

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

**Estudio del flujo regional en diferentes órganos durante la asistencia
mecánica circulatoria pulsátil y no pulsátil**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Manuel Ruiz Fernández

Directores

Juan Francisco del Cañizo López
Ángel González Pinto

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía**



TESIS DOCTORAL

**Estudio del flujo regional en diferentes
órganos durante la asistencia mecánica
circulatoria pulsátil y no pulsátil**

Manuel Ruiz Fernández

Directores:

Dr. D. Juan Francisco del Cañizo López

Dr. D. Ángel González Pinto

Madrid 2014

A mi familia

Agradecimientos

Al Dr. D. Juan Francisco del Cañizo López, director de esta tesis, por la total ayuda y por todas sus enseñanzas en el campo experimental.

Al Dr. D. Ángel González Pinto, codirector de esta tesis, por sus enseñanzas en el campo clínico y a ambos por el gran apoyo que me han prestado y por haber conseguido una valiosa colaboración entre el Departamento de Medicina y Cirugía Experimental y el Servicio de Cirugía Cardíaca del H.G.U. Gregorio Marañón, de la que uno de sus frutos es esta tesis.

A todos aquellos que me han enseñado esta profesión, de los que estoy aprendiendo y de los que me enseñarán en el futuro.

A la Dra. Dña. Concepción Guisasola por la absoluta colaboración e inestimable ayuda en las determinaciones de laboratorio, parte fundamental en este trabajo y al resto del personal del Departamento de Medicina y Cirugía Experimental del H.G.U. Gregorio Marañón.

Y especialmente a mi esposa Yolanda por su comprensión, estímulo y ayuda para lograr esta meta.

Este estudio ha sido financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III con el proyecto de referencia FIS 08/1480.

Glosario de Abreviaturas

- *ALT: Alanina aminotransferasa.*
- *AMC: Asistencia Mecánica Circulatoria.*
- *ANOVA: Análisis de la varianza.*
- *AP: Asistencia parcial.*
- *AST: Aspartato aminotransferasa.*
- *AT: asistencia total.*
- *B1: Basal.*
- *BCM: Biomed Comunidad de Madrid.*
- *BHE: Berlín Heart Excor.*
- *BT: Bomba Tubular.*
- *CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad.*
- *CF: Clase Funcional.*
- *ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation.*
- *EEP: Energía equivalente a la presión.*
- *F : French.*
- *FDA: Food and Drug Administration.*
- *FiO2: Fracción inspirada de oxígeno.*
- *FIS: Fondo de Investigación Sanitaria.*
- *FM: Flujo medio.*
- *GCC: Gasto cardiaco continuo.*
- *GC: Gasto cardiaco.*
- *GGT: Gamma Glutamil transpeptidasa.*
- *Hb: Hemoglobina.*

- *HSP70: Heat Shock Protein 70.*
- *Hto: Hematocrito.*
- *ID: Intestino delgado.*
- *IL-6.-Interleuquina -6.*
- *INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support.*
- *IC: Índice cardiaco.*
- *ITDA: Instituto Tecnológico de Desarrollo Agrario.*
- *LDH: Láctico deshidrogenasa*
- *LCA: Laboratorio de Circulación Artificial.*
- *Leu: Leucocitos.*
- *ME: Microesferas.*
- *mmHg: milímetros de mercurio.*
- *NF κ B: Nuclear Factor- κ B.*
- *NYHA: New York Heart Association.*
- *ON: Óxido Nítrico.*
- *PAM: Presión arterial media.*
- *PCP: Presión capilar pulmonar.*
- *PEM: Presión de entrada media.*
- *PIV: Particle Image Velocimetry.*
- *PPAM: Presión pulmonar arterial media.*
- *PTFE: Politetrafluoruro expandido.*
- *PT: Proteínas totales.*
- *PVC: Presión venosa central.*
- *PLT: Plaquetas.*
- *REMACH: Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure*

- *SaO₂: Saturación arterial de oxígeno.*
- *SvO₂: Saturación Venosa mixta.*
- *SDA: Solución para la digestión alcalina.*
- *STM: Solución transportadora de las microesferas*
- *TNF.- α : Tumoral Necrosis Factor α .*
- *UE: Unión Europea.*
- *VD: Ventrículo derecho.*
- *VI Epic: Ventrículo izquierdo, Epicardio.*
- *VI Endc: Ventrículo izquierdo, Endocardio.*

Índice

Resumen.....	15
INTRODUCCIÓN	31
1.1. Concepto de asistencia mecánica circulatoria	33
1.2. Evolución histórica de la asistencia mecánica circulatoria	35
1.3. Consideraciones para el estudio de una asistencia mecánica circulatoria	45
1.3.1. Aspectos biológicos	45
1.3.2. Aspectos Mecánicos	51
1.4. Clasificación y principales dispositivos.	57
1.4.1. Según la duración prevista del soporte circulatorio	57
1.4.2. Según la posición de la bomba	57
1.4.3. Según el mecanismo impulsor de la bomba.....	60
1.4.4. Asociación de oxigenador. (ECMO) (Extracorporeal Membrane Oxygenation).....	74
1.5. Indicaciones clínicas	79
1.5.1. Según la presentación clínica.....	79
1.5.2. Según el objetivo terapéutico.....	80
1.6. Justificación del proyecto	83
1.6.1. Aspectos clínicos	83
1.6.2. Aspectos experimentales	86
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	99
2.1. Hipótesis principal del trabajo	101
2.2. Hipótesis secundarias	101
2.3. Objetivo principal	101
2.4. Objetivos específicos del proyecto	101
MATERIAL Y MÉTODO.....	103
3.1. Materiales e Instalaciones	105
3.2. Procedimiento de implante	119
3.3. Protocolo de función de los dispositivos.....	123
3.4. Protocolo de preparación, administración y recuperación de microesferas coloreadas	123
3.4.1. Preparación de Soluciones	124
3.4.2. Preparación de los tubos con microesferas	125

<u>3.4.3.</u> Administración de microesferas	126
<u>3.4.4.</u> Obtención y almacenamiento de muestras de tejidos	127
<u>3.4.5.</u> Procedimiento de control y de digestión	127
<u>3.4.6.</u> Digestión Alcalina	128
<u>3.4.7.</u> Recuperación de las microesferas y análisis del colorante...	129
<u>3.4.8.</u> Cálculo del número de microesferas.....	130
3.5. Determinaciones de laboratorio	131
3.6. Planteamiento experimental.....	134
3.7. Análisis Estadístico.....	137
RESULTADOS.....	139
4.1. Valores Hemodinámicos.....	141
4.1.1. Presión arterial media (PAM)	142
4.1.2. Presión pulmonar arterial media (PPAM)	144
4.1.3. Flujo de las bombas.....	146
4.1.4. Presión de entrada a la bomba.....	148
4.2. Pulsatilidad y no pulsatilidad.....	150
4.3. Gasto Cardíaco (GC)	152
4.4. Estudio de sangre arterial.....	154
4.4.1. pH en sangre arterial.	154
4.4.2. Presión parcial de oxígeno (pO ₂).	156
4.4.3. Presión parcial de dióxido de carbono. (pCO ₂).	158
4.4.4. Valores del bicarbonato (HCO ₃)	160
4.4.5. Valores de Ácido Láctico	162
4.5. Estudio de la bioquímica sanguínea.	164
4.5.1. Valores de Láctico deshidrogenasa (LDH).....	164
4.5.2. Valores de Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGT)	166
4.5.3. Niveles de Fosfatasa Alcalina (FA)	168
4.5.4. Niveles de Aspartato Aminotransferasa (AST)	170
4.5.5. Niveles de Alanina Amonitransferasa (ALT)	172
4.5.6. Niveles de Proteínas Totales (PT).	174
4.5.7. Niveles de Albúmina (ALB).	176
4.5.8. Niveles de Glucosa (Glu).	178
4.5.9. Bilirrubina (BLR).	180
4.5.10. Niveles de Urea.	182

4.5.11. Niveles de Creatinina (Cr).....	184
4.6. Estudio de Hematología (Hemograma).....	186
4.6.1. Valores de Hematocrito (Hto).....	186
4.6.2. Valores de Hemoglobina (Hb).	188
4.6.3. Número de Leucocitos (Leu)	190
4.6.4. Número de Plaquetas (PLT).	192
4.6. Estudio de la reacción inflamatoria.	194
4.6.1. Interleuquina 6 (IL-6).....	194
4.6.2. Factor de Necrosis Tumoral (FNT- α).	196
4.6.3. Proteínas del Shock Térmico. (Heat Shock Proteins. HSP70) 198	
4.6.4. Óxido Nítrico (ON).	200
4.7. Perfusión tisular con microesferas.	202
4.7.1. Ventrículo derecho.(VD)	202
4.7.2. Ventrículo Izquierdo (Endocardio) (VI Endoc).	204
4.7.3. Ventrículo Izquierdo (Epicardio) (VI Epic.)	206
4.7.4. Miocardio.....	208
4.7.5. Pulmón	210
4.7.6. Hígado	212
4.7.7. Riñón.....	214
4.7.7. Intestino delgado (ID)	216
DISCUSIÓN.....	219
Situación actual.....	221
Comentarios sobre los resultados	222
Pulsatilidad vs No pulsatilidad	223
Sangrado y déficit de VW.	224
Reacción inflamatoria	226
Tono Vascular.....	227
Perfusión Regional (Microesferas).....	228
CONCLUSIONES	229
BIBLIOGRAFÍA.....	233

Resumen

Introducción

Podemos definir la asistencia mecánica circulatoria (AMC) como aquel grupo de técnicas que utilizan dispositivos mecánicos capaces de suplir, total o parcialmente la función del corazón como bomba.

La primera descripción de una AMC se realiza en 1813 por el Dr. Le Gallois, enunciando la hipótesis de que si se pudiera sustituir el corazón por algún dispositivo que fuese capaz de bombear sangre arterial, se podría mantener viva de forma indefinida, cualquier parte del organismo. La aplicación experimental en un modelo animal de la AMC fue comunicada en 1935 por los Dres. Carrel y Lindbergh así como por el Dr. Demikohv. El interés por este tipo de dispositivos aumentó de forma considerable con el nacimiento de la cirugía cardíaca alrededor de los años 50. Con el éxito inicial en la aplicación de la circulación extracorpórea para la corrección de una comunicación interauricular por el Dr. Gibbon en 1953. El procedimiento despertó un gran interés, pero con los siguientes fracasos, Gibbon abandona la técnica y es retomada años más tarde con modificaciones del dispositivo de circulación extracorpórea original por el Dr. John Kirklin en la Clínica Mayo. No fue hasta 1966 cuando el Dr. DeBakey publica el primer caso asistido con una verdadera AMC de tipo pulsátil.

La primera experiencia con un corazón artificial la comunican los Dres. Akutsu y Kolff en 1958. En 1969, el Dr. Denton Cooley implanta este dispositivo en un paciente de 47 años. Dicho dispositivo había sido desarrollado por los Dres. Liotta y DeBakey. En la actualidad este tipo de dispositivos se limita prácticamente a dos modelos.

En lo referente a las AMC, En septiembre de 1984, el Dr. P. Portner comunica el primer trasplante con éxito tras el implante de una AMC. El Dr. Oyer implanta en la Universidad de Stanford la primera asistencia tipo Novacor con el mismo objetivo. A este implante le sigue el Dr. Hill con el implante de una AMC neumática Pierce-Donachey. En 1992 Dr. Frazier publica el resultado de un paciente trasplantado con una AMC tipo HeartMate. El punto de inflexión hasta la situación actual se alcanza con el estudio (REMACH) Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure, que inicia su fase piloto en 1996 con Rose como investigador principal. Este estudio prospectivo, multicéntrico y randomizado, distribuyó de forma aleatoria a dos grupos de pacientes no candidatos al trasplante cardíaco y en insuficiencia cardíaca avanzada. Un grupo a tratamiento médico óptimo y en el otro grupo se implantó una AMC tipo HeartMate impulsada eléctricamente. Los resultados a dos años fueron mejores en aquellos pacientes a los que les fue implantada la AMC. En los últimos años los resultados han mejorado, incluso los pacientes de algunos subgrupos del estudio REMACH,

apareciendo un gran interés por otros dispositivos que presentan mejoras sobre los anteriormente utilizados en esta indicación.

En la actualidad los dispositivos son progresivamente de menor tamaño con una importante predominancia del flujo continuo, tanto con bombas axiales como centrífugas. Los datos de INTERMACS de 2013 informan un aumento de los implantes durante los años 2010 y 2011, aunque con un descenso importante en 2012, posiblemente en relación con la estabilización de las indicaciones.

En la actualidad la clasificación de las AMC se divide en generaciones de dispositivos, desde los primeros pulsátiles, (primera generación) pasando por aquellos de flujo continuo pero con fricción entre diferentes componentes como el Heart Mate II (segunda generación) hasta aquellos de última generación en que no existe rozamiento entre los componentes como es el caso del Berlin Heart Incor en el cual el rotor levita magnéticamente y el HeartWare (tercera generación) en el que no se produce rozamiento en el eje debido a fuerzas hidrodinámicas de la sangre. Por otro lado la clasificación clásica diferencia los dispositivos según distintos criterios; según la localización en el cuerpo, según la duración prevista de la asistencia y el objetivo de esta, según el mecanismo impulsor de la bomba y el tipo de flujo que estas producen, según la forma y número de cámaras, según el ventrículo asistido, según el tipo de cánula y posición de estas, según el tipo de fuente de energía y la forma de transmisión, así como el tipo de superficie interna.

En cuanto a las indicaciones clínicas, la diferenciación fundamental es el carácter del implante que dividimos en situaciones agudas o crónicas y el objetivo perseguido con el implante. En los últimos años se han desarrollado una serie de criterios por INTERMACS (Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support) para la toma de decisiones ante el implante de una AMC. Esta clasificación se divide en 7 situaciones clínicas que van desde el shock cardiogénico hasta pacientes en clase funcional III de la NYHA, con recomendaciones en cada una de ellas en lo referente al implante.

Hipótesis y Objetivos

Hipótesis principal del trabajo

¿Qué factores pueden influir en la mecánica de la asistencia ventricular que puedan afectar el rendimiento hemodinámico de la misma y la posible recuperación del ventrículo dañado?

Hipótesis secundarias

1. ¿El flujo pulsátil aporta ventajas en cuanto a la perfusión de órganos vitales?

2. ¿El flujo pulsátil provoca menor liberación de mediadores de inflamación sistémica?
3. ¿La utilización de cánulas de entrada compliantes puede mejorar la descarga del ventrículo y favorecer las posibilidades de recuperación?
4. ¿El grado de asistencia (total o parcial) utilizado durante un procedimiento puede influir en la posible recuperación de la función?

Objetivo principal

El objetivo principal del proyecto es el estudio de los factores que pueden influir en la efectividad de los sistemas de AMC y en la recuperación del corazón nativo durante la asistencia mecánica circulatoria.

Objetivos específicos del proyecto

1. Estudiar la perfusión de órganos vitales como el riñón, hígado, pulmones, miocardio e intestino con diferentes tipos de flujo (pulsátil o continuo) estimando el flujo regional por medio de microesferas coloreadas.
2. Estudiar el comportamiento de mediadores agudos de inflamación sistémica con ambos tipos de flujo.
3. Estudiar los efectos de las cámaras de complianza en la cánula de entrada de estos sistemas frente a las cánulas rígidas convencionales.
4. Estudiar los efectos del grado de asistencia (total o parcial) sobre la funcionalidad del ventrículo nativo y sobre su posible recuperación.

Material y Método

Se han utilizado 22 cerdos miniatura de ambos sexos con un peso medio de 29.5 ± 9.6 kg.

El estudio se realizó en la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, con N° de registro: EX/017-U. Fue concedida la aprobación por el Comité de Experimentación Animal y del Comité de Investigación de la Institución.

Para nuestras experiencias se han utilizado tres tipos de dispositivos, Berlín HeartEXCOR® (BH), Una bomba centrífuga BIO-MEDICUS® (Biom) y una bomba tubular (BT) desarrollada en nuestra institución.

Inicialmente los animales fueron premedicados con ketamina (20 mg/kg) y atropina (0,04 mg/kg) ambas por vía intramuscular. Posteriormente, se canalizó una vena en la oreja (abbocath n° 20) y monitorización mediante ECG continuo y pulsioximetría. La inducción anestésica se realizó con fentanilo intravenoso (2,5 mg/kg. IV), Propofol 4 mg/kg intravenoso IV y relajación muscular con besilato de atracurio 0.5 mg/Kg. IV.

Posteriormente se procede a la intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica controlada, administrando una (FiO_2) concentración de oxígeno de 1 y (VC) volumen corriente de 12-15 ml/kg para mantener normocapnia. El mantenimiento anestésico se realizó con Fentanest 2,5 mg/kg/30 min, Propofol 11-13 mg/kg/h y Tracrium 0,3 mg/kg/30 min. Tras estos primeros procesos anestésicos se canaliza la arteria femoral derecha con introductor 5 French(F) y la vena yugular interna derecha (introductor 7 F), a través del cual se coloca un catéter de arteria pulmonar (Swan-Ganz) para la medición del gasto cardiaco continuo (GCC).

Tras el establecimiento de la anestesia se practica esternotomía, apertura del pericardio y disección de la arteria aorta. Posteriormente se practica pinzamiento lateral de esta con apertura longitudinal de 1 cm. La cánula utilizada es de Dacron de 10 mm de diámetro, siendo suturada a la aorta con sutura monofilamento de 5/0. La colocación de la cánula de drenaje se realiza mediante la aplicación de dos suturas circulares en forma de bolsa de tabaco en el ápex ventricular izquierdo. Posteriormente se practica una incisión en el centro de estas suturas circulares, dilatación roma y progresión de la cánula de 9 mm hasta el ventrículo izquierdo.

Tras el purgado de los dispositivos, se calcula el gasto cardiaco total del animal mediante el catéter de Swan-Ganz. Una vez obtenido este dato se inicia la asistencia circulatoria durante 30 minutos asumiendo el gasto cardiaco total (Periodo de Asistencia Total). Tras este primer paso se disminuye la asistencia circulatoria hasta un 50% del gasto calculado, manteniéndose otros 30 minutos (Periodo de Asistencia Parcial). Durante la experiencia se registran de forma continua las presiones arteriales sistólicas, diastólicas, medias, presión en arteria pulmonar y en los dispositivos pulsátiles las presiones neumáticas, así como las presiones negativas generadas para el llenado de las cámaras.

Se administraron microesferas (en aurícula izquierda) para el estudio del flujo regional en tres momentos de cada experiencia:

1. Basal: Una vez abierto el pericardio y canulada la aurícula izquierda. BLANCAS.
2. Asistencia Total: Después de 30 minutos de asistencia total. NARANJAS (EOSINA).
3. Asistencia Parcial: Después de 30 minutos de asistencia parcial. VIOLETAS.

En estos tres momentos también se tomaron muestras de sangre venosa y arterial para los estudios bioquímicos.

Una vez terminada la experiencia se sacrifica el animal y se obtienen muestras de los siguientes tejidos para el cálculo de las microesferas:

- Pulmón (Lóbulo medio del pulmón derecho)
- Ventrículo Izdo. Epicardio (Considerado con los $\frac{3}{4}$ externos)
- Ventrículo Izdo. Endocardio (Considerado con $\frac{1}{4}$ interno)

- Ventrículo Dcho.
- Riñón izquierdo (En ambos riñones se analizará el polo inferior)
- Riñón derecho.
- Hígado (Lóbulo izquierdo en su borde anterior)
- Intestino delgado (Íleo terminal)

Análisis Estadístico

Se ha realizado un análisis de varianza para medidas repetidas para cada uno de los parámetros estudiados, considerando el tipo de flujo (pulsátil y continuo) como factor intersujetos y el tipo de asistencia (total y parcial) como factor intrasujetos. Se consideró un valor de significancia alfa de 0'05.

Resultados

Valores hemodinámicos

1. Presión arterial media: No se observaron diferencias entre tipo de bomba ni modo de asistencia.
2. Presión pulmonar arterial media: No se observan diferencias significativas en cuanto a la presión pulmonar arterial media tanto entre los diferentes tipos de asistencia como entre las diferentes bombas.
3. Flujos de bombas: Se observó, como era de esperar, un mayor flujo en asistencia total que en parcial en todas las bombas.
4. Presión de entrada de las bombas: Como es lógico, la presión de entrada es significativamente más negativa en asistencia total, sin embargo la bomba Biomedicus parece requerir mayor presión negativa que las otras dos, la interacción asistencia – bomba está cercana a la significación.
5. Gasto Cardíaco: No aparecieron diferencias significativas entre bombas ni entre modos de asistencia.
6. Pulsatilidad y no pulsatilidad: Se observó una mayor pulsatilidad en la bomba Berlín Heart, seguida de la Bomba Tubular y finalmente la bomba Biomedicus con un flujo no pulsátil. Esta diferencia es mayor en asistencia total que en parcial.

Estudio de sangre arterial

No se observaron diferencias significativas en los valores de presión parcial de CO₂, bicarbonato ni ácido láctico entre las diferentes bombas ni tipos de asistencias. Se apreciaron valores inferiores en la presión parcial de O₂ en asistencia total frente a la parcial, aunque con diferencias escasas. No se observaron diferencias entre bombas.

Se observa una ligera disminución de pH estadísticamente significativa a lo largo de las experiencias siempre dentro de valores normales, sin embargo no hay diferencias en el pH con respecto a los tipos de bomba utilizados.

Estudio de la bioquímica sanguínea

No se observaron diferencias significativas en los niveles de Láctico Deshidrogenasa, Gamma Glutamil Transpeptidasas, Fosfatasas Alcalinas, Aspartato Aminotransferasa, Alanina Aminotransferasa, Proteínas totales, Albúmina, Glucosa, Bilirrubina, Urea ni Creatinina ni entre bombas ni modo de asistencia.

Estudio de Hematología (Hemograma)

Los valores de Hematocrito, Hemoglobina, número de Plaquetas, número de Leucocitos no presento variación significativa entre bombas ni entre tipo de asistencia.

Estudio de la reacción inflamatoria

Se aprecia un aumento significativo de la Interleuquina 6 en relación con la asistencia parcial y en todos los tipos de bombas.

El Factor de Necrosis Tumoral aumenta de forma significativa en relación con la bomba de flujo continuo Biomedicus, frente a las bombas pulsátiles.

No se observaron diferencias significativas en los niveles de Oxido Nítrico ni en Proteínas de Shock Térmico.

Perfusión tisular con microesferas

1. Miocardio

Se observa una diferencia significativa en la mayor cantidad de microesferas encontradas en el miocardio en asistencia total frente a la asistencia parcial y con la bomba Berlín Heart frente a las otras dos.

2. Pulmón

Se observa una mayor concentración de microesferas en el pulmón en la modalidad de asistencia total estadísticamente significativa.

3. Hígado

No se observan diferencias estadísticas en el número de ME en el tejido hepático en relación con el tipo de asistencia ni con el tipo de bomba.

4. Riñón

Se observa una mayor concentración significativamente estadística de microesferas en el tejido renal en asistencia total que en asistencia parcial.

5. Intestino Delgado

No se aprecia diferencia de perfusión con respecto a la situación basal ni con el tipo de asistencia ni con el tipo de bomba.

Discusión

Tras una primera fase de desarrollo de la AMC se observó un cierto estancamiento hasta la aparición en 1999 del estudio REMACH. Este estudio es la consecuencia de una reacción ante las limitaciones del trasplante cardiaco para dar respuesta a un número cada vez mayor de pacientes en insuficiencia cardiaca avanzada y sin otra alternativa terapéutica. Tras la primera fase de euforia y gran número de implantes en el último informe de INTERMACS de 2013 se aprecia una disminución importante en el número de implantes, posiblemente en relación con la estabilización de las indicaciones y una selección de pacientes más meticulosa.

Pulsatilidad y no pulsatilidad

En este sentido existe una importante controversia para definir los criterios que determinan si un flujo es pulsátil o continuo. En nuestro caso hemos tomado la referencia más aceptada en la actualidad; siendo esta la definición de Shepard. Este autor defiende que para poder considerar un determinado flujo como pulsátil o continuo se debe considerar la energía equivalente a la presión y no las características de la onda de pulso. Esto quiere decir que la pulsatilidad vendría determinada por una cantidad de energía de entre un 10% a un 12% más de la necesaria para movilizar un determinado flujo. Ante esta definición de pulsatilidad, algunos autores han criticado la falta de criterios comunes para definir los diferentes flujos con los que trabajan las distintas AMC de las que se dispone en la clínica.

Valoración Hemodinámica

Si bien en la mayoría de los datos no se observan diferencias significativas, es necesaria una mayor presión negativa de entrada en la bomba Biomedicus frente a los otros dispositivos. También hemos observado un mayor flujo con la bomba tubular frente a la bomba BH y Biomedicus.

Sangrado gastrointestinal y déficit de factor de VW

Los problemas fundamentales a los que se enfrentan en la actualidad las AMC son los fallos mecánicos en las AMC pulsátiles utilizadas como terapia definitiva y el déficit adquirido de factor de VW y sangrado gastrointestinal en las de flujo continuo. Se han publicado diferentes teorías para explicar estas complicaciones, aunque la única posibilidad de tratamiento en estos casos es recuperar la pulsatilidad del flujo.

Reacción inflamatoria

Si bien nuestras experiencias son de corta duración, lo que hace difícil una valoración de la reacción inflamatoria, hemos observado un aumento del factor de necrosis tumoral en relación con el flujo continuo y de la Interleuquina 6 al final de las experiencias, coincidiendo con los datos de la literatura, aunque sin apreciarse repercusión en los resultados clínicos.

Perfusión tisular con microesferas

En nuestras experiencias las microesferas se administraron en las mismas condiciones hemodinámicas y biológicas de los animales, observándose una mayor cantidad de estas en el miocardio con las asistencia tipo BH (pulsátil). También se observó un aumento de microesferas en el pulmón con la modalidad de asistencia total, posiblemente en relación con una mayor presión negativa en cavidades izquierdas y un posible aumento del flujo por las arterias bronquiales en este modo de asistencia. Este mismo fenómeno se observó con el riñón sin que podamos explicar dicho fenómeno. Por otro lado no apreciaron diferencias en el número de microesferas en el hígado ni en el intestino delgado.

Conclusiones

1. La ausencia de diferencias significativas en los datos hematológicos, bioquímicos, gasométricos y hemodinámicos demuestran que las experiencias se realizaron en condiciones homogéneas (animales sanos).
2. El hígado y el intestino delgado no muestran diferencias significativas en cuanto al número de microesferas ni por el tipo de bomba ni por el tipo de asistencia.
3. El pulmón y el riñón experimentan un aumento significativo en el número de microesferas en asistencia total, sin que tenga influencia el tipo de bomba utilizado.
4. El miocardio experimenta un aumento significativo en el número de microesferas en asistencia parcial y con la bomba pulsátil Berlín Heart.
5. Se observa un aumento significativo del TNF-alfa durante las experiencias pero significativamente mayor con la bomba Biomedicus de flujo continuo. Este comportamiento se observa también en la Interleuquina-6 aunque las diferencias en cuanto a la bomba no llegan a ser significativas.
6. No podemos concluir que exista una mayor respuesta inflamatoria con el flujo continuo ya que las superficies de contacto con la sangre son mayores en el caso de la bomba Biomedicus.

Summary

Introduction

We can define the mechanical circulatory support (MCS) as the group of techniques that use mechanical devices able to replace all or part of the pumping function of the heart.

The first description of an MCS is done in 1813 by Le Gallois, the hypothesis stating that if you could replace the heart for a device capable of pumping arterial blood any part of the body could be kept alive indefinitely. The experimental application in an animal model of the MCS was reported in 1935 by Carrel and Lindbergh and also by Demikohv. The interest in these devices significantly increased with the birth of cardiac surgery around the 50s. With the initial success in the application of cardiopulmonary bypass for correction of an atrial septal defect by Gibbon in 1953. The procedure aroused great interest, but following failures, made Gibbon to abandon the technique which was taken up again some years later by John Kirklin with modifications of the original extracorporeal circulation device at the Mayo Clinic. It was not until 1966 when DeBakey reported the first case assisted with a true pulsed type MCS.

The first experience with an artificial heart was reported by Akutsu and Kolff in 1958. In 1969, Denton Cooley implanted a device in a patient of 47 years. This device had been developed by Liotta and DeBakey. Currently these devices are limited practically to two models.

Regarding the MCS, in September 1984 P. Portner reported the first successful transplantation after the implantation of an MCS. Oyer implanted in Stanford University the first Novacor assistance for the same purpose. This implant was followed by Hill with the implant of a Pierce-Donachey pneumatic MCS. In 1992 Frazier publishes the results of a transplanted patient supported with a HeartMate type MCS. The turning point to the current situation is achieved through the study (REMATCH) Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure, which began its pilot phase in 1996 with Rose as principal investigator. This prospective, multicenter, randomized study, distributed randomly to two groups of patients with advanced heart failure and not candidates for heart transplantation. One group with optimal medical treatment and in the other group was implanted one MCS type HeartMate electrically driven. The two-year results were better in those patients who were implanted MCS. In recent years, the results have improved, even the patients of some subgroups of the REMATCH study, appearing an increasing interest in other devices having improvements over the previously used in this indication.

At present devices are progressively smaller in size with a significant predominance of the continuous flow type, both axial and centrifugal pumps. INTERMACS data of 2013 reported an increase of the implant during the years 2010 and 2011 , although with a significant decline in 2012, possibly related to the stabilization of the indications.

At present, the classification of MCSs is split into generations of devices, from the firsts pulsatile devices (first generation) through those continuous flow rotary devices but with friction between some components (bearings) such as Heart Mate II (second generation), to those in which there is no friction between the components as in the case of Berlin Heart Incor with a magnetically levitated rotor and HeartWare in which no friction occurs in the shaft due to hydrodynamic forces of the blood (third generation). On the other hand the traditional classification of devices is made following different criteria, depending on the location in the body, according to the expected duration of the assistance and the aim of this, according to the pump drive and the type of flow they produce, as the shape and number of cannulas , as the assisted ventricle , according to the type and position of the cannula such as the type of energy source and mode of transmission and the type of the inner surface.

Concerning clinical indications the first point to consider is the character of the implant: acute or chronic and the final objective of the implantation (bridge to transplant, bridge to recovery, permanent, etc). In recent years there have been developed a number of criteria by INTERMACS (Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support) for making decisions before the implantation of an MCS. This classification is divided in 7 clinical situations ranging from cardiogenic shock to patients in functional class III of the NYHA, with recommendations on each of them in relation to the implant.

Hypothesis and Objectives

Main working hypothesis

What factors can influence the mechanical ventricular assistance that may affect its hemodynamic performance and the possible recovery of the damaged ventricle?

Secondary Hypothesis

1. Does pulsatile flow offers advantages in terms of vital organ perfusion?
2. Does pulsatile flow causes decreased release of mediators of systemic inflammation?
3. The use of compliant input cannulas can improve ventricular unloading and promote the chances of recovery ?

4. The degree of support (full or partial) used during a procedure may influence possible functional recovery?

Main objective

The main objective of this project is to study the factors that may influence the effectiveness of MCS systems and the native heart recovery during mechanical circulatory support .

Specific objectives of the project

1. To study the perfusion of vital organs such as the kidney, liver, lungs and gut with different types of flow (pulsatile or continuous) estimating the regional flow by means of coloured microspheres.
2. To study the behavior of acute systemic inflammatory mediators with both types of flow.
3. To study the effects of compliance cameras in the inflow of these systems compared to conventional rigid cannulas .
4. To study the effects of the degree of assistance (total or partial) on the native ventricular function and its possible recovery.

Material and Methods

22 miniature pigs of both sexes weighing 29.5 ± 9.6 kg had been used.

The study was conducted at the Department of Experimental Medicine and Surgery of the Hospital General Universitario Gregorio Marañón in Madrid, with Registration No. : EX/017-U. The study had been approved by the committee of animal experimentation and the research committee of the institution.

Three types of devices have been used for the experiences, Berlin HeartEXCOR® (BH), BIO-MEDICUS® centrifugal pump (Biom) and a Tubular Pump developed in our institution (BT).

Initially the animals were sedated with ketamine (20 mg/kg) and atropine (0.04 mg/kg), both administered intramuscularly. After that, a ear vein was canulated (Abbocath Nr. 20) and continuous monitoring of ECG and pulseoximetry. The Anesthesia was induced with intravenous fentanyl at 2.5 mg/kg IV , Propofol at 4 mg/kg intravenous and muscle relaxation with atracurium 0.5 mg/kg IV. Then the animal is intubated and connected to a controlled mechanical ventilator, with a FiO₂ of 1 and a tidal volume of 12-15 ml/kg to maintain normocarbica. Anesthetic maintenance was performed with 2.5 mg/kg/30 min Fentanest, Propofol 11 to 13 mg/kg/h Tracrium 0.3 mg/kg/30 min. After these initial

procedures, the right femoral artery was cannulated with an introducer 5 French (F) and the right internal jugular vein was also cannulated with an 7F introducer, Through this introducer an pulmonary artery catheter (Swan-Ganz) is placed for continuous cardiac output measurement (GCC).

Once the animal is anesthetized a median sternotomy is performed, the pericardium is opened and the aorta is dissected. A lateral clamp of the aorta is placed and a longitudinal arteriotomy of 1 cm is performed.

The 10 mm diameter dacron cannula is sutured to the aorta with monofilament suture 5/0. The 9mm drainage cannula is placed by means of two circular shaped sutures in the left ventricular apex.

Once the air of the device is removed, the cardiac output of the animal is estimated by means of the Swan-Ganz catheter. Then the device is started adjusting the parameters to obtain a support nearly the cardiac output obtained previously (Total Assistance Period) during 30 minutes. After this first period the circulatory support is decreased up to 50 % of previous cardiac output (Partial Assistance Period), keeping this condition during 30 minutes more. During all the experience systolic blood pressure , diastolic , mean , and pulmonary artery pressure in pulsatile devices pneumatic pressures and negative pressures generated for filling the chambers were continuously recorded.

To study regional flow, microspheres were administered (in the left atrium) at three points of each experience:

1. Basal: After opening the pericardium and left atrium cannulation (WHITE).
2. Total Assistance: After 30 minutes of total assistance (EOSIN) .
3. Partial Assistance: After 30 minutes of partial assistance (VIOLET).

At these three points arterial and venous blood for biochemical studies are also sampled.

Once the experience is finished the animal is sacrificed and samples the following tissues are obtained for calculating the number of microspheres :

- Lung (middle lobe of the right lung)
- LHS ventricle. Epicardium (external $\frac{3}{4}$)
- LHS ventricle. Endocardium (internal $\frac{1}{4}$)
- RHS ventricle.
- Left kidney (at the lower pole).
- Right kidney (at the lower pole).
- Liver (left lobe)
- Small intestine (ileus terminal)

Statistical Analysis

An analysis of variance for repeated measures for each of the parameters studied is performed, considering the type of flow (pulsed and continuous) as between-subject factor and the type of assistance (total and partial) as within-subject factor . We considered a value of 0.05 as alpha significance.

Results

Hemodynamic Values

1. Mean arterial pressure: No differences between type of pump or assist mode were observed.
2. Mean pulmonary artery pressure: No significant differences in terms of mean pulmonary artery pressure both between the different types of assistance and between the different pumps were observed.
3. Pump flows: As expected, a higher flow in total assistance was observed.
4. Pump inlet pressure: Obviously, the inlet pressure is significantly more negative in total assistance, however Biomedicus pump seems to require greater negative pressure than the other two, the interaction assistance - pump is close to significance.
5. Cardiac Output: There were no significant differences between the different modes of assistance or between the different pumps.

Pulsatil and Continuous Flow

The Berlin Heart pump shown a higher pulsatility, followed for the Tubular pump and finally for the non-pulsatile flow Biomedicus pump. This difference is more evident in total assistance.

Arterial blood study

No significant differences in the values of CO₂ partial pressure, bicarbonate or lactic acid between the different types of pumps or assists are detected. O₂ partial pressure was slightly lower in total assistance against partial assistance. No differences between pumps were shown.

There is a slight statistically significant decrease in pH along the experiences always within normal limits, however there are no differences in pH with respect to the types of pumps used .

Biochemical study of the blood

No significant differences in levels of Lactic Dehydrogenase, Gamma glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatases, aspartate aminotransferases, alanine aminotransferase, total proteins, albumin, glucose, bilirubin, Urea and Creatinine or between pumps or assistance mode were detected.

Study of Hematology (CBC)

Hematocrit values, hemoglobin, platelet count, number of leukocytes present no significant variation between pumps or assistance.

Study of the inflammatory reaction

It shows a significant increase of interleukin 6 in connection with partial assistance in all types of pumps.

Tumor necrosis factor increases significantly in relation to the Biomedicus continuous flow pump compared with the pulsatile pumps.

No significant differences in the levels of nitric oxide or heat shock proteins are detected.

Tissue perfusion with microspheres

1. Miocardio

A significant increase in the amount of microspheres in the myocardium during total assistance has been observed. Also the Berlin Heart pump shown greater number of microspheres than the other two.

2. Lung

There is a higher concentration statistically significant of microspheres in the lung in total assistance.

3. Liver

No statistical differences were observed in the number of microspheres in liver tissue in relation to the type of assistance or the type of pump.

4. Kidney

is a higher concentration of microspheres statistically significant in renal tissue in total assistance than in partial assistance.

5. Bowel

No difference was observed with respect the type of assistance or the type of pump.

Discussion

After an initial growing phase, a period of certain degree of stagnation was observed until 1999 when the REMACH study was performed.

This study is the result of a reaction against the limitations of cardiac transplantation to respond to a growing number of advanced heart failure patients without therapeutic alternative. Following the first phase of euphoria and a large number of implants, the last INTERMACS report (2013) showed a decrease in the number of implants, possibly related to the stabilization of the indications and a more meticulous selection of patients .

Pulsatility and no pulsatility

In this sense there is a major controversy to define the criteria that determine whether a flow is pulsatile or continuous. In our case we have taken the reference wide accepted today, the definition of pulsatility by Shepard, the author argues that in order to consider a given flow as pulsatile, pressure equivalent energy should be considered and not only the wave shape. This means that the pulsatility would be determined by an amount of energy of between 10% to 12% more than is necessary to mobilize a particular flow. Given this definition of pulsatility, some authors have criticized the lack of common criteria to define the different flows with different MCS working of which is available at the clinic.

Hemodynamics Rating

While most of the data were not significant differences, an increased inlet negative pressure was shown with Biomedicus pump compared to other devices. We have also observed an increased flow with the tubular pump against Berlin Heart and Biomedicus pumps.

Gastrointestinal bleeding and VWF deficiency

The main problems with the MCS today are mechanical failures in pulsatile MCS used as definitive therapy and acquired deficiency of VWF and gastrointestinal bleeding in continuous flow. There have been published different theories to explain these complications, although the only possible treatment in these cases is to restore the flow pulsatility.

Inflammatory reaction

As our experiences are short in time, it is difficult an assessment of the inflammatory reaction, we observed an increase of tumor necrosis factor and interleukin 6 in relation to the continuous flow of at the end of the experiences, matching the data in the literature, although without appreciable impact on clinical outcomes.

Tissue perfusion with microspheres

In our experience the microspheres were administered in the same hemodynamic and biological conditions of the animals, a greater number of these in the myocardium was observed with the Berlin Heart pulsatile pump. We also observed an increase of microspheres in the lung with total assistance mode, possibly related to increased negative pressure in left side and a possible increased bronchial arteries flow in this mode of assistance. The same phenomenon was observed with the kidney without being able to explain this phenomenon. Furthermore, no appreciable differences in the number of microspheres in the liver and small intestine was observed.

Conclusions

1. The absence of significant differences in the haematological, biochemical, blood gas and hemodynamic data show that experiences are conducted under homogeneous conditions (healthy animals).
2. The liver and small intestine show no significant differences in the number of microspheres or the type of pump or by the type of assistance.
3. Lung and kidney shown a significant increase in the number of microspheres in total assistance, without having influence on the type of pump used.
4. The myocardium show a significant increase in the number of microspheres in partial assistance and with the pulsatile pump Berlin Heart.
5. There is a significant increase in TNF -alpha during the experiments but significantly higher with the continuous flow pump Biomedicus. This behavior is also observed in the Interleukin - 6, although the differences with the pump does not become significant.
6. We can not conclude that there is a greater inflammatory response with the continuous flow because the blood contacting surfaces of Biomedicus pump are higher.

CAPÍTULO 1:

INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto de asistencia mecánica circulatoria

Podemos definir la asistencia mecánica circulatoria (AMC), como aquel grupo de técnicas que utilizan dispositivos mecánicos capaces de suplir, total o parcialmente la función del corazón como bomba.

En este sentido la definición abarca desde los sistemas mecánicos de masaje cardíaco, pasando por los balones intraaórticos de contrapulsación, hasta los corazones artificiales totales.

Así los diferentes dispositivos se implantan en paralelo al circuito circulatorio que se va a apoyar o a suplir (sistémico, pulmonar o ambos), como es el caso de las diferentes AMC que desvían la sangre desde las aurículas derecha y/o izquierda hasta la arteria pulmonar y/o aorta, asumiendo de esta forma la función mecánica del corazón. En este caso la AMC es implantada “además” del corazón. Otros tipos de AMC se disponen en serie con la circulación que van a asistir, este es el caso de aquellos dispositivos colocados dentro de las cavidades cardíacas y que mediante sistemas de turbina impulsan la sangre hacia el árbol arterial correspondiente.

En todos los supuestos anteriores el flujo total será la suma del generado por el dispositivo más el residual del propio corazón, en aquellos casos en que este conserve cierto grado de contractilidad. El objetivo, por tanto, será conseguir una adecuada perfusión del organismo, manteniendo el músculo cardíaco en cierto estado de reposo, bien hasta su recuperación, bien como terapia definitiva o hasta su sustitución en el caso del trasplante.

En el caso del implante de un corazón artificial, el dispositivo se implanta “en lugar de”, con lo que es necesaria la extracción parcial del órgano, manteniendo las aurículas donde se sutura dicho dispositivo. En este caso el flujo dependerá completamente del dispositivo, que asume al igual que un trasplante, la circulación de los circuitos pulmonar y sistémico.

1.2. *Evolución histórica de la asistencia mecánica circulatoria*



Fig. 1. Dr. Alexis Carrel

La primera descripción de una AMC se realiza en 1813 por el Dr. Le Gallois[1], enunciando la hipótesis de que si se pudiera sustituir el corazón por algún dispositivo que fuese capaz de bombear sangre arterial se podría mantener viva, de forma indefinida, cualquier parte del organismo. La aplicación experimental en un modelo animal de la AMC fue comunicada en 1935 por el Dr. Alexis Carrel (*Fig. 1*) y el Dr. Lindbergh [2] así como por el Dr. Demikohv [3]. El interés por este tipo de dispositivos aumentó de forma considerable con el nacimiento de la cirugía cardíaca alrededor de los años 50. Con el éxito inicial en la aplicación de la circulación extracorpórea para la corrección de una comunicación interauricular por el Dr. John Gibbon[4] (*Fig. 2*) en 1953, el procedimiento despertó un gran interés, pero con los siguientes fracasos, Gibbon abandona la técnica y es retomada años más tarde con modificaciones del dispositivo de circulación extracorpórea original por el Dr. John Kirklin[5] en la Clínica Mayo (*Fig. 3*).



Fig. 2. Dr. John Gibbon



Fig. 3. Dr. John W. Kirklin

Tras este renacimiento se multiplicaron los procesos quirúrgicos cardiacos, con un aumento paralelo en el número de casos que no podían ser desconectados de la circulación extracorpórea por fallo ventricular, apareciendo así la necesidad de dispositivos de soporte circulatorio que pudieran dar suficiente tiempo al corazón para su recuperación y posterior retirada del soporte hemodinámico.

El Dr. Spencer[6], comunica el primer caso con éxito. El paciente fue asistido con una bomba de rodillos. Aunque este sistema de impulsión demostró gran utilidad para la circulación extracorpórea, no se comportó adecuadamente como AMC por el deterioro que presentaban las tubuladuras flexibles y la gran dificultad para mantener un flujo constante.

No fue hasta 1966 en que el Dr. DeBakey[7] (*Fig. 4*) publica el primer caso asistido con una verdadera AMC en un paciente de 37 años sometido a cirugía de sustitución valvular mitral y aórtica. Se trataba de un dispositivo de impulsión neumática de diafragma que desviaba la sangre desde la aurícula izquierda hasta la arteria axilar derecha. El paciente fue asistido durante 10 días y dado de alta posteriormente.



Fig. 4. Dr. Michael E. DeBakey

A principio de 1960 el Dr. Clauss[8] introducen el concepto de contrapulsación arterial, consiguiendo una más fácil descarga del ventrículo durante la sístole y un aumento de la presión durante la diástole, mejorando así el flujo coronario durante esta fase del ciclo cardiaco. Estos estudios sentaron las bases para el desarrollo posterior del balón de contrapulsación aórtico por Mouloupoulos[9] en 1962 y sus primeras aplicaciones clínicas por Kantrowitz[10] en 1967.

La primera experiencia con el corazón artificial la comunicaron los Dres. Akutsu y Kolff[11] en 1958 (*Fig. 5*). El dispositivo de impulsión neumática fue fabricado con cloruro de polivinilo (*Fig. 6*), implantándose en un perro, el cual sobrevivió 90 minutos. En este período de tiempo el grupo de Kolff, en Cleveland, desarrolló e implantó algunos otros modelos de este dispositivo cuya fuente de energía era la electricidad. Uno de ellos, empleaba 5 solenoides que desplazaban aceite, el cual comprimía secuencialmente 5 sacos de poliuretano que impulsaban la sangre. Con este dispositivo se consiguieron supervivencias de hasta 3 horas[12].



Fig. 5. Dr. Kolff y Dr. Akutsu



Fig. 6. Corazón artificial Akutsu-Kolff®

En 1962 una nueva experiencia consigue una supervivencia de 24 horas[13]. La primera experiencia clínica no llegó hasta 1969, en que el Dr. Denton Cooley implanta este dispositivo en un paciente de 47 años que no pudo ser desconectado de la circulación extracorpórea tras una reparación de un aneurisma de ventrículo izquierdo. Este tipo de corazón artificial había sido desarrollado por los Dres. Liotta y DeBakey[14] y solamente se había evaluado durante 12 horas en un animal de experimentación. Construido en el laboratorio Baylor en el St. Luke Hospital donde el Dr. Cooley[15] lo implantó (*Fig. 7*), asistiendo al paciente durante 64 horas hasta que pudo ser trasplantado.



Fig.7. Dr.D. Cooley y Dr. D. Liotta con el paciente al que se le implantó el primer corazón artificial

Posteriormente, durante 1970 y 1980 se diseñaron dispositivos neumáticos con fuente de energía nuclear, aunque sin gran relevancia[16]. El desarrollo en la Universidad de Utah de un corazón artificial permanente por los Drs. Jarvik (*Fig.8*), Kolff y Olsen atrajo la atención del entorno científico, implantándose el primero de estos dispositivos el 2 de diciembre de 1982 por el Dr. DeVries[17] en un paciente de 61 años con miocardiopatía dilatada idiopática, el paciente falleció a los 112 días de asistencia por complicaciones respiratorias e infecciosas. Tras este primer implante se practicaron otros cinco con una supervivencia máxima de 620 días. El Jarvik-7®, adquirido por la corporación CardioWest®, es modificado por el Dr. Copeland, recibiendo la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) en 2004 como dispositivo para puente al trasplante. Actualmente el dispositivo está comercializado por la corporación Syncardia®.



Fig.8. Dr. Robert Jarvik

Paralelamente al desarrollo del corazón artificial total, otros investigadores estaban llevando a cabo estudios en dispositivos que pudiesen ser utilizados como puente al trasplante cardiaco. En 1978 el Dr. Norman[18] comunica un caso de asistencia circulatoria neumática, extracorpórea en un paciente que fue asistido durante 5 días, tras los cuales se practicó el trasplante cardiaco, aunque falleció por fallo multiorgánico.

A principios de 1980 el trasplante cardiaco presenta una gran expansión, aunque con una disponibilidad limitada de injertos y hasta un 30% de mortalidad en lista de espera. Esta situación estimuló la investigación de dispositivos que fuesen lo suficientemente seguros para tratar aquellos pacientes con descompensación de su insuficiencia cardiaca y así ser mantenidos termodinámicamente con éxito hasta el trasplante. En septiembre de 1984 el Dr. P. Portner[19] comunica el primer trasplante con éxito tras el implante de una AMC. El Dr. Oyer implanta en la Universidad de Stanford la primera asistencia tipo Novacor® (World Heart Corp. Oakland California) con el mismo objetivo. A este implante le sigue el Dr. Hill[20] con el implante de una AMC neumática Pierce-Donachey®. En 1992 el Dr. Frazier[21] publica el resultado de un paciente trasplantado con una AMC tipo HeartMate® IP (ThermoCardiosystem Thoratec, Pleasanton, California). Este dispositivo fue aprobado por la FDA para su utilización como puente al trasplante en 1994, aunque mantenían una adecuada hemodinámica, las consolas, de gran tamaño limitaban la movilización de los pacientes. Este aspecto se resolvió mediante consolas de menor tamaño y dispositivos impulsados eléctricamente.

En nuestro país se desarrolla una AMC pulsátil y neumática durante 1983 por los Dres. del Cañizo y Duarte[22, 23], Biomed Comunidad de Madrid (BCM)® (*Fig.9*) con resultados similares a otros dispositivos indicados en soporte circulatorio de corto plazo. Esta AMC aporta una cánula de entrada similar a un reservorio auricular, favoreciendo así el llenado de la cámara sanguínea y un funcionamiento hemodinámico más estable (*Fig.10*). Si bien el dispositivo presentó buenos resultados en el tratamiento de pacientes como puente al trasplante, no hubo una continuidad en el desarrollo y mejora de dicha AMC.



Fig. 9. Biomed Comunidad de Madrid
(BCM)®



Fig. 10. Cámara de complianza
(Flecha) (BCM)®

Aún con el desarrollo de AMC como puente al trasplante, continuaba sin darse soluciones a un número progresivo de pacientes no candidatos al trasplante cardiaco por diversas razones y sin otras importantes comorbilidades. Se diseñaron varios estudios para evaluar la posibilidad del tratamiento de la insuficiencia cardiaca avanzada refractaria al tratamiento médico óptimo mediante el implante de AMC como tratamiento definitivo[24], aunque el punto de inflexión con esta nueva indicación se alcanza con el estudio (REMACH) *Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure*, que inicia su fase piloto en 1996 con el Dr. Rose[25] como investigador principal. Este estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado, distribuyó los pacientes en dos grupos no candidatos al trasplante cardiaco y en insuficiencia cardiaca avanzada. Un grupo a tratamiento médico óptimo y el otro grupo tratado mediante el implante de una AMC tipo HeartMate® impulsada eléctricamente. Los resultados a dos años fueron mejores en aquellos pacientes a los que les fue implantada la AMC[26]. En los últimos años los resultados han mejorado, incluso en pacientes de algunos subgrupos del estudio REMACH, apareciendo un gran interés por otros dispositivos que presentan mejoras sobre los anteriormente utilizados en esta indicación.

Tras estos estudios iniciales se ha observado una gran evolución y desarrollo de distintos dispositivos, con una nueva clasificación en diferentes “generaciones”, dependiendo de los distintos avances tecnológicos. Se incluyen de esta forma en los de “primera generación” aquellos dispositivos de flujo pulsátil por desplazamiento. La “segunda generación” incluye aquellos que impulsan la sangre mediante flujo continuo, aunque con necesidad de un eje sobre el que gira la turbina o disco que impulsa la sangre y así la necesidad de fricción entre diferentes materiales y por último aquellos con mecanismos rotatorios pero sin fricción entre diferentes estructuras, incluyéndose en esta “tercera generación” aquellos impulsados magnéticamente y sin fricción entre materiales por estar el dispositivo impulsor levitando en el interior de la cámara hemática[27, 28].

Con motivo de valorar los resultados de los diferentes dispositivos implantados, la Sociedad Internacional de Trasplantes de Corazón y Pulmón creó un registro internacional en el año 2000 con una amplia base de datos, la (INTERMACS) Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. Si bien el envío de datos es voluntario, en la actualidad aporta gran cantidad de información y recomendaciones sobre el tratamiento con AMC.

En España la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular publicó, tras una amplia revisión, las recomendaciones para la utilización de este tipo de dispositivos en los diferentes escenarios clínicos en los que son implantados, entre ellos la terapia definitiva o de destino[29].

Aunque con grandes mejoras en la seguridad de los dispositivos actuales, aún persisten importantes problemas como la infección, trombosis, disfunción de los dispositivos etc. Por este motivo la Unión Europea financia en la actualidad un proyecto conocido como SENSORART para “describir” la AMC más óptima posible considerando los avances y recursos actuales. Este estudio está coordinado por la Dra. Giovanna Trivella [30].

Otros dispositivos en desarrollo en la actualidad podrían mejorar incluso las técnicas de implante, haciéndolas más simples y menos traumáticas. Recientemente se han publicado los resultados experimentales de dispositivos implantados por vía transapical (*Fig.11 y 12*)[31]. Con este tipo de bombas se pretende un implante sin necesidad de circulación extracorpórea, menos agresivo y más rápido. Por el contrario, se desconocen los efectos de la producción del calor en la cavidad ventricular, al encontrarse el motor en su interior y por tanto la temperatura se disiparía en esta cámara.



Fig. 11. Dispositivo colocado en la cavidad ventricular izquierda

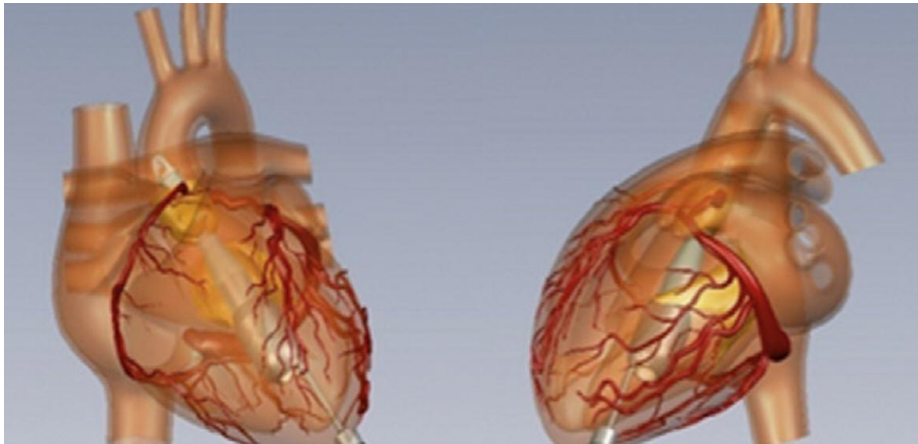


Fig. 12. Visión frontal y lateral del dispositivo, donde se observa la bomba en la cavidad ventricular y la cánula sobrepasando el plano valvular aórtico

En nuestro laboratorio se ha diseñado un dispositivo de implante transapical mediante una cánula de doble luz y bomba impulsora de flujo axial fuera de la cavidad torácica. Los estudios experimentales en animales han demostrado la capacidad de impulsar hasta un 88% del gasto cardiaco[32]. Es preciso considerar que este tipo de dispositivos presentan la limitación para su implante en aquellos pacientes que tengan implantada previamente una prótesis valvular aórtica mecánica, insuficiencia valvular aórtica mayor que moderada o infartos agudos de miocardio que afecten al ápex ventricular izquierdo, por la gran friabilidad del tejido y consecuente riesgo de sangrado en la zona de canulación.

Este tipo de cánula fue diseñada por el Dr. T. Tanaka y publicada en 1978 para su utilización en circulación extracorpórea (*Fig.13*), pero se abandonó por la gran dificultad que presentaba para el pinzamiento aórtico [33].

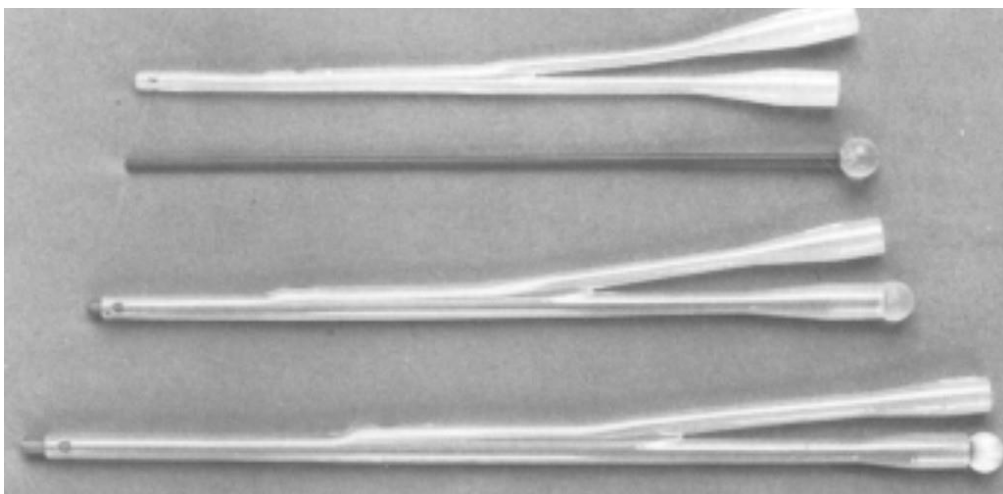


Fig. 13. Diseño de cánula de luces paralelas del Dr. T. Tanaka

La conformación de la cánula diseñada en nuestro laboratorio difiere de la anterior en la disposición concéntrica de ambas luces (*Fig.14 y 15*) y la utilización para el implante de una ACM de corta duración. El implante está basado en la experiencia adquirida en el tratamiento de la estenosis valvular aórtica severa y la colocación de prótesis guiadas mediante catéter[34].



Fig.14. Cánula concéntrica con entrada de la sangre en las aperturas laterales de la cánula externa hacia la bomba y la impulsión hacia la aorta por la cánula interna

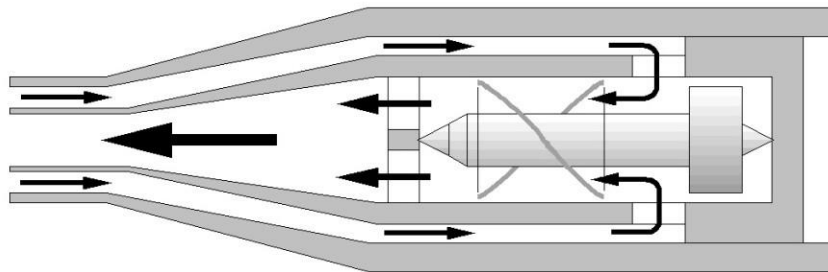


Fig.15. Bomba axial con entrada de la sangre de forma lateral y el impulso central

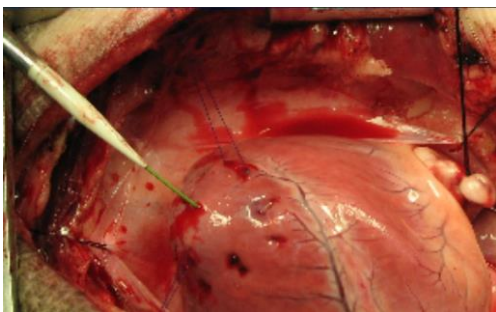


Fig.16. Colocación de cánula concéntrica mediante técnica de Seldinger®

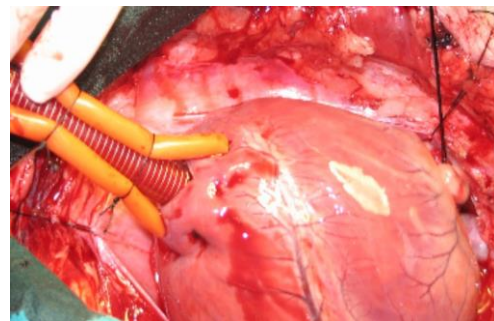


Fig.17. Fijación de cánula en el ápex del ventrículo izquierdo

La colocación de la cánula concéntrica es similar al implante de las prótesis valvulares aórticas guiadas mediante catéter en el ápex del ventrículo izquierdo, utilizando la técnica de Seldinger® para posteriormente progresar la cánula hasta la aorta ascendente y fijarla mediante dos suturas circulares en bolsa de tabaco con monofilamentos de 3/0 (*Fig.16, 17 y 18*).

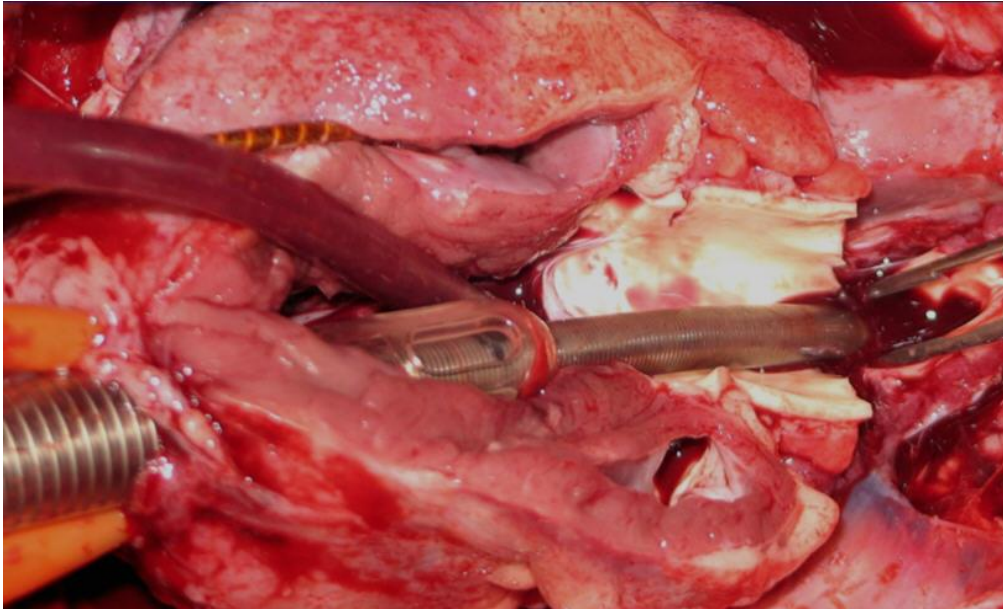


Fig.18. Se puede observar la cánula de aspiración externa en la cavidad ventricular izquierda y la cánula interna en la aorta ascendente

1.3. Consideraciones para el estudio de una asistencia mecánica circulatoria

1.3.1 Aspectos biológicos

Interacción con biomateriales

Podemos considerar que las consecuencias del contacto entre la sangre y los materiales con los que se fabrique una AMC van a determinar en gran medida el éxito o el fracaso del dispositivo para su utilización clínica. Así, podemos definir como *biomateriales*, aquellas sustancias no farmacológicas de origen natural o artificial que se van a poner en contacto con los tejidos del organismo con el fin de tratar una enfermedad o reemplazar alguna función orgánica. Por otro lado la *biocompatibilidad* se refiere al efecto que un determinado biomaterial tiene en los tejidos con los que se pone en contacto. La *hemocompatibilidad* como término más específico derivado de la biocompatibilidad, describe los efectos que la AMC tiene sobre los componentes de la sangre, sistema de coagulación y formación de trombos.

Desde el comienzo de las investigaciones con el corazón artificial se han utilizado una amplia variedad de materiales para su construcción. La superficie de contacto con la sangre es la que presenta mayor número de problemas, habiéndose utilizado materiales diversos. Estas superficies pueden dividirse en dos tipos: lisas y rugosas. Dentro de las superficies rugosas se han utilizado: tela, velour, tejidos y superficies recubiertas de fibrillas de Dacrón. Las superficies lisas se obtienen habitualmente fabricando el dispositivo sobre moldes pulidos, con técnicas de colada y secado al aire. En la actualidad la mayor parte de los laboratorios utilizan elastómeros de poliuretano con superficies internas lisas. Estos poliuretanos segmentados tienen la propiedad de absorber selectivamente albúmina sérica, lo que forma una capa proteica recubriendo el interior del dispositivo y que es refractaria a la absorción subsecuente de fibrinógeno y plaquetas. Estos poliuretanos segmentados del llamado grado biomédico se sintetizan por los fabricantes bajo estrictos controles y con estándares muy altos de calidad y pureza. En la actualidad existen cuatro tipos comerciales de estas sustancias (*Tabla.1*).

BIOMER	Ethicon, Inc.
CARDIOTHANE	Kontron, Inc.
PELLETHANE	Upjohn Chemical.
TECOFLEX	Thermedics, Inc.
THYOMER.....	Thermedics, Inc.

Tabla.1. Polímeros más utilizados actualmente en la fabricación de AMC

Todos ellos pueden trabajarse con técnicas de colada, aunque los tres últimos tipos admiten también la extrusión y la inyección.

Basándonos en los criterios de bio y hemocompatibilidad, así como de durabilidad de los materiales, la lista disponible es muy limitada: titanio, polímeros (fundamentalmente poliuretanos), silicona, grafito y carbono pirolítico[35, 36].

El primer paso en la fabricación de una AMC es la elección de los materiales y los test de biocompatibilidad. Así se debe estudiar la toxicidad directa, sistémica, carcinogénesis y las posibles sensibilizaciones inmunológicas que los materiales puedan provocar[37,38]. Los cambios de las propiedades de los biomateriales también pueden aparecer con el tiempo, con la fijación de determinados productos de la esterilización, etc.[39]. El estudio de la hemocompatibilidad estática es una determinación obligada para la evaluación de la activación plaquetaria, activación de la cascada de la coagulación y la capacidad de la superficie de crear y liberar émbolos a distancia[40].

Proteínas

La fijación de las proteínas a la superficie del material en contacto con la sangre es de gran importancia, dependiendo de la concentración de estas en la sangre, de las características de la superficie del dispositivo desde un punto de vista eléctrico y de la textura de dicha superficie. La interacción entre las proteínas y los biomateriales es dinámica, fijándose o liberándose de las superficies en relación con los cambios en la conformación de las cargas eléctricas y concentraciones proteicas plasmáticas. Así la superficie de un dispositivo presentará diferencia en la composición de la capa proteica fijada en relación al tiempo de exposición. A este cambio en la composición de la capa de proteínas fijadas a la superficie del dispositivo se le conoce como *efecto Vroman*[41]. Cuando estas proteínas son biológicamente activas como el fibrinógeno o fibronectina pueden activar a otros elementos de la sangre como las plaquetas y leucocitos, resultando como consecuencia la formación de un trombo en esta superficie.

Se han hecho intentos para conseguir superficies menos activas desde el punto de vista biológico mediante la exposición del biomaterial a la albúmina antes de que este sea puesto en contacto con la sangre. Si bien la albúmina no presenta gran actividad biológica, una vez en contacto con la sangre se absorben nuevas capas de proteínas, modificándose así la composición de esta superficie según el *efecto Vroman*. Son estas nuevas proteínas las que podrían iniciar la formación del trombo. Otra estrategia utilizada para resolver el problema de la trombogenicidad de los dispositivos es crear macroscópicamente una superficie interna rugosa, con lo cual se estimularía la formación de un fino y estable coagulo. (Fig.19) Este método se ha mostrado efectivo en la disminución en la necesidad de anticoagulación de algunos dispositivos.



Fig.19. Superficie interna, texturizada en contacto con la sangre de una AMC tipo HeartMate® 1000 IP

Actualmente no se ha conseguido crear una verdadera superficie cubierta por células endoteliales, siendo las células predominantes dentro del coágulo células musculares lisas, fibroblastos, células pluripotenciales hematopoyéticas, monocitos y macrófagos, más que células funcionalmente endoteliales (*Fig.20*)[42]. Así podríamos considerar que existe un equilibrio en esta superficie, entre la formación de nuevo coágulo y la actividad fibrinolítica local, pero manteniendo un estado de ligera coagulopatía en el paciente.

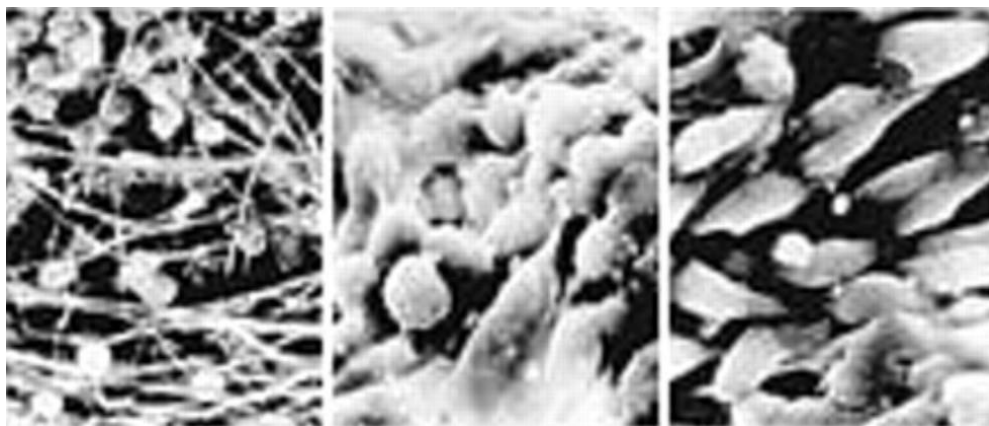


Fig.20. Estructura celular en la superficie interna texturizada de una AMC HeartMate® 1000 IP, explantadas a los 5, 19 y 41 días (de izquierda a derecha)

Plaquetas

Los mecanismos de adhesión de las plaquetas a una superficie no endotelizada como sería la de una AMC viene descrito en 5 pasos:

- a.-** Fijación de las proteínas a la superficie interna del dispositivo creando una capa.

- b.-** Atracción de las plaquetas a esta superficie de proteínas
- c.-** Adhesión plaquetaria.
- d.-** Activación plaquetaria
- e.-** Deposición de fibrina, agregados plaquetarios, leucocitos y eritrocitos.

La activación plaquetaria se encuentra estrechamente ligada a los cambios en la composición proteica de las capas que van a tapizar la superficie interna de un determinado dispositivo. De esta forma es posible encontrar diferentes estados de trombogenicidad en relación al tiempo de una misma AMC[43]. Tras la activación, las plaquetas van a sufrir un cambio en su morfología y van a liberar al entorno sustancias contenidas en los gránulos α , que van a potenciar la agregación plaquetaria por contacto. También se van a liberar de los gránulos densos, serotonina y adenosina difosfato. Bajo un flujo sanguíneo laminar estas sustancias liberadas no se acumulan, manteniéndose de esta forma una monocapa de plaquetas adherida a la superficie de proteínas. Pero en aquellos casos de flujo turbulento, estos agentes proagregantes se acumulan, con lo que dan lugar a la formación de agregados plaquetarios. Cuando las plaquetas se fijan a una superficie extraña o endotelio dañado, se forman puentes entre estas y la superficie dañada mediante el factor de Von Willebrand a través los receptores G_{Ib} de la plaqueta. Este complejo estimula cambios en la conformación de los receptores GPIIb/IIIa, lo cual favorece la fijación del fibrinógeno a la superficie plaquetaria. Este complejo recluta nuevas plaquetas al agregado iniciado, acelerando la formación del trombo.

Se han estudiado dispositivos de flujo axial, encontrándose un patrón trifásico de la función plaquetaria tras su implante[44]. Este patrón se expresó inicialmente como un empeoramiento de la hemostasia en el postoperatorio temprano, tras este período inicial la actividad plaquetaria alcanza un nivel por encima de lo normal y un aumento en el recuento de plaquetas durante los días siguientes al implante. La tercera fase se caracterizó por una elevada actividad de la hemostasia. En este estudio no se encontró correlación con los test de hemostasia del tiempo de tromboplastina parcial activada ni con el tiempo de protrombina, por lo que los autores sugieren que además de los test de anticoagulación se debe monitorizar la antiagregación plaquetaria de forma muy estrecha. Tras instaurar el régimen de anticoagulación y antiagregación plaquetaria los marcadores sensibles de activación plaquetaria de p-selectina se normalizaron. Debido al estado de hiperagregabilidad plaquetaria que se observó con este dispositivo en la fase 2, (varios días tras el implante) es recomendado el inicio de la antiagregación tan pronto como sea posible. Este patrón es diferente al observado con otro dispositivo como el HeartMate XVE®, dispositivo pulsátil por desplazamiento y con la superficie en contacto con la sangre se encuentra texturizada, por lo que es preciso un tratamiento de anticoagulación y antiagregación adecuado a cada dispositivo. Si, como hemos visto previamente, el comportamiento de la agregación plaquetaria puede cambiar de un dispositivo a otro y aún pasar por diferentes fases con el tiempo en el mismo implante, el genotipo

de los pacientes pueden complicar aún más el adecuado control de la agregación plaquetaria. El Dr. Potapov[45] ha estudiado el impacto del genotipo que codifica los receptores plaquetarios GPIIb/IIIa y sus efectos en la trombosis y sangrado de los pacientes con AMC. Encontraron que aquellos con el genotipo A1A1 tenían un mayor sangrado que los que presentaban el genotipo A1A2. Otros estudios también han demostrado que los genotipos A1A1 homocigóticos son más sensibles a la aspirina que aquellos con genotipos heterocigóticos, con menor generación de trombina, consumo de protrombina y menor consumo de fibrinógeno que los segundos. Papatov concluye que se debe optimizar la antiagregación plaquetaria considerando el genotipo de cada paciente. El P1A2 polimorfismo que codifica la porción GPIIb/IIIa del receptor GP 1A se correlaciona con un aumento de riesgo en pacientes con síndrome coronario agudo en la trombosis de los stent y con la reestenosis de éstos. Este polimorfismo con mayor grado de activación de los receptores GPIIb/IIIa y se ha visto una menor actividad inhibidora de la reactividad plaquetaria en pacientes en tratamiento con clopidogrel y genotipo GP1A. El alelo T de 807C/T del gen GP1A también se ha asociado a un mayor grado de inducción en la reactividad plaquetaria estimulada por colágeno en pacientes tratados con clopidogrel. Este polimorfismo de GP1A se asocia a un aumento en el riesgo de infartos de miocardio y cerebrales[46,47].

Hematíes

Las elevadas fuerzas de cizalla en las bombas rotatorias son análogas a la sufrida por la sangre en el sistema arterial. No se conoce el papel de este paso repetido de los hematíes por las bombas y si este daño es acumulativo en la célula. Estas fuerzas de cizalla son responsables de la rotura de los hematíes y de la activación plaquetaria. Así, el efecto deletéreo de la AMC sobre el hematíe está representado por el nivel de hemólisis, a un mayor grado de hemólisis mayor serán las fuerzas de cizalla a la que la sangre habrá sido sometida dentro del dispositivo. La forma de optimizar este efecto es suavizar las zonas de transición de los dispositivos, disminuir las angulaciones y valorar mediante el estudio de la velocidad de las partículas la formación de turbulencias o efectos vórtex creado en determinadas zonas. La hemoglobina libre en el plasma actualmente aceptada es menor de 10mg/dl. [48-51].

Sistema intrínseco de la coagulación

Este sistema es el responsable de la iniciación en la formación de coágulos en las superficies de los biomateriales, tales como AMC o circulación extracorpórea. Esta cascada se inicia cuando una superficie extraña con predominio de cargas negativas interacciona con las proteínas plasmáticas, incluyendo el factor XII, (Factor de Hageman) precalicreina, factor XI y quininógeno. El contacto de la sangre con la superficie de los biomateriales desencadena la conversión de las formas inactivas de las proteínas de la coagulación en serin-proteasas que son las formas activas. Así en zonas de la AMC donde la dilución por lavado sea baja, estas proteínas alcanzan suficiente concentración para producir un coágulo.

Estas zonas de menor lavado corresponde a las transiciones entre la bomba y las válvulas, en la entrada y salida del dispositivo donde se forman turbulencias (vórtex) estables con escaso lavado y con mayor frecuencia en estas localizaciones pueden observarse trombos. En este sentido los análisis de dinámica de fluidos con diferentes programas computarizados ha mejorado el diseño de los dispositivos[51].

Sistema inmunológico

Tras un primer contacto con la sangre, las superficies internas de los dispositivos de AMC se van a revestir de una cantidad variable en cantidad y en calidad de proteínas y células. Este “nuevo órgano” va a producir una respuesta inmunológica, tanto local como sistémica. El estudio de las líneas celulares acumuladas en las superficies interna texturizada de algunos dispositivos, revelan la presencia de monocito/macrófagos. Los macrófagos se muestran activos funcionalmente, lo que se demuestra por la presencia de la expresión del factor nuclear- κ B (NF κ B) y un aumento en la producción de interleuquinas y factores de la coagulación. Entre esta población celular aparecen linfocitos T que expresan una fuerte inmunoreactividad (CD3, CD4 y CD25) ante la IL-2, con activación de los linfocitos T helper[52]. Estudios en los que se han cultivado células T de la superficie interna de AMC con IL-2, se ha observado proliferación de estas células, de lo que puede concluirse que la interacción monocitos-linfocitos T en la superficie interna de una AMC induce una potente activación de las células T a través de los receptores de la IL-2. Las células T de pacientes con AMC presentan un mayor grado de activación, lo cual se asocia con una mayor apoptosis celular, aunque también con una mayor proliferación espontánea, aumentando esta mayor actividad en relación con el tiempo de duración de la AMC.

Las células T de los pacientes con AMC muestran una defectuosa respuesta proliferativa a la activación, específicamente por la vía del complejo células T-receptor. En contraste la activación de estas células por otra vía diferente a la anteriormente mencionada genera un estado similar de proliferación en pacientes con AMC que en pacientes control. Referentes a la activación de las células B, se ha postulado con la formación de autoanticuerpos. Esta hiperreactividad de las células B parece encontrarse en relación con la excesiva apoptosis de las células T. Así esta respuesta defectuosa de las células T y la hiperreactividad de las células B van a tener consecuencias clínicas por un aumento de la susceptibilidad a la infección de los pacientes a los que se les implanta una AMC. Algunos autores han publicado un mayor riesgo de desarrollar infecciones por candidiasis diseminadas. Este riesgo persiste durante el tiempo que la AMC este implantada, lo cual sugiere más relación con la presencia del dispositivo que un posible efecto de la intervención quirúrgica [53].

Se ha demostrado que los pacientes a los se le ha implantado una AMC presentan tendencia a desarrollar anticuerpos anti HLA, lo cual se relaciona con un mayor grado de rechazo celular en el corazón implantado de forma temprana[54]. Los mecanismos por los cuales sucede este

fenómeno no se conocen con claridad. Estudios recientes en una serie de pacientes con una AMC reveló que los pacientes que habían recibido más de 6 unidades de plaquetas desarrollaron anticuerpos Ing. anti HLA clase I en el 63% frente a solamente un 8% de aquellos que habían recibido menos de 6 unidades de plaquetas. La transfusión de hematíes no influye en la creación de estos anticuerpos, posiblemente porque la sangre de donante presenta menos células T que expresen el complejo de histocompatibilidad principal de clase I que las unidades de plaquetas. Por otro lado no parece haber relación entre las transfusiones de hematíes ni de plaquetas en el desarrollo de anticuerpos tipo Ing. anti factor de histocompatibilidad principal clase II. Esto se puede explicar por la ausencia de expresión de este antígeno en las células T si estas no se encuentran activadas[55].

1.3.2 Aspectos Mecánicos

Cualquier diseño de AMC debe considerar múltiples factores entre los que se encuentran los ya mencionados previamente como *biológicos*, pero es preciso una visión más amplia aún, sumando a lo anterior el objetivo de dicha AMC en relación al tiempo, (corto plazo, medio plazo o como terapia definitiva), compatibilidad anatómica, considerando las diferentes masas corporales, tamaños de tórax, etc. Estructuralmente debe ser estable, soportando medios hostiles de acidez que podrían alterar la integridad de los materiales. Los diseños también deben adaptarse a diferentes situaciones hemodinámicas. Por otro lado, la transferencia de energía al dispositivo, puede ser mediante conexiones al exterior del organismo o de forma transcutánea. Control de funcionamiento racional mediante programas informáticos. Se puede concluir que debe ser un dispositivo autónomo, seguro, duradero, con escaso o nulo mantenimiento y adaptable a diferentes tamaños de pacientes.

Selección de materiales

Los metales, cerámica, polímeros y elastómeros flexibles son los materiales más frecuentemente utilizados en la fabricación de AMC. Se ha de considerar en la elección la resistencia a la corrosión, debido a que estos dispositivos van a ser implantados en un medio muy corrosivo. Para los modelos estáticos se ha creado soluciones a 37 °C, pH de 7.3 con gases e iones disueltos he dicho medio que simula el ambiente químico en el que se implantará la AMC[56]. La inmersión de un polímero en este ambiente llega a producir la degradación oxidativa de cualquiera de estas sustancias[57]. La utilización de metales también produce corrosión por reacciones química de estos. Por ejemplo; el acero inoxidable es un material adecuado para la fabricación de dispositivos de corta duración, pero cuando su implante es prologado es susceptible de la aparición de grietas y hendiduras en la estructura del dispositivo. El titanio y sus aleaciones son estable en este medio debido a que su superficie es pasiva, mediada por una reacción con el oxígeno, generando óxido de titanio el cual es un buen aislante térmico y eléctrico, evitando cualquier reacción

electroquímica de la superficie del dispositivo con el medio. Es importante considerar en el diseño la corrosión galvánica, que se produce cuando se utilizan diferentes metales y se ponen en contacto con una solución electrolítica en presencia de bajos potenciales eléctricos. Esta reacción podía destruir el metal en horas. Así se evita utilizar metales diferentes en los compartimentos por donde discurra el flujo sanguíneo.

Las bombas deben ser lo más pequeñas posible para adaptarse a cualquier área corporal. Deben ser evaluadas mediante test estáticos de estrés hasta alcanzar el nivel de fatiga de los materiales[58]. Las bombas pulsátiles, que habitualmente trabajan con unos 40-70 millones de ciclos por año, pueden ser evaluadas, aunque en los test estáticos el nivel de estrés de los materiales es bajo.

Otro aspecto a considerar es la toxicidad y potencial carcinogénesis, con metales como el níquel y otros subproductos que podrían producir enfermedades inflamatorias crónicas.

Tipos de Bombas

Las bombas utilizadas como AMC tienen como objetivo mantener un adecuado flujo y presión en los diferentes tejidos, adaptándose a los cambios en las resistencias periféricas del paciente, que podrían comprometer el aporte de oxígeno y nutrientes si estas son excesivamente bajas. De esta forma además de las actuaciones farmacológicas, las bombas deberían poder aumentar si fuese preciso el flujo hasta la normalización de dichas resistencias periféricas. Es por tanto una relación dinámica la que se crea entre la AMC y el paciente y que va a precisar de variaciones en el funcionamiento del dispositivo para adaptarse a una determinada situación clínica.

Las dos formas más habituales de entregar el flujo de una AMC al árbol vascular van a ser por desplazamiento (*pulsátiles*) y rotatorias (*de flujo continuo*).

Las bombas por desplazamiento (pulsátiles) van a movilizar el flujo sanguíneo por cambios cíclicos en el volumen de la cámara hemática de la bomba de forma similar al funcionamiento cardiaco. Este tipo de bombas requiere un sistema de válvulas para evitar el retorno de la sangre a la cámara de procedencia (aurículas o ventrículos). El mecanismo de pulsatilidad puede lograrse de diferentes formas: compresión de una cámara sacular, una membrana a modo de diafragma, por compresión extrínseca de la aorta e incluso del propio corazón [59-61]. Una bomba de configuración pulsátil, con una presión media de llenado de su cámara hemática de 20 mm Hg, puede ofrecer un flujo entre 5-10 l/min, una presión media entre 100-150 mmHg a menos de 120 ciclos/min. En aquellos casos de una disminución en el volumen de sangre, una cantidad igual de gas puede compensar esta deficiencia para mantener un impulso adecuado. Es necesario por tanto un reservorio de gas para este tipo de compensaciones. Estas cámaras han presentados varios tipos de problemas como el colapso de la cápsula que contenía el gas o disipación

de este, pero recientemente se ha conseguido recargar dichos reservorios de forma segura.

Las bombas rotatorias (turbodinámicas) están compuestas de un componente giratorio con uno o más tipos de impulsores de la sangre, (cilindros, discos, turbinas, o anillos). Estas estructuras están conformadas para girar soportadas por un eje y unos cojinetes en los extremos de este. La energía que impulsa el rotor de la bomba puede ser eléctrica o magnética, que hace que el rotor se desplace mediante impulsos transmitidos a distancia, no precisando algunas de ellas ejes sobre los que girar el dispositivo. Estas últimas se conocen como bombas de *tercera generación* o de levitación magnética. El trabajo de estas bombas viene determinado por fuerza de rotación del impulsor y por la velocidad de este. Esta energía rotacional es transformada en flujo y presión.

Fuerza rotacional x Velocidad de rotación = Presión x Flujo + Energía disipada

Así la energía disipada en esta transformación la podemos referir como eficiencia o la energía que es pérdida en la transformación de energía mecánica en energía hemodinámica. Esta eficiencia se encuentra alrededor del 90% en las bombas de mayor tamaño, pero solamente alcanzan un 10% a un 30% en bombas de pequeño tamaño. Dentro de la categoría de bombas turbodinámicas existen varios dispositivos, dependiendo de la forma que presenten los impulsores y consecuentemente la dirección que tome el fluido al cual aceleren. Las bombas axiales con un funcionamiento similar a un ventilador y que va a dirigir el flujo de forma circular. Por otro lado las bombas centrífugas, caracterizadas por impulsores de formas discoidales con entrada del fluido por el centro del mecanismo impulsor y la salida tangencial en la periferia del dispositivo. Entre estos dos tipos de bombas puras existen una gran cantidad de diseños mixtos, conocidas como bombas diagonales[62]. En todos los casos la transferencia de energía entre presión y flujo viene determinada por la ecuación de Bernouilli.

Energía de presión + Energía de velocidad + Energía potencial = cte.

La rotación que estas bombas transfieren a la sangre ha de transformarse en presión, para lo cual las bombas de flujo axial disponen en el mecanismo giratorio, unas estructuras en forma de hojas similares a una hélice. En el caso de las bombas centrífugas el mecanismo giratorio impulsor dispone de bandas radiales en forma de alabes que impulsan la sangre. La entrada y salida de la sangre en una bomba axial es típicamente lineal, con una disposición de 180° entre la entrada y la salida. Las bombas centrífugas habitualmente disponen la entrada y la salida de sangre en un ángulo de 90°, aunque esta disposición puede ser modificada [63].

Las características hidrodinámicas de las bombas diseñadas para producir flujo axial van a venir determinadas por la velocidad del rotor y por la diferencia de presión a un lado y a otro de la bomba (precarga y postcarga) [64]. Así, si la diferencia de presión entre ambos orificios de la bomba disminuye o aumenta el flujo se modifica sin que la velocidad del rotor cambie. Por otro lado, si la diferencia de presión entre los extremos de la bomba es constante, el flujo puede ser incrementado aumentando la velocidad del rotor. De esta forma podemos considerar que en este tipo de bombas el flujo varía inversamente con la diferencia de presión entre los extremos de la bomba y directamente con la velocidad del rotor.

En condiciones fisiológicas la presión de entrada en la bomba no es constante, cambiando con el ciclo cardíaco. Esta variación con el ciclo cardíaco sucede aún en estado de baja contractilidad y sin observarse apertura de la válvula aórtica, así el flujo continuo produce cierto grado de pulsatilidad, por la contribución al llenado de la bomba de la contractilidad residual del ventrículo. En las situaciones en las que no se observa pulsatilidad con un dispositivo de flujo continuo es en fibrilación ventricular, bomba operando con elevada velocidad y creación de presión negativa en la entrada de la bomba con colapso del ventrículo.

Los tres aspectos de mayor importancia para el manejo de un dispositivo de flujo continuo son velocidad del rotor, flujo de la bomba y la detección de efectos adversos como la creación de presión negativa por succión excesiva y colapso del ventrículo[65]. Hemos de considerar la importante interrelación entre el dispositivo y las variables que afecten al paciente, por lo que es necesaria una estrecha monitorización que nos informe de las condiciones de llenado de las cámaras cardíacas mediante presiones en aurículas, resistencias vasculares y la presencia o no de la apertura de la válvula aórtica y/o pulmonar y los diámetros ventriculares mediante ecocardiografía.

Tradicionalmente se ha considerado como velocidad de funcionamiento óptimo aquella que descarga el ventrículo y que permite la apertura intermitente de la válvula aórtica. De esta forma se minimiza el riesgo de succión de la bomba, colapso de la cavidad ventricular e incluso cese del flujo por oclusión de la cánula de entrada al dispositivo. En la actualidad se discute sobre el grado de descarga del ventrículo que se intenta recuperar o evitar una remodelación desfavorable, pero aún no se han definido las condiciones óptimas de funcionamiento de las bombas axiales a unas revoluciones fijas. Los estudios con Doppler pueden aportar importante información en este aspecto [66]. El debate entre los beneficios de los dispositivos pulsátiles frente a los de flujo continuo está lejos de resolverse [67, 68]. Ambos tipos de dispositivos presentan niveles similares de eficiencia y ambos se encuentran limitados en los rangos de flujo por los requerimientos de energía y el trauma a los componentes sanguíneos. El volumen de cebado es mucho menor en aquellas bombas de flujo continuo frente a los dispositivos pulsátiles que precisan llenar una cámara más amplia. Por otro lado los fenómenos tromboembólicos aparecen en ambos dispositivos con flujos bajos y un aumento de la hemólisis con flujos elevados. Se debería considerar que una bomba

rotatoria no siempre produce un flujo de características continua, ya que se ha de tener en cuenta la pulsación del corazón nativo en gran número de pacientes con contractilidad ventricular residual. El comportamiento relativamente indiferente de los dispositivos de desplazamiento a la postcarga del paciente es un aspecto favorable, frente a la mayor sensibilidad a la precarga y postcarga de los dispositivos rotatorios (*Tabla.2*).

La relación entre presión y flujo en los dispositivos rotatorios es opuesta a las necesidades de un organismo que aumente sus requerimientos con el ejercicio, por lo que es preciso la elaboración de algoritmos que ofrezcan suficiente flujo evitando la succión y colapso del dispositivo de la cámara drenada[69]. La ausencia de válvulas protésicas en las bombas rotatorias les confiere ventaja por presentar una menor complejidad, menor trauma sanguíneo y zonas de turbulencias, pero por el contrario un cese del funcionamiento del dispositivo genera una gran regurgitación hacia el ventrículo asistido.

En relación a los resultados clínicos, estos han mejorado por una importante reducción en los fallos mecánicos, aunque continua sin poderse resolver con claridad los beneficios de las bombas rotatorias sobre las pulsátiles desde el punto de vista fisiológico, o si por el contrario estas últimas son superiores, pero con una mayor tasa de fallos mecánicos al ser el mecanismo necesario para producir pulsatilidad más complejo y por tanto más fácil la presentación de fallos estructurales.

En valoraciones recientes por grupos de gran experiencia han otorgado ciertos beneficios a los dispositivos rotatorios sobre los de funcionamiento pulsátil, defendiendo que los primeros son de menor tamaño, presentan una mayor durabilidad por su menor complejidad, mayor confortabilidad para los pacientes por ser más silenciosos y menor tasa de infección [70].

Por otro lado continua sin resolverse la pregunta de ¿Cuál de las dos formas de entregar el flujo a los tejidos es fisiológicamente más adecuada?

Características	Desplazamiento positivo (Pulsátil)	Rotatorias
Mecanismos de producción de flujo y presión	<i>Cambios de volumen en las cámaras del dispositivo</i>	<i>Rotación de impulsores</i>
Fuente de energía	<i>Aire presurizado o eléctrica</i>	<i>Eléctrica</i>
Requerimiento de energía	<i>Similares, aunque las rotatorias son menos eficientes a flujos elevados</i>	
Tamaño	<i>Voluminosas</i>	<i>Menor tamaño del dispositivo y de sus cánulas</i>
Volumen de cebado	<i>El volumen de sus cámaras. Alrededor de 65 ml (Adulto)</i>	<i>Menor cebado es requerido</i>
Rangos de flujos y hemocompatibilidad	<i>Ambas presentan riesgos de trombosis con bajos flujos y hemotrauma (hemólisis) con flujos elevados</i>	
Respuesta a la postcarga	<i>Poca afectación</i>	<i>Caída del flujo con el aumento de la postcarga</i>
Respuesta a la precarga	<i>Llenado pasivo y activo por succión</i>	<i>Pasivo, sin capacidad de succión</i>
Seguridad en los fallos de la bomba	<i>Válvulas que impiden la regurgitación</i>	<i>Regurgitación a la cámara drenada</i>
Costes	<i>Debatible, aunque las bombas rotatorias son más baratas por su menor complejidad</i>	
Efectos fisiológicos	<i>La influencia de los patrones del flujo en las funciones orgánicas, remodelamiento ventricular, fusiones valvulares y éxtasis linfático continua sin conclusiones</i>	

Tabla.2. Comparación entre bombas por desplazamiento positivo y bombas rotatorias

1.4 Clasificación y principales dispositivos.

Aunque en la actualidad está tomando protagonismo la clasificación de dispositivos por *generaciones*, es importante revisar también aquellas otras formas más clásicas de estudiarlos.

1.4.1 Según la duración prevista del soporte circulatorio

En este sentido consideramos el punto de vista clínico, basado en la necesidad de soporte circulatorio previsto para una determinada patología. Variará desde un shock postcardiotomía hasta terapia definitiva en aquellos pacientes sin posibilidad de recuperación miocárdica ni candidatos al trasplante cardiaco (*Tabla.3*).

- 1.-Corta duración: < 1mes
- 2.-Media duración: entre 1 y 6 meses
- 3.-Larga duración: de 6 meses a más de 1 año
- 4.-Permanentes (Terapia de destino)

Tabla.3. Clasificación de las AMC según la duración del tratamiento

1.4.2. Según la posición de la bomba

Según la localización del dispositivo con respecto al paciente podemos distinguir dos tipos fundamentales:

Implantables o intracorpóreas

En las cuales la bomba se coloca en el interior del paciente y la consola de mando y el sistema de energía en el exterior. La bomba y la consola pueden conectarse a través de cables y tubos que atraviesan la piel por orificios diferentes para la alimentación energética del dispositivo (eléctrica o neumática), aunque en la actualidad está creciendo el interés por la transferencia transcutánea no invasiva de energía, requiriendo un sistema de almacenamiento interno. La situación anatómica de las bombas puede ser tanto extratorácica (preperitoneal o intraperitoneal) e intratorácicas (*Fig.21*).

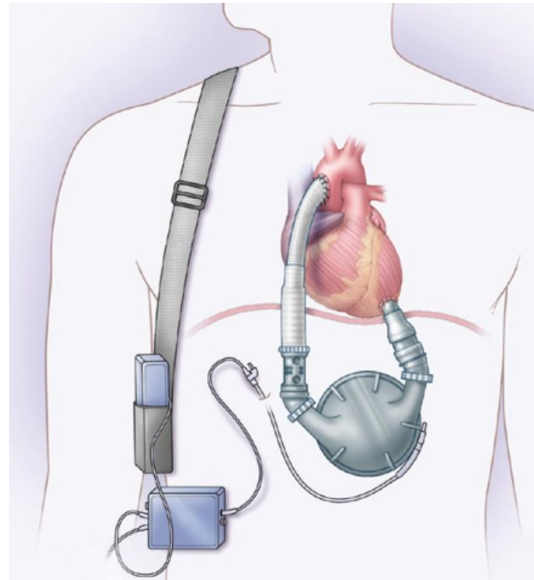


Fig.21. Bomba HeartMate XVE® intracorpórea extratorácica con drenaje del ventrículo izquierdo desde el ápex e impulso hacia la aorta ascendente

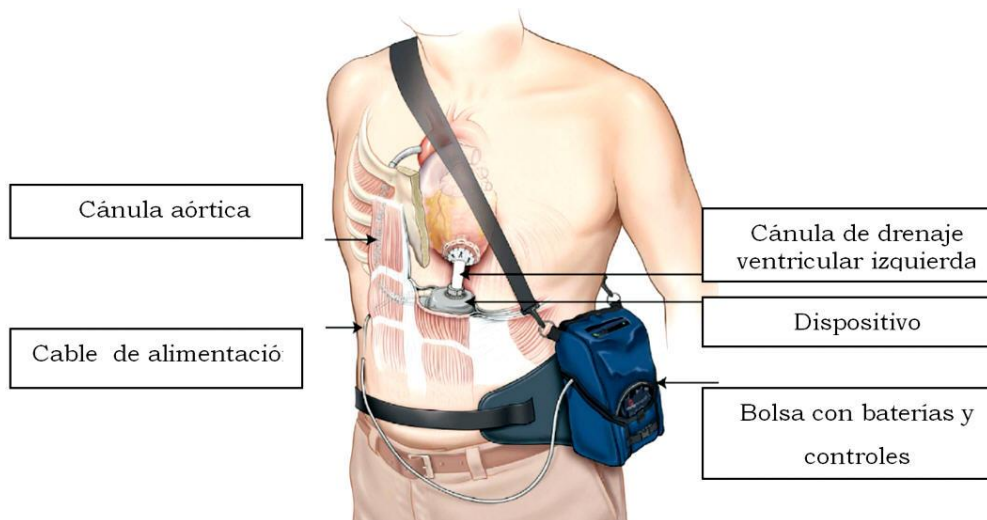


Fig.22. Bomba intracorpórea VentriAssist®

Las implantadas intratorácicamente, como el dispositivo VentriAssist® (10 L/min a 3000 rpm) (Fig.22), por lo común el dispositivo completo se aloja en el mediastino, aunque algunas otras de pequeño tamaño lo hacen en el hemitórax derecho como el tipo CircuLite® (Fig.23)

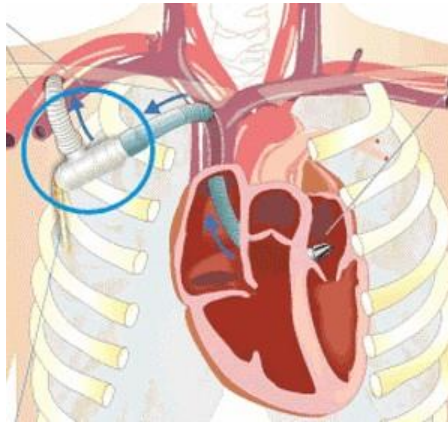


Fig.23. Bomba axial CircuLite®, con drenaje de aurícula izquierda e impulso hacia la arteria subclavia derecha

Paracorpóreas

Los dispositivos se colocan sobre el abdomen o al lado de la cama del paciente, conectándose con el corazón por medio de cánulas que atraviesan la pared del tórax y desviando la sangre por tubuladuras hasta el sistema de bombeo. Ejemplos de este tipo de bombas es el Berlin Heart Excor® (Flujo máximo 7 L/min) (Fig.24).



Fig.24. ACM Berlin Heart Excor®. El dispositivo pulsátil se encuentra fuera de la cavidad torácica. En la imagen de la derecha el mismo dispositivo con implante biventricular

Dispositivos al lado de la cama (Bedside devices)

Este tipo de dispositivos presentan el mecanismo impulsor (de flujo continuo o pulsátil) al lado del paciente y es el sistema de tubuladuras el que se prolonga de forma significativa en relación a otras ACM. Ejemplo de estas son: Abiomed BVS5000® (Flujo de 4-5 L/min)(Fig.25) y la mayor parte de las bombas centrifugas externas como Levitronix® (Fig.26).|

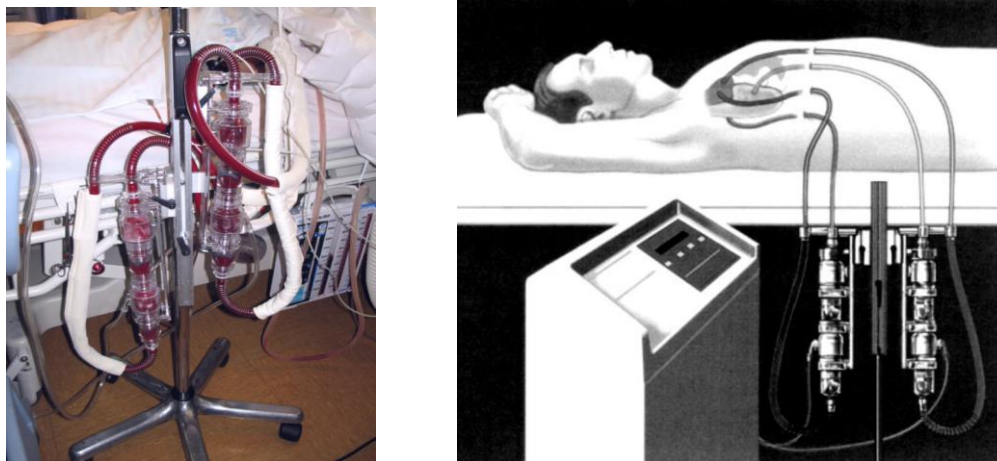


Fig. 25. ACM Abiomed® VBS 5000 con implante biventricular. El dispositivo en este caso se encuentra al lado de la cama del paciente. Este dispositivo de corto plazo hace prácticamente imposible la movilidad

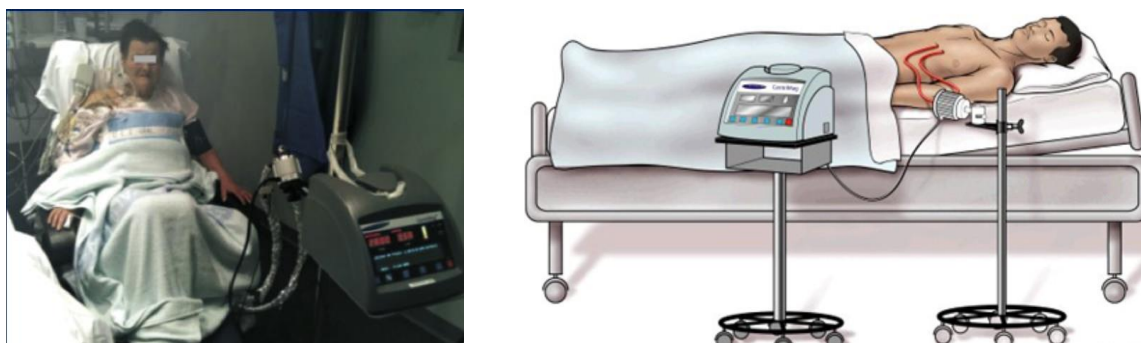


Fig.26. ACM Levitronix® Centrimag®. Dispositivo rotativo tipo centrífuga

1.4.3. Según el mecanismo impulsor de la bomba

Deben considerarse 3 tipos fundamentales: peristálticas, rotativas y de desplazamiento positivo.

Bombas peristálticas

Su funcionamiento se basa en la compresión de un tubo elástico. Las más conocidas son las bombas de rodillos utilizadas habitualmente en sistemas de circulación extracorpórea y de hemodiálisis. Su funcionamiento se basa en el movimiento circular de un cabezal accionado por un motor eléctrico y provisto de dos o más rodillos que comprimen un tubo elástico contra una carcasa rígida impulsando la sangre que hay en el interior del tubo (*Fig.27*). Su principal inconveniente, además de su tamaño, es la hemólisis que producen por lo que su utilización se limita a unas horas. No se utilizan en sistemas de AMC.

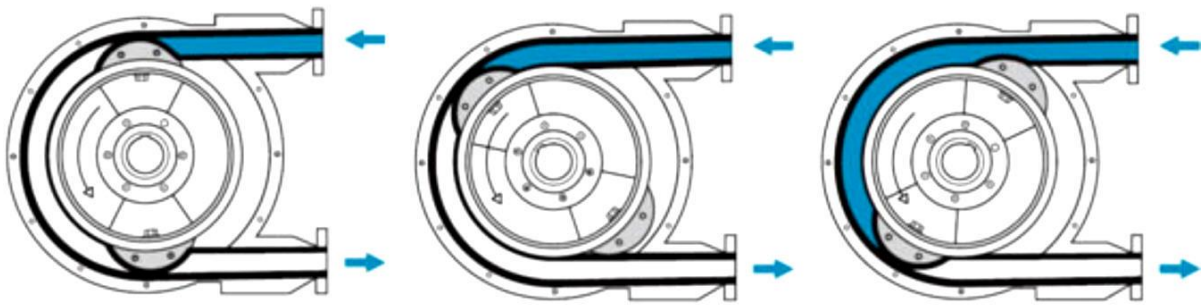


Fig.27. Bomba peristáltica

Bombas rotativas

Su funcionamiento se basa en el giro de un rotor que es el que impulsa la sangre. Producen, por tanto, flujo continuo (aunque podrían producir cierto grado de pulsatilidad en relación con la actividad cardiaca) y al carecer de válvulas puede producirse reflujo de sangre si el dispositivo se detiene. Existen dos tipos de bombas rotativas, centrífugas y axiales.

- *Bombas centrífugas:* están constituidas por lo común por una cámara de forma cónica con un tubo de salida tangencial y un tubo de entrada central, en el interior de la cual se mueve un rotor que hace girar la sangre a gran velocidad, produciendo el impulso de esta gracias a la fuerza centrífuga. Los ejemplos más típicos de bombas centrífugas son: Bio-Medicus® (9.9 L/min a 4500 rpm) (Fig.28), Levitronix® Centrimag® (puede ofrecer un flujo de 9.9 L/min, entre 1500 y 5500 rpm) (Fig.29) o más recientemente el tipo HeartWare® (hasta 10 L/min. Entre 1800 a 4000 rpm) (Fig.30), esta última utilizada como asistencia de largo plazo y de colocación intratorácica.

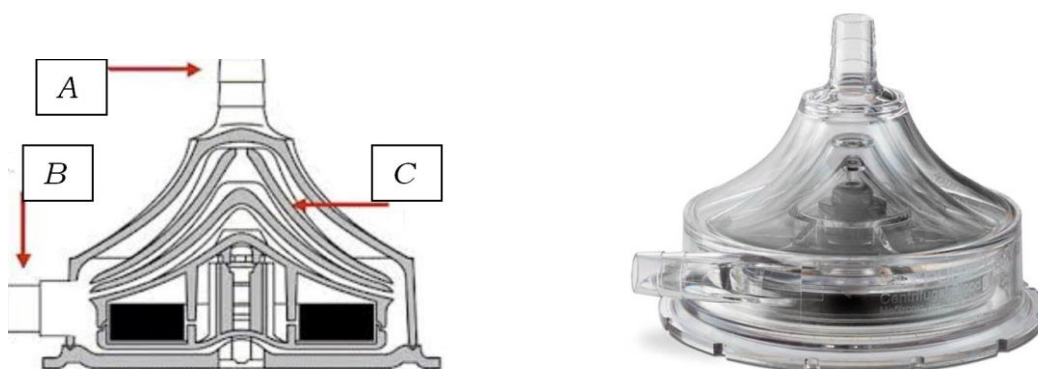


Fig.28. Bomba centrífuga Bio-Medicus®. A.-Entrada. B.-Salida. C.-conos concéntricos para el impulso de la sangre



Fig.29. Bomba centrífuga Levitronix® Centrimag®. En la imagen de la izquierda aparece el dispositivo con el motor de impulso magnético



Fig.30. Bomba centrífuga HeartWare®. Dispositivo de pequeño tamaño con posibilidad de utilización a medio y largo plazo

- **Bombas axiales:** El cuerpo de la bomba está compuesto por un tubo en cuyo interior se encuentra el rotor provisto de una turbina, cuyo giro produce la impulsión de la sangre en el sentido de su eje de rotación y de ahí el término axial. El Berlin Heart Incor®, HeartMate II® (Fig.31) o Impella® son ejemplos típicos de bombas axiales. El control de las bombas rotativas es simple y se limita a regular la velocidad de giro del rotor, dependiendo el flujo que suministra la bomba de la velocidad de dicho giro. Pueden ser de tamaño pequeño permitiendo su implantación en pacientes con poca superficie corporal, su consumo energético es bajo y son silenciosas. Sin embargo, además del problema del reflujo mencionado anteriormente, el gasto que suministran es muy dependiente de la precarga y la postcarga. Pueden generar presiones

negativas importantes en la cánula de aspiración con el consiguiente peligro de colapso de las cámaras aspiradas y de entrada de aire por las suturas.

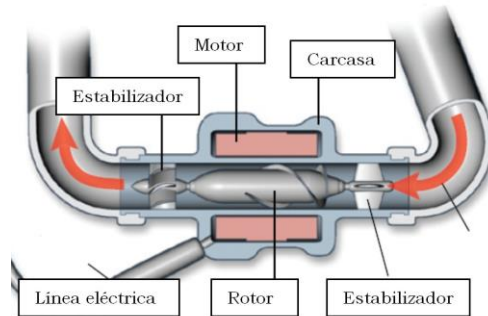


Fig.31. Bomba de flujo axial HeartMate II®

En estas bombas la posición correcta del rotor se consigue habitualmente por medio de cojinetes (rodamientos), pero, como la velocidad de giro es muy alta (velocidad de giro de 6.000 a 15.000 rpm con una media de 5.9 ± 0.9 l/min 9467 ± 499 rpm), estas zonas se calientan y son fuentes de hemólisis. Para solucionar este problema recientemente se ha introducido el concepto de levitación magnética en algunos sistemas, básicamente se trata de conseguir que el rotor se mantenga en su posición por medio de campos magnéticos, eliminándose así la necesidad de cojinetes y por tanto, disminuyendo la hemólisis producida por la producción de calor y la fatiga de materiales que aparece con la presencia de ejes. Ejemplos de estos sistemas sin cojinetes son el Levitronix® Centrimag® (centrífuga), Berlin Heart Incor® (axial) (velocidad de giro entre 5000 a 12.000 rpm, con una media de 6 l/min) (Fig.32).

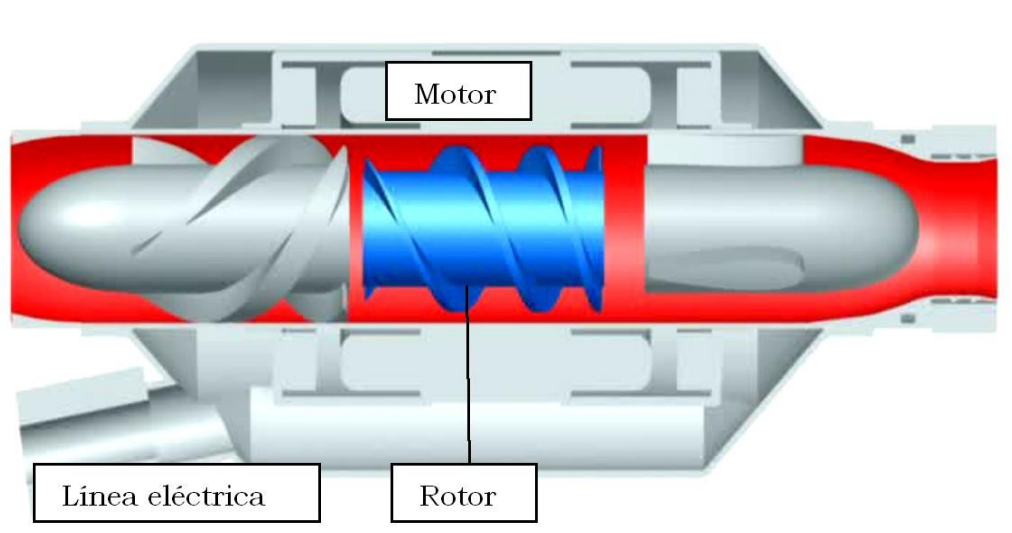


Fig.32. Bomba de flujo axial Berlin Heart® Incor

Bombas por desplazamiento

Tratan de imitar el funcionamiento normal del corazón. Producen flujo pulsátil y están provistas de válvulas de entrada y de salida. La cámara sanguínea se dilata y se comprime en cada latido aspirando sangre a través de la válvula de entrada e impulsándola hacia la válvula de salida. Son las que se desarrollaron inicialmente y por tanto son las que acumulan mayor experiencia.

Existen multitud de tipos de bombas de desplazamiento, aquí consideraremos para su estudio los siguientes puntos:

- a.** *Forma de la cámara sanguínea y número de cámaras.*
- b.** *Mecanismo de impulsión.*
- c.** *Tipo de válvulas utilizadas.*
- d.** *Superficies de contacto con la sangre.*
- e.** *Cánulas.*
- f.** *Consolas de control (parámetros controlados y funcionamiento).*

a.- Forma de la cámara sanguínea y número de cámaras

El volumen de la cámara sanguínea en este tipo de bombas tiene que variar en cada latido, siendo mínimo al final de la sístole y máximo al final de la diástole. Esto se consigue con tres tipos fundamentales de diseños: diafragmático, saculares y tubulares.

- *Bombas de diafragma:* están dotadas de un diafragma aproximadamente hemisférico fabricado con un material plástico flexible. Este diafragma cierra por su parte inferior una cámara sanguínea de paredes rígidas a la que están conectados los tractos de entrada y de salida en los que se sitúan las válvulas. El diafragma se desplaza hacia la cámara sanguínea durante la impulsión y en sentido inverso durante la aspiración. El movimiento del diafragma se efectúa de forma diferente dependiendo del mecanismo de la bomba, en el caso de las bombas neumáticas el movimiento se realiza por aire a presión durante la sístole y por medio de vacío en la diástole. Un ejemplo típico de este tipo de bombas es el Berlín Heart Excor® (flujo 7 L/min). En otros casos el diafragma es impulsado por movimientos mecánicos mediante un pequeño motor, como es el caso del HeartMate XVE® de impulso eléctrico (Fig.33) (puede operar hasta 120 impulsos/minuto y un flujo de 10 L/min).

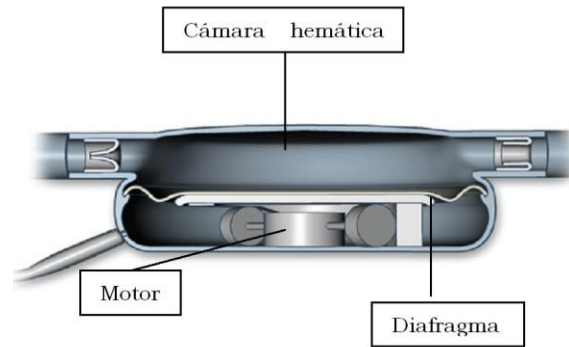


Fig.33. Bomba pulsátil diafragmática HeartMate® I XVE

- *Bombas saculares:* la cámara sanguínea está formada por un saco de material plástico flexible, habitualmente de forma circular, provista de los tractos de entrada y salida que se conectan a las correspondientes válvulas. Este saco se encuentra en el interior de una cámara rígida y el mecanismo de impulsión actúa sobre ambas caras del saco comprimiéndolas. Este tipo de cámara es el que utiliza, por ejemplo, el Novacor® que comprime la cámara sacular mediante unas láminas activadas electromecánicamente (Flujo medio de 6 l/min) (Fig.34).

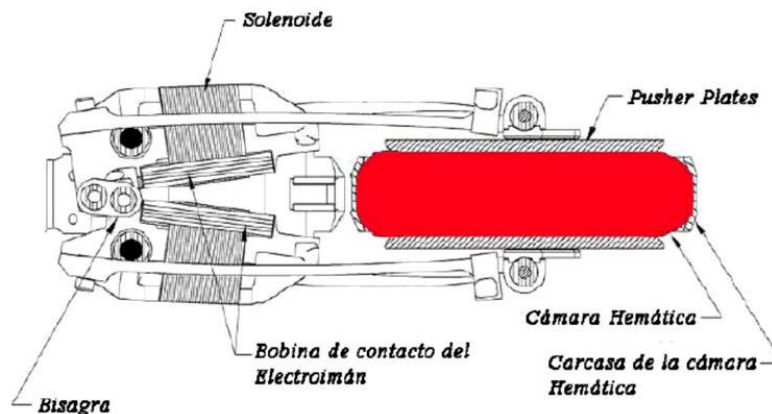


Fig.34. Bomba sacular pulsátil Novacor®

- *Bombas tubulares:* La cavidad pulsátil es aproximadamente tubular o fusiforme, aunque en algunos casos es casi una esfera. En este tipo de bombas el tracto de salida se sitúa en la zona opuesta al de entrada, a diferencia de los otros tipos en los que los tractos de entrada y de salida son paralelos. Hasta ahora las bombas tubulares son siempre neumáticas y el ejemplo más típico es el BVS 5000 de Abiomed® (Fig 25). En todos los casos se trata de minimizar las zonas de estancamiento de sangre, tratando que el flujo lave todas las zonas de la cámara de forma uniforme en

cada latido, estas comprobaciones se realizan por medio de programas de simulación en ordenador y con técnicas de visualización de flujos en el interior de las bombas como la PIV (Particle Image Velocimetry). La mayor parte de los dispositivos tienen una única cámara de impulsión, sin embargo, en algunos casos se añade una cámara supletoria en la entrada que actúa a modo de reservorio auricular y que trata de facilitar el llenado de la bomba, ya que dicha cámara dreña la cavidad cardiaca de forma continua. El BVS 5000® de Abiomed® tiene una de estas cámaras de entrada que se llena por gravedad y el BCM de Biomed® dispone también de una cámara de entrada que se llenaba por la recuperación elástica de sus paredes. El funcionamiento del sistema Abiomed BVS 5000® es completamente automático y ofrece un flujo entre 4-5 L/min con un funcionamiento óptimo.

b.- Según el mecanismo de impulsión

Dependiendo del mecanismo utilizado para comprimir la cámara sanguínea los dispositivos pueden ser, neumáticos o electromecánicos:

- *Dispositivos neumáticos:* son los más habituales y con los que se tiene mayor experiencia. En ellos la membrana, independientemente de su forma, (diafragma, sacular o tubular) separa la propia cámara sanguínea de otra cámara neumática conectada a la consola de la bomba. La compresión de la cámara para producir el impulso en sístole se realiza introduciendo aire a presión en la cámara neumática y la diástole aspirando el aire aplicando vacío.
- *Dispositivos electromecánicos:* La compresión de la membrana se realiza por medio de placas, (habitualmente circulares) movidas por sistemas electromecánicos. En el caso del Novacor®, que está provisto de dos placas, el movimiento de las mismas se realiza gracias a un potente electroimán. En otros casos el movimiento de la placa se consigue gracias a un mecanismo movido por un motor eléctrico como ocurre en uno de los modelos de Heartmate® XVE.

El aporte de energía al dispositivo puede llevarse a cabo de dos formas, bien mediante un cable que conecta la fuente externa a dicho dispositivo y que precisa de una solución de continuidad en la piel (*Fig.35*) y la transmisión transcutánea de la energía mediante unas bobinas internas y externas sin necesidad de una incisión en la piel (*Fig.36*).

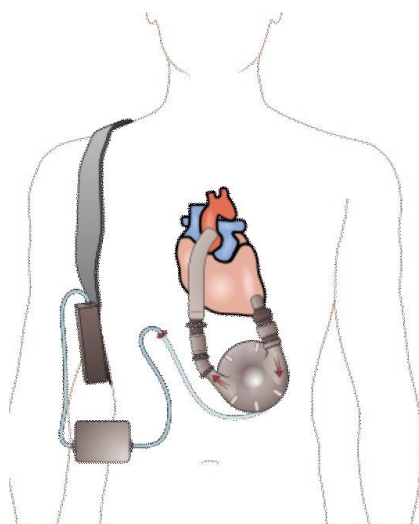


Fig.35. ACM tipo HeartMate® eléctrica. La energía es transmitida mediante un cable que penetra en la piel hasta el dispositivo

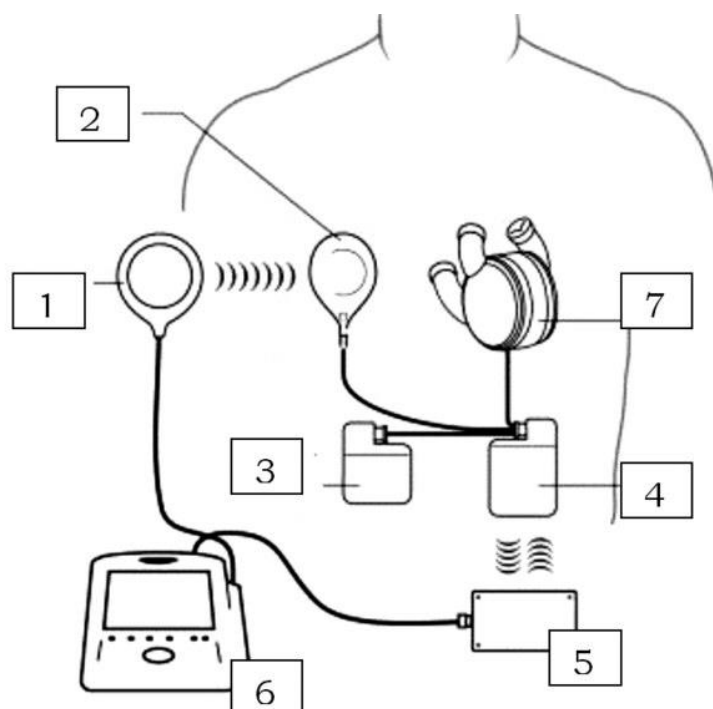


Fig.36. Transmisión transcutánea de energía. 1.-Bobina externa. 2.-Bobina interna. 3.-Batería interna. 4.-Controlador interno. 5.-Emisor de señal externo. 6.-Controlador externo. 7.-Dispositivo tipo Abiocr® (Corazón artificial)

Muchos de estos dispositivos necesitan una conexión continua a una red que le aporta la energía, aunque otros como por ejemplo, el HeartMate XVE, HeartMate® II, HeartWare®, Berlín Heart Excor® y Berlín Heart Incor® entre otros, disponen de baterías portables, que

permiten a los pacientes cierto grado de autonomía y movilidad, lo cual mejora de forma significativa su calidad de vida. En los dispositivos como el Berlín Heart Excor la durabilidad de sus baterías vendrá determinado por la necesidad del tipo de asistencia, uni o biventricular. El resto de los dispositivos actualmente ofrecen una durabilidad entre 3 y 4 horas por batería, disponiendo algunos de ellos hasta 4 baterías.

Berlin Heart Excor.....autonomía de 3-6horas.(Consola Mobile)
Berlin Heart Incor.....4 horas x batería
HeartMate II.....3.5 horas x batería.

c.- Según el tipo de válvulas

En los dispositivos de asistencia se han utilizado prácticamente todos los tipos de válvulas disponibles, metálicas (monodisco y bivalvas), biológicas y de poliuretano. El tipo de válvulas empleado en cada dispositivo depende de muchos factores, sobre todo del tiempo previsto de implantación.

Los dispositivos más antiguos utilizaban válvulas metálicas monodisco, posteriormente también se han utilizado bivalvas. En algunos dispositivos de larga duración como el Novacor se han utilizado válvulas biológicas. Posteriormente se introdujeron las válvulas de poliuretano con el fin de reducir los costes de los dispositivos con buenos resultados. Recientemente nuestro grupo está desarrollando un dispositivo que utiliza válvulas de pinza activas sobre las cánulas que reducen drásticamente los costes de producción. El diseño de dicho dispositivo está enfocado a asistencia de corta duración.

d.- Según las superficies internas

La superficie en contacto con la sangre es un problema crucial en cuanto a la producción de coágulos en el dispositivo y por tanto en la posibilidad de producir embolias. Además influye en los protocolos de anticoagulación necesarios para su uso clínico. Para abordar este problema existen dos tipos de estrategias: Las superficies lisas y las rugosas. Cuando se utilizan superficies lisas lo que se trata es de evitar que los componentes sanguíneos se adhieran a la superficie y se produzcan coágulos localmente. Con las superficies rugosas se trata de crear una especie de neoíntima que funcione como un nuevo endotelio y así evitar la formación de coágulos. La mayor parte de los dispositivos utilizan superficies lisas y únicamente los dispositivos pulsátiles HeartMate utilizan superficies rugosas. No existen evidencias de que uno de los sistemas sea superior al otro. En cuanto

a los materiales utilizados, los más habituales son los poliuretanos de grado biomédico por sus excelentes características mecánicas y su biocompatibilidad. En algunos casos se utilizan también metales como el titanio o el acero. En muchos casos las superficies plásticas se recubren con tratamientos que tratan de evitar la coagulación y la absorción de proteínas.

e.- Según el tipo y posición las de cánulas utilizadas

Existen multitud de cánulas para la conexión de los dispositivos al corazón. La mayor parte de las cánulas de salida están provistas de un extremo con una prótesis de Dacrón para su anastomosis a la aorta, en otros casos estas cánulas están provistas de un anillo flexible donde se ancla la sutura (*Fig.37 y 38*). Las cánulas de entrada son diferentes dependiendo de que la canulación se realice en la aurícula o en la punta del ventrículo izquierdo. En la actualidad existe una clara tendencia a realizar este último tipo de canulación cuando se implantan dispositivos izquierdos (*Fig. 39*). En aquellos casos de implante de una ACM por fallo del ventrículo derecho, el drenaje se realiza prácticamente en todos los casos en la aurícula derecha y la salida hacia el tronco de la arteria pulmonar (*Fig.40*).

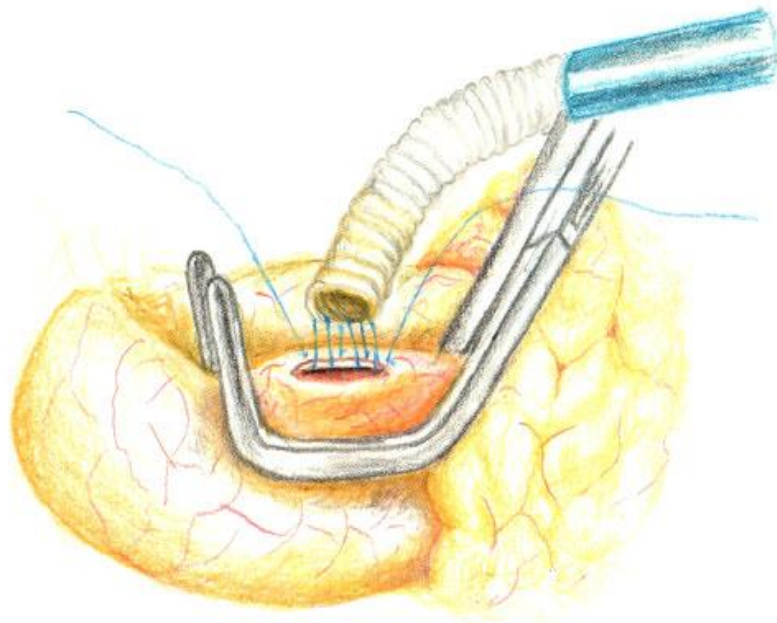


Fig.37. Canulación aórtica mediante injerto de Dacrón y pinzamiento lateral

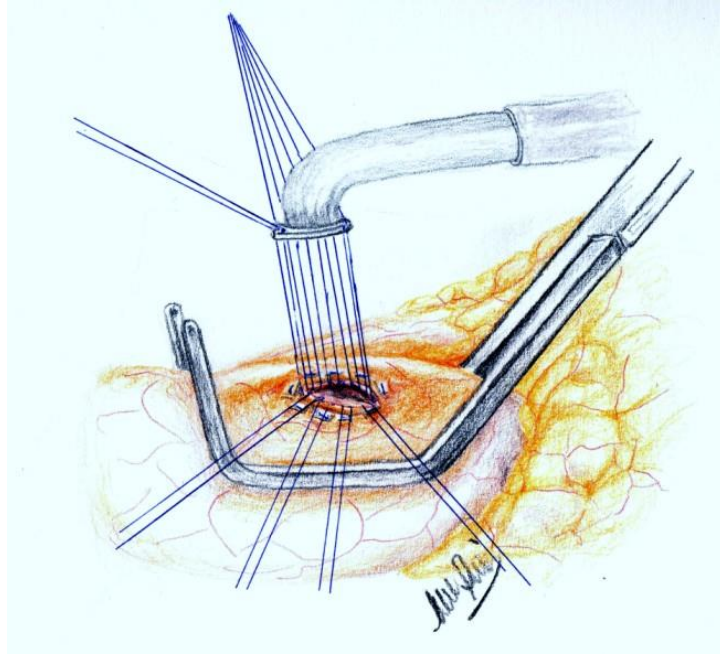


Fig.38. Canulación de aorta ascendente con sutura apoyada en parches de Teflón. En este tipo de cánula la sutura es anclada en un refuerzo anular

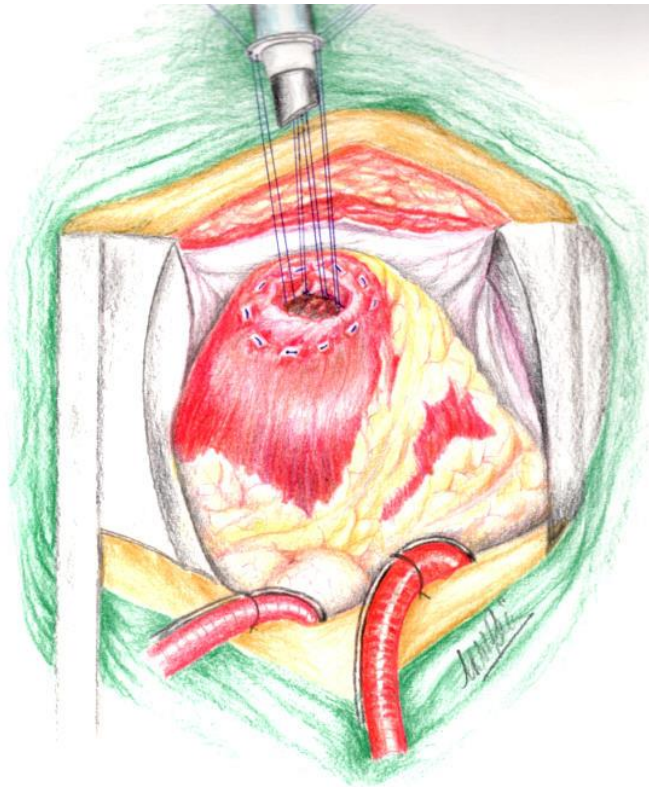


Fig.39. Modelo de canulación en ápex del ventrículo izquierdo

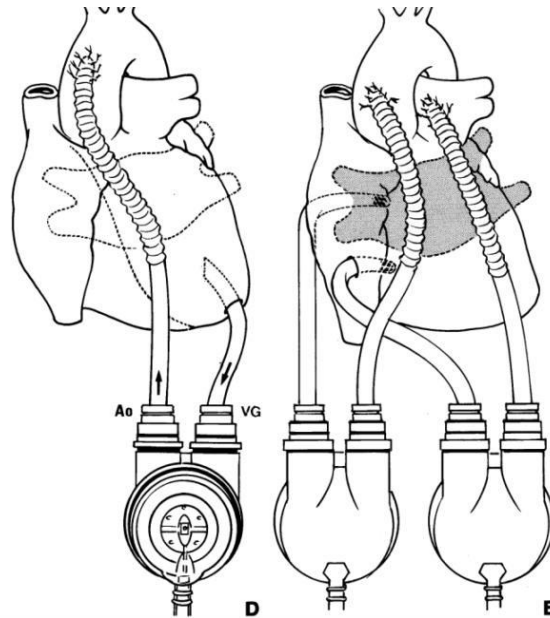


Fig.40. Colocación más frecuente de las cánulas en el implante de una ACM tipo Thoratec® neumática

Algunos dispositivos son implantados directamente en el ápex ventricular izquierdo y la cánula aórtica en la aorta torácica descendente. Esta forma de canulación presenta la ventaja de poderse implantar mediante toracotomía izquierda y evitar una reapertura mediastínica en pacientes con intervenciones previas (Fig.41).

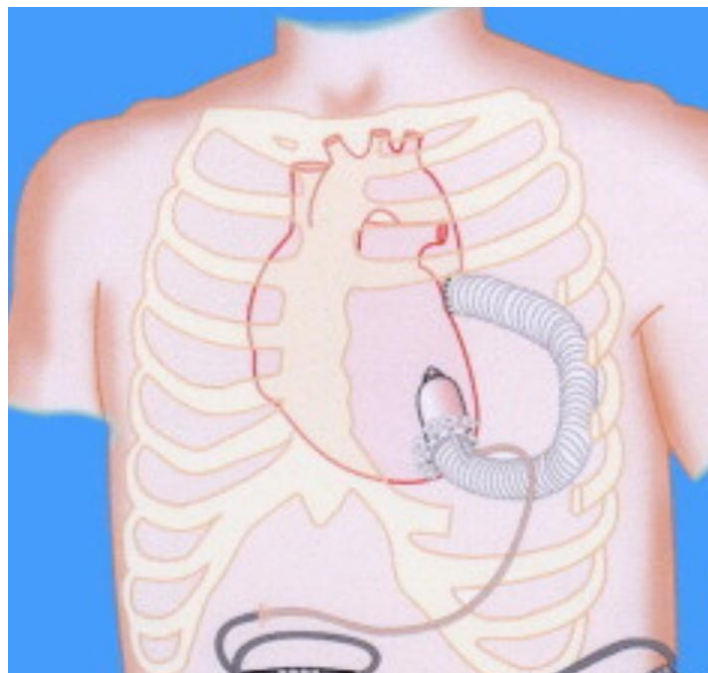


Fig.41. Bomba axial Jarvik 5000®

Otros modelos son implantados por vía periférica, no siendo necesario el acceso a la cavidad torácica. El TandemHeart® es implantado por la vena femoral, progresando el catéter de drenaje hasta la aurícula derecha, posteriormente el tabique interauricular es perforado y la punta de la cánula se progresa hasta la aurícula izquierda, consiguiéndose de esta forma su descarga y por tanto la del ventrículo izquierdo. El retorno de la sangre hacia el territorio arterial sistémico se realiza mediante la canulación de la arteria femoral. El mecanismo impulsor de la sangre en este caso es un bomba centrífuga de pequeño tamaño (*Fig.42*) Esta bomba puede ofrecer hasta 4 L/min con un máximo de 7500 rpm. Los estudios han comunicado un flujo medio de 2.87 ± 0.56 L/min.

Existen dispositivo que permite el implante periférico es modelo Impella®, ofreciendo un flujo de 2.5 y 5 l/min con 33.000 rpm. La colocación también puede practicarse en la aorta ascendente, aunque su utilización habitual es en la arteria femoral, bien mediante punción de la arteria o mediante la colocación de una prótesis vascular por la que se progresará el dispositivo hasta la aorta ascendente. En este caso la asistencia se consigue mediante el drenaje del ventrículo izquierdo por una pequeña bomba de flujo axial que cruza la válvula aortica (la cual debe ser competente) con el sistema de aspiración de esta en el ventrículo izquierdo y el drenaje de salida por encima del plano valvular aórtico (*Fig. 43*).

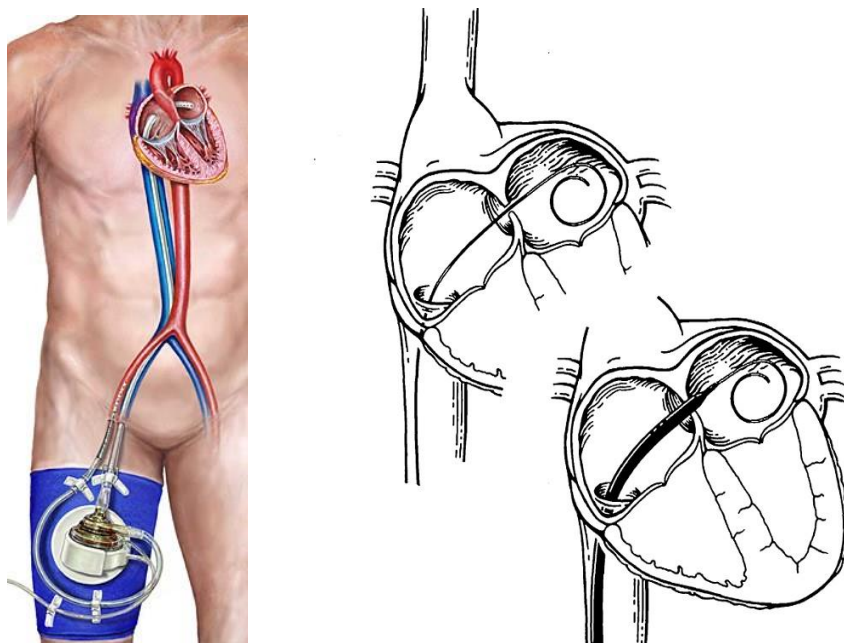


Fig.42. Dispositivo de ACM tipo TandemHeart® implantado en vena y arteria femoral derecha. En la imagen derecha observamos la colocación de la cánula en la aurícula izquierda mediante punción del tabique interauricular

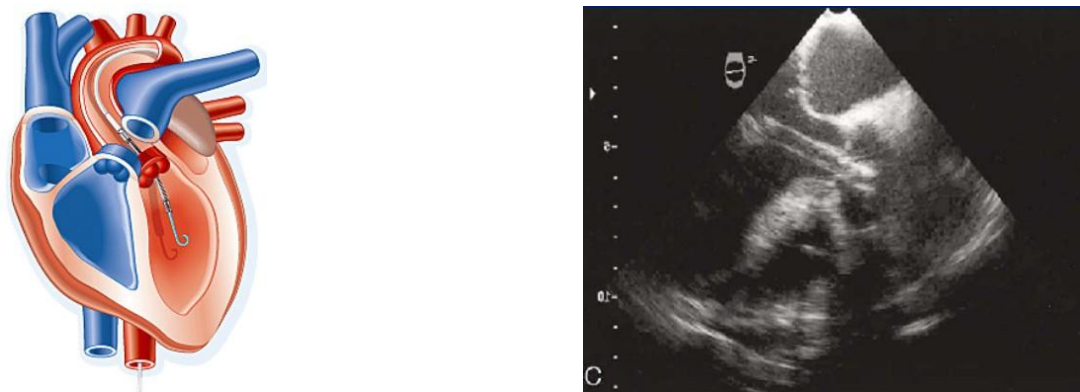


Fig.43. Detalle de la localización del dispositivo tipo Impella® en el ventrículo izquierdo y aorta ascendente

f.- Según el tipo de consolas de control

El funcionamiento de un sistema de AMC depende de todos sus componentes y muy particularmente de la consola de control, sobre todo en los dispositivos pulsátiles. De hecho, las diferentes características de cada sistema dependen muy particularmente de las posibilidades de su consola de control. En principio, los parámetros que puede controlar la consola de un dispositivo pulsátil son:

- *Frecuencia de bombeo:* Numero de impulsiones por minuto que produce la bomba.
- *Relación sístole/diástole:* Tanto por ciento del periodo que se utiliza para la sístole con respecto al tanto por ciento utilizado para la diástole.
- *Presión de impulsión (en dispositivos neumáticos):* Presión que se aplica a la cámara neumática durante la sístole del dispositivo.
- *Nivel de vacío (en dispositivos neumáticos):* Nivel de presión negativa que se aplica a la cámara neumática durante la diástole.

Además las consolas pueden operar con tres modos de funcionamiento:

- *Asíncrono:* En este modo el usuario fija todos los parámetros de la consola (frecuencia, relación sístole/diástole, presión y vacío) independientemente del latido del corazón del paciente.
- *Síncrono:* En este modo la sístole del dispositivo se produce en sincronía con el ECG del paciente, el periodo depende entonces de la frecuencia del ECG y el usuario solo puede fijar la relación sístole-diástole, la presión y el vacío. En estos sistemas se puede ajustar el retardo con el que se produce la sístole de la bomba con respecto al QRS.

- *Automático (Full to empty)*: En este modo la sístole de la bomba se realiza cuando el sistema detecta que el dispositivo está lleno. La frecuencia depende del llenado de la bomba. Si la precarga es alta y la bomba se llena fácilmente la frecuencia aumenta y por lo tanto el flujo. Cada modo de funcionamiento tiene sus ventajas y sus inconvenientes, hay sistemas que admiten todos los modos y otros que implementan solo uno de ellos. Por ejemplo, el Berlin Heart Excor® solo permite el modo asíncrono y el BVS-5000 de Abiomed® solo el automático. En algunos dispositivos como este último, la presión de impulsión y el vacío aplicado a la cámara neumática están prefijados y el usuario no puede modificarlos. Hay que tener en cuenta este dato, ya que si la presión de impulsión es constante, los aumentos en la postcarga pueden disminuir el flujo del dispositivo.

1.4.4 Asociación de oxigenador. (ECMO) (Extracorporeal Membrane Oxygenation)

Aunque este tipo de AMC ha sido utilizada previamente con pobres resultados en shock postcardiotomía y miocarditis agudas[71], en los últimos años ha aumentado su utilización debido a las mejoras en el diseño de las cánulas, nuevos oxigenadores y circuitos biocompatibles que ha mejorado los resultados clínicos[72]. La ventaja de este dispositivo es la posibilidad de implante periférico (arteria y vena femoral), evitándose así la práctica de esternotomía y consiguiéndose una mayor rapidez en el implante. Si bien la sangre oxigenada puede devolverse al torrente circulatorio por la arteria axilar y femoral, la más utilizada en la práctica clínica es esta última. El drenaje venoso se obtiene mediante la canulación de la vena femoral común. Es posible la canulación de los vasos venosos y arteriales mediante punción percutánea, aunque es preferible la disección de dichos vasos para la colocación de las cánulas (*Fig.44*). En los implantes pediátricos se utiliza con mayor frecuencia las venas yugulares internas.

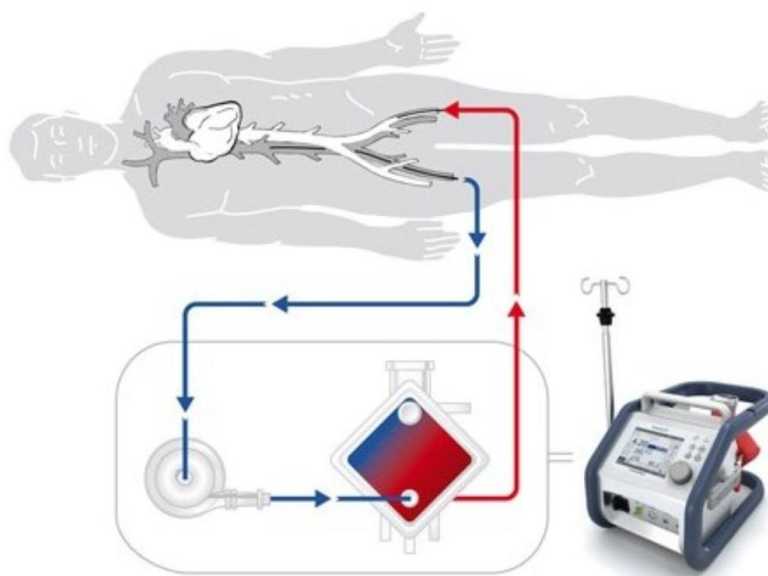


Fig.44. En este tipo de dispositivos la sangre venosa es extraída del torrente circulatorio mediante la canulación de la vena femoral común y retornada a la arteria del mismo lado o contralateral

■ *Anticoagulación y antiagregación plaquetaria*

Como hemos visto previamente el riesgo de tromboembolismos de estos dispositivos es uno de los determinantes de los resultados clínicos. Se han hecho gran cantidad de intentos por disminuir la necesidad de anticoagulación y antiagregación plaquetaria, pero en la actualidad la mayoría de estos dispositivos precisan de un control estricto de estos dos aspectos, para evitar la formación de trombos y el sangrado. Aunque existe cierto grado de variabilidad entre autores en el tratamiento de la anticoagulación y antiagregación, se puede resumir de forma general en la siguiente tabla el tratamiento en fase crónica (*Tabla.4*).

Dispositivo	Anticoagulación	Antiagregación
HeartMate II® (Flujo continuo axial)	Acenocumarol para INR 1.5-2.5	AAS 80-300mg/ 24h. Con o sin Clopidogrel 75 mg/ 24h
HeartMate XVE® (Flujo pulsátil)	No	AAS 100-300 mg/ 24h Con o sin Clopidogrel 75 mg/ 24h
Berlin Heart® EXCOR (Flujo pulsátil)	INR 2.5-3.5	AAS 100 mg/ 24h Con o sin Clopidogrel 75 mg/ 24h
Berlin Heart® INCOR (Flujo continuo axial)	INR 2.5-3.5	Dipiridamol 1.2 g/ 24h AAS 150 mg/ 24h. Con o sin Clopidogrel 75 mg/ 24h
VentrAssist® (Flujo continuo centrífuga)	INR 2-2.5	AAS 100-160 mg/ 24h
HeartWare® (Flujo continuo centrífuga)	INR 1.7-2.5	AAS 75 mg/ 24h

Tabla.4. Tratamiento de anticoagulación y antiagregación plaquetaria de diversos dispositivos de flujo pulsátil y continuo de medio y largo plazo

Dispositivo	Anticoagulación
Levitronix CentriMag®	<i>La heparina se inicia cuando el drenaje por los tubos torácicos disminuye de 50 ml/h. (habitualmente tras las primeras 24-48 h). Se mantiene un (ACT)(Activated clotting time) entre 160-180 s durante los 4 primeros días para aumentar después de este tiempo el ACT hasta 180-200 s.</i>
Bio-Medicus®	<i>Tras el control del sangrado mediastínico, (24-48 h) se inicia la perfusión continua de heparina sódica para mantener un ACT de 150 s (habitualmente 2-3 UI/kg/h) En el periodo de destete, se recomienda aumentar el ACT hasta 200-250 s, fundamentalmente cuando el flujo es disminuido hasta un 1 L/min.</i>
Abiomed BVS 5000	<i>No se requiere anticoagulación las primeras 12-24 h, cuando el sangrado esté controlado y siempre que el flujo sea superior a 3 L/min. Posteriormente se iniciará perfusión de heparina sódica para mantener ACT entre 180-200 s. En periodos de destete con flujos inferiores a 3 L/min, el ACT se debe aumentar entre 250-300 s.</i>
TandemHeart®	<i>Perfusión de heparina sódica para mantener ACT alrededor de 180 s.</i>
Impella®	<i>Algunos autores recomiendan perfusión de heparina sódica intravenosa para mantener ACT alrededor de 180 s. Otros recomiendan la anticoagulación con la perfusión heparinizada del catéter de la bomba exclusivamente.</i>
ECMO	<i>Heparina sódica en perfusión para ACT inicial de 160-180 s. para aumentar hasta 200 s si el sangrado está controlado.</i>

Tabla.5. Recomendaciones para la anticoagulación de AMC de corto plazo

Aunque los autores comunican unas recomendaciones en la antiagregación plaquetaria y en la anticoagulación, es más importante el control individualizado de cada paciente y para cada tipo de AMC, ajustando dicho tratamiento en base a los resultados periódicos de los test de agregación plaquetaria y estudios de coagulación, ya que en algunos casos es preciso un segundo e incluso un tercer antiagregante para un control óptimo.

1.5. Indicaciones clínicas

La aplicación de los diferentes dispositivos en la práctica clínica va a venir determinado por la forma en que se presente el cuadro en relación al tiempo, así y de forma general se pueden dividir en situaciones agudas y crónicas. Por otro lado también podemos clasificarlas según el objetivo terapéutico que se persiga con el implante del dispositivo.

1.5.1. Según la presentación clínica

- Aguda

Los cuadros agudos más frecuentes en los que es necesario un soporte circulatorio para mantener la situación hemodinámica del paciente son el *shock portcardiotomía*, que es la situación en que tras una intervención de cirugía cardíaca el corazón del paciente no es capaz de mantener una situación hemodinámica suficiente para asegurar el aporte de sangre a los tejidos. *Infarto agudo de miocardio extenso*, en general se trata de infartos de localización anterior y con una afectación superior al 40% de la masa del ventrículo izquierdo. *Miocarditis*, estos procesos inflamatorios cardíacos pueden variar de forma importante en su gravedad, pasando desde un proceso fácilmente controlable con tratamiento médico hasta una situación de grave deterioro de la contractilidad y necesidad de soporte circulatorio. También pueden considerarse en este grupo las *agudizaciones de la insuficiencia cardíaca crónica*[73].

Los criterios utilizados para el implante de un dispositivo en estas presentaciones son fundamentalmente hemodinámicos (*Tabla.6*) [74].

Índice cardíaco inferior a 2 l/min/m²
Presión arterial sistólica inferior a 80 mm Hg
Presión arterial media inferior a 65 mm Hg
Presión capilar pulmonar superior a 20 mm Hg
Paciente con al menos 2 fármacos inotrópicos a dosis elevadas

Tabla.6. Criterios hemodinámicos para la indicación de una AMC

Algunos autores incluyen el implante de balón de contrapulsación aórtica antes de la toma de decisión del implante de una AMC. Aunque estos son los criterios utilizados más frecuentemente, también la información aportada por la ecocardiografía transesofágica o transtorácica sobre la contractilidad cardíaca es de vital importancia, así como la evolución de la situación metabólica del paciente.

- **Crónica**

A diferencia de la presentación anterior, en esta situación el paciente se mantiene con tratamiento médico y la decisión de implante de un dispositivo es tomada en base a criterios clínicos y de forma electiva, independientemente del objetivo que se pretenda con el implante. Suele tratarse de pacientes en los que el tratamiento médico ha agotado sus beneficios y su clase funcional empeora de forma progresiva. El ejemplo de criterios más típico y recientes para la toma de decisiones en este caso sería la asistencia como terapia definitiva (*Tabla. 7*) [75].

- Pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada con síntomas (Clase funcional IIIB o IV) y que se encuentran en una de las situaciones anteriores.
- Tratamiento médico óptimo con restricción de sal, diuréticos, digital, β -bloqueantes, espironolactona e IECAs por al menos 45 días durante los dos meses anteriores y que no responde al tratamiento.
- Paciente en clase funcional III o IV durante al menos 14 días y dependiente de balón de contrapulsación aórtico durante 7 días y/o con tratamiento inotrópico durante 14 días.
- Tratamiento médico con IECAs o β -bloqueantes durante al menos 30 días y que no son tolerados.
- Paciente no candidato al trasplante cardiaco
- Consumo de oxígeno máximo ($VO_2\max < 14$ ml/Kg/min o $< del 50\%$ del VO_2 max previsto mediante umbral anaeróbico, si no está contraindicado por la situación del paciente
- FEVI $< 25\%$.

Tabla. 7. Criterios para la indicación de una AMC como terapia definitiva

1.5.2. Según el objetivo terapéutico

En este caso las clasificaciones pueden variar discretamente entre autores pero por lo general se encuentran bien establecidas en la actualidad. Así podemos diferenciar de forma simplificada, entre aquellas implantadas como puente a la recuperación, puente al trasplante y como terapia de destino o definitiva, aunque existen otras indicaciones, las más utilizadas son las siguientes:

- *Puente a la recuperación*

El objetivo es la recuperación miocárdica y retirada posterior del soporte, aunque la predicción de la recuperación es muy difícil, en este caso se incluyen aquellos pacientes en shock cardiogénico y que podrían recuperarse como fallo postcardiotomía, infartos de miocardios con deterioro hemodinámico y algunos casos de miocarditis. Por lo común se implantan dispositivos de corta duración (días o semanas). En algunas situaciones especiales, en que el paciente llega al hospital en situación de gran deterioro hemodinámico y sin una valoración neurológica previa, con daños en diferentes órganos de evolución impredecible, se implanta un tipo de dispositivo también de corta duración, para evaluar posteriormente su evolución y tomar otra decisión como es el trasplante u otro tipo de asistencia circulatoria de mayor duración. Esta estrategia es conocida como *puente al puente*.

- *Puente al trasplante*

Pacientes candidatos al trasplante cardiaco que han sufrido deterioro hemodinámico y no es posible su control con tratamiento médico e incluso con balón de contrapulsación aórtico. Dichos dispositivos son implantados para un tiempo medio de duración (meses).

- *Terapia definitiva*

En este caso es la única alternativa para aquellos pacientes sin opción al trasplante cardiaco y que el tratamiento médico no es suficiente para el control de su situación clínica. Los dispositivos utilizados son los de larga duración (años).

Recientemente, tras la creación de INTERMACS (Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support) se ha obtenido gran cantidad de información que ha llevado a una nueva clasificación considerando el tiempo de espera para el implante de una asistencia circulatoria considerando la situación de fallo cardiaco en diferentes grados de gravedad, describiendo 7 perfiles, con criterios hemodinámicos y clínicos (Tabla.8) [75].

Perfil	Descripción	Tiempo para la intervención
1	Paciente con hipotensión amenazante para su vida, con necesidad de aumento rápido de la dosis de inotrópicos. Hipoperfusión crítica de órganos con aumento del ácido láctico y acidosis sistémica	Implante en horas
2	Paciente con deterioro de la función cardiaca aún con inotrópicos intravenosos que puede ser manifestado por deterioro de la función renal, estado de nutrición y por dificultad para el manejo de volumen.	En pocos días
3	Paciente con presión arterial estable, con función de resto de órganos normal, pero con inotrópico intravenosos y que no tolera la retirada de forma repetida por reaparición de síntomas, hipotensión y deterioro renal	Electivo. En la siguientes semanas
4	Paciente que puede ser estabilizado, con una situación clínica cercana a la normalidad en lo referente al volumen, pero con frecuentes recaídas en la retención de líquidos que requiere altas dosis de diuréticos. Los síntomas se podrían considerar recurrentes más que refractarios. En estos casos se recomienda mayor agresividad en el tratamiento médico.	Electivo. Semanas o meses hasta estabilizar la situación clínica y nutricional del paciente
5	Pacientes que viven fundamentalmente en su casa, con actividad limitada a caminar dentro con alguna limitación, pero confortable en reposo síntomas congestivos pero puede presentar retención de volumen refractaria al tratamiento con disfunción renal	Variable. Depende del estado de nutrición la disfunción de órganos y actividad
6	Paciente sin evidencias de sobrecarga de líquidos, confortable en reposo, sin síntomas con actividades básicas en su casa y con actividades menores fuera de esta, pero con fatiga los primeros minutos de una actividad ligera	Variable. Depende del estado de nutrición la disfunción de órganos y actividad
7	Paciente sin reciente inestabilización en el balance de líquidos, que vive confortablemente con un actividad ligera	En esta situación no está indicada la AMC ni el trasplante cardiaco

Tabla.8. Clasificación INTERMACS para la toma de decisión en relación al tiempo y a la situación del paciente

1.6. Justificación del proyecto

1.6.1. Aspectos clínicos

Uno de los principales problemas sanitarios en nuestro país y en los de nuestro entorno se encuentra encabezado por la insuficiencia cardiaca congestiva. Tras el estudio PRICE realizado en 15 centros españoles[76] se mostró una prevalencia entre el 7% y el 8% en la población general de más de 45 años. Si bien la tasa de mortalidad ajustada por edad ha disminuido de forma ligera[77,78], se prevee un aumento en la prevalencia de esta enfermedad en los próximos años, posiblemente en relación con las mejoras en el tratamiento médico. Por otra parte se ha observado un agotamiento en los beneficios del tratamiento médicos, aún con las combinaciones de fármacos más óptimas. A esta limitación en las posibilidades de dar respuesta a esta población debemos sumar una disminución en el número de injertos cardiacos disponibles, los cuales han ido disminuyendo de forma progresiva en los últimos años según los datos de la Organización Nacional de Trasplantes (*Fig.45*) [79].

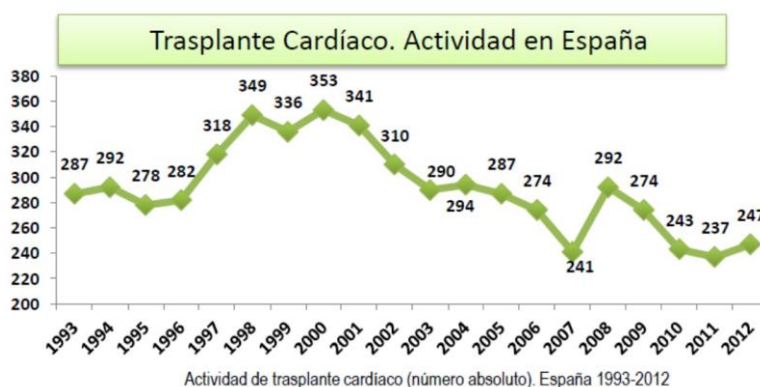


Fig.45. Número de trasplante cardíaco por año en España

En este escenario de aumento de la prevalencia de la insuficiencia cardiaca y las posibilidades de respuestas limitadas, aparece la alternativa cada vez más clara de tratamiento mediante AMC de largo plazo con mejores resultados que el tratamiento médico óptimo en un tiempo de 2 años de seguimiento[25] Los datos del estudio REMACH estimularon la investigación de estos dispositivos con aparición de otros estudios como el INTrEPID[80] en el que se observó una supervivencia del 27% con la AMC frente a un 11% del tratamiento médico a un año de seguimiento, con una clara mejora en la CF de los pacientes asistidos circulatoriamente. Más recientemente se han publicado resultados sobre los estudios de diferentes tipos de AMC como puente al trasplante y con el objetivo de

confirmarse como dispositivos útiles en terapia definitiva (*Fig. 46*) [81]. El grupo multicéntrico de investigadores del HeartMate II publicaron supervivencias a 2 años más favorables al dispositivo de flujo axial frente al pulsátil con menores complicaciones en este periodo de estudio (*Fig.47*).

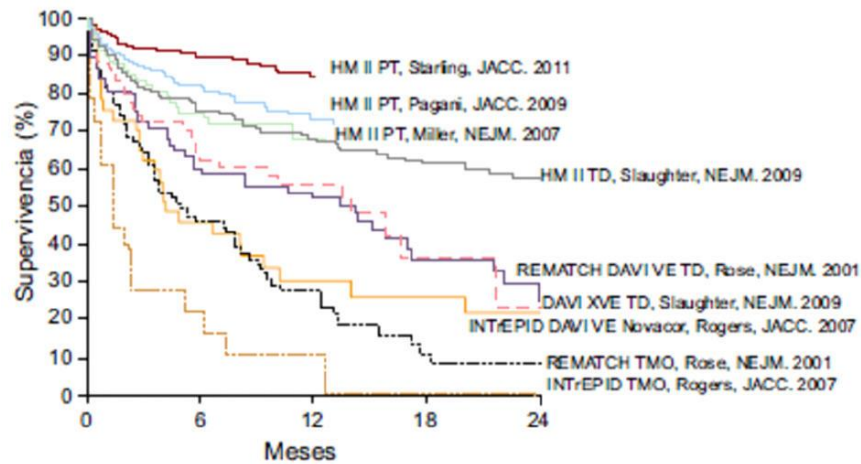
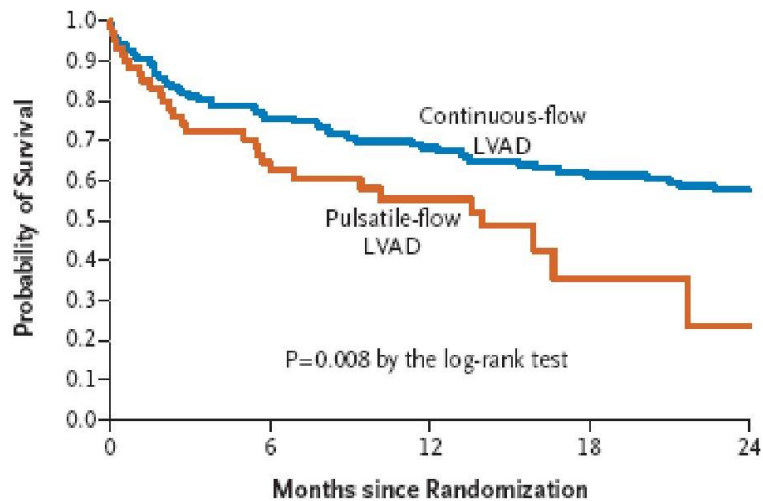


Fig.46. Resultados en términos de supervivencia en los distintos estudio realizados. **HM II.**-Heart Mate II, **DAVI VE y XVE .**-dispositivo de asistencia ventricular izquierda(Heart Mate I), **PT.**-puente al trasplante, **TD.**-terapia definitiva. **TMO.**-tratamiento médico óptimo



No. at Risk					
Continuous-flow LVAD	133	95	82	69	62
Pulsatile-flow LVAD	59	32	19	5	2

Fig.47. Estudio de supervivencia comparativo entre dispositivo pulsátil (HeartMate XVE®) dispositivo de flujo continuo (HeartMate II®)

En los datos aportados en el quinto informe de INTERMACS sobre las AMC implantadas en todas las indicaciones entre 2006 y 2012 de 6.561 pacientes, se observó una mayor evolución de los dispositivos de flujo

continuo, más acentuada en el año 2010 y 2011, además de una gran tendencia al aumento en el número de implantes en estos dos años, aunque con una disminución importante en 2012. Similar evolución puede observarse en el número y tipo de AMC implantadas como terapia de destino (Fig.48 y 49) [82].

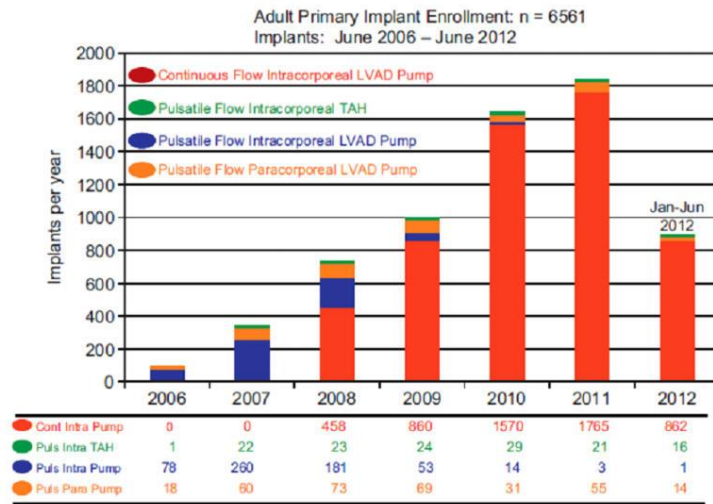


Fig.48. Registro INTERMACS de implantes de AMC de forma global 2006-2012

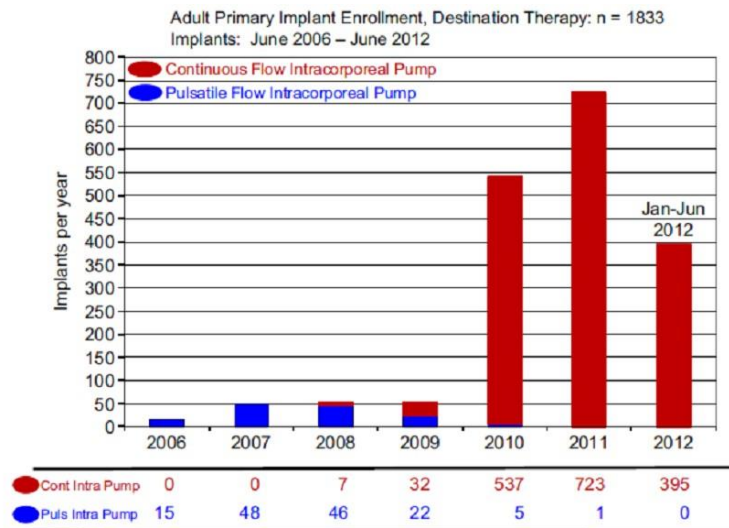


Fig.49. AMC implantadas como terapia de destino

1.6.2. Aspectos experimentales

a.- Pulsatilidad y no pulsatilidad

Aunque todas las miradas se dirigen a los dispositivos de flujo continuo, posiblemente relacionado con la seguridad, menor complejidad y los mejores resultados clínicos publicados (*Fig.50*) [82], continúa la discusión sobre la mejor asistencia circulatoria desde el punto vista fisiológico, ya que desde el inicio del desarrollo de estos dispositivos se ha intentado imitar el flujo pulsátil, asumiendo como más idóneo por su similitud con el impulso generado por el corazón, aunque sin poderse demostrar ventajas con claridad por diferentes estudios, los cuales han sido criticados por la utilización de criterios poco claros en la definición de flujo pulsátil y flujo no pulsátil y con grandes dificultades para extraer conclusiones.

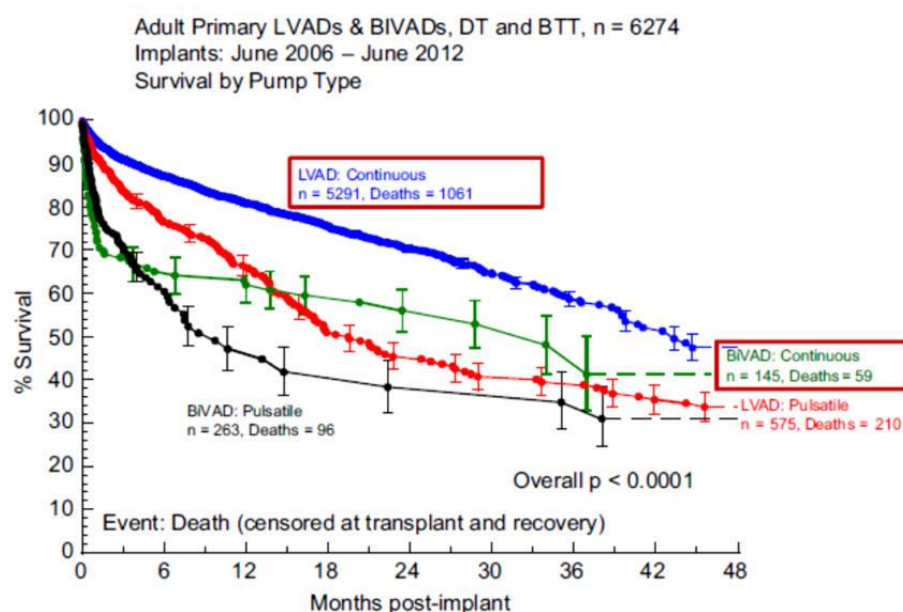


Fig.50. Supervivencia en pacientes tratados con ACM de flujo continuo y flujo pulsátil

Nuestro estudio se ha limitado a la comparación de flujo pulsátil y no pulsátil en la AMC con criterios uniformes en la definición pulsatilidad y no pulsatilidad de los dispositivos. Por otra parte se han utilizado el mismo tipo y diámetro de cánula en las distintas experiencias, lo cual hace más homogéneo el drenaje ventricular con las distintas AMC, con el objetivo de conseguir las mismas condiciones de funcionamiento en todas las experiencias.

Para lograr el objetivo de una adecuada comparación entre los diferentes tipos de flujo se han seguido las siguientes recomendaciones:

- 1.- Cada grupo de animales fue perfundido con una sola modalidad de flujo.
- 2.- Las experiencias se repitieron con los mismos dispositivos y las mismas cánulas.
- 3.- La pulsatilidad y no pulsatilidad se definió según la fórmula de la energía equivalente a la presión (EEP) del Dr. Shepard [83].

$$EEP(\text{mmHg}) = (f p dt) / (f dt)$$

f.-tasa de flujo de la bomba

p.-presión arterial

dt.-incremento de tiempo

Mientras que un gran número de investigadores han sugerido que el flujo pulsátil es más beneficioso que el flujo continuo para la perfusión de los tejidos, tanto en asistencias agudas como crónicas, otros tantos autores no han encontrado diferencias significativas entre ambos tipos de flujos. El principal problema aparece cuando se comparan diferentes flujos sin una precisa cuantificación de la onda presión-flujo. Así son comparados dispositivos sin una clara definición de pulsatilidad.

Una gran cantidad de estudios utilizan la presión del pulso para comparar diferentes modos de perfusión, lo cual resulta inadecuado, debido a que la generación de un flujo pulsátil depende del gradiente de energía más que del gradiente de presión, así se deberían utilizar las ondas de presión y flujo para cuantificar los diferentes tipos de flujos. Shepard describe la fórmula de la energía equivalente a la presión, (EEP) que es la más utilizada en la literatura en la actualidad para describir el tipo de flujo de un determinado fluido. Está basada en el cociente entre el área bajo la curva del producto entre presión y flujo y el área bajo la curva del flujo durante cada ciclo del dispositivo.

Las unidades de la EEP es dada en mm Hg, así es posible comparar la EEP y la presión arterial media (PAM). La diferencia entre EEP y la PAM es la energía extra generada por un determinado dispositivo. En un corazón humano normal la diferencia entre la EEP y la PAM es aproximadamente de un 10%.

Se ha documentado que diferente bombas pulsátiles, con idéntico flujo e idéntica PAM generan diferentes niveles de energía hemodinámica[84]. De esta forma podemos diferenciar entre un dispositivo pulsátil que genera entre el 10% al 12% de energía extra entre la EEP y PAM, Dispositivos como las bombas de rodillo en los

que generan entre el 3% al 5% y aquellos de flujo continuo como las bombas centrífugas que generan entre el 0% y el 1% de energía extra. En los soportes circulatorios crónicos con AMC de flujo continuo (bombas axiales o centrífugas) si el corazón no presenta actividad la EEP y la PAM se igualan, por lo que no existiría en este caso energía extra. Sin embargo, una situación que podemos observar con gran frecuencia es que el corazón asistido presente cierto grado de actividad residual, o bien que en un momento este corazón se recupere de forma progresiva. En este último caso la diferencia entre la EEP y PAM no sería 0, sino que podría presentar mayor o menor pulsatilidad en relación con la actividad cardíaca, ya que estos dispositivos van a depender en gran medida de la precarga. Así es posible que un corazón que se recupera, el tipo de flujo puede ser similar al fisiológico, aún siendo asistido con un dispositivo de flujo continuo [85,86].

La fórmula de la EEP presenta limitaciones, ya que la presión y el flujo debe ser medida de forma simultánea, si no es posible esta fórmula no puede ser utilizada, usándose en este caso el índice de pulsatilidad. En nuestra experiencia la PAM y el flujo de la bomba es registrado de forma continua y simultánea, por lo que preferimos la utilización de la EEP y la PAM para determinar el grado de pulsatilidad en cada momento de la experiencia.

b.- Repercusiones biológicas

Tras los estudios de Wesolowsky[87] la controversia fue zanjada temporalmente, asumiéndose que no existía diferencia en los resultados referente al patrón de flujo utilizado. Tras estos estudios iniciales se ha publicado gran número de revisiones, sin alcanzarse un consenso claro, poniéndose en duda por algunos autores los criterios utilizados para definir flujo pulsátil y flujo continuo, considerando la imposibilidad de poder plantear comparaciones útiles entre los dos sistemas de perfusión[88]. Los efectos en el organismo de ambos sistemas han sido estudiados:

- *Efectos sobre la sangre*

Los circuitos de carácter pulsátil que se han utilizado en circulación extracorpórea en los primeros estudios, presentaron complicaciones como, hemólisis, destrucción plaquetaria y coagulopatías, que fueron publicados por Wesolowski[87]. Por otra parte, estudios posteriores en humanos, comparando los dos tipos de dispositivos encontraron en los pacientes tratados con flujo pulsátil unos niveles de hemoglobina libre en el plasma comparativamente más bajos, así como mayores niveles de fibrinógeno, no encontrando diferencias significativas en la coagulación o en el recuento plaquetario, concluyendo los autores de diferentes revisiones en que el flujo pulsátil no produce más daño a los hematíes o a las plaquetas que el flujo continuo[88-90]. En este sentido, considerando la mayor complejidad de los

dispositivos pulsátiles y las escasas diferencias encontradas podría explicar el éxito del flujo continuo en la circulación extracorpórea.

- *Efectos hemodinámicos*

Se considera que las resistencias periféricas aumentan con el flujo no pulsátil. Los estudios clásicos de Woselowski no encontraron diferencias significativas en las resistencias periféricas cuando se perfundía con ambos tipos de flujo a 130 ml/kg/min[87]. En otros estudios, un grupo importante de autores demostró tanto en experimentación animal como en clínica humana un descenso de las resistencias periféricas de aquellos casos en que la perfusión se practicaba de forma pulsátil[91,92], sin embargo ningún patrón de flujo, temperatura ni otras variables explicaban estas diferencias, las cuales han sido atribuidas a varias causas, entre las que se encuentran un aumento de la actividad de los barorreceptores carotídeos y del arco aórtico con flujo pulsátil. Este aumento de la actividad aferente de los barorreceptores, inhibe la descarga vasomotora y disminuye las resistencias periféricas. Si bien podría parecer que los cambios en la actividad vasomotora autónoma explicaría esta disminución de las resistencias periféricas con el flujo pulsátil, estudios con denervación del seno carotídeo, nefrectomía bilateral y simpatectomía de troncos vagales no modificaron las diferencias en el comportamiento de las resistencias vasculares con los dos tipos de flujo, lo que sugiere la existencia de otros factores. La actividad hormonal, los reflejos vasomotores y el efecto físico de la pulsatilidad conjuntamente juegan en importante papel en la caída del tono vascular durante el flujo pulsátil [93, 94].

En lo referente a la distribución del flujo en los diferentes órganos con flujo pulsátil, parece que las resistencias vasculares disminuyen de forma uniforme en todas las regiones vasculares[95]. Boucher[96], utilizando microesferas radiactivas valoró la distribución del flujo en riñones, estómago, glándulas adrenales, intestino y bazo, no encontrando diferencias entre bombas pulsátiles y continuas en la distribución del flujo en estos órganos.

- *Efectos sobre la microcirculación, flujo linfático y metabolismo*

En 1962 se sugirieron los beneficios de la pulsatilidad del flujo sanguíneo para el mantenimiento de la microcirculación, flujo linfático y metabolismo aerobio, resultando del flujo no pulsátil un mayor estancamiento de la microcirculación, apertura de los shunts arteriovenosos, enlentecimiento del flujo linfático, aparición de edema y por último en la aparición de un mayor metabolismo anaerobio[97,98]. Algunos autores, observando directamente el flujo capilar en el epiplón durante la circulación extracorpórea, evidenciaron un enlentecimiento progresivo hasta llegar al cese del flujo capilar con flujo no pulsátil. También observaron un aumento del volumen de dicho epiplón lo que sugería un estancamiento del

flujo linfático. Estos fenómenos no se observaron con el flujo pulsátil. Ante la discusión de la pérdida de pulsatilidad en los capilares, Intaglietta[99] demuestra una marcada pulsatilidad a este nivel. Evidencias indirectas indican que el flujo no pulsátil durante la circulación extracorpórea requiere una mayor necesidad de volumen[100] y un aumento de los edemas[97].

Ante estas discrepancias, Undar publica una serie de *mitos y verdades* en la ACM implantada de forma crónica (Tabla.9) y perfusión pulsátil durante la circulación extracorpórea (Tabla.10).

Mitos	Verdades
<i>La presión del pulso es adecuada para una precisa cuantificación de los diferentes modos de perfusión durante el soporte circulatorio crónico</i>	<i>Si la onda de presión y flujo pueden ser obtenidas se debe utilizar la EEP [83].</i>
<i>La perfusión no pulsátil no tiene efectos negativos sobre la circulación capilar durante soportes circulatorios crónicos, ya que no existe flujo pulsátil en ellos.</i>	<i>La pulsatilidad existe en los capilares. El flujo pulsátil mejora significativamente la velocidad de los eritrocitos en los capilares y aumenta el número de capilares perfundidos[101].</i>
<i>El flujo no pulsátil (axial o centrífuga) produce un 100% de onda presión-flujo de características no pulsátil</i>	<i>Aunque el tipo de dispositivo sea no pulsátil al 100%, la onda de presión arterial va a presentar cierto grado de pulsatilidad si el corazón del paciente presenta actividad pulsátil. Cuando el corazón se ha recuperado puede el dispositivo puede generar una onda de presión similar a la fisiológica.</i>
<i>El flujo pulsátil y no pulsátil producen similar grado de inflamación sistémica</i>	<i>Es conocido que una ACM pulsátil causa una inflamación sistémica menor que una bomba de flujo axial [102].</i>

Tabla.9. Mitos y verdades de la perfusión durante la asistencia circulatoria crónica

Mitos	Verdades
<i>La presión del pulso es adecuada para una precisa cuantificación de diferentes modos de perfusión pulsátil.</i>	<i>La generación de flujo pulsátil depende de los gradientes de energía más que de los gradientes de presión. La fórmula del EEP es la más adecuada para cuantificar la onda presión-flujo, ya que contiene ambas ondas de la asistencia circulatoria[83].</i>
<i>Si la onda del pulso es similar entre dos dispositivos pulsátiles los niveles de energía hemodinámica también es similar.</i>	<i>Con idénticas ondas de pulso de la presión, una bomba con una pulsatilidad fisiológica genera un 100% más energía hemodinámica que un dispositivo de rodillo.</i>
<i>Todas las bombas pulsátiles de rodillo generan una adecuada energía hemodinámica comparadas con las bombas de rodillo no pulsátiles.</i>	<i>Algunas bombas de rodillos pulsátiles no generan más energía hemodinámica que las bombas de rodillo no pulsátiles.</i>

<i>La membrana del oxigenador no es importante en la generación de una onda pulsátil.</i>	<i>Los oxigenadores de fibras huecas transmiten mejor la pulsatilidad que los de membranas, pero también producen una caída en la transmisión de la pulsatilidad.</i>
<i>El tipo de cánula aórtica no tiene impacto en la pulsatilidad.</i>	<i>La geometría de la cánula aórtica presenta un impacto directo en la calidad de la pulsatilidad, así una cánula con la punta más corta es más favorable para la transmisión de ésta.</i>
<i>No existen diferencias en la perfusión de los órganos vitales con los diferentes modos de perfusión.</i>	<i>El flujo sanguíneo cerebral, renal y del miocardio se recuperan significativamente mejor con flujo pulsátil[103,104].</i>
<i>No existen diferencias en la reacción inflamatoria sistémica entre los diferentes modos de perfusión.</i>	<i>El flujo pulsátil reduce el daño del endotelio y suprime la activación del complemento, neutrófilos y la producción de citoquinas.</i>
<i>La duración del soporte circulatorio no es importante durante la perfusión pulsátil. Aún con la utilización del flujo pulsátil durante unos pocos minutos pueden verse los beneficios.</i>	<i>Si la duración del clampaje aórtico excede los 45 minutos, y solamente se utiliza el flujo pulsátil, es posible observar beneficios. Si el flujo pulsátil es utilizado durante menos de 15 minutos o más de 90 no es posible observar diferencias en la recuperación de órganos vitales entre los diferentes modos de perfusión[105].</i>
<i>No existen diferencias en la mortalidad o morbilidad entre los diferentes modos de perfusión.</i>	<i>Si se consigue una adecuada pulsatilidad los pacientes se recuperan más favorablemente con una perfusión pulsátil. Los pacientes de alto riesgo se benefician en mayor medida que los de bajo riesgo[106].</i>
<i>El flujo pulsátil previene la morbilidad y la mortalidad comparado con el flujo convencional no pulsátil</i>	<i>La perfusión pulsátil solamente minimiza la morbilidad y mortalidad, pero no elimina los efectos adversos de la circulación extracorpórea.</i>
<i>El flujo pulsátil produce una mayor presión en los circuitos y una mayor hemólisis que el flujo continuo.</i>	<i>La presión en el circuito y el trauma sanguíneo es similar en ambos tipos de perfusión[107].</i>
<i>Si aparece un problema durante la perfusión pulsátil en una intervención no es posible cambiar el modelo de perfusión.</i>	<i>Se tarda menos de 3 segundos en cambiar el modo de perfusión.</i>
<i>Es preciso una titulación especial, IRB (Institutional Review Board) para practicar una perfusión en modo pulsátil.</i>	<i>No es requerida dicha titulación</i>
<i>La perfusión pulsátil es significativamente más cara que la perfusión no pulsátil convencional.</i>	<i>No existen costes económicos extra.</i>

Tabla. 10. Mitos y verdades en la perfusión aguda. (Circulación extracorporea)

c.- Efecto de la Cámara de complianza en ACM

Como se ha descrito previamente[108], consiste en incluir un reservorio elástico previo al sistema impulsor (pulsátil), lo cual favorece el llenado de la bomba, así como un drenaje continuo de la cámara ventricular asistida. Este sistema diseñado por el Dr. del Cañizo persigue dos objetivos; por una parte mantener el mecanismo impulsor con un suficiente flujo para perfundir el organismo de una forma más homogénea, sin variaciones entre latidos, lo cual se consigue con el mencionado reservorio, haciendo así el funcionamiento del mecanismo impulsor más independiente de la precarga al mantener un drenaje continuo de la cámara ventricular. De esta forma el sistema sería similar al funcionamiento de los dispositivos de flujo continuo, los cuales drenan las cámaras cardiacas sin interrupciones. Por otra parte, el hecho de mantener el drenaje continuo, disminuye las presiones telediastólicas de las cámaras ventriculares, con disminución de la tensión de su pared, menor consumo de O₂ favoreciendo la recuperación ventricular. Este sistema es regulado mediante válvulas electromecánicas, con lo que reducen los costes de forma significativa [109].

d.- Determinación del flujo regional mediante microesferas coloreadas

Desde un punto de vista fisiológico, la valoración en la efectividad de la perfusión de los diferentes tejidos se ha llevado a cabo mediante la administración de microesferas coloreadas (*Fig.51*). Este método ofrece una información bastante exacta sobre el flujo sanguíneo en los distintos órganos. Tras los primeros estudios con microesferas radiactivas practicados por Rudolph y Heymann en 1967[110], esta técnica se ha convertido en uno de los mecanismos esenciales para la investigación del flujo regional. Posteriormente otros autores describieron la utilización de estas mismas microesferas radiactivas en ratas, siendo los primeros en demostrar el potencial de este procedimiento para la determinación del gasto cardiaco y el flujo regional. En esta experiencia se inyectaron 80.000 microesferas en cada animal, con determinación de las muestras en sangre arterial, sin observarse alteraciones hemodinámicas[111]. La confirmación de la utilidad de la técnica mediante la comparación con otros métodos de medición del flujo regional, fue llevado a cabo en experiencias sobre el flujo arterial hepático[112]. El principio básico en las técnicas de deposición para la determinación del flujo regional, es que la distribución y posterior determinación de las microesferas en los distintos tejidos es proporcional al flujo que estos reciben en un determinado momento por unidad de masa. Así la fracción del gasto cardiaco que una región recibe viene determinada por la proporción de marcadores que dicha región presenta tras su análisis posterior. Los marcadores son vehiculizados por las microesferas y estas son atrapadas en el lecho capilar de los diferentes tejidos.

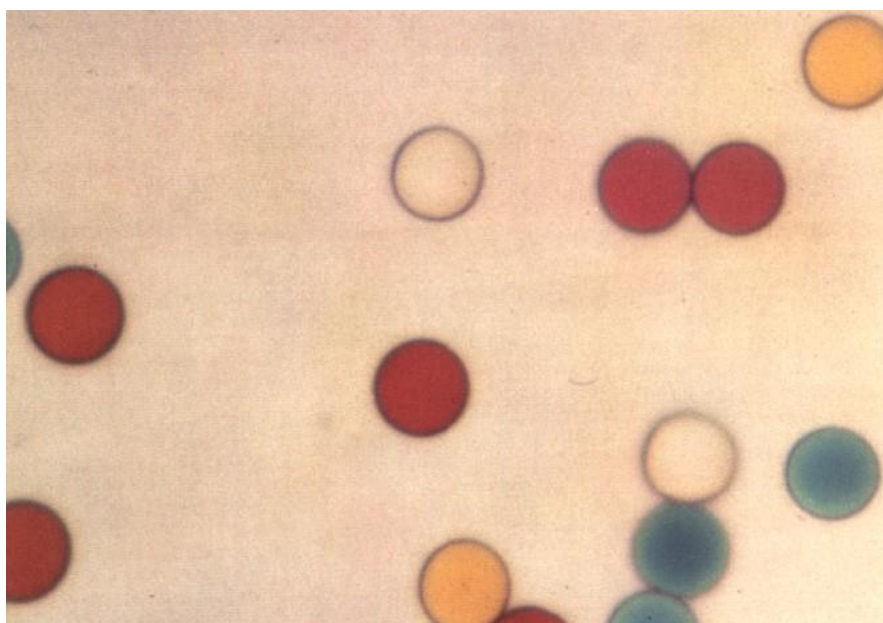


Fig.51. Microfotografía de una mezcla de microesferas coloreadas. Aumento x 1100

- *Requerimientos para la utilización de microesferas como trazadores en la determinación del flujo regional*

1. Liberación y mezcla en la circulación central

En aquellas experiencias que se estudie el flujo sistémico, la inyección de las microesferas en la aurícula izquierda (preferiblemente) o en el ápex del ventrículo izquierdo producen la distribución más adecuada[113].

2.- Artefactos en el depósito de los marcadores

- Lechos capilares en serie

Las microesferas no pueden ser utilizadas para medir el flujo en el segundo de dos lechos capilares en serie. El ejemplo de esta situación es la circulación portal, la circulación medular renal y la glándula pineal. Así este método sería adecuado para la determinación del flujo arterial hepático, pero no para el flujo portal. En el riñón el alojamiento de los trazadores mediante esta técnica, es fundamentalmente a nivel glomerular y no medular, por tanto es inadecuado para la medición del flujo sanguíneo en esta última.

- *Oclusión de arteriolas*

La posibilidad de oclusión arteriolar y por tanto la alteración del flujo ha sido considerada y resuelta mediante la utilización de macromoléculas, detergentes para evitar la agregación de las microesferas y la ultrasonificación de la solución antes de su administración[114]. Se ha demostrado en modelos caninos que la inyección repetida de microesferas no ocluye el flujo capilar, posiblemente en relación con la salida de estas hacia el espacio intersticial y a las gran amplitud de dicho lecho que hace difícil la oclusión significativa[115].

3.- *No separación del flujo sanguíneo*

- *Efecto del tamaño de las partículas*

Las propiedades reológicas pueden influir en la distribución de las esferas en los tejidos. Algunos autores han comunicado la importante tendencia de que las esferas de mayor tamaño se distribuyen en zonas de mayor flujo[116], aunque con tamaños de 10-15 μ esta variación carece de importancia. Debido a que la extracción de microesferas con tamaños de 15 μ es cercana al 100% este tamaño se ha considerado el más adecuado para esta técnica.

- *Efecto de la densidad de las partículas*

No existen evidencias que la diferencia entre la densidad de las microesferas radiactivas (1.3 g ml^{-1}) y la sangre, así como tampoco con la densidad de las microesferas no radiactivas ($1.02\text{-}1.05 \text{ g ml}^{-1}$) y el ratio entre los flujos endo y epicardicos [117,118]. Se considera por tanto, que las propiedades reológicas de las esferas se encuentran escasamente afectadas por el efecto de su densidad.

4.- *Retención de los marcadores en el tejido*

- *Retención de las microesferas en los tejidos*

Debido a la salida de las microesferas desde los capilares hacia el espacio intersticial, su retención es excelente. Consigny demostró que en un período de 5 semanas las microesferas menores de 12 μ desaparecían del miocardio, pero que el desalojamiento de aquellas con diámetros de 15 μ o mayores era muy bajo, por lo que los trazadores permanecían en el tejido miocárdico y podían detectarse incluso en experiencias de larga duración [116].

- *Retención de los marcadores en las microesferas*

Los marcadores pueden liberarse de las microesferas en mayor o en menor grado. El estudio más amplio en este sentido se llevó a cabo en conejos, mediante la administración de dos microesferas con isótopos radiactivos y dos con fluorescencia. Los animales fueron sacrificados en grupos; a los 5 minutos, al mes y a los dos meses. Aún a los dos meses los flujos estimados por las dos microesferas con fluorescencia no variaron de forma significativa con respecto a los flujos estimados a los 5 minutos de su administración, pero se observó una diferencia de un 25% en el flujo estimado a los dos meses en aquellos animales a los que se les había administrado las microesferas radiactivas cuando se comparaban con los flujos calculados a los 5 minutos. Un problema añadido a la estimación del flujo mediante microesferas marcadas con isótopos, es que las pérdidas de dichos isótopos desde las microesferas se van a acumular en determinados tejidos como sucede con el cesio en el hígado y cerebro y ruthenio en el cerebro, sobreestimando así el flujo de estas estructuras [119].

5.- *Solubilidad y marcadores específicos*

El método de deposición se basa en el depósito en los tejidos de partículas que son vehiculizadas por la sangre. La utilización de rubidio o potasio como estimadores del flujo regional no presentó buenos resultados debido a la escasa extracción desde el capilar (40-75%), lo cual infraestimaría el flujo sanguíneo en la región estudiada[119,120]. Otros autores demostraron que la extracción fraccional de los marcadores utilizados era mayor en aquellas zonas con flujo más lento lo cual producía una distribución uniforme de estos, no correspondiendo con el flujo real que la región recibía. La estimación mediante isótopos fue desestimada por la dificultad en los cálculos de la difusión y retorno al torrente circulatorio de estos. Más tarde se demostró la excelente extracción del torrente circulatorio y retención de marcadores vehiculizados con macropartículas marcadas, las cuales presentaban una extracción cercana al 100%[121] utilizando macroagregados de albúmina marcados con I^{131} , la extracción fue mayor que en las experiencias con el potasio, alcanzando en este caso un 75%. La distribución parcheada del trazador se atribuyó a la diferencia en el tamaño de los agregados de albúmina. Después de la introducción por Rudolph y Heymann de las microesferas radiactivas, se demostró la superioridad de dichas microesferas frente a los iones y la albúmina marcada, por presentar una mayor extracción del torrente circulatorio y una mayor retención en los tejidos. El tamaño menor de 12μ escapaban hacia el torrente venoso, pero aquellas con 15μ o mayores eran retenidas en el tejido.

6.- Medidas de la precisión

Las valoraciones en la exactitud del método de depósito de las microesferas marcadas fue encabezado por Buckberg [122], quien definió la necesidad de al menos 400 microesferas en una muestra para una adecuada seguridad estadística en la estimación del flujo en una región anatómica. Esta valoración inicial fue confirmada posteriormente por otros autores. Los errores adicionales que pueden ocurrir en el método son debido a las medidas indirectas de la radiactividad, intensidad de color o fluorescencia, aunque en la actualidad la uniformidad en la fabricación de estas microesferas ha disminuido de forma importante estos errores.

- *Desarrollo de microesferas no radiactivas*

En la actualidad se considera la medición del flujo regional mediante microesferas radiactivas como el “gold estándar”, pero debido a las dificultades en el almacenamiento, manejo, precio y legislaciones restrictivas, se han desarrollado otro tipo de microesferas de más fácil utilización.

- *Microesferas coloreadas*

Hale introduce el sistema de medición del flujo sanguíneo mediante microesferas coloreadas, digiriendo la sangre y el tejido posteriormente, centrifugación y recuento mediante hemocitometría[123,124]. Una alternativa al recuento manual de las microesfera la dio Kowallik[118], aislando mediante digestión del tejido con hidróxido potásico, centrifugación y aislamiento de las microesferas. La intensidad de color es medida mediante espectrofotometría. Este método ha sido validado en repetidas ocasiones, siendo utilizado en la actualidad de forma extensiva.

- *Microesferas fluorescentes*

Este método fue introducido dos años más tarde que el anterior, con una excelente correlación con las determinaciones del flujo sanguíneo mediante microesferas radiactivas. En experiencias con ambas técnicas en el mismo animal la correlación entre ambas técnicas fue similar[125]. Revisiones posteriores ha revelado una similitud en los resultados, pero con una ligera menor sensibilidad en la determinación del flujo mediante las microesferas de color frente a las fluorescentes y radiactivas, pero con una mejor aplicabilidad y menores requerimientos técnicos. La mejora en la espectrofotometría en los últimos años hace que las diferencias sean mínimas [126].

Podríamos resumir la justificación de nuestro proyecto mediante un doble enfoque, clínico y experimental. Si bien en la actualidad la investigación clínica se inclina hacia la utilización de dispositivos de flujo no pulsátil por la menor complejidad de estos e incluso

mejores resultados en relación con una menor tasa de fallos estructurales (en relación con la menor complejidad mecánica), parece existir divergencias con los resultados experimentales que dan la superioridad a los dispositivos pulsátiles desde el punto de vista fisiológico. Por otro lado los diferentes estudios publicados difieren en los criterios utilizados en la definición de pulsatilidad, lo cual hace aún más difícil la comparación entre ambos sistemas.

Estos aspectos justifican una evaluación de los diferentes tipos de flujo con el diseño uniforme de experiencias y definición de criterios de pulsatilidad y no pulsatilidad. Se podría pensar que la evolución de los dispositivos de flujo continuo han evolucionado por presentar un mecanismo de funcionamiento más simple y más estable y que los dispositivos de flujo pulsátil, más complejos desde el punto de vista técnico no han conseguido optimizar su tecnología para disminuir los fallos estructurales, aún con los beneficios que en el campo experimental han demostrado. Desde un punto de vista económico es preciso considerar un aumento en la demanda de estos dispositivos, con menores costes para los sistemas sanitarios. Por otro lado la utilización de microesferas coloreadas para la determinación del flujo sanguíneo regional es un método contrastado y utilizado en nuestro proyecto de forma protocolizada en todas las experiencias para evitar variaciones en los resultados.

CAPÍTULO 2:

HIPÓTESIS

Y

OBJETIVOS

En la actualidad existen dificultades para comparar los resultados de los estudios publicados, por la ausencia en los criterios para definir el tipo de flujo utilizado en muchos de ellos.

2.1. Hipótesis principal del trabajo

¿Qué factores pueden influir en la mecánica de la asistencia ventricular que puedan afectar el rendimiento hemodinámico de la misma y la posible recuperación del ventrículo dañado?

2.2. Hipótesis secundarias

- 1.- ¿El flujo pulsátil aporta ventajas en cuanto a la perfusión de órganos vitales?
- 2.- ¿El flujo pulsátil provoca menor liberación de mediadores de inflamación sistémica?
- 3.- ¿La utilización de cánulas de entrada compliantes puede mejorar la descarga del ventrículo y favorecer las posibilidades de recuperación?
- 4.- ¿El grado de asistencia (total o parcial) utilizado durante un procedimiento puede influir en la posible recuperación de la función?

2.3. Objetivo principal

El objetivo general del proyecto es el estudio de los factores que pueden influir en la efectividad de los sistemas de AMC y en la recuperación del corazón nativo durante la asistencia mecánica circulatoria.

2.4. Objetivos específicos del proyecto

- 1.- Estudiar la perfusión de órganos vitales como el riñón, hígado, pulmones, miocardio e intestino con diferentes tipos de flujo (pulsátil o continuo) estimando el flujo regional por medio de microesferas coloreadas.

-
- 2.-** Estudiar el comportamiento de mediadores agudos de inflamación sistémica con ambos tipos de flujo.
 - 3.-** Estudiar los efectos de las cámaras de complianza en la cánula de entrada de estos sistemas frente a las cánulas rígidas convencionales.
 - 4.-** Estudiar los efectos del grado de asistencia (total o parcial) sobre la funcionalidad del ventrículo nativo y sobre su posible recuperación.

CAPITULO 3:

MATERIAL

Y

MÉTODO

3.1. Materiales e Instalaciones

3.1.1. Material biológico: animales

Se han utilizado 22 cerdos miniatura (*Fig.52*) de ambos sexos, un peso medio de 29.5 ± 9.6 kg. Estos animales pertenecen a una línea desarrollada por Sachs en el Instituto Nacional de la Salud en Bethesda, Maryland, EE.UU[127] como modelo animal para la investigación en trasplante de órganos, mediante la selección de tres genotipos homocigotos independientes en relación con el (CMH) complejo mayor de histocompatibilidad. Los animales proceden de la granja del (ITDA) Instituto Tecnológico de Desarrollo Agrario de la Consejería de Medio Ambiente de la Comunidad de Madrid, situado en el Complejo Agropecuario de Aranjuez. El ITDA es un establecimiento autorizado, inscrito con el número EX 013-C en el Registro Oficial de Establecimientos de cría, suministradores y usuarios de animales para la experimentación y otros fines científicos de la Comunidad de Madrid, según la Orden de 4 de agosto de 1989 (Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid de 24 de agosto). En este centro los cerdos se encuentran en instalaciones construidas específicamente para ganado porcino, similares a las de una granja convencional, que garantizan su bienestar. El traslado del cerdo desde la granja hasta las instalaciones de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del H.G.U. Gregorio Marañón se realiza 24 h antes del procedimiento quirúrgico, en jaulas individualizadas en la que permanece el animal hasta el momento de la intervención. El animalario dispone de una ambiente controlado con temperatura entre 20-22°C y humedad relativa del 55%. El manejo de los animales se ha realizado siguiendo la normativa legal según el Real Decreto 1201/2005, de 10 de Octubre, Boletín Oficial del Estado de 21 de Octubre de 2005. La protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos (Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación) ha seguido las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los estados miembros de la (UE) Unión Europea respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos, de la Directiva del Consejo 86/609/CEE (Leg.CC.EE. 4390) aprobada el 24 de Noviembre de 1996

El estudio se realizó en la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, con N° de registro: EX/017-U. Fue concedida la aprobación por el comité de experimentación animal y del comité de investigación de la institución.



Fig.52 Cerdo Minipig

3.1.2. Aparatos y Material Fungible.

Dispositivos de Asistencia Circulatoria Mecánica

Para nuestras experiencias se han utilizado tres tipos de dispositivos, Berlín HeartEXCOR® (BHE) (Berlín Heart, Berlín Alemania), BIO-MEDICUS® Biomedicus (Medtronic Bio-Medicus. Inc, Eden Prairie Minn.) y una Bomba Tubular (Laboratorio de Circulación Artificial de la Unidad de Cirugía y Medicina Experimental. H.G.U. Gregorio Marañón, Madrid)

- *Berlin Heart® EXCOR*

Dispositivo neumático, pulsátil y de posición paracorpórea. Este ventrículo artificial puede ofrecer asistencia uni y biventricular. Las bombas consisten en una carcasa de poliuretano, cuyo interior está dividido en una cámara neumática y otra hemática por una membrana dispuesta en tres capas (*Fig.53*).

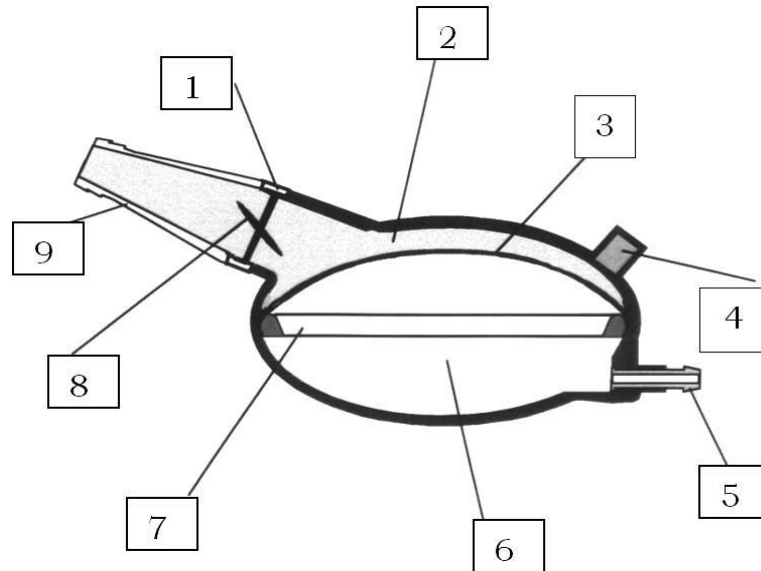


Fig.53. 1.-Conector de sujeción, 2.-Cámara hemática, 3.-Diafragma con triple membrana, 4.-Dispositivo de purgado, 5.-Conexión neumática, 6.-Cámara neumática, 7.-Anillo estabilizador, 8.-Válvula mecánica monodisco, 9.-Conector de titanio.



Fig.54. BHE (válvulas de poliuretano)



Fig.55. BHE (válvulas mecánicas)

La superficie en contacto con la sangre está recubierto con material de baja trombogenicidad, llamado Carmeda® (Bioactive Surface). La consola de control del dispositivo se conoce con el nombre de IKUS y presenta una movilidad limitada, mediante su interface se pueden monitorizar múltiples parámetros como frecuencia, porcentaje de la sistole, presión neumática etc. En nuestro proyecto experimental no utilizamos la consola original.



Fig.56a. Berlin Heart EXCOR® implantado

El fabricante ha desarrollado los siguientes tamaños del dispositivo: 10, 25, 30, 50, 60 y 80 cm³, con lo que se puede implantar en pacientes con pesos desde 3 a 100 kg. En la colocación del BHE izquierdo la cánula de drenaje se implanta en la punta del ventrículo y con menor frecuencia en la aurícula izquierda (vena pulmonar superior derecha) y la sangre es impulsada hacia la aorta, mientras que la asistencia derecha el drenaje se practica desde la aurícula derecha y enviada hacia la arteria pulmonar. Estos dispositivos están diseñados para funcionar en paralelo con el corazón, de esta forma el intercambio gaseoso ocurre en los pulmones del propio paciente. El BHE está equipado con dos válvulas, una de entrada y otra de salida, de forma que los flujos sean unidireccionales y la bomba funcione de forma eficiente. Dichas válvulas pueden ser de dos tipos: de poliuretano; (*Fig. 54*) o mecánicas (*Fig.55*). Por lo general se prefieren las de poliuretano en tamaños pediátricos. El tamaño del dispositivo (volumen en cm³) para un determinado paciente vendrá determinado (según las recomendaciones del fabricante) por la necesidad de flujo por minuto y el peso de dicho paciente (*Fig.56b*).

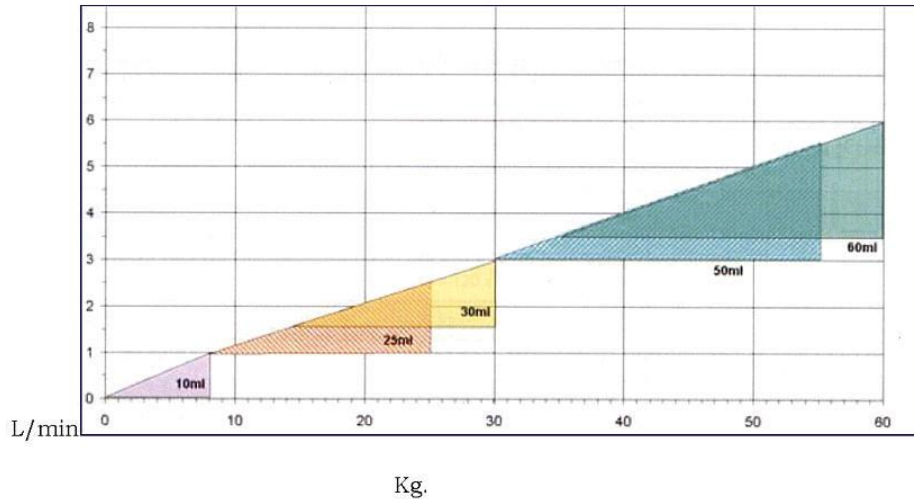


Fig.56b. Volúmenes recomendados del dispositivo según el peso del paciente

En los casos de asistencia biventricular se suele usar una bomba mayor en el lado izquierdo que en el derecho, en un intento de prevenir la congestión pulmonar. En nuestro modelo experimental usamos únicamente un ventrículo en posición izquierda, para lo cual variamos ligeramente la técnica de inserción de las cánulas, practicando una sutura directa en la aorta y dos bolsas de tabaco para la cánula del ápex ventricular izquierdo.

El dispositivo es controlado desde una consola donde se encuentran los compresores neumáticos y el programa de ordenador que regula el funcionamiento integrado de la asistencia.

En la práctica clínica este dispositivo puede funcionar con dos tipos de consolas:

1. Consola IKUS®, es la que se utiliza inicialmente y es de gran tamaño, por lo que la deambulación con ella está muy limitada (*Fig.57*).



Fig.57. Consola IKUS de BHE®

El funcionamiento sin conexión a una fuente de alimentación es de aproximadamente 60 minutos lo cual también limita su autonomía en los desplazamientos, que se reducirían a la realización de algún tipo de pruebas o procedimientos que precisará el paciente.

Los parámetros que pueden ser modificables en el funcionamiento de la consola IKUS son:

<i>Presión Sistólica:</i>	<i>60 - 350 mmHg</i>
<i>Vacío Diastólico:</i>	<i>0 -100 mmHg</i>
<i>Duración de la Sístole:</i>	<i>20 - 70 %</i>
<i>Frecuencia Ventrículo:</i>	<i>30 - 130 b/min.</i>

2.- Consola Portátil

Es la utilizada en los paciente ambulatorios con la que pueden ser dados de alta a su domicilio. La autonomía en el modo biventricular es de aproximadamente 5 horas con lo cual el paciente puede ganar en calidad de vida al favorecer el desplazamiento. Se encuentra solamente disponible con ventrículos de 60 y 80 ml (*Fig.58*).



Fig.58. Consola portátil de BHE®

- *Bomba Tubular (BT)*

Dispositivo pulsátil, neumático y paracorpóreo, diseñada para asistencia ventricular temporal uni o biventricular. El prototipo fue diseñado y fabricado en el Laboratorio de Circulación Artificial de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental en el H.G.U. Gregorio Marañón por el Dr. Juan Francisco del Cañizo López. Entre las aportaciones de esta AMC se encuentra la presencia de una cámara expandible que funciona como reservorio auricular antes de la cámara de impulso, lo cual favorece el drenaje continuo de las cavidades cardiacas y un mejor llenado de la cámara pulsátil. Por otro lado las válvulas neumáticas disminuyen de forma importante el coste de fabricación (*Fig.59 y 60*).

La AMC está conformada por dos cámaras, la primera de ellas es una cámara expandible y realiza la función de reservorio auricular, esta se conecta a la cámara pulsátil mediante un tubo de silicona. Ambas cámaras están conectadas a una cánula, que corresponderían a la entrada y salida de la sangre. Dos válvulas de activación neumática delimitan la entrada y la salida de la cámara pulsátil. Todo el funcionamiento del dispositivo está controlado por una consola informatizada. La cámara impulsora de sangre está compuesta de un tubo elástico de poliuretano dentro de una carcasa rígida de metacrilato. El espacio sellado entre el mencionado tubo elástico y la carcasa rígida conforma la cámara neumática, que se conecta a la consola y regula la aplicación de vacío o presión positiva según el momento del ciclo de la AMC. El volumen desplazado en cada ciclo es de aproximadamente 50 ml. La cámara elástica o de reservorio auricular también está compuesta de un tubo elástico de poliuretano, pero de paredes más delgadas. Durante el llenado de la cámara pulsátil mediante vacío, la cámara de *reservorio* se colapsa por el paso de la sangre a la cámara pulsátil, durante el impulso la válvula de entrada se cierra y la cámara *reservorio* recupera su volumen por sus propiedades elásticas, drenando la cavidad cardiaca a la que se encuentre conectada. Este drenaje se realiza de esta forma ininterrumpida. El sistema de válvulas consiste en cilindros neumáticos que movilizan dos piezas metálicas y ocluyen el tubo de silicona a la entrada y salida de la cámara pulsátil. Las cánulas de entrada y salida de la AMC, así como la conexión entre ambas cámaras están compuestas por tubos de silicona con diámetro interno de 12.7 mm y un grosor de su pared de 2.4 mm. El tubo que conecta ambas cámaras se ha reforzado con material metálico anillado para evitar acodaduras e interrupción del flujo. La consola de control se ha fabricado con un microprocesador C8051F206 (Silicon Laboratoires, Inc, Austin, TX, USA). Desde esta consola se puede programar el nivel de presión positiva y negativa en la cámara pulsátil, así como diferentes niveles de sincronización con la actividad eléctrica cardiaca, siendo posible regular los periodos de sístole y diástole del dispositivo para el funcionamiento más adecuado [109].

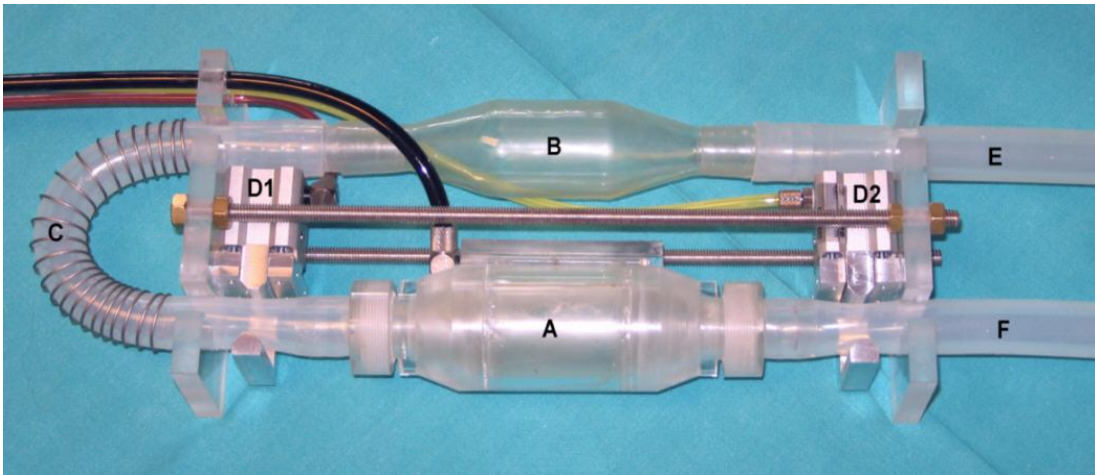


Fig. 59. AMC Tubular.(LCA)Laboratorio de Circulación Artificial Dr. del Cañizo. (H.G.U. Gregorio Marañón) **A.**-Cámara pulsátil. **B.**-Cámara reservorio. **C.**-conducto anillado. **D1.**-Válvula neumática de entrada. **D2.**-válvula neumática de salida. **E.**-conducto de entrada. **F.**-conducto de salida

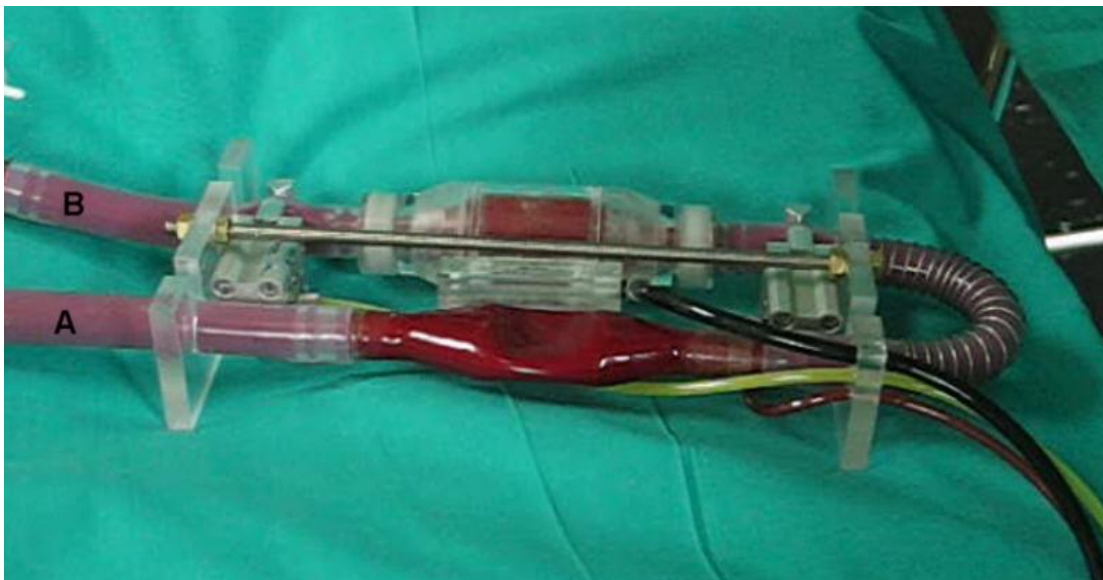


Fig. 60. Bomba tubular implantada. **A.**-Entrada desde el ventrículo. **B.**-salida hacia la aorta

- *Bomba Biomedicus® Bio-Pump (Medtronic Bio-Medicus. Inc, Eden Prairie Minn.)*

La bomba Biomedicus está compuesta de una estructura acrílica rígida no móvil, con una entrada y salida dispuestas entre ellas en ángulo

recto. El mecanismo móvil o impulsor está compuesto de varios conos paralelos que son impulsados magnéticamente mediante un motor externo dispuesto en la consola de control. Dicho motor impulsa el disco metálico localizado en la base del dispositivo mediante fuerzas magnéticas, por lo que no existe una continuidad entre el motor y el disco metálico de la bomba (*Fig. 61*).

Tras el purgado de la bomba y la conexión con las cánulas de entrada y salida esta es acoplada al motor de la consola (*Fig.62*). Este dispositivo es de localización extracorporea, siendo posible la asistencia uni o biventricular. Presenta la ventaja de la versatilidad, al ser posible si implante en vasos periféricos como la arteria y vena femoral para su utilización como ECMO, en el cual se intercala un oxigenador de larga duración.

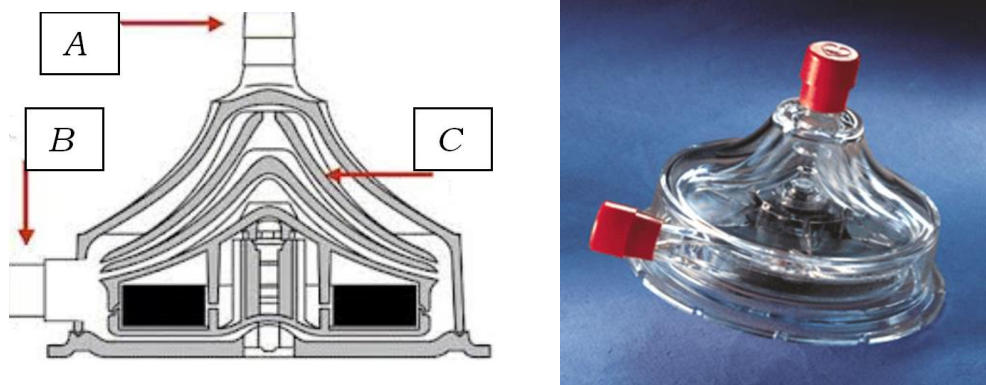


Fig.61. Esquema(izquierda) y fotografía(derecha) de bomba Biomedicus: **A.**-entrada del flujo, **B.**-salida del flujo, **C.**-Conos (rotor), **D.**- Disco metálico impulsor



Fig.62. Bomba Biomedicus implantada. **A.**-entrada desde el ventrículo. **B.**-salida hacia la aorta

Consolas de control

Para nuestro modelo experimental se utilizaron dos consolas diferentes: BCM 3200 (Biomed S.A., España) para la producción y control de flujo pulsátil con el dispositivo Berlin Heart y Bomba Tubular y Consola de Biomedicus (Medtronic Bio-Medicus. Inc, Eden Prairie Minn.) para la obtención y control de flujo continuo con bomba centrífuga Biomedicus.

- *Consola BCM 3200*

Fue la utilizada para el control del dispositivo BCM, (Biomed Comunidad de Madrid) que se implantó con éxito en más de 25 pacientes a finales de los años ochenta y principios de los noventa. Los resultados del dispositivo BCM fueron comparables a las modernas asistencias, aunque la producción del dispositivo cesó a mediados de los noventa por motivos comerciales. Esta consola de mando permite el ajuste de múltiples variables, entre las que se encuentran: frecuencia, tiempo de sístole y de diástole, presión de vacío, presión neumática, así como funcionamiento síncrono y asíncrono (*Fig.63*).



Fig.63. Consola de control del BCM 3200®

- *Consola Biomedicus (Medtronic Bio-Medicus. Inc, Eden Prairie Minn.)*

Esta consola incluye el motor donde se adapta la bomba centrífuga en su parte frontal (*Fig. 64*). El panel de mandos (*Fig.65*) presenta una gran simplicidad, ya que este tipo de bomba modifica el flujo dependiendo de las revoluciones del motor. También dispone de un sistema de alarmas

(los modelos más recientes) para evitar una elevada presión negativa en el circuito, así como sistema de parada si se detecta aire en interior del circuito, lo cual conllevaría un elevado riesgo de embolismos aéreos.



Fig.64. Consola Biomedicus (Frontal)



Fig.65 Consola Biomedicus (Controles)

Cánulas

En posición arterial se utilizó una cánula de fabricación propia, compuesta por una prótesis de politetrafluoruro expandido (PTFE) (Goretex®) de 10 mm de diámetro unida a un conector de policarbonato Jostra 3/8-1/2 (MAQUET GmbH & Co. KG). Para el drenaje del ventrículo izquierdo se utilizó una cánula Medtronic ULTRAFLEX® de 27F (Medtronic Inc, Minneapolis, USA). Esta cánula está diseñada originalmente para el drenaje venoso de la aurícula derecha durante la circulación extracorporea. Perforada en una sola etapa, con pared fina anillada, resistente al acodamiento. La punta es multiperforada, (tipo “farol”) ofreciendo un buen perfil de succión si se posiciona adecuadamente, para ello realizamos una marca para calcular a priori la profundidad de colocación de la misma en el ventrículo izquierdo. Para su conexión a la asistencia se utilizó también un conector de policarbonato Jostra 3/8-1/2 (MAQUET GmbH & Co. KG).

Sistema de registro

- *Transductores de presión:*

Transductores de presión desechables Abbott IBP (Abbott, Irlanda), para monitorizar la presión en la cánula de entrada en el dispositivo y en la de salida de este; así como para monitorizar las variables hemodinámicas del animal (Presión Arterial y Pulmonar). También fue monitorizada la presión neumática de los dispositivos pulsátiles.

- *Medidores de flujo:*

Medidores Ultrasónicos de flujo de sangre en tubos, desarrollados en el (LCA) Laboratorio de Circulación Artificial de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental en el H.G.U Gregorio Marañón. Basados en placas electrónicas DIGIFLOW EXT1® de EMTEC (EMTEC, Alemania) que se instalan en soportes metálicos y se les añade interfases con la electrónica apropiada para visualizar la medida de flujo. Las placas están provistas de una salida analógica que es la que utiliza el sistema de registro para monitorizar el flujo instantáneo. Colocamos un sensor de flujo en la cánula de salida del dispositivo, de modo que pudimos monitorizar y registrar de forma continua el flujo de la AMC.

- *Software:*

Para el control del dispositivo de asistencia usamos un ordenador portátil convencional conectado a un registrador que integra las señales de entrada y las incorpora al software (presiones, flujos, etc.). El software de registro y control de la asistencia, está diseñado en el LCA de la unidad de cirugía experimental del HGUGM por el Dr. Juan Francisco del Cañizo. Este software nos permite controlar múltiples variables, entre las que se incluyen: frecuencia, presión, vacío, porcentaje de la sístole, retardo con respecto al QRS. El módulo de registro del programa nos permite realizar calibraciones de cada una de las variables de presión (para ello usamos un manómetro y una jeringa hasta conseguir una presión concreta que luego introduciremos en el programa como valor de referencia), así como las de flujo. Este registrador nos permite efectuar adquisiciones puntuales, cada cierto tiempo o bien adquisición continua de datos. Por ultimo nos muestra en gráficas cada una de las variables del experimento, siendo la posición y forma de las gráficas absolutamente configurables (*Fig.66*).

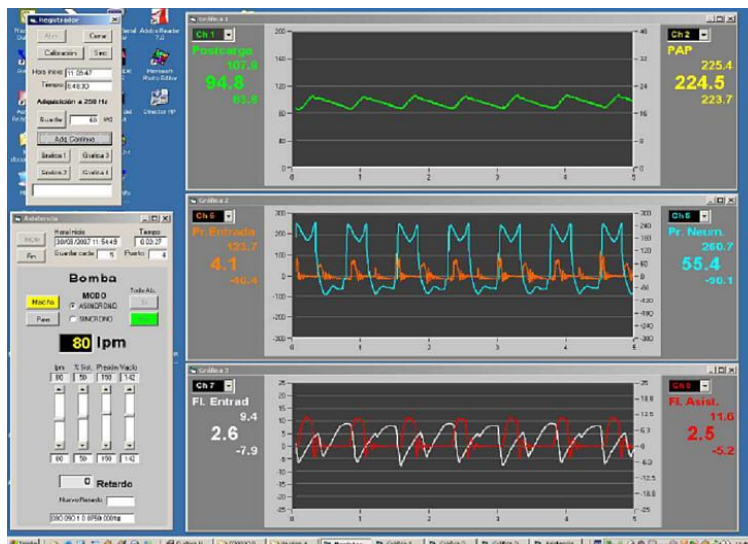


Fig.66. Detalle de los diferentes registros durante una experiencia

3.1.3. Material Anestésico

- *Catéter de Swan-Ganz*

Este dispositivo (*Fig.67*) comenzó a utilizarse por Forrester para la monitorización de los infartos agudos de miocardio. El catéter de Swan-Ganz®[128,129] nos permite monitorizar de forma continua la presión en la arteria pulmonar, también permite adquirir de forma continua la (SvO₂) Saturación Venosa mixta (en la punta del catéter, alojada en las ramas lobares pulmonares) que es de gran ayuda, pues se relaciona estrechamente con la situación respiratoria, con la hemoglobina del enfermo y con el gasto cardiaco (si el gasto es bajo, hay mucho consumo periférico de oxígeno y la sangre regresa muy desaturada al corazón derecho). Los valores normales de SvO₂ oscilan entre 65-70%. Otra de las utilidades principales de este dispositivo es la estimación del gasto cardiaco por termodilución, para ello dispone de una pequeña resistencia en su porción proximal que calienta la sangre a una determinada temperatura, por otro lado el catéter mide la temperatura de la sangre en la punta de este y mediante una fórmula matemática se obtiene el gasto y el índice cardiaco (gasto ajustado a superficie corporal). La ultima utilidad es la medición de la presión de enclavamiento o (PCP) presión capilar pulmonar que es equivalente a la presión en aurícula izquierda. Esta presión es muy útil y permite valorar la situación de precarga del enfermo, su función ventricular y la función de la válvula mitral.

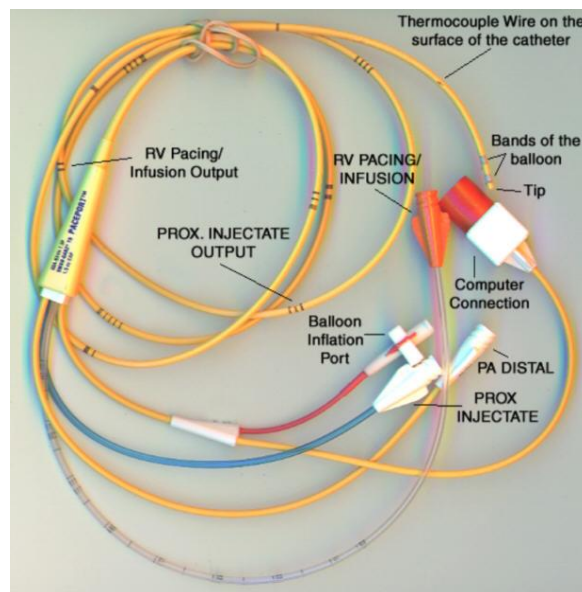


Fig.67. Catéter de arteria pulmonar o de Swan-Ganz®



Fig.69. Quirófanos de la Unidad de Cirugía Experimental del H.G.U. Gregorio Marañón

3.2. Procedimiento de implante

3.2.1. Protocolo Anestésico

Inicialmente los animales fueron premedicados con ketamina (20 mg/kg) y atropina, (0,04 mg/kg) ambas por vía intramuscular. Posteriormente, canalizamos una vena en la oreja (abbocath® n° 20) (Fig.70) y monitorizamos mediante ECG continuo, pulsioximetría (Sat O₂) saturación periférica de oxígeno. La inducción anestésica se realizó con fentanilo intravenoso 2,5 mg/kg. IV (Fentanest®, Kern Pharma, Spain), Propofol 4 mg/kg intravenoso IV (Diprivan® 1%, Astra Zeneca, Spain) y relajación muscular con besilato de atracurio 0.5 mg/Kg. IV (Tracrium®, GLAXOSMITHKLINE, Spain). Posteriormente se procede a la intubación orotraqueal (tubo no 5,5) (Fig.71) y conexión a ventilación mecánica controlada (respirador Dräger® SA1, Dräger Medical AG, Lubeck, Alemania), administrando una (FiO₂) concentración de oxígeno de 1 y (VC) volumen corriente de 12-15 ml/kg para mantener normocapnia. El mantenimiento anestésico se realizó con Fentanest 2,5 mg/kg/30 min, Propofol 11-13 mg/kg/h y Tracrium 0,3 mg/kg/30 min. Tras estos primeros procesos anestésicos canalizamos la arteria femoral derecha con introductor 5 French (F) (F. medida de diámetro, con una equivalencia de 3 F=1 mm) y la vena yugular interna derecha (introductor 7 F), colocando catéter de arteria pulmonar (7 F catéter de termodilución, Edwards®, Irving, California, USA) para la medición del gasto cardiaco continuo (GCC).



Fig. 70. Canalización venosa



Fig. 71. Intubación orotraqueal

3.2.2. Protocolo Quirúrgico

Tras el control anestesiológico, se inicia el procedimiento quirúrgico. Inicialmente se disecciona el paquete vascular inguinal derecho, individualizando la arteria y vena femoral. Una vez liberados ambos vasos, se controlan los mismos con ligaduras. Posteriormente se procede a canular la arteria y la vena con sendos introductores según la técnica de Seldinger. Seguidamente se disecciona y controla la vena yugular externa derecha del animal realizando una incisión en el surco delto-pectoral derecho, canalizándose con introductor 7 F y progresando por este el catéter de arteria pulmonar de Swan-Ganz. Posteriormente se realiza una esternotomía media con disección por planos hasta el esternón, realizándose hemostasia cuidadosa del músculo y el plano celular subcutáneo con electrocauterio (Valleylab®). Se realiza la esternotomía propiamente dicha con una sierra portátil modelo Stryker. Tras la división del hueso, se coagulan ambas tablas esternales y se sella con cera de huesos la capa esponjosa esternal para evitar pérdidas sanguíneas excesivas. Una vez expuesto al mediastino anterior colocamos un separador de Finocchietto®, realizamos una resección cuidadosa de todo el tejido tímico (muy voluminoso en los cerdos) con bisturí eléctrico y disección roma. En este punto de la intervención las dos venas mamarias internas son diseccionadas y ligadas para evitar laceraciones accidentales y pérdida de sangre y permite igualmente una mayor separación de las tablas esternales sin riesgo de lesión de la vena innominada. Posteriormente practicamos la apertura del pericardio en T invertida, colocando puntos firmes de tracción consiguiendo una adecuada exposición del corazón, con especial interés en la orejuela auricular izquierda, que en este punto es canulada con un abbocath® n° 14 y conectando a este un prolongador con conexión Luer para administrar la solución con las microesferas directamente en esta cavidad, que se considera como idónea para una adecuada homogenización y distribución posterior por los tejidos[113]. El siguiente paso es la movilización de los grandes vasos, separando arteria pulmonar y aorta para poder realizar posteriormente un pinzamiento lateral de esta última. Habitualmente

realizamos dos maniobras para facilitar la visualización de la aorta ascendente, en primer lugar se practica una ligadura con seda de 0 de la punta de la orejuela auricular derecha, desplazando esta en dirección caudal y lateral. Asimismo, colocamos un punto de sutura de Polipropileno de 5/0 (Prolene®) en el tracto de salida del VD inmediatamente por debajo de la coronaria derecha para desplazarlo en dirección caudal y lateral (Fig.72).

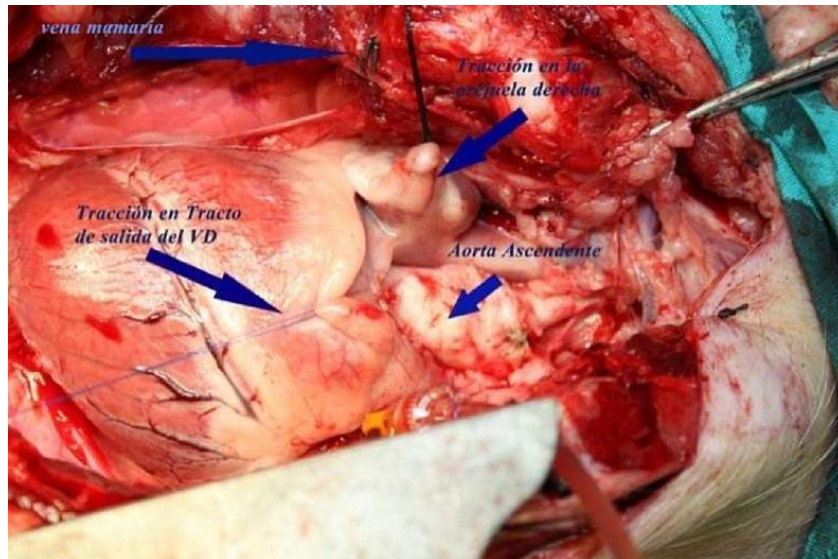


Fig.72. Discección de la arteria aorta y separación de aurícula derecha y tracto de salida del ventrículo derecho

Una vez hemos separado la arteria aorta de la arteria pulmonar, heparinizamos al animal a dosis de 4mg/kg, para practicar al pinzamiento lateral aórtico (el cual se lleva a cabo cinco minutos más tarde de la administración de la heparina) con pinza de Derra o Castañeda. Tras asegurarnos del correcto pinzamiento aórtico realizamos una aortotomía longitudinal de 1.5 cm (Fig.73), usando bisturí de Potts y posteriormente ampliando con tijera de Potts de ángulo recto, iniciamos la anastomosis de la cánula eferente utilizando sutura de polipropileno de 5/0 (Prolene) y portaagujas de Castroviejo.

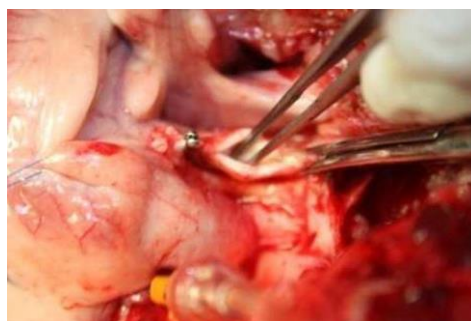


Fig.73. Pinzamiento lateral de la aorta y aortotomía longitudinal

La técnica de anastomosis que utilizamos (anastomosis en paracaídas) es iniciada en el talón de la cánula con varios puntos en el aire para posteriormente bajar el tubo y proseguir la sutura circular con puntos cortos y profundos. Tras completar la anastomosis se coloca una pinza de tubos en la cánula y se procede al despinzamiento lateral aórtico y revisión minuciosa de la hemostasia (*Fig.74*). Por último, se implanta la cánula de drenaje en el ápex ventricular izquierdo (*Fig.75*), para ello realizamos dos suturas circulares o en “bolsa de tabaco” en la punta del ventrículo izquierdo, luxando ligeramente con la mano izquierda el ápex y realizamos las dos bolsas con extremos opuestos usando una sutura de polipropileno de 3/0 (Prolene®) para posteriormente pasar cada una por sendos torniquetes desechables. Una vez realizado esto, practicaremos una incisión en cruz en el centro de ambas bolsas usando un bisturí del n°14 y dilatando el mismo con una pinza de Crile. Finalmente insertaremos la cánula de drenaje por este orificio mediante suaves movimientos rotacionales hasta una longitud previamente fijada. Cuando la cánula se encuentre en posición, anudaremos con dos ligaduras uniendo los torniquetes y el tubo para evitar desplazamientos (*Fig.76*).



Fig. 74. Cánula en aorta ascendente

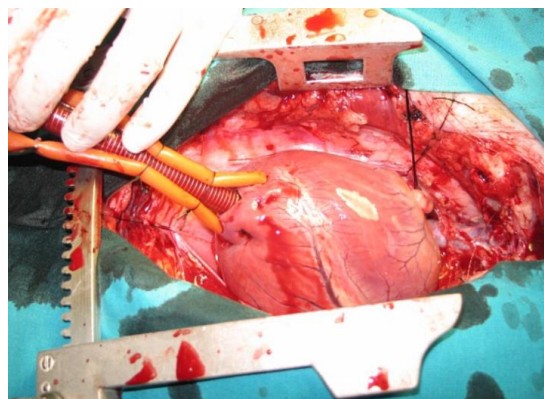


Fig. 75. Cánula en ápex ventricular izdo

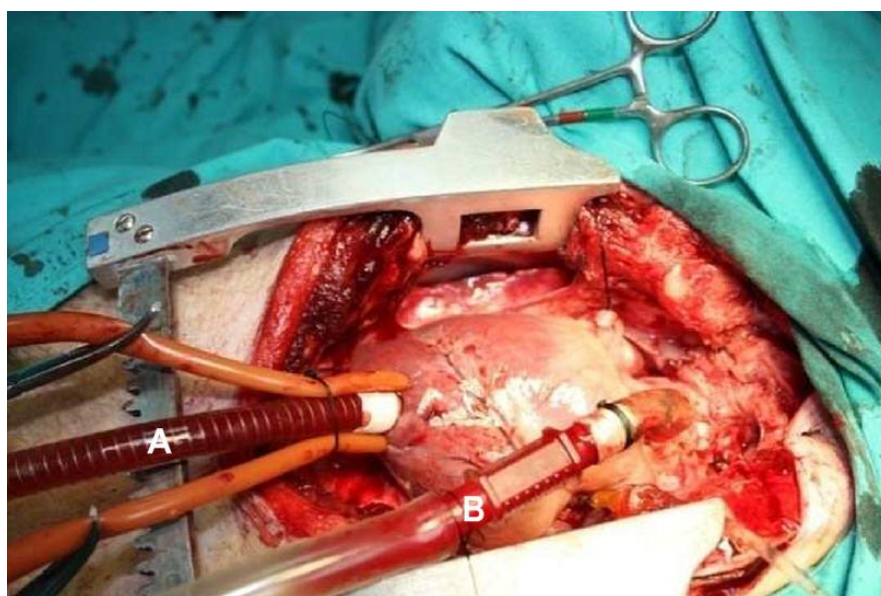


Fig. 76. **A.-**Cánula de drenaje ventricular izquierdo. **B.-**Cánula aórtica

3.3. Protocolo de función de los dispositivos

Tras el purgado de los dispositivos de ACM para evitar embolismos por aire, se calcula el gasto cardiaco total del animal mediante el catéter de arteria pulmonar y confirmado mediante el medidor de flujo ultrasonografico en la arteria pulmonar. Una vez obtenido este dato se inicia la asistencia circulatoria durante 30 minutos asumiendo el gasto cardiaco total, simulando así un fracaso severo del ventrículo izquierdo y por tanto una dependencia completa del dispositivo para mantener la circulación. Este supuesto correspondería en la clínica con un fracaso agudo del ventrículo izquierdo y escasa o nula reserva contráctil. Tras este primer paso se calcula nuevamente el gasto cardiaco del animal y se disminuye la asistencia circulatoria hasta un 50% del gasto calculado, manteniéndose otros 30 minutos. Este segundo supuesto sería el equivalente clínico de asistencia circulatoria en fallo ventricular con cierto grado de reserva contráctil y aquellas otras situaciones de comienzo de recuperación miocárdica e inicio de la desconexión del dispositivo. Durante la experiencia se registran de forma continua las presiones arteriales sistólicas, diastólicas, medias, presión en arteria pulmonar y en los dispositivos pulsátiles las presiones neumáticas necesaria para el impulso de la sangre, así como las presiones negativas generadas para el llenado de las cámaras. Las presiones de entrada en el dispositivo son medidas en los tres modelos de asistencias. En nuestro estudio el funcionamiento de las ACM no fue sincronizado con la actividad cardíaca, por ser esta forma de funcionamiento las utilizadas en la práctica clínica más comúnmente.

3.4. Protocolo de preparación, administración y recuperación de microesferas coloreadas

En nuestro estudio se utilizaron microesferas (ME) coloreadas para determinar la distribución del flujo en diferentes órganos. La decisión está basada en estudios que demostraron una excelente aproximación en dicha determinación del flujo con microesferas radiactivas[118, 126], siendo las primeras más fáciles de almacenar y manipular. Fueron utilizadas microesferas DYE-TRACK™ TRITON TECHNOLOGY®. INC. (San Diego. CA). El tamaño de estas microesferas es de $15\mu\text{m}\pm 0.1\mu\text{m}$.

3.4.1. Preparación de Soluciones

Para la utilización de este método es necesaria la preparación de diferentes soluciones para ser utilizadas en diferentes momentos del procedimiento.

1. Solución para la digestión alcalina (SDA)

- Poner 2000 ml de agua destilada en un vaso de precipitado de 2 litros.
- Colocarlo sobre un agitador magnético con calefactor (a unos 50°C de temperatura).
- Poner en el vaso un imán de agitación y comenzar a agitar a alta velocidad.
- Añadir 112.22 gramos de hidróxido potásico al agua y agitar hasta que la solución esté clara.
- Desconectar el calefactor y continuar agitando hasta que se alcance la temperatura ambiente.
- Guardar la solución en botellas de plástico e identificarlas y la fecha de preparación.

(La solución es muy cáustica. Es preciso usar guantes de látex y manejar con cuidado).

2. Solución acidificada de etanol

- En un vaso de precipitado poner 1 litro de Etanol.
- Añadir 2 ml de Ácido Clorhídrico (HCL al 37%) y agitar.
- Guardar en botella de plástico e identificarla y la fecha de preparación.
- (Solución de HCL al 37% en Etanol al 0.2% volumen/volumen).

3. Solución Triton® X-100 al 10%

- Poner 1800 ml de agua destilada en un vaso de precipitado de 2 litros.
- Colocarlo en un agitador magnético con calefactor ajustado a unos 50° C.
- Colocar un imán agitador dentro y comenzar a agitar a alta velocidad.
- Añadir 0.20 gramos de Azida Sódica al agua destilada (la azida es muy tóxica).

- Añadir 200 ml de Triton® X-100 y agitar hasta que la solución esté clara.
- Desconectar el calefactor y dejar enfriar agitando hasta que la solución alcance la temperatura ambiente.
- Guardar en botella de plástico e identificarla y la fecha de preparación.

4. Solución Tween® 80 al 10%

- En un tubo de polipropileno de 15 ml añadir 4,5 ml de agua destilada y 0.5 ml de Tween® 80. Dejar la punta de la pipeta en el tubo para que se mezcle todo. Poner en un agitador rotatorio durante 15 minutos.

5. Solución Tween® 80 al 0.05%/ Solución salina

(Solución transportadora de las microesferas (STM))

- Poner 99.5 ml de suero salino en un vaso de precipitado con agitador y añadir 0.5 ml de la solución anterior, dejar que se mezcle bien. Esta solución es la que se utiliza para disolver las microesferas antes de inyectarlas.

3.4.2. Preparación de los tubos con microesferas

Material necesario

- 50 ml de STM
- 4 tubos de polipropileno de 15 ml
- Un vórtex
- Jeringas de 2 ml
- Jeringas de 10 ml
- Aguja IV gruesa

Procedimiento

- Marcar los tubos con los colores de las microesferas que van a llevar
- Añadir a cada tubo 5 ml de STM

- Añadir 4.5 millones de esferas blancas al tubo de BLANCAS
- Añadir 4.5 ml de esferas naranjas al tubo de NARANJAS
- Añadir 4.5 ml de esferas violetas al tubo de VIOLETAS
- Enrasar todos los tubos a 10 ml con STM
- Tapar los tubos y agitar
- Dejar en nevera hasta su utilización

Vía de administración

- La inyección se realiza en la aurícula izquierda del animal

3.4.3. Administración de microesferas

1. Basal: Una vez abierto el pericardio y canulada la aurícula izquierda. BLANCAS.
2. Asistencia Total: Después de 30 minutos de asistencia total. NARANJAS (EOSINA).
3. Asistencia Parcial: Después de 30 minutos de asistencia parcial. VIOLETAS.

Órganos a estudiar

- Pulmón (Lóbulo medio del pulmón derecho)
- Ventrículo Izdo. Epicardio (Considerado con los $\frac{3}{4}$ externos)
- Ventrículo Izdo. Endocardio (Considerado con el $\frac{1}{4}$ interno)
- Ventrículo Dcho.
- Riñón izquierdo (En ambos riñones se analizara el polo inferior)
- Riñón derecho.
- Hígado (Lóbulo izquierdo en su borde anterior)
- Intestino delgado (Ileo terminal)

3.4.4. Obtención y almacenamiento de muestras de tejidos

- Tener un granatario disponible.
- Utilizar tubos de centrifuga de polipropileno de 15 ml (Tapón morado).
- Hacer 0 en el granatario con el tubo vacío y sin tapa.
- Extraer una muestra de unos 3 gr. del tejido correspondiente.
- Introducirla en el tubo y pesarla.
- Anotar el peso de la muestra, tapar el tubo e identificarlo.
- Pueden conservarse en nevera durante 2 ó 3 días.

3.4.5. Procedimiento de control y de digestión

- Las muestras de tejido pueden almacenarse a temperatura ambiente en tubos tapados para cortos periodos de tiempo, o en nevera a 0-4° C para almacenamiento más largo. Si las muestras no se refrigeran el único problema es el mal olor que aparece al destapar los tubos.
- Las muestras de tejido deben procesarse en tubos de centrifuga de polipropileno apropiados al tamaño de las muestras. Los tubos deben ser nuevos, se ha evidenciado pérdida de microesferas si los tubos se reutilizan. En ningún caso deben utilizarse tubos de poliestireno.

Control del proceso

- Usar una pipeta automática para añadir 10.000 microesferas azules de control (100 ul) de una solución control de microesferas azules agitadas constantemente a cada tubo antes de realizar los pasos siguientes.
- Solución para la digestión alcalina (1M SDA): Deben utilizarse guantes de latex y protección ocular ya que esta solución es muy cáustica. Si se utilizan tubos de 15 ml, añadir 6 ml de SDA. Volver a tapar los tubos con cuidado. **IMPORTANTE:** No utilizar más de 6 ml de KOH 1 Molar en los tubos de 15 ml (muestra de unos 3 gr).
- Cuando se utilizan tubos de 50 ml , añadir 20 ml de SDA. **IMPORTANTE:** No utilizar más de 20 ml de hidróxido de potasio 1 Molar en los tubos de 50 ml.

3.4.6. Digestión Alcalina

Colocar los tubos del paso anterior en una estufa a 50°C y dejar digerir durante toda la noche. Por la mañana sacar los tubos y abrir el tapón un momento para dejar escapar el gas acumulado, volver a taparlos y agitarlos en vórtex durante 15-30 segundos. La mezcla de tejido deberá estar completamente homogeneizada (sólo deben ser visibles pequeñas partículas grasas). Volver a colocar los tubos en la estufa y dejarlos digerir durante 1 hora más.

Después de la hora adicional, repetir la agitación con vórtex. Inspeccionar los tubos y si aparecen partículas de tejido sin digerir repetir el procedimiento con la estufa a 60°C hasta la digestión total.

Cuando haya finalizado el proceso de digestión, retirar los tubos de la estufa y rellenarlos con agua destilada a 50°C hasta la marca superior del tubo. Tapar los tubos y mezclarlos bien con agitación manual e inversión.

Centrifugar los tubos 15 minutos a 1,500 g (2500 rpm) y aspirar el sobrenadante verde-marrón de cada tubo sin aspirar el pellet.

Resuspender el pellet con 10% Tritón X-100. Usar 12 ml en los tubos de 15 ml o 40 ml en los tubos de 50 ml. Los pasos siguientes requerirán sonicación o agitación con vórtex para ayudar al proceso de digestión. Tener cuidado para no llenar los tubos demasiado, si se pierde líquido pueden perderse microesferas.

Cuando se procesa el cerebro o médula espinal substituir el Tritón al 10% por Tritón al 15% y repetir los pasos 5 y 6 dos veces.

Centrifugar otra vez los tubos 5 minutos a 1,500 g y aspirar el sobrenadante de cada tubo sin aspirar el pellet.

Resuspender el pellet con Etanol acidificado (EA). Usar 12 ml en los tubos de 15 ml o 40 ml en los tubos de 50 ml. Mezclar con el vórtex o el sonicador para deshacer el pellet. Limpiar el sonicador con alcohol después de cada utilización.

Centrifugar los tubos 5 minutos a 1,500 g y aspirar el sobrenadante de cada tubo sin aspirar el pellet.

Resuspender el pellet con alcohol etílico. Usar 12 ml en los tubos de 15 ml o 40 ml en los tubos de 50 ml. Mezclar con el vórtex o el sonicador para deshacer el pellet. Limpiar el sonicador con alcohol después de cada utilización.

Centrifugar otra vez los tubos 5 minutos a 1,500 g y aspirar el sobrenadante de cada tubo sin aspirar el pellet.

3.4.7. Recuperación de las microesferas y análisis del colorante

Antes de realizar una sesión de análisis de los colorantes de microesferas debe realizarse una calibración de la línea base del espectrofotómetro. Esta calibración debe realizarse con un *scan* paso a paso con sólo disolvente en la cubeta. El *scan* debe hacerse sobre todo el espectro de longitudes de onda que nos interesan, típicamente de 350 a 700 nm.

Recuperación de microesferas y colorante por evaporación

1. Dejar evaporar el pellet y la pequeña cantidad de Alcohol Etilico a temperatura ambiente durante la noche. La evaporación se puede acelerar con una estufa a 50°C pero si se superan los 50° el tubo de plástico puede absorber algo del colorante.
2. Añadir 150 o 250 ul del disolvente adecuado a las microesferas secas en cada tubo y agitar con vórtex. La cantidad de disolvente depende del tamaño de la cubeta del espectrofotómetro. Por ejemplo utilizar 250 ul de disolvente si la cubeta es de 200 ul. El exceso de disolvente facilita posteriormente la extracción de la muestra sin tocar las microesferas vacías en el fondo del tubo.
3. Dejar reposar los tubos durante 15 minutos como mínimo para permitir que el disolvente extraiga el colorante de todas las microesferas. Agitar los tubos con vórtex otra vez y centrifugarlos a 1,500 g durante 5 minutos para formar un pellet con las microesferas vacías y cualquier resto remanente. Aspirar el sobrenadante con una pipeta Pasteur cuidadosamente para no aspirar nada del pellet del fondo.
4. Colocar el sobrenadante en la cubeta del espectrofotómetro JENWAY 6305® (Keibon products. England) para medir la absorbancia (*Fig. 77*).

Blanco	370 nm
Naranja	532 nm
Violeta	594 nm
Blue	670 nm

Si alguno de los picos de absorbancia supera 1.5 AU será necesario diluir la muestra hasta alcanzar la concentración adecuada. Apuntar la dilución que se haga para los cálculos posteriores.



Fig. 77. Espectrofotometro JENWAY 6305®

3.4.8. Cálculo del número de microesferas.

El cálculo del número de microesferas se basa en la absorbancia de una solución control de 5.000 microesferas para cada color utilizado.

El número absoluto de microesferas de una muestra se obtiene dividiendo su absorbancia por la absorbancia de 5.000 microesferas del mismo color multiplicado por 5.000.

$$\text{Num ME (Muestra)} = \text{Abs (muestra)} / \text{Abs (5000 ME)} * 5.000$$

Una vez calculado ese número hay que corregirlo por el número de microesferas azules de control. A cada tubo con la muestra de tejido se le añaden 10.000 microesferas azules de control para estimar las microesferas que se pueden perder durante el procesado de las muestras.

$$\text{Num ME (corregidas por azules)} = \text{Num ME (muestra)} / \text{Num ME (azules)} * 10.000$$

La siguiente corrección la efectuamos por el número de microesferas que se inyectan al animal. Se han inyectado 4,5 millones de microesferas en cada inyección.

$$\text{Num ME (por millon)} = \text{Num ME (corregidas por azules)} / \text{millones de ME inyectadas.}$$

Por último debemos corregir el número de microesferas por gramo de tejido analizado:

$$\text{Num ME (por millon y gr)} = \text{Num ME (por millon)} / \text{peso en gr de la muestra de tejido.}$$

Obteniendo al final el número de microesferas por millon y gramo de tejido.

3.5. Determinaciones de laboratorio

3.5.1. Protocolo de toma de muestras sanguíneas

En todas las experiencias la extracción de muestras se hicieron al siguiente protocolo:

1. Tras la apertura esternal y antes de administrar las microesferas blancas. (basal)
 2. Tras 30 minutos de asistencia total.
 3. Tras 30 minutos de asistencia parcial.
- En cada uno de los puntos del cronograma, la sangre se obtiene en un volumen aproximado de 10 mL por muestra que se recogen en dos tubos con EDTA como anticoagulante.
 - Se centrifugan a 3.600 rpm durante 15 min a 4°C y el sobrenadante se alicuota en tubos Eppendorf de 1.5 mL. Se conservan a -80°C hasta su procesamiento.

• *Determinaciones hematológicas*

Se determinó el Hemograma en los periodos anteriores, con conservación de las muestras en tubos estériles citratados a X°C. Se utilizó en analizador COULTER®LH 750. (Beckman Coulter International)

• *Determinaciones bioquímicas*

Tras la extracción de las muestras, fueron centrifugadas a 3600 rpm durante 15 min y posteriormente conservadas a -80°C

Las determinaciones practicadas fueron: LDH, AST, ALT, FA y GGT.

Fueron analizadas con el analizador automático Cobas®8000 (Roche. Suiza).

- *Determinaciones gasométricas*

Las muestras fueron tomadas en la arteria femoral canalizada, tras desprejar los 5 primeros cc de sangre extraída para evitar datos erróneos. Fueron analizados: pH, ácido láctico, pO₂, pCO₂ y HCO₃. Las muestras fueron analizadas de forma inmediata tras la extracción mediante el analizador de gases GEM Premier 5000®, (MedWOW. Israel)

- *Determinaciones de marcadores de reacción inflamatoria*

- a.- Cuantificación de HSPA1A (Heat Shock Protein)**

Se cuantificó HSPA1A en muestras de plasma diluidas 1:5 mediante el kit de ELISA EKS_715® (Assay-Designs-Stressgen, Ann Arbor, Michigan, USA) siguiendo las instrucciones del fabricante. El test EKS-715 reconoce la HSPA1A recombinante y la forma nativa en plasma y suero, y no tiene reactividad cruzada con HSPA8 (Hsp70 constitutiva).

Se prepara una curva de calibración con 6 puntos, partiendo de un estándar de [Hsp70] = 10 µg/mL, obteniendo un intervalo de 12.5 - 0.20 ng/mL, así como un blanco de reacción. Se pipetea por duplicado 100 µl de los estándares y las muestras de plasma (diluidas 1:5). La Hsp70 circulante se une al anticuerpo monoclonal formando un complejo que queda fijado a la microplaca. La adición de anticuerpos policlonales de conejo específicos contra estas proteínas y un sustrato de tetrametilbenzidina, genera un color azul de intensidad proporcional a la cantidad de Hsp70 de cada muestra. La reacción se para añadiendo 2H₂SO₄ 2N. La intensidad de color producido, se lee a una longitud de onda de 450 nm (referencia 540-570 nm). La concentración de Hsp70 de las muestras, expresada en ng/mL, se obtiene por interpolación en la curva estándar bilogarítmica, de las absorbancias obtenidas en las muestras desconocidas. Los coeficientes de variación intra- e inter-ensayos fueron <10%. La linealidad fue de 0.34-6.25 ng/mL y la sensibilidad de 0.30ng/mL.

- b.- Cuantificación de Interleuquina 6 (IL-6)**

Mediante técnica de inmunoensayo enzimático tipo sándwich (Quantikine® Porcine IL-6, R&D Systems, Abingdon, UK) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Todas las muestras se diluyen 1:2 y se analizan por duplicado. La concentración final de IL-6 en cada una de ellas se obtiene por interpolación sobre una curva patrón de rango 300 pg/mL-9.4 pg/mL.

Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo son inferiores al 5% y al 7% respectivamente.

c.- *Factor Necrosis Tumoral-alfa (TNF- α)*

EL TNF- α se cuantifica por duplicado en muestras de plasma no diluidas mediante técnica de ELISA comercial final (Quantikine® Porcine TNF- α , R&D Systems, Abingdon, UK) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La concentración de TNF α , se obtiene por interpolación sobre curva patrón, de regresión lineal y rango de 375 pg/mL-11,7 pg/mL.

La mínima dosis detectable de TNF- α porcino es de 2.8-5.0 pg/mL con una sensibilidad media de 3.7 pg/mL. No se ha detectado reactividad cruzada o interferencias con otras interleuquinas porcinas.

d.- *Óxido Nítrico (ON)*

El plasma de los cerdos se diluyó 1:25 tras optimizar el desarrollo del kit con el que se cuantificó, *Nitric Oxide Colorimetric Assay Kit®* (Oxford Biomedical research, Oxford, MI 48371, USA). A partir de una solución stock de 500 μ M de ON y por diluciones seriadas se elabora una curva patrón de entre 50 y 0.5 μ M. El kit permite cuantificar con exactitud hasta 1pmol/ μ L \approx 1 μ M.de ON. La absorbancia final de las muestras se lee en un espectofotómetro dotado con un filtro para una λ = 540 nm.

3.6. Planteamiento experimental

Para el estudio se utilizaron 22 cerdos miniatura distribuidos en 3 grupos. Al primer grupo de 9 animales se le implantó una bomba Berlin Heart Excor, al segundo grupo de 7 animales se le implantó una bomba Biomedicus de flujo continuo y al tercer grupo una Bomba Tubular pulsátil.

Siguiendo el siguiente protocolo:

Pasos	Procedimiento	Material y parámetros
Procedimiento anestésico		
1	<i>Premedicación anestésica</i>	<i>Ketamina.- 20 mg/Kg. Atropina.- 0.04 mg/Kg. Ambas intramuscular</i>
2	<i>Canalización venosa en la oreja del animal</i>	<i>Catéter venoso n° 20. (Abbocath)</i>
3	<i>Monitorización general: ECG, SaO2 y pulsioximetría.</i>	<i>Monitor.-Siemens SA. Pulsioxímetro Ohmeda 5250 RGM.</i>
4	<i>Inducción anestésica</i>	<i>Propofol.-4 mg/Kg. (1%) Fentanilo.-2.5 mg/Kg. Atracurium.-0.5 mg/Kg.</i>
5	<i>Intubación</i>	<i>Tubo orotraqueal n° 5.5</i>
6	<i>Conexión al respirador</i>	<i>Respirador.-Drager SA. VT.-12-15 ml/Kg. FiO2.-1</i>
7	<i>Mantenimiento anestésico</i>	<i>Fentanest 2,5 mg/kg/30 min, Propofol 11-13 mg/kg/h. (1%) Tracrium 0,3 mg/kg/30 min.</i>
8	<i>Canalización arterial. Venosa y pulmonar.</i>	<i>Arteria femoral.-Catéter de 5 F. Vena femoral.- Catéter de 7 F. Vena yugular interna.-Catéter de 7 F. (Catéter de Swan-Ganz).</i>

9	<i>Monitorización hemodinámica</i>	<i>P.Arterial, P.Pulmonar, GC, IC, PVC y SvO2.</i>
Procedimiento quirúrgico		
10	<i>Esternotomía</i>	<i>Sierra oscilante</i>
11	<i>Colocación de cánula en orejuela auricular izda.</i>	<i>Catéter n° 14(Abbocach) Fijada con sutura monofilamento.</i>
12	<i>Extracción de muestras para Hematología, Bioquímica, Reactantes de respuesta inflamatoria y muestra arterial para gasometría</i>	
13	<i>Administración de microesferas en situación basal en aurícula izda. (Blancas)</i>	
14	<i>Administrar heparina sódica 4 m/Kg. IV.</i>	
15	<i>Pinzamiento lateral de la aorta</i>	<i>Pinza de Castañeda</i>
16	<i>Apertura longitudinal de aorta</i>	<i>1.5 cm</i>
17	<i>Anastomosis “en paracaídas”</i>	<i>Cánula de PTFE de 10mm. (Politetrafluoruro Expandido). Sutura con monofilamento de 5/0.</i>
18	<i>Implante de la cánula en al ápex ventricular izdo. Con previa dilatación.</i>	<i>Cánula de Medtronic ULTRAFLEX de 27 F.</i>
19	<i>Conexión de las cánulas al dispositivo (Según experiencia)</i>	<i>Biomedicus BerlinHeart EXCOR Bomba tubular</i>
20	<i>Determinar el gasto cardiaco del animal mediante el catéter de arteria pulmonar y confirmación mediante la medición de flujo de forma directa en la arteria pulmonar (Flujometro)</i>	
Protocolo de funcionamiento del dispositivo		
21	<i>Iniciar función del dispositivo con el flujo total, según los datos del paso anterior y mantener 30 minutos.</i>	
22	<i>Después de 30 minutos de asistencia total administrar las microesferas naranjas (Eosina) y simultáneamente extraer: muestras para Hematología, Bioquímica, Reactantes de respuesta inflamatoria y muestra arterial para gasometría</i>	
23	<i>Disminuir el flujo de la bomba a la mitad del flujo del paso previo y mantenerlo 30 minutos.</i>	

24	<i>Después de 30 minutos de asistencia parcial administrar las microesferas Violetas y simultáneamente extraer: muestras para Hematología, Bioquímica, Reactantes de respuesta inflamatoria y muestra arterial para gasometría</i>	
25	<i>Tras 5-10 minutos de asistencia se sacrifica el animal con una solución hiperpotasémica y profundización anestésica si es preciso</i>	
Protocolo de extracción de muestras tisulares		
26	<i>Extracción de muestras:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Pulmón • Corazón(Endocardio y epicardio del ventrículo izquierdo y ventrículo derecho) • Polo inferior de ambos riñones • Hígado (Lóbulo derecho) • Intestino (Ilio terminal) 	<i>3 gramos por muestra y duplicado. Almacenamiento hasta su proceso a 4°C.</i>
27	<i>Procesamiento de muestras según protocolo explicado previamente</i>	

Tabla 11. Procedimiento experimental

3.7. *Análisis Estadístico*

- Todos los datos se almacenaron en una base de datos Microsoft Access de la que se extrajeron los datos para el análisis estadístico y para las hojas de cálculo Excel necesarias para la representación gráfica de los datos.
- Se ha realizado un análisis de varianza para medidas repetidas para cada uno de los parámetros estudiados considerando el tipo de bomba (Biomedicus, Tubular y Berlin Heart) como factor intersujetos y el tipo de asistencia (basal, total y parcial) como factor intrasujetos. Se consideró un valor de significancia alfa de 0'05.
- Los análisis se realizaron por medio del programa IBM SPSS Statistics V.19.
- Una vez realizados los análisis, las gráficas se obtuvieron con una hoja de cálculo Excel.

CAPÍTULO 4:

RESULTADOS

4.1. Valores Hemodinámicos

Los parámetros estudiados fueron calculados y registrados de forma continua y simultánea. Presión arterial media (PAM), Presión pulmonar arterial media (PPAM), flujo medio de la bomba (FM) y presión de entrada media de la bomba (PEM). Los cálculos fueron realizados en tres diferentes momentos:

- a.- Situación basal (B1): antes del implante de la AMC.
- b.- Asistencia total (AT): cuando la AMC asume de forma completa el gasto cardiaco (GC) del animal, previamente calculado por catéter de arteria pulmonar y confirmado mediante flujometría en esta misma arteria.
- c.- Asistencia parcial (AP): Tras nuevo cálculo del GC por los métodos anteriormente mencionados, se disminuye el flujo de la bomba a la mitad del GC que presente el animal.

Las diferentes bombas de asistencia circulatoria fueron identificadas como:

(BH).-Berlín Heart.

(Biom).-Biomedicus.

(BT).-Bomba Tubular.

La representación gráfica se realizó mediante diagramas de barras agrupadas para la representación de las medias del parámetro estudiado y el tipo de situación hemodinámica en ese momento (B1, AT o AP) y el tipo de bomba implantada (BH, BT o Biom). Este tipo de representación también ha sido utilizado para la representación de los porcentajes con respecto a los valores basales de parámetro estudiado, en aquellos casos en que dichos valores basales discrepen entre los distintos tipos de asistencias o bombas. Diagramas de barras para la representación gráfica del parámetro estudiado de forma conjunta en los distintos tipos de asistencia (AT y AP), independientemente del tipo de dispositivo utilizado. También se han representado con este tipo de gráficos los resultados medios del parámetro estudiado de las diferentes bombas de forma individual, independientemente del tipo de asistencia practicada. El estudio estadístico se completó mediante el análisis de varianza (ANOVA) para medidas repetidas. Se consideró significación estadística una $P \leq 0.05$.

4.1.1. Presión arterial media (PAM)

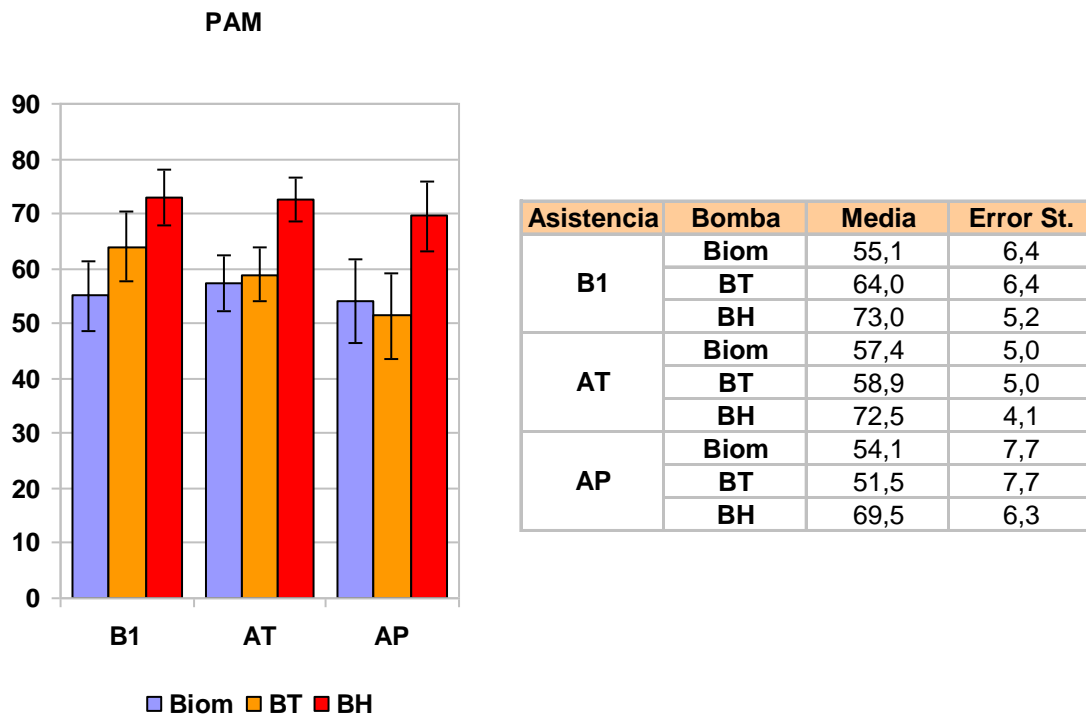


Fig. 78. Resultados globales de las medidas de Presión Arterial Media (PAM) (mmHg)

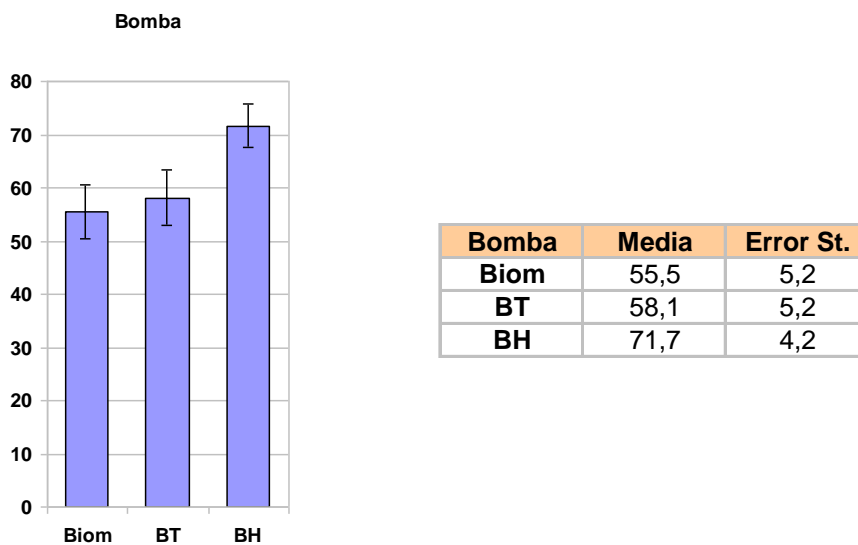


Fig. 79. Efecto del tipo de bomba sobre la Presión Arterial Media (PAM)(mmHg)

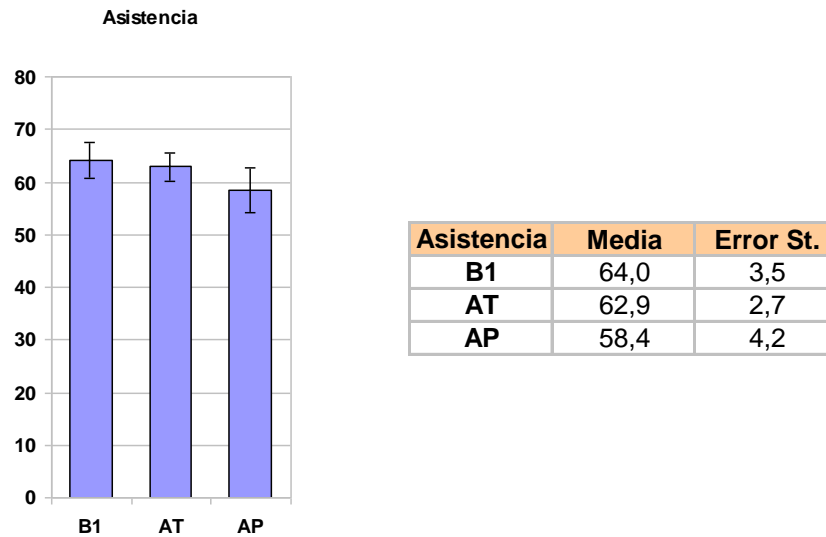


Fig. 80. Efecto del tipo de asistencia sobre la Presión Arterial Media (PAM)(mmHg)

FACTOR	P
Asistencia	0,272
Bomba	0,058
Asistencia * Bomba	0,787

Tabla 12. ANOVA de los valores de la PAM en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

No se observan diferencias significativas en cuanto a la presión arterial media tanto entre los diferentes tipos de asistencia como entre las diferentes bombas.

4.1.2. Presión pulmonar arterial media (PPAM)

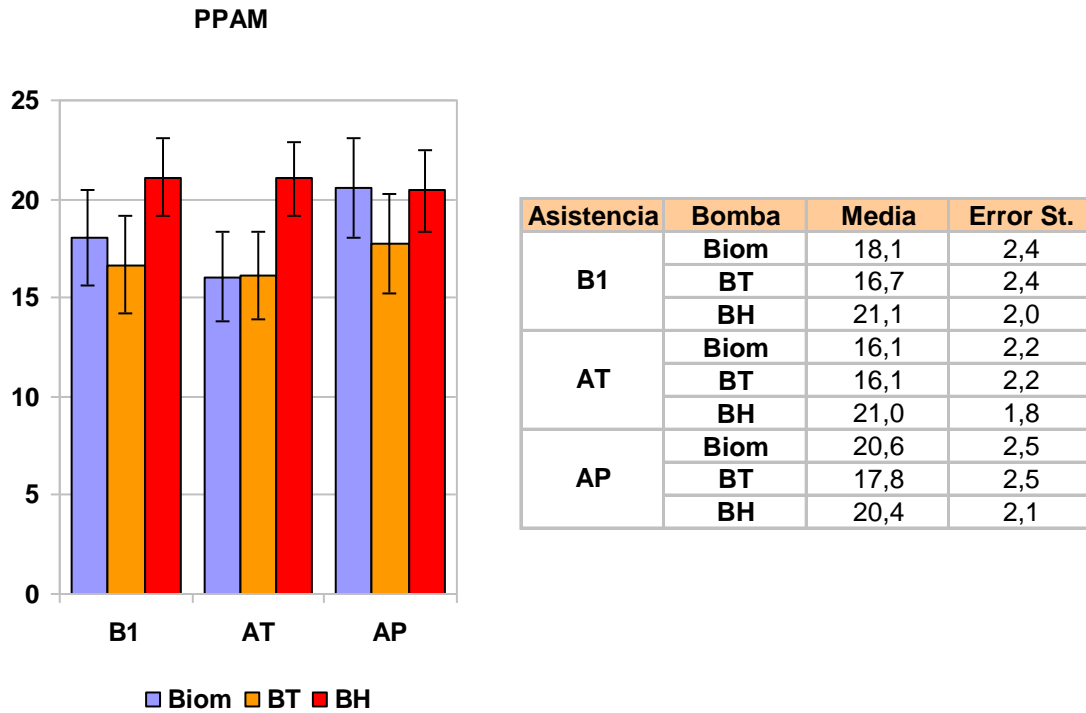


Fig. 81. Resultados globales de las medidas de Presión Pulmonar Arterial Media (PPAM)(mmHg)

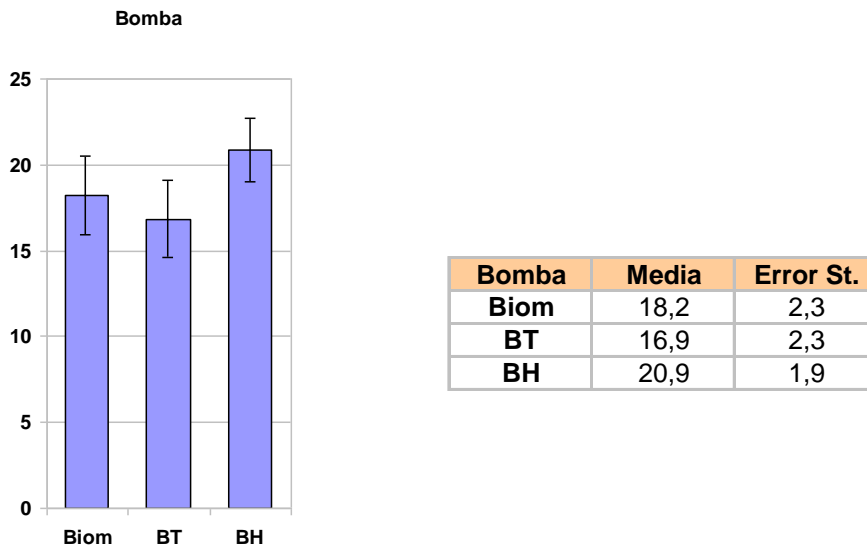


Fig.82. Efecto del tipo de bomba sobre la Presión Pulmonar Arterial Media (PPAM)(mmHg)

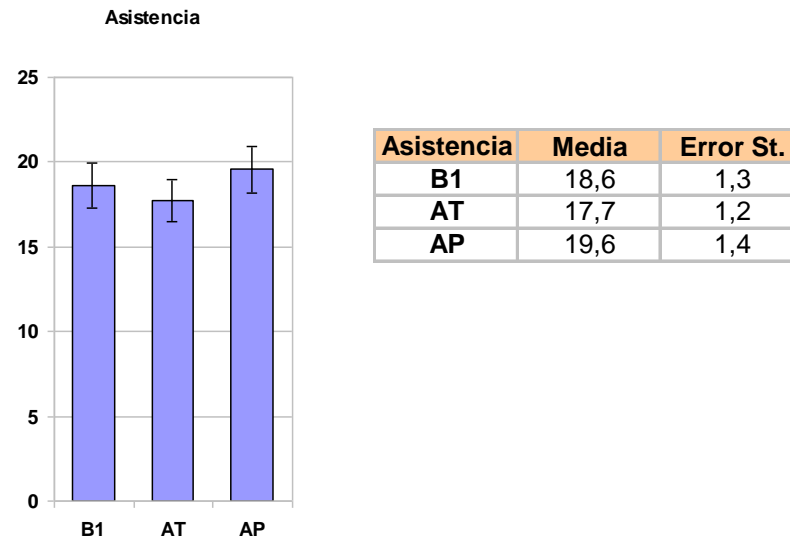


Fig. 83. Efecto del tipo de asistencia sobre la Presión Pulmonar Arterial Media (PPAM)(mmHg)

FACTOR	P
Asistencia	0,055
Bomba	0,392
Asistencia * Bomba	0,073

Tabla 13. ANOVA de los valores de la PPAM en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba

Resultados

No se observan diferencias significativas en cuanto a la presión pulmonar arterial media tanto entre los diferentes tipos de asistencia como entre las diferentes bombas.

4.1.3. Flujo de las bombas

Los datos fueron recogidos de forma continua por un flujómetro colocado en la cánula de entrada de la bomba, registrando el flujo medio (FM).

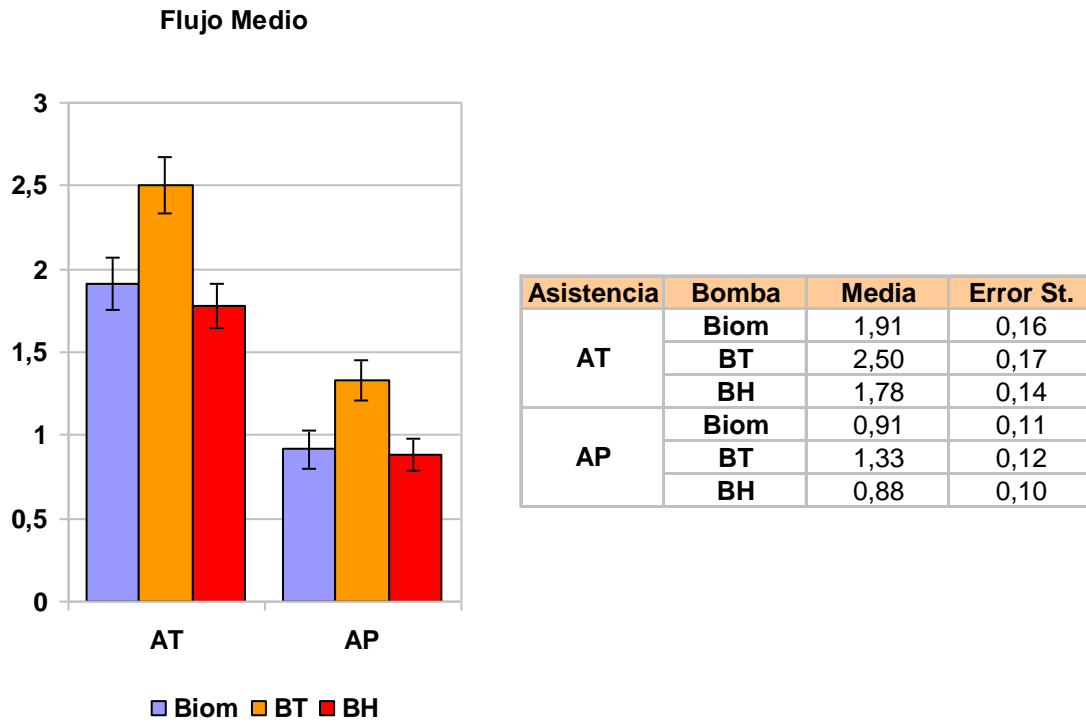


Fig. 84. Resultados globales de las medidas de Flujo medio de las bombas (l/min)

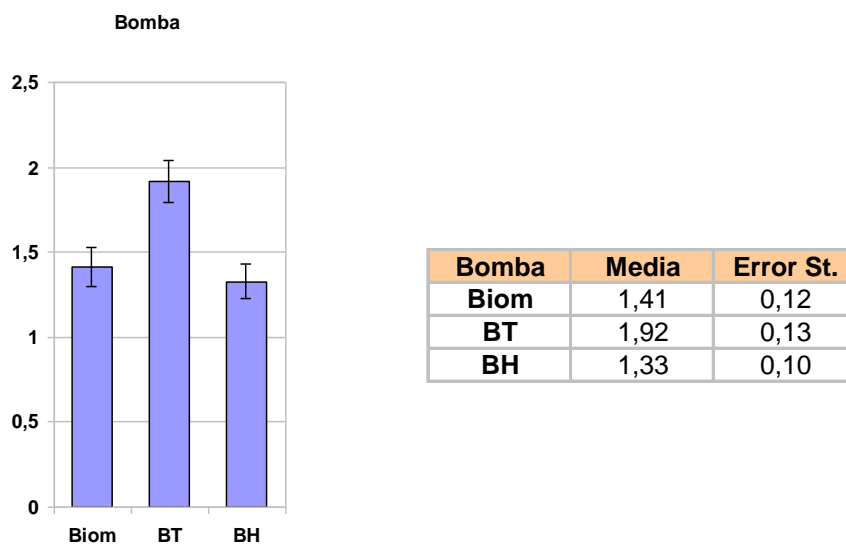


Fig.85. Efecto del tipo de bomba sobre el flujo Medio (l/min)

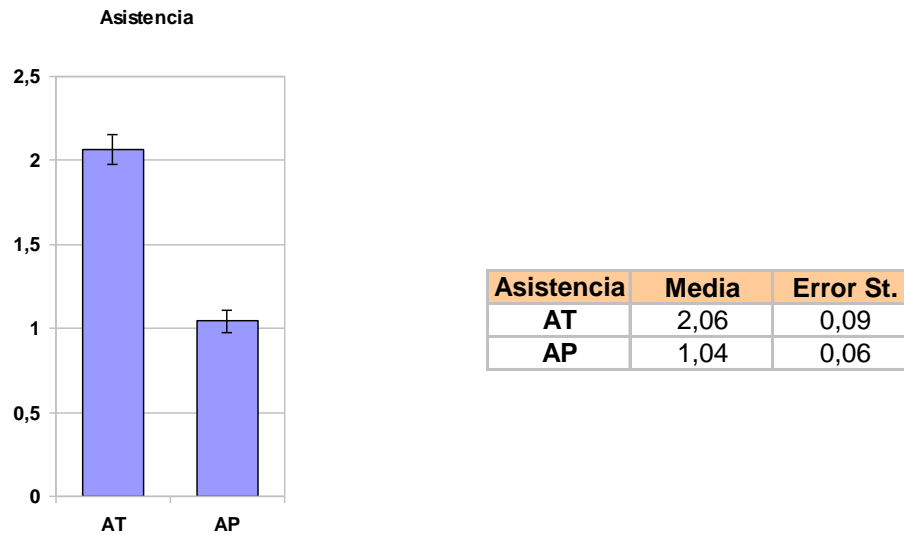


Fig. 86. Efecto del tipo de asistencia sobre el Flujo medio (l/min)

FACTOR	P
Asistencia	0,000
Bomba	0,005
Asistencia * Bomba	0,398

Tabla 14. ANOVA de los valores de la FM en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencias y bombas

Resultados

Como era esperable se observa una gran diferencia en el flujo medio entre los dos tipos de asistencia, pero también se observa una diferencia importante en el flujo de la BT, el cual es mayor a las otras dos, tanto en asistencia total como en asistencia parcial.

4.1.4. Presión de entrada a la bomba

El registro se realizó mediante la colocación de un transductor de presión en la cánula de entrada en la bomba, determinado de forma continua la presión de entrada media (PEM) en el dispositivo.

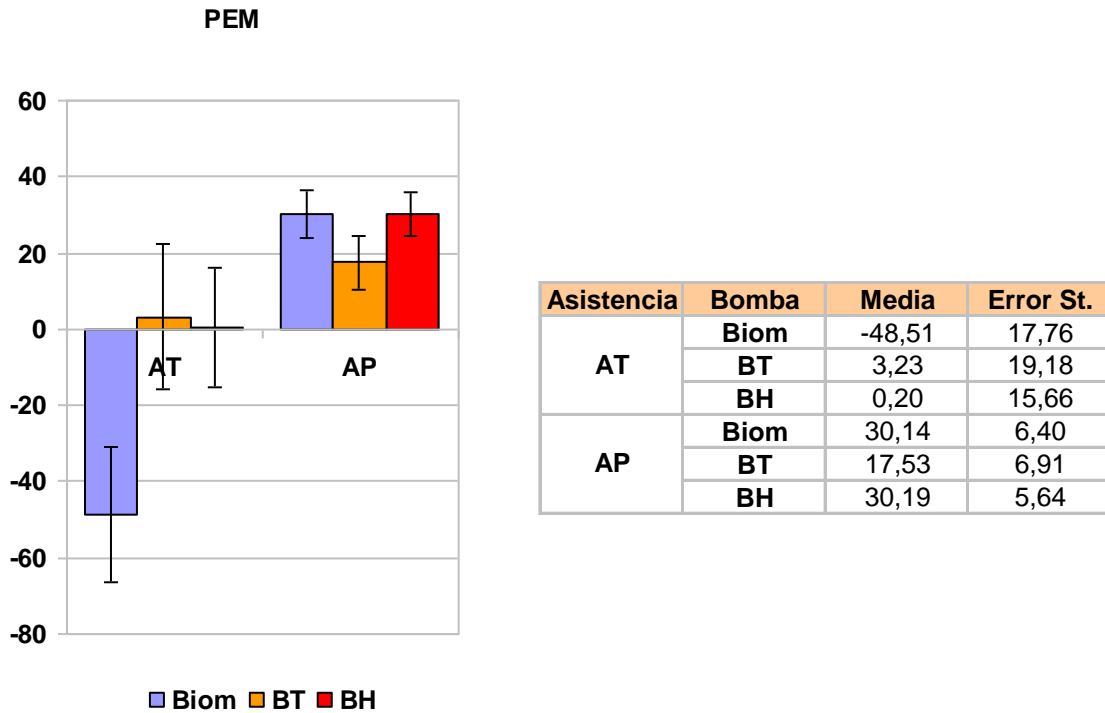


Fig. 87. Resultados globales de las medidas de Presión de entrada (mmHg)

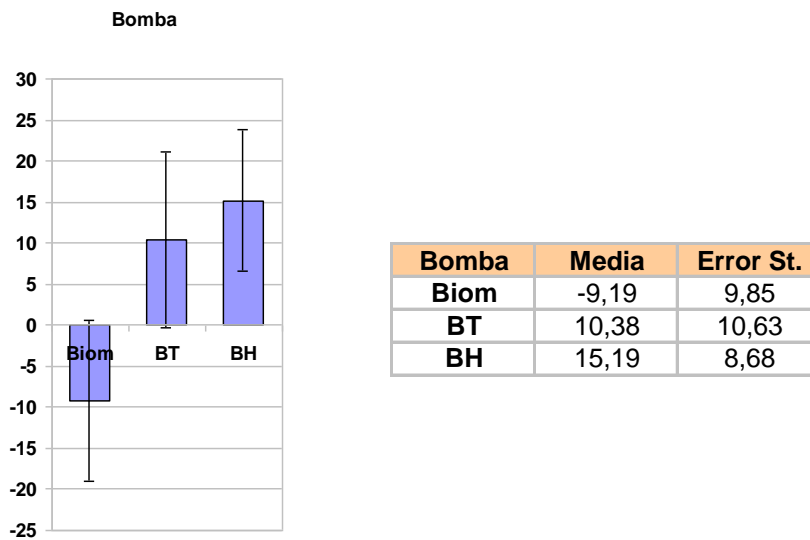


Fig.88. Efecto del tipo de bomba sobre la Presión de entrada (mmHg)

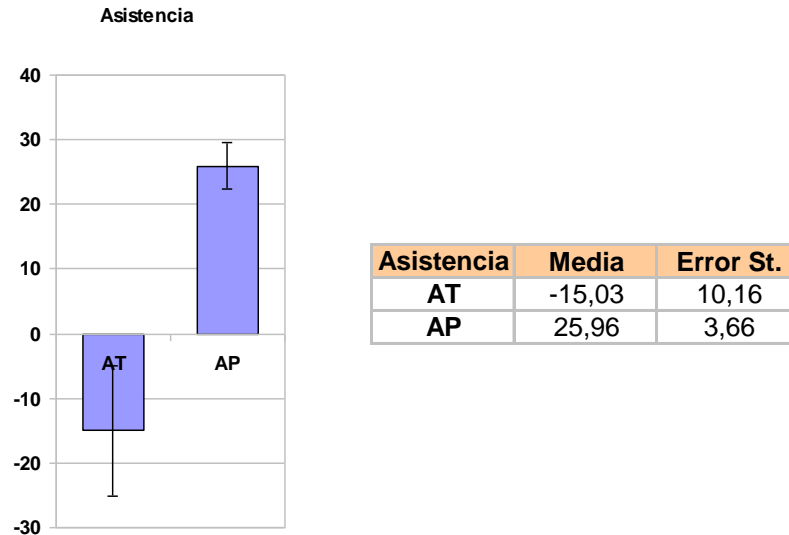


Fig. 89. Efecto del tipo de asistencia sobre la Presión de entrada (mmHg)

FACTOR	P
Asistencia	0,001
Bomba	0,187
Asistencia * Bomba	0,056

Tabla 15. ANOVA de los valores de la PEM en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

Como es lógico, la presión de entrada es significativamente más negativa en asistencia total, sin embargo la bomba Biomedicus parece requerir mayor presión negativa que las otras dos, la interacción asistencia – bomba está cercana a la significación.

4.2. Pulsatilidad y no pulsatilidad

Se calcularon los datos de pulsatilidad de los tres tipos de AMC en asistencia total y parcial. Los criterios utilizados han sido la definición de pulsatilidad de Sephard, $EEP(mmHg)=([fpdt]/([fdt])$. f.-tasa de flujo de la bomba p.-presión arterial. dt.-incremento de tiempo [83]. *Para considerar un flujo como pulsátil, la diferencia entre la EEP y la PAM debe ser mayor del 10%, siendo considerados los valores entre el 0% y el 1% como flujo no pulsátil.*

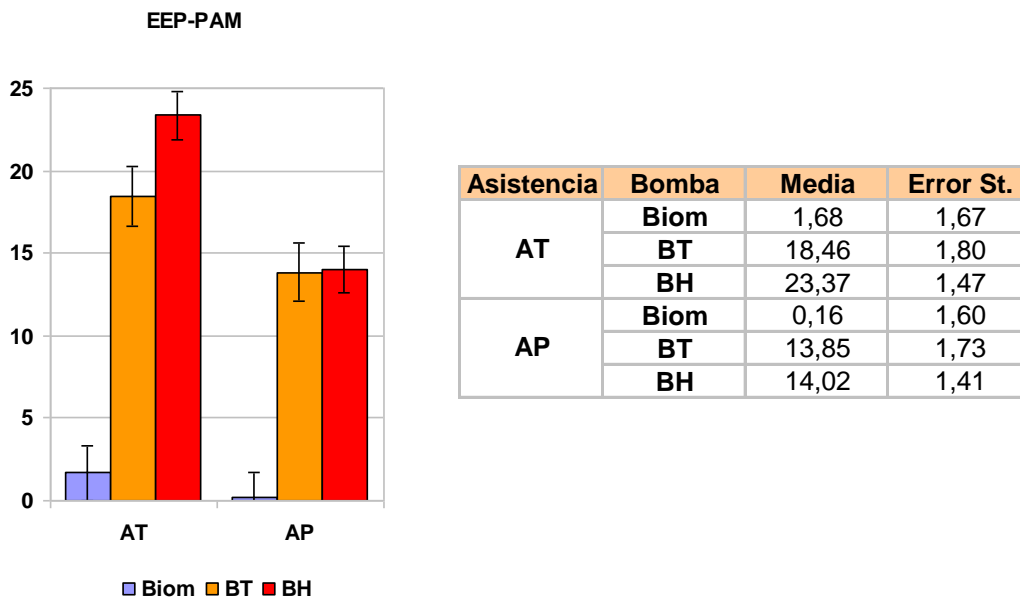


Fig. 90. Resultados globales de las medidas de Pulsatilidad (%)

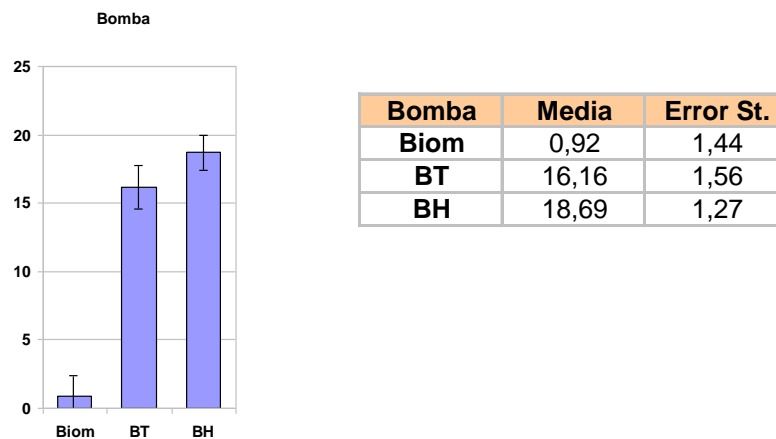


Fig.91. Efecto del tipo de bomba sobre la Pulsatilidad (%)

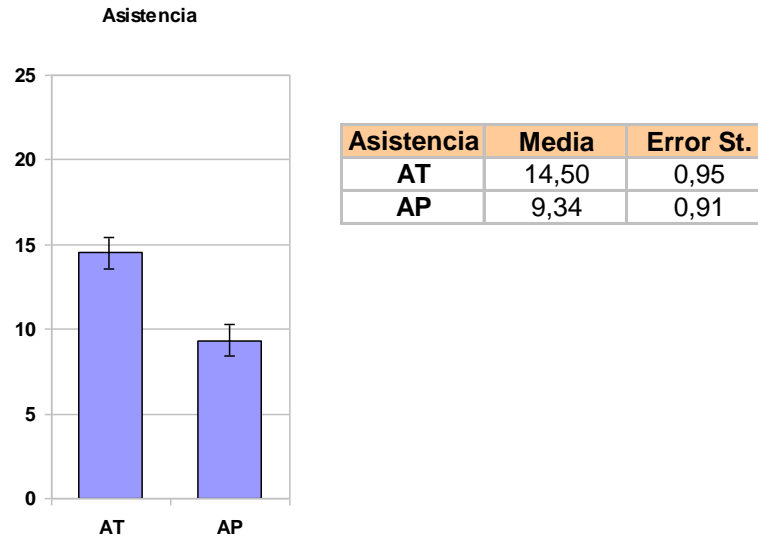


Fig. 92. Efecto del tipo de asistencia sobre la Pulsatilidad (%)

FACTOR	P
Asistencia	0,000
Bomba	0,000
Asistencia * Bomba	0,004

Tabla 16. ANOVA de los valores de las medias de los porcentajes de EEP-PAM en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bombas.

Resultados

Es preciso considerar que el estudio de la pulsatilidad del flujo en asistencia parcial es exclusivamente el producido por la bomba, no siendo posible el cálculo del componente de pulsatilidad que correspondería a la producida por el corazón nativo en asistencia parcial, aunque puede observarse que aún en estas condiciones se mantienen los criterios de flujo pulsátil en las bombas BH y BT y flujo continuo en la bomba Biomedicus.

En la Fig. 91 podemos observar la diferencia entre los tres tipos de bombas, Biomedicus de flujo continuo, Berlín Heart de flujo pulsátil y Bomba Tubular de flujo pulsátil. Se aprecia una mayor pulsatilidad del BH, seguido por la BT y finalmente la bomba Biomedicus. Es más evidente esta diferencia en la asistencia total frente a la asistencia parcial, pero continua observándose la diferencia también en asistencia parcial. Así podemos concluir que existe una significación estadística en la generación de flujo pulsátil dependiente del tipo de bomba y del tipo de asistencia.

4.3. Gasto Cardíaco (GC)

El GC se determinó en condiciones basales B1, con AT y AP en cada una de las tres bombas mediante catéter de arteria pulmonar y confirmación con flujometría en la arteria pulmonar.

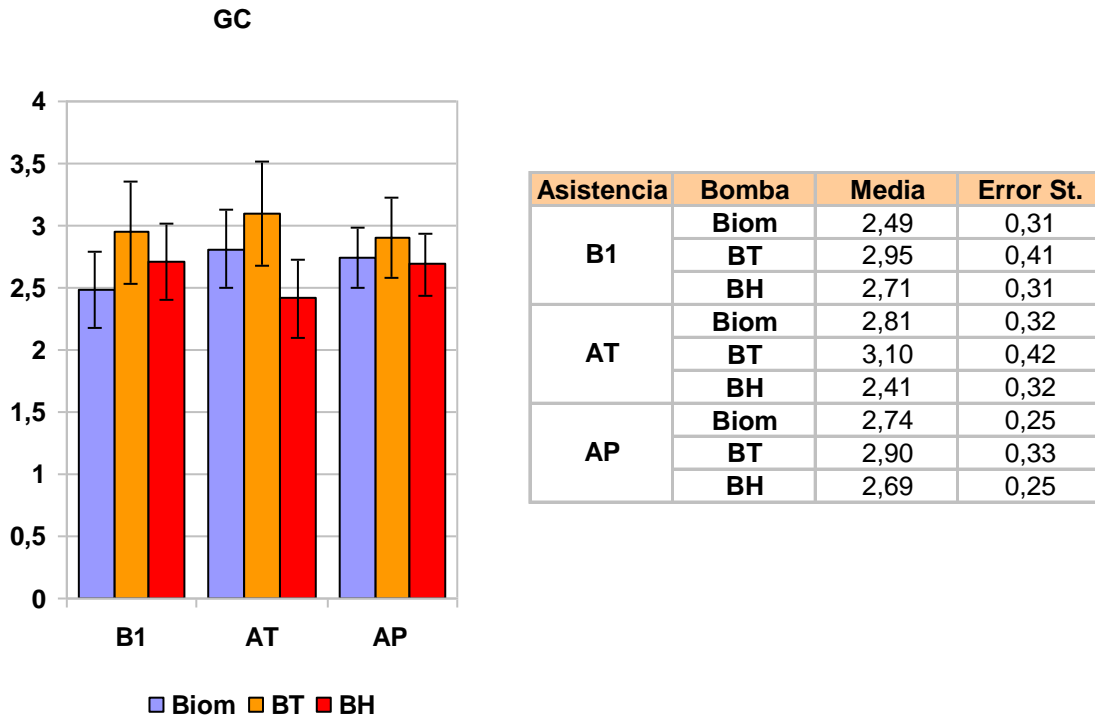


Fig. 93. Resultados globales de las medidas de Gasto Cardíaco (l/min)

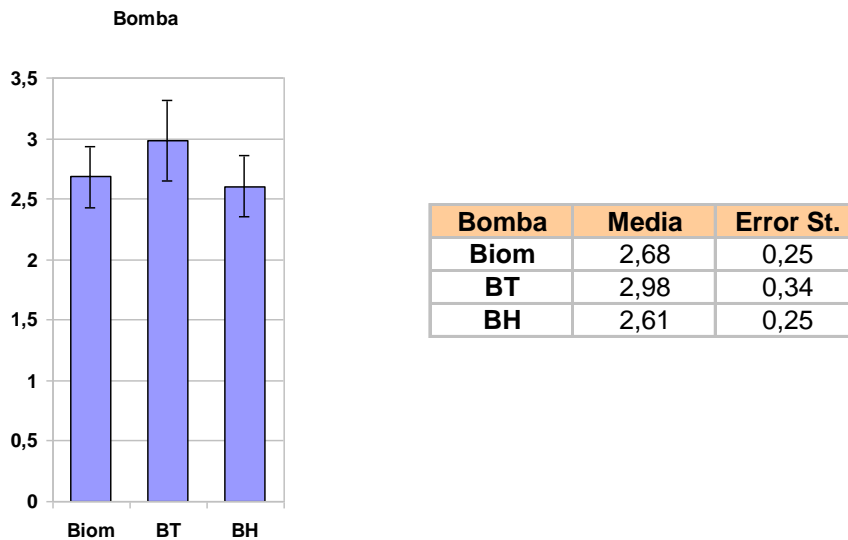


Fig.94. Efecto del tipo de bomba sobre el Gasto Cardíaco (l/min)

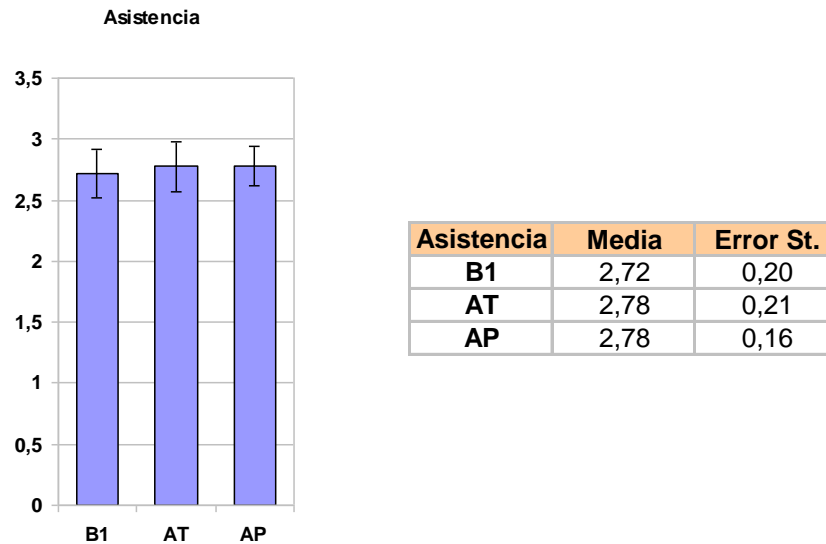


Fig. 95. Efecto del tipo de asistencia sobre el Gasto Cardíaco (l/min)

FACTOR	P
Asistencia	0,918
Bomba	0,662
Asistencia * Bomba	0,476

Tabla 17. ANOVA de los valores dl GC en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

No evidencia diferencias significativas en el GC entre los diferentes tipos de bomba ni entre los diferentes tipos de asistencia AT o AP, así como tampoco en la interacción entre ambas.

4.4. Estudio de sangre arterial.

4.4.1. pH en sangre arterial.

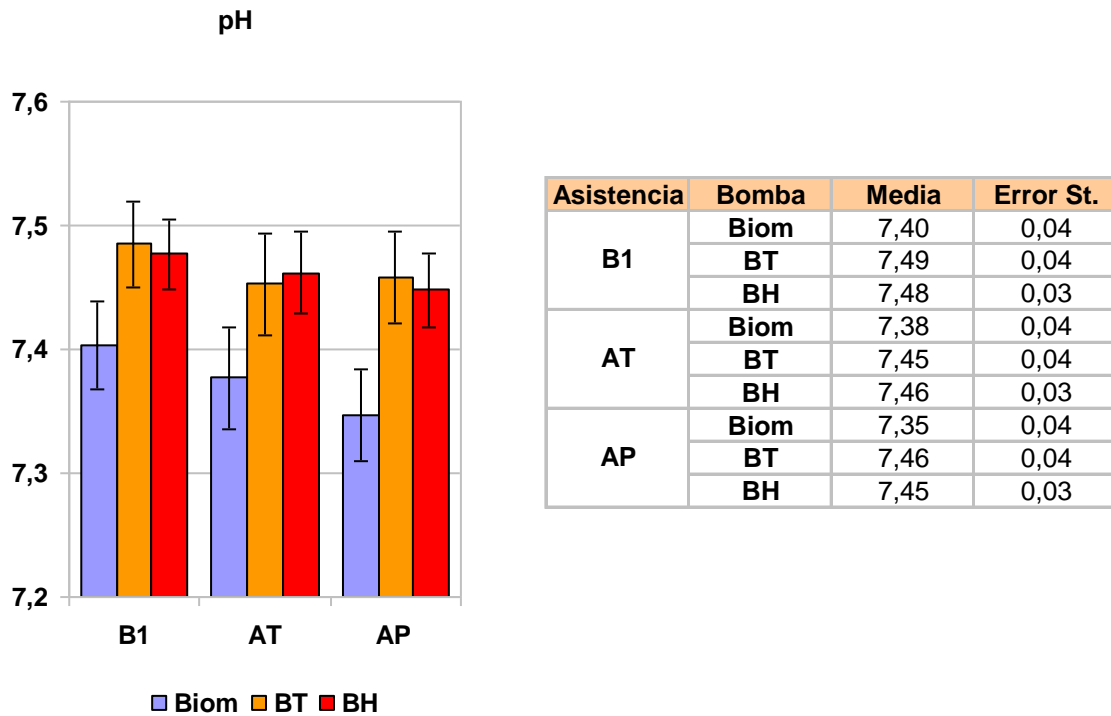


Fig. 96. Resultados globales de las medidas de pH Arterial

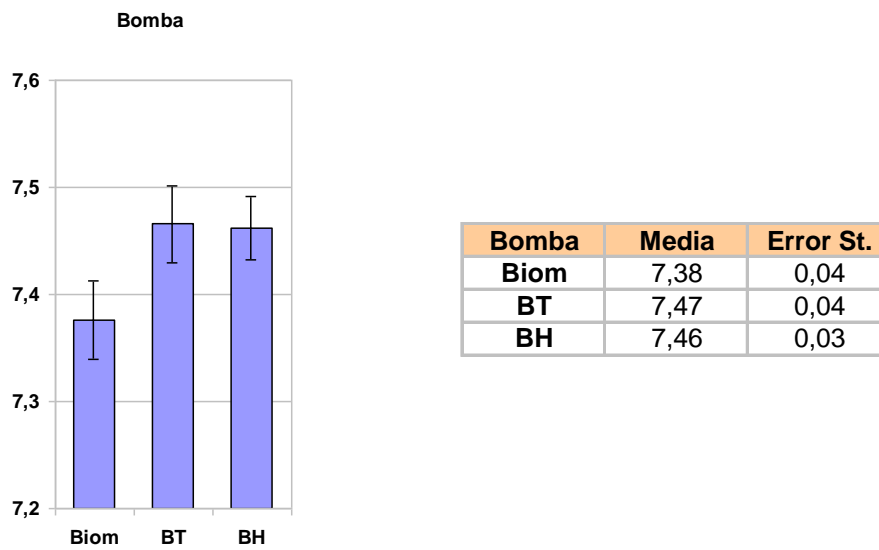


Fig.97. Efecto del tipo de bomba sobre el pH Arterial

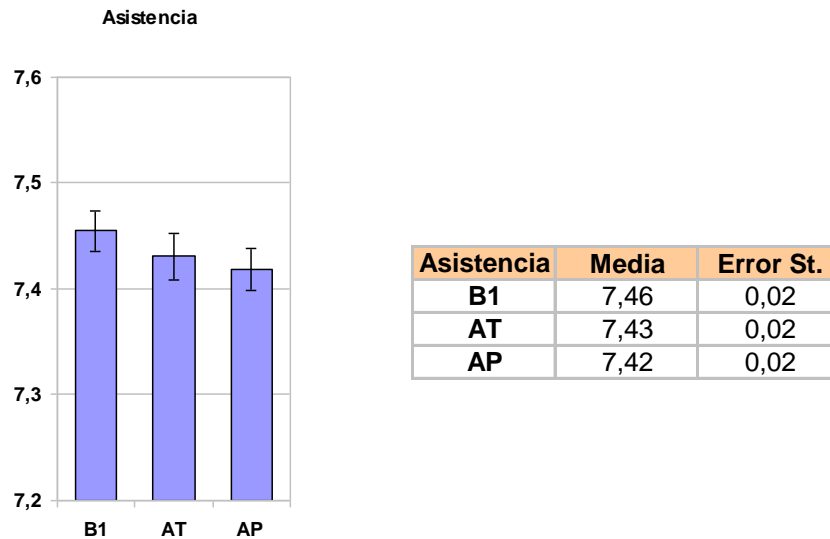


Fig. 98. Efecto del tipo de asistencia sobre el pH Arterial

FACTOR	P
Asistencia	0,002
Bomba	0,147
Asistencia * Bomba	0,569

Tabla 18. ANOVA de los valores del pH en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

Se observa una ligera disminución de pH estadísticamente significativa a lo largo de las experiencias siempre dentro de valores normales, sin embargo no hay diferencias en el pH con respecto a los tipos de bomba utilizados.

4.4.2. Presión parcial de oxígeno (pO₂).

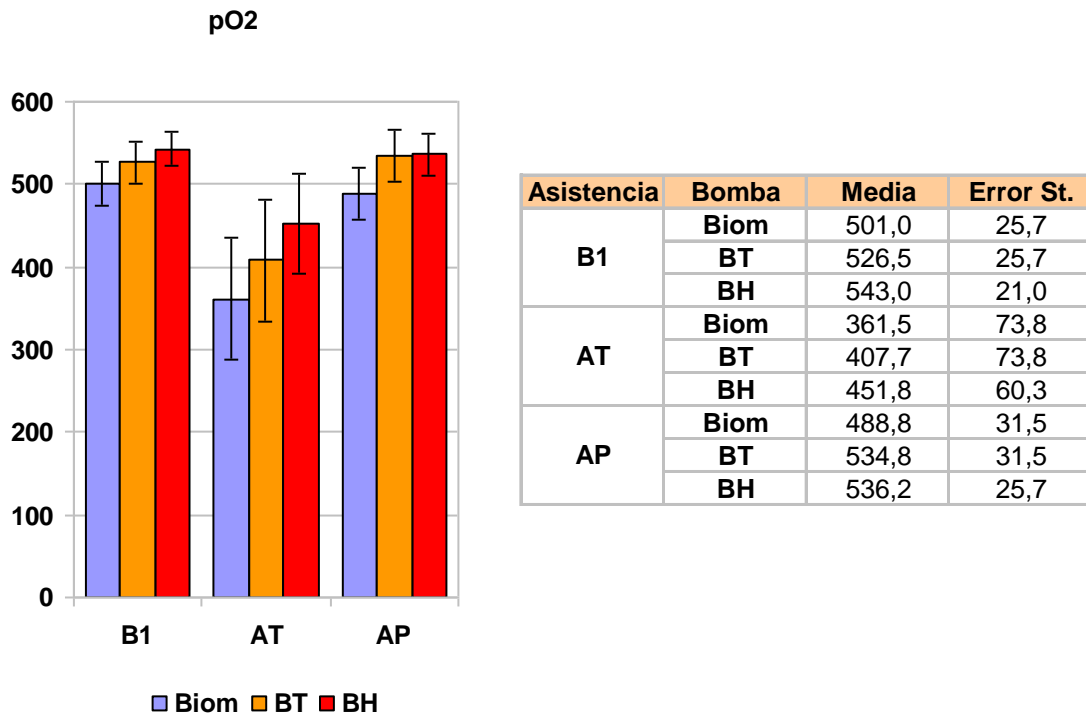


Fig. 99. Resultados globales de las medidas de pO₂ (mmHg)

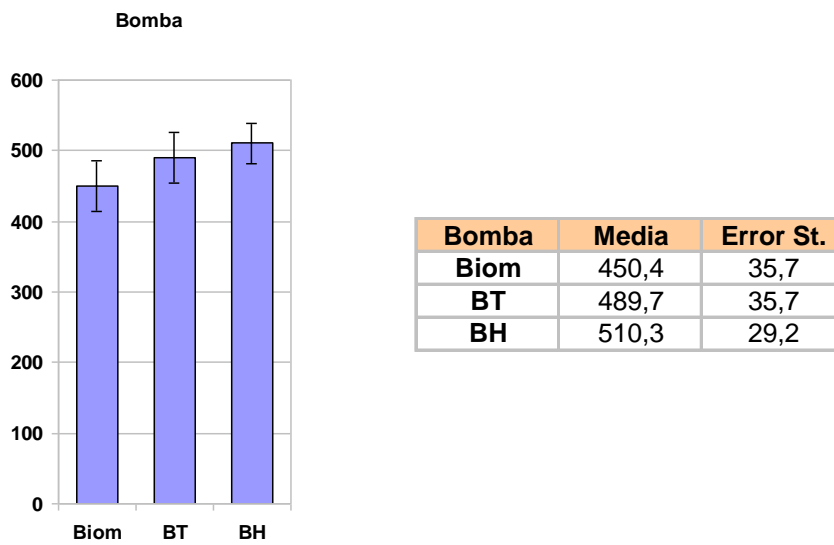


Fig.100. Efecto del tipo de bomba sobre la pO₂ (mmHg)

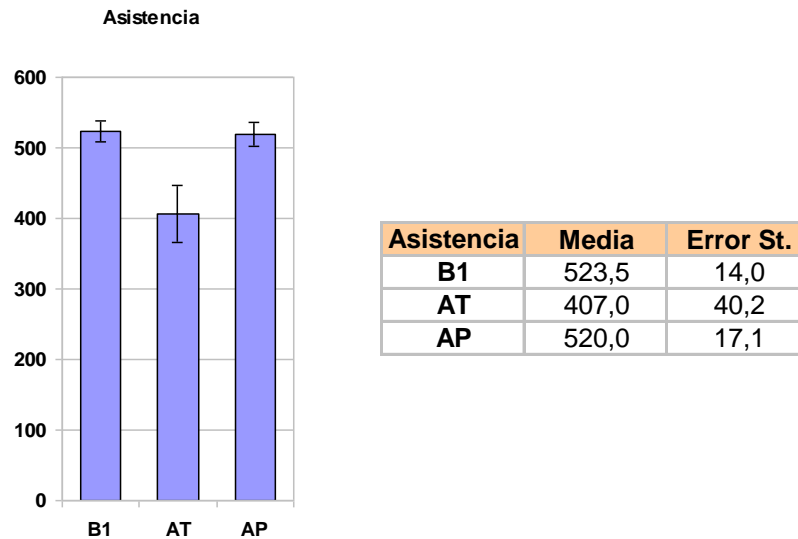


Fig. 101. Efecto del tipo de asistencia sobre la pO₂ (mmHg)

FACTOR	P
Asistencia	0,001
Bomba	0,445
Asistencia * Bomba	0,955

Tabla 19. ANOVA de los valores de la media de los porcentajes con respecto al basal de la pO₂ en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

Podemos observar una diferencia significativa en la pO₂ en relación con el tipo de asistencia total, aunque no con el tipo de bomba. En cualquier caso todos los valores se encontraban siempre por encima de 300 mmHg.

4.4.3. Presión parcial de dióxido de carbono. (pCO₂).

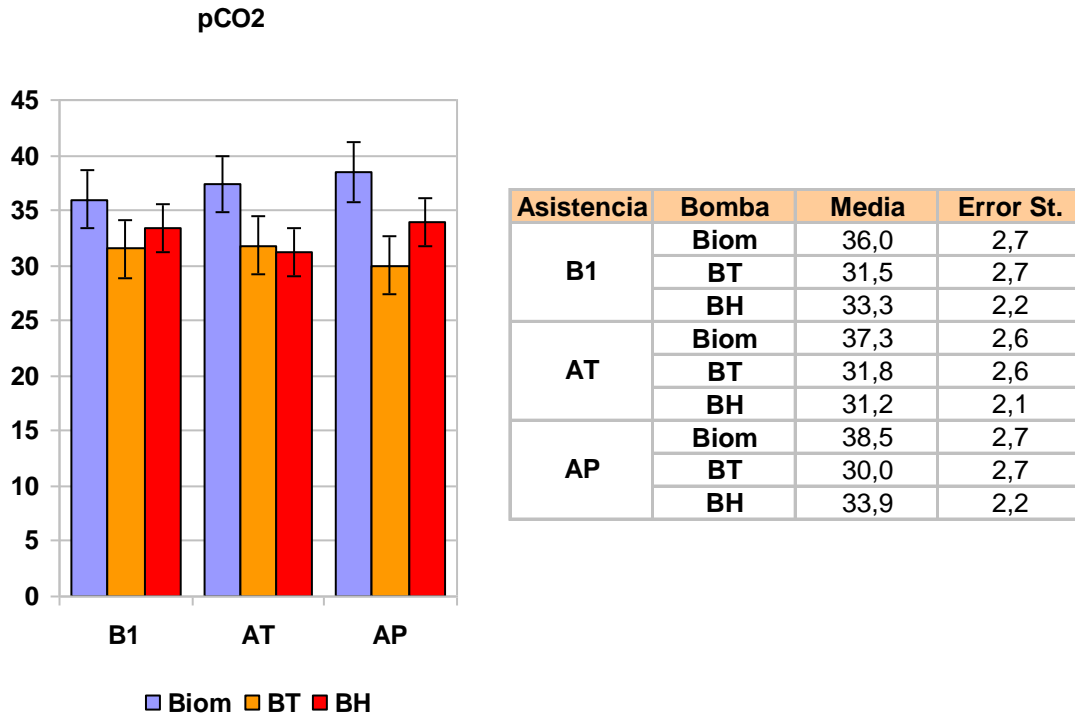


Fig. 102. Resultados globales de las medidas de pCO₂ (mmHg)

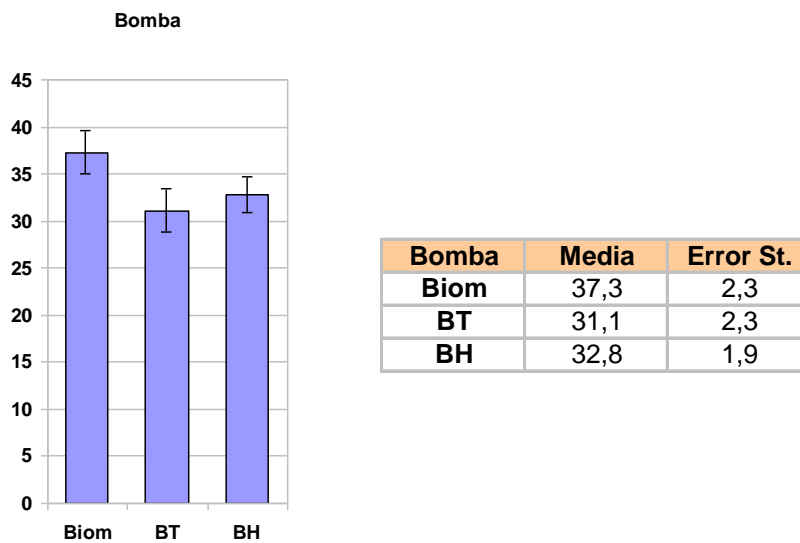


Fig.103. Efecto del tipo de bomba sobre la pCO₂ (mmHg)

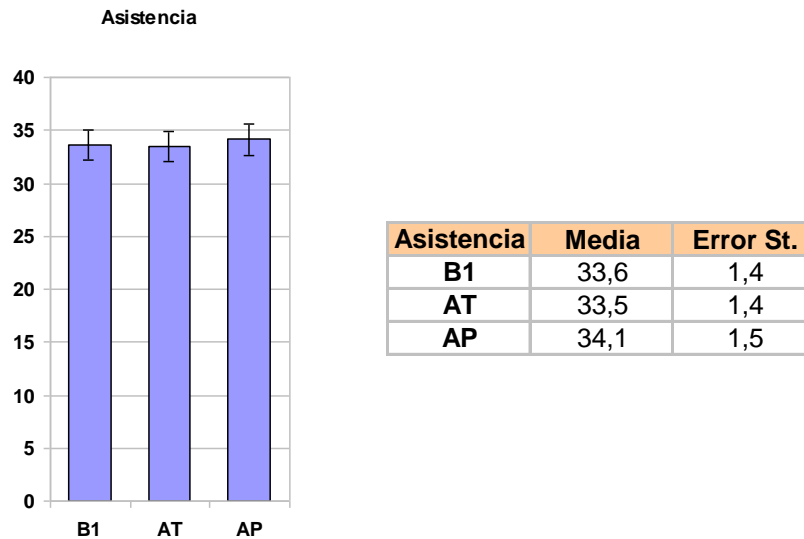


Fig. 104. Efecto del tipo de asistencia sobre la pCO₂ (mmHg)

FACTOR	P
Asistencia	0,840
Bomba	0,178
Asistencia * Bomba	0,422

Tabla 20. ANOVA de los valores de la pCO₂ en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

No se observan diferencias significativas en los valores medios de la pCO₂ entre los distintos tipo de asistencia ni entre las bombas.

4.4.4. Valores del bicarbonato (HCO₃)

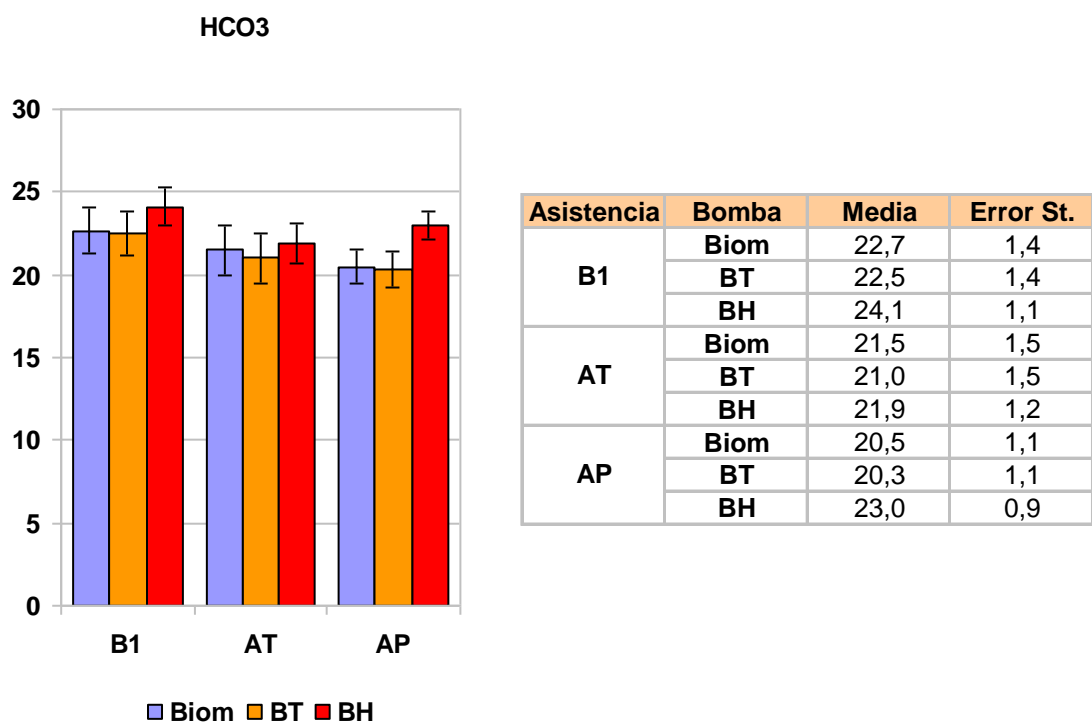


Fig. 105. Resultados globales de las medidas de Bicarbonato (mEq/l)

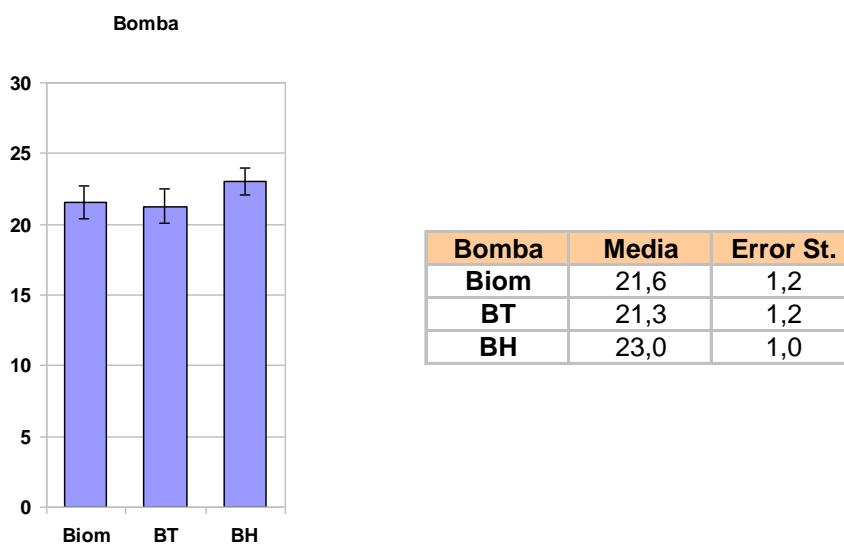


Fig.106. Efecto del tipo de bomba sobre el HCO₃ (mEq/l)

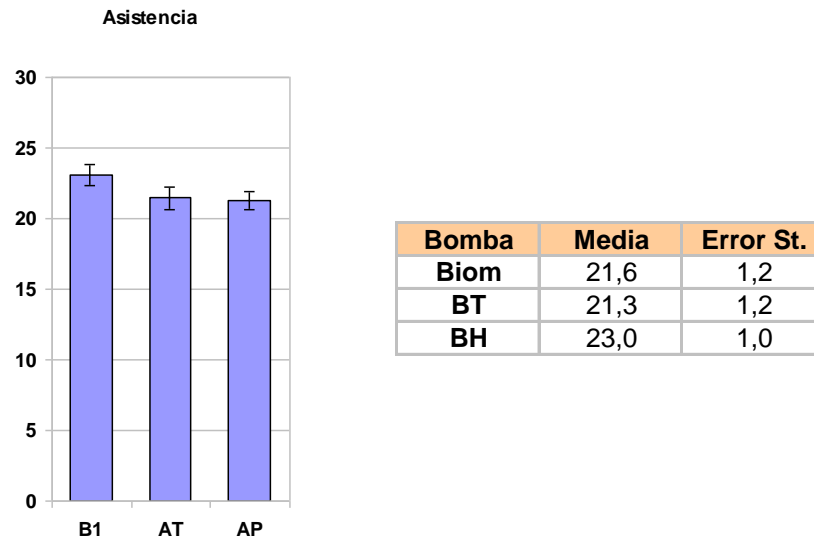


Fig. 107. Efecto del tipo de asistencia sobre el HCO₃ (mEq/l)

FACTOR	P
Asistencia	0,007
Bomba	0,470
Asistencia * Bomba	0,587

Tabla 21. ANOVA de los valores de la HCO₃ en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

Observamos una ligera disminución de los niveles de bicarbonato a lo largo de las experiencias (menor en AT y AP que en el basal).

4.4.5. Valores de Ácido Láctico

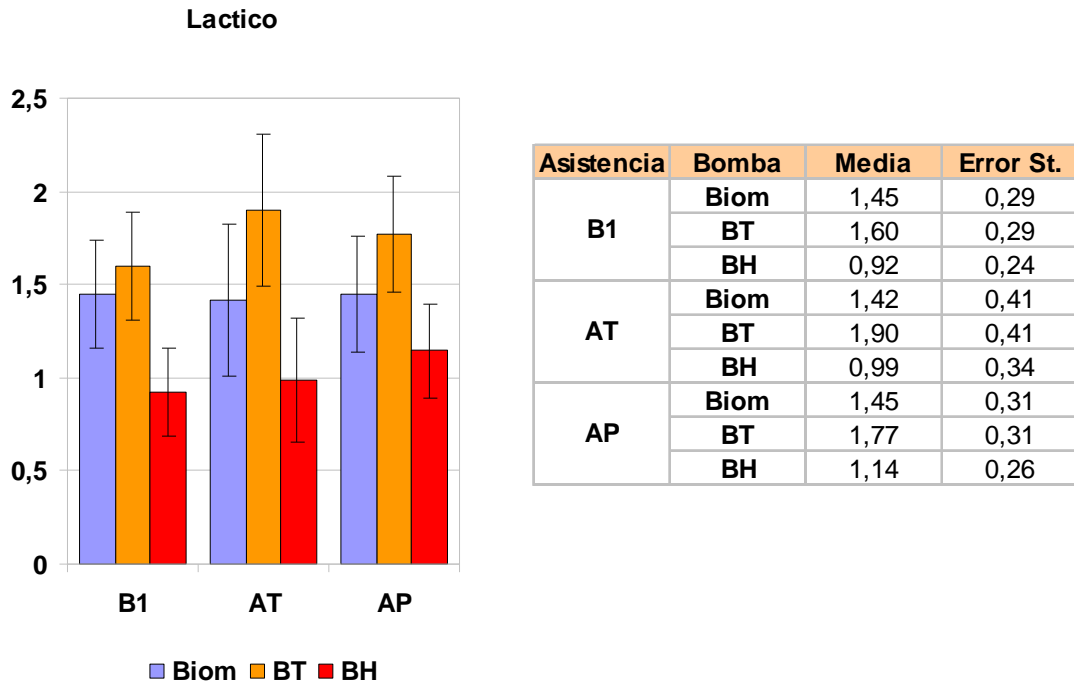


Fig. 108. Resultados globales de las medidas de Acido Láctico (mmol/l)

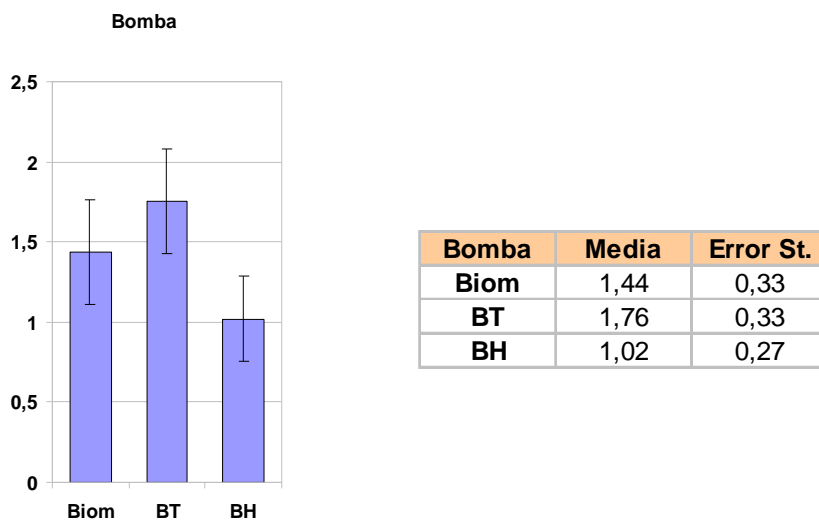


Fig.109. Efecto del tipo de bomba sobre el Acido Láctico (mmol/l)

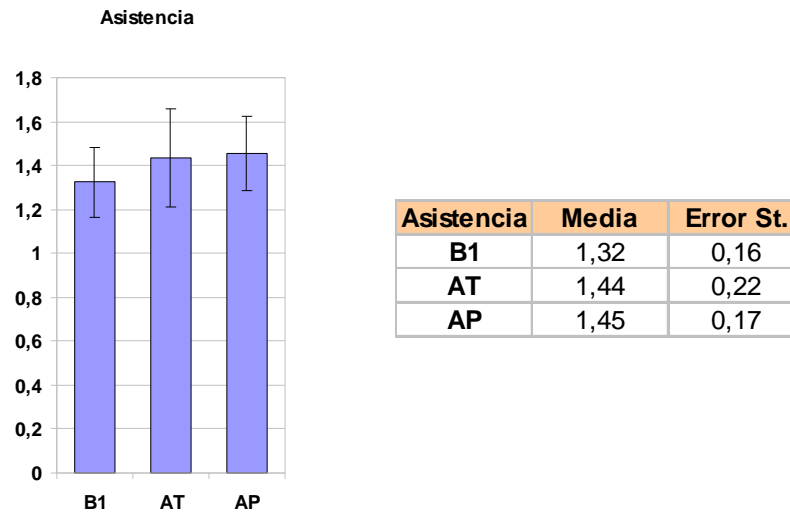


Fig.110. Efecto del tipo de asistencia sobre el Acido Láctico (mmol/l)

FACTOR	P
Asistencia	0,333
Bomba	0,236
Asistencia * Bomba	0,535

Tabla 22. ANOVA de los valores de los niveles de ácido láctico en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

No se observan diferencias significativas de los niveles de ácido láctico entre los diferentes tipos de asistencia ni entre las diferentes bombas

4.5. Estudio de la bioquímica sanguínea.

4.5.1. Valores de Láctico deshidrogenasa (LDH)

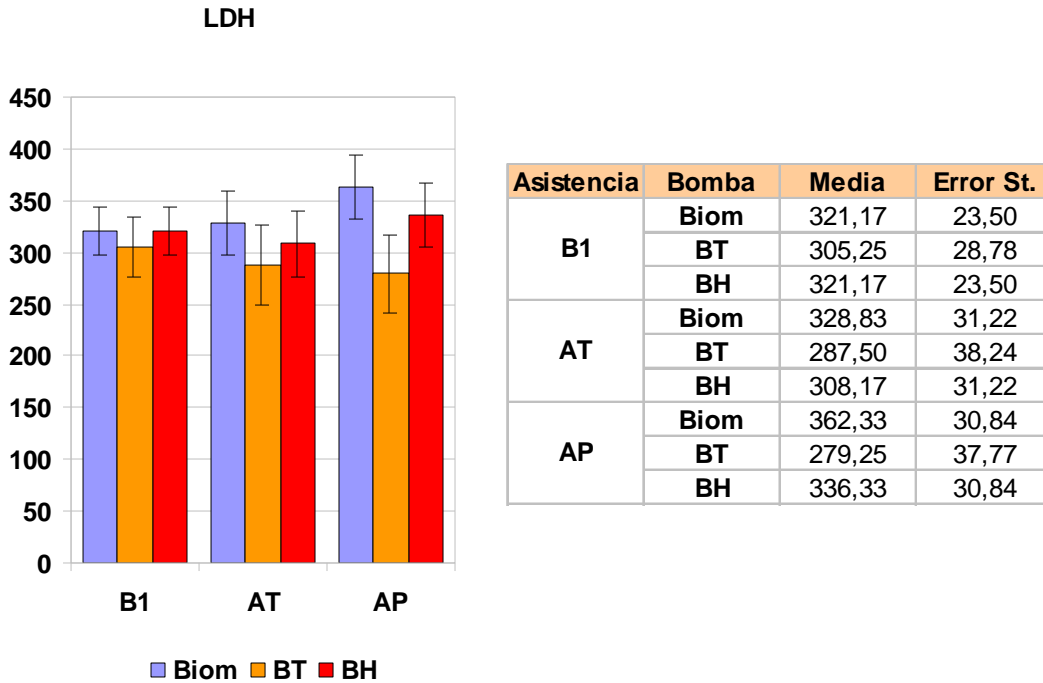


Fig. 111. Resultados globales de las medidas de LDH (UI/l)

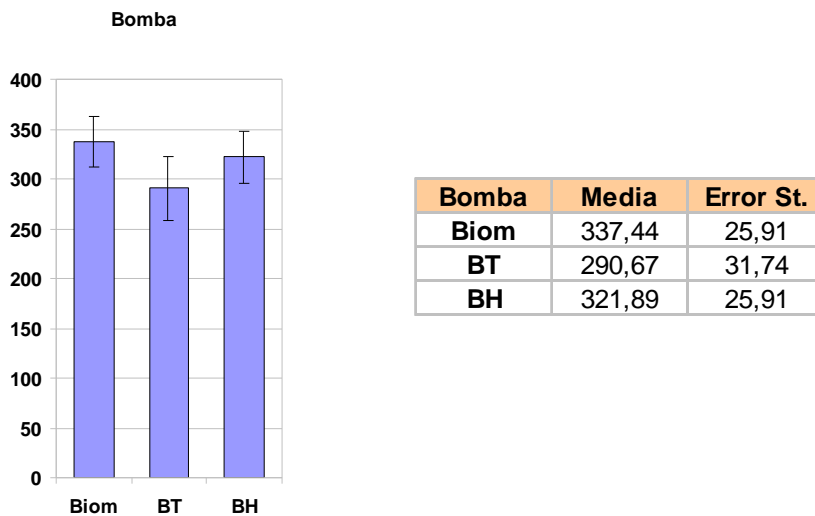


Fig. 112. Efecto del tipo de bomba sobre la LDH (UI/l)

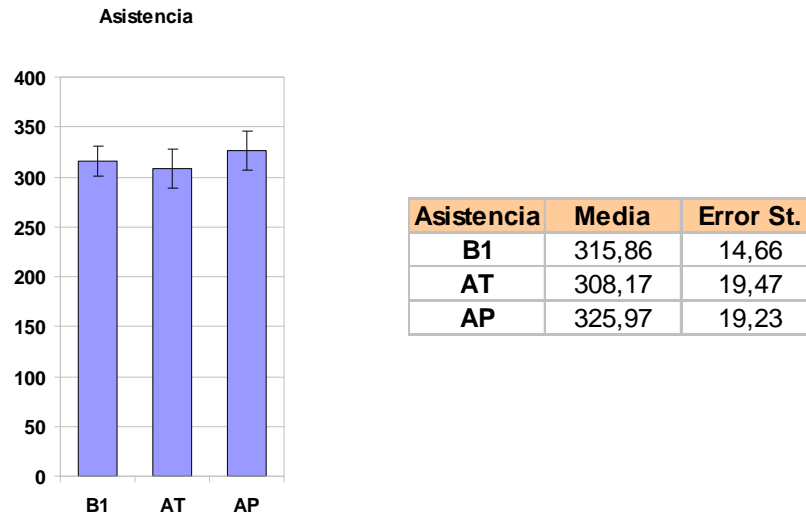


Fig.113. Efecto del tipo de asistencia sobre la LDH (UI/l)

FACTOR	P
Asistencia	0,425
Bomba	0,535
Asistencia * Bomba	0,403

Tabla 23. ANOVA de los valores de los niveles de LDH en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

No se observan diferencias significativas de los niveles de LDH entre los diferentes tipos de asistencia ni entre las diferentes bombas.

4.5.2. Valores de Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGT)

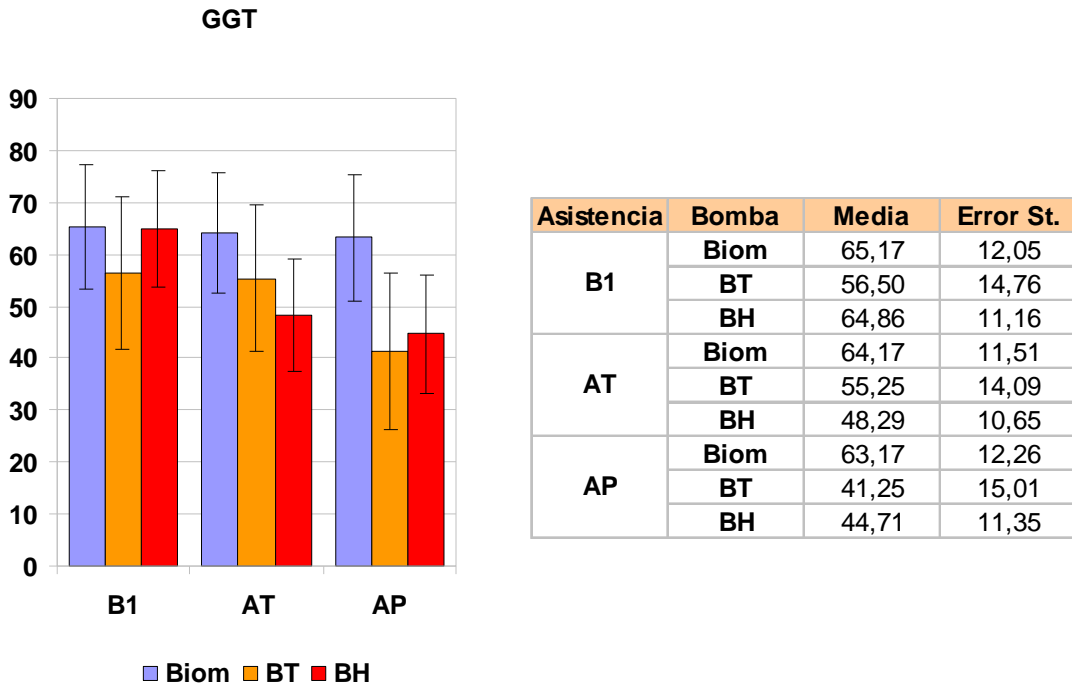


Fig. 114. Resultados globales de las medidas de GGT (UI/l)

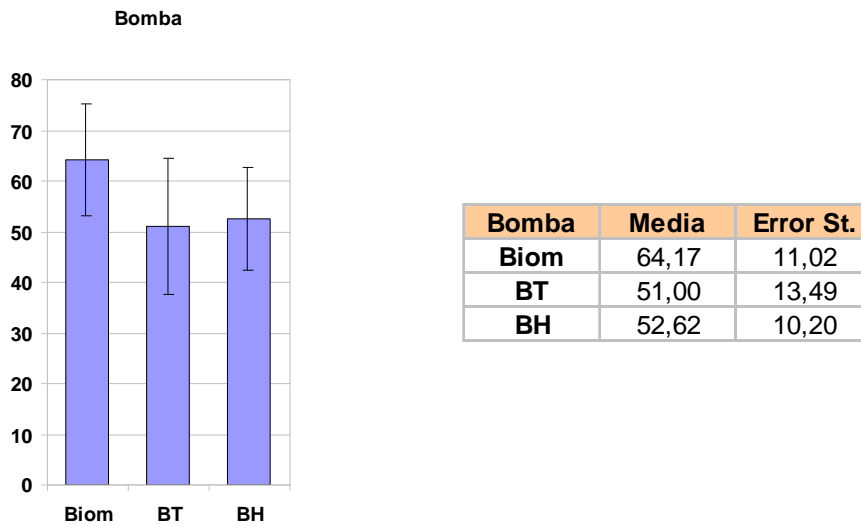


Fig.115. Efecto del tipo de bomba sobre la GGT (UI/l)

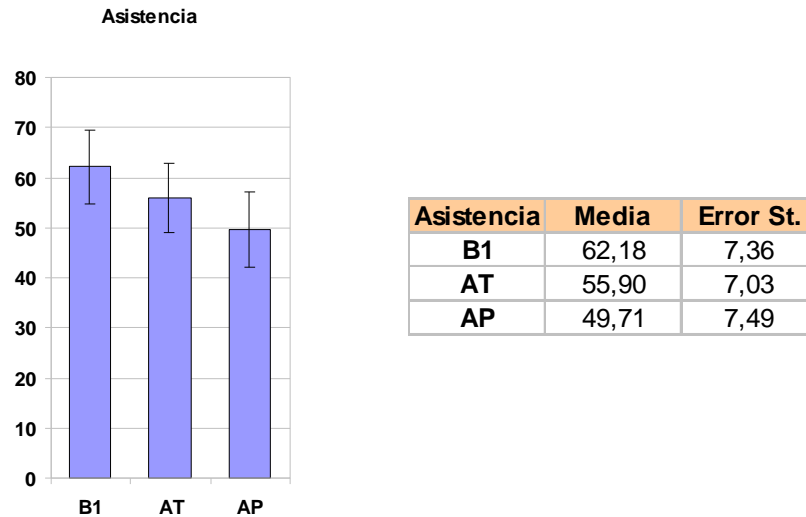


Fig. 116. Efecto del tipo de asistencia sobre la GGT (UI/l)

FACTOR	P
Asistencia	0,053
Bomba	0,679
Asistencia * Bomba	0,378

Tabla 24. ANOVA de los valores de los niveles de GGT en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

Se observa una discreta disminución de la GGT durante las experiencias sin llegar a la significación. No hay diferencias en cuanto a los tipos de bomba.

4.5.3. Niveles de Fosfatasa Alcalina (FA)

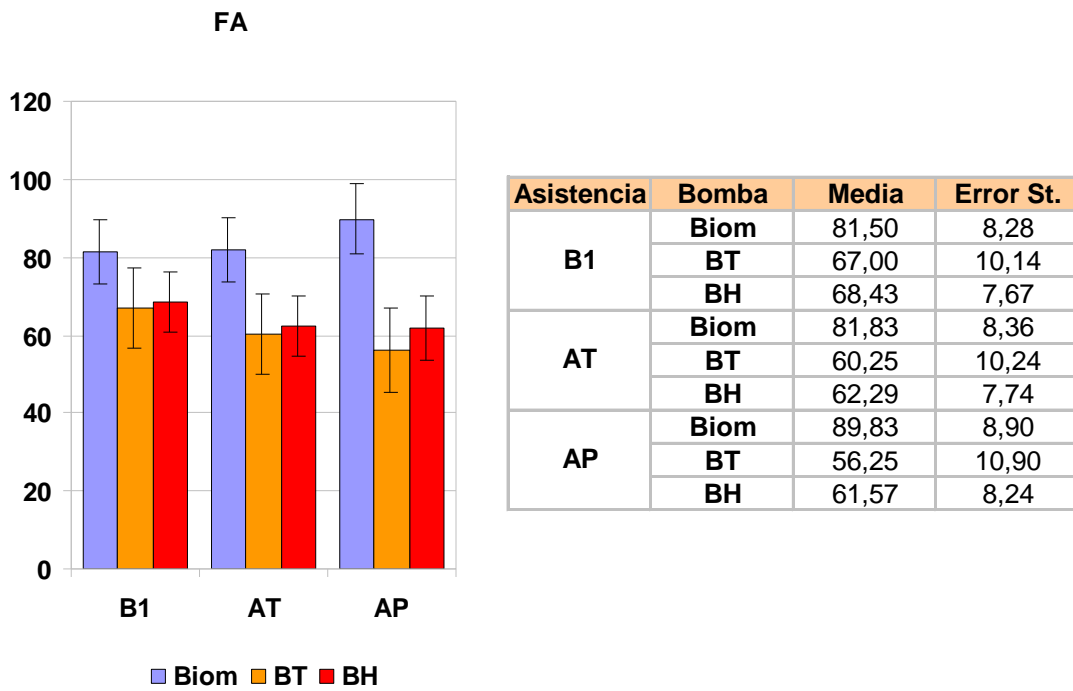


Fig. 117. Resultados globales de las medidas de FA (UI/l)

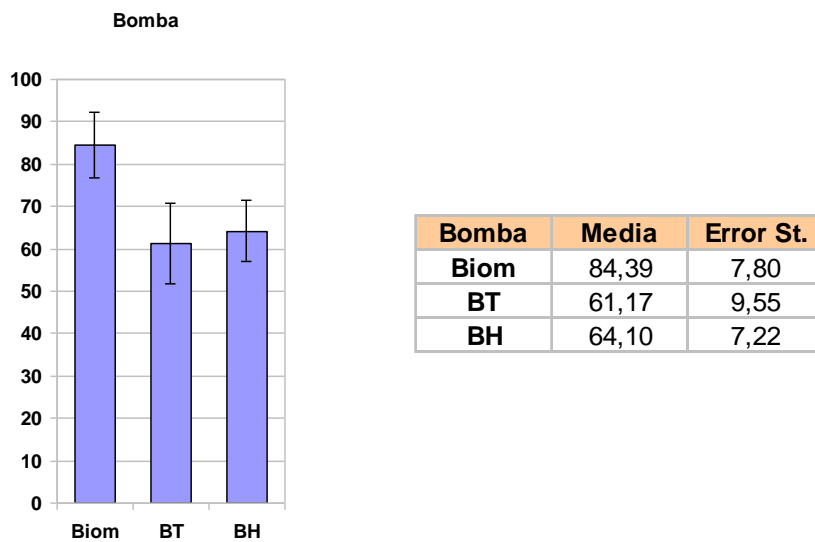


Fig.118. Efecto del tipo de bomba sobre la FA (UI/l)

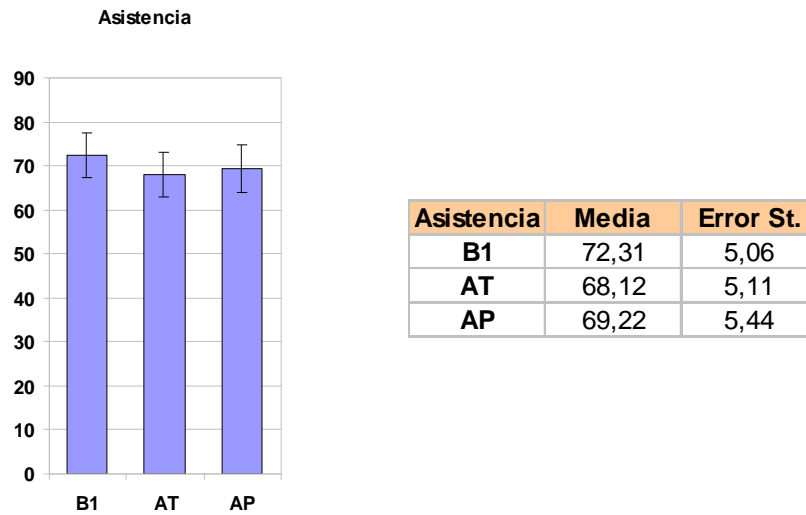


Fig.119. Efecto del tipo de asistencia sobre la FA (UI/l)

FACTOR	P
Asistencia	0,499
Bomba	0,122
Asistencia * Bomba	0,285

Tabla 25. ANOVA de los valores de la FA en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

No se observan diferencias significativas en los niveles de FA entre los diferentes tipo de asistencia ni entre los tipos de bombas.

4.5.4. Niveles de Aspartato Aminotransferasa (AST)

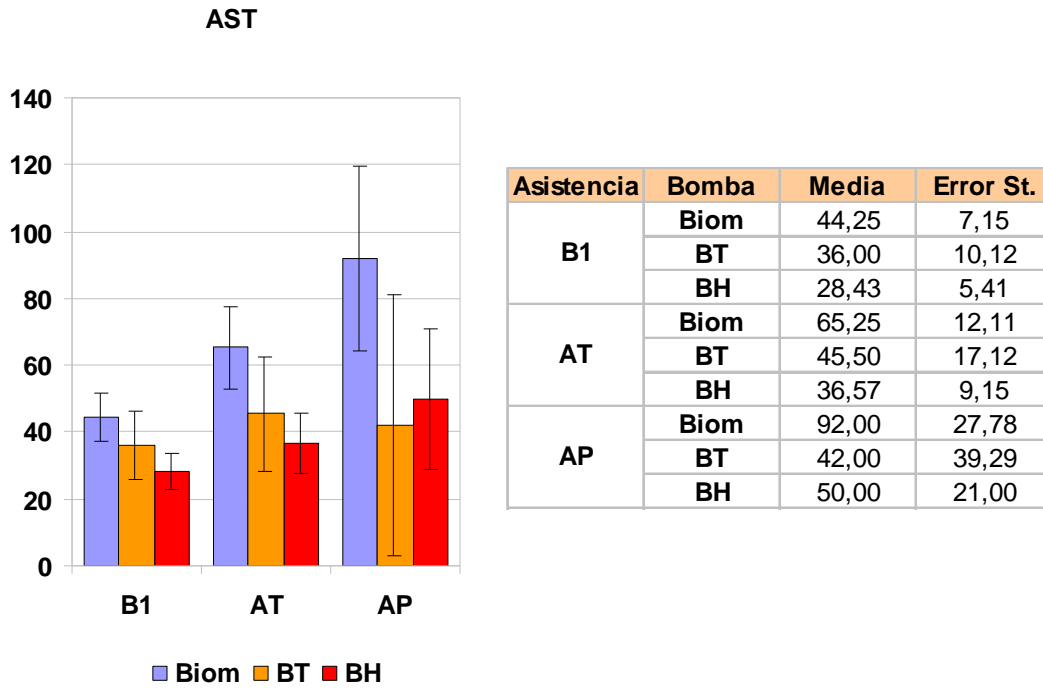


Fig. 120. Resultados globales de las medidas de AST (UI/l)

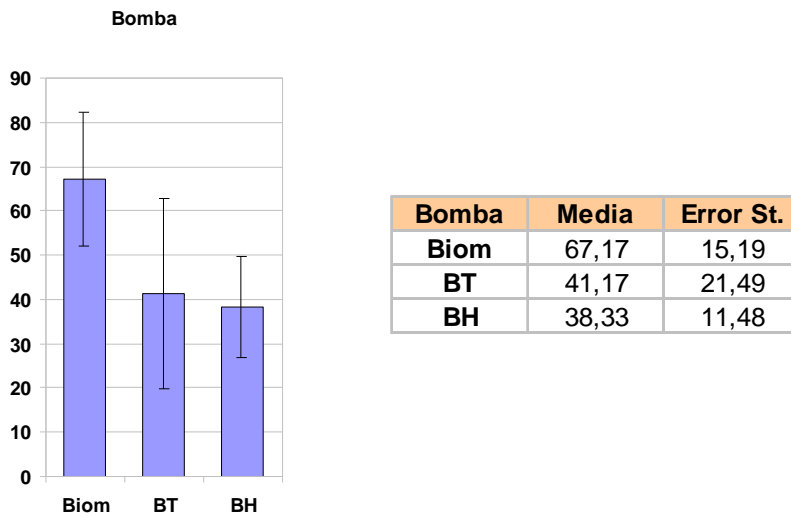


Fig.121. Efecto del tipo de bomba sobre la AST (UI/l)

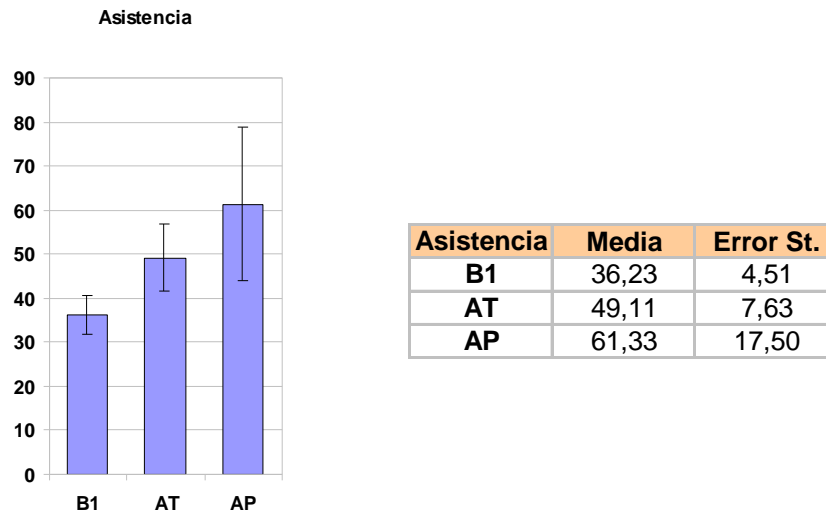


Fig.122. Efecto del tipo de asistencia sobre la AST (UI/l)

FACTOR	P
Asistencia	0,080
Bomba	0,341
Asistencia * Bomba	0,616

Tabla 26. ANOVA de los valores de la AST en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

No se observan diferencias significativas en los niveles de AST entre los diferentes tipo de asistencia ni entre los tipos de bombas.

4.5.5. Niveles de Alanina Amonittransferasa (ALT)

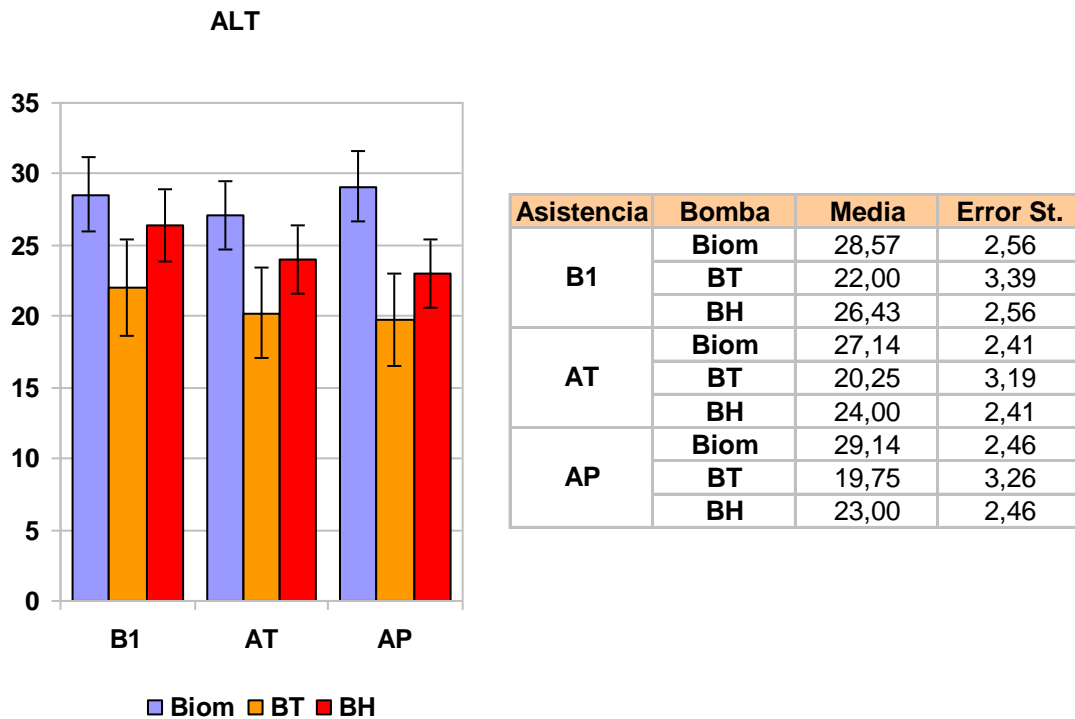


Fig. 123. Resultados globales de las medidas de ALT (UI/l)

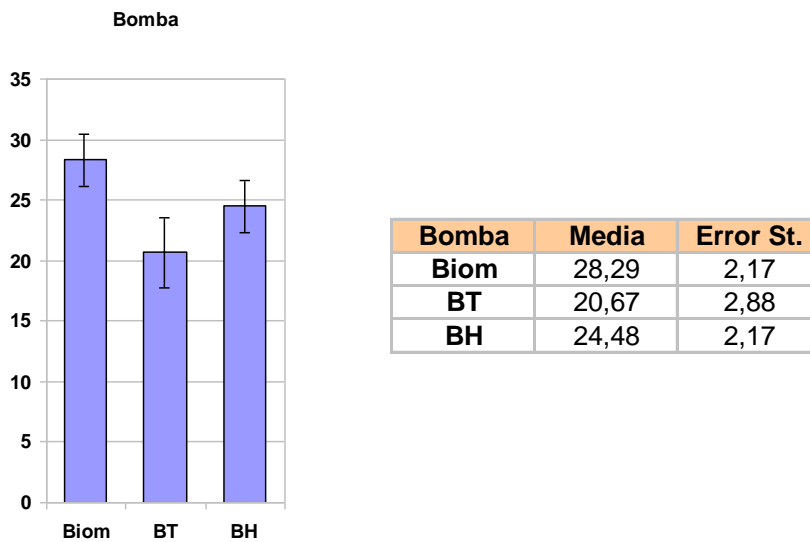


Fig.124. Efecto del tipo de bomba sobre la ALT (UI/l)

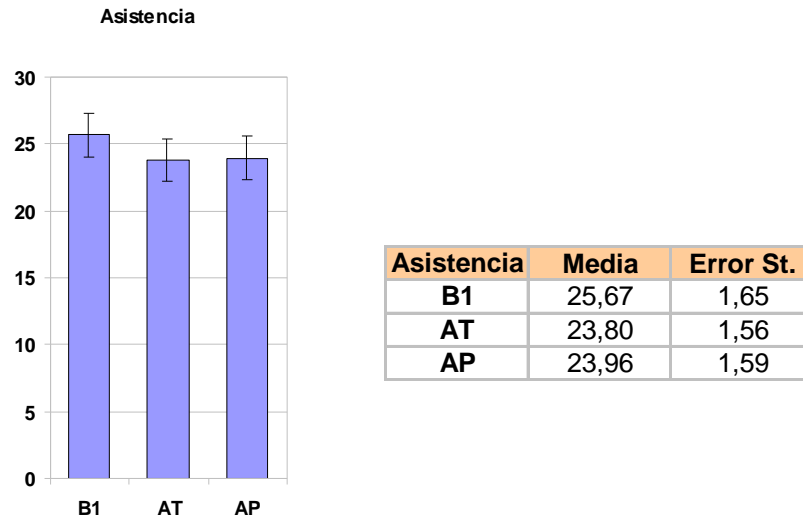


Fig. 125. Efecto del tipo de asistencia sobre la ALT (UI/l)

FACTOR	P
Asistencia	0,312
Bomba	0,134
Asistencia * Bomba	0,707

Tabla 27. ANOVA de los valores de la ALT en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

No se observan diferencias significativas en los niveles de ALT entre los diferentes tipo de asistencia ni entre los tipos de bombas.

4.5.6. Niveles de Proteínas Totales (PT).

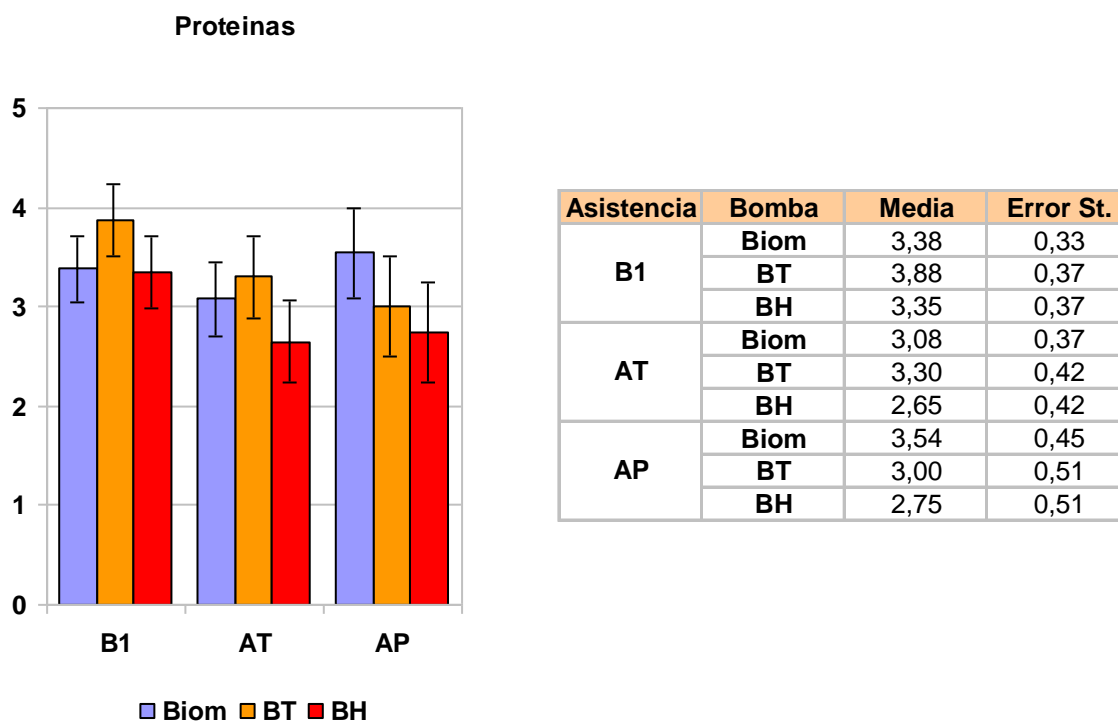


Fig. 126. Resultados globales de las medidas de PT (g/dl)

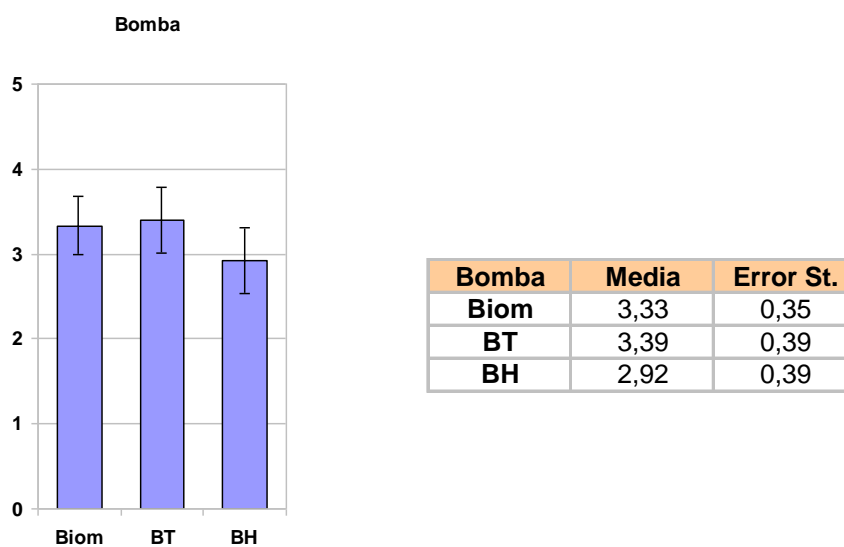


Fig.127. Efecto del tipo de bomba sobre las PT (g/dl)

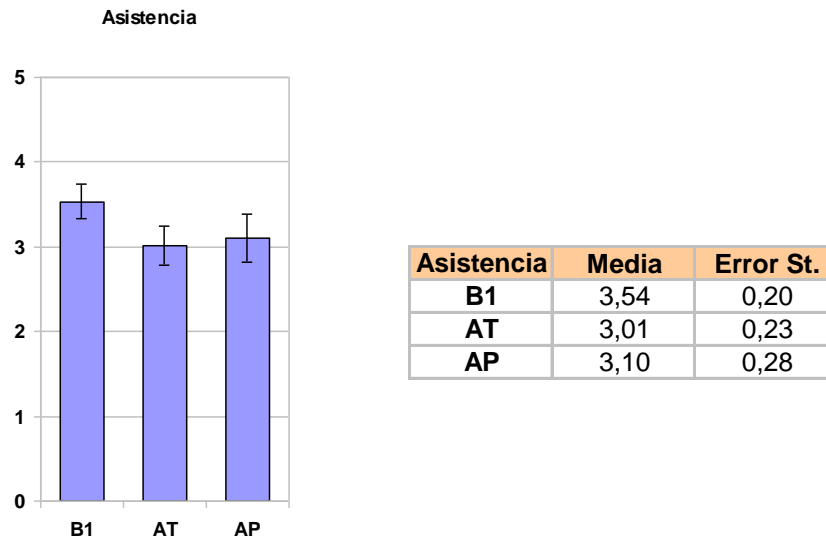


Fig.128. Efecto del tipo de asistencia sobre las PT(g/dl)

FACTOR	P
Asistencia	0,027
Bomba	0,643
Asistencia * Bomba	0,230

Tabla 28. ANOVA de los valores de las concentraciones de PT en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

Se observa una ligera disminución del nivel de proteínas totales con respecto al nivel basal probablemente debido a la hemodilución durante las experiencias.

4.5.7. Niveles de Albúmina (ALB).

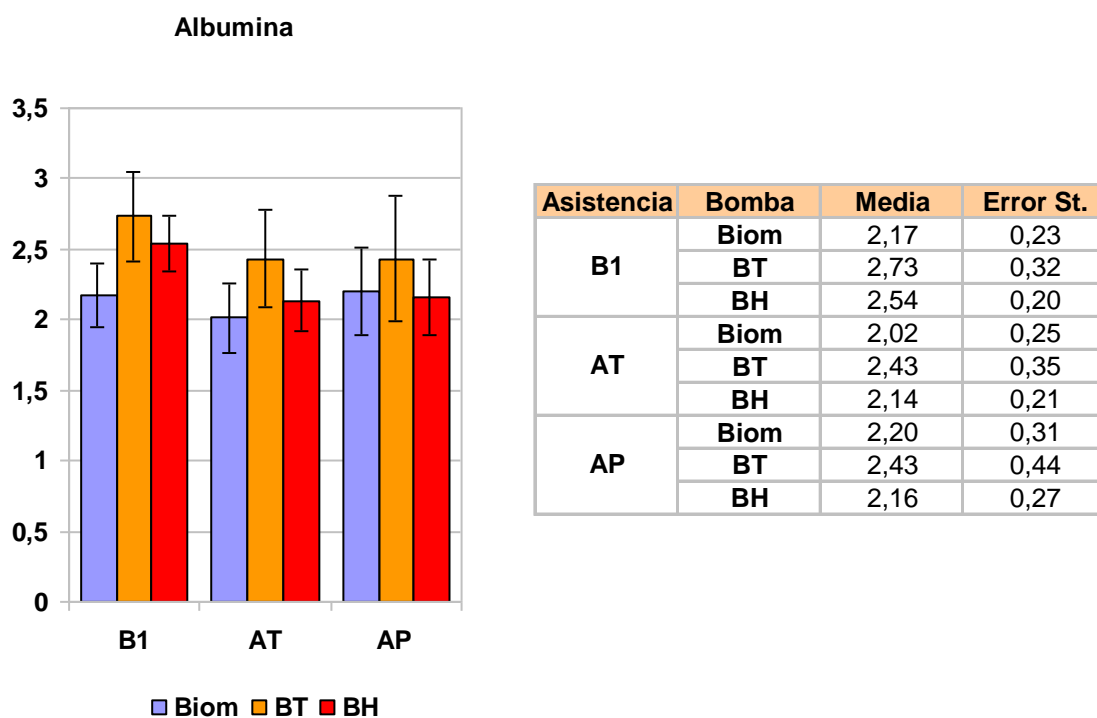


Fig. 129. Resultados globales de las medidas de ALB (g/dl)

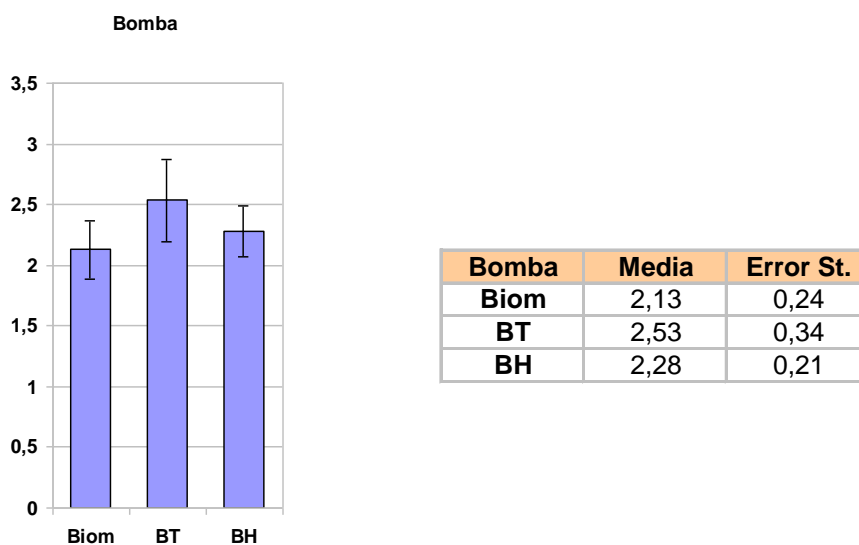


Fig.130. Efecto del tipo de bomba sobre la ALB (g/dl)

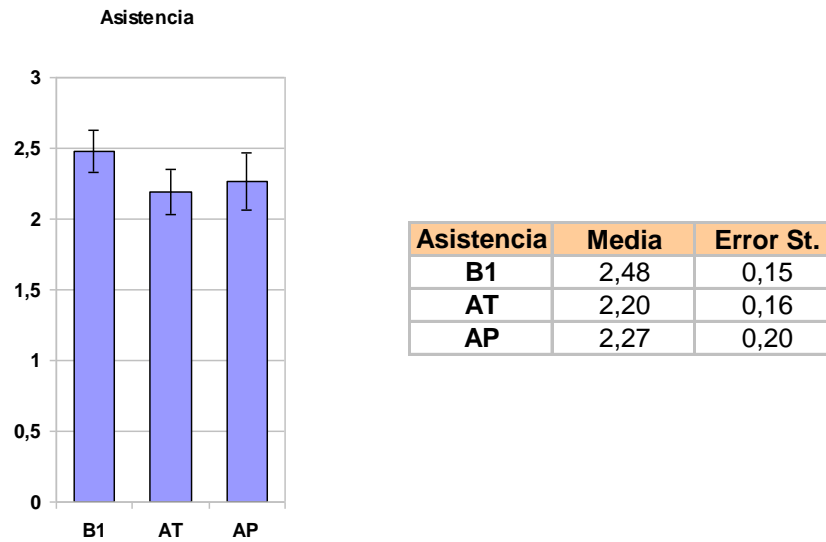


Fig. 131. Efecto del tipo de asistencia sobre la ALB(g/dl)

FACTOR	P
Asistencia	0,075
Bomba	0,628
Asistencia * Bomba	0,603

Tabla 29. ANOVA de los valores de la concentración de albúmina en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

No se observan diferencias significativas en los niveles de la Albúmina entre los diferentes tipo de asistencia ni entre los tipos de bombas.

4.5.8. Niveles de Glucosa (Glu).

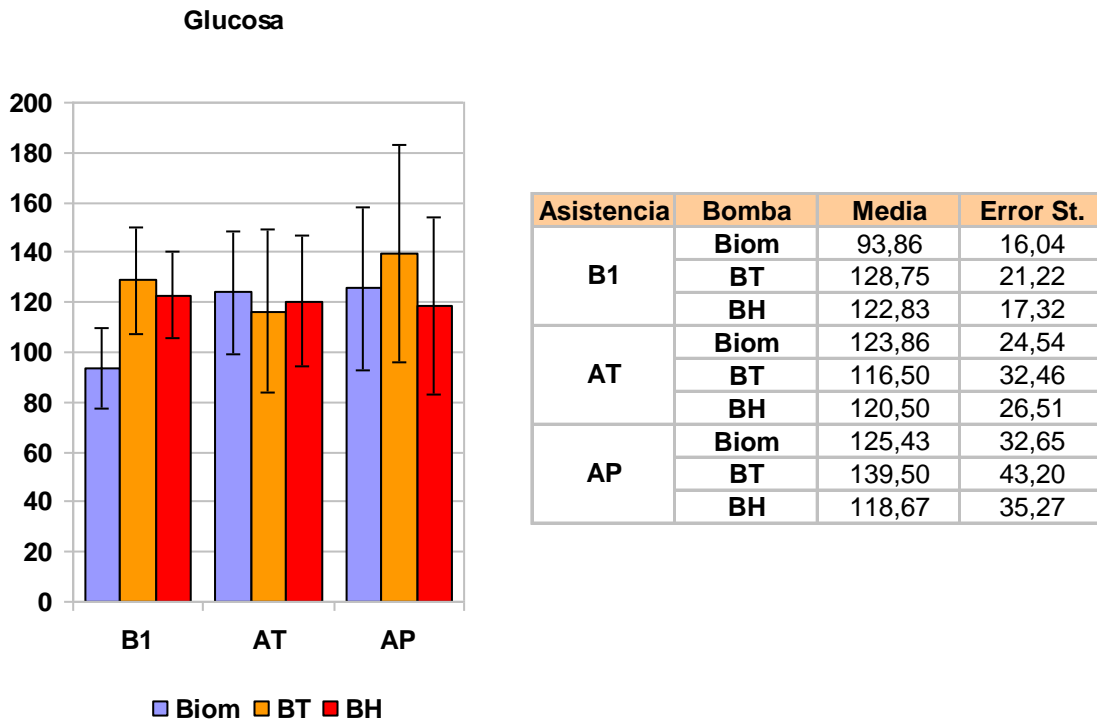


Fig. 132. Resultados globales de las medidas de Glu (mg/dl)

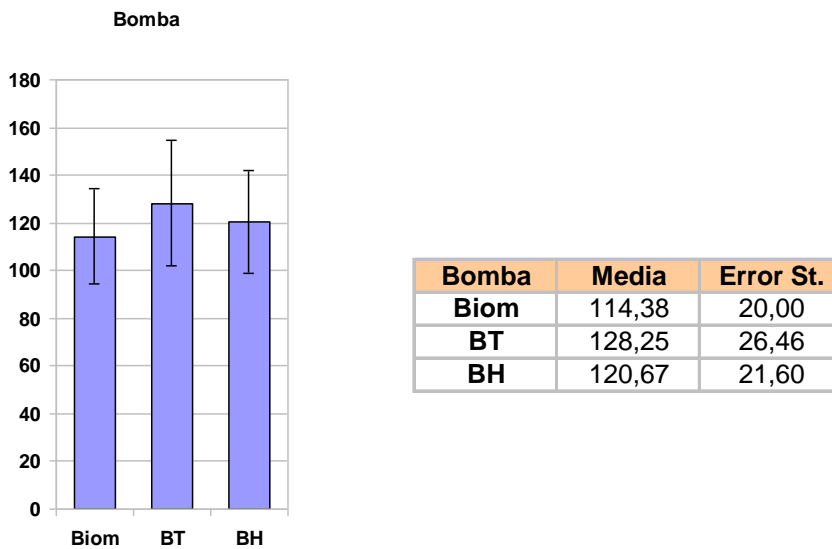


Fig. 133. Efecto del tipo de bomba sobre la Glu (mg/dl)

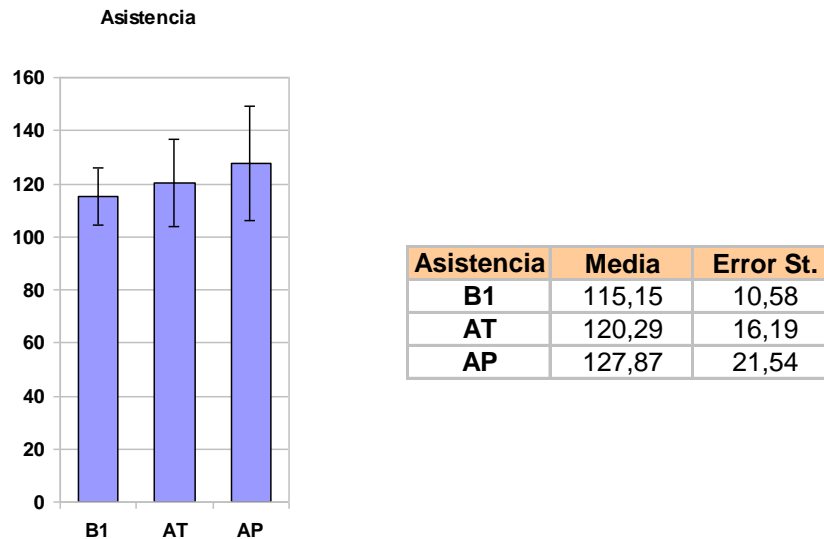


Fig.134. Efecto del tipo de asistencia sobre la Glu (mg/dl)

FACTOR	P
Asistencia	0,773
Bomba	0,916
Asistencia * Bomba	0,823

Tabla 30. ANOVA de los valores de la concentración de glucosa en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

No se observan diferencias significativas en los niveles de glucosa entre los diferentes tipo de asistencia ni entre los tipos de bombas.

4.5.9. *Bilirrubina (BLR).*

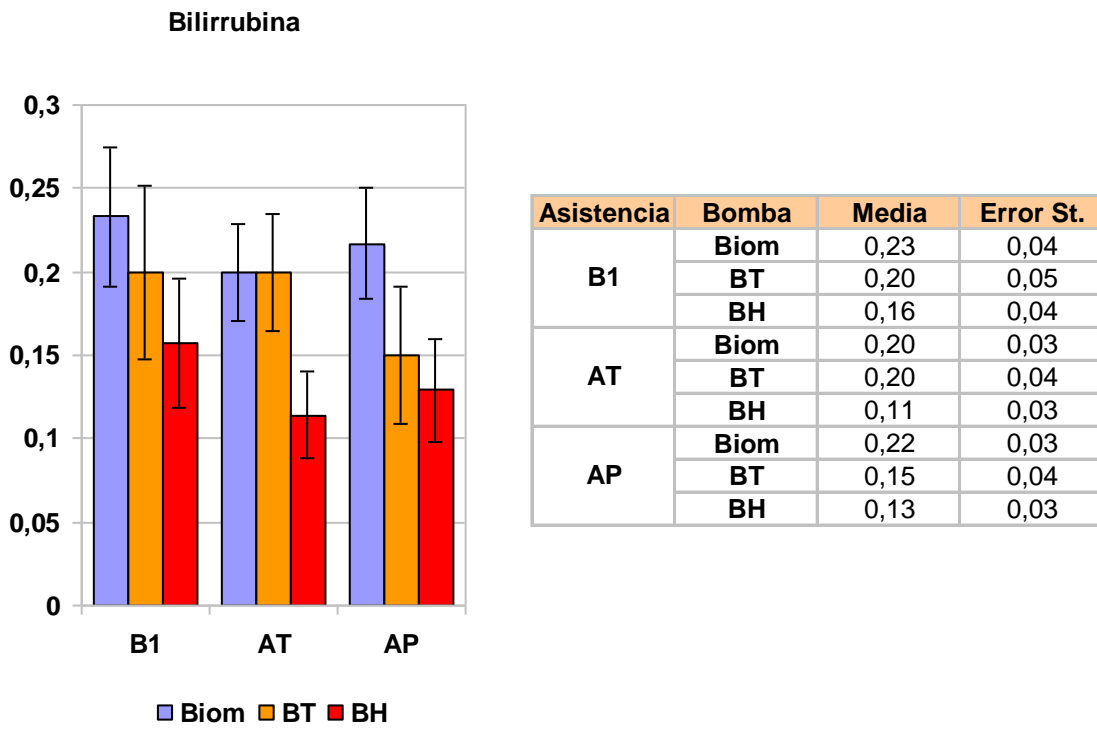


Fig. 135. Resultados globales de las medidas de BLR (mg/dl)

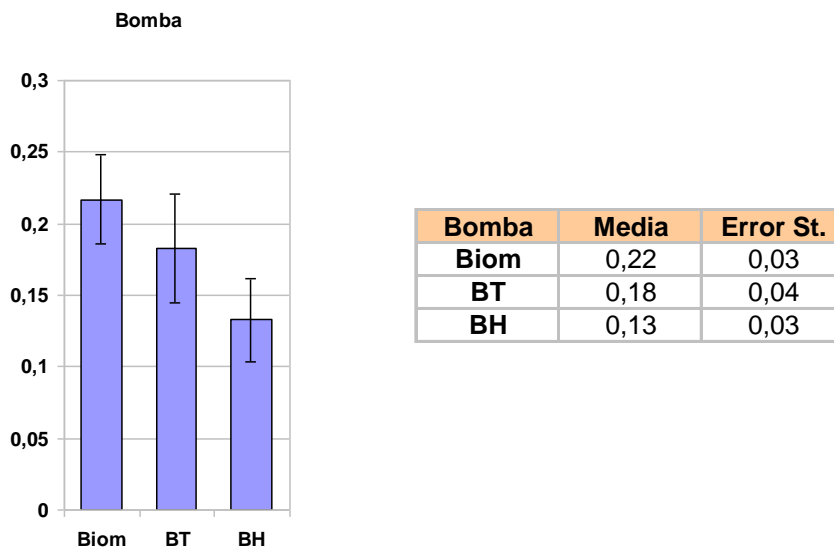


Fig.136. Efecto del tipo de bomba sobre la BLR (mg/dl)

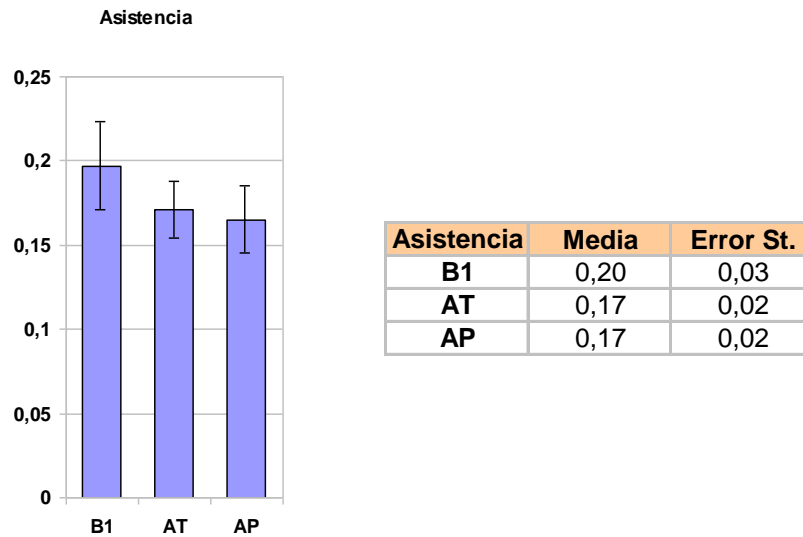


Fig. 137. Efecto del tipo de asistencia sobre la BLR (mg/dl)

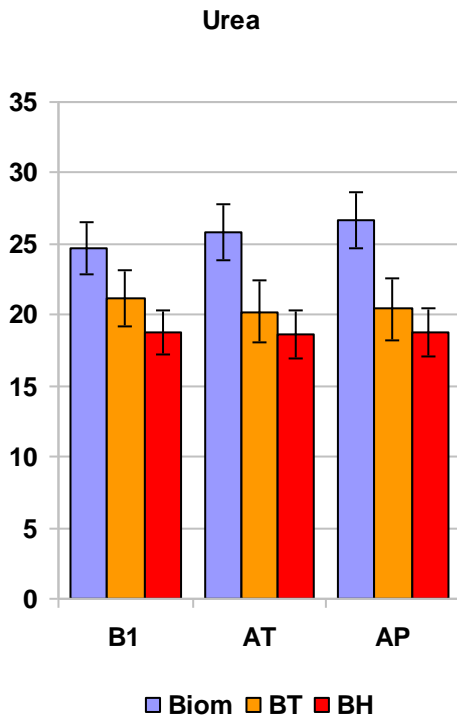
FACTOR	P
Asistencia	0,181
Bomba	0,174
Asistencia * Bomba	0,607

Tabla 31. ANOVA de los valores de los niveles de bilirrubina en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

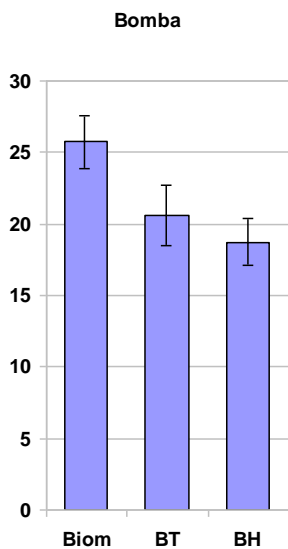
No se observan diferencias significativas en los niveles de bilirrubina entre los diferentes tipo de asistencia ni entre los tipos de bombas.

4.5.10. Niveles de Urea.



Asistencia	Bomba	Media	Error St.
B1	Biom	24,67	1,82
	BT	21,20	1,99
	BH	18,75	1,58
AT	Biom	25,83	1,99
	BT	20,20	2,18
	BH	18,63	1,73
AP	Biom	26,67	1,95
	BT	20,40	2,13
	BH	18,75	1,69

Fig. 138. Resultados globales de las medidas de Urea (mg/dl)



Bomba	Media	Error St.
Biom	25,72	1,90
BT	20,60	2,08
BH	18,71	1,64

Fig.139. Efecto del tipo de bomba sobre la Urea (mg/dl)

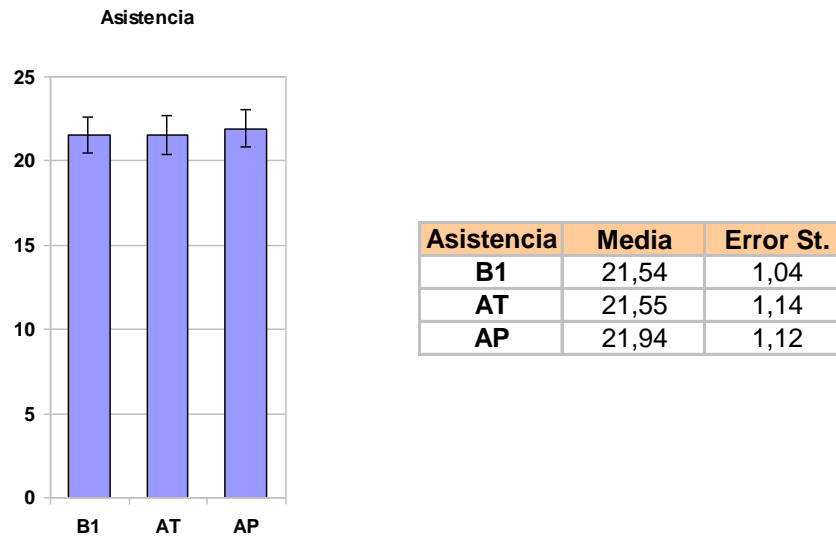


Fig.140. Efecto del tipo de asistencia sobre la Urea (mg/dl)

FACTOR	P
Asistencia	0,331
Bomba	0,039
Asistencia * Bomba	0,010

Tabla 32. ANOVA de los valores de la urea en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

Se observa un discreto aumento de los niveles de urea con la bomba Biomedicus aunque dentro de límites normales. La interacción bomba-asistencia también es significativa en cuanto a este parámetro.

4.5.11. Niveles de Creatinina (Cr).

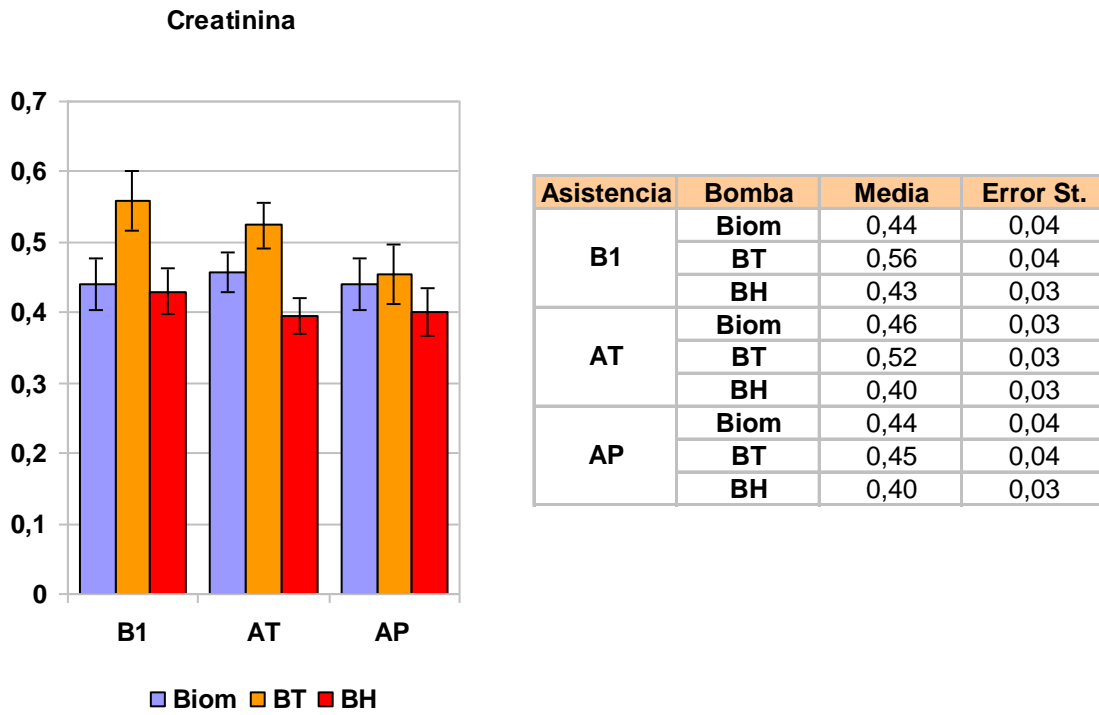


Fig. 141. Resultados globales de las medidas de Cr (mg/dl)

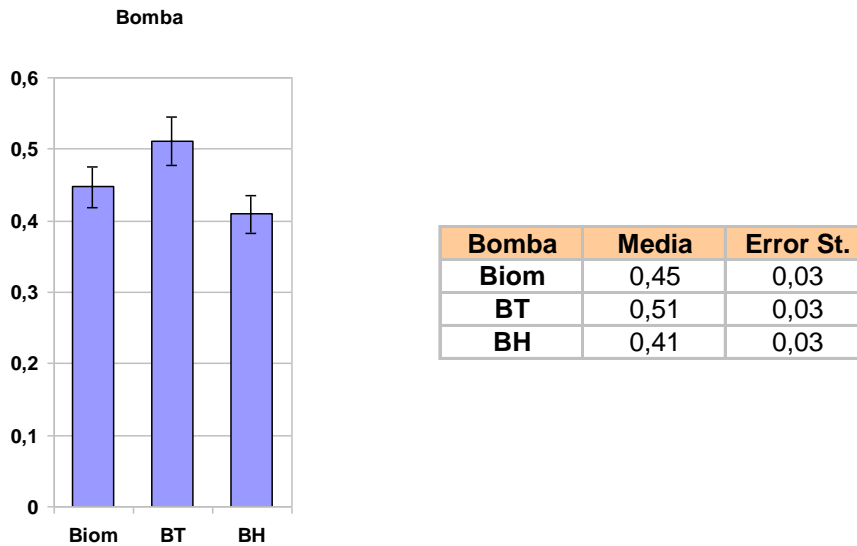


Fig. 142. Efecto del tipo de bomba sobre la Cr (mg/dl)

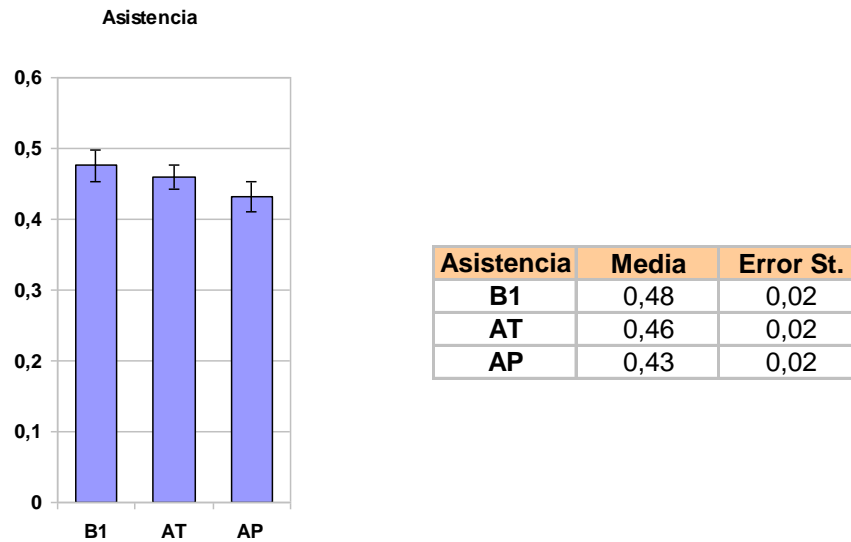


Fig.143. Efecto del tipo de asistencia sobre la Cr (mg/dl)

FACTOR	P
Asistencia	0,051
Bomba	0,087
Asistencia * Bomba	0,158

Tabla 33. ANOVA de los valores de la Cr en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

No se observan diferencias significativas en los niveles de creatinina entre los diferentes tipo de asistencia ni entre los tipos de bombas.

4.6. Estudio de Hematología (Hemograma).

4.6.1. Valores de Hematocrito (Hto).

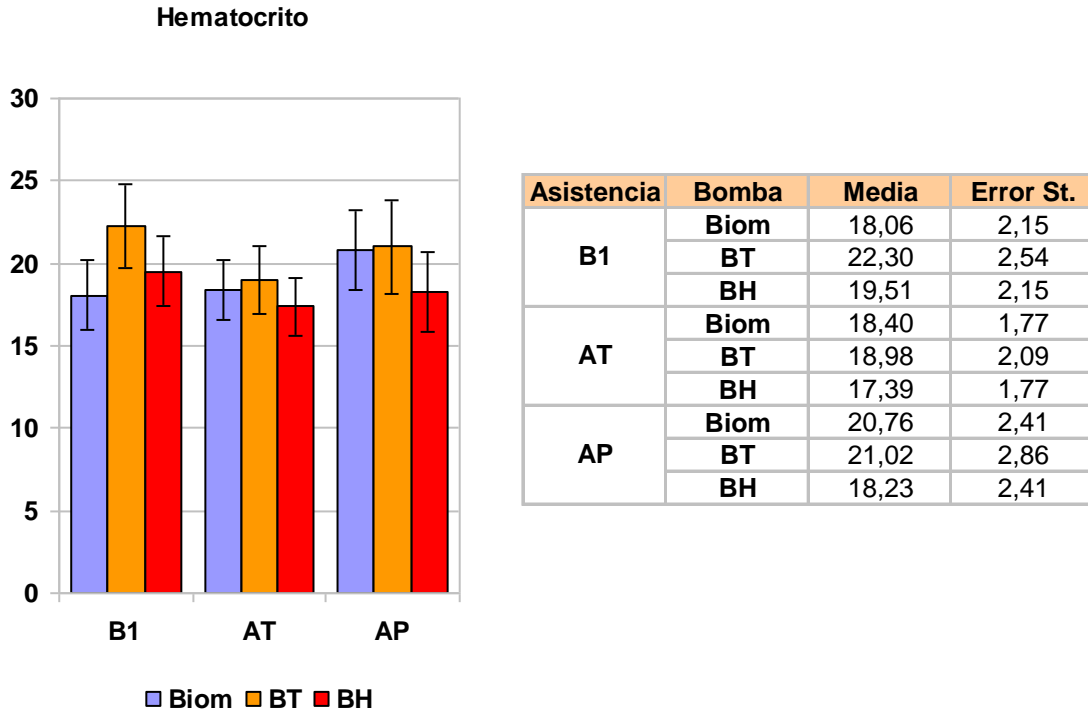


Fig. 144. Resultados globales de las medidas de Hto (%)

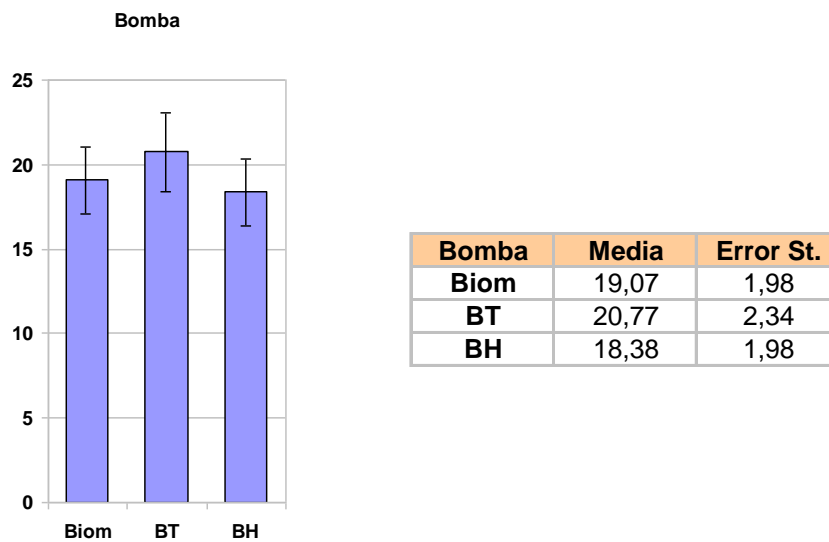


Fig.145. Efecto del tipo de bomba sobre la Hto (%)

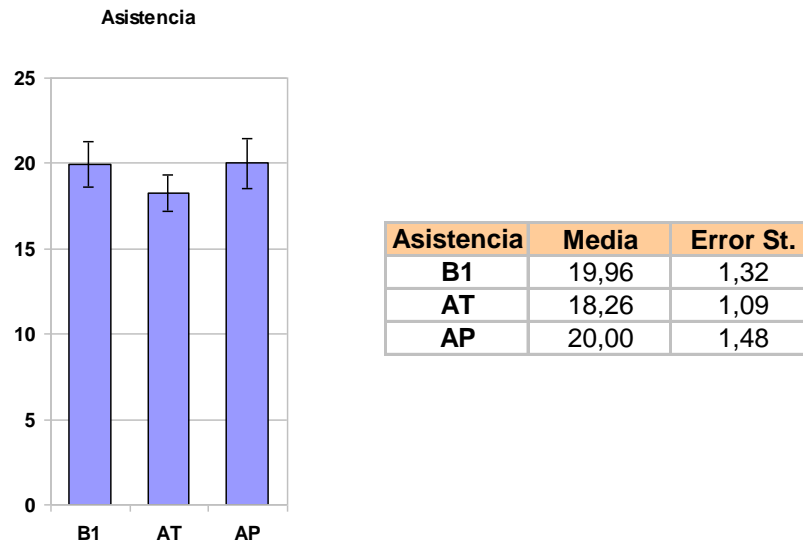


Fig. 146. Efecto del tipo de asistencia sobre la Hto (%)

FACTOR	P
Asistencia	0,075
Bomba	0,736
Asistencia * Bomba	0,209

Tabla 34. ANOVA de los valores del Hto. en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

No se aprecian diferencias significativas en los valores del hematocrito entre los diferentes tipos de asistencia, bombas ni en la interacción entre ambas.

4.6.2. Valores de Hemoglobina (Hb).

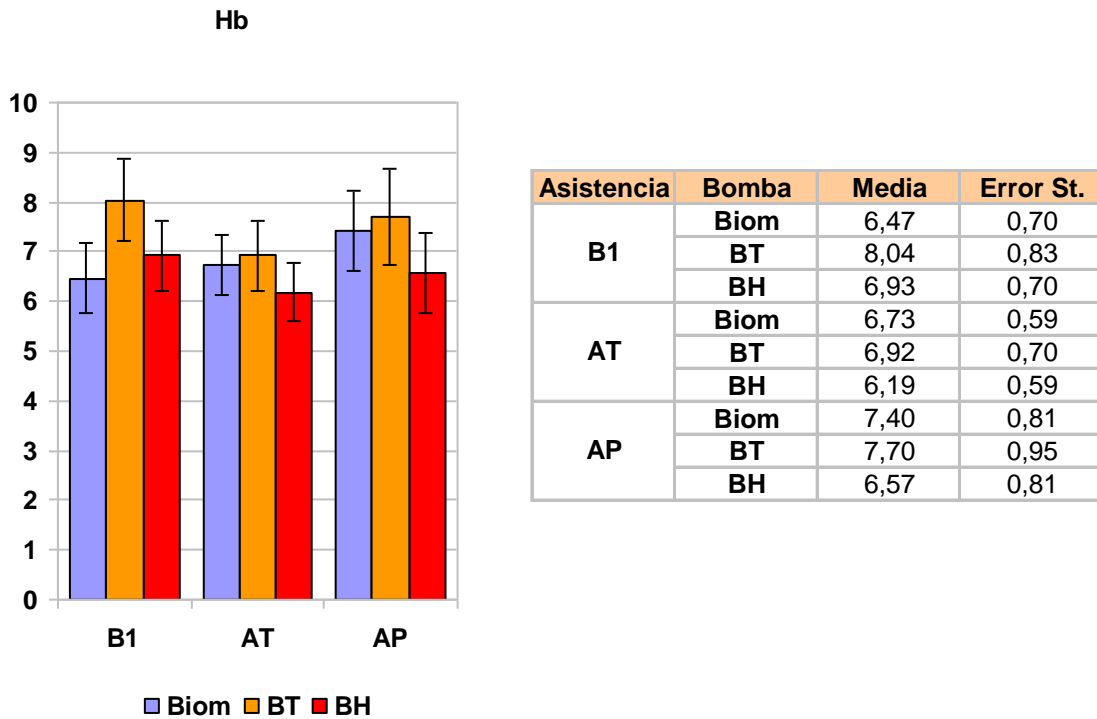


Fig. 147. Resultados globales de las medidas de Hb (g/dl)

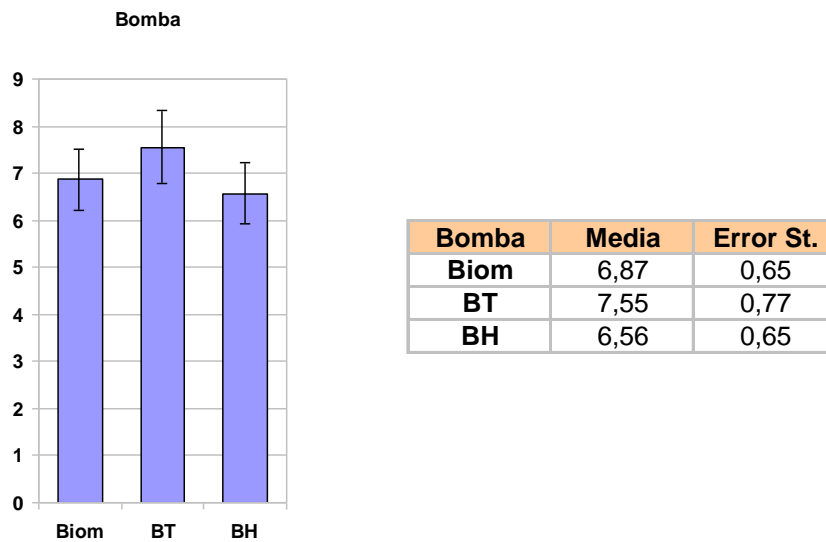


Fig.148. Efecto del tipo de bomba sobre la Hb (g/dl)

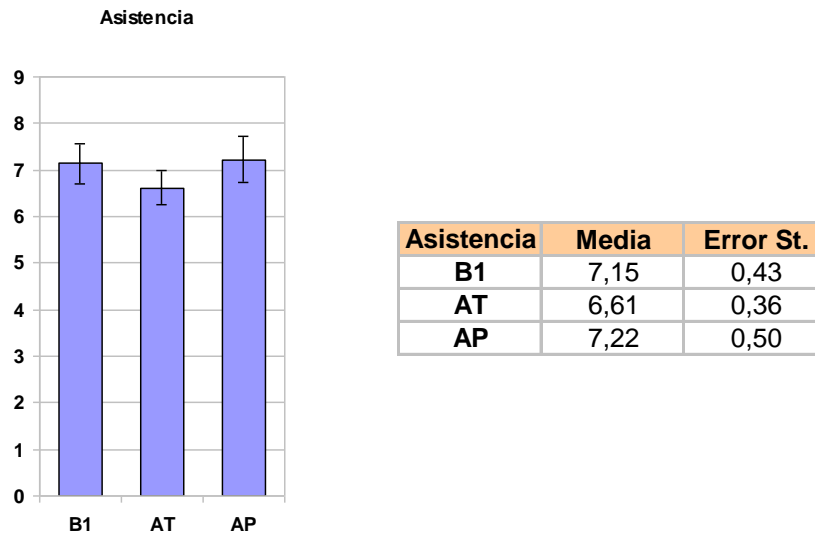


Fig. 149. Efecto del tipo de asistencia sobre la Hb (g/dl)

FACTOR	P
Asistencia	0,094
Bomba	0,618
Asistencia * Bomba	0,240

Tabla 35. ANOVA de los valores de la Hb. en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

No se aprecian diferencias significativas en los valores de la hemoglobina entre los diferentes tipos de asistencia, bombas ni en la interacción entre ambas.

4.6.3. Número de Leucocitos (Leu).

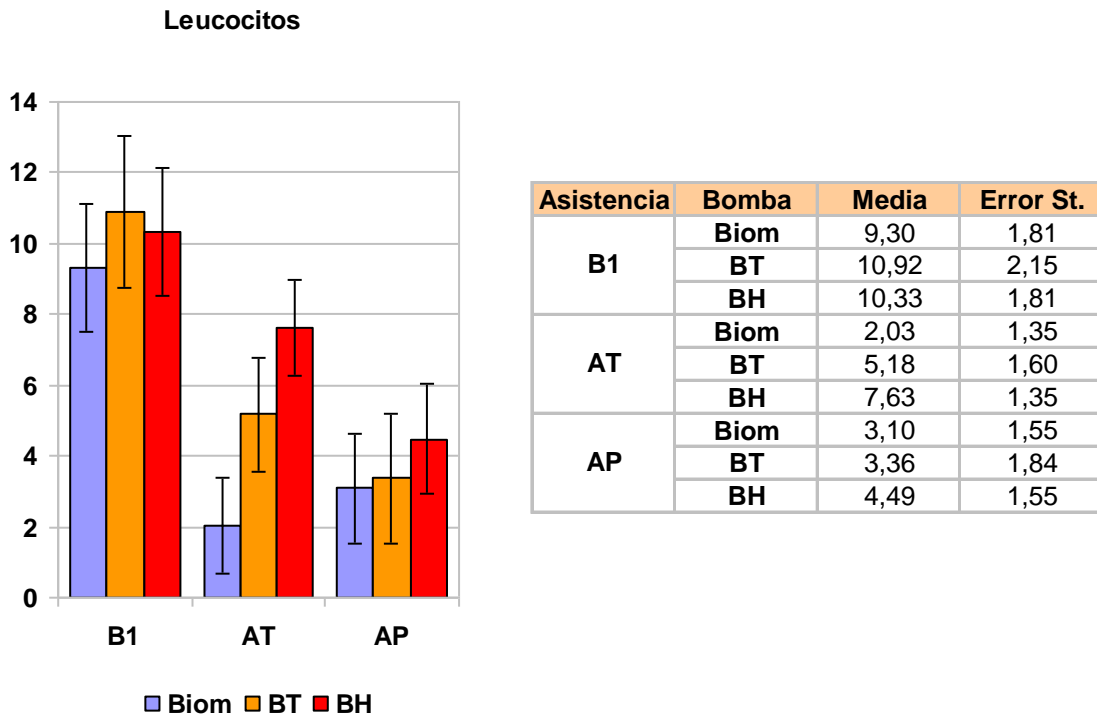


Fig. 150. Resultados globales de las medidas de Leu (x1000/mm³)

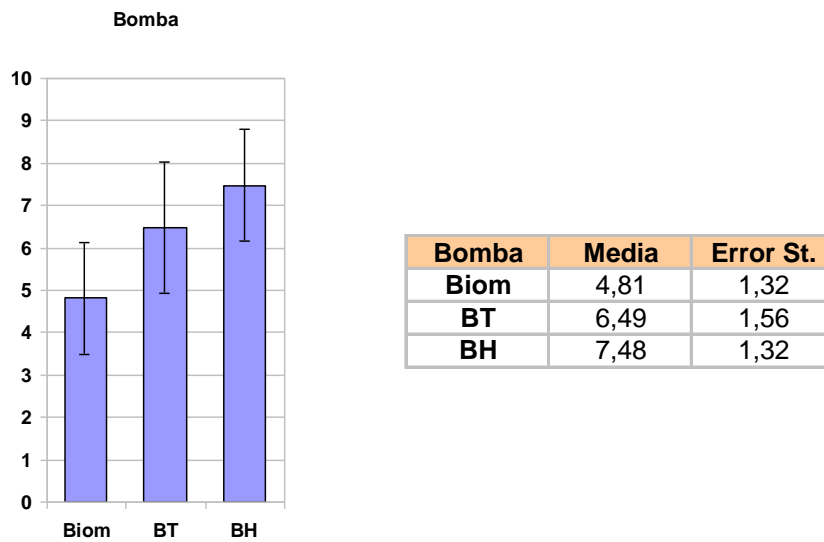


Fig.151. Efecto del tipo de bomba sobre los Leu (x1000/mm³)

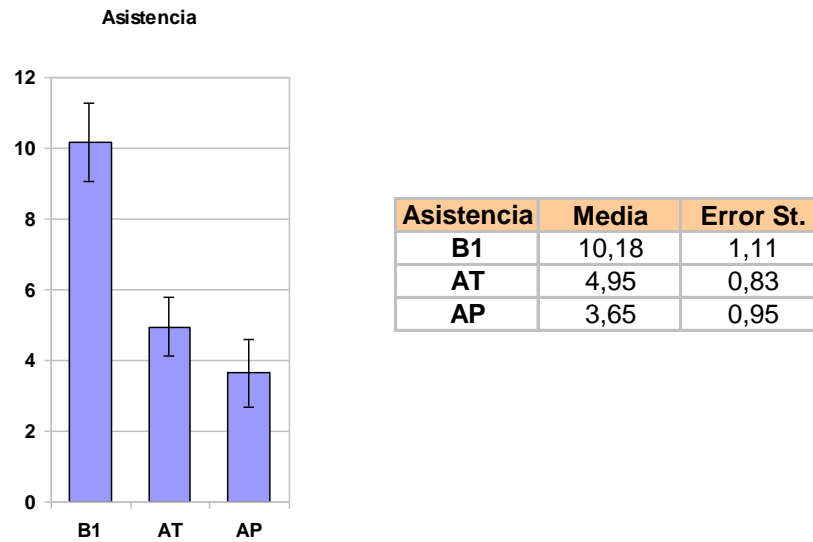


Fig.152. Efecto del tipo de asistencia sobre los Leu ($\times 1000/\text{mm}^3$)

FACTOR	P
Asistencia	0,000
Bomba	0,373
Asistencia * Bomba	0,219

Tabla 36. ANOVA de los valores de la media de los porcentajes con respecto al basal del número de leucocitos en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

Se observa una disminución significativa del número de leucocitos durante el transcurso de las experiencias (menor en AT y en AP que en el basal). No se observan diferencias en cuanto al tipo de bomba.

4.6.4. Número de Plaquetas (PLT).

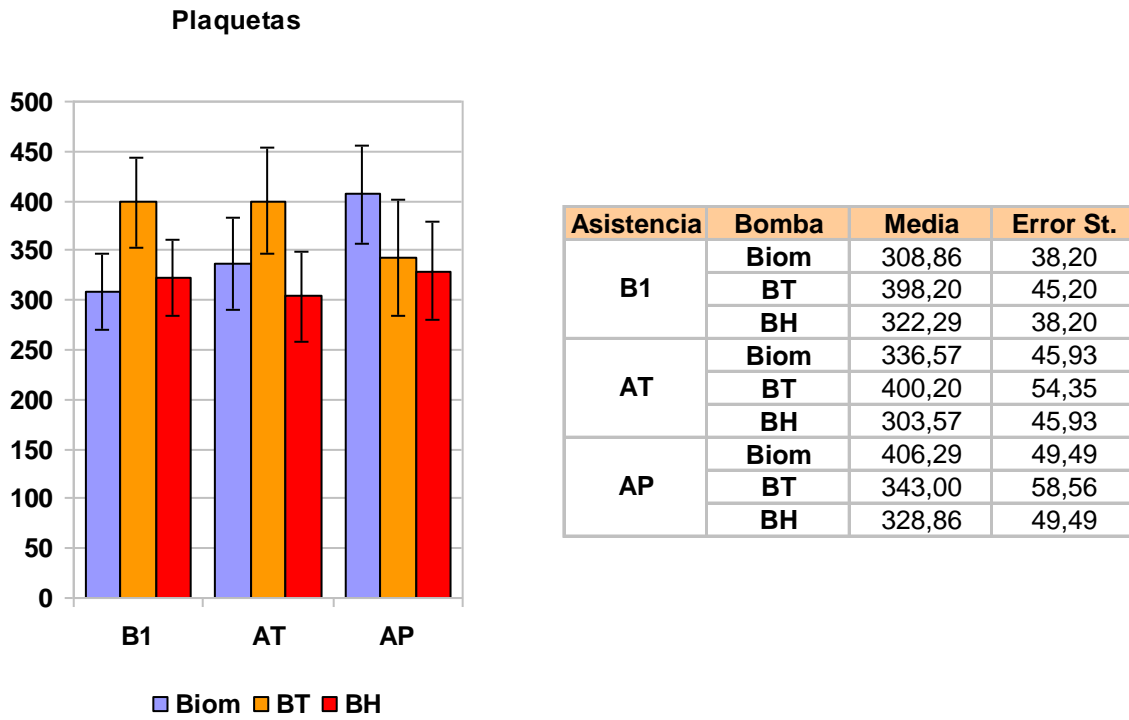


Fig. 153. Resultados globales de las medidas de PLT (x1000/mm³)

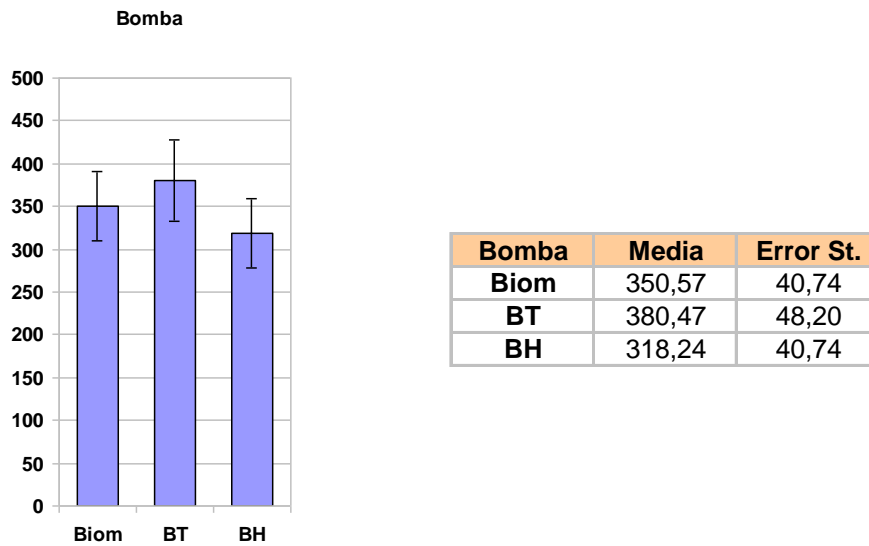


Fig.154. Efecto del tipo de bomba sobre las PLT (x1000/mm³)

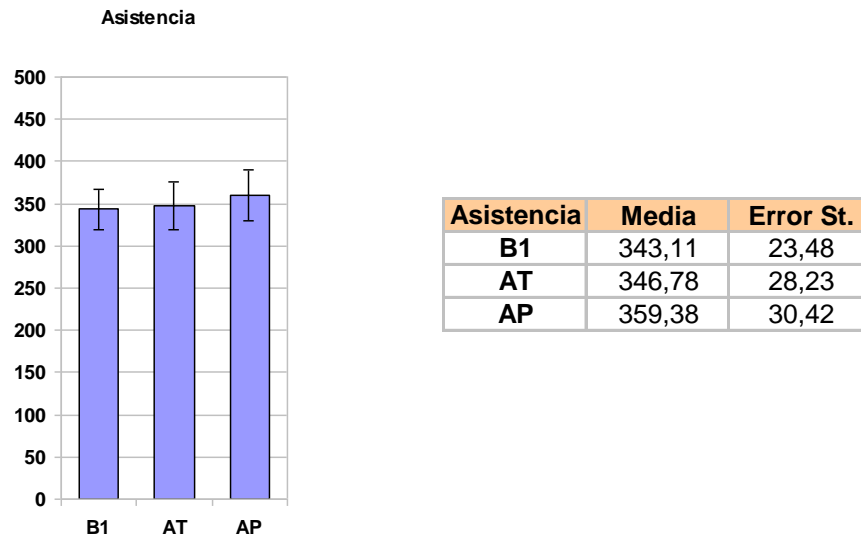


Fig. 155. Efecto del tipo de asistencia sobre las PLT ($\times 1000/\text{mm}^3$)

FACTOR	P
Asistencia	0,693
Bomba	0,619
Asistencia * Bomba	0,058

Tabla 37. ANOVA de los valores del número de plaquetas en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

No se aprecian diferencias significativas en el recuento de plaquetas entre los diferentes tipos de asistencia, bombas ni en la interacción entre ambas.

4.6. Estudio de la reacción inflamatoria.

4.6.1. Interleuquina 6 (IL-6)

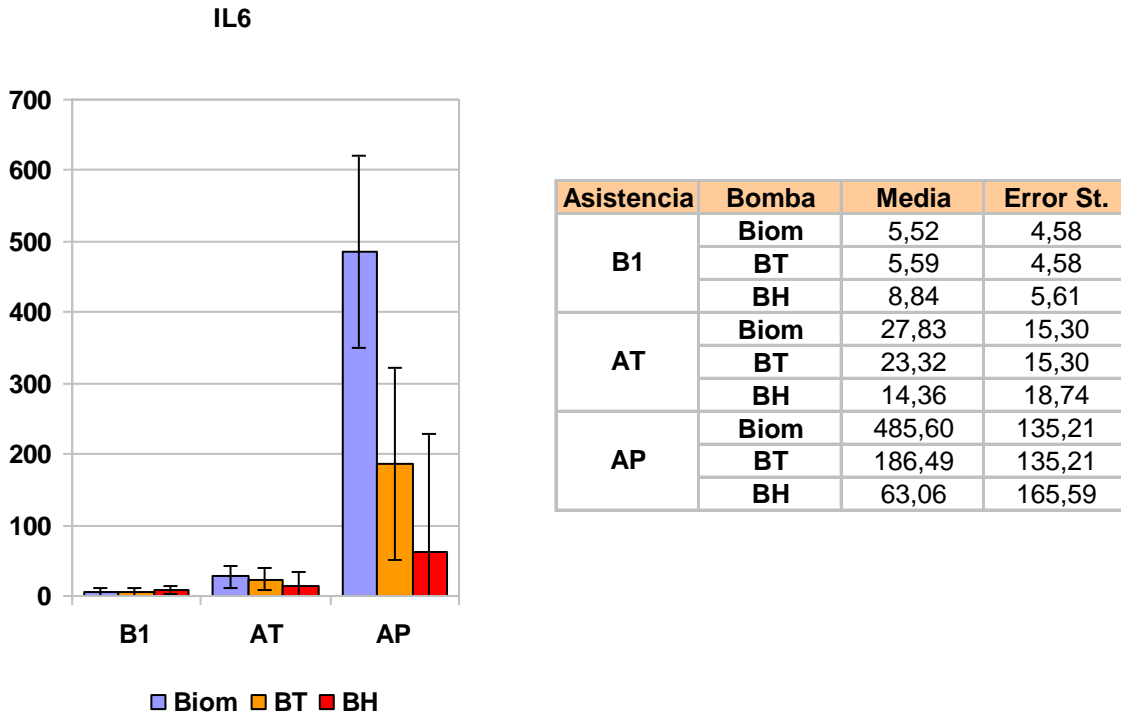


Fig. 156. Resultados globales de las medidas de IL-6 (pg/ml)

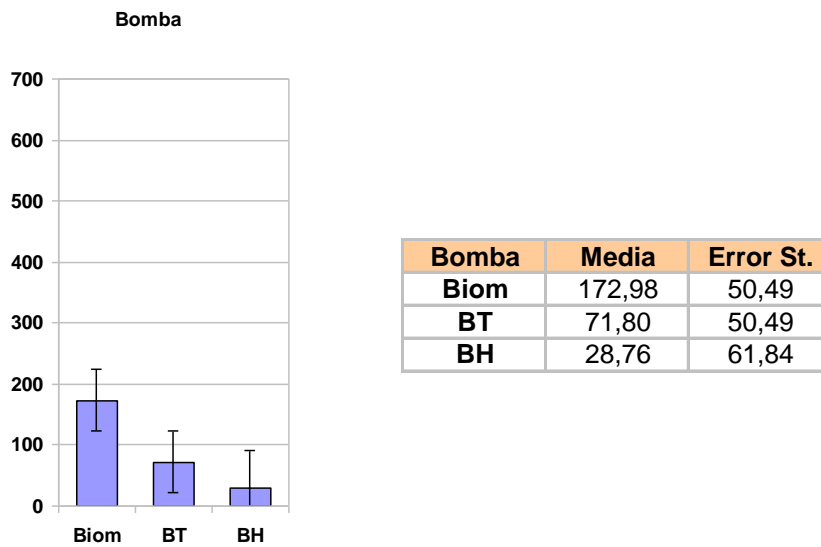


Fig.157. Efecto del tipo de bomba sobre la IL-6 (pg/ml)

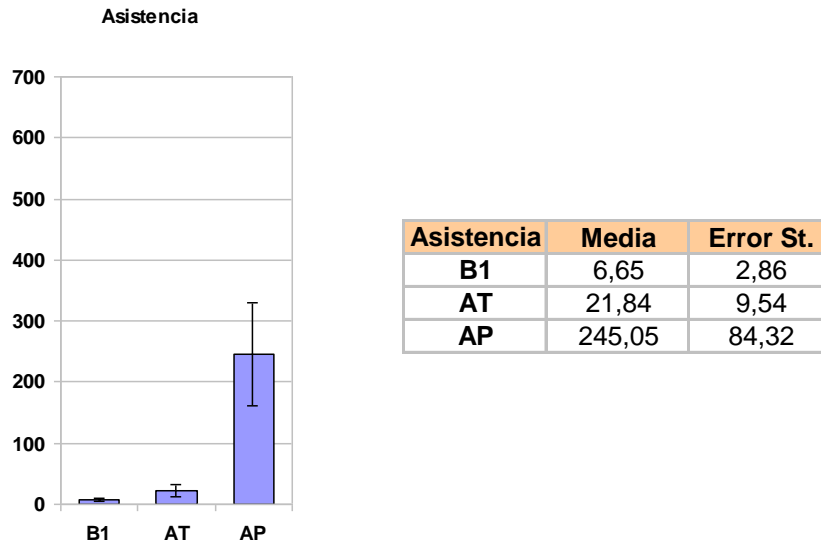


Fig. 158. Efecto del tipo de asistencia sobre la IL-6 (pg/ml)

FACTOR	P
Asistencia	0,002
Bomba	0,194
Asistencia * Bomba	0,070

Tabla 38. ANOVA de los valores de la IL-6 en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

Existe un aumento estadísticamente significativo en los valores de IL-6 en relación al tipo de asistencia siendo el valor en asistencia parcial mucho más alto. La bomba Biomedicus muestra unos valores de IL-6 mayores que las otras dos la interacción bomba-asistencia está cercana a la significación.

4.6.2. Factor de Necrosis Tumoral (FNT-a).

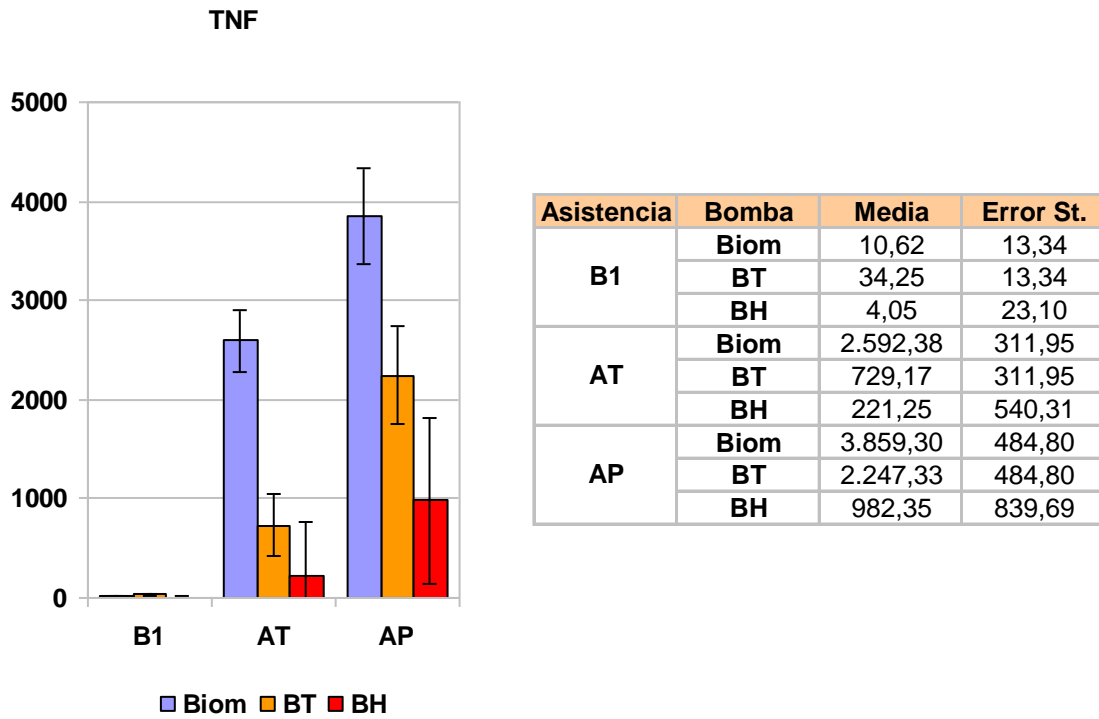


Fig. 159. Resultados globales de las medidas de FNT-α (pg/ml)

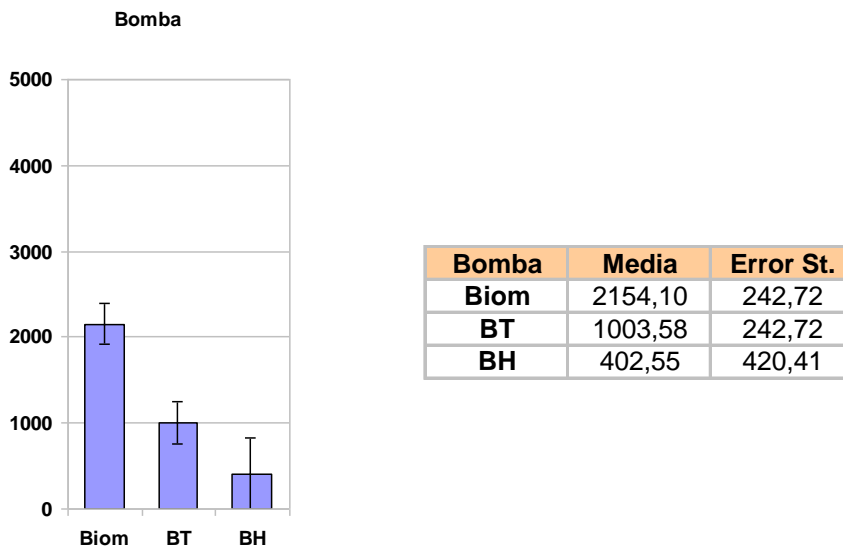


Fig.160. Efecto del tipo de bomba sobre el FNT-α (pg/ml)

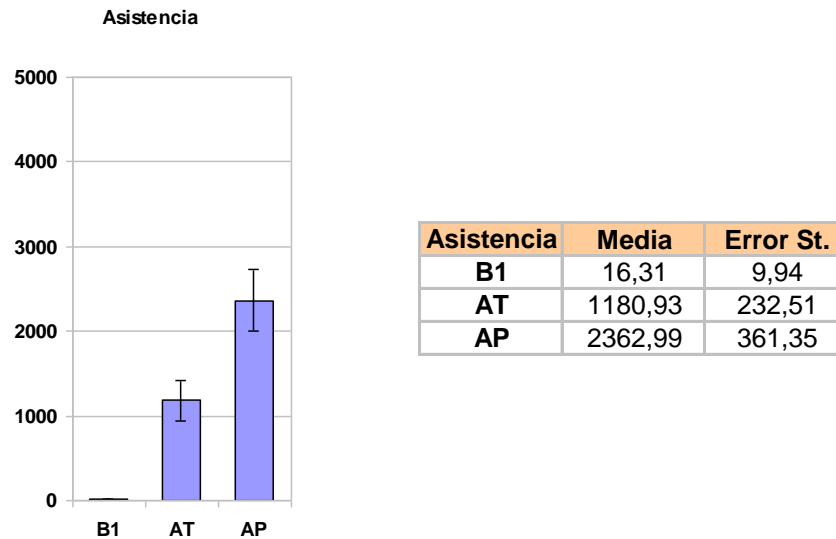


Fig.161. Efecto del tipo de asistencia sobre el FNT- α (pg/ml)

FACTOR	P
Asistencia	0,000
Bomba	0,005
Asistencia * Bomba	0,003

Tabla 39. ANOVA de los valores de la media de los porcentajes con respecto al basal del FNT- α en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

Se observa un aumento claramente significativo de los niveles de FNT- α durante las experiencias (mayor en AP que en AT y que en el basal). También se observan valores superiores de éste parámetro con la bomba Biomedicus si se comparan con las otras dos. Los niveles menores de FNT- α se observan con la bomba Berlin Heart. La interacción entre el factor asistencia y el factor bomba también es significativa.

4.6.3. Proteínas del Shock Térmico. (Heat Shock Proteins. HSP70)

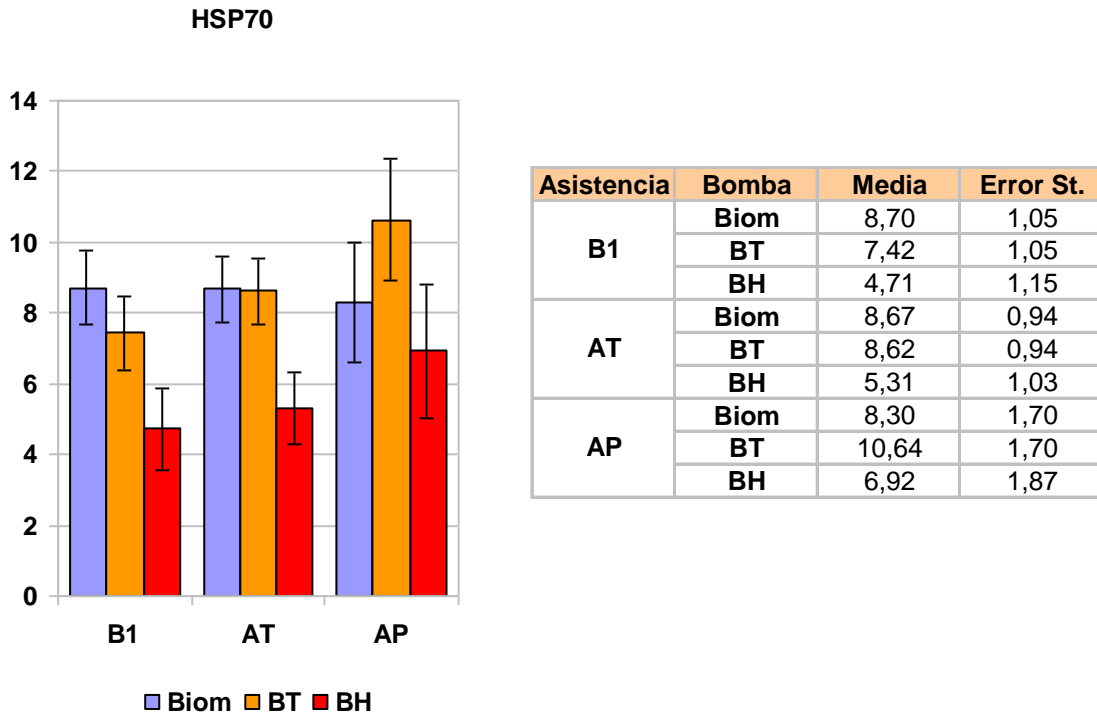


Fig. 162. Resultados globales de las medidas de HSP70 (ng/ml)

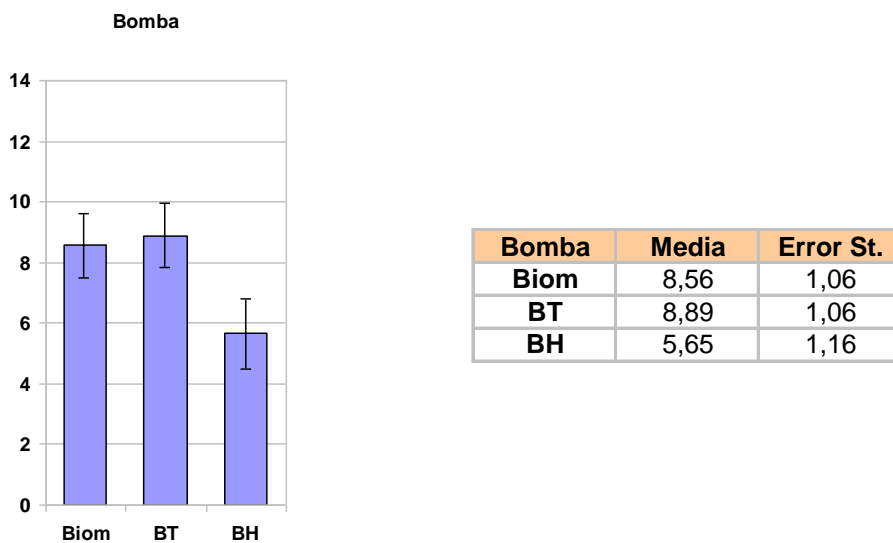


Fig.163. Efecto del tipo de bomba sobre las HSP70 (ng/ml)

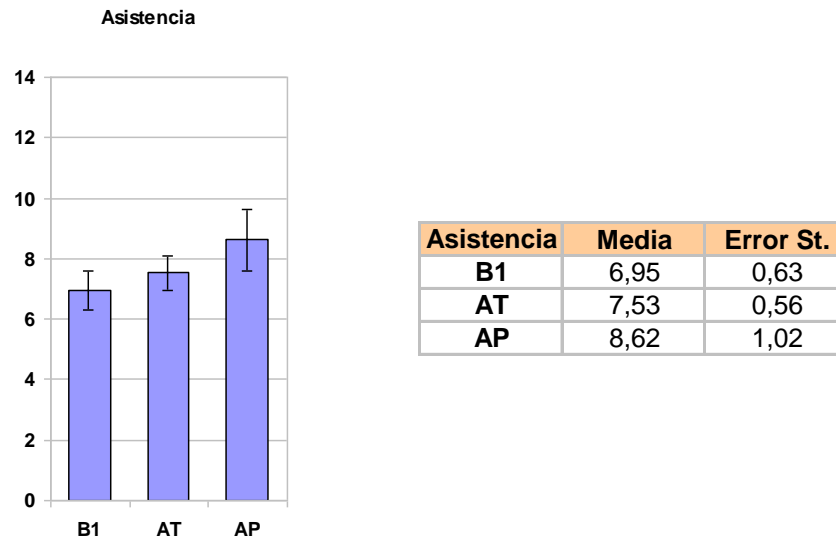


Fig. 164. Efecto del tipo de asistencia sobre las HSP70 (ng/ml)

FACTOR	P
Asistencia	0,091
Bomba	0,115
Asistencia * Bomba	0,343

Tabla 40. ANOVA de los valores de la concentración de la HSP70 en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

Se aprecia un discreto aumento en los niveles de proteínas de choque térmico durante las experiencias (mayor en AP y AT que en el basal) sin que llegue a la significación estadística. No hay diferencias en cuanto al tipo de bomba.

4.6.4. Óxido Nítrico (ON).

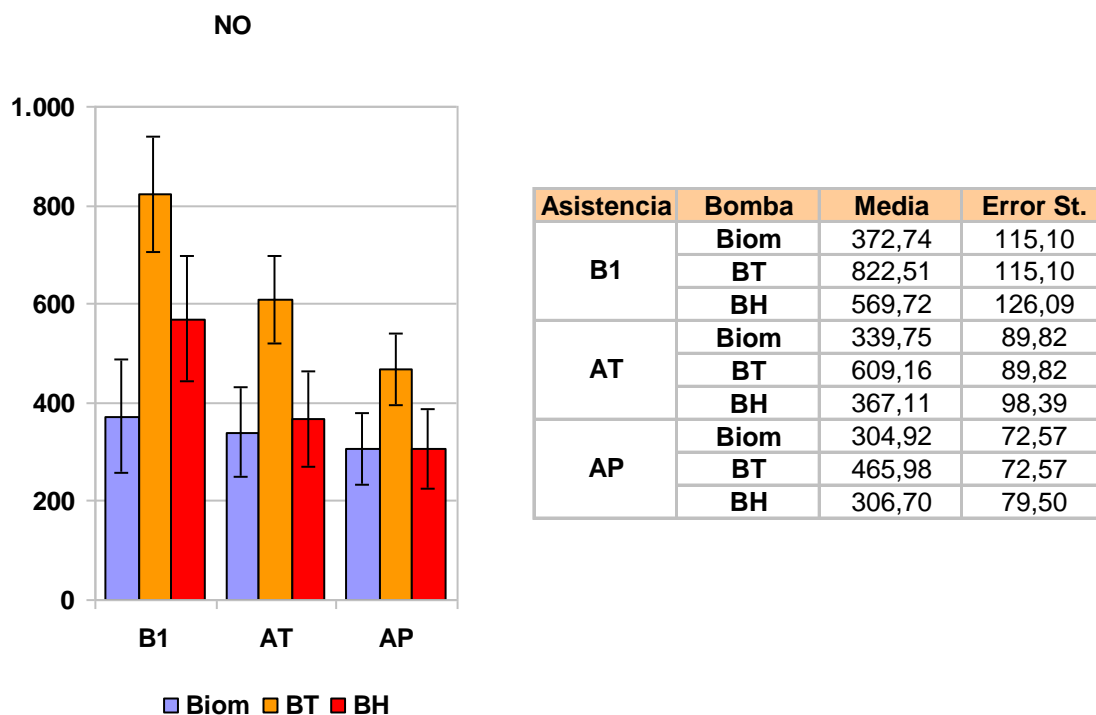


Fig. 165. Resultados globales de las medidas de ON (pmol/μL)

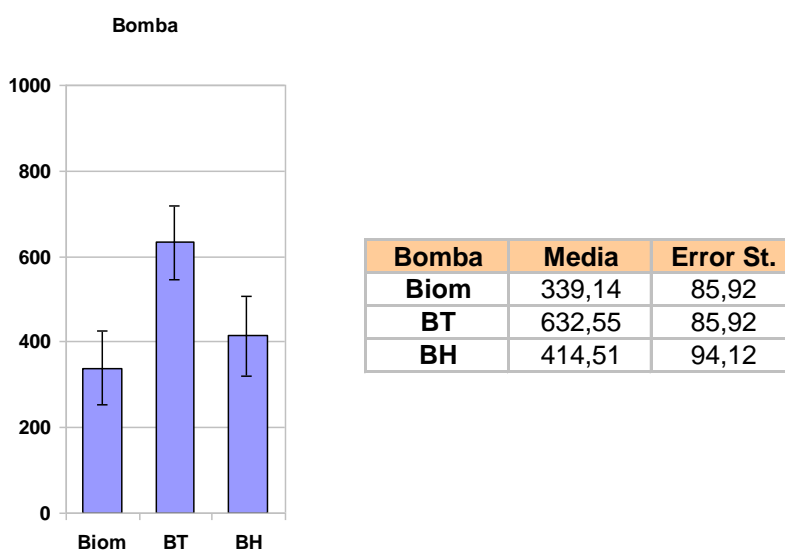


Fig.166. Efecto del tipo de bomba sobre el ON (pmol/μL)

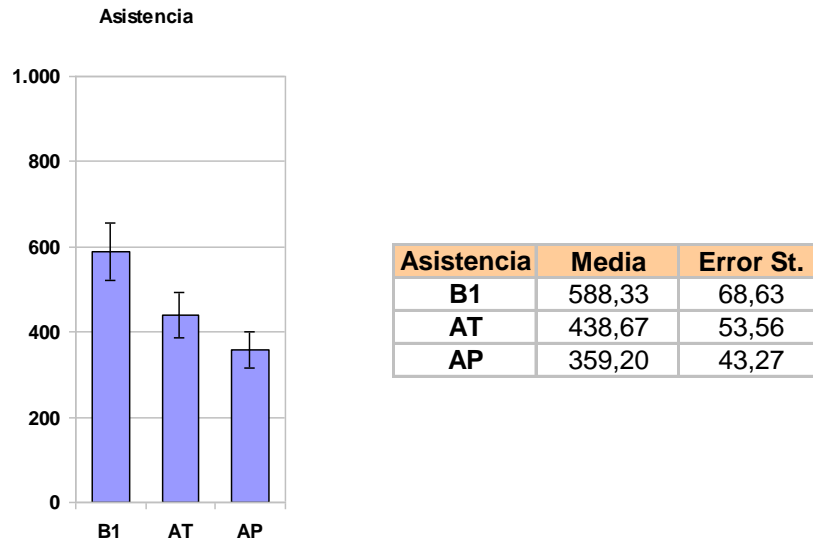


Fig. 167. Efecto del tipo de asistencia sobre el ON (pmol/ μ L)

FACTOR	P
Asistencia	0,000
Bomba	0,076
Asistencia * Bomba	0,057

Tabla 41. ANOVA de los valores de la concentración de ON en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados.

Se observa una disminución progresiva de los niveles de ON durante las experiencias (menor en AP y AT que en el basal). No hay diferencias significativas en cuanto al tipo de bomba.

4.7. Perfusión tisular con microesferas.

Los resultados de los valores de las microesferas (ME) han sido referidos en porcentajes de los obtenidos basalmente.

4.7.1. Ventrículo derecho.(VD)

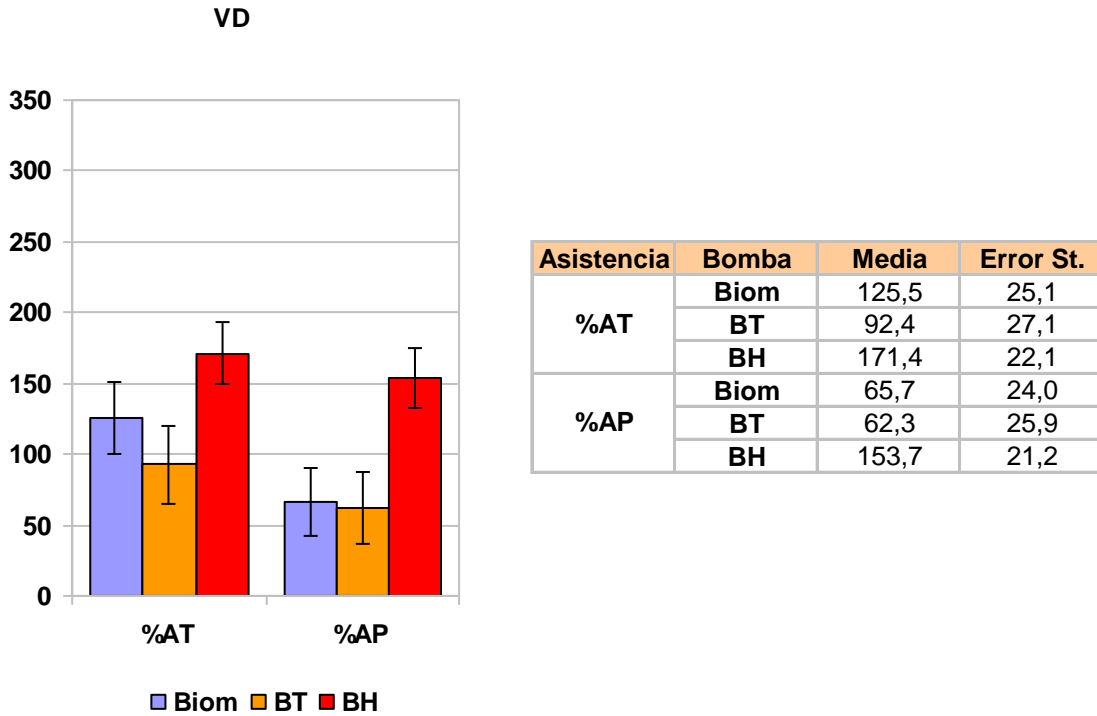


Fig. 168. Resultados globales de las medidas de VD.

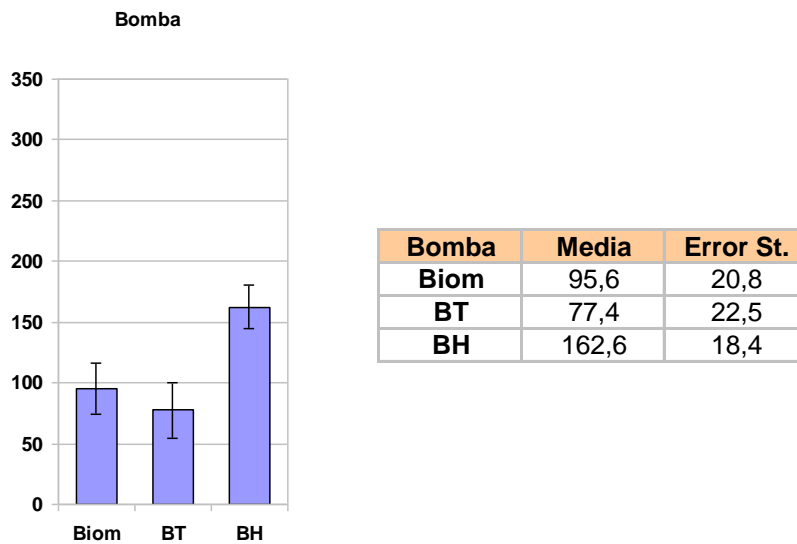


Fig.169. Efecto del tipo de bomba sobre el VD.

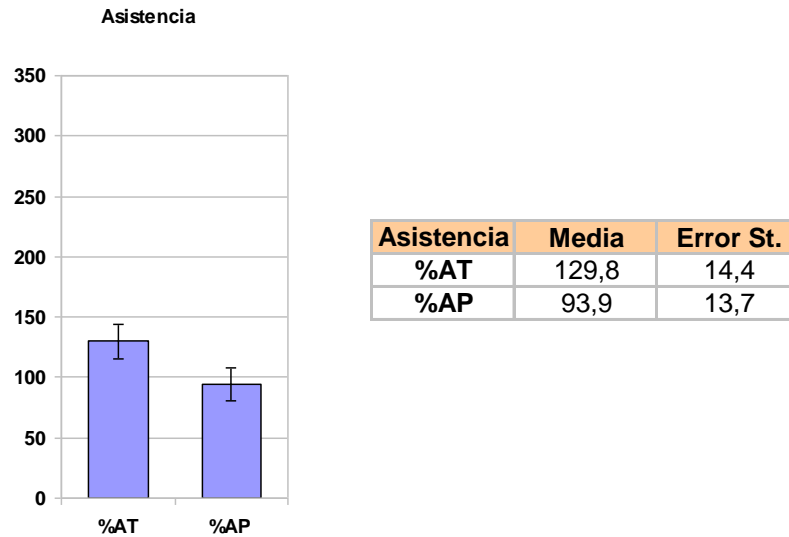


Fig.170. Efecto del tipo de asistencia sobre el VD.

FACTOR	P
Asistencia	0,026
Bomba	0,016
Asistencia * Bomba	0,484

Tabla 42. ANOVA de los valores de la media de los porcentajes de ME con respecto al basal en el tejido del VD en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados.

Se observa un aumento significativo del porcentaje de microesferas en asistencia total frente a la asistencia parcial. Asimismo, el porcentaje de microesferas es significativamente superior con la Bomba Berlin Heart que con los otros dos tipos de bomba.

4.7.2. Ventrículo Izquierdo (Endocardio) (VI Endoc).

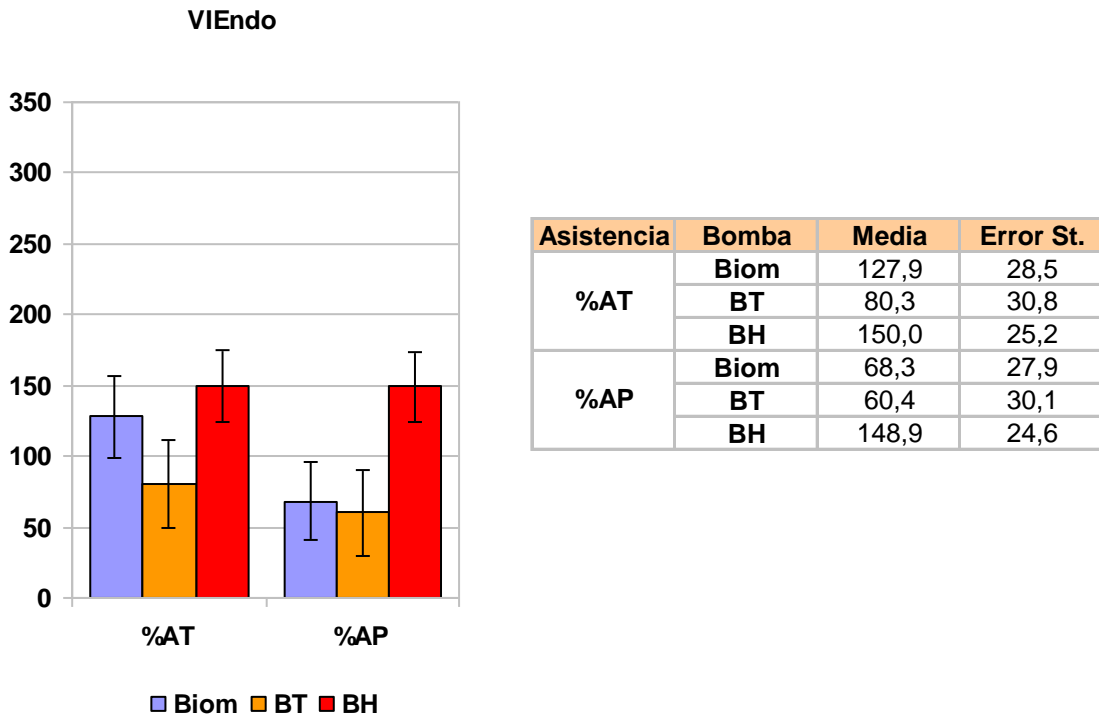


Fig. 171. Resultados globales de las medidas de VI Endoc.

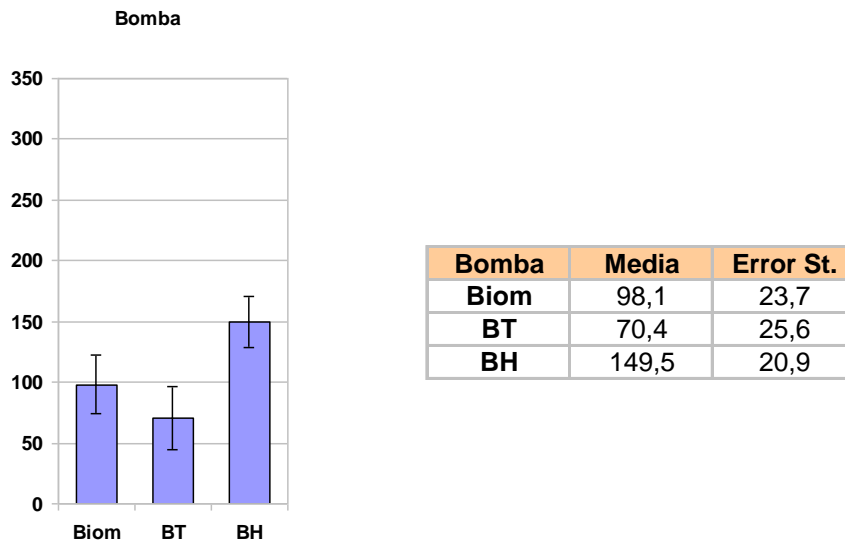


Fig.172. Efecto del tipo de bomba sobre el VI Endoc.

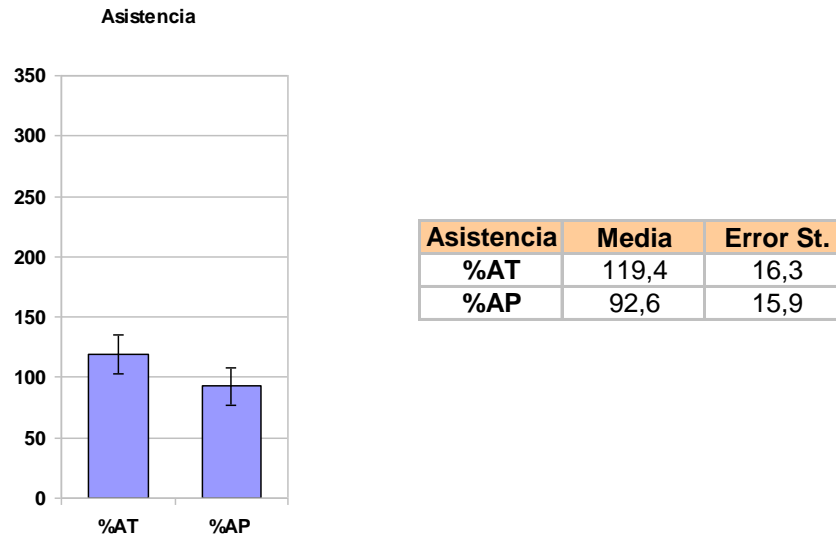


Fig. 173. Efecto del tipo de asistencia sobre el VI Endoc.

FACTOR	P
Asistencia	0,140
Bomba	0,069
Asistencia * Bomba	0,369

Tabla 43. ANOVA de los valores de la media de los porcentajes de ME con respecto al basal en el tejido del VI Endoc. en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

No se observan diferencias significativas en cuanto al tipo de asistencia. La bomba Berlin Heart proporciona un mayor porcentaje de microesferas que las otras dos aunque, en este caso, no se alcanza la significación estadística.

4.7.3. Ventrículo Izquierdo (Epicardio) (VI Epic.)

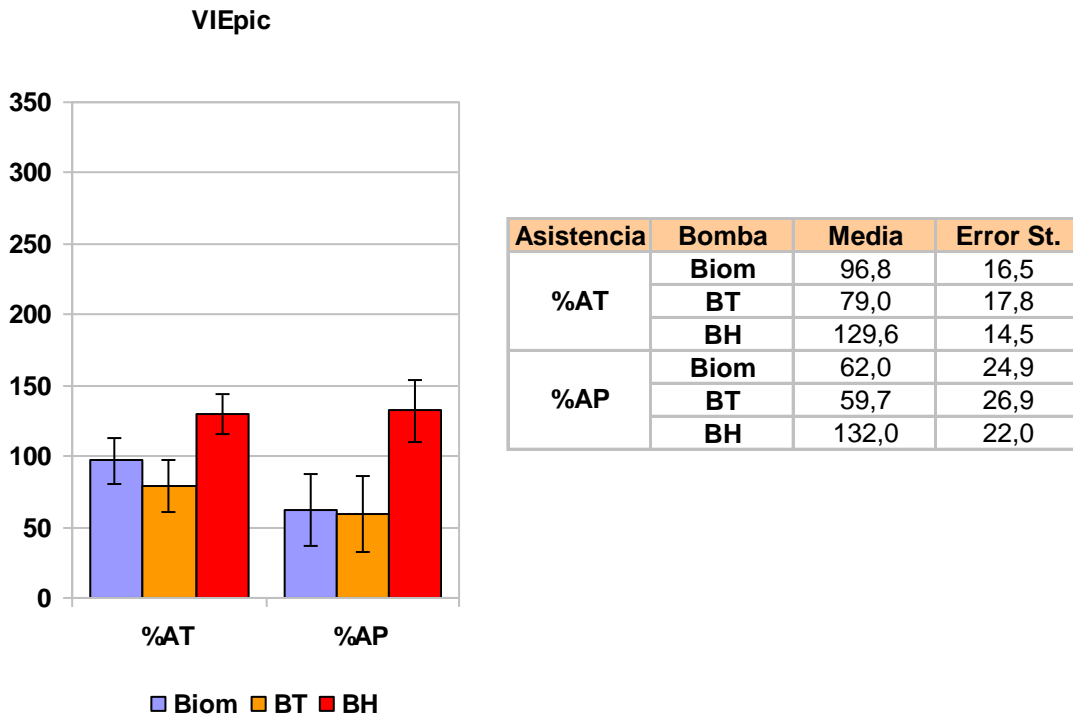


Fig. 174. Resultados globales de las medidas de VI Epic.

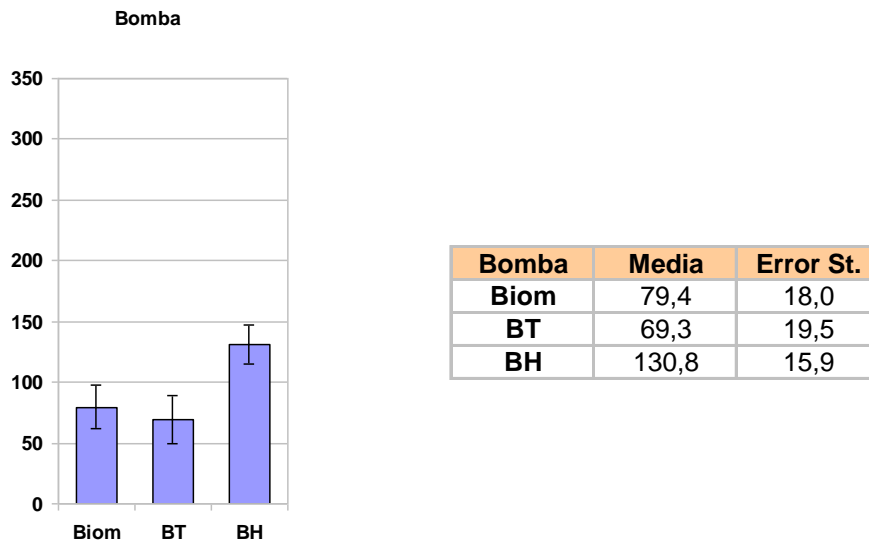


Fig.175. Efecto del tipo de bomba sobre el VI Epic.

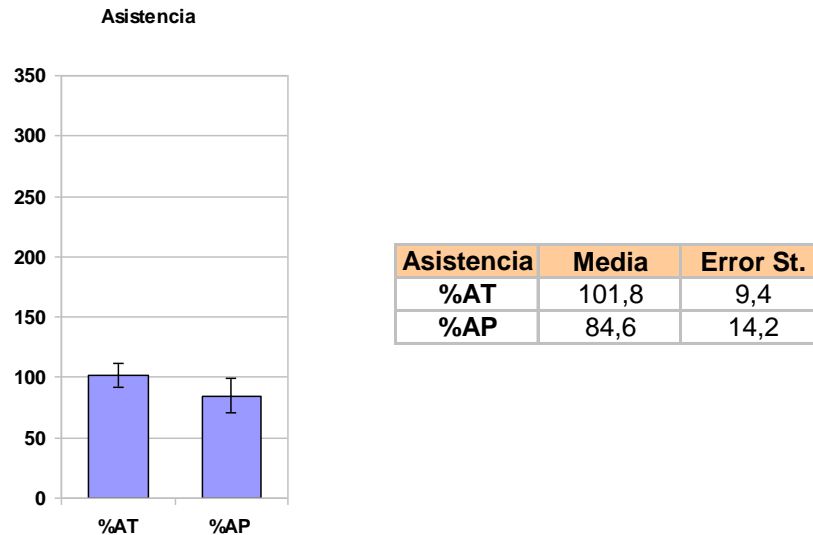


Fig. 176. Efecto del tipo de asistencia sobre el VI Endoc.

FACTOR	P
Asistencia	0,186
Bomba	0,043
Asistencia * Bomba	0,454

Tabla 44. ANOVA de los valores de la media de los porcentajes de ME con respecto al basal en el tejido del VI Epic. en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

No se observan diferencias significativas en cuanto al tipo de asistencia. La bomba Berlin Heart proporciona un mayor porcentaje de microesferas que las otras dos estadísticamente significativo.

4.7.4. Miocardio.

Dado que el comportamiento del porcentaje de microesferas era muy similar en las tres muestras anteriores se realizó un análisis global de todas las muestras de miocardio.

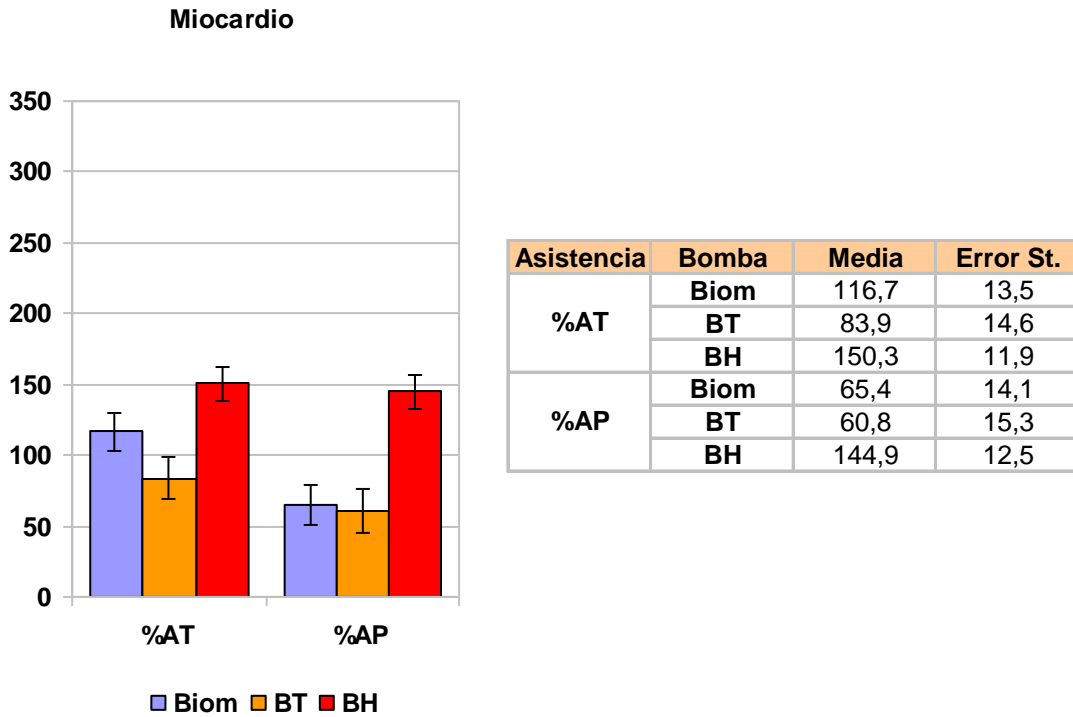


Fig. 177. Resultados globales de las medidas de Miocardio.

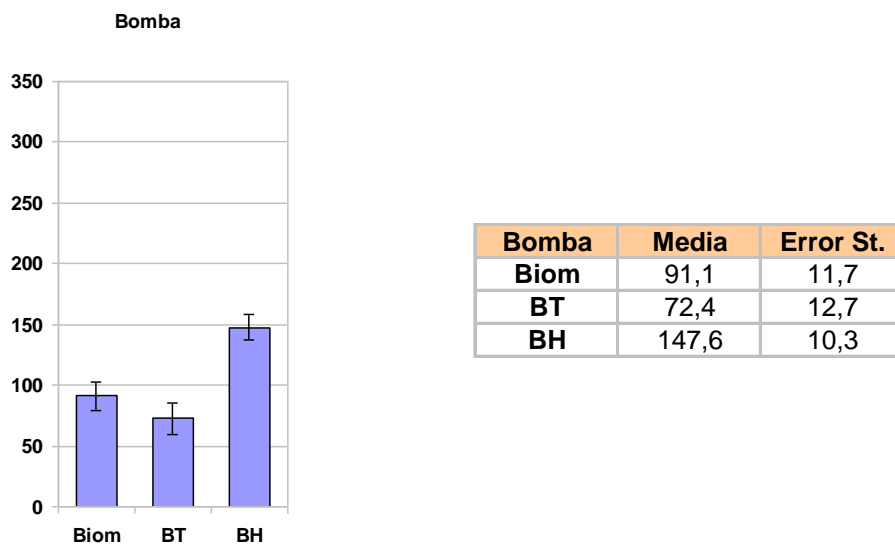


Fig.178. Efecto del tipo de bomba sobre el Miocardio.

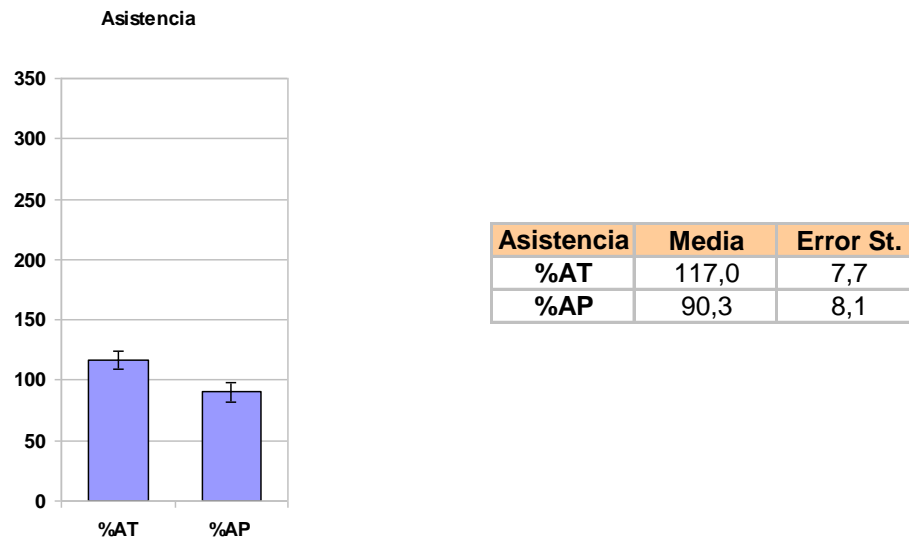


Fig.179. Efecto del tipo de asistencia sobre el Miocardio.

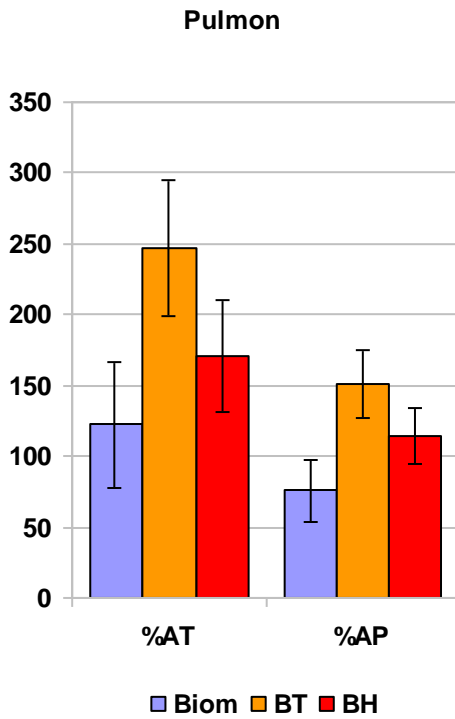
FACTOR	P
Asistencia	0,002
Bomba	0,000
Asistencia * Bomba	0,070

Tabla 45. ANOVA de los valores de la media de los porcentajes de ME con respecto al basal en el tejido del miocardio en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

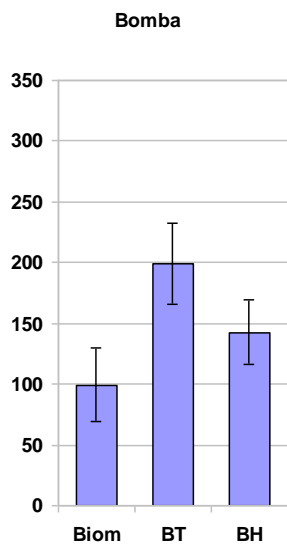
Se observa un mayor porcentaje de microesferas estadísticamente significativo en condiciones de asistencia total que en condiciones de asistencia parcial. La bomba Berlin Heart es la significativamente proporciona un mayor porcentaje de microesferas al miocardio frente a las otras dos.

4.7.5. Pulmón



Asistencia	Bomba	Media	Error St.
%AT	Biom	122,5	44,3
	BT	247,2	47,9
	BH	170,7	39,1
%AP	Biom	76,1	21,9
	BT	151,0	23,7
	BH	114,4	19,3

Fig. 180. Resultados globales de las medidas de Pulmón.



Bomba	Media	Error St.
Biom	99,3	30,4
BT	199,1	32,8
BH	142,6	26,8

Fig.181. Efecto del tipo de bomba sobre el Pulmón.

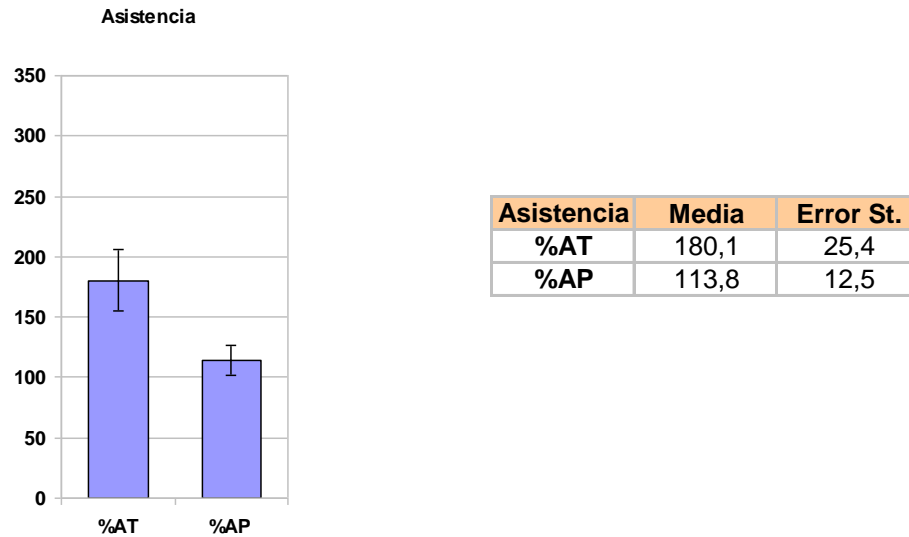


Fig.182. Efecto del tipo de asistencia sobre el Pulmón.

FACTOR	P
Asistencia	0,003
Bomba	0,109
Asistencia * Bomba	0,596

Tabla 46. ANOVA de los valores de la media de los porcentajes de ME con respecto al basal en el tejido del pulmón en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

Existe un aumento significativo en el porcentaje de microesferas en asistencia total frente a la parcial. No se observan diferencias significativas en cuanto a los diferentes tipos de bomba.

4.7.6. Hígado

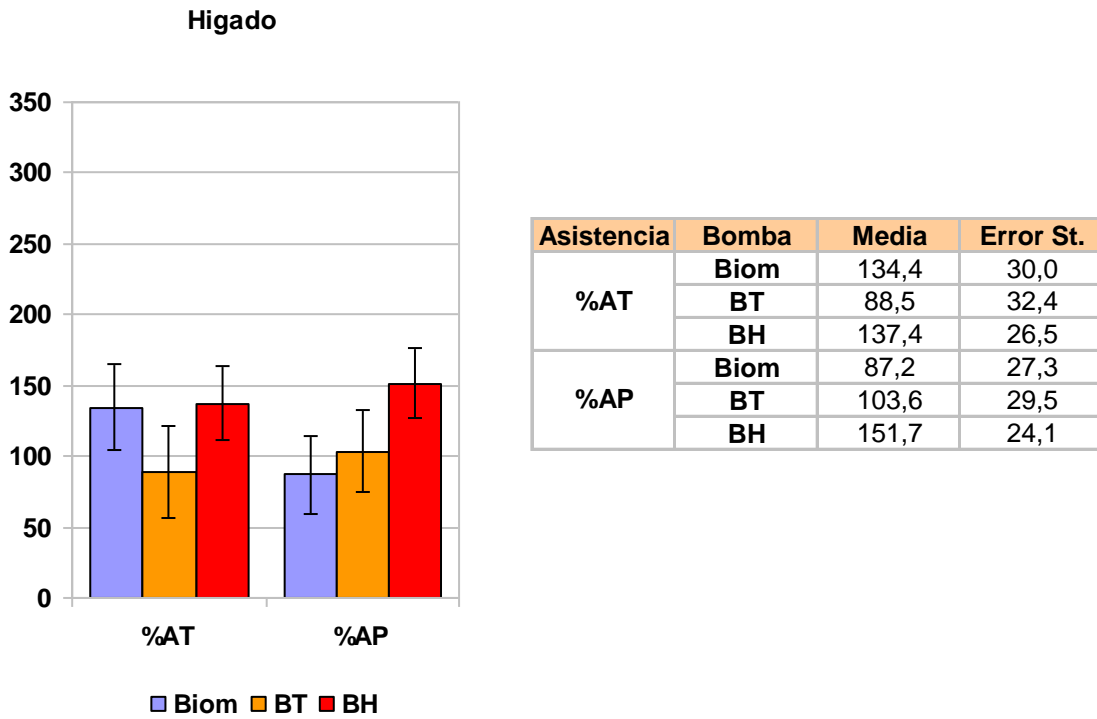


Fig. 183. Resultados globales de las medidas de Hígado.

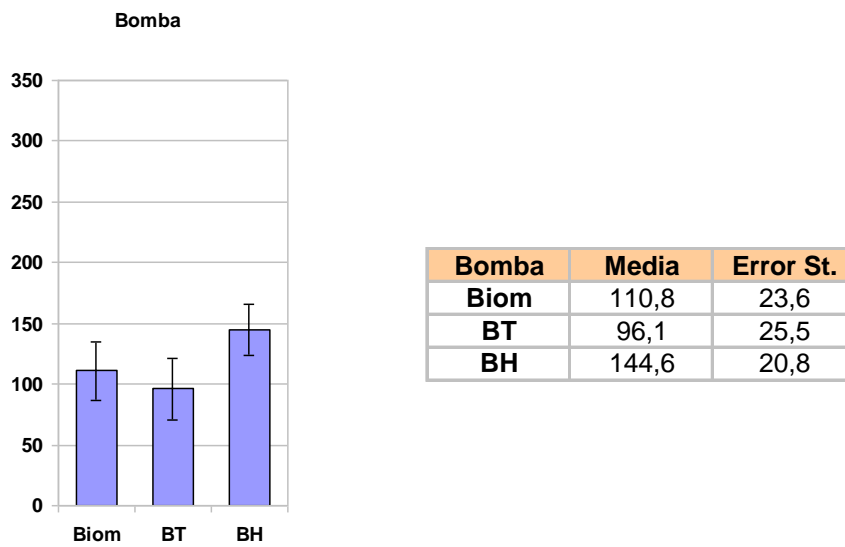


Fig.184. Efecto del tipo de bomba sobre el Hígado.

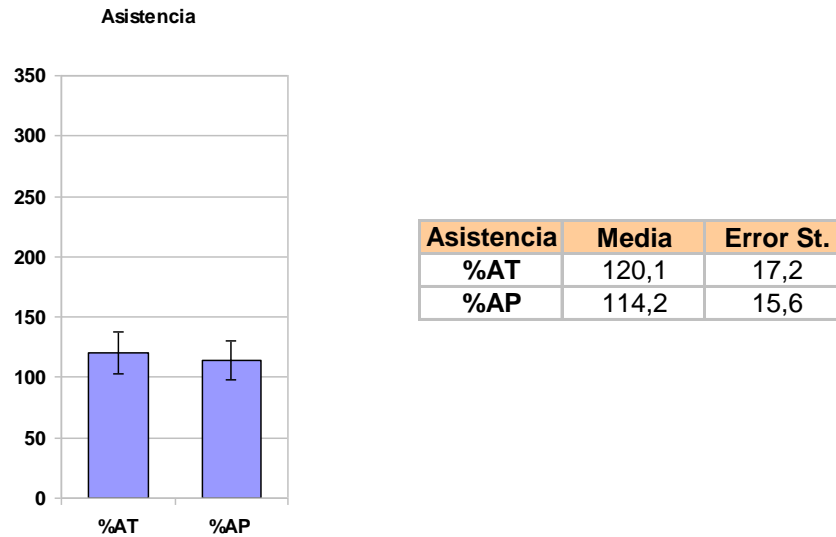


Fig.185. Efecto del tipo de asistencia sobre el Hígado.

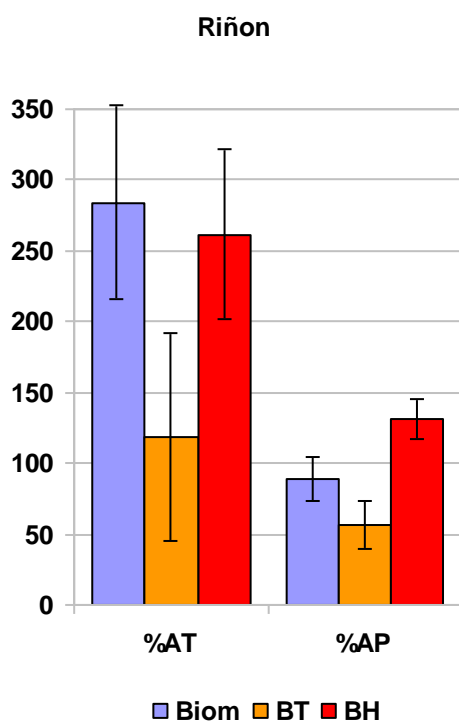
FACTOR	P
Asistencia	0,751
Bomba	0,321
Asistencia * Bomba	0,314

Tabla 47. ANOVA de los valores de la media de los porcentajes de ME con respecto al basal en el tejido del hígado en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

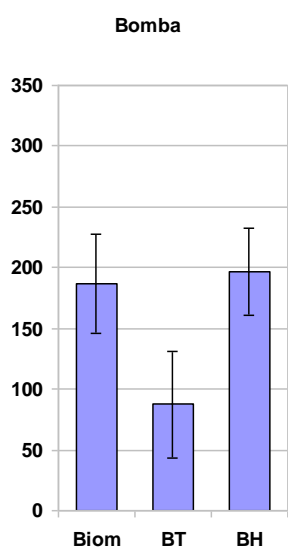
No se observan diferencias significativas en el porcentaje de microesferas en el tejido hepático en relación con el tipo de asistencia ni con el tipo de bomba.

4.7.7. Riñón



Asistencia	Bomba	Media	Error St.
%AT	Biom	283,9	68,2
	BT	118,6	73,7
	BH	261,6	60,1
%AP	Biom	89,3	15,8
	BT	56,0	17,1
	BH	131,3	13,9

Fig. 186. Resultados globales de las medidas de Riñón.



Bomba	Media	Error St.
Biom	186,6	41,1
BT	87,3	44,3
BH	196,5	36,2

Fig.187. Efecto del tipo de bomba sobre el Riñón.

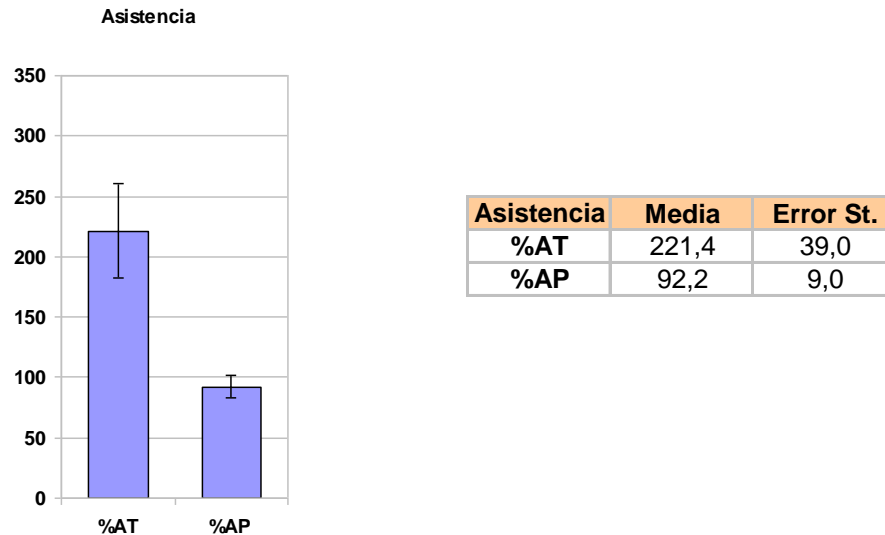


Fig.188. Efecto del tipo de asistencia sobre el Riñón.

FACTOR	P
Asistencia	0,000
Bomba	0,142
Asistencia * Bomba	0,279

Tabla 48. ANOVA de los valores de la media de los porcentajes de ME con respecto al basal en el tejido del riñon en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

Se observa una mayor porcentaje de microesferas en el tejido renal en condiciones de asistencia total frente a la asistencia parcial (prácticamente el doble), estadísticamente esta diferencia es muy significativa. No se observan diferencias en cuanto al tipo de bomba utilizado.

4.7.7. Intestino delgado (ID)

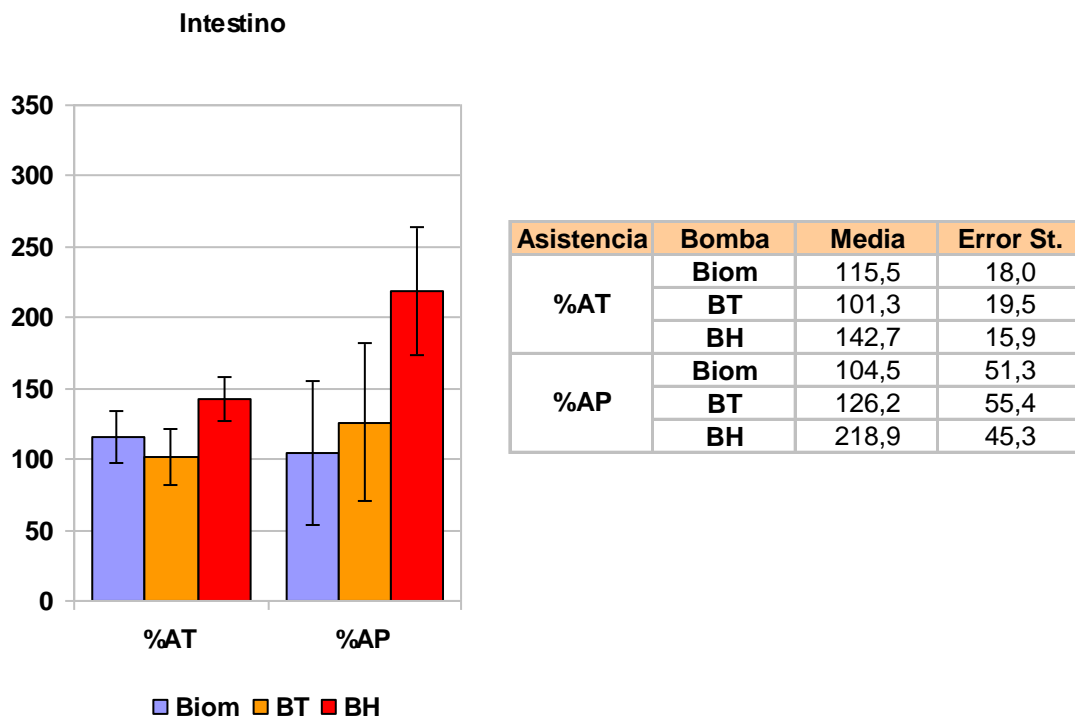


Fig. 189. Resultados globales de las medidas de ID.

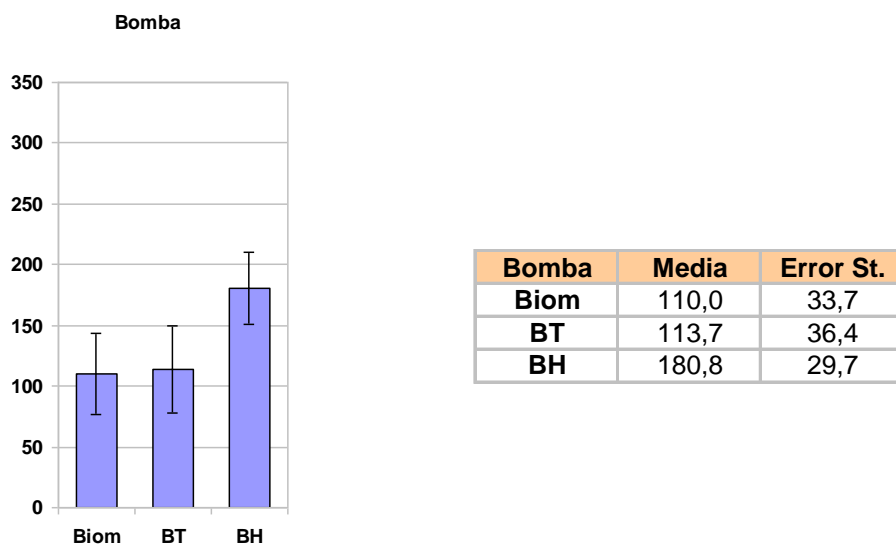


Fig.190. Efecto del tipo de bomba sobre el ID.

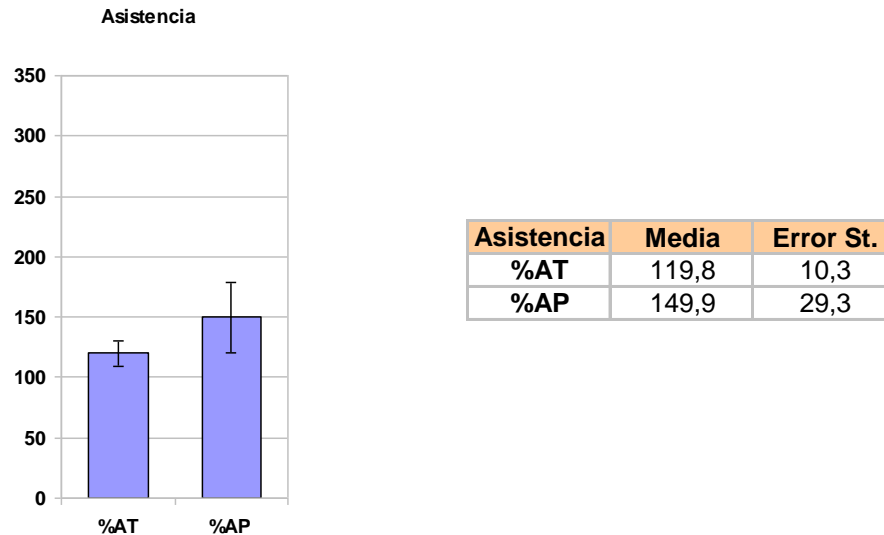


Fig.191. Efecto del tipo de asistencia sobre el ID.

FACTOR	P
Asistencia	0,174
Bomba	0,228
Asistencia * Bomba	0,230

Tabla 49. ANOVA de los valores de la media de los porcentajes de ME con respecto al basal en el tejido del ID en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba.

Resultados

No se aprecian diferencias en el porcentaje de microesferas con el tipo de asistencia ni con el tipo de bomba utilizado.

CAPITULO 5:

DISCUSIÓN

Situación actual

Podríamos considerar que la era moderna de la AMC comienza con los resultados obtenidos en el estudio REMACH[25], en el que se pretendía ofrecer una alternativa terapéutica a un grupo cada vez mayor de pacientes que no eran candidatos al trasplante cardiaco y que el tratamiento médico no ofrecía unos resultados alentadores en una situación de insuficiencia cardiaca avanzada. El diseño del mencionado estudio fue multicéntrico, prospectivo y aleatorizado en dos grupos: uno al tratamiento médico óptimo y el otro al implante de una AMC como terapia definitiva. Los datos evidenciaron una mejoría en la supervivencia a dos años de los pacientes tratados con la AMC frente a los que recibieron tratamiento médico óptimo para la insuficiencia cardiaca. Tras este estudio, con unos resultados discretos, pero prometedores se crea INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). En la actualidad se considera el mayor y más útil registro de AMC en el mundo con más de 6000 pacientes registrados desde Junio de 2006 hasta Junio de 2012. Con la necesidad creciente de dar respuestas a los pacientes en insuficiencia cardiaca avanzada y no candidatos a trasplantes cardiacos se observó una gran expansión de implantes de AMC como terapia de destino durante los años 2010 y 2011, aunque con una disminución de casi el 50% en 2012 con respecto al año anterior[82]. Este tipo de oscilaciones en los tratamientos cardiológicos innovadores no son nuevos, ya que se han repetido con otros dispositivos como desfibriladores, resincronizadores cardiacos o implantes de stent coronarios. Posiblemente nos encontremos en la fase de estabilización de las indicaciones y definiciones más claras de aquellas situaciones en las que realmente un paciente pueda beneficiarse de este tipo de tratamiento.

Algunos autores han comunicado la gran discrepancia y diversidad de definiciones, así como de criterios diagnósticos de la situación clínica que marcaría la indicación del implante de un dispositivo de ACM. De esta forma podemos encontrar en la literatura médica términos como “insuficiencia cardíaca refractaria”, “insuficiencia cardíaca avanzada” o “insuficiencia cardíaca en estadio D”[130]. Considerando esta diferencia entre los términos y los criterios diagnósticos, no nos debe sorprender que en comunidades con similar desarrollo y características se comuniquen un 0.2% en la prevalencia de insuficiencia cardíaca avanzada entre los pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca[131], mientras que otras publicaciones puedan alcanzar hasta el 3.1% de todos los adultos [132]. En respuesta a esta nueva alternativa terapéutica, la Sociedad Americana de Cardiología publica en 2005 unas guías clínicas con las recomendaciones para el implante de una AMC. En ellas se especifica como “razonable” el implante de este tipo de dispositivos en aquellos pacientes en insuficiencia cardiaca en situación terminal y con una mortalidad esperada a un año del 50%, aún con tratamiento médico óptimo[133]. Estas recomendaciones fueron editadas nuevamente en 2009 sin cambios con respecto a las

anteriores. Otro documento de gran importancia fue editado en 2010, en cual se incluye la selección de pacientes para el implante de una AMC y el manejo clínico de los dispositivos de flujo continuo[134] Como se ha comentado previamente, ante una gran diversidad de criterios en la utilización de una terapia de reciente comienzo, se ha producido una reacción para unificar estos, con la aparición de la publicación de los criterios clínicos INTERMACS en que divide los posibles escenarios clínicos en 7 niveles, siendo el nivel 1 la situación de shock cardiogénico hasta el nivel 7 que se trataría de una insuficiencia cardíaca avanzada, clase III de la NYHA.

Podríamos resumir que ante el estancamiento del número de donantes en el mundo en unos 4.500 por año y un número en aumento de pacientes en insuficiencia cardíaca, la aparición de dispositivos más fiables y con mejor supervivencia ha provocado inicialmente en los años 2010 y 2011 una gran utilización de estas AMC, pero en el informe internacional de 2013[82] se aprecia un importante descenso en el número de implantes sin que se conozca con claridad el motivo, aunque podríamos pensar en una estabilización en las indicaciones.

También podemos apreciar la desaparición de los dispositivos pulsátiles en su utilización como terapia definitiva. Esto puede explicarse por la mayor inestabilidad mecánica que acompaña a la mayor complejidad de los dispositivos pulsátiles eléctricos como el HeartMate XVE®, así con la aparición de dispositivos de flujo continuo que presentan menos problemas técnicos, los primeros han sido completamente desplazados.

Comentarios sobre los resultados

Los resultados obtenidos con los parámetros hemodinámicos, en general eran esperables dado que los animales utilizados eran animales sanos. Por eso no se han detectado diferencias significativas en cuanto a la presión arterial ni en cuanto a la presión pulmonar.

Las diferencias en cuanto al flujo suministrado por las bombas en asistencia total y parcial son lógicas dado que es parte del protocolo experimental, en asistencia parcial ajustamos el flujo aproximadamente a la mitad del obtenido en asistencia total (*Fig 92*). Sin embargo detectamos una diferencia significativa en cuanto al flujo suministrado por la Bomba tubular (BT) que es mayor que el flujo suministrado por las otras dos (*Fig 91*).

Las diferencias observadas en los niveles de presión de entrada son también lógicas. En asistencia total tratamos de suministrar un flujo máximo y por tanto la succión que tiene que hacer la bomba para llenarse es mayor, por tanto las presiones de entrada en asistencia total son negativas o cercanas a cero, mientras que en asistencia parcial son positivas. Sin embargo, detectamos una interacción asistencia-bomba cercana a la significación en la bomba Biomedicus (Flujo continuo), las

presiones de entrada son más negativas que en los otros dos tipos de bomba. La bomba Biomedicus tiende a requerir una presión más negativa en la entrada para suministrar un flujo máximo.

El gasto cardiaco medido por termodilución no presenta diferencias significativas en cuanto al tipo de bomba ni en cuanto al tipo de asistencia. Este resultado era esperable dado que se utilizaron animales sanos y el flujo suministrado por la bomba es compensado por el flujo suministrado por el corazón nativo.

En general los parámetros de sangre arterial pH, pO₂, pCO₂, Bicarbonato y Láctico no presentaron alteraciones relevantes. Se detectó una ligera disminución del pH y del Bicarbonato durante las experiencias (menor en AT y en AP que en el basal) pero siempre dentro de límites de normalidad.

El estudio de bioquímica sanguínea no presentó tampoco diferencias relevantes en cuanto al tipo de asistencia ni en cuanto al tipo de bomba utilizada.

Pulsatilidad vs no pulsatilidad

Al igual que en el aspecto clínico, en el aspecto técnico también existen grandes controversias sobre la definición de pulsatilidad y no pulsatilidad, cuando nos referimos a una determinada AMC. En 1966 Shepard[83] publica su fórmula para definir la pulsatilidad de un determinado fluido, siendo la más utilizada para el estudio de la dinámica de fluidos en la actualidad. Este autor defiende que para poder definir un determinado flujo como pulsátil o continuo se debe considerar la energía equivalente a la presión y no las características de la onda de pulso. Aquí aparece el concepto de *gradiente de energía* que el corazón humano aporta para mover el flujo sanguíneo. Esto quiere decir que la pulsatiliad vendría determinada por una cantidad de energía de entre un 10% a un 12% más de la necesaria para movilizar un determinado flujo. Ante esta definición de pulsatilidad, algunos autores han criticado la falta de criterios comunes para definir los diferentes flujos con los que trabajan las distintas AMC de las que se dispone en la clínica[84]. Por otro lado encontramos los diferentes escenarios clínicos y las diferentes fases por las que un mismo paciente con una AMC puede pasar. Si consideramos una AMC con flujo de tipo axial y el corazón del paciente presenta una recuperación progresiva, el flujo que podríamos observar sería muy parecido al fisiológico por la participación en el llenado del dispositivo de un corazón con actividad contráctil en vías de recuperación[85,86]. Por esta falta de definición clara del tipo de flujo al que está sometido un paciente y la falta de especificación de cuando un flujo teóricamente continuo puede transformarse en pulsátil por la recuperación paulatina de la actividad cardiaca nativa, no podemos concluir que tipo de flujo es el más beneficioso para el paciente, ya que se estarían atribuyendo resultados clínicos a un flujo de tipo continuo cuando en realidad sería un flujo

pulsátil. Este aspecto es uno de los más controvertidos en la actualidad sobre los beneficios de cada uno de los diferentes modos de flujo en una AMC.

En nuestra experiencia utilizamos los criterios de pulsatilidad estrictamente, ya que se registran las ondas de presión arterial, valores de la PAM y el flujo del dispositivo de forma continua y simultánea, por lo que nos permite realizar los cálculos de la EEP y por tanto determinar las características del flujo en todo momento. Es preciso considerar que la morfología de dos ondas de pulso pueden ser idénticas, pero que cuando realizamos los cálculos del *gradiente de energía*, se observa una importante diferencia en la cantidad de energía hemodinámica que presentan dos modalidades de flujo. Por este motivo no se debe utilizar la presión diferencial del pulso para caracterizar un tipo de flujo y sí el gradiente energético entre ambas ondas.

Como simulación de un corazón en vías de recuperación, el modelo utilizado en nuestro proyecto es la disminución del flujo de la asistencia a la mitad, lo cual imitaría esta situación clínica, observando en la mayoría de los casos la transformación de un flujo continuo del dispositivo en un flujo pulsátil cuando utilizamos en la experiencia una bomba centrífuga. Los datos encontrados en nuestro grupo coinciden plenamente con los publicados en la literatura [85,86].

Sangrado y déficit de VW.

Ante las evidencias de mejores supervivencias con dispositivos de flujo continuo publicadas, se ha observado un gran aumento de este tipo de dispositivos en los últimos años[82], aunque comienzan a aparecer complicaciones no observadas previamente y que podrían encontrarse directamente relacionadas con el tipo de flujo continuo[135]. El sangrado es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en los paciente en los que se implanta una AMC, alcanzándose hasta un 65% de pacientes que presentan un evento de sangrado durante el primer año tras el implante de una ACM. En un estudio se evaluaron de forma retrospectiva 101 pacientes con AMC, de ellos 55 se les había implantado un dispositivo no pulsátil y 46 un dispositivo pulsátil. Se estudiaron las tasas de sangrado digestivo en ambos grupos de pacientes, definiendo el sangrado digestivo por la presencia de sangre oculta en heces y descenso de la hemoglobina con la necesidad de transfundir dos concentrados de hematíes o más. Tras el análisis de los eventos se observaron 46.5 eventos/100 pacientes-años en los dispositivos de flujo continuo, mientras que aquellos con flujo pulsátil presentaron una tasa de sangrado digestivo de 4.7 eventos/100 pacientes-año[136,137]. Las investigaciones en este campo han mostrado un patrón de sangrado digestivo similar al que ocurre en las estenosis valvulares aórticas secundario a la aparición de un síndrome de von Willebrand adquirido[138]. En las estenosis aórticas severas calcificadas se produce un aumento en la ruptura y aclaramiento

del multímero de alto peso molecular de este factor y se cree que también ocurren cambios conformacionales en este mencionado multímero. Estos cambios estarían inducidos por el estrés de cizallamiento generado por el orificio reducido en la estenosis aórtica. El resultado es una disminución de la porción de alto peso molecular del multímero de von Willebrand que parece ser esencial para la agregación plaquetaria en zonas de elevado estrés del tracto digestivo, favoreciéndose así el sangrado a este nivel. Si bien esta teoría podría explicar el sangrado digestivo, algunos autores no consideran esta causa como la única responsable de este sangrado, aunque defienden que los dispositivos de flujo continuo podrían provocar la aparición de un síndrome de von Willebrand adquirido[136]. El sangrado digestivo de los pacientes con AMC de flujo continuo parece relacionarse con la aparición de angiodisplasias, sobre las que se han publicado diferentes teorías. En 1958 Heyde[139] publica la relación entre la estenosis aórtica y el sangrado digestivo. Tras esta publicación este síndrome lleva su nombre con el que en la actualidad es conocida esta asociación. Otros autores como Schwartz[140] publica unas observaciones similares. En 1970 Boley[141] comunican una incidencia de aproximadamente el 15% de ectasias vasculares de colon en pacientes con estenosis aórtica.

Se han dado varias explicaciones a esta asociación entre la estenosis aórtica y las malformaciones arteriovenosas digestivas. Boley [142] sugiere que el aumento de la presión intraluminal junto la contracción muscular puede producir una dilatación de las venas de la mucosa intestinal, que favorecería la producción de una comunicación arterio-venosa y el sangrado cuando dicha zona fuese expuesta a traumas o estrés. Alternativamente a esta teoría Cappell y Lebwohl[143] proponen una etiología neurovascular, por la cual el tono simpático estaría aumentado, resultando una relajación de la fibra muscular lisa y consecuentemente producción de angiodisplasia. Otros autores proponen que el origen de este problema es una hipoperfusión del intestino debido a una disminución del pulso característico de la estenosis aórtica. De acuerdo con esta teoría la hipoxia sería el desencadenante de la dilatación vascular y de la aparición de la angiodisplasia.

En nuestra teoría defendemos, que considerando los estudio de autores como Baba que demuestran un mayor número de capilares abierto con el flujo pulsátil[101], es posible que durante la perfusión mediante flujo continuo de larga duración, exista una redistribución de este flujo por un número de capilares con menor resistencia y con el mantenimiento en el tiempo de un elevado flujo por las mismas vías, terminen por dilatarse y originar este tipo de alteraciones arteriovenosas típicas de pacientes con descenso en la pulsatilidad.

El implante de una AMC con baja o nula pulsatilidad puede producir los mismos cambios fisiopatológicos que la estenosis aórtica. Algunos autores defienden que la única forma de controlar el sangrado intestinal es restaurando la pulsatilidad en el lecho vascular intestinal, bien mediante un trasplante, o bien mediante la minimización del flujo continuo[144].

Tras el primer implante de una AMC de flujo continuo de larga duración en 1998[145], se han comunicado de forma continua problemas de sangrado intestinal. Recientemente se ha publicado que este tipo de alteraciones vasculares no son observadas en las arterias coronarias, renales, hepáticas ni cerebrales en autopsias de pacientes que han sido asistidos con dispositivos de flujo continuo durante más de 180 días [146]. Podríamos decir que estos resultados están de acuerdo con una ausencia de publicaciones sobre los órganos estudiados en este artículo, pero no estudian las estructuras vasculares intestinales, por lo que no descarta el problema de dilataciones vasculares en el intestino publicadas por diferentes autores. Por otro lado la definición de pulsatilidad utilizada en este caso es la amplitud del pulso que no es un parámetro adecuado para definir la pulsatilidad de un fluido. Por tanto no se aclara si existían o no angiodisplasias intestinales y si el flujo utilizado por el dispositivo era verdaderamente continuo o no.

Reacción inflamatoria

Se han medido 3 parámetros relacionados con la respuesta inflamatoria durante las experiencias: Las proteínas de choque térmico (HSP70, la interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α).

Se aprecia un discreto aumento en los niveles de proteínas de choque térmico durante las experiencias (mayor en AP y AT que en el basal) sin que llegue a la significación estadística. No hay diferencias en cuanto al tipo de bomba.

Existe un aumento estadísticamente significativo en los valores de IL-6 en relación al tipo de asistencia siendo el valor en asistencia parcial mucho más alto. La bomba Biomedicus muestra unos valores de IL-6 mayores que las otras dos la interacción bomba-asistencia está cercana a la significación.

Se observa un aumento claramente significativo de los niveles de FNT- α durante las experiencias (mayor en AP que en AT y que en el basal). También se observan valores superiores de éste parámetro con la bomba Biomedicus si se comparan con las otras dos. Los niveles menores de FNT- α se observan con la bomba Berlin Heart. La interacción entre el factor asistencia y el factor bomba también es significativa.

En la literatura se ha comunicado que la reacción inflamatoria que origina un determinado flujo sanguíneo, parece ser mayor con los dispositivos de flujo continuo que con los pulsátiles, pero sin encontrarse diferencias en los resultados clínicos[102].

La elevación de los mediadores de la inflamación como la IL-6 y el FNT- α que hemos observado en la última fase de las experiencias podría explicarse por el aumento gradual del fenómeno inflamatorio durante el curso de las mismas.

Sin embargo también se ha observado un aumento comparativamente mayor de estos mediadores con la bomba Biomedicus seguido por la Bomba Tubular y siendo la bomba Berlin Heart la que produce una menor elevación.

Estos resultados podrían hacernos pensar que el flujo continuo provoca una mayor elevación de los marcadores de inflamación. Sin embargo la bomba Biomedicus es la que mayor circuito extracorpóreo tiene, seguida de la Bomba Tubular y de la bomba Berlin Heart. Puede, por tanto, ser posible que la elevación de estos marcadores se deba en mayor grado a la mayor superficie de contacto del dispositivo que al tipo de la onda de flujo (pulsátil y continuo).

Para dilucidar este aspecto sería necesario realizar un nuevo estudio comparando dispositivos pulsátiles y de flujo continuo con superficies de contacto de la misma área.

Tono Vascular

El comportamiento del tono vascular frente a los distintos tipos de flujo (pulsátil y continuo) es un tema controvertido en la literatura. Se han publicado estudios en los que no se encontraron diferencias significativas en las resistencias vasculares sistémicas entre ambos tipos de flujo[87]. Otros autores, por el contrario, encontraron menores resistencias vasculares cuando se practicaba perfusión con flujo pulsátil frente a la perfusión con flujo continuo[91, 92]. Estas diferencias fueron inicialmente atribuidas al diferente comportamiento de los barorreceptores vasculares en los diferentes tipos de flujo, aunque tras estudios practicados con denervación de estos, estas continuaban observándose, por lo que se especuló con otros factores como la actividad hormonal[93, 94]

En nuestro estudio determinamos los valores de ON en las diferentes experiencias, en un intento de correlacionar esta sustancia vasodilatadora con las distintos patrones de flujo utilizado, no encontrado diferencias significativas entre los diferentes tipos de bombas y sí una disminución progresiva de dichos niveles en relación con la duración de la experiencia. Tampoco encontramos diferencias significativas en la PAM. Ante los valores de ON y PAM observados en nuestra experiencia no encontramos diferencias en el tono vascular en relación con los distintos tipos de flujo utilizados.

Perfusión Regional (Microesferas)

El porcentaje de microesferas frente al valor basal refleja las variaciones del flujo regional en cada órgano.

Nuestros resultados indican que tanto en el hígado como en el intestino delgado no se observan variaciones significativas del porcentaje de microesferas tanto con respecto al tipo de asistencia como con respecto del tipo de bomba utilizado. Podemos decir entonces que el flujo hepático e intestinal no muestran variaciones significativas con el grado de asistencia ni con el tipo de bomba.

En el caso del pulmón y el riñón observamos un aumento muy significativo del porcentaje de microesferas en condiciones de asistencia total frente a la parcial, que en el caso del riñón es de más del doble. Sin embargo, en ambos casos, no se detectaron diferencias atribuibles a los diferentes tipos de bomba.

Si atendemos al miocardio el porcentaje de microesferas es significativamente mayor en condiciones de asistencia total y cuando se utiliza la bomba Berlin Heart. La perfusión miocárdica es, por tanto, mejor en asistencia total y con la bomba BH.

Dado que en análisis de pulsatilidad realizado calculando la EEP, las mejores condiciones de pulsatilidad se conseguían en asistencia total y con la bomba Berlin Heart podemos inferir que los mejores resultados de esta bomba con respecto al flujo regional en el miocardio se deben a su mayor pulsatilidad.

Nuestros resultados se encuentran en consonancia con los comunicados por Undar, en los que observa una mejor perfusión renal y cerebral en aquellos niños intervenidos bajo circulación extracorporea con flujo pulsátil[103]. También este mismo autor comunica su resultados experimentales en cerdos, en los que observa una mejor perfusión miocárdica cuando utilizaba la perfusión pulsátil frente a la perfusión de flujo continuo[104]. Lo cual coincide con los resultados observados en nuestra experiencia.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES:

1. La ausencia de diferencias significativas en los datos hematológicos, bioquímicos, gasométricos y hemodinámicos demuestran que las experiencias se realizaron en condiciones homogéneas (animales sanos).
2. El hígado y el intestino delgado no muestran diferencias significativas en cuanto al número de microesferas ni por el tipo de bomba ni por el tipo de asistencia.
3. El pulmón y el riñón experimentan un aumento significativo en el número de microesferas en asistencia total, sin que tenga influencia el tipo de bomba utilizado.
4. El miocardio experimenta un aumento significativo en el número de microesferas en asistencia parcial y con la bomba pulsátil Berlin Heart.
5. Se observa un aumento significativo del TNF-alfa durante las experiencias pero significativamente mayor con la bomba Biomedicus de flujo continuo. Este comportamiento se observa también en la Interleuquina-6 aunque las diferencias en cuanto a la bomba no llegan a ser significativas.
6. No podemos concluir que exista una mayor respuesta inflamatoria con el flujo continuo ya que las superficies de contacto con la sangre son mayores en el caso de la bomba Biomedicus.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 LeGallois JJC. Experiments on the principle of life. Thomas M, Editor. Philadelphia: Conference Ed; 1813.
- 2 Carrel A, Lindbergh CA. The culture of whole organs. *Science*. 1935;81(2112):621-3.
- 3 Shumacker HB. A surgeon to remember: notes about Vladimir Demikhov. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;58(4):1196-8.
- 4 Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*. 1954;37(3):171-85.
- 5 Kirklin JW, DuSane JW, Patrick RT, Donald DE, Hetzel PS, Harshbarger HG, et al. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (Gibbon type): report of eight cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1955;30(10):201-6.
- 6 Spencer FC, Eiseman B, Trinkle JK, Rossi NP. Assisted circulation for cardiac failure following intra-cardiac surgery with cardiopulmonary by-pass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1965; 49:56-73.
- 7 DeBakey ME. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. *Clinical experience*. *Am J Cardiol*. 1971;27(1):3-11.
- 8 Clauss RH, Bitwell W, Albertal G, Lunzer S, Taylor WJ, Fosberg AM, et al. Assisted circulation. The arterial counter pulsator. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1961;41:447-58.
- 9 Mouloupoulos SD, Topaz SR, Kolff WJ. Extracorporeal assistance to the circulation and intraaortic balloon pumping. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1962;8:85-9.
- 10 Kantrowitz A, Tjonneldnad S, Freed P, Phillips SJ, Butner AN, Sherman JL. Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *JAMA*. 1968;203:135-40.
- 11 Akutsu T, Kolff WJ. Permanent substitutes for valves and heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1958;4:281-7.
- 12 Kolff WJ, Dreyer B, Norton H. Artificial Heart in the Chest and Use of Polyurethane for Making Hearts, Valves, and Aortas. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1959; 5:298-300.
- 13 Akashi H, Topaz S. Cylastic type of artificial heart and its use in calves. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1963;9:281-5.
- 14 DeBakey ME. The Odyssey of the artificial heart. *Artif Organs*. 2000;24(6):405-11.
- 15 Cooley D, Liotta D, Hallman G, Bloodwell RD, Leachman RD, Milam JD. Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement. *Am J Cardiol*. 1969;24(5):723-30.
- 16 Cole DW, Holman WS, Mott WE. Status of USA EC's nuclear-powered artificial heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1973;19:537-41.
- 17 DeVries WC. The permanent artificial heart: four cases reports. *JAMA*. 1988; 259(6):849-59.
- 18 Norman JC, Dasco CC, Reul JC, Massin EK, Klima T, Kahan BD, et al. Partial artificial heart (ALVAD) use with subsequent cardiac and renal allografting in a patient with stone heart syndrome. *Artif Organs*. 1978; 2(4):413-20.
- 19 Portner PM, Oyer PE, Jassawalla JS, Miller PJ, Chen H, LaForge DH, et al. An implantable permanent left ventricular assist system for man. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1978;24:99-103.
- 20 Hill JD, Farrar DJ, Hershon JJ, Compton PG, Avery GJ, Levin BS, et al. Use of a prosthetic ventricle as a bridge to cardiac transplantation for postinfarction cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 1986;314(10):626-8.

- 21 Frazier OH. First use of a untethered, vent electric left ventricular assist device for long-term support. *Circulation*. 1994;89(6):2908-14.
- 22 Duarte J, Fernández-Caleya D, Alvarez-Valdivielso J, Romero C, Desco MM, Cano M, et al. First clinical implantation of the BCM 3.5 ventricular assist device (VAD). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1991;5(1):46-50.
- 23 Del Cañizo JF, Antoranz JC, Desco MM, Alvarez-Valdivielso J, Fernández-Caleya D, López M, et al. Development and clinical assay of the BCM ventricular assist device. *Artif Organs*. 1994;18(7):484-9.
- 24 Pennington DG, Griffith BP, Swartz MT, McKinlay SM, Portner PM, Domansky MJ, et al. Evaluation of an implantable ventricular assist system for humans with chronic refractory heart failure. Patient selection. LVAS Study Group. Left Ventricular Assist System. *ASAIO J*. 1995;41(1):23-6.
- 25 Rose EA, Moskowitz AJ, Packer M, Sollano JA, Williams DL, Tierney AR, et al. The REMATCH trial: rationale, design, and end points. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure. *Ann Thorac Surg*. 1999;67(3):723-30.
- 26 Rose EA, Gelijns P, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1435-43.
- 27 Saxton GA, Andrew CB. An ideal pump with hydrodynamic characteristics analogous to the mammalian heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1960;6:288-91.
- 28 Frazier OH. Implantation of the Jarvik 2000 left ventricular assist device without the use of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2003; 75(3):1028-30.
- 29 Ruiz Fernandez M, González Pinto A. Asistencia ventricular como indicación definitiva (terapia de destino) en la insuficiencia cardiaca avanzada. *Cir Cardiov*. 2009;16(2):21-8.
- 30 Trivella G. SENSORART: A remote controlled sensorized artificial heart enabling patients. Empowerment and new therapy approaches. G. Trivella On behalf of the Consortium SensorART, Rome, Italy and Warsaw, Poland. In: XXXVII congress of ESAO 2010. Skopje Macedonia. p.30-42.
- 31 Slaughter MS, Giridharan DT, Tamez D, LaRose J, Sobiesky MA, Sherwood L, et al. Transapical miniaturized ventricular assist device: Design and initial testing. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:668-74.
- 32 Heredero A, Otero J, Ruiz M, Quintana B, Cañizo JF. Transapical Concentric Double Lumen Cannula for Ventricular Support. *Int J Artif Organs*. 2012;35(8):584
- 33 Tanaka T, Kawamura T, Ohara K, Matsumoto M, Maeda H, Hiratsuka H. Transapical Aortic Perfusion with a Double-Barreled Cannula. *Ann Thorac Surg*. 1978;25:209-14.
- 34 Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, Thompson CR, Carere RG, Pasupati S. et al. Transapical Transcatheter Aortic Valve Implantation in Humans : Initial Clinical Experience. *Circulation*. 2006;114:591-6.
- 35 Kambic HE, Nose Y. Biomaterials for blood pumps Blood compatible materials and devices:perspectives towards the 21 century. Pennsylvania, USA: Techomic Publishing;1991.
- 36 Boretos JW, Pierce WS. Segmented Poliurethane: a New Elastomer for Biomedical Applications. *Science*.1967;158:1481-2.
- 37 Blac J. Systemic Effects of Biomaterials. *Biomaterials*.1984;5(1):11-18.

- 38 Bowry SK, Courtney JM, Prentice CRM, Douglas JT. Utilization of the Platelet Release Reaction in the Blood Compatibility Assessment of Polymers. *Biomaterials*. 1984;5(5):289-292.
- 39 Bowry SK, Prentice CRM, Paul JP, Prentice CRM. Blood Compatibility of Polymers: an In Vivo Method of Assessment. *Biomaterials*. 1980;5:435-9.
- 40 Babu R, Gill R, Farrar D. Biostability of Thoralon left ventricular assist device blood pumping sac after long-term medical use. *ASAIO J*. 2004;50:479-84.
- 41 Andrade JD, Hiady V. Plasma protein adsorption:the big twelve. In: Leonard EF, Turitto VT, Vroman L. editors. *Blood in contact with natural and artificial surfaces (Annals of the New York Academy of Sciences Vol.516)*;New York US:1987.p.158-72.
- 42 Rafii S, Oz MC, Seldomridge A, Ferris B, Asch AS, Nachman SH, et al. Characterization of hematopoietic cells arising on the textured surface of left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg*. 1995; 60:1627-32.
- 43 Packam MA. The behavior of platelets at foreign surfaces. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1988;189:261-74.
- 44 Bonaros N, Mueller M., Salat A, Schima H, Roethy W, Kocher AA, et al. Extensive coagulation monitoring in patients after implantation of the MicroMed DeBakey continuous flow axial pump. *ASAIO J*. 2004;50:424-31.
- 45 Potapov EV, Ignatenko S, Nasser BA, Loebe M, Harke C, Bettmann M, et al. Clinical significance of P1A polymorphism of platelet GO IIb/IIIa receptors during lon-term VAD support. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;77:869-74.
- 46 Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Sabate M, Fernández C, et al. P1 polymorphism and platelet reactivity following clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stent implantation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004;15:89-93.
- 47 Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Escaned J, Moreno R, et al. 807C/T polymorphism of the glycoprotein 1a gene and pharmacogenetic modulation of platelet response to dual antiplatelet treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004;15:427-33.
- 48 Giu I, Smith WA. Evaluation of computational models for hemolysis estimation. *ASAIO J*. 2005;52:202-7.
- 49 Goubergrist L, Affeld K. Numerical estimation of blood damage in artificial organs. *Artif Organs*. 2004;28:499-507.
- 50 Day SW, McDaniel JC, Wood HG, Allaire PE, Landrot N, Curtas A. Particle image velocimetry measurements of blood velocity in a continuous flow ventricular assist device. *ASAIO J*. 2001;47:406-11.
- 51 Burgreen GW, Antaki JF, Wu ZJ, Holmes AJ, et al. Computational fluid dynamics as a development tool for rotatory blood pump. *Artif Organs*. 2001;25:336-40.
- 52 Spanier T, Oz MC, Rose EA, Tugulea S, Chen JM, Stern DM, et al. Activation of NF-KB is central to the proinflammatory procoagulant response in textured surface left ventricular assist device recipient and may be influenced by inflammatory intervention with aspirin. *J Heart Lung Transplant*. 1997;17(1):80-4.
- 53 Spanier TB, Rose S, Schmidt AM, Chen JM, Oz OM, Burke EM, et al. Interaction between dendritic cells and T cells on the surface of left ventricular assist devices leads to a TH2 pattern of cytokine production and B cell hyperreactivity in vivo. *Circulation*. 1996;94(Suppl 2):S1704-S8.
- 54 Liu Z, Colovai AI, Tugulea S, Reed EF, Fisher EF, Mancini D, et al. Indirect recognition of donor HLA-DR peptides in organ allograft rejection. *J Clin Invest*. 1996;98:1150-7.

- 55 Itescu S, Tung TC, Burke EM, Weinberg A, Moazami N, Atrip JH, et al. Preformed IgG antibodies against major histocompatibility class II antigens are major risk factors for high-grade cellular rejection in recipients of heart transplantation. *Circulation*. 1998;98:786-93.
- 56 William A. Holman, Edward R. Teitel. Biologic barriers to mechanical circulatory support. In: Frazier, OH, Kirklin JK, editors *Mechanical circulatory support (ISHLT Monograph series)*. New York USA: Elsevier;2006. p.28-36.
- 57 Leman W. Biodegradation of polyurethanes. In: Planck H, Egbers G, Syré I, editors. *Polyurethanes in biomedical engineering II*. (Liverpool UK):Adonai Books;1984. p.103-9.
- 58 Skalsky M, Vaughan J, Chapman R. Performance testing of polyurethane (pelletane 2363-90A) cardiac pacing leads in animal models. In: Planck H, Syré I, Dauner , et al. editors. *Polyurethanes in biomedical engineering II*. (Liverpool UK) :Adonai Books;1984. P.75-91.
- 59 Kantrowitz A, Krakauer J, Rubenfire M, Jaron D, Freed PS, Welkowitz W, et al. Initial clinical experience with a new permanent mechanical auxiliary ventricle:the dynamic aortic patch. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1972;18:159-67.
- 60 Anstadt GL, Schiff P, Baue AE. Prolonged circulatory support by direct mechanical ventricular assistance. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1966;12:72-9.
- 61 Anstadt MP, Schulte-Eistrup SA, Motomura T, Soltero ER, Takano T, Mikati EA, et al. Non-blood contacting biventricular support for severe heart failure. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(2):556-61.
- 62 Stepanoff A. *Centrifugal an axial flow pumps: theory, design, and application*. 2^a edition.(Houston, TX, U.S.A.): Bookselle;1957.
- 63 Antaki, J, Ludlow J, Miles S. Low profile inlet for rotatory blood pump. In: U.S. Patent Application. 20030233144. 2003
- 64 Butler KC, Dow JJ, Litwak P, Kormos RL, Borovetz HS. Development of the Nimbus/University of Pittsburgh innovative ventricular assist system. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(2):790-4.
- 65 Griffith BP, Kormos RL, Borovetz HS, Litwak P, Antaky JF, Poirier VL, et al. HeartMate II left ventricular assist system: from concept to first clinical use. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(Suppl 3):S116-20.
- 66 Henein M, Birks EJ, Tansley PDT, Bowles CT, Yacoub MH. Temporal and spatial changes in left ventricular pattern of flow during continuous assist device "HeartMate II". *Circulation*. 2002;105:2324-5.
- 67 Nishinaka T, Tatsumi E, Taenaka Y, Takano H, Koyanagi H. Influence of pulsatile and nonpulsatile left heart bypass on the hormonal circadian rhythm. *ASAIO J*. 2000;46(5):582-6.
- 68 Taenaka Y, Tatsumi E, Nakamura H, Nakatani T, Yagura A, Sekii H, et al. Physiologic reactions of awake animals to an immediate switch from a pulsatile to nonpulsatile systemic circulation. *ASAIO Trans*. 1990;36(3):541-4.
- 69 Gwak K, Ricci M, Snyder S, Paden BE, Boston JR, Simaan MA, et al. In vitro evaluation of multiobjective hemodynamic control of a heart-assist pump. *ASAIO J*. 2005;51(4):329-35.
- 70 Slaughter MS, Rogers, JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced Heart Failure Treated with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device. *N Engl J Med*.2009; 361:2241-51.

- 71 Jurmann J, Haverich A, Demertzis S, Schaefers HJ, Zahner HH, Endrigkeit KD, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): extended indications for artificial support of both heart and lungs. *Int J Artif Organs*. 1991;14:771-4.
- 72 Ko WJ, Lin CY, Chen RJ, Wang SS, Lin FY, Chen YS. Extracorporeal Membrane Oxygenation Support for Postcardiotomy Cardiogenic Shock. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:538-45.
- 73 Pérez de la Sota E. Indicaciones de la asistencia ventricular según las guías de práctica clínica y según los objetivos terapéuticos. *Cir Cardiovasc*. 2009;16(2):102-12.
- 74 Campos Rubio V.C Criterios hemodinámicos y funcionales de indicación de una asistencia en la insuficiencia cardiaca aguda (shock cardiogenico). *Cir Cardiovasc*. 2009;16(2):99-104.
- 75 Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS Profiles of Advanced Heart Failure: The Current Picture?. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:535-41.
- 76 Anguita M, Crespo MG, de Teresa E, Atienza F, Martínez-Alzamora N, Osca J, et al. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61(10):1041-9.
- 77 Rodríguez-Artalejo F, Banegas J, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:163-70.
- 78 Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P. Situación epidemiológica de la insuficiencia cardiaca en España. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 6(Supl C):4-9.
- 79 Organización Nacional de Trasplantes (ONT) Memoria de donación y trasplantes año 2012.(Actualizada 20 Febrero 2013; 20 Marzo 2013) 2012. www.ont.es.
- 80 Rogers JG, Butler J, Lansman SL, Gass A, Portner PM, Pasque MK, et al. Chronic mechanical circulatory support for inotrope- dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTrEPID Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(8):741-7.
- 81 Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009;361(23):2241-51.
- 82 Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. fFifth INTERMACS annual report: Risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:141-56.
- 83 Shepard RB, Sharp JF. Energy equivalent pressure. *Arch Surg*. 1966;93:730-40.
- 84 Undar A, Masai T, Frazier OH, Fraser CD. Pulsatile and nonpulsatile flows can be quantified in terms of energy equivalent pressure during cardiopulmonary bypass for direct comparisons. *ASAIO J*. 1999;45:610-4.
- 85 Undar A. Myths and truths of pulsatile and no pulsatile perfusion during acute and chronic cardiac support. *Artif Organs*. 2004;28(5):439-43.
- 86 Potapov EV, Loebe M, Nasser BA, Sinawski H, Koster A, Kuppe H, et al. Pulsatile flow in patients with a novel nonpulsatile implantable ventricular assist device. *Circulation*. 2000;102 (Suppl III):183-7.
- 87 Wesolowski SA, Fisher JH, Welch CS. Extracorporeal circulation: the role of the pulse in maintenance of the systemic circulation by non-pulsatile flow. *Surgery*. 1995;37:663-82.
- 88 Hickey PR, Buckley D, Philbin DM. Pulsatile and Nonpulsatile cardiopulmonar Bypass: review of a counterproductive controversy'. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;36:720-37.

- 89 Trinkle JK, Helton NE, Bryant LR, Girffen WO. Pulsatile cardiopulmonary bypass: clinical evaluation. *Surgery*. 1970;68:1074-8.
- 90 Trinkle JK, Helton NE, Wood RE, Bryant LR. Metabolic comparison of a new pulsatile pump and a roller pump for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1969;58:562-9.
- 91 Ogata T, Ida Y. A comparative study of the effectiveness of pulsatile and nonpulsatile flow in extracorporeal circulation. *Arch Jpn Clin*. 1960; 29:59.
- 92 Shepard RB, Kirklin J. Relation of pulsatile flow to oxygen consumption and other variables during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1969;58:694-702.
- 93 Ninomiya I, Irisawa H. Aortic nervous activities in response to pulsatile and nonpulsatile pressure. *Am J Physiol*. 1967;213:1504-11.
- 94 Koushanpour E, McGee JP. Effect of mean pressure on carotid sinus baroreceptor response to pulsatile pressure. *Am J Physiol*. 1969;215:599-603.
- 95 Milnor WR. Pulsatile blood flow. *N Engl J Med*. 1972;287:27-34.
- 96 Boucher JK, Rudy LW., Edmunds LH. Organ blood flow during pulsatile cardiopulmonary bypass. *J Appl Physiol*. 1974;36:86.
- 97 Dunn J, Kirsh MM, Harness J, Carroll M, Straker J, Sloan H. Hemodynamic, metabolic and hematologic effects of pulsatile cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1974;68:138-47.
- 98 Wilkens H, Regelson W, Hoffmeister FS. The physiologic importance of pulsatile blood flow. *N Engl J Med*. 1962;267:443-6.
- 99 Intaglietta M, Trompkins W, Richardson DR. Velocity measurements in the microvasculature of the cat by on-line method. *Microvasc Res*. 1970;2:462-73.
- 100 Nakayama K, Tamiya T, Yamamoto K, Izumit T, Akimoto S, Hashizume S et al. High amplitude pulsatile pump in extracorporeal circulation with particular reference to hemodynamics. *Surgery*. 1963;54:798-809.
- 101 Baba A, Dobsak P, Mochizuki S, Saito I, Isoyama T, Takiura K, et al. Evaluation of pulsatile and nonpulsatile flow in microvessels of the bulbar conjunctiva in the goat with an undulation pump artificial heart. *Artif Organs*. 2003;27:875-81.
- 102 Loebe M, Koster A, Sanger S, Patapov EV, Kuppe H, Noon GP, et al. Inflammatory response after implantation of a left ventricular assist device: comparison between the axial flow micromed DeBakey ACM and the 7 pulsatile Novacor device. *ASAIO J*. 2001;47:272-4.
- 103 Undar A, Masai T, Beyer EA, Goddard-Finegold J, McGarry MC, Fraser CD, et al. Pediatric physiologic pulsatile pump enhances cerebral and renal blood flow during and after cardiopulmonary bypass. *Artif Organs*. 2002;26:919-23.
- 104 Undar A, Masai T, Yang SQ, Eichstaedt HC, McGarry MC, Vaughn WK, et al. Pulsatile perfusion improves regional myocardial flow during and after hypothermic cardiopulmonary bypass in a neonatal piglet model. *ASAIO J*. 2002;48:90-5.
- 105 Undar A. The ABCs of research on pulsatile versus nonpulsatile perfusion during cardiopulmonary bypass (Editorial). *Med Sci Monit*. 2002;8:21-4.
- 106 Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM, Bentley C, Wong CJ, et al. A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. Mortality and cardiovascular morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110:340-8.

- 107 Undar A, Henderson N, Thurston GB, Masai T, Beyer EA, Frazier OH, et al. The effects of pulsatile vs. nonpulsatile perfusion on blood viscoelasticity before and after deep hypothermic circulatory arrest in a neonatal piglet model. *Artif Organs*. 1999;23:717-21.
- 108 del Cañizo JF, Antoranz JC, Duarte J, Desco MM, Garcia-Barreno P. Tubular vacuum-powered blood-pumping device with active Valves. *Artif Organs*. 1996;20(7):789-93.
- 109 del Cañizo JF, Rodriguez-Martinez D, Perez-Caballero R, Quintana B, Ruiz M. Low-cost pulsatile cardiac assist device with compliant input chamber. *Artif Organs*. 2010;34(2):136-40.
- 110 Rudolph AM, Heymann MA. The circulation of the fetus in utero: Methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow. *Circ Res*. 1967;21:163-84.
- 111 McDevitt DG, Nies AS. Simultaneous measurement of cardiac output and its distribution with microspheres in the rat. *Cardiovasc Res*. 1976;10:494-8.
- 112 Daemen MJ, Thijssen HH, Van Essen H, Vervoort-Peters HT, Prinzen FW, Struyker-Boudier HA, et al. Liver blood flow measurement in the rat: the electromagnetic vs. the microsphere and the clearance methods. *J Pharmacol Methods*. 1989;21:287-97.
- 113 King RB, Bassingthwaite JB, Hales JRS, Rowell LB. Stability of heterogeneity of myocardial blood flow in normal awake baboons. *Circ Res*. 1985;57:285-95.
- 114 Reeves WJ, Rakusan K. Myocardial capillary flow pattern as determined by the method of coloured microspheres. *Adv Exp Med Biol*. 1988;222:447-53.
- 115 Consigny PM, Verrier ED, Payne BD, Edelist G, Jester J, Baer RW, et al. Acute and chronic microsphere loss from canine ventricular myocardium. *Am J Physiol*. 1982;242:392-404.
- 116 Utley J, Hoffman JIE, Martinez HM, Buckberg GD. Total and regional myocardial blood flow measurements with 25 μ , 15 μ , 9 μ and filtered 1-10 μ diameter microspheres and antipyrine in dogs and sheep. *Circ Res*. 1974;34:391-405.
- 117 Abel FL, Cooper RH, Beck RR. Use of fluorescent latex micro spheres to measure coronary blood flow distribution. *Circ Shock*. 1993;41:156-61.
- 118 Kowallik P, Schulz R, Guth BD, Schade A, Paffhausen W, Gross R, et al. Measurement of regional myocardial blood flow with multiple colored Microspheres. *Circulation*. 1991;83:974-82.
- 119 Love WD, Burch GE. Differences in the rate of Rb86 uptake by several regions of the myocardium of control dogs and dogs receiving l-norepinephrine or pitressin. *J Clin Invest*. 1957;36:479-84.
- 120 Bassingthwaite JB, Malone MA, Moffett TC, King RB, Chan IS, Link JM, et al. Molecular and animals. particulate depositions for regional myocardial flows in sheep. *Circ Regional*. 1990;66:1328-44.
- 121 Domenech RJ, Hoffman JI, Noble MI, Saunders KB, Henson JR, Subijanto S, et al. Total and regional coronary blood flow measured by radioactive microspheres in conscious and anesthetized dogs. *Circ Res*. 1969;25:581-96.
- 122 Buckberg GD, Luck JC, Payne DB, Hoffman JI, Archie JP, Fixler DE, et al. Some sources of error in measuring regional blood flow with radioactive Microspheres. *J Appl Physiol*. 1971;31:598-604.
- 123 Hale SL, Vivaldi MT, Kloner RA. Coloured microspheres: A new tool for visualization of ischemic myocardium in rats'. *Am J Physiol*. 1986;251:863-8.

- 124 Wieland W, Wouters PF, Van Aken H, Flameng W. Measurement of organ blood flow with coloured microspheres: a first time-saving improvement using automated spectrophotometry. *Computers in cardiology*. 1993;34: 691-4.
- 125 Glenn RW, Bernard S, Brinkley M. Validation of fluorescent-labeled microspheres for measurement of regional organ perfusion. *J Appl Physiol*. 1993;74:2585-97.
- 126 Prinzen FW, James B, Bassingthwaite JB. Blood flow distributions by microsphere deposition methods. *Cardiovasc Res*. 2000;45:13-21.
- 127 Becker M, Beglinger R, Stauffer UG. The Gottinger minipig as a laboratory animal. *Res Exp Med (Berl)*. 1976;167(2):185-92.
- 128 Ganz W, Donoso R, Marcus HS, Forrester JS, Swan HJ. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol*. 1971;27:392-6.
- 129 Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med*. 1970;283:447-51.
- 130 Miller LW, Guglin M. Patient selection for ventricular assist devices. *J Am Coll Cardiol*. 2013;60(12):1209-21.
- 131 Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology /American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation*. 2007;115:1563-70.
- 132 Zannad F, Briacon S, Juilliere Y, Mertes PM, Villemot JP, Alla F, et al. Incidence clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: The EPICAL study. *Epidemiologie de L'Insuffisance Cardiaque Avancee en Lorraine. J Am Coll Cardiol*. 1999;33:734-42.
- 133 Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:e1-82.
- 134 Slaughter MS, Pagani FI, Roger JG, Miller LW, Sun B, Russell SD, et al. Clinical management of continuous flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:1-39.
- 135 Crow S, Chen D, Milano C, Thomas W, Joyce L, Piacentino V, et al. Acquired von Willebrand Syndrome in Continuous-Flow Ventricular Assist Device Recipients. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:1263-9.
- 136 Crow S, John R, Boyle A, Shumway S, Liao K, Colvin-Adams M, et al. Gastrointestinal bleeding rates in recipients of continuous flow and pulsatile left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137:208-15.
- 137 Pedrotty DM, Welsby I, Daneshmand MA. Bleeding and thromboembolic complications with the HeartMate XVE and HeartMate II. Paper presented at the 29th Annual Meeting of the International Society for Heart and Lung Transplantation, April 22-25, 2009, Paris, France. p 26.
- 138 Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link?. *Lancet*. 1992;340:35-7.
- 139 Heyde EC. Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis [letter]. *N Engl J Med*. 1958;259:196.
- 140 Schwartz BM. Additional note on bleeding in aortic stenosis [letter]. *N Engl J Med*. 1958;259:456.

- 141 Boley SJ, Sammarteno R, Brandt LJ, Sprayregan S. Vascular ectasias of the colon. *Surg Gynecol Obstet.* 1979;149:353-9.
- 142 Boley SJ, Sammartano R, Adams A, DiBiase A, Kleinhaus S, Sprayrgen S, et al. On the nature and etiology of vascular ectasias of the colon. *Gastroenterology.* 1977;72:650-60.
- 143 Cappell MS, Lebwohl O. Cessation of recurrent bleeding from gastrointestinal angiodysplasias after aortic valve replacement. *Ann Intern Med.* 1986;105:55-7.
- 144 Letsou GV, Shah N, Gregoric ID, Myers TJ, Delgado R, Frazier OH. Gastrointestinal Bleeding From Arteriovenous Malformations in Patients Supported by the Jarvik 2000 Axial-Flow Left Ventricular Assist Device. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:105-9.
- 145 Potapov EV, Loebe M, Hennig E, Nasser BA, Sinawski H, Kopitz M, et al. Pulsatile flow in patients with a novel non-pulsatile implantable LVAD. In: Swain JA, Utley JR, editors. *20th San Diego Cardiothoracic Surgery Symposium: Pathophysiology & Techniques of Cardiopulmonary Bypass; 2000; San Diego, CA.USA:61.*
- 146 Potapov EV, Dranishnikov N, Morawietz L, Stepanenko A, Rezai S, Blechschmidt C, et al. Arterial wall histology in chronic pulsatile-flow and continuous-flow device circulatory support. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31:1171-76.