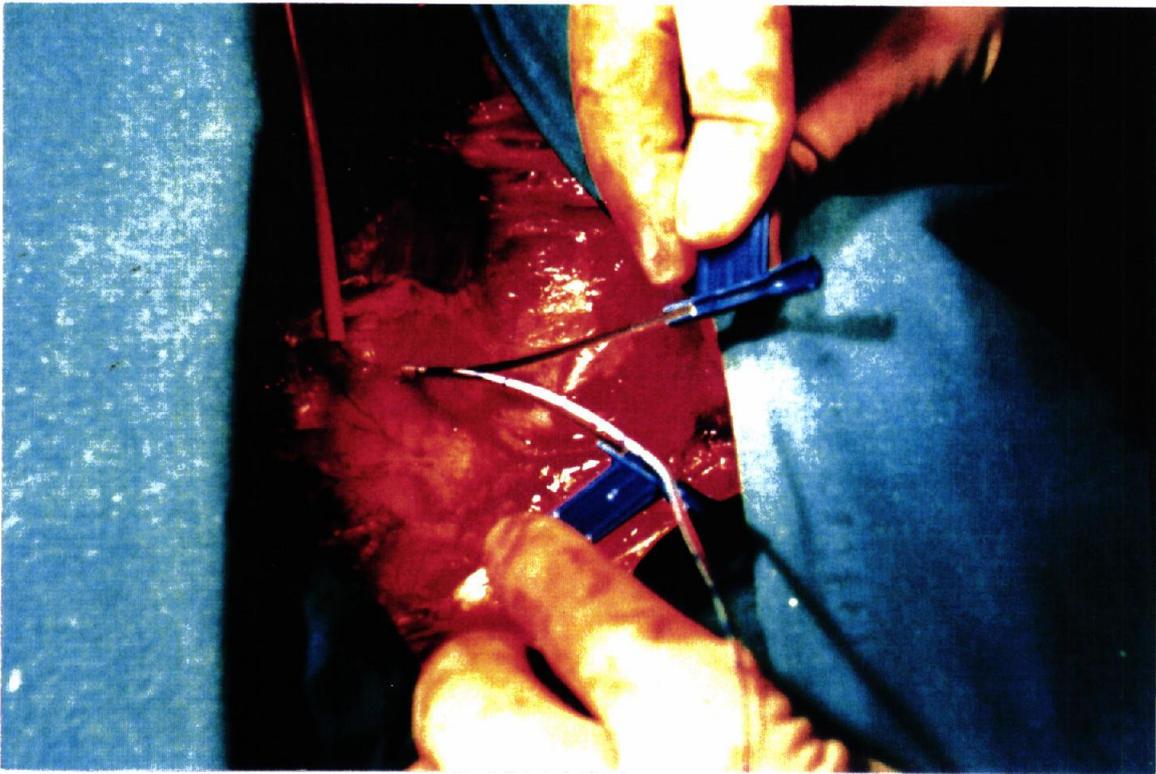
## **ESTERNOTOMÍA**

Bajo condiciones de asepsia y utilizando el material habitual de Cirugía Cardíaca se procede a realizar esternotomía media con el uso de sierra eléctrica y separación del esternón mediante separador de Finochietto.

Se toma gran precaución en no romper ninguna zona del pericardio durante las maniobras de esternotomía o de separación esternal, lo cual tendrá importancia capital en el grupo CON pericardio íntegro, para ello se procede a la desconexión durante unos segundos del respirador, con el fin de alejar el pericardio y pleuras de la zona de apertura.

## CONTROL DE PRESIONES INTRAVENTRICULARES

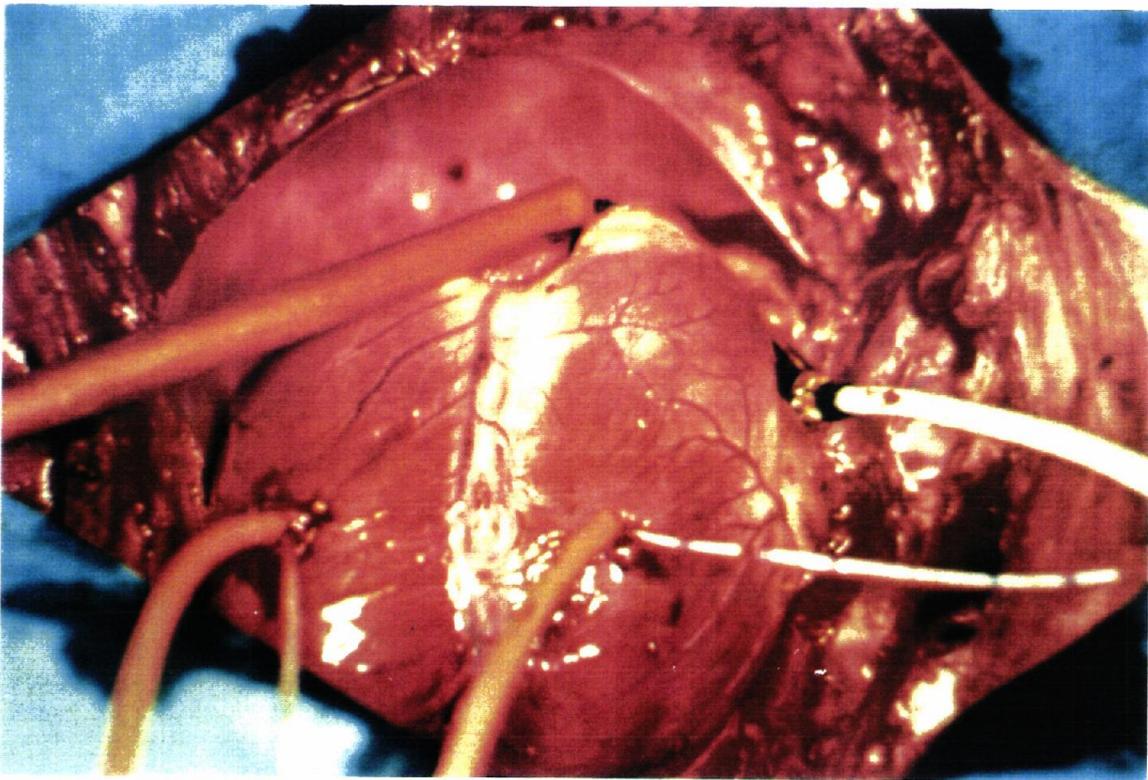
Para ello una vez abierto el esternón se procedió a dar una sutura de polipropileno 5/0 a modo de bolsa de tabaco sobre la cara anterior del ventrículo derecho e izquierdo y el uso de un pasahilo a modo de control para la pérdida de sangre.



FOTOGRAFÍA N° 1. Representa la introducción de un catéter DLP dentro del ventrículo derecho, para la medición de presiones intracamerales. La aguja permite su apertura una vez introducido el catéter. Este caso corresponde a un animal perteneciente al grupo CON pericardio íntegro.

En ambos modelos **CON** y **SIN PERICARDIO** se procedió de forma similar. A continuación se introdujo en ambas cámaras ventriculares un catéter de presión DLP mediante el uso de aguja especial que permite su apertura .

Ambos catéteres se conectaron a través de cápsulas de presión al monitor de diez canales. De forma que existe un registro continuo de las presiones en ambos ventrículos tanto en situación **CON** como **SIN** pericardio.

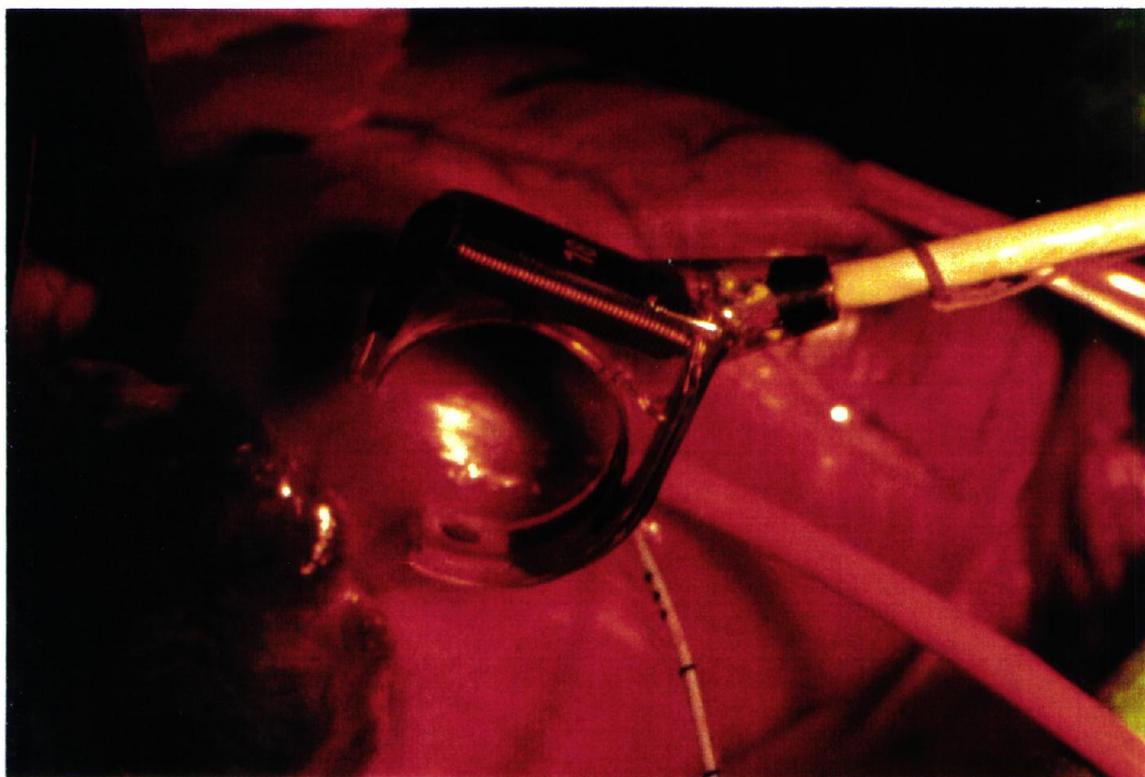


FOTOGRAFÍA N° 2. Representa un animal del grupo **SIN** pericardio. Podemos observar la existencia de dos catéteres, en ventrículo derecho e izquierdo, junto a un sistema de pasajillos para evitar la pérdida de sangre.

## CONTROL DEL GASTO CARDÍACO

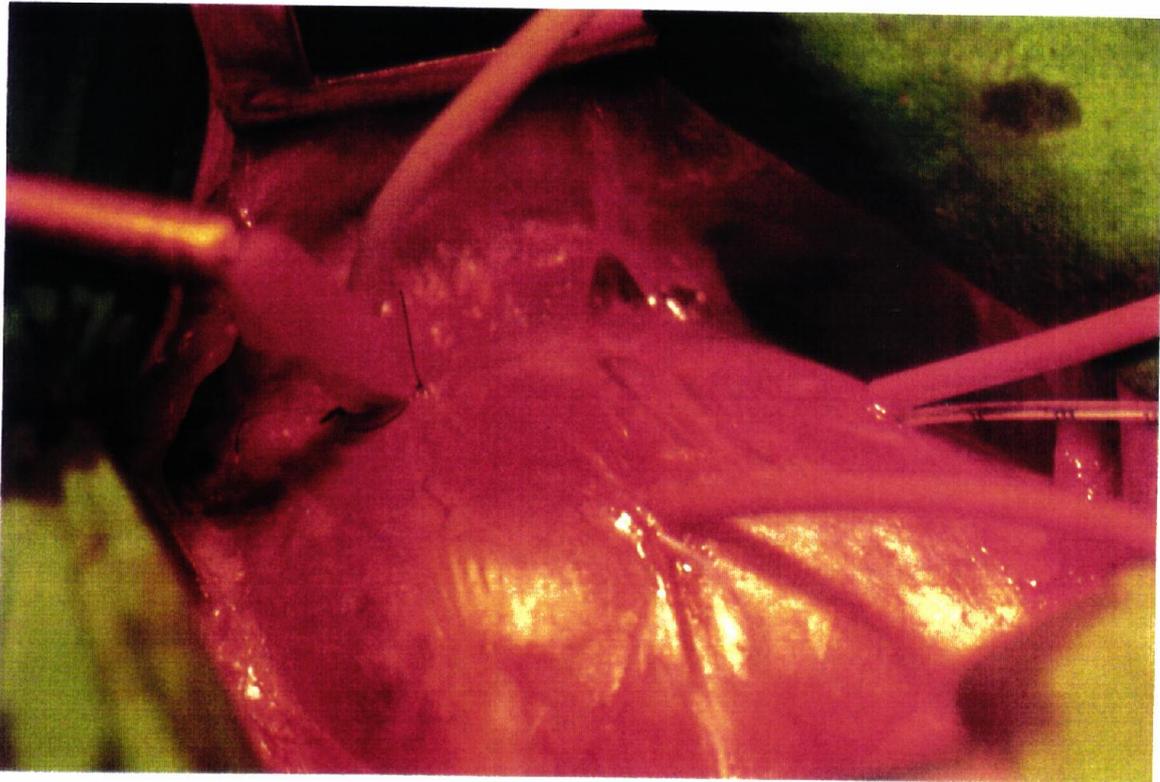
Para la medición de gasto cardíaco de forma continua hemos utilizado un traductor de flujo de sangre de 18 mm de diámetro interno abrazando la raíz aórtica y conectado a un medidor electromagnético de flujo NIHON KOHDEN.

Este sistema de medición de flujo en raíz aórtica nos posibilita la medición continua del gasto cardíaco.



FOTOGRAFÍA N° 3. Representamos el traductor de flujo Nikon Kohden, que abraza externamente la aorta. Observamos el sistema antes de su aplicación.

En el grupo **CON PERICARDIO** se practicó una pequeña incisión del pericardio en la zona que envuelve los grandes vasos a fin de permitir introducir el traductor de flujo, así como más tarde expondremos, el sistema de constricción de la arteria pulmonar. Una vez realizada esta maniobra se procedió al cierre cuidadoso de la pequeña incisión con sutura de polipropileno 4/0, restituyéndose la **INTEGRIDAD** del pericardio.



FOTOGRAFÍA N° 4. Podemos observar un caso perteneciente al grupo **CON** pericardio íntegro. Se observa los dos catéteres ventriculares con su sistema pasahilos. Observamos en la parte superior la salida del cable del medidor de gasto y el sistema de constricción de la arteria pulmonar. En esta zona hemos realizado una pequeña apertura del pericardio, que ha sido cerrada con sutura de polipropileno, observamos los extremos de los nudos.

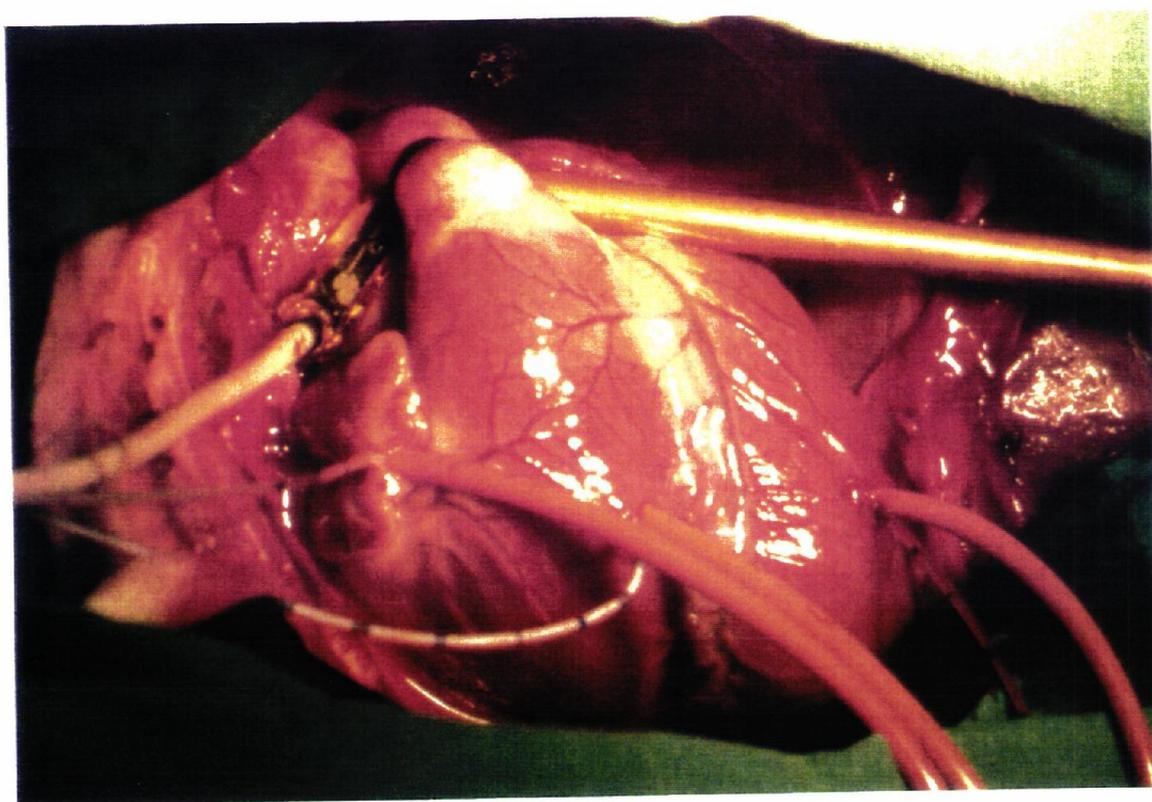
## CONSTRICCIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR

Para producir un modelo agudo de hipertensión pulmonar, hemos diseñado un sistema de constricción progresiva y mantenida de la arteria pulmonar, consistente en una cinta de 0.5 cm de anchura que envuelve completamente el tronco de la arteria pulmonar. Esta cinta se pasa a través de un pasahilo metálico. La constricción se realiza traccionando progresivamente de la cinta de forma similar a como se practica el Banding en la cirugía infantil.



FOTOGRAFÍA N° 5. Observamos como la cinta que realizará la constricción sobre la arteria pulmonar envuelve completamente el tronco de la arteria pulmonar

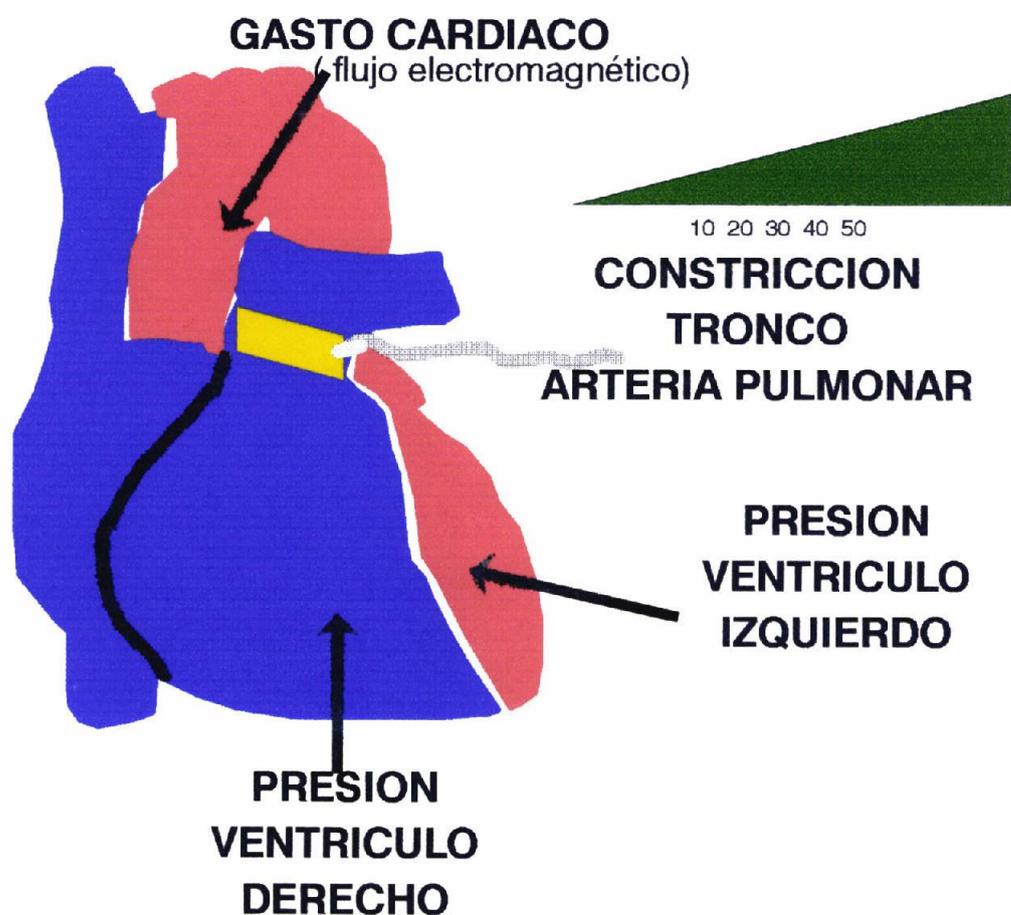
Un sistema similar se utiliza en cirugía cardíaca infantil cuando se practica el Banding de la arteria pulmonar para corrección paliativa de situaciones de hiperaflujo pulmonar, con control del efecto producido en la presión del ventrículo derecho.



FOTOGRAFÍA N° 6. En nuestro modelo biológico con pericardio abierto, podemos observar además de la colocación de ambos catéteres ventriculares y del medidor de flujo alrededor de la aorta, la constricción que se ejerce sobre el tronco de la arteria pulmonar a través de la cinta que la envuelve, podemos visualizar la dilatación pre y postestenosis.

## PROTOCOLO EXPERIMENTAL

En ambos grupos (CON Y SIN PERICARDIO), se procedió de forma similar respecto a la metodología de anestesia y denervación. Esquemáticamente podemos de la siguiente forma, el registro hemodinámico:



GRÁFICA N° 2. Representamos en esquema las mediciones esenciales que realizamos en nuestro modelo biológico: Presión en ventrículos derecho e izquierdo y gasto cardíaco; en situación basal y tras la constricción del tronco de la arteria pulmonar.

Se seleccionaron diez animales a los cuales se les dejó el pericardio íntegro y otros diez animales en los cuales se le practicó una resección muy amplia del

pericardio de forma que éste no ejerciera ninguna acción sobre los ventrículos.

Se practicó una sola experiencia por día de disponibilidad del quirófano experimental, alternándose CON y SIN pericardio, de forma que la existencia de una posible curva de aprendizaje ejerciera una similar influencia en ambos grupos.

#### **A. REGISTRO DE VALORES HEMODINÁMICOS BASALES**

Una vez completamente monitorizado el modelo biológico se procedió a la toma de VALORES BASALES en ambos grupos: CON y SIN PERICARDIO.

Se desechó aquellos animales que presentaran complicaciones cardíacas importantes antes de comenzar las experiencias ( un caso de fibrilación ventricular por dificultad de intubación orotraqueal).

Se exigió que todos los animales permanecieran basalmente en una situación de estabilidad hemodinámica, mantenida tan solo con infusión de fluidos y sin el uso de ningún fármaco con efecto inotrópico. Tan solo se tomó la precaución de evitar el enfriamiento del modelo biológico con el uso de papel térmico y temperatura ambiental adecuada.

El rango de normalidad de los valores hemodinámicos basales que se consideró, fueron los siguientes:

**FC: 110-135 spm**

**PSVI: 100-140 mm Hg.**

**PDVI: 0-5 mmHg.**

**PSVD: 15-35 mm Hg.**

**PDVD: 0-5 mm Hg.**

**GC: > 1.5l/min.**

**LEYENDA:**

FC: Frecuencia cardíaca

PSVI: Presión sistólica del ventrículo izquierdo.

PDVI: Presión diastólica del ventrículo izquierdo.

PSVD: Presión sistólica del ventrículo derecho.

PDVD: Presión diastólica del ventrículo derecho.

GC: Gasto cardíaco.

SPM: Síntoles por minuto.

L/MIN: litros por minuto.

**Una vez realizada las experiencias, ningún animal preciso el uso de fármacos que pudieran interferir los datos, y por tanto no fue preciso desechar a ninguno.**

## **B. GENERACIÓN DE HIPERTENSIÓN PULMONAR**

En ambos grupos se procedió al cierre progresivo y mantenido del Banding de la arteria pulmonar hasta conseguir una elevación de:

**10 mm Hg. DE LA PRESIÓN SISTÓLICA DEL VENTRÍCULO  
DERECHO.**

A continuación se procedió a la espera de cinco minutos para conseguir la estabilización hemodinámica.

Una vez superado este tiempo y permanecer estable hemodinámicamente se procedió a la desconexión del respirador un máximo de 20 segundos y a la medición de los parámetros hemodinámicos mediante el registro continuo, considerando la media de los tres puntos más altos.

A continuación se fue aumentando progresivamente el grado de constricción pulmonar, hasta conseguir aumentos de la presión sistólica ventricular derecha de 10 en 10 mm de Hg. repitiéndose en cada escalón la medición de valores hemodinámicos de la forma descrita hasta conseguir la máxima presión generada por el ventrículo derecho.

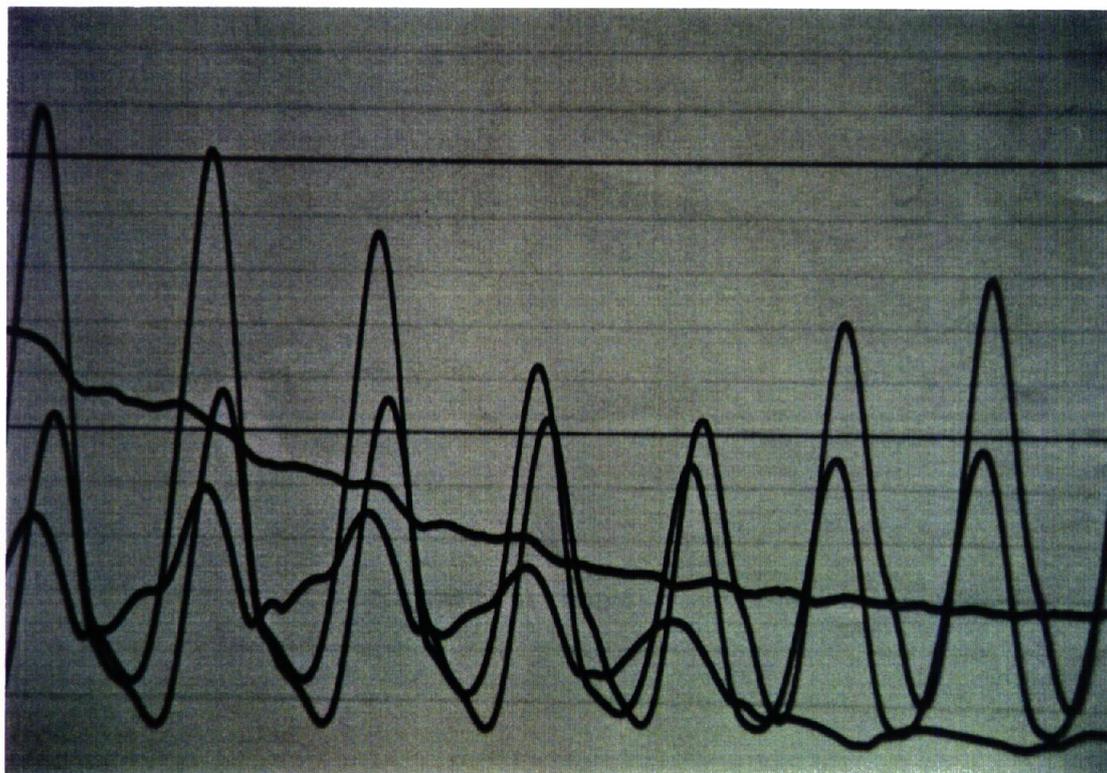
**C. DEFINICIÓN DE MÁXIMA TOLERANCIA DEL**  
**VENTRÍCULO DERECHO.**

**Definimos máxima tolerancia del ventrículo derecho, a la máxima presión sistólica alcanzada por dicho ventrículo sometido a constricción progresiva de la arteria pulmonar.**

**Por tanto sería el punto anterior de constricción, con estabilidad hemodinámica, antes de producirse el fallo agudo del ventrículo derecho**

**El fallo agudo del ventrículo derecho va acompañado de caída de presión de ventrículo izquierdo, arterial periférica y del gasto cardíaco, por tanto exigimos que mientras se genera presiones consideradas como de máxima tolerancia, debe mantenerse tanto las presiones sistólicas del ventrículo izquierdo como el gasto sistémico.**

**En la siguiente fotografía hemos representado el registro continuo de presiones que nos ha servido para calcular la máxima presión generada por el ventrículo derecho:**



FOTOGRAFÍA N° 7. Representamos el registro hemodinámico continuo en el momento de obtenerse la máxima presión alcanzada por el ventrículo derecho o Máxima Tolerancia.

**V RESULTADOS**

## **RESULTADOS**

### **FASE CLÍNICA**

En el Servicio de cirugía cardiovascular del Hospital Universitario Virgen del Rocío, al cual pertenezco, se inicia en 1991 el programa de trasplante cardíaco coordinado por el Prof. Ordóñez Fernández, después de un período de experimentación animal y de estancia en Cambridge y Texas. Hasta el momento se han efectuado un total de 32 trasplantes cardíacos ortotópicos ( diciembre de 1993 ).

En nuestro grupo como en todos los demás, contamos con una población de enfermos que entran en lista de espera para trasplantarse, como único tratamiento efectivo para solventar la situación de insuficiencia cardíaca terminal que presentan.

Fruto del cuadro de fallo cardíaco izquierdo, se produce una dificultad al vaciamiento venoso pulmonar, que conllevará a la generación de un cuadro más o menos intenso de hipertensión pulmonar, en un principio de carácter pasivo, pero que puede aumentar por un componente reactivo, que mientras no produzca cambios histopatológicos a nivel arteriolar pulmonar, podemos considerar potencialmente reversible.

A continuación en la TABLA III pasamos a describir el componente de hipertensión pulmonar que presentaron nuestros enfermos:

casos	RVP	RVPI	PAPS	PAPD	PAPM	GTP
1	2	3.84	44	20	29	13
2	2.6	4.36	46	29	20	12
3	1.8	3.27	75	40	50	10
4	2.6	4.88	63	32	45	10
5	3.8	6.42	47	24	31	5
6	1.7	2.89	45	25	35	4
7	2.8	4.62	59	49	53	12
8	4.2	7.98	32	17	22	3
9	4.8	9.07	88	49	66	22
10	3.5	6.26	57	46	37	14
11	2.3	4.9	58	31	46	12
12	1	4	22	11	16	8
13	2.5	4.07	44	31	27	12
14	3	5.91	48	25	37	8
15	2	3.74	45	24	33	8
16	1.3	2.48	28	12	21	8

<b>casos</b>	<b>RVP</b>	<b>RVPI</b>	<b>PAPS</b>	<b>PAPD</b>	<b>PAPM</b>	<b>GTP</b>
17	2.5	5	50	24	36	15
18	2.5	4.77	62	25	39	13
19	2.1	3.69	47	27	31	10
20	2.4	4.89	50	28	37	14
21	2.4	4.97	44	26	34	9
22	2	4.5	32	12	19	8
23	2.8	5.29	55	29	38	12
24	2.41	4.33	47	32	37	14
25	1.3	2.26	51	27	29	9
26	2.7	5.04	22	8	14	10
27	1.7	2.8	50	30	40	10
28	2.2	4.55	25	14	18	4
29	2.6	5.31	28	13	21	10
30	2.25	4.15	35	18	27	11
31	2.5	4.74	42	25	32	10
32	3	5.8	51	28	37	12

CONTINUACIÓN TABLA III. ESTUDIO HEMODINÁMICO PRETRASPLANTE DE NUESTROS ENFERMOS.

**LEYENDA:**

**RVP: Resistencia vascular pulmonar en U. Wood**

**RVPI: Resistencia vascular pulmonar índice en U. Wood/m<sup>2</sup>.**

**PAPS: Presión sistólica de la arteria pulmonar en mm Hg.**

**PAPD: Presión diastólica de la arteria pulmonar en mm Hg.**

**PAPM: Presión media de la arteria pulmonar en mm Hg.**

**GTP: Gradiente transpulmonar en mm de Hg.**

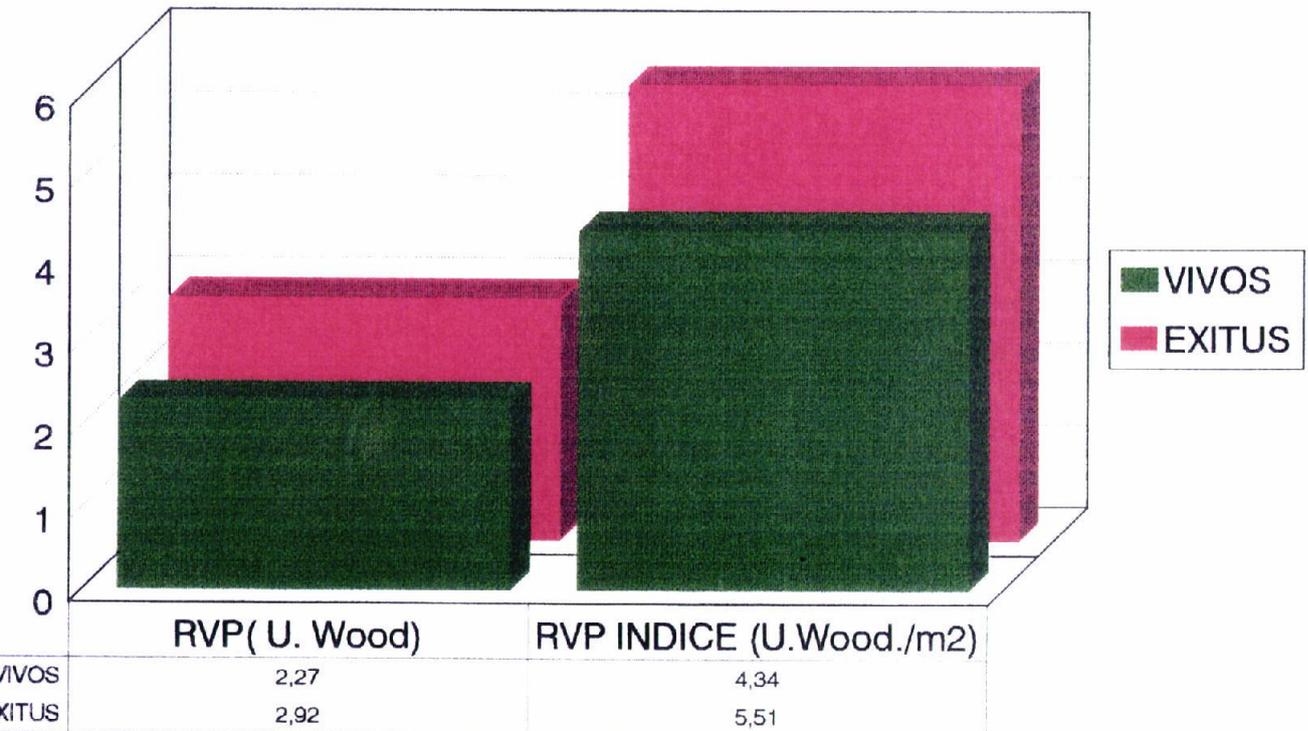
A continuación exponemos el resumen de los hallazgos según se media aritmética:

	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>
<b>RVP</b>	<b>2.47</b>	<b>0.79</b>
<b>RVPI</b>	<b>4.71</b>	<b>1.42</b>
<b>PAPS</b>	<b>46.62</b>	<b>14.52</b>
<b>PAPD</b>	<b>25.93</b>	<b>10.26</b>
<b>PAPM</b>	<b>33.03</b>	<b>11.43</b>
<b>GTP</b>	<b>10.37</b>	<b>3.69</b>

TABLA IV: MEDIA ARITMÉTICA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LA HEMODINÁMICA PRETRASPLANTE.

Como podemos observar la totalidad de los enfermos trasplantado por nuestro grupo presenta cierto componente de hipertensión pulmonar. A continuación estableceremos la relación entre ésta y la mortalidad.

## INFLUENCIA DE LA HTP EN LA SUPERVIVENCIA



GRÁFICA N° 3. En ella representamos la relación entre la mortalidad y el grado de hipertensión pulmonar, expresada en RVP y en RVP Indices. Existe un porcentaje mayor de exitus en el grupo de enfermos hipertensos pulmonares.

Si bien es cierto, que en conjunto nuestros pacientes presentan un grado de hipertensión pulmonar que podemos considerar como moderado, con una RVP media de 2.47, si analizamos los resultados de la Tabla III, observamos que

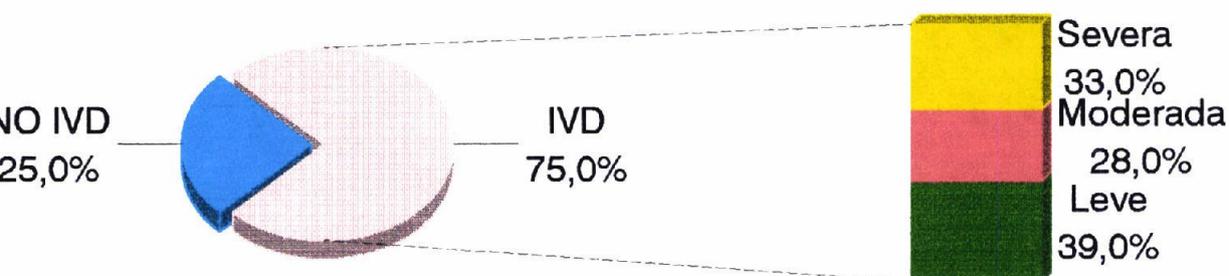
aproximadamente la mitad tiene un nivel de RVP mayor de 2.5 U. Woods, identificado por Costard y Fowler<sup>88</sup> como subgrupo afectado por una mortalidad superior al doble del grupo menos hipertenso.

Podemos apreciar que tanto si tenemos en cuenta el nivel de RVP o aplicamos un factor corrector respecto a la superficie corporal como son las RVPI, existe un mayor componente de Hipertensión pulmonar en el grupo de pacientes fallecidos.

Esta diferencia es numéricamente manifiesta y con significación estadística si aplicamos test no paramétricos como el de Mann-Whitney, y aunque estos datos son coherentes a los presentados por otros autores, pierde cierta importancia en nuestro grupo dado que afecta a un número pequeño de enfermos, y la mayoría de las defunciones se han producido por infecciones como consecuencia de la terapia inmunosupresora, y por ello relativamente ajena al grado de hipertensión pulmonar.

Tras el trasplante cardíaco ortotópico se presenta con gran frecuencia un cuadro variable de INSUFICIENCIA CARDÍACA DERECHA como consecuencia de la conexión de un corazón donante sano a un circuito pulmonar hipertenso. Se asocian otros factores tales como mala contractilidad y pérdida de la distensibilidad ventricular consecuencia del proceso de isquemia prolongada y reperfusión.

El cuadro de insuficiencia ventricular derecha se presentará como un síndrome congestivo derecho, con hepatomegalia, retención hídrica, etc. Las presiones de llenado derechas se elevan, respondiendo el ventrículo con una curva de función ventricular de Starling prácticamente plana, no aumento el gasto a aumentos de presión en aurícula derecha y haciéndose dependiente de la frecuencia cardíaca.



GRÁFICA Nº 4. Representamos la proporción de nuestros enfermos que padecieron un cuadro de insuficiencia cardíaca derecha postrasplante, y el grado de su severidad

Si el cuadro se prolonga o agrava se presenta una situación de bajo gasto cardíaco por disminución de la precarga del ventrículo izquierdo y disminución de la contractilidad.

El grado de insuficiencia cardíaca derecha es dividido por nuestro

intensivistas en cuatro categorías según criterios clínicos habituales: Nulo, leve, moderado y severo. Lo cual puede ser observado en la presente **GRÁFICA N° 4**. Podemos observar que casi un 75 % de nuestros enfermos presentaron algún grado de fallo derecho, comenzando en las primeras 48 horas y permaneciendo más intenso entre el segundo y sexto día, decayendo generalmente, después de la primera semana. Como podemos observar la mayor parte de los casos de insuficiencia derecha es de carácter leve, pero no obstante casi un 25 % de nuestros enfermos presentaron un cuadro severo que precisa una terapia médica intensiva, especialmente con fármacos vasodilatadores pulmonares.

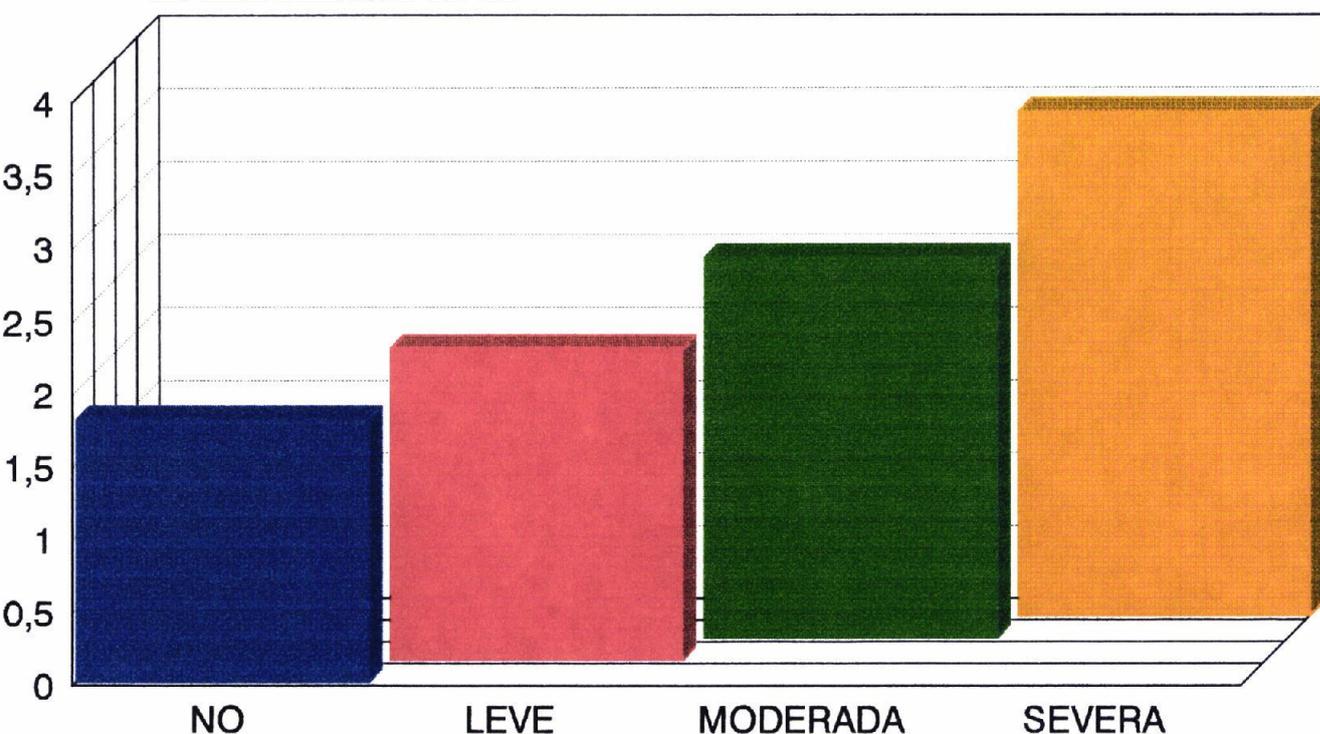
Si relacionamos el grado de severidad del fallo derecho con el nivel de hipertensión pulmonar como observamos en la **GRÁFICA N° 5**. Podemos comprobar que el grado de insuficiencia cardíaca derecha va a ir estrechamente relacionada con el grado de hipertensión medida en unidades Woods.

La media de RVP en los casos que NO se presentó insuficiencia cardíaca o fue LEVE fue respectivamente de 1.88 (+ / 0.45) y 2.14 (+ / - 0.40), no existiendo diferencia significativa, entre estos dos grupos.

La media de RVP en los casos en que se presentó insuficiencia cardíaca derecha MODERADA fue de 2.6 (+ / - 0.11). Presenta diferencia significativa con la media de los grupos sin fallo derecho o con fallo leve o severo.

En los casos en que se presentó fallo cardíaco derecho SEVERO que fueron ocho enfermos presentaron una media de RVP de 3.4 u. W ( +/- 0.76) con significación estadística respecto a los grupos sin insuficiencia o con fallo leve y moderado.

## INFLUENCIA DE LA HTP EN LA PRODUCCIÓN DE INSUF.CARDÍACA DERECHA.



GRÁFICA Nº 5. Representamos la relación entre el grado de insuficiencia cardíaca derecha: nulo, leve, moderado o severo; en relación al grado de hipertensión pulmonar, expresada en RVP (U. Woods)

El resumen de significación estadística entre los cuatro grupos lo podemos ver en el siguiente esquema:

	<b>NO</b>	<b>LEVE</b>	<b>MODERAD</b>	<b>SEVERO</b>
<b>NO</b>	*	NS	P < 0.001	P < 0.001
<b>LEVE</b>	*	*	P < 0 .01	P < 0.001
<b>MODERA- DO</b>	*	*	*	P < 0 .05

Como hemos observado existe una estrecha relación entre el nivel de hipertensión pulmonar, representado como RVP y la probabilidad de presentar un fallo derecho significativo tras el trasplante cardíaco ortotópico. A partir de una RVP mayores de 2.6 u.Wood todos nuestros enfermos presentaron insuficiencia cardíaca derecha al menos moderada.

Los datos proporcionados por nuestros enfermos nos orientan a intentar buscar alguna solución que intente minimizar la posibilidad de muerte o lo que es mucho más probable la presentación de un cuadro de insuficiencia cardíaca derecha.

Del conjunto de posibilidades teóricas hemos querido entrar en un campo poco claro, y a veces enigmático, por los resultados contradictorios con los que contamos, como es la interacción interventricular y el posible papel potenciador o

dañino, que podría jugar la indemnidad del pericardio. Especialmente en un supuesto poco estudiado como es la sobrecarga de presión en el ventrículo derecho, similar a la que sucede en el trasplante cardíaco ortotópico en pacientes hipertensos pulmonares.

Para ello hemos diseñado un modelo biológico, con indemnidad del sistema circulatorio cardiopulmonar, denervado y sometido a un aumento gradual y mantenido de la postcarga al ventrículo derecho.

Estudiamos la acción de este aumento de postcarga en la presión de ambos ventrículos y el gasto cardíaco, observando la interacción ventricular e intentado clarificar el papel que juega la persistencia o no del pericardio dentro de la hemodinámica combinada biventricular, y si podemos influir en alguno de los elementos participantes con el fin último de aumentar la tolerancia del ventrículo derecho a la hipertensión pulmonar.

## **FASE EXPERIMENTAL**

Una vez anestesiado el animal y sometido a la denervación farmacológica se procedió a la toma de valores hemodinámicos en situación basal. Cada día de disponibilidad de quirófano se realizó una sola experiencia, alternándose los casos con y sin pericardio, para que no existiera influencia de una posible curva de aprendizaje.

Todos los parámetros hemodinámico estaban sometidos a una monitorización continua, por tanto cada valor reseñado se consideró como la media de tres determinaciones durante 20 segundos, en los cuales el animal estuvo desconectado del respirador.

Lo datos hemodinámicos basales se exponen en las tablas V y VI. La comparación estadística de ambos grupos se presenta en la tabla VII.

A continuación procedemos a realizar la constricción progresiva y continua del tronco de la arteria pulmonar hasta alcanzar la máxima presión que es capaz de desarrollar el ventrículo derecho, la cual hemos definido como MÁXIMA TOLERANCIA DEL VENTRÍCULO DERECHO. Los datos obtenidos se expresan en las TABLAS VIII y IX. La comparación estadística en este grupo con constricción de la arteria pulmonar se analiza en la tabla X.

**Hemos utilizado la siguiente leyenda de abreviaturas:**

**LEYENDA:**

**FC:** Frecuencia cardíaca en latidos por minuto.

**PsVD:** Presión sistólica del ventrículo derecho en mm de Hg.

**PdVD:** Presión diastólica del ventrículo derecho en mm de Hg.

**PsVI:** Presión sistólica del ventrículo izquierdo en mm de Hg.

**PdVI:** Presión diastólica del ventrículo izquierdo en mm de Hg.

**GC:** Gasto cardíaco en litros por minuto.

**NS:** Sin significación estadística.

Tanto el conjunto de datos hemodinámicos basales, como los obtenidos en el momento de máxima tolerancia del ventrículo derecho, se comparan estadísticamente, en dos grupos ( CON y SIN pericardio). Se aplica la t de Studens, una vez comprobada la distribución normal de la población por el test de Kolmogorov-Smirnov. (TABLAS VII y X )

<b>Nº</b>	<b>FC</b>	<b>PsVD</b>	<b>PaVD</b>	<b>PsVI</b>	<b>PaVI</b>	<b>GC</b>
1	135	30	1	130	1	3.7
3	135	27	2	136	0	3.7
5	120	20	1	120	1	2.52
7	132	28	3	130	1	2.9
9	135	30	1	135	2	3.9
11	115	17	0	110	0	3.7
13	120	20	1	115	2	2.6
15	134	28	2	128	2	4
17	127	24	0	125	0	3.5
19	125	25	1	127	1	3.6

**TABLA V.** En esta tabla hemos registrados los **DATOS BASALES DEL GRUPO A: CON PERICARDIO INTEGRO**. Todos los animales en el momento del registro estaban anestesiados y denervados según describimos en el apartado de metodología. Como podemos apreciar en todos los casos existía una gran estabilidad hemodinámica, que se mantuvo sin necesidad de fármacos ni medidas extraordinarias.

<b>Nº</b>	<b>FC</b>	<b>PsVD</b>	<b>PdVD</b>	<b>PsVI</b>	<b>PdVI</b>	<b>GC</b>
2	130	21	1	125	0	3.6
4	125	22	2	117	1	2.3
6	128	27	2	129	3	3.8
8	116	17	0	117	0	3.9
10	129	19	0	120	0	3.2
12	124	25	2	120	2	3.1
14	115	20	0	118	0	3.8
16	132	25	0	120	0	3.4
18	118	18	2	118	1	3.5
20	125	22	0	125	0	2.7

**TABLA VI.** En esta tabla hemos registrados los **DATOS HEMODINÁMICOS BASALES DEL GRUPO B: SIN PERICARDIO**. Es decir el grupo al cual se le practica una resección muy amplia del pericardio, de tal forma que no puede ejercer ninguna función sobre el corazón, especialmente sobre el ventrículo derecho. Igualmente a como ha ocurrido en el grupo A los animales se mantuvieron estables hemodinámicamente sin necesidad de medidas farmacológicas.

## GRUPO A

## GRUPO B

	<b>MEDIA</b>	<b>SD</b>	<b>MEDIA</b>	<b>SD</b>	<b>P</b>
<b>FC</b>	127.80	7.40	124.20	5.99	NS
<b>PsVD</b>	24.90	4.55	21.60	3.27	NS
<b>PdVD</b>	1.20	0.91	0.90	0.99	NS
<b>PsVI</b>	125.60	8.36	120.40	3.80	NS
<b>PdVI</b>	1.00	0.81	0.80	0.78	NS
<b>GC</b>	3.41	0.53	3.33	0.51	NS

**TABLA VII.** En esta tabla comparamos los resultados de la **HEMODINÁMICA BASAL EN AMBOS GRUPOS CON (grupo A) y SIN PERICARDIO (grupo B).** Como podemos observar el pericardio realiza cierta acción constrictiva en condiciones normales sobre el corazón, así el grupo sin pericardio presenta menores presiones diastólicas que el grupo con pericardio en ambos ventrículos, sin embargo no existe significación estadística respecto a este dato, ni a ningún otro, por tanto podemos asumir que ambos grupos presenta una hemodinámica basal, de la cual partimos para realizar nuestras experiencias de constricción, semejantes.

<b>Nº</b>	<b>FC</b>	<b>PsVD</b>	<b>PaVD</b>	<b>PsVI</b>	<b>PaVI</b>	<b>GC</b>
1	137	78	5	110	3	1.7
3	145	80	5	115	6	1.8
5	145	79	7	120	5	2
7	135	65	4	100	5	1.3
9	150	70	9	110	2	1.7
11	125	65	3	115	3	1.8
13	133	82	5	117	5	1.8
15	127	72	7	110	4	1.6
17	140	70	6	118	3	1.6
19	135	80	5	105	3	1.6

**TABLA VIII.** En esta tabla pasamos a exponer los datos obtenidos en la siguiente fase de la experiencia, consistente en realizar una constricción progresiva y mantenida del tronco de la arteria pulmonar hasta conseguir calcular la máxima tolerancia del ventrículo derecho. Reflejamos los datos hemodinámicos en situación de **MÁXIMA TOLERANCIA DEL VENTRÍCULO DERECHO** en el **GRUPO A: CON** pericardio integro. La presión sistólica del ventrículo derecho refleja la máxima presión que ha sido capaz de generar el ventrículo antes de producir su insuficiencia.

<b>Nº</b>	<b>FC</b>	<b>PsVD</b>	<b>PdVD</b>	<b>PsVI</b>	<b>PdVI</b>	<b>GC</b>
<b>2</b>	<b>127</b>	<b>52</b>	<b>2</b>	<b>110</b>	<b>1</b>	<b>1.5</b>
<b>4</b>	<b>132</b>	<b>60</b>	<b>5</b>	<b>105</b>	<b>3</b>	<b>1.4</b>
<b>6</b>	<b>135</b>	<b>48</b>	<b>3</b>	<b>120</b>	<b>2</b>	<b>1.4</b>
<b>8</b>	<b>114</b>	<b>55</b>	<b>5</b>	<b>110</b>	<b>6</b>	<b>1.8</b>
<b>10</b>	<b>129</b>	<b>50</b>	<b>4</b>	<b>105</b>	<b>2</b>	<b>1.6</b>
<b>12</b>	<b>145</b>	<b>58</b>	<b>7</b>	<b>105</b>	<b>4</b>	<b>1.4</b>
<b>14</b>	<b>129</b>	<b>45</b>	<b>5</b>	<b>110</b>	<b>4</b>	<b>1.3</b>
<b>16</b>	<b>130</b>	<b>50</b>	<b>4</b>	<b>112</b>	<b>3</b>	<b>1.7</b>
<b>18</b>	<b>135</b>	<b>45</b>	<b>5</b>	<b>112</b>	<b>4</b>	<b>1.8</b>
<b>20</b>	<b>125</b>	<b>56</b>	<b>4</b>	<b>105</b>	<b>2</b>	<b>1.7</b>

**TABLA IX.** En esta tabla reflejamos los datos hemodinámicos en situación de **MÁXIMA TOLERANCIA DEL VENTRÍCULO DERECHO**, en el **GRUPO B: SIN PERICARDIO**

## GRUPO A

## GRUPO B

	<b>MEDIA</b>	<b>SD</b>	<b>MEDIA</b>	<b>SD</b>	<b>P</b>
<b>FC</b>	137.0	7.98	130.0	7.96	NS
<b>PsVD</b>	74.1	6.45	51.9	6.45	<0 .001
<b>PdVD</b>	5.6	1.71	4.4	1.34	NS
<b>PsVI</b>	112.0	6.21	109.4	4.76	NS
<b>PdVI</b>	3.9	1.28	3.1	1.44	NS
<b>GC</b>	1.6	0.18	1.5	0.18	NS

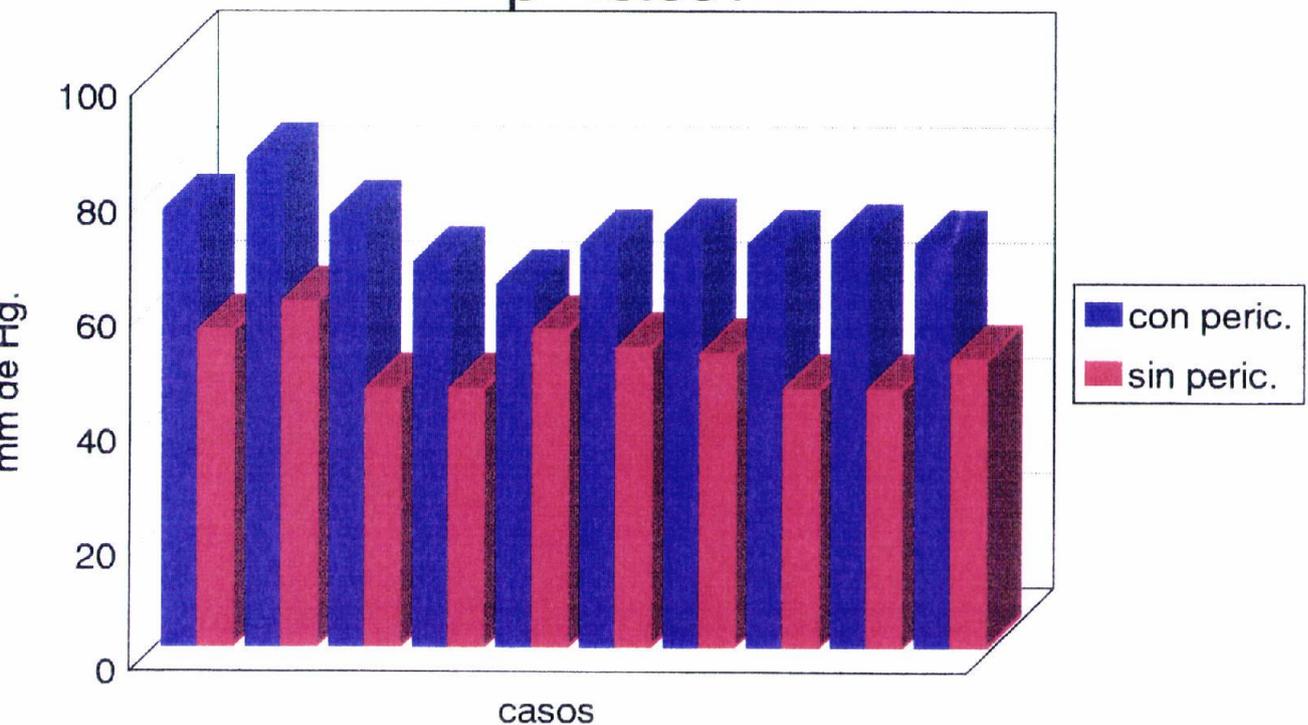
**TABLA X.** En esta tabla comparamos los datos obtenidos en situación de máxima presión o **MÁXIMA TOLERANCIA** alcanzada por el ventrículo derecho en ambos grupos. **GRUPO A: CON PERICARDIO** y **GRUPO B: SIN PERICARDIO**, como podemos observar en situaciones de estrés ventricular el pericardio realiza también una ligera acción constrictiva, lo cual viene reseñado por la mayor presión diastólica de ambos ventrículos en el grupo con pericardio integro, sin embargo este dato no va a influir en el la función sistólica dado que carece de significación estadística.

El dato más relevante, el cual será analizado posteriormente consiste en la mayor presión sistólica que ha sido capaz de generar el ventrículo derecho ante una

situación de hipertensión pulmonar aguda, con la única diferencia en ambos grupos de mantener cerrado o practicar resección del pericardio, mostrando una significación estadística manifiesta con una  $P < 0.001$ .

## MÁXIMA TOLERANCIA DEL VD

$p < 0.001$

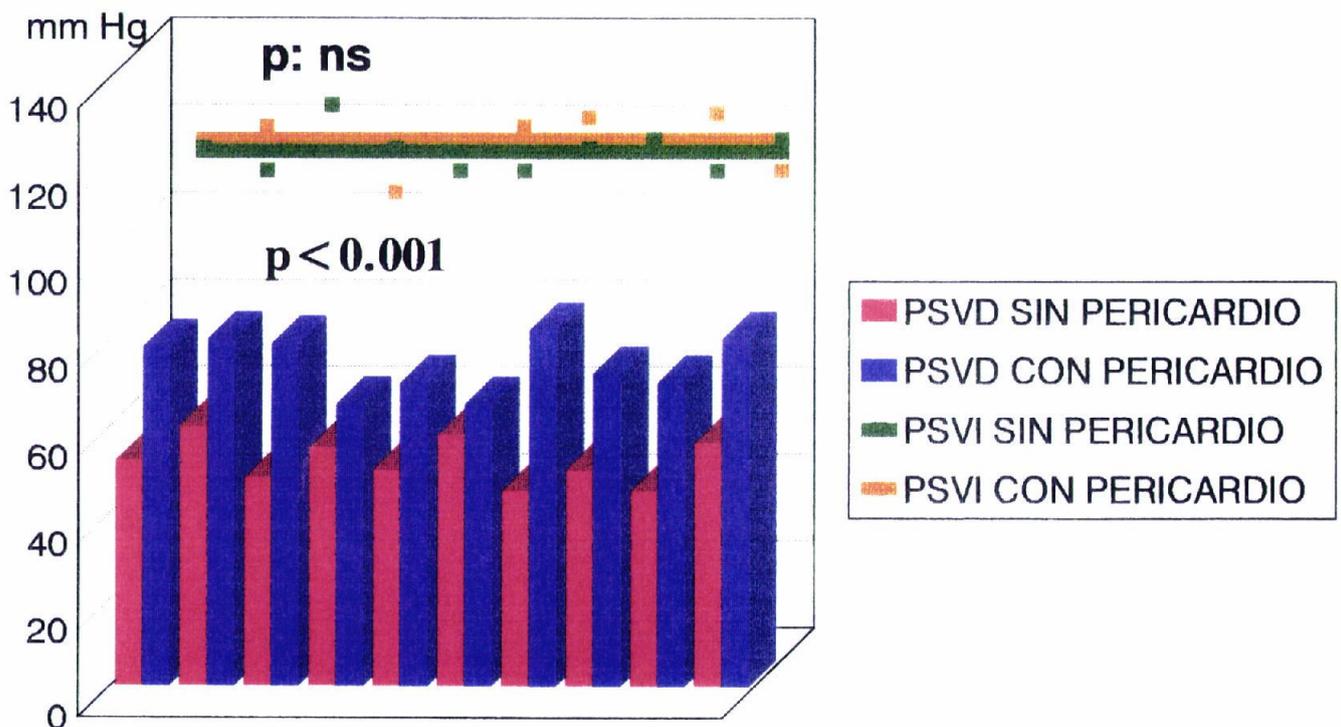


GRÁFICA N° 6. Representamos las máximas presiones alcanzada por el ventrículo derecho en las veinte experiencias. Con color azul señalamos los casos en los cuales el pericardio permaneció CERRADO y con color rojo aquellas otras experiencias SIN pericardio. Existe gran diferencia estadística entre cada grupo. ( $p < 0.001$ ).

Como podemos observar en cada uno de las experiencias la máxima presión alcanzada por el ventrículo derecho ha sido mayor en el grupo CON el pericardio cerrado.

Si analizamos a continuación la función sistólica del ventrículo izquierdo, en las dos situaciones CON y SIN pericardio, en el momento de calcularse la máxima tolerancia del ventrículo derecho:

## MÁXIMA PRESIÓN DEL VD



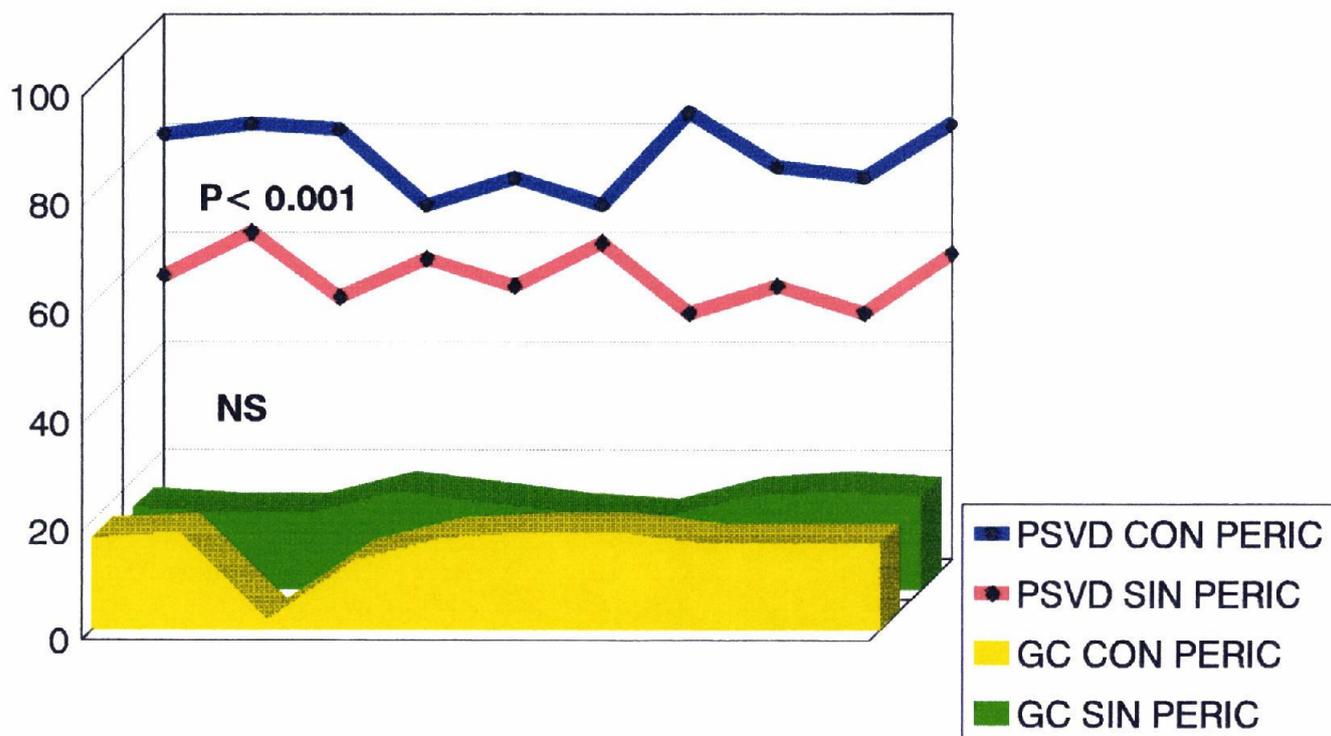
GRÁFICA N° 7. Representamos la presión sistólica del ventrículo izquierdo en el momento de registrarse la máxima tolerancia del ventrículo derecho, en cada una de las veinte experiencias. No existe diferencia estadísticamente significativa entre los casos CON y SIN pericardio.

Observamos, que no ha habido diferencias significativas, respecto a la función sistólica ventricular izquierda entre los dos grupos. Como posteriormente

se analizará más detalladamente, la mayor presión alcanzada por el ventrículo derecho en el grupo con pericardio integro es *independiente* de la función sistólica ventricular izquierda.

De igual manera si tenemos en cuenta el GASTO CARDÍACO en este momento hemodinámico:

## MÁXIMA TOLERANCIA DEL VD



GRÁFICA Nº 8. Representamos el gasto cardíaco existente en los dos grupos CON y SIN pericardio, en el momento de registrarse la máxima tolerancia del ventrículo derecho. Como observamos no existe diferencia significativa entre ambos grupos.

Podemos observar que no existe diferencia significativa, respecto al gasto cardíaco entre los dos grupos.

En el estudio de estas dos últimas gráficas existe una idéntica situación

**hemodinámica respecto a la función ventricular izquierda, por tanto podemos deducir, como posteriormente analizaremos, que la única situación radicalmente diferente entre los dos grupos es la existencia o ausencia de la integridad del pericardio.**

## **VI DISCUSIÓN**

## DISCUSIÓN.

A continuación pasamos a discutir los datos obtenidos en la fase experimental. Como hemos expresado previamente, pero que reiteramos por su importancia, ningún animal exigió la utilización de fármacos con el fin de mantener la estabilidad hemodinámica, durante la fase basal o tras la constricción progresiva del tronco de la arteria pulmonar, por lo tanto los resultados expuestos están libre de influencias extrínsecas.

En la TABLA VII al comparar los datos hemodinámicos de partida, o basales en ambos grupos: Con y SIN pericardio, podemos objetivar que, por un lado todas las variables estuvieron dentro de los márgenes hemodinámicos que previamente definimos como normales para este modelo biológico, dentro del epígrafe de metodología. Por otro lado si comparamos las medias aritméticas de cada función hemodinámica aplicando la  $t$  de Studens, previa comprobación por el test de Kolmogorov-Smirnov, de la distribución normal de las variables, observamos que no se aprecia diferencias significativa en cada una de las valores entre los grupos CON y SIN pericardio, por tanto podemos concluir que partimos basalmente de poblaciones con igual hemodinámica antes de iniciar la experiencia de generar un modelo experimental de hipertensión pulmonar.

Basalmente comprobamos que el pericardio ejerce cierta acción constrictiva

con mayores presiones diastólicas en el grupo CON pericardio integro, lo cual es admitido y reconocido por la mayoría de los autores<sup>169,170</sup> como función intrínseca y característica del pericardio. En nuestro modelo biológico, a pesar de estas diferencias numéricas no hubo diferencias con suficiencia estadística.

A continuación se inició la constricción progresiva y mantenida del tronco de la arteria pulmonar, hasta alcanzar la máxima presión o máxima tolerancia del ventrículo derecho, definida previamente en el capítulo de metodología. Los datos obtenidos en cada experiencia dividiendo los animales en los grupos CON y SIN pericardio, se expresaron en la TABLA VIII y IX.

Si analizamos la diferencia estadística en el caso de Máxima Presión alcanzada por el ventrículo derecho, la cual se expresa en la TABLA X, observamos que la única variable con gran diferencia entre ambos grupos es la presión sistólica alcanzada por el ventrículo derecho en una situación de hipertensión pulmonar aguda. Así la presión sistólica alcanzada para el grupo con el pericardio integro ha sido de 74.1 mm Hg de media aritmética (+/- 7.98) frente a los solo 51.9 mm Hg (+/- 6.45), en el grupo al que se le practicó resección del pericardio, con una significación estadística según la t de Studens de  $p < 0.001$ , previa aplicación del test de Kolmogorov-Smirnov (bondad de ajuste a una distribución normal) .

La máxima presión alcanzada por el ventrículo derecho en situación de hipertensión pulmonar, con el pericardio integro es mayor que en los casos a los

cuales se les ha reseado el pericardio en cada una de las veinte experiencias realizadas según se refleja en la **GRÁFICA N° 6**.

Si analizamos la **FUNCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO** podemos comprobar, como se expresa en la **GRÁFICA N° 7**, que no existe diferencia significativa tanto en la función sistólica como diastólica del ventrículo izquierdo entre los grupos **CON** y **SIN** pericardio, en el momento de determinarse la máxima presión sistólica tolerada por el ventrículo derecho ante una situación de postcarga aguda. Este hecho es de importancia suma, dado que existen múltiples trabajos que constatan la estrecha relación entre la presión que presenta el ventrículo izquierdo y la que es capaz de desarrollar el ventrículo derecho. Así Page R. et al<sup>181</sup> encuentran una correlación lineal entre ambas presiones, incrementando y disminuyendo la presión sistólica del ventrículo izquierdo y prediciendo las presiones sistólicas máximas alcanzadas en el ventrículo derecho, aduciendo que esta relación es independiente de la presión de perfusión a través de las coronarias, como postula Salisbury et al.<sup>182</sup>, dado que mantiene una perfusión a través de la coronaria derecha a presión constante y el único factor que varía es la presión sistólica del ventrículo izquierdo.

La influencia decisiva de la presión sistólica del ventrículo izquierdo en la presión desarrollada en el ventrículo derecho es por tanto un hecho absolutamente asumido por numerosos autores<sup>174-177</sup>. Por ello la existencia de una función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo similar como ocurre en nuestra experiencias,

en los grupos CON y SIN pericardio, entraña una importancia capital dado que la única diferencia entre ambos grupos estriba en la persistencia o no, del pericardio como medio de aumentar la interacción ventricular y en resumen de capacitar la generación de una mayor presión sistólica del ventrículo derecho en una situación de postcarga aguda.

En el mecanismo intrínseco de la interacción ventricular, que posteriormente analizaremos, destaca la gran importancia de mantener una correcta función ventricular izquierda, como forma directa de mejorar la función o máxima tolerancia del ventrículo derecho ante una situación de postcarga aguda, similar a la que ocurre en pacientes afectos de hipertensión pulmonar.

Si analizamos el GASTO CARDÍACO en cada una de las dos situaciones: CON y SIN pericardio, como representamos en la GRÁFICA N° 8, podemos observar que en el momento de determinarse la máxima presión desarrollada por el ventrículo derecho, no existió una situación hemodinámica radicalmente diferente entre ambos grupos. Así el gasto cardíaco total fue similar en ambas situaciones, por tanto no podemos atribuir a un mejor gasto cardíaco, o a una mejor situación hemodinámica circunstancial la obtención de mejores resultados, respecto a la presión desarrollada por el ventrículo derecho, en el grupo CON pericardio.

En nuestro modelo biológico el pericardio realiza cierta función constrictiva, aumentando las presiones diastólicas, tanto en situación basal como en situación de

hipertensión pulmonar aguda, sin embargo estas diferencias no pueden soportar una comparación estadística, careciendo por tanto de significación.

Según los datos bibliográficos existentes hasta ahora, sabemos que el pericardio actúa en la contención de la distensión cardíaca, sabiéndose que el pericardio limita el llenado ventricular izquierdo y derecho, de forma que a cualquier presión ventricular el volumen ventricular será mayor en los casos sin pericardio<sup>183</sup>. Además, los cambios agudos en el volumen intracardíaco e intrapericárdico total dan como resultado desviación hacia arriba de la relación entre presión y volumen de los ventrículos, lo que es mediado en parte por el efecto limitante del pericardio y el incremento de la presión intrapericárdica.<sup>184,185</sup> Conforme aumentan los volúmenes ventriculares, la contribución proporcional del pericardio a la presión telediastólica del ventrículo derecho de pared delgada se incrementan en relación con el ventrículo izquierdo<sup>186</sup>. De esta manera, conforme el corazón está distendido, el pericardio hace una mayor contribución a la presión telediastólica del ventrículo derecho, que a la presión telediastólica del ventrículo izquierdo.

Es bien conocido el papel que juega el pericardio en la interacción diastólica ventricular. Shirato et al.<sup>187</sup> muestran el predominio de interacción del ventrículo derecho sobre el izquierdo en situaciones de sobrecarga aguda de volumen o uso de vasodilatadores, dado que al aumentar o disminuir el volumen del lado derecho del corazón modifican el volumen total ocupado por el corazón dentro de la cavidad pericárdica, modificando de esta manera la acción restrictiva del pericardio sobre

el ventrículo izquierdo, lo cual se objetiviza con la modificación de la curva Presión/  
Volumen del mencionado ventrículo.<sup>188-190</sup>

Los efectos hemodinámicos de la carga aguda de volumen y de los vasodilatadores están en parte mediados por la constricción pericárdica sobre los ventrículos, predominando en esta situación una interacción diastólica del ventrículo derecho sobre el izquierdo.<sup>169-170</sup>

En situaciones basales en nuestras experiencias el pericardio no parece ejercer ninguna función esencial, dado que ambos grupos CON y SIN pericardio mantienen sus variables hemodinámicas sin diferencias significativas entre ellos. En este sentido estamos de acuerdo con diversos autores tales como Mangano<sup>178</sup>, dentro de la cirugía cardíaca o Yokota<sup>173</sup>, dentro de la ecocardiografía que restan papel fisiológico importante al pericardio dentro del juego de la interacción ventricular, pero evaluando solo en condiciones hemodinámicas basales.

En nuestro modelo biológico hemos planteado una situación radicalmente diferente a otras experiencias más conocidas, no hemos hecho una sobrecarga de volumen, sino que hemos sometido bruscamente al ventrículo derecho a una situación de postcarga elevada, es decir de sobrecarga de presión, situación similar a la que se produce tras un trasplante cardíaco ortotópico en pacientes portadores de hipertensión pulmonar. Hemos analizado el comportamiento del ventrículo derecho o de la interacción interventricular en dos situaciones: CON y SIN pericar-

dio.

Los resultados que nosotros hemos obtenidos indican claramente, que el ventrículo derecho es capaz de generar una mayor presión sistólica frente a esta postcarga, siendo la existencia o resección del pericardio el único factor que varía de unas experiencias a otras. Pensamos que, manteniendo adecuadas presiones en el ventrículo izquierdo éste es capaz de generar una interacción sistólica positiva hacia el ventrículo derecho, lo cual se potencia significativamente cuando el pericardio está indemne.

El mecanismo por el cual el pericardio podría aumentar la presión desarrollada por el ventrículo derecho no está bien aclarado. En nuestra opinión podríamos expresarlo según el siguiente esquema:

Básicamente consistiría, como podemos observar en la GRÁFICA N° 9 en el desplazamiento del septum dentro de la cavidad del ventrículo derecho durante la sístole, si el ventrículo derecho está contenido por el pericardio se produciría un reforzamiento de la capacidad contráctil de este ventrículo.

Sabemos que el ventrículo izquierdo y derecho actúan fisiológicamente como dos bombas hidráulicas en serie, y anatómicamente como un simple sincitio muscular con una común pared septal, residiendo juntos dentro de un sistema

relativamente no dilatable tales como el saco pericardio y las estructuras mediastínicas.

cas.<sup>191,192</sup>

## INTERACCIÓN VENTRICULAR

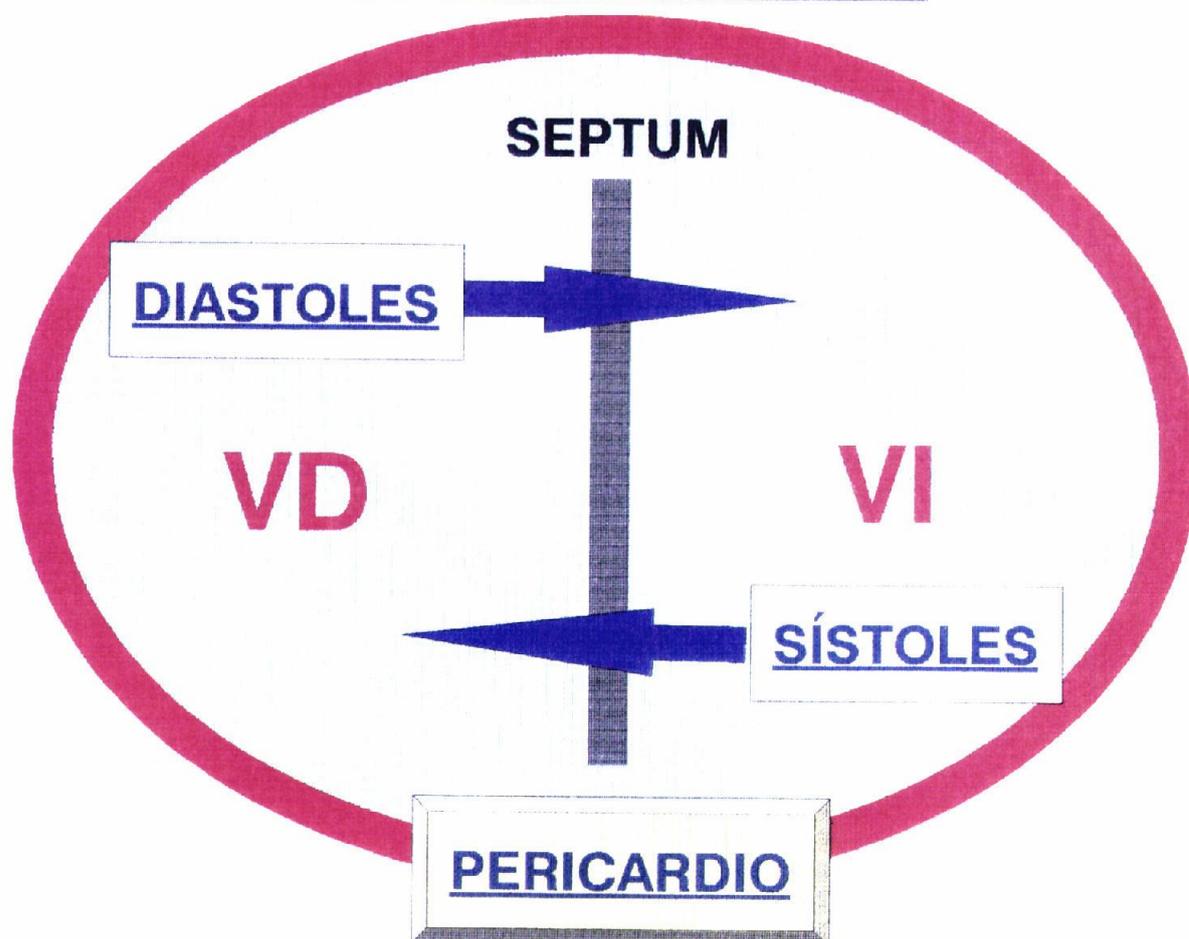


GRÁFICO N° 9. Representamos un esquema del papel que jugaría el pericardio dentro del campo de la interacción ventricular. El pericardio indemne mejora la sinergia ventricular, esencialmente a través del desplazamiento del septum interventricular.

Multitud de datos han demostrado que cambios en la presión y volumen en

el ventrículo derecho, influyen en la función sistólica y compliance diastólica del ventrículo izquierdo<sup>193</sup>.

Los datos disponibles sugieren que un incremento agudo del llenado del ventrículo derecho, produce alteraciones en la geometría del ventrículo izquierdo. La disminución acompañante del volumen del ventrículo izquierdo va unida a una desproporcionada disminución del eje septum-pared libre ventricular.<sup>194</sup>

Visner et al.<sup>195</sup> de la Universidad de Minnesota, estudia experimentalmente la alteraciones geométricas tridimensionales de la geometría dinámica del ventrículo izquierdo durante una hipertensión aguda del ventrículo derecho, aportando datos muy relevantes a favor de nuestros postulados.

Estos autores encuentran que cuando la arteria pulmonar fue constreñida, hubo considerables perturbaciones en la geometría del ventrículo izquierdo, durante la sístole. Significativos incrementos en la dimensión del eje septum-pared libre ocurre durante la contracción sistólica isovolumétrica, mientras la dimensión del eje anteroposterior decrece.

Estos datos ecocardiográficos experimentales, sugieren que en presencia de sobrecarga aguda hipertensiva del ventrículo derecho, el septum interventricular es desplazado hacia el lado derecho durante la contracción isovolumétrica, resultando una elongación de la dimensión del eje septum-pared libre y una recíproca

disminución del eje anteroposterior. La disminución de este eje anteroposterior parece ser de naturaleza pasiva con el fin de mantener el volumen del ventrículo izquierdo.

Tanaka et al.<sup>196</sup> han demostrado que movimientos del septum durante la diástole puede ser debido a cambios en la presión transeptal en un modelo experimental a tórax abierto. Cuando la arteria pulmonar se constriñe suficientemente causa un deflexión negativa en la presión transeptal durante la fase precoz de la diástole, con desplazamiento del septum hacia el ventrículo izquierdo, lo cual es comprobado igualmente en dos pacientes afectos de hipertensión pulmonar primaria. Sin embargo el nivel de hipertensión pulmonar que fue requerido para provocar el desplazamiento y configuración septal, no es aclarado.

Algunos autores han sugerido que el mecanismo de interacción dictaminado por la contigüidad anatómica de los dos ventrículos depende importantemente de cierto grado de contención proporcionado por el pericardio intacto.<sup>197,198</sup>

Visner et al.<sup>195</sup> sugiere que comparando sus datos con los de otros autores, tales como Stool et al.<sup>199</sup>, en donde el grado de desplazamiento del septum parece de menor grado, y tras examen postmortem de sus modelos biológicos, concluye que la existencia de importantes adherencias pericárdicas y de estructuras mediastínicas sobre la superficie cardíaca han podido probablemente aumentar el grado de interacción interventricular entre los dos ventrículos.

Algunos de los datos expuestos experimentales de alteraciones geométrica del ventrículo izquierdo durante la hipertensión aguda del ventrículo derecho, puede no ocurrir con sobrecarga de volumen o presión crónicas sobre el ventrículo derecho. Sin embargo en estudios humanos en donde se evalúa la alteración dinámica de la geometría del ventrículo izquierdo en pacientes con defecto septal y sobrecarga volumétrica del ventrículo derecho, se ha demostrado a través de métodos angiográficos, ecocardiográficos y a través de medicina nuclear que el septum es desplazado hacia el ventrículo izquierdo al final de la diástole, y movimiento anterior, hacia el ventrículo derecho durante la fase precoz de la SÍSTOLE.<sup>200-202</sup>

Hay trabajos clásicos como el de Goldstein et al.<sup>203</sup> en donde se atribuye un papel deletéreo al pericardio para mantener la función ventricular izquierda. Estos autores diseñan un modelo experimental de infarto de ventrículo derecho, demostrando que la pericardiectomía mejora significativamente la función del ventrículo izquierdo. En este modelo tras el infarto del ventrículo derecho se produce una masiva dilatación del ventrículo derecho el cual incrementa la presión intrapericárdica, comprometiendo el llenado del ventrículo izquierdo, y por tanto produce una reducción de la precarga.

Los resultados de estos autores irían en contra de nuestros postulados, por un lado por que no solo el ventrículo izquierdo no mejoraría la función derecha, sino que este ventrículo dilatado en una situación de pericardio cerrado sería un

**factor desencadenante de fallo del ventrículo izquierdo.**

En nuestra opinión existen dos críticas sustanciales a este trabajo que enarbola una hipótesis contraria a la que se defiende en esta tesis. Por un lado existen múltiples observaciones en destrucciones masivas experimentales del ventrículo derecho, en donde a pesar de la dilatación evidente y la pérdida de la función contráctil, se mantiene la función sistólica del ventrículo derecho, y ello gracias a la función sinérgica del ventrículo izquierdo<sup>204,205</sup>. Por otro lado para Goldstein et al. el principal factor determinante de la caída de la función ventricular izquierda es el aumento de la presión intrapericárdica debido a la masiva dilatación del ventrículo derecho, originando caída de la precarga y posterior función sistólica del ventrículo izquierdo. Sin embargo en un modelo de hipertensión pulmonar como el que nosotros propugnamos, similar al trasplante cardíaco ortotópico, no existe aumento de la presión intrapericárdica en contra a lo que puede suceder ante la sobrecarga aguda de volumen. Este hecho ha sido demostrado por numerosos autores con constricción de la arteria pulmonar y/o aorta. Así Shabetai et al.<sup>206</sup> crean una distensión aguda del ventrículo derecho mediante la obstrucción parcial de la arteria pulmonar, la presión media de la aurícula derecha ascendió a 26 mm Hg. no alterándose la presión intrapericárdica. Smiseth<sup>207</sup> produce oclusión parcial de la aorta, elevándose la presión de la aurícula izquierda a valores de 20 mm Hg. sin evidenciarse igualmente incrementos de la presión intrapericárdica. Por tanto parece según estos datos que el aumento de volumen cardíaco inducido por la obstrucción aguda parcial del tracto de salida

ventricular es menor que la capacidad funcional del pericardio.<sup>208</sup>

Esta conclusión concuerda con la morfología de la curva presión-volumen del pericardio, que muestra un inflexión aguda con un rápido ascenso de la presión intrapericárdica a partir del momento en que se han inyectado 100-180 ml. de suero salino en el interior del saco pericárdico.<sup>209</sup> Por tanto los pequeños cambios volumétricos que ocurren dentro del pericardio, al producirse una sobrecarga aguda de presión, entrarán dentro de la curva de adaptación fisiológica del pericardio, no produciéndose por tanto, alteración manifiesta de la presión y por supuesto sin efectos deletéreos sobre el otro ventrículo.

En el trabajo de Goldstein et al.<sup>203</sup> se presenta un modelo de sobrecarga de volumen similar en cierto modo, a la que se produce en situaciones de inspiración forzada, ya estudiadas por Brenner y Waugh<sup>166</sup>. En estos casos está aumentado el volumen ventricular derecho, protuyendo el septum interventricular a la izquierda, con el consiguiente aumento de las dimensiones telediastólicas del ventrículo derecho y la correspondiente reducción del izquierdo, pero las dimensiones totales del corazón se mantienen constantes. Este resultado da a entender que la modificación de las dimensiones ventriculares se deben principalmente a la posición del septum, mientras que el pericardio limita el desplazamiento de la pared libre del ventrículo derecho. Esto podría ser el origen a nivel patológico de los datos descritos por Goldstein e identificado por otros autores como síndrome de Bernheim invertido y que en resumen sería la capacidad directa de producirse insuficiencia

**ventricular izquierda motivada por el fallo derecho y su interacción directa.**

**El dato mas atractivo del trabajo de Goldstein es la de resaltar el papel tan manifiesto del PERICARDIO en la interacción interventricular, hasta el punto de determinar la insuficiencia ventricular izquierda, la cual mejora de forma ostensible tras la pericardiectomía. Por tanto aunque estos autores parten de un modelo experimentalmente diferente, dado que consiste en una sobrecarga volumétrica, sí llegan a conclusiones semejantes a las nuestras: La importancia del pericardio en la interacción ventricular, hasta el punto en su caso de ser el pericardio factor determinante de la insuficiencia cardíaca.**

**El pericardio mejora ambas interdependencia ventricular: La diastólica y la sistólica, lo cual ha sido referido anteriormente y existe abundante bibliografía de apoyo, pero en corazones intactos es difícil de evaluar, por ello la mayoría de los estudios realizados para cuantificar este grado de cooperación se ha practicado en corazones aislados, muchos de ellos con técnicas de perfusión tipo Langendorff. En este sentido nuestro modelo biológico aunque más difícil de evaluar cuenta con la ventaja de mantener intacta la circulación cardiopulmonar.**

**El papel del pericardio y la interacción interventricular en humanos muestra indudables dificultades de estudio dado las naturales limitaciones de medidas y experimentación<sup>210</sup>. Los datos disponibles en la bibliografía internacional son contradictorios.**

Así existe evidencia en pacientes sometidos a cirugía de bypass coronario y válvula aórtica sin enfermedad pericárdica, de ejercer una significativa presión en el corazón y de contribuir sustancialmente a la presión intracavitaria de aurícula y ventrículos. Así se encontró que la presión de aurícula derecha permaneció en estrecha pendiente con la presión intrapericardica.<sup>211,212</sup>

Otro conjunto de estudios clínicos realizados indican que el pericardio intacto realiza cierta acción constrictiva ventricular, permitiendo volúmenes telediastólicos invariables a pesar de incremento en la presión cuña pulmonar<sup>213</sup>, y elevación de la presión de la aurícula derecha.<sup>214</sup>

Estos datos se contraponen con los obtenidos en situación basal de autores ya referidos como Mangano.<sup>178</sup>

La razón para esta discrepancia no está clara, puede ser debida a diferencia de población, al alto porcentaje de sujetos con infartos en el grupo de Mangano, pero posiblemente se deba a estudiar el papel del pericardio en la interacción ventricular dentro de situaciones fisiológicas e inclusive de reposo, de ahí la diferencia con los modelos experimentales, entre los que incluimos el nuestro en los cuales el corazón es sometido a situaciones radicalmente diferentes con sobrecargas agudas de pre o postcarga.

Con nuestro trabajo intentamos aclarar un poco más el papel de este órgano

en una situación poco estudiada como es la hipertensión pulmonar aguda, de especial interés para nosotros, por ser una situación habitual tras el trasplante cardíaco ortotópico.

Efectivamente se ha estudiado ampliamente los movimientos septales y el comportamiento del pericardio en situaciones de sobrecarga aguda o crónica de volumen, llegando según los diferentes autores a resultados relativamente contradictorios, y en general tendentes a demostrar el efecto nocivo de la dilatación del ventrículo derecho, cuando está contenido por el pericardio, sobre la función diastólica, sistólica y incluso sobre la propia contractilidad del ventrículo izquierdo.

Nosotros buscamos solucionar una situación diferente. En nuestros enfermos afectados de insuficiencia cardíaca crónica, se va a producir por mecanismos ya descritos anteriormente una situación de hipertensión pulmonar, que debe ser moderada para no contraindicar la práctica de un trasplante cardíaco ortotópico ( menos de 6 U.Wood ). Por tanto al injertarse un corazón donante sano se producirá una insuficiencia cardíaca derecha en la mayoría de estos pacientes, fruto de la postcarga aguda a que se les somete.

Para imitar esta situación hemodinámica hemos diseñado este modelo experimental, con constricción aguda, mantenida y progresiva en corazones denervados, en donde podemos estudiar el comportamiento hemodinámico ventricular en dos situaciones CON y SIN pericardio.

En la bibliografía internacional revisada es una situación poco estudiada y en nuestra opinión presenta radicales diferencias con otros supuestos y por tanto entraña conclusiones diferentes.

En nuestro modelo experimental se produce un aumento brusco de la postcarga ventricular derecha mediante la constricción extrínseca del tronco de la arteria pulmonar, en esta situación el aumento del volumen del ventrículo derecho no provoca un aumento de la presión intrapericárdica<sup>206,208</sup>, por tanto se evita el efecto nocivo sobre el llenado ventricular izquierdo argumentado por otros autores.<sup>203</sup>

El aumento de la postcarga del ventrículo derecho se practica se forma mantenida y progresiva hasta alcanzar la máxima presión que es capaz de soportar el ventrículo derecho, que hemos definido como Máxima Tolerancia. Esta determinación ha sido objetivada antes de que se produzca el fallo definitivo del ventrículo derecho y por consiguiente antes de caer el llenado del ventrículo izquierdo y el gasto cardíaco sistémico.

De esta manera, el sistema experimental ideado por nosotros, intenta imitar de forma clara la situación que se produce en el postoperatorio inmediato de los enfermos afectos de trasplante cardíaco, en los cuales existe un grado moderado de insuficiencia cardíaca derecha, con mantenimiento, al menos al principio, del gasto cardíaco izquierdo y sistémico.

Como hemos observado en la GRÁFICA n° 7 en el momento de determinarse la máxima presión del ventrículo derecho, lo cual transcribe la máxima postcarga que es capaz de soportar antes de su fallo, la presión sistólica del ventrículo izquierdo era similar en las dos situaciones: CON y SIN pericardio. Este hecho entraña dos factores importantes, por un lado la igualdad de situación hemodinámica en cada uno de los dos grupos experimentales, por lo cual podemos deducir que no hubo influencia de preferencia en cuanto a la función del corazón izquierdo en los grupos con y sin pericardio, y por ello el factor único de diferencia fue la existencia o no de la contención ventricular por el pericardio.

Pero el dato en nuestra opinión más importante es que para producir esta influencia sobre el ventrículo derecho efectiva se debe mantener una adecuada función sistólica ventricular izquierda. De esta manera el septum interventricular puede desplazarse hacia el lado derecho según exponemos en el la GRÁFICA n° 9

Cuando el ventrículo derecho está contenido por el pericardio este desplazamiento del septum hacia el interior del ventrículo derecho es más efectivo de cara a aumentar su presión sistólica, por otro lado se previene la dilatación excesiva del ventrículo derecho.

Indudablemente cuanto mayor sea la presión del ventrículo izquierdo, el desplazamiento del septum hacia el lado derecho será más efectivo.<sup>181</sup> Por tanto es absolutamente necesario como forma terapéutica, mantener una adecuada presión

en el ventrículo izquierdo, para prevenir o tratar la insuficiencia cardíaca derecha tras un trasplante cardíaco u otras formas de postcarga aumentada para el ventrículo derecho. Este hecho de sinergia ventricular ocurrirá con y sin pericardio, pero como hemos demostrado en nuestro trabajo, la cooperación del ventrículo izquierdo en la función sistólica del corazón derecho será potenciada de forma llamativa.

Pensamos que el modelo que hemos diseñado, con constricción mantenida extrínseca del tronco de la arteria pulmonar es un modelo biológico adecuado para el estudio de las alteraciones hemodinámicas que ocurre en un trasplante cardíaco ortotópico en pacientes afectados de hipertensión pulmonar, puesto que nos ha permitido un perfecto estudio de la hemodinámica ventricular, y posibilita la variación y control de constantes como la pre y postcarga ventricular.

La pregunta esencial que nos podemos hacer es la siguiente:

## **¿ PODEMOS TRASLADAR ESTOS RESULTADOS A LA CLÍNICA?**

En los pacientes a los cuales se le practica un trasplante cardíaco, el pericardio es ampliamente abierto, para permitir un fácil acceso a las estructuras cardíacas intrapericárdica, de forma similar a como se realiza en toda cirugía cardíaca que precisa circulación extracorpórea. Una vez anastomosado el injerto

no suele cerrarse el pericardio sobre el corazón donante, principalmente por el temor a favorecer la aparición de un taponamiento cardíaco. Algunos autores incluso realizan apertura del espacio pleural para minimizar esta posibilidad.

Es indudable que este riesgo está fundado, por un lado existen múltiples suturas, en cuatro cavidades cardíacas, y por tanto el riesgo de sangrado persiste, especialmente en enfermos en los cuales una insuficiencia cardíaca congestiva prolongada puede haber dañado al hígado y por tanto al sistema de coagulación.

Por otro lado la propia insuficiencia cardíaca derecha postrasplante que hemos descrito, puede favorecer el trasudado pericárdico, aumentando este riesgo.

En nuestra opinión el miedo a aumentar la posibilidad de taponamiento no puede tener sustento científico. En la mayoría de nuestros enfermos sometidos a trasplante cardíaco el sangrado, a pesar de envolver a cuatro cavidades cardíacas, es sorprendentemente similar a otras intervenciones cardíacas, especialmente desde el uso sistemático de aprotinina.

Indudablemente en estos enfermos deben dejarse en el postoperatorio inmediato, tubos de drenajes amplios en mediastino anterior y posterior, el suficiente tiempo como para no temer la formación de taponamiento. El estudio ecocardiográfico rutinario de los enfermos en recuperación tras el trasplante nos va a permitir un control perfecto de la colección pericárdica.

El principal problema teórico que podría surgir en la aplicación clínica de nuestros resultados, sería la posible desproporción entre el corazón donante y el pericardio del receptor. El pericardio ejerce una propiedad restrictiva pero en insuficiencias cardíacas crónicas, cuando se dilata el corazón, sufre una progresiva adaptación, de forma que podríamos encontrarnos con un pericardio excesivamente elongado. El corazón donante al ser por definición un corazón sano, posiblemente su dimensión sea menor y por tanto es posible que exista una desproporción entre el tamaño del pericardio patológicamente elongado y un corazón donante de tamaño normal.

En esta situación de no correcta adaptación cabe la incógnita si el pericardio ejercería su papel potenciador de la interacción ventricular, descrito en nuestro trabajo.

Es posible que este hecho sea el principal factor limitante en cuanto a la aplicación práctica de nuestro trabajo. No obstante existen varias cuestiones a tener en cuenta en este planteamiento teórico.

Por un lado como sabemos es la cardiopatía isquémica la etiología que va a abanderar las principales indicaciones para trasplante cardíaco, en este caso en contra a lo que ocurre con la miocardiopatía dilatada, el crecimiento del corazón insuficiente es limitado en la mayoría de las ocasiones.

En la búsqueda del donante ideal para nuestros enfermos en espera de un trasplante cardíaco suele respetarse de forma suficientemente estricta el que no haya una diferencia de peso superior o inferior al 20 %, entre donante y receptor, principalmente para evitar grandes discrepancias de tamaño cardíaco, esencial para un adecuado ajuste entre las cavidades cardíacas. Por estos dos motivos y nuestra experiencia personal pensamos que en un alto porcentaje de pacientes esta desproporción no será excesiva, especialmente si preveemos una posible dilatación del ventrículo derecho donante.

Sería posible, como último extremo en situaciones de grandes discrepancias realizar una exéresis parcial del pericardio receptor para permitir un perfecto ajuste del corazón donante, especialmente en la cara anterior, sobre el ventrículo derecho.

No obstante, tenemos que tener en cuenta que el cierre del pericardio sobre el corazón donante, aunque no existe una perfecta adaptación permitirá la formación de adherencias más fácilmente del corazón a estructuras vecinas, lo cual ha sido identificado por Visner et al.<sup>195</sup> en un estudio comparativo frente a los resultados de Stool et al.<sup>199</sup> como favorecedor y potenciador de la interacción interventricular.

Según este análisis no parece existir grandes dificultades al cierre del pericardio tras un trasplante cardíaco ortotópico, y según los resultados de nuestra

fase experimental, ello conllevará una mejoría de la función sistólica del ventrículo derecho, que como hemos expuesto en nuestro caso ha sido de un aumento de casi 20 mm de Hg, es decir una mejora del 42 % de la presión máxima que ha sido capaz de generar el ventrículo derecho.

Un porcentaje grande de enfermos que van a ser sometidos a un trasplante cardíaco van a estar afectados de un componente variable de hipertensión pulmonar, que en general va a ser de carácter moderado, pero que va a generar, en un porcentaje tan importante de nuestro enfermos como el 75 %, un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca derecha.

Como hemos expresado previamente sabemos que la mayor parte del componente hipertensivo de estos enfermos, es reactivo, y por tanto declinarán en las primeras dos semanas, como tan claramente han expresado Kirklin et al.<sup>92</sup> Por tanto parece evidente, que al menos en un porcentaje manifiesto de nuestros enfermos, será en las primeras semanas, e inmediatamente tras el trasplante cuando se desencadenen más importantemente el mecanismo de insuficiencia cardíaca derecha.

En nuestra introducción hemos argumentado las posibles soluciones teóricas para solventar la insuficiencia ventricular derecha del corazón donante, las cuales seguidamente analizaremos.

Por un lado ya hemos destaca la vital importancia de un **PERFECTO DIAGNÓSTICO**, en cuanto a la situación hemodinámica pulmonar, lo cual nos va a permitir identificar correctamente aquellos enfermos que van a beneficiarse del trasplante cardíaco ortotópico, y detectar aquel grupo con un gran riesgo de presentar un cuadro de insuficiencia cardíaca derecha irresoluble. Debemos en primer lugar, identificar correctamente el componente reactivo de la resistencias pulmonares y por consiguiente potencialmente reversible al practicar el trasplante, para ello nos valemos del uso de vasodilatadores vasculares pulmonares, adecuado aumento del gasto cardíaco y la relación de las RVP con la superficie corporal.

Respecto a la utilización del trasplante cardíaco según la técnica de implantación **HETEROTÓPICA**, ha sido analizada con anterioridad. A continuación procederemos a estudiar más detenidamente sus posibles ventajas y los inconvenientes que presenta para este tipo de pacientes.

Estudios hemodinámicos de corazones trasplantados herotópicamente realizados por el grupo de Cabrol del Hospital de la Pitie en Paris<sup>140</sup> demuestran que en aproximadamente el 40 % de los casos, el corazón donante mantiene la totalidad del trabajo ventricular izquierdo, dado que la presión pico del ventrículo izquierdo nativo es menor que la presión diastólica de la aorta, no consiguiendo por tanto eyectar hacia la aorta, por otro lado en este grupo de enfermos durante el ciclo cardíaco se produce una regurgitación aórtica que puede ser del 30 % del gasto ventricular izquierdo del corazón donante, dentro del ventrículo izquierdo

receptor.

Por otro lado en el 60 % restante en la cual el corazón nativo está menos deteriorado, el corazón donante asume un 70 % del gasto del ventrículo izquierdo, existiendo menos grado de insuficiencia aórtica. Los mejores resultados se producen cuando el corazón nativo no está excesivamente deteriorado previamente a la cirugía, concretamente cuando el volumen telediastólico es menor de 150 m/m<sup>2</sup> y la fracción de eyección es mayor de un 20 %.

Por tanto como podemos comprobar el papel contributivo del ventrículo receptor a la hemodinámica total es lo suficientemente escasa, como para no descartar un conjunto de otras complicaciones que lleva consigo el propio trasplante heterotópico, entre ellas una menor supervivencia respecto al trasplante ortotópico.<sup>144,145</sup>

En situación de HIPERTENSIÓN PULMONAR que es la principal indicación en estos momentos y el tema de este trabajo, no son todos ventajas, apareciendo datos contradictorios.

Por un lado conocemos que el corazón donante soporta el gasto ventricular derecho en un menor grado que el izquierdo. Así en el 40 % de los casos de trasplante heterotópico, en los cuales el ventrículo izquierdo donante soportaba la totalidad del gasto ventricular izquierdo, supone solo el 80 % del gasto ventricular

derecho. En el otro 60 % en que el corazón donante soporta el 70 % del gasto ventricular izquierdo, representa solo el 50 % del gasto total del corazón derecho. En resumen el ventrículo derecho nativo contribuye más extensamente en el flujo sanguíneo pulmonar.<sup>146</sup>

Este hallazgo hemodinámico realmente importante, es la base fisiopatológica para el uso de los trasplante cardíaco en posición heterotópica en situaciones de hipertensión pulmonar para prevenir el fallo ventricular derecho agudo.<sup>147</sup>

No obstante, no parece ser la solución completamente ideal por los problemas que origina y que a continuación analizamos.

Kawaguchi et al de la Universidad de Osaka y el grupo del Hospital de la Pitie de Paris<sup>148</sup> han analizado los factores que afectan a la supervivencia tras el trasplante cardíaco heterotópico, encontrándose unas conclusiones muy interesantes.

Estos autores han dividido los pacientes trasplantados en dos grupos según la existencia o no, de hipertensión pulmonar preoperatoria.

A pesar de las marcadas diferencias en la hemodinámica pulmonar preoperatoria, los parámetros de hipertensión pulmonar se reducen bruscamente después del trasplante, y cerca de los diez días no existen excesivas diferencias en cuanto a las resistencias pulmonares entre los grupos hiper y normotensos

pulmonares preoperatorios. Lo cual confirma los resultado expuesto por otros autores.<sup>91</sup>

La mortalidad inmediata se relaciona con fallo del ventrículo izquierdo y es similar en los dos grupos.

Sin embargo y lo más importante de este trabajo es que, a pesar, de la normalización de la hemodinámica pulmonar tras el trasplante, los pacientes con hipertensión pulmonar preoperatoria experimentaron más frecuentemente fibrilación ventricular, necesitaron más tiempo asistencia pulmonar con respiradores, y desarrollaron más frecuentemente infección pulmonar o sistémica grave.

*Como consecuencia de todo ello los pacientes portadores de hipertensión pulmonar preoperatoria a los que se les sometió a un trasplante heterotópico mostraron una supervivencia hospitalaria del 32 % frente al 90 % de los enfermos no hipertensos pulmonares, con igual tipo de trasplante.*

Por tanto a pesar, de la mejora de los signos de hipertensión pulmonar que declina bruscamente en la primera semana, el trasplante heterotópico falló en demostrar las teóricas ventajas esperadas de este tipo de trasplante.

La ausencia de fallo ventricular derecho significativo en este grupo parece más atribuido a la abrupta disminución de las presiones pulmonares tras el

trasplante más que a las ventajas hemodinámicas del trasplante heterotópico (soporte ventricular derecho).

No existe una explicación clara que justifique la mayor existencia de infecciones graves pulmonares en el grupo de pacientes trasplantados en modo heterotópico, pero existen una serie de factores que nos aproximan a ella.

Por un lado la existencia de hipertensión pulmonar preoperatoria es expresión de un largo período de fallo cardíaco, con congestión crónica pulmonar y sistémica, lo cual puede comprometer los mecanismos de protección natural contra la infección pulmonar.<sup>149</sup>

Desde el punto de vista quirúrgico el corazón injertado es colocado en el lado derecho del paciente, a fin de evitar la compresión con el esternón una vez cerrado. Esto requiere la apertura de la pleura derecha y la utilización de un injerto para permitir la anastomosis entre ambas arterias pulmonares.

La utilización de material artificial en un enfermo que va a requerir inmunosupresión predispone per se a la existencia de infecciones.

El emplazamiento del corazón donante en el espacio pleural derecho produce una compresión del pulmón derecho, produciendo con frecuencia atelectasias y shunt intrapulmonar, por lo cual se requiere con frecuencia técnicas invasivas tales

como broscopias, drenajes pleurales o asistencia ventilatoria prolongada, todo lo cual como es lógico favorece la presentación de infecciones pulmonares graves.

Por tanto es patente que en los paciente afectos de hipertensión pulmonar el trasplante heterotópico, a pesar de ser en determinados casos de resistencias pulmonares fijas, quizás la opción menos mala, no deja de estar acompañada de múltiples complicaciones, lo cual abocará a una supervivencia postopertario baja.

No es pues la solución definitiva e IDEAL para nuestros pacientes afectos de hipertensión pulmonar severa.

Existen otras desventajas generales, del uso de trasplante cardíaco en modo heterotópico, tales como un mayor tiempo de isquemia cardíaca y de circulación extracorpórea. Por otro lado el paciente conserva el corazón nativo enfermo pudiendo presentar serios problemas tales como angina; arritmias; tromboembolismos (15 %, y los peligros potenciales derivados de la necesidad de anticoagulación profiláctica ); insuficiencia valvular aórtica y pulmonar nativas etc.<sup>150</sup>

Esto hace que los trasplante cardíacos heterotópicos supongan menos del 2 % del total de los practicados<sup>31</sup> en España y en el resto del mundo.

El uso de corazones procedentes de donantes con una PROPORCIÓN DE PESO MAYOR DEL 20 % RESPECTO DEL RECEPTOR, ha sido hasta hora

posiblemente la mejor opción para nuestros candidatos hipertensos pulmonares a recibir un trasplante cardíaco. Se perseguía como objetivo injertar un corazón con mayor masa miocárdica derecha, capaz de enfrentarse en mejores condiciones al aumento de postcarga aguda que supone la hipertensión pulmonar.

Sin embargo este concepto, generalmente aceptado, ha comenzado a tambalearse tras la publicación en los últimos dos años de algunos trabajos que no parecen estar de acuerdo con esta aseveración.

M. Costanzo et al. de la Universidad de Loyola<sup>157</sup>, han realizado un estudio retrospectivo para determinar los efectos de una relación de pesos alteradas entre donante y receptor.

Estos autores han establecidos dos grupos según los corazones hayan sido considerados pequeños o grandes, no existiendo diferencias significativas entre ellos en múltiples variables preoperatorias, entre ellas el grado de hipertensión pulmonar, y han llegado a conclusiones muy interesantes.

El número de episodios de rechazo y su severidad fue similar en los dos grupos.

Respecto a la función ventricular derecha e izquierda no encontraron diferencia entre los dos grupos en el postoperatorio inmediato y a largo plazo, espe-

cialmente cuando se consideró el peso ideal del receptor, en contra de publicaciones más antiguas tales como las de Hosenpud et al.<sup>158,159</sup>

Por otro lado aporta datos negativos. Así la mortalidad fue del 30 % en el grupo de corazones pequeños y del 33 % en el de corazones grandes, pero si tenemos en cuenta el peso ideal del receptor, dado que muchos de estos paciente pueden experimentar cambios en su peso debido a la propia enfermedad cardíaca (caquexia cardíaca o bien retención de líquidos), entonces los datos son más significativos: 24 % frente a un 36 % respectivamente.

Cuando la relación peso donante/peso ideal del receptor se usa como variable continua, cada 10 % de incremento del peso del donante se asoció con un 18 % de incremento del riesgo de mortalidad, independientemente de la edad o de la hipertensión pulmonar.

Por otro lado el uso de corazones pequeños ( con una diferencia de tamaño no mayor del 40% ) no afecta negativamente a la función del injerto y a la supervivencia del paciente.

Yeoh TK. et al.<sup>160</sup> analizando la relación de tamaño del corazón y la función cardíaca al año postrasplante encuentran que no existe diferencias entre corazones con apropiada relación donante/receptor, grandes o pequeños.

Incluso, reportan que los corazones grandes que, fueron en general, trasplantados a enfermos con hipertensión pulmonar más severa, presentan un menor consumo de oxígeno durante el ejercicio, lo cual podría representar una peor función cardíaca en respuesta al ejercicio.

Por otro lado, para estos autores los corazones grandes no mostraron ventajas sobre los corazones de adecuado tamaño (relación peso donante/receptor igual a 1) en cuanto a la función cardíaca a largo plazo, en pacientes afectados de hipertensión pulmonar parcialmente "reactiva". Los corazones pequeños implantados en pacientes sin hipertensión pulmonar mantuvo una adecuada función cardíaca a largo plazo.

Por tanto, basado en los datos más recientes, y en contraste con lo que tradicionalmente se creía, el uso de corazones grandes no mejora los resultados del trasplante ortotópico en pacientes afectados de hipertensión pulmonar, la cual puede ser total o parcialmente revertida con nitroprusiato, es decir en las que el principal componente sea el "reactivo".

El hallazgo de que corazones PEQUEÑOS no va asociado con incremento del riesgo de muerte tras el trasplante puede ser explicado por la capacidad de adaptación del órgano al sistema circulatorio del receptor. Está suficientemente claro en el hombre la respuesta adaptativa del corazón a condiciones como la obesidad, hipertensión y ejercicio.<sup>161</sup>

Estudios ecográficos y hemodinámicos en enfermos trasplantados han demostrado que el ventrículo derecho se hipertrofia en respuesta a la hipertensión pulmonar y que el ventrículo izquierdo aumenta igualmente de masa en respuesta a la existencia de hipertensión arterial o ganancia de peso. Está claramente registrado el crecimiento del corazón en paralelo al receptor cuando se practica trasplantes en niños.<sup>162</sup>

Es más difícil, encontrar una explicación lógica ante la existencia de un mayor riesgo de muerte en receptores de corazones GRANDES.

Es posible que la preservación de corazones grandes sea más pobre que la de corazones pequeños<sup>157</sup>, a pesar de similares tiempos de isquemia, y que pequeñas alteraciones puedan ser puesta solo en evidencia en situaciones de especial demanda tales como el ejercicio o ante rechazo, infecciones etc.

Por tanto y teniendo en cuenta estos resultados, perdemos como aliado en la lucha contra la hipertensión pulmonar ,al menos moderada,el uso de corazones grandes,dada las escasas ventajas que aportan y sus potenciales peligros. Por otro lado el uso de corazones pequeños, puede en determinada circunstancias aliviar la actual falta de donantes cardíacos.

La practica de **TRASPLANTE DE CORAZÓN, Y CORAZÓN-PULMÓN EN DOMINÓ**, cuenta con indudables ventajas teóricas, como hemos analizado

previamente, para ambos tipos de pacientes, pero entrañan algunos inconvenientes destacables:

Indudablemente se requiere la existencia de dos receptores con idéntico grupo sanguíneo, peso y tamaño corporal, y necesidad de órganos en el mismo momento, lo cual además de una situación clínica rara exigiría una tremenda capacidad de organización, así como contar con una gran lista de espera de pacientes, y fáciles de localizar. Por tanto se limitaría a grandes centros con abundante personal y cubriendo grandes poblaciones.

Habría que sopesar igualmente algunas desventajas del trasplante del bloque corazón pulmón sobre el doble pulmonar, como es la existencia de rechazos del corazón o del pulmón independientes uno de otro.

Otras potenciales desventajas incluyen fallo del injerto cardíaco debido a los efectos crónicos de la hipertensión pulmonar sobre el ventrículo derecho, arritmias e infecciones. Un reciente estudio de la Universidad de Stanford<sup>154</sup>, muestra una supervivencia en siete trasplantes en "dominó" de corazón, del 100 % con un seguimiento medio de 20 meses. La proporción de rechazos o infecciones es similar que el resto de los trasplantes ortotópicos habituales de corazón. La función del ventrículo derecho permanece inalterable o mejora tras el trasplante en todos los pacientes.

El tratamiento médico con el uso de **VASODILATADORES** más o menos selectivos pulmonares, tanto en la fase pretrasplante como para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca derecha, ha supuesto un gran avance en el tratamiento y en la obtención de mejores resultados postrasplante en este grupo de pacientes. Una vez producida la insuficiencia ventricular derecha, es muchas veces la única opción terapéutica que nos resta, si exceptuamos la asistencia ventricular derecha, con sus inconvenientes y complicaciones .

Vicent et al.<sup>132</sup> han reunido de las mayores casuísticas de enfermos con fallo ventricular derecho tras trasplante ortotópico, en situación de hipertensión pulmonar, comenzando la infusión de prostaglandina E1 en las primeras 24 horas postrasplante y consiguiendo una reducción muy significativa de las presiones pulmonares y resistencias vasculares pulmonares junto con un aumento del índice cardíaco.

Los vasodilatadores representan la mejor opción para reducir las resistencias vasculares, pero su administración es con frecuencia complicada por reducir la presión arterial sistémica, lo cual compromete el riego coronario del ventrículo derecho, empeorando el fallo miocárdico.<sup>215</sup> Por otro lado hemos descrito la vital importancia de mantener una adecuada función ventricular izquierda para aumentar el grado de interacción ventricular, y por tanto la eficacia del desplazamiento del septum durante la sístole hacia el ventrículo derecho.

Por otro lado el flujo de sangre que llega a través de las coronarias durante el ciclo cardíaco al ventrículo derecho, depende de la *presión de perfusión*, la cual se define como la diferencia entre la presión aórtica y la presión en el ventrículo derecho. Este hecho conlleva importantes implicaciones, dado que una hipotensión sistémica, complicación frecuente con el uso de vasodilatadores puede generar una isquemia del ventrículo derecho, especialmente si existen elevadas presiones en este último, como es habitual ante una situación de hipertensión pulmonar.

Hemos analizado las posibles soluciones teóricas para prevenir o tratar la insuficiencia cardíaca postrasplante cardíaco ortotópico, en pacientes afectados de hipertensión pulmonar moderada. Como podemos observar no existe una respuesta única y definitiva a este problema. Hasta la actualidad todas las alternativas de tratamiento, algunas de ellas efectivas, conlleva complicaciones importantes.

En nuestro modelo biológico, el pericardio ha demostrado un reforzamiento muy manifiesto de la interacción interventricular, permitiendo al ventrículo derecho alcanzar mayores presiones sistólicas sin producirse fallo miocárdico, dentro de un marco hemodinámico de postcarga aguda del corazón derecho. En el grupo de animales con el pericardio íntegro ha habido un aumento de hasta 20 mm de Hg. de media, respecto al grupo sin pericardio. Esto supone una mejora del 42 % de la presión máxima que es capaz de alcanzar el ventrículo derecho.

Este método extrapolado a la clínica puede permitir un mejor control

**hemodinámico de estos enfermos, sin contraindicaciones o inconvenientes dignos de mención. Es necesaria una etapa de investigación clínica que nos informe de las auténticas ventajas en el trasplante cardíaco humano.**

## **VII CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

1º.- A NIVEL EXPERIMENTAL, EL CIERRE DEL PERICARDIO HA MEJORADO SIGNIFICATIVAMENTE LA TOLERANCIA DEL VENTRÍCULO DERECHO ANTE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR AGUDA.

2º.- EL CIERRE DEL PERICARDIO HA LIMITADO LA DISTENSIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO ANTE UNA SITUACIÓN EXPERIMENTAL DE HIPERTENSIÓN PULMONAR AGUDA, MEJORANDO ESPECTACULARMENTE LA FUNCIÓN SISTÓLICA DEL VENTRÍCULO DERECHO.

3º.- LA INTERACCIÓN VENTRICULAR, GRACIAS AL CIERRE DEL PERICARDIO, HA RETRASADO LA APARICIÓN DEL SHOCK CARDIOGÉNICO ANTE UNA SOBRECARGA AGUDA DE PRESIÓN.

4º.- BASÁNDOME EN MI EXPERIENCIA EN EL TRASPLANTE CARDÍACO EXPERIMENTAL Y CLÍNICO, CONSIDERO QUE ES BENEFICIOSO CERRAR EL PERICARDIO EN ENFERMOS TRASPLANDADOS AFECTOS DE HIPERTENSIÓN PULMONAR. NO OBSTANTE, SU UTILIZACIÓN DEBE SER

**INDIVIDUALIZARSE EN CADA PACIENTE.**

## VIII RESUMEN

## RESUMEN

El enfermo candidato a trasplante, debido a la existencia de fallo cardíaco crónico, desarrolla con frecuencia hipertensión pulmonar. Al realizarse un trasplante de un donante con un corazón sano, sometemos bruscamente a un ventrículo derecho, acostumbrado a trabajar dentro de un circuito de baja presión, a una situación de postcarga elevada, de manera brusca y por tanto sin capacidad de adaptación. Se produce como consecuencia un fallo ventricular derecho, que variará su severidad según el grado de hipertensión pulmonar.

Existen multitud de soluciones teóricas para solventar la insuficiencia del corazón donante, ninguna de las cuales hasta la actualidad resulta ideal.

Hemos construido un modelo biológico de hipertensión pulmonar aguda en veinte cerdos denervados, similar a la situación que se produce tras el trasplante cardíaco, procediendo a continuación a calcular la máxima tolerancia del ventrículo derecho a la postcarga aguda en dos situaciones CON y SIN pericardio.

Los resultados obtenidos indican que con igual hemodinámica de presión del ventrículo izquierdo y gasto cardíaco, en el grupo CON pericardio íntegro, se consigue una presión sistólica del ventrículo derecho de 74.1 mm Hg. de media aritmética (  $\pm$  7.98 ), frente a 51.9 mm Hg. de media aritmética (  $\pm$  6.45 ) en el grupo SIN pericardio.

**Esto supone que la persistencia del pericardio en una situación de hipertensión pulmonar aguda, mejora un 42% la máxima tolerancia del ventrículo derecho, a través de un efecto potenciador de la interacción ventricular.**

**Nuestra conclusión principal, es que a nivel experimental el cierre del pericardio mejora significativamente la máxima presión sistólica desarrollada por el ventrículo derecho en situación de hipertensión pulmonar aguda. Aunque se precisa de nuevos estudios clínicos podemos considerar que el cierre quirúrgica del pericardio en enfermos trasplantados de corazón mejorará la función ventricular derecha.**

## **VIII BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFIA

1. Dalen J, Irwin, Albert J. Pulmonary secondary to minor pulmonary embolism. Chest 1991;90:795-99, 1992.
2. Walcott G, Burchell h, Bolum A. Primary pulmonary hypertension. Circulation 1991;84:1969-1976.
3. Wagenvoort C. Lung biopsy specimens in the evaluation of vascular disease. Chest 1980;77:614.
4. Wagenvoort C: Primary pulmonary hypertension: A pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. Circulation 1980; 60:1163.
5. Fuster V, Steele PM, Edwards WD. Primary pulmonary hypertension. Circulation 1984;70:580-590.
6. Edwards WD, Edwards FJ. Clinical primary pulmonary hypertension. Circulation 1982;65:654-660.
7. Robin ED. The kingdom of the near-dead. The shortened unnatural life history of primary pulmonary hypertension. Chest 1987;92:330-4.
8. Braunwald. Tratado de Cardiología. 4ª edic. Interamericana. 1993.
9. Behrman R, Vaughan V. Nelson: Textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Company Filadelfia. 1989.
10. Castaneda T, Nakajima Y, Shirato K, et al. Effects of oxygen breathing on pulmonary vascular input impedance in patients with pulmonary hypertension. Chest 1983;83:520-24.
11. Stelzner TJ, O'Brien, Yanagisawa M. Increased lung endothelin-1 production in rats with idiopathic pulmonary hypertension. Am J Physiol 1992; 262:L614-20.
12. Spray TL, Mallory GB, Canter CE et al. Pediatric lung transplantation for pulmonary hypertension and congenital heart disease. Ann Thorac Surg 1992;54:216-23.
13. Kawaguchi AT, Mizuta T, Matsuda H, et al. Single lung transplantation in

rats with chemically induced pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:483-9.

14. Fishman AP. The pulmonary circulation: Normal and abnormal. Philadelphia-University of Pennsylvania Press. 1990, pp 109-129.
15. Rubin LJ, Groves B, Reeves J, Mendoza J. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin. Ann Intern Med 1990;112:485-491.
16. Palevsky HI, Scholl BL, Pietra GG, et al. Primary pulmonary hypertension. Vascular structure, morphometry and responsiveness to vasodilator agents. Circulation 1989;80:1207-1212.
17. Newman JH, Ross JC. Primary pulmonary hypertension: A look at the future. J Am Coll Cardiol 1992;21:545-552.
18. Jonas RA. Review of current research at Boston children's hospital. Ann Thorac Surg 1993;56:1467-72.
19. Evans A, Manninen C, Ferger J, et al. Determinants of heart and lung transplantation outcomes: Results of a consensus survey. Ann Thorac Surg 1993;56:343-345.
20. Reichenspurner H, Netz H, Uberfur h P, et al. Heart-lung transplantation in patients with pulmonary atresia and ventricular septal defect. Ann Thorac Surg 1994;57:210-212.
21. Schulman DS, Matthay RA. The right ventricle in pulmonary disease. Cardiol Clin 1992;10:11-35.
22. Reed J, Dorman G, Spinale C. Assessment of right ventricular contractile performance after pulmonary resection. Ann Thorac Surg 1993;56:426-32.
23. Hsieh CM, Mishkel FJ, Cardoso PF, et al. Production and reversibility of right ventricular hypertrophy and right heart failure in dogs. Ann Thorac Surg 1992;54:104-10.
24. Grossman W. Profiles in valvular heart disease. Cardiac catheterization, angiography and intervention. 4<sup>o</sup> ed. Philadelphia, Lea and Febiger. 1991.
25. Rabinovitch M, Keane JF, Norwood WI, et al. Vascular structure in lung tissue obtained at biopsy correlated with pulmonary hemodynamic finding after repair of congenital heart defects. Circulation 1991;84:545-551.
26. Herreros J, Arcas R, Azanza J, Errasti P. Trasplante cardiaco.

Ed. Científico Médica.Barcelona.1986.

27. **Griep RB. The historia of experimental heart transplantation. Heart transplant 1984;3:145-155.**
28. **McGregor CG,Jamieson SW,Oyer PE, et al. Heart transplantation at Stanford University. Heart Transplant 1984;4:30-36.**
29. **Baumgartner WA, Reitz BA, Achutt Sc. Heart and heart-lung transplantation. WB Saunders Company.Philadelphua.1990.**
30. **Crawford MH. Selection and management of heart transplant patients. WB Saunders Company.Philadelphia.1990**
31. **Matesanz R,Miranda B,Felipe C. Trasplante cardíaco en España.Informe oficial de la Organización Nacional de Trasplantes sobre su actividad durante 1992. Rev Esp Cardio 1993;46:399-406.**
32. **Magovern A,Maher T,Benckart D,et al. Operation for congestive heart failure:Transplantation,coronary artery bypass,and cardiomyoplasty. AnnThorac Surg 1993;56:418-25.**
33. **Risher W,Ochaner JL,Clifford VM. Cardiac transplantation after donor mitral valve commissurotomy. Ann Thorac Surg 1994;57:2 21-223.**
34. **Baldwin JC,Anderson JL, Boucek MM,et al. Donor guidelines. J Am Coll Cardiol 1993;22(1):15-20.**
35. **Vigneswaran A,Edwards B, MacGregor R. Extended donor use for heart transplantation. Ann Thorac Surg 1993;56:552-556.**
36. **Wheeldon DR,Sharples LD,Wallwork. Donor heart preservation survey. J Heart Lung Transplant 1992;11:181-183.**
37. **Mavroudis P. Implantation techniques for hypoplastic left heart syndrome. J Heart Lung Transplant 1991;10:809-14.**
38. **Muirhead J,Meyeriwitz B,Leedham B,et al. Quality of life and coping in patients awaiting heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1992;11:2-65-72.**
39. **Concha M,Montero A,Arizón JM,et al. Trasplante cardíaco ortotópico.Estudio de la morbimortalidad precoz(< 30 dias):Experiencia del Hospital Reina Sofia (Cordoba). Rev Esp Cardiol 1993;46:93-100.**
40. **Kriett JM,Kaye MP. The registry of the International Society for Heart and**

**Lung Transplantation:Eight Official Report 1991. J Heart Lung Transplant 1991;10:941-948.**

41. **Dracup K, Walden J,Lynne W,et al. Quality of life in patients with advanced heart failure. J Heart Lung Transplant 1992;11:273-9.**
42. **Vouhé P,Tamisier D,Le Bidois J, et al. Pediatric cardiac transplantation for congenital heart defects:Surgical considerations and results. Ann Thorac Surg 1993;56:1239-47.**
43. **Evans RW,Maier AM. Outcome of patients referred for cardiac transplantation J Am Coll Cardiol 1989;12:1312-1320.**
44. **Ladowski Y. Use of the heart from the older donor for the older transplant recipient. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:1236-7.**
45. **Armitage A,Kormos C. Clinical trial of FK506 immunosuppression in adult cardiac transplantation. Ann Thorac Surg 1992;54: 205-11.**
46. **Fabbri A,Sharples D,Millins P, Caine N. Heart transplantation in patients over 54 years of age with triple drug therapy immunosuppression. J Heart Lung Transplant 1992;11:929-32.**
47. **Levenson JL; Olbrisch ME. Psychosocial evaluation of organ transplant candidates. A comparative survey of process, criteria, and outcomes in heart, liver, and kidney transplantation. Psychosomatics. 1993 ; 34(4): 314-23.**
48. **Muñoz E,Lonquist L,Branislav R, et al. Long-term results in diabetic patients undergoing heart transplantation. J Heart lung Transplant 1992;11:943-9.**
49. **Chapelier N. Comparative outcome of heart-lung and lung transplantation for pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:299-307.**
50. **Addonizio LJ,Hsu DT,Fuzesi L, et al. Optimal timing of pediatric heart transplantation. Circulation 1989;80:III 84-9.**
51. **Tönz G. Selective pulmonary vasodilatation with inhaled nitric oxide . J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105:760-762.**
52. **Barnard CN, Cooper DK. Heterotopic versus orthotopic heart transplantation. Transplant Proc 1989;19:886-890.**
53. **Shumway NE.Cardiac transplantation. J Am Coll Cardiol. 1993; 22(1): 6-7.**

54. Hsiek A, Mishkel I, Yunbg R, et al. Production and reversibility of right hypertrophy and right heart failure in dogs. Ann Thorac Surg 1992;54:104-10.
55. Baumgartner A. Heterothopic transplantation: Is it a viable alternative? Ann Thorac Surg 1992;54:401-2.
56. Ridley A, Khaghani Y, Gnray P, et al. Heterotopic heart transplantation and recipient heart operation in ischemia heart disease. Ann Thorac Surg 1992;54:333-337.
57. Klanhan A, Banner N, Ozdogna E, et al. Medium-term results of combined heart and lung transplantation for Emphysema. J Heart Lung Transplant 1991;10:15-21
58. Bando K, Shueler S, Cameron D, et al. Twelve hour cardiopulmonary preservation using donor care cooling. J Heart Lung Transplant 1991;10:30-4-9.
59. Reitz Z. Heart-Lung transplantation: Concensus, experience or both?. Ann Thorac Surg 1993;56:208-210.
60. Hinkamp T, Montoya U. Heart and lung harvested en bloc: Operative technique, utilization and results. Ann Thorac Surg 1993;56:1381-5.
61. Kriett J, Kage . The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighth official report 1991. J Heart Lunt Transplant 1991;10:491-6.
62. Grimm R, Hgrai N, Imops M, et al. Early experience with sequential bilateral lung transplantation. J Thorac Cardiovas Surg 1993;106:463-5.
63. Armitage R. Pediatric lung transplantation: The years 1985-1992 and the clinical trial of FK 506. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105:1-8.
64. Daly U, Tadjkarimi I, Yhama O, et al. Successful double-lung transplantation with direct bronchial artery revascularization. Ann Thorac Surg 1993;56:885-92.
65. Borow KM, Newmann A, Yacoub MH, et al. Left ventricular contractility and contractile reserve in humans after cardiac transplantation. Circulation 1985;71:866-870.
66. Rees AP; Milani RV; Lavie CJ; Smart FW; Ventura HO. Valvular regurgitation and right-sided cardiac pressures in heart transplant recipients by complete Doppler and color flow evaluation. Chest. 1993; 104: 82-7.

67. Ordoñez A, Fresneda P, Perez-Bernal J, et al. A predictive test of ventricular function after prolonged myocardial preservation in heart transplantation. Research Surgery 1990;2:94-97.
68. Ordoñez A, Fresneda P, Perez-Bernal J, et al. Evaluación de una solución cardiopléjica cristalóide. Estudio experimental. Ciencia Pharmaceutica 1991;1151-156.
69. Kaye DM; Esler M; Kingwell B; McPherson G; Esmore D; Jennings G. Functional and neurochemical evidence for partial cardiac sympathetic reinnervation after cardiac transplantation in humans. Circulation. 1993; 88(3): 1110-8.
70. Geny B, Piquard F, Follenius M, et al. Role of cardiac innervation in atrial natriuretic peptide secretion in transplanted heart recipients. Am J Physiol 1993; 265:F112-8
71. Wilson RF, Laxson DD, Christensen BV; McGinn AL; Kubo SH. Regional differences in sympathetic reinnervation after human orthotopic cardiac transplantation. Circulation 1993;88(1): 165-71.
72. Sanz T. El postoperatorio en cirugía cardiovascular. Med Intensiva 1992;16:9-19.
73. Alvarez F, Guerrero R. El trasplante cardíaco en cuidados intensivos. Med Intensiva 1993;17:351-357.
74. Heinz G, Kratochwill C, Hirschl M, et al. Normal AV node function in patients with sinus node dysfunction after cardiac transplantation. J Card Surg. 1993; 8(3): 417-24.
75. Folino AF, Buja G, Miorelli M, Livi U, et al. Heart rate variability in patients with orthotopic heart transplantation: long-term follow-up. Clin Cardiol. 1993; 16(7): 539-42.
76. Perini R, Orizio C, Gamba A, Veicsteinas A. Kinetics of heart rate and catecholamines during exercise in humans. The effect of heart denervation. J Appl Physiol 1993; 66(6): 500-6.
77. Ehrman JK, Keteyian SJ, Levine AB, et al. Exercise stress tests after cardiac transplantation. Am J Cardiol. 1993; 71(15): 1372-3.
78. Young JB, Winters WL Jr, Bourge R; Uretsky BF. Function of the heart transplant recipient. J Am Coll Cardiol. 1993; 22(1): 31-41.
79. Anguita M, Concha M, Arizon JM, Montero JA, Lopez-Granados A,

- Valles F. Posttransplantation bradyarrhythmia and graft preservation temperature. J Heart Lung Transplant 1993; 12(3): 536.
80. Scott CD, Dark JH, McComb JM. Bradyarrhythmias requiring pacemaker implantation after orthotopic heart transplantation: association with rejection. J Heart Lung Transplant 1993;12(3): 534 -6.
  81. Epstein AE, Kirklin JK, McGiffin DC, Kay N. Effect of antihistamines on sinus function and atrioventricular conduction in response to rapid atrial pacing in cardiac transplant patients. J Am Coll Cardiol 1987;9:96-99.
  82. Heinz G, Hirschl MM, Kratochwill C, et al. Inducible atrial flutter and fibrillation after orthotopic heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 1993; 12(3): 517-21.
  83. Anderson TJ, Ryan TJ Jr, Mudge GH, Selwyn AP, Ganz P, Yeung AC. Sinoatrial and atrioventricular block caused by intracoronary infusion of adenosine early after heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1993; 12(3): 522-4.
  84. O'Connell JB, Gunnar RM, Evans RW et al. Organization of heart transplantation in the US. J Am Coll Cardiol 1993;22:8-14.
  85. Marangoni S, Scalvini S, Schena M et al. Right ventricular diastolic function in chronic obstructive lung disease. Eur Resp J 1992;5:438-43.
  86. Calvin JE. Acute right heart failure: Pathophysiology, recognition and pharmacological management. J Cardiothorac Vasc Anesth 1991;5:507-513.
  87. Kormos RL, Thompson M, Hardesty RL. Utility of preoperative right heart catheterization data as a predictor of survival after heart transplantation. J Heart Transplant 1986;5:391.
  88. Costard-Jackle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: Testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. J Am Coll Cardio. 1992;19(1):48-54.
  89. Erikson KW, Costanzo MR, O'Sullivan EJ, Johnson MR. Influence of preoperative transpulmonary gradient on late mortality after orthotopic heart transplantation. J Heart Transplant. 1990;9(5):526-37.
  90. Fridl P, Horak J, Fabian J, Kocandrel V. Right ventricle in patients after orthotopic heart transplantation. Cor Vasa 1990;23:206-10.
  91. Satinder JS, Kirshenbaum J, Shemin R. et al. Time course of resolution of

pulmonary hypertension and right ventricular remodeling after orthotopic cardiac transplantation. Circulation 1987;76:819-826.

92. Bourge R, Kirklin J, Naftel D, et al. Analisis and predictors of pulmonary vascular resistance after cardiac transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:432-45.
93. Kirklin JK, Naftel D, Kirklin JW et al. Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. J Heart Transplant 1988;7:331-336.
94. Kirklin JK, Naftel D, McGuffin D. et al. Analysis of morbid events and risk factors for death after cardiac transplantation. J Am Coll Cardiol 1988;11:91-7-24.
95. Palma JC, Fernández D, Sciacaluga S, Valoración crítica del cateterismo de la arteria pulmonar en cuidados intensivos. Med Intensiva 1993;17:407-415.
96. Anguita M, Arizon JM, Valles F, Montero JA, Sancho M, Bueno G. Influence on survival after heart transplantation of contraindications seen in transplant recipients. J Heart Lung Transplant.1992;11:708-15.
97. Gallo P, Baroldi G, Thiene G, et al. When and why do heart transplant recipients die? A 7 year experience of 1068 cardiac transplants. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol, 1993; 422(6): 453-8.
98. Dorman BH, Harvey Sc, Conroy JM et al. Very high dose prostaglandin E1 requirement for heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1992;11:72-4-6.
99. Kirklin JW, Barrat-Boyes B. Cardiac Surgery. 2ª Ed. Churchill Livignstone.- New York.1993.
100. Saxon LA, Stevenson WG, Middlekauff HR, Fonarow G, Woo M, Moser D, Stevenson LW. Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1993;72(1):-62-5.
101. Costard-Jäckle A, Hill I, Schroeder J, Fowler M, The influence of preoperative patient characteristics on early and late survival following cardiac trasplantation. Circulation 1991;84:III 329-337.
102. Moodie DS, Stillwell PC. Thoracic organ transplantation in children. The state of heart, heart-lung, and lung transplantation. Clin Pediatr1993; 32(6):322-8.
103. O'Connell JB, Bourge RC, Costanzo-Nordin MR, et al. Cardiac transplanta-

tion:Recipient selection, donor procurement and medical follow-up. Circulation 1992;86:1061-79.

104. Kirklin JK, Naftel DC, McGiffin DC. Analysis of morbid events and risk factors for death after cardiac transplantation. J Am Coll Cardio 1988;11:9-17-924.
105. Van den Broek SA, van Veldhuisen DJ, de Graeff PA, et al. Mode of death in patients with congestive heart failure: comparison between possible candidates for heart transplantation and patients with less advanced disease. J Heart Lung Transplant. 1993;12(3): 367-71.
106. Costard A, Hill I, Schroeder JS, Fowler MB. Response to nitroprusside, predictor of early post transplante mortality. J Am Coll Cardiol 1989;13:62A
107. Wahlers T, Cremer H, Dammenhayn L, et al. Donor heart related variables and mortality after heart transplantation. J Heart Lung transplant 1991;10:22-7
108. Dreyfus G, Guillemain R, Amrein C, Mihaileanu D, Jebara V, Carpentier A. Limitations of the feasibility of right catheterization in the evaluation for cardiac transplantation. Arch Mal Coeur Vaiss. 1989;82:903-909.
109. Kormos RL, Armitage JM, Hardesty RL, Hattler BG, del Nido P. Cardiac transplantation at the universsity of Pittsburg: 1980 to 1991. Clin Transpl. 1991;87:95.
110. Vouhe PR, Tamisier D, Leca F, et al. Heart transplantation in children: risk factors of early and late mortality. Eur J Cardiothorac Surg 1991;5:176-179.
111. Simonsen S, Molstad P, Geiran O, Froysaker T. Heart tranplantation in patients with severe pulmonary hypertension and increased pulmonary vascular resistance. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1990;24:161-164.
112. Addonozio LJ, Gersony WM, Rose EA. Cardiac transplantation in children with high pulmonary vascular resistance. Am Heart J 1986;112:647.
113. Addonizio LJ, Gerssony WM, Robbins RC, et al. Elevated pulmonary vascular resistance and cardiac transplantation. Circulation 1987;76:56.
114. Cabrol C, Nataf P, Pavie A, et al. Heart transplantation in 1992: the La Pitie experience. Transplant Proc 1993;25(3): 2220-1.
115. Weiss CI, Park JV, Bolman RM. Prostaglandin E1 for treatment of elevated pulmonary vascular resistance ion patients undergoing cardiact transplantation. Transplant Proc 1989;21:2555-6.

116. Iberer F, Wasler AW, Tscheliessnigg K, et al. Prostaglandin E1 reduces the frequency of rejection after heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1992;11:723-32.
117. Murali S, Urtetsky Bf, Armitage JM, et al. Utility of prostaglandin E1 in the pretransplantation evaluation of heart failure patients with significant pulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant 1992;11:716-23.
118. Murali S, Urteetsky BF, Reddy PS, Betschart AR. Reversibility of pulmonary hypertension in congetive heart failure patients evaluated for cardiac transplantation: comparative effects of various pharmacologic agents. Am Heart J 1991;122:1375-81.
119. Weiss CI, Park JV, Bolman RM. Prostanglandin E1 for treatment of elevated pulmonay vascular resistance in patients undergoing cardiac transplantation. Transplant Proc 1989;21:2555-6.
120. Iberer F, Waler A, Auer T, et al. Prostaglandin E1 induced moderation of elevated pulmonary vascular resistance. Survival on waiting list and results of orthotopic heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1993;12:173-8
121. Pascual JMS, Fiorelli AI, Belloti GM, Stolf NA, Jatene AD. Prostaglandin in the manegement of pulmonary hypertension after heart transplantation. J Heart Transplant 1990;9:644-51.
122. Harris ME, Daborn AK, O'Dwyer JP. Milrinone and the pulmonary vascular system. Eur J Anaesthesiol 1992;5:25-30.
123. Feneck RO. Effects of variable dose milrinone in patients with low cardiac output after cardiac surgery. Am Heart J 1991;121:1 995-9.
124. Anguita M, Arizon JM, Bueno G, et al. Clinical and hemodynamic predictors of survival in patients aged < 65years with severe congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol. 1993;72(5):413-7.
125. Pascual JM, Fiorwelli AI, Belloti GM, Stolf NA, Jatene AD. Prostacyclin in the management of pulmonary hypertension after heart transplantation. J Heart Transplant 1990;9(6):644-51.
126. Kieler-Jensen N, Milocco I, Ricksten S. Pulmonary vasodilation after heart transplantation. A comparasion among prostacyclin, sodium nitroprusside and nitroglycerin on right ventricular function and pulmonary selectivity. J Heart Lung Transplant 1993;12:179-84.
127. Esmore DS, Spratt PM, Brach JM, et al. Right ventricular assist and

prostacyclin infusion for allograft failure in the presence of high pulmonary vascular resistance. J Heart Transplant 1990;9:136-41.

128. Coddens J, Deloof T, Vandembroucke G. Effects of dobutamine and/or nitroprusside on the pulmonary circulation in patients with pulmonary hypertension secondary to end-stage heart failure. J Cardiothorac Vasc Anesth 1993; 7(3): 321-5.
129. Miller LW, Schlant RC, Kobashigawa J, Kubo S; Renlund DG. 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 5: Complications. J Am Coll Cardiol 1993; 22(1): 41-54.
130. Bone RC, Slotman G, Maunder R, et al. Randomized double blind, multicenter study of prostaglandins E1 in patients with the adult respiratory distress syndrome. Chest 1989;96:114-9.
131. Prielipp RC, Rosenthal Mh, Pearl RG. Vasodilator therapy in vasoconstrictor induce pulmonary hypertension in sheep. Anesthesiology 1988;68:552-8.
132. Vincent JL, Carlier E, Pinsky et al. Prostaglandin E1 infusion for right ventricular failure after cardiac transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:33-9.
133. Moran M, Mozes MF, Maddux Ms et al. Prevention of acute graft rejection by the prostaglandin E1 analogue misoprostol in renal transplant recipients treated with cyclosporine and prednisone. N Eng J Med 1990;322:1183-8.
134. Armitage JM, Hardesty RL, Griffith BpP. Prostaglandin E1: an effective treatment of right heart failure after orthotopic heart transplantation. J Heart Transplant. 1987;6:348-51.
135. Wolfe MW, Saad RM, Spence TH. Hemodynamic affects of amrinone in a canine model of massive pulmonary embolism. Chest 1992;102:274-8.
136. Sobrino N, Frutos A, Calvo L, Casamayor LM, Arcas R. Septosotomia interatrial paliativa en la hipertensión pulmonar severa. Rev Esp Cardio 1993;46:125-128.
137. Nihil MR, O`Laughlin MP, Mullins CE. Effects of atrial septostomy in patients with terminal cor pulmonale due to pulmonary vascular disease. Cathet Cardiovasc Diagn 1991;24:166-172.
138. Glanville AR, Burke CM, Theodore J, Robin ED. Primary pulmonary hypertension: length of survival in patients referred for heart lung transplantation. Chets 1987;91:675-681.

139. Austen WJ, Morrow AG, Berry WB. Experimental studies of the surgical treatment of primary pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg 1989;48:448-455.
140. Rigaud M, Bourdarias JP, Khoury E, et al. Hemodynamic evaluation of heterotopic heart transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:248-255.
141. Barnard CN, Barnard MS, Cooper DK et al. The present status of heterotopic cardiac transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 1981;81:433-440.
142. Nakatani T, Frazier OH, Lammereier DE, et al. Heterotopic heart transplantation: a reliable option for a select group of high risk patients. J Heart Transplant 1989;8:40-47
143. Allen MD, Naasz CA, Popp RI et al. Noninvasive assessment of donor and native heart function after heterotopic heart transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 1988;95:75-79.
144. Cooper DK, Novitzky D, Becerra E, Reichart B. Are there indications for heterotopic heart transplantation? A 2 to 11 year follow-up of 49 consecutive patients undergoing heterotopic heart transplantation. Thorac Cardiovasc Surgeon 1986;34:300-4.
145. Costanzo-Nordin MR, Cooper DK, Jessup M, Renlund DG, Robinson JA, Rose EA. 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 6: Future developments. J Am Coll Cardiol. 1993; 22(1):54-64.
146. Kawaguchi A, Gandjbakhch I, Pavie A, et al. Cardiac transplant recipients with preoperative pulmonary hypertension. Circulation 1989;80:III90-6.
147. Villanueva FS, Murali S, Uretsky BF, et al. Resolution of severe pulmonary hypertension after heterotopic cardiac transplantation. J Am Coll Cardiol 1989;14:1239-43.
148. Kawaguchi A, Gandjbakhch I, Pavie A, et al. Factors affecting survival after heterotopic heart transplantation. J Thorac Surg 1989;98:928-34.
149. Sciolaro C, Cork R, Barkenbush M et al. Preoperative hemodynamic data as risk factors for pulmonary infections in cardiac transplantation. J Heart Transplant 1988;7:62-69.
150. Cabrol C, Gandjbakhch I, Pavie A, et al. Heart transplantation in Paris, at La Pitie Hospital. J Heart Transplant 1989;4:476-480.
151. Klepetko W, Wollenek G, Laczkovics et al. Domino transplantation of heart-

lung and heart:an approach to overcome the scarcity of donor organs. J Heart Lung Transplant 1991;10:129-31.

152. Evans R. An economic analysis of heart-lung transplantation:Costs,insurance coverage and reimbursement. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105:660-6.
153. Ventemiglia R. Importance of the bronquial circulation in preserving lung function. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:299-307.
154. Kells CM,Marshll S,Kramer M,Hunt SA. Cardiac function after domino donor heart transplantation. Am J Cardiol 1992;69:113-6.
155. Wahler TH,Haverich A,Schafers Jh,et al. Risk factors of right heart failure after orthotopic heart transplantation.J Am Coll Cardiol 1991;90:90A
156. Erickson KW,Costanzo-Nordin MR,,O`Sullivan EJ, et al. Influence of preoperative transpulmonary gradient on late mortality after orthotopic heart transplantation. J Heart Transplant 1990;9: 526-37.
157. Costanzo-Nordin MR,Liao Y,Bonnie B, et al. Oversizing of donor hearts:Beneficial or detrimental? J Heart Lung Transplant 1991;10:717-730
158. Hosenpud JD, Pantely GA,Morton MJ. Relation between recipient:donor body size match and hemodynamics three months after heart transplantation. J Heart Transplant 1989;8:241-3
159. Hosenpud JD,Morton MJ,Wilson RA,et al. Abnormal exercise hemodynamics in cardiac alograft ricipients 1 year after cardiac transplantation:relation to preload reserve. Circulation 1989;89:5 25-32.
160. Yeolh TH,FriestW,Lagerton C, et al. Relationship of heart allograft size and pulmonary vascular resistence to long term cardiovascular function. J Heart Lung Transplant 1992;11:206-210.
161. Grady KL,Costanzo-Nordin MR,Herold LS,Pifarre R. Obesity and hyperlipidemia after heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1991;10:449-54.
162. McKeown PP,Togo T,Tsuboi H et al. Growth of the transplanted heart. J Heart Transplant 1988;7:75-79.
163. Santamore WP,Bartlett R, Van Buren SJ et al. Ventricular coupling in constictive peicarditis. Circulation 1986;74:597-603.
164. Pericardial diseases.In Fowler NO. Diagnosis of heart disease.New York,-Springer- Verlag, 1991,292-313.

165. Bryan K, Staton A. End systolic and end diastolic ventricular interaction. Am J Physiol 1986 ;251:H1062-75.
166. Brenner JI, Waugh. Effect of phasic respiration on left ventricular dimension and performance in a normal population. Circulation 1989;80:450-460.
167. Elzinga G, Piene H, Dejong JP, et al. Left and right ventricular pump function and consequences of having two pump in one heart. Circ Res 1990;75:345-351.
168. Jacnicki J, Weber K. The pericardium and ventricular interaction, systensibility and function. Am J Physiol 1980;238:H494-503.
169. Glantz SA, Misbach W, Moores Y ,et al. The pericardium substantially affects the left ventricular diastolic pressure-volumen relationship in the dog. Am J Physiol 1986;251:H345-353.
170. Shirato K, Shabetai V, Bhargara D, Franklin A, Ross J. Alteration of the left ventricular diastolic pressure segment length relation produced by the pericardium. Circulation 1978;57:1191-1197.
171. Tyberg JV, Misbach Sa, Glantz et al. A mechanism for shifts in the diastolic, left ventricular, pressure-volume curve: role of the pericardium. Circ Res 1990;66:163-167.
172. Lee M, Fung Y, Shabetai R, LeWinter M. Biaxial mechanical properties of human pericardium and canine comparisons. Am J Physiol 1987;253:H75-82.
173. Yokota Y, Kurozumi H, Takarada A, Yokoyama M. Evaluation of biventricular interaction in various cardiac diseases by pused dopper echocardiography. Circulation 1991;84:977-982.
174. Feneley M, Gavaghan T. Baron D, et al. Contribution of left ventricular contraction to the generation of right ventricular systolic pressure in the human heart. Circulation 1985;71:473
175. Seki S, Ono K, Tanizaki. Role of contraction and size of right ventricular free wall in performance of the heart. Ann Thorac Surg 1993;55:1432-9.
176. Seki S, Ohba O, Tanizaki, et al. Construction of new right ventricle on the epicardium: a possible correction for underdevelopment of right ventricle. Ann Thorac Surg 1991;51:43-7.
177. Sawatani S, Mandell C, Kukasa A. et al. Ventricular performance following ablation and prosthetic replacement of right ventricular myocardium.

Circulation 1991;84:324-32.

178. Mangano D. The effect of the pericardium on ventricular systolic function in man. Circulation 1980;61:352-357.
179. Randall D,Randall W,Brown D et al. Heart rate control in awake dog after selective SA-nodal parasympathectomy. Am J Physiol 1992;262:H1128-35.
180. Anderson F,Wynn J,Kimball J,et al. Vasoactive intestinal peptide in canine hearts:effect of total denervation. Am J Physiol 1992;262:H598-602.
181. Page R, Harringer W,Hodakowski G,et al. Determinants of maximal right ventricular function. J Heart Lung Transplant 1992;11:90-8.
182. Salisbury PF. Coronary artery pressure and strength of right ventricular contraction. Circulation 1991;83:432-440.
183. Slinker BK,Ditchey RV,Bell SP, et al.Right heart pressure does not equal pericardial pressure in the potassium chloride arrested canine heart in situ. Circulation 1987;7G:357-360.
184. Junemann M,Smitseth OA,Refsum H, et al. Quantification of effect of the pericardium on LV diastolic PV relation in dogs.Am J Physiol 1987;252:-H963-970.
185. Gilbert JC,Glantz SA. Determinants of ventricular filling and of the diastolic pressure-volume relation.Circ Res 1989;64:827-836.
186. Hoit BD,Lew WY,LeWinter M, et al. Regional variation in pericardial contact pressure in the canine ventricle.Am J Physiol 1988;255:H1370-1375.
187. Shirato K,Shabetai R,Bhargava V, et al. Alteration of the left ventricular diastolic pressure-segment length relation produced by the pericardium.Circulation 1990;81:1071-76.
188. Smiseth OA,Manyaru DE,Lima JA,et al. Modulation of vascular capacitance by angiotensin and nitroprusside:A mechanism of changes in pericardial pressure. Circulation 1987;76:875-880
189. LeWinter MM,Pavalec R. Influence of the pericardium on left ventricular end diastolic pressure-segment relations during early and later stages of experimental chronic volume overload in dogs.Chest 1992;102:274-278.
190. Feeman GL,LeWinter MM. Pericardial adaptations during chronic cardiac dilation in dogs.Anesthesiology 1992;76:781-91.

191. Brinker JA, Weiss L, Lappe O, et al. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. Circulation 1980;61: 626-670.
192. Hung J, Uren RF, Richmond DR, Kelly DT. The mechanism of abnormal septal motion in atrial septal defect: pre and postoperative study by radionuclide ventriculography in adults. Ann Thorac Surg 1994;57:107-11
193. Boltwood CM. Ventricular performance related to transmural filling pressure in clinical tamponade. Circulation 1987;73:428-34.
194. Santamore WP, Constatinesco M, Little WC. Direct assessment of right ventricular transmural pressure. Circulation 1987; 75:745-53.
195. Visner MS, Arentzen C, O'Connor J, et al. Alterations in left ventricular three-dimensional dynamic geometry and systolic function during acute right ventricular hypertension in the conscious dog. Circulation 1983;67:353-360.
196. Tanaka H, Chuwa T, Nakao F, et al. Diastolic bulging of the interventricular septum toward the left ventricle. Circulation 1991;84:789-794.
197. Glantz SA, Misbasch GA, Moores MY, et al. The pericardium substantially affects the left ventricular diastolic pressure-volume relationship in the dog. Cir Res 1991;67:345-51.
198. Janicki JS, Weber KT. The pericardium and ventricular interaction, distensibility and function. Am J Physiol 1980;238: H495-502.
199. Stool EW, Mullins CB, Leshin SJ, Michel J. Dimensional changes of the left ventricle during acute pulmonary arterial hypertension in dogs. Am J Physiol 1988;255:H1780-1789.
200. Kerber RE, Dippel WF, Abboud FN, et al. Abnormal motion of the interventricular septum in right ventricular volume overload. Chest 1992;102:456-461.
201. Popio KE, Gorlin R, Teichholz A, et al. Abnormalities of left ventricular function and geometry in adults with an atrial septal defect. Circulation 1987;75:234-243.
202. Wyman AE, Wann S, Feigran R, et al. Mechanism of abnormal septal motion in patients with right ventricular volume overload. Cir Res 1991;68:121-132.
203. Goldstein JA, Gus JV, Verrier E, et al. The role of right ventricular systolic dysfunction and elevated intrapericardial pressure in the genesis of low

- output in experimental right ventricular infarction. Circulation 1982;65:513-20.
204. Weber K,Janicki J,Shorff SG, et al. The right ventricle: Physiologic and pathophysiologic considerations. Crit Care Med 1993;23:323-334.
205. Louie EK,Rich S,Levitsky S,Brundage BH. Doppler echocardiographic demonstration of the differential effects of right ventricular pressure and volume overload on left ventricular geometry and filling. J Am Coll Cardiol 1992;19:84-90.
206. Shabetai R. Pericardial and cardiac pressure. Circulation 1988;77:123-128.
207. Smiseth O,Frais MA;Kigman R, et al. Assessment of pericardial constraint: The relation between right ventricular filling pressure and pericardial pressure measured after pericardiocentesis. J Am Coll Cardiol 1986;7:307-314.
208. Blanchard DG, Dittrich HC. Pericardial adaptation in severe chronic pulmonary hypertension. Circulation 1992;85:1414-22.
209. Hoit B,Dalton N,Shabetai R et al. Pericardial influences on right and left ventricular filling dynamics. Cir Res 1991;68:197-203.
210. Janicki J. Influence of the pericardium and ventricular interdependence on left ventricular diastolic and systolic function in patients with heart failure. Circulation 1990;81:III15-20.
211. Hsieh CM;Mishkel Gj,Cardoso Pf, Rakowski H et al. Production and reversibility of right ventricular hypertrophy and right failure in dogs. Ann Thorac Surg 1992;54:104-10
212. Boxt LM,Katz J,Kolb T,et al. Direct quantitation of right and left ventricular volumes with nuclear magnetic resonance imaging in patients with primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 1992;19:1508-15.
213. Schertz C,Pinsky MR.Effects of the pericardium on systolic ventricular interdependence in the dog. J Crit Care 1993;8:17-23.
214. Kawasaki T,Hoka S,Okamoto H,Takahashi S. The effect of the pericardium on right and left ventricular diastolic functions during isoflurane anesthesia. Anesth Analg.1993;76:1195-1200.
215. Priebe HJ. Myocardial ischemia during vasodilator therapy in a canine model of pulmonary hypertension and coronary insufficiency. Anesthesiology 1992;76:781-91.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de...

Al. D. JOSE MIGUEL BARRERO DOMINGUEZ

Importancia del pericardio en la  
prevención de la insuficiencia cardíaca  
devecha Modelo experimental de hipertensión pulmonar para el TC.

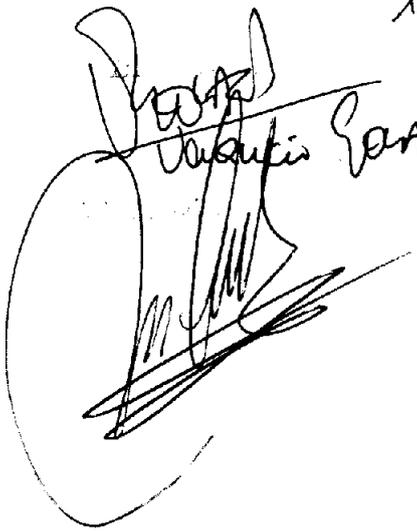
APTO CUM

LAUDE

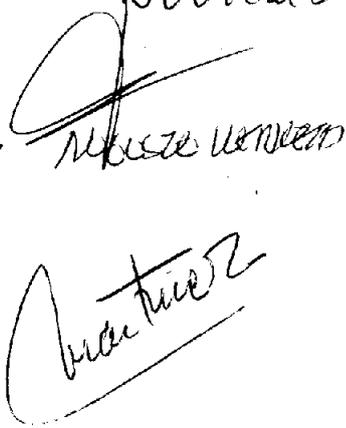
11

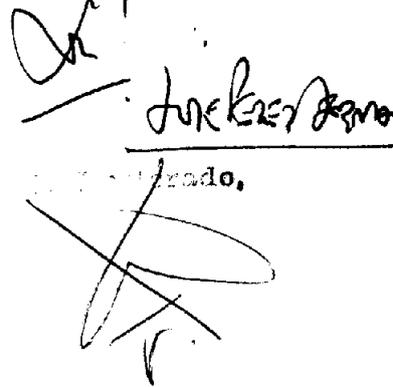
noviembre

94



José Miguel Barrero Domínguez

  
Miguel Barrero Domínguez

  
José Miguel Barrero Domínguez