

22 11262



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

MAESTRIAS Y DOCTORADOS EN CIENCIAS  
MEDICAS, ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
IGNACIO CHAVEZ

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION  
SALVADOR ZUBIRAN

"ANALISIS DE LAS ALTERACIONES MORFOLOGICAS Y  
FUNCIONALES EN EL DESARROLLO DE HIPERTROFIA  
VENTRICULAR DERECHA EN MODELO EXPERIMENTAL  
CANINO"

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS

P R E S E N T A:

DR. LUIS EFREN SANTOS MARTINEZ

TUTOR: DR. JULIO SANDOVAL ZARATE  
JEFE DEL SERVICIO DE CARDIONEUMOLOGIA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
IGNACIO CHAVEZ



MEXICO, D. F.

2001

2009156



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A mi esposa:** Alicia Castañón

Por su amor y cariño.

**A mis padres:** Luis y Alejandra

Porque han guiado mi camino con amor y sabiduría,  
porque han seguido mis pasos, y me han cargado entre sus brazos, cuando caminar no he podido.

**A mis hijos, Mariana y Marcos:**

Porque han sido mis más amados maestros, quienes le han dado un sentido muy especial a mi vida, y me han regalado sus sonrisas, sus miradas, sus besos y sus llantos, porque a pesar de las vicisitudes de esta vida, hemos estado juntos.

**A mis hermanos:** Omar, Rosa, Laura, Carlos y Claudia

Porque en su comprensión y sus palabras he colmado la sed de mi alma.

**A mis sobrinos:** Deyanira, Valeria, Enrique, Carlos Hugo, Sergio Antonio, Omar, y Luis Octavio

Porque han sido mis hijos cuando los he necesitado.

**A mis maestros y amigos:**

Porque se preocuparon por saber de mí, por la enseñanza, por mi persona.

**A CONACYT y SSA:**

Por las becas otorgadas en el desarrollo de la maestría y el proyecto ( 26021-M, 116676).

**Y sobre todo a ti Señor, mi Dios:**

Porque me has permitido llegar hasta aquí,  
porque me has enseñado a remar contra la corriente, ha resistir los embates de la vida,  
pero también a sonreír y llorar,  
porque me has enseñado a trabajar, y me has dado un lugar donde hacerlo,  
porque vivo y soy feliz, pero sobre todo, porque estás conmigo,  
te doy las gracias señor.

<b>I N D I C E</b>	<b>Página</b>
Agradecimientos .....	2
Índice .....	3
Resumen .....	5
I. Antecedentes .....	7
Anatomía funcional ventricular derecha	
Modelos de hipertrofia ventricular derecha	
Morfometría en la hipertrofia ventricular derecha	
Circulación coronaria en corazones normales y en cánidos	
La perfusión miocárdica en los estudios de medicina nuclear y la hipertensión arterial pulmonar	
II. Justificación del estudio .....	12
III. Objetivos principales .....	13
IV. Hipótesis .....	13
V. Material y Métodos .....	13
Diseño	
Lugar de realización del proyecto	
Población de estudio	
Criterios de inclusión	
Criterios de eliminación	
Definiciones operacionales	
Intervención del grupo de perros	
Tamaño muestral	
Diseño de un dispositivo ocluser hidráulico	
Colocación del dispositivo ocluser hidráulico	
Intervención hemodinámica en el grupo de perros	
Sistema hemodinámico de registro experimental	
Estudios de perfusión miocárdica	
Morfología cardíaca	

# I N D I C E

## Página

Seguimiento	19
Consideraciones éticas	19
Financiamiento	19
VI. Análisis estadístico	19
VII. Resultados	19
VII. Discusión	23
IX. Conclusiones	28
X. Problemas a resolver	28
XI. Bibliografía	29
XII. Tablas	34
XIII. Figuras	38
XIV. Anexos	42

## RESUMEN

La hipertensión arterial pulmonar primaria (**HAP-P**) es una entidad de pobre pronóstico. La sobrevida de pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria están relacionados a parámetros que traducen disfunción ventricular derecha. La disfunción ventricular derecha se presenta en pacientes con **HAP-P** en estadios avanzados de la enfermedad y el progreso de la disfunción ventricular lleva al enfermo a falla cardíaca y muerte. En un estudio previo demostramos, que el incremento de la presión diastólica final del ventrículo derecho se asocia con la presencia de isquemia del ventrículo derecho. El diseño del estudio no permitió definir, si en este incremento, además de la isquemia del ventrículo derecho, algún otro factor, como su hipertrofia, podrían producir alteraciones en la captación del talio 201 por el ventrículo derecho. Además, a diferencia de lo que ocurre en la disfunción ventricular aguda (isquémica o por incremento de la poscarga), no contamos con un modelo que reproduzca confiablemente la condición de sobrecarga crónica de presión al ventrículo derecho largamente sostenida que sufren estos enfermos y su repercusión hemodinámica en el desarrollo de ésta entidad.

**Objetivos:** Mediante el desarrollo de un modelo canino de hipertrofia ventricular derecha, conocer el comportamiento de la función ventricular derecha y ventricular izquierda durante el establecimiento de la hipertrofia ventricular derecha y su posible asociación con isquemia miocárdica.

**Material y métodos:** Mediante un diseño piloto experimental intervenimos 25 perros sanos mestizos de 18 y 28 kgs de peso corporal. Un grupo de 10 perros para el incremento de la presión sistólica ventricular derecha y al otro con 15 perros como control, se les colocó a ambos grupos un dispositivo ocluser hidráulico en el tronco de la arteria pulmonar. Utilizando el dispositivo incrementamos paulatinamente la presión sistólica del ventrículo derecho desde la condición basal a 40 mmHg y posteriormente a 60 mmHg, cada incremento se realizó con dos meses de diferencia. Se realizaron mediciones de las variables hemodinámicas, a los 2 (basal), 4, y 6 meses de colocado el dispositivo en el tronco de la arteria pulmonar, y por medicina nuclear en condición basal y al final del estudio. Los perros de ambos grupos se sacrificaron por sangrado y se les hicieron mediciones anatómicas ventriculares. Se mantuvo la ética animal de acuerdo a normas institucionales.

**Análisis de datos:** Los valores se expresaron en términos de mediana (percentilas 25 y 75). Para el grosor de la pared ventricular derecha se utilizó una prueba U de Mann-Whitney. Para el análisis del comportamiento de las diversas variables en reposo como gasto cardíaco, presión auricular derecha, presión capilar pulmonar, etc., se utilizó la prueba de rangos para observaciones repetidas de Friedman con su ajuste respectivo para comparaciones múltiples. El nivel de significancia se estableció con una  $p < 0.05$ .

**Resultados:** Se apreció el cambio en el peso del corazón, desde el grupo control al del grupo de intervención hemodinámica, **5.94** (5.4 y 6.5) gr/kg vs. **6.97** (6.3 y 7.6) gr/kg,  $p < 0.015$ , y del peso del ventrículo derecho del grupo control al de intervención **1.44** (1.3 y 1.6) gr/kg vs. **1.74** (1.6 y 1.8) gr/kg,  $p < 0.008$ . Obtuvimos el aumento de los grosores de la pared ventricular derecha en sus porciones, superior **4.7** (4.1 y 5.2) mm vs. **7.5** (6.6 y 8.3) mm,  $p < 0.001$ , y de la porción media **4.5** (3.9 y 5.2) mm vs. **6.7** (5.6 y 7.3) mm,  $p < 0.001$ . Con el incremento de la presión sistólica en el ventrículo derecho (*PSVD*), las diversas variables se modificaron en el tiempo (medición basal, 40 mmHg y 60 mmHg de *PSVD* respectivamente). Los incrementos se vieron a 60 mmHg de *PSVD*, en particular, ocurrió el incremento de la presión auricular derecha **4.3** (4 y 5), **5.9** (5 y 6), y **11.1** (10.3 y 11.8) mmHg,  $p < 0.008$ ; de la presión diastólica final del ventrículo derecho **4.3** (4.3 y 4.4), **6.6** (5.3 y 5.7), y **12.9** (12.3 y 13.8) mmHg,  $p < 0.001$ ; del gasto cardiaco ajustado por el peso del perro **0.17** (0.15 y 0.18), **0.14** (0.11 y 0.15), y **0.09** (0.09 y 0.10) Litros/minuto/kilogramo,  $p < 0.001$ ; de la presión capilar pulmonar **6.8** (6.5 y 7.2), **9.4** (8.9 y 10), y **14.4** (13.2 y 18), mmHg,  $p < 0.001$ ; y de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo **7.6** (6.7 y 8.1), **9.2** (8.7 y 9.3), y **15.5** (13.5 y 19.3) mmHg,  $p < 0.001$ . En las imágenes de los estudios de medicina nuclear apreciamos crecimiento, dilatación y ausencia de isquemia de la pared ventricular derecha en el 100% de los perros estudiados, el ventrículo izquierdo no mostró alteraciones.

**Conclusiones:** El modelo de hipertrofia ventricular derecha crónica está desarrollado. La sobrecarga de presión condicionó hipertrofia no uniforme del mismo. En nuestro modelo crónico existe disfunción ventricular derecha y ventricular izquierda a 60 mmHg de presión sistólica del ventrículo derecho. No apreciamos isquemia miocárdica en el modelo.

## I. ANTECEDENTES

Históricamente al ventrículo derecho (*VD*) se le ha visto con menor importancia que al ventrículo izquierdo (*VI*) en el mantenimiento de la función cardiaca global. Sin embargo, aunque los ventrículos están anatómicamente separados, con diferente geometría ventricular dependiendo de la forma y el manejo de presión o volumen a que sean impuestos, funcionalmente se encuentran en relación estrecha de diferentes maneras, compartiendo ramas vasculares nutricias, musculares, un septum interventricular, interdependencias ventriculares, y juntos, encerrados en un saco pericárdico, manteniendo sincronía de la contracción a través de múltiples capas de fibras musculares espirales que circundan ambos ventrículos<sup>1</sup>.

**Anatomía funcional ventricular derecha:** La geometría, de diseño piramidal del *VD* se ha dividido en un tracto de entrada, que consta de la válvula tricúspide, las cuerdas tendinosas, los músculos papilares y el miocardio, cuya característica particular es el ser muy trabeculado, y un tracto de salida, el infundíbulo. Estos dos tractos se encuentran separados por cuatro bandas musculares: el tabique infundibular, la banda parietal, la banda septal (con sus extremos anterior y posterior), y la banda moderadora. El tabique infundibular y la banda parietal integran la cresta supraventricular, que separa ambos tractos. El tracto de entrada es la base de la pirámide, siendo las otras caras, el tabique interventricular y las caras anterior y posterior de la pared libre del *VD*. La pared libre constituye una superficie grande y distensible, la cual se fija al septum interventricular (*SIV*), en sus porciones anterior y posterior. El tabique interventricular es convexo hacia la cavidad del *VD* haciendo que se vea como una media luna en el corte transversal, ésta configuración le confiere cierta ventaja mecánica en las contracciones del ventrículo izquierdo, y en consecuencia, el engrosamiento y movimiento del tabique casi siempre se describen en relación con fenómenos sistólicos y diastólicos del *VI*. La cresta supraventricular tiene conexiones con otras estructuras ventriculares y parecen tener una participación clave en la integración funcional de fenómenos mecánicos de la sístole y la diástole. La cresta supraventricular incrementa de tamaño conforme se acerca a la pared libre anterior del *VD*, permitiendo al *SIV* asistir al llenado ventricular derecho durante la sístole, cuando el septum interventricular se engrosa y empuja en un movimiento en espiral. Durante la diástole, el *SIV* promueve un movimiento en espiral inversa, para asistir en la apertura y llenado del *VD*. Las cavidades cardiacas se desarrollan desde el punto de vista embrionario a partir de capas de fibras miocárdicas. Las capas más epicárdicas circundan ambas cavidades. De éste modo las fibras más epicárdicas del *VD* conservan su continuidad con fibras de la pared libre del *VI*. La continuidad de las fibras, aunque menores, se conservan en el endocardio de ambas cavidades. Lo que haría pensar en la existencia de la participación septal en los ciclos de contracción – relajación de ambas



cavidades. La activación secuencial de las regiones de entrada, cuerpo y salida de flujo del ventrículo derecho, le proporciona un movimiento peristáltico que estruja la cavidad, mecanismo similar al fuelle. El tracto de entrada del *VD* contrae en forma temprana en sístole, por lo que expelle flujo sanguíneo hacia un tracto de salida de baja presión y al lecho vascular pulmonar, la resistencia vascular pulmonar. El ventrículo izquierdo es una cavidad de pared muscular gruesa, concéntrica que contrae por contracción radial con mínimo acortamiento longitudinal de la cámara, en contra de un circuito de alta resistencia, la resistencia vascular sistémica. Ambos circuitos se encuentran acoplados de ésta manera a su carga hidráulica, o impedancia. Por la ley de Laplace, la reducción en el radio resulta en un incremento cuadrado de presión, función primaria del *VI* para la eyección del ventrículo sano. En contraste, el ventrículo derecho es una cavidad de pared delgada, que parcialmente envuelve al septum interventricular. El *VD* normal aumenta su volumen sistólico incrementando con esto su volumen final diastólico. La función sistólica del *VI* es primariamente dependiente de presión, mientras que la del *VD* es dependiente de volumen. Bajo condiciones de estrés o falla, ambos ventriculos son capaces de usar mecanismos alternos a manera de compensación, en forma menos efectiva que el uso original, por ejemplo, incrementando el volumen en el *VI*, aumentando la presión y modificando la forma en el *VD*<sup>1,2,3</sup>.

**Modelos de hipertrofia ventricular derecha:** Los modelos de hipertrofia ventricular derecha (*HVD*) se han utilizado en el ámbito clínico, como en la preparación ventricular no quirúrgica para la operación de switch arterial en la transposición simple de grandes arterias con baja presión ventricular izquierda. El procedimiento consiste en la colocación de un catéter 5F de atrioseptostomía, insertado directamente en la arteria pulmonar principal, el balón distal con que cuenta se infla 2 veces al día, por 4 días, con el fin de inducir el incremento de la masa miocárdica ventricular derecha por sobrecarga de presión<sup>4</sup>. También se han realizado modelos como preparación quirúrgica, paliativa o definitiva en algunas cardiopatías congénitas con flujo pulmonar excesivo e hipertensión arterial pulmonar, como la vista en la comunicación interventricular múltiple, en el ventrículo único o atresia tricuspídea<sup>5</sup>. Otros modelos de *HVD*, se han hecho con fines experimentales en animales diversos, tal como en terneros<sup>6</sup>, ovejas<sup>7</sup>, ponis<sup>8</sup>, cerdos<sup>9</sup>, ratas<sup>10,11</sup>, gatos<sup>12</sup>, y perros<sup>13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24</sup>. El procedimiento en unos consiste en la administración de papaina, que causa destrucción del parénquima pulmonar condicionando un incremento de la presión arterial pulmonar y sobrecarga de presión ventricular derecha<sup>20</sup>. En otros como en las ratas<sup>10</sup>, el mecanismo para el incremento de la poscarga ventricular derecha ha sido la vasoconstricción pulmonar hipóxica en unas, y, en otras se ha utilizado el alcaloide de la semilla *Crotalaria Spectabilis*, la monocrotalina<sup>11</sup>, la que produce hipertrofia de la capa media de la arteria pulmonar e hipertensión arterial pulmonar con hipertrofia ventricular derecha. El modelo mas utilizado para inducir *HVD*, se realiza con un

banding (bandaje) del tronco arterial pulmonar. El procedimiento consiste en la preparación quirúrgica, inducción anestésica y mediante técnicas estériles, se realiza toracotomía lateral izquierda entre los espacios intercostales 4o. y 5o., se coloca en el tronco de la arteria pulmonar un constrictor neumático ó un lazo de silastic, tygon, lino ó teflón<sup>17</sup>, con el cual, se ocluye la arteria pulmonar produciendo estenosis de la arteria pulmonar, y con ésto se producirá sobrecarga de presión ventricular derecha a niveles reportados de 40 a 80 mmHg, en forma sostenida por 3 semanas, hasta 12 meses, <sup>4,12,13</sup>. Morfometría en la hipertrofia ventricular derecha: En los corazones sometidos a sobrecarga de presión al ventrículo derecho por bandaje de la arteria pulmonar, se han observado cambios anatómicos, generados por cambios en la tensión de la pared ventricular derecha, lo que inicialmente lleva a dilatación de la cámara ventricular derecha, estimulando el crecimiento de miocitos, el incremento en la longitud de la sarcómera ventricular derecha y ventricular izquierda, en mayor proporción en las bases que en los ápices ventriculares<sup>15,16,17</sup>. Este incremento de la masa miocárdica, disminuye el volumen de la cámara y la distensibilidad ventricular, permitiendo posteriormente la disminución de la pared ventricular, y la estabilidad de la función ventricular<sup>17</sup>. Otros cambios, son la disminución en el número total de vasos arteriales por unidad de volumen, lo que resulta en una pérdida de flujo sanguíneo coronario de reserva, debido a que el crecimiento de los vasos coronarios no es proporcional al incremento de la masa miocárdica, si bien el flujo coronario se incrementa en un 100%, la densidad capilar está disminuida en un 20/30% en los corazones hipertroficados, principalmente en el tercio subendocárdico de la pared ventricular<sup>18</sup>. El peso ventricular en *HVD*, expresado como porcentaje del peso corporal está incrementado en un 70%, donde el flujo sanguíneo de la arteria coronaria derecha y el flujo sanguíneo transmural ventricular derecho se encuentran incrementados con respecto a lo normal, y la relación del porcentaje de perfusión subendocárdica:epicárdica se aprecia disminuida. La resistencia vascular coronaria se incrementa durante la *HVD* debido a la disminución de los diámetros, longitudes y el área de sección transversal de cada orden de vasos en el lecho vascular coronario<sup>18,25</sup>. La respuesta vasodilatadora coronaria en respuesta a una variedad de estímulos, como la oclusión coronaria transitoria, ejercicio, adenosina y marcapaso están deterioradas en grado variable, como reflejo del bajo nivel de flujo sanguíneo transmural máximo y un alto nivel de resistencia vascular coronaria por gramo de *HVD*, comparada con ventrículos normales, con lo que se asume que la respuesta coronaria atenuada a la isquemia ventricular aguda y la reducción en la capacidad vasodilatadora máxima, son características del ventrículo derecho hipertrofiado<sup>13,18,25</sup>.

**Circulación coronaria en corazones humanos y en cánidos:** En corazones humanos, el sistema coronario se compone de 2 ramos arteriales principales, la arteria coronaria derecha, para el aporte sanguíneo al ventrículo derecho, y el tronco arterial coronario izquierdo, el cual se divide en la arteria

circunfleja y la interventricular anterior (ó descendente anterior), que irrigan al septum y la pared libre del *VI*. El aporte sanguíneo hacia la pared libre del *VD* depende en gran parte de ramas marginales de la arteria coronaria derecha, (*ACD*). Pequeñas ramas de las arterias descendentes anterior y posterior izquierda pueden contribuir también a la perfusión de la pared libre del *VD*, proporcionan vías útiles para la aparición de flujo colateral durante oclusión de la *ACD*. La arteria descendente anterior, (interventricular anterior), irriga los dos tercios anteriores del *SIV*, y la arteria descendente posterior irriga el tercio inferior. El patrón de perfusión del *VD* es bifásico, durante la sístole y la diástole. A diferencia del *VD*, el *VI*, tiene un patrón monofásico de perfusión, de predominio diastólico.

En el perro la arteria coronaria izquierda irriga casi un cuarto de los márgenes adyacentes al septum interventricular posterior, incluyendo la parte posterior del septum, el resto del ventrículo derecho lo hace a través de la coronaria derecha. Se ha estimado que el *SIV* y la pared libre del *VD* contribuyen con grados iguales de energía a la función del *VD*, por que la oclusión del flujo sanguíneo hacia la pared libre, causa pérdida de la función del *VD* de igual magnitud de la que se mide después de la oclusión del flujo sanguíneo septal<sup>2,3</sup>.

Los mecanismos protectores del *VD* contra la lesión isquémica, son el flujo coronario colateral, la masa muscular ventricular pequeña (en ausencia de hipertensión pulmonar), presión intracavitaria baja, y el flujo coronario bifásico, posiblemente con cierto predominio sistólico<sup>1</sup>. Los estudios en animales con corazones normales e hipertrofia, han demostrado que la hipertrofia ventricular afecta la circulación coronaria y la arquitectura de los ventrículos como mecanismo de adaptación a ésta<sup>2,3,26</sup>. Cuando el ventrículo derecho es sometido a incrementos de la poscarga ventricular derecha, mediante bandaje de la arteria pulmonar en forma aguda, de modo que lo lleve a hipertensión ventricular derecha, la presión de perfusión coronaria se compromete ante las demandas incrementadas de oxígeno por incremento de la presión intracavitaria, ocurriendo disfunción del ventrículo derecho (*DVD*) por isquemia del ventrículo derecho<sup>27,28,29</sup>.

Estas disposiciones en la anatomía macroscópica y microscópica, desigualdad entre el aporte y el consumo de oxígeno (*VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub>*), alteraciones en la presión y flujo transmural ventricular derecho máximo, podrían hacer susceptible al ventrículo derecho hipertrofiado a la isquemia miocárdica<sup>27,28,29,30,31</sup>.

**La perfusión miocárdica en los estudios de medicina nuclear y la hipertensión arterial pulmonar:** Las propiedades de un agente de perfusión dependen de su estructura química, pudiendo ser catiónicos, como el talio o el tecnecio y neutrales como el xenón, y ácido borónico. Los catiónicos como el talio, ó el tecnecio son utilizados para evaluar la perfusión miocárdica, los cuales tienen amplio uso en la

clínica cardiovascular, teniendo algunos de ellos los inconvenientes de alta captación pulmonar, pobre retención miocárdica, captación considerable por el lecho esplácnico, y disminución del agente en sangre en forma lenta. El talio 201 es un elemento metálico monovalente que se concentra en el miocardio por medio de difusión pasiva y mecanismos que involucran la Na-K ATPasa, además, de la perfusión coronaria. La extracción de talio no está disminuida cuando los miocitos están sujetos a isquemia ó hipoxia, tal que no lleve a muerte celular, sólo cuando los miocitos están irreversiblemente dañados la captación está abolida, debido a esto, la imagen miocárdica resulta con defectos de captación de talio, por flujo sanguíneo miocárdico no homogéneo<sup>32</sup>.

El <sup>99m</sup>Tecnecio metoxi-isobutil-isonitrilo MIBI (<sup>99m</sup>Tc-Sestamibi), es un compuesto lipofílico que no se une a las proteínas plasmáticas y se incorpora a las células a través de difusión pasiva, en forma proporcional al flujo sanguíneo coronario, fijándose más del 90 % a las mitocondrias, una vez se inyecta, la captación es proporcional al flujo sanguíneo coronario, y en un primer paso la fracción de extracción por el miocito es de un 50% al 65 %, donde un 1 a 1.5 % se fija al miocardio, su redistribución es mínima, lo que permite tomar imágenes hasta 90 minutos después de la inyección, la dosimetría total con respecto al talio 201 es de aproximadamente la mitad, y superado en la emisión de energía, actividad, margen de tiempo de detección, repetición de la detección y una mejor definición de la imagen. Ambos radiofármacos tienen amplio uso en la clínica cardiovascular, sin embargo, por lo expuesto anteriormente usamos <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi en lugar de talio para el presente estudio<sup>32</sup>.

En animales con hipertensión arterial pulmonar (**HAP**), se ha observado que existe incremento de la captación de talio 201 por el ventrículo derecho hipertrofiado, y éste incremento se asocia con la masa ventricular derecha<sup>10</sup>. Cuando se ha estudiado a sujetos humanos con **HAP** e **HVD** se ha referido, que la **DVD** en **HVD** es independiente de la isquemia, al ser evaluados por estudios de medicina nuclear, de redistribución de talio 201<sup>33,34</sup>. Sin embargo, las variables que están relacionadas a **DVD** se han asociado a isquemia ventricular derecha<sup>35</sup> (**IVD**), cuando se ha evaluado la perfusión miocárdica con Talio 201. El diseño de éste estudio no permitió apreciar, si lo que veíamos en los estudios de talio 201, se refería a isquemia ventricular derecha, hipertrofia, ó ambas.

## II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En el departamento de Cardioneumología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, hemos estudiado pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria, (*HAP-P*), en forma sistematizada. Dicha entidad fue descrita por el Dr. Romberg en 1891<sup>36</sup>. Los sujetos portadores de *HAP-P* tienen un comportamiento de incremento paulatino y sostenido de la presión arterial pulmonar, y es hasta los estadios avanzados de la enfermedad en donde se les puede encontrar con hipertrofia del *VD*, disfunción ventricular derecha, y/o isquemia del ventrículo derecho. En la literatura universal y en nuestra experiencia, los factores que determinan la sobrevida de sujetos con *HAP-P*, no son, la severidad de la hipertensión arterial pulmonar, si no por el contrario, son parámetros que indican disfunción ventricular derecha<sup>37,38</sup>. En base a éstos conocimientos se validaron y publicaron, fórmulas utilizadas para calcular la sobrevida de éstos pacientes<sup>39,40</sup>. La causa o causas de la disfunción ventricular derecha no están del todo esclarecidas en la literatura. En un estudio previo<sup>35</sup> realizado en pacientes con *HAP-P*, al asociar valores hemodinámicos con la presencia o no de isquemia del ventrículo derecho, demostrada con la utilización de Talio 201, encontramos que el incremento de la presión diastólica final del ventrículo derecho, (*D<sub>2</sub>VD*), se asocia con la presencia de isquemia del ventrículo derecho. Sin embargo, por las limitantes que implica el estudiar valores hemodinámicos en pacientes con *HAP-P* severa, no pudimos esclarecer con precisión, si en el incremento de la *D<sub>2</sub>VD*, además de la *IVD*, algún otro factor, como la hipertrofia del ventrículo derecho, por se podría producir alteraciones en la captación del Talio 201 por el ventrículo derecho.

Además, debido a la dificultad en captar sujetos en estadios tempranos de la enfermedad y por el número reducido de ellos, no es posible estudiar la función ventricular derecha durante el establecimiento de la *HVD* y el posible desarrollo de isquemia miocárdica en condiciones crónicas. Desde las observaciones de Kopelman<sup>41</sup>, sabemos de la posible relación que existe entre la isquemia miocárdica y la hipertrofia ventricular, si bien el estudio se encaminó a infarto del miocardio principalmente por enfermedad ateromatosa del *VI* con o sin extensión al *VD*, es deseable presuponer que en nuestros pacientes tal asociación pueda estar presente dado los mecanismos previamente mencionados<sup>37,38,39,40,41</sup>.

Para tener un mejor control de las diferentes variables que podrían jugar algún papel durante la producción de *HVD*, y el posible desarrollo de *IVD*, proponemos un modelo experimental en perros.

En la presente tesis analizaremos:

El desarrollo de un modelo de hipertrofia ventricular derecha crónica en perros.

El desarrollo del modelo comprenderá y nos permitirá:

- 1).- El desarrollo de un dispositivo ocluidor hidráulico que colocado en el tronco de la arteria pulmonar, permita el incremento paulatino de la presión sistólica del ventrículo derecho, y con el tiempo condicione hipertrofia del ventrículo derecho.
- 2).- Estudiar la función ventricular derecha y ventricular izquierda en el desarrollo de *HVD*, con énfasis en el ventrículo derecho, mediante un sistema de captura de señales hemodinámicas experimentales.
- 3).- Estimar la presencia de isquemia miocárdica en corazones hipertrofiados.

### III. OBJETIVOS PRINCIPALES

- 1.- Desarrollar un modelo de hipertrofia ventricular derecha crónica en perros.
- 2.- Mediante la realización de un modelo canino de *HVD*, conocer el comportamiento de la función ventricular derecha y ventricular izquierda en el establecimiento de la hipertrofia ventricular derecha y su posible asociación con isquemia miocárdica.
- 3.- Evaluar la función ventricular izquierda, mediante la determinación de variables hemodinámicas y de medicina nuclear, durante el desarrollo de la *HVD*.

### IV. HIPOTESIS

El desarrollo de hipertrofia ventricular derecha se acompaña de alteraciones de la función ventricular derecha y del desarrollo de isquemia miocárdica.

### V. MATERIAL Y METODOS

El presente estudio fue realizado en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Laboratorio de Estudios Experimentales Cardiopulmonares, cuarto piso, del Departamento de Cardioneumología. Juan Badiano No.1, Col. Sección XVI, Tlalpan 14080, México D.F., El Departamento de Medicina Nuclear, Bioterio y Departamento de Instrumentación Electromecánica.

**Diseño:** Estudio piloto experimental.

**Población de Estudio:** Estudiamos 25 perros mestizos en el transcurso de 6 meses, con pesos de 18 a 28 kgs, procedentes del Bioterio de éste Instituto, diseñamos y les colocamos un dispositivo ocluidor hidráulico (*DOH*) en el tronco de la arteria pulmonar, para facilitar el incremento de la presión sistólica del ventrículo derecho, mediante la inyección de agua en la cámara del *DOH*, y con esto, estimular el desarrollo de hipertrofia ventricular derecha.

Utilizamos dos grupos de perros, los cuales se destinaron de la siguiente manera:

- 1).- El desarrollo de un dispositivo ocluidor hidráulico que colocado en el tronco de la arteria pulmonar, permita el incremento paulatino de la presión sistólica del ventrículo derecho, y con el tiempo condicione hipertrofia del ventrículo derecho.
- 2).- Estudiar la función ventricular derecha y ventricular izquierda en el desarrollo de *HVD*, con énfasis en el ventrículo derecho, mediante un sistema de captura de señales hemodinámicas experimentales.
- 3).- Estimar la presencia de isquemia miocárdica en corazones hipertrofiados.

### III. OBJETIVOS PRINCIPALES

- 1.- Desarrollar un modelo de hipertrofia ventricular derecha crónica en perros.
- 2.- Mediante la realización de un modelo canino de *HVD*, conocer el comportamiento de la función ventricular derecha y ventricular izquierda en el establecimiento de la hipertrofia ventricular derecha y su posible asociación con isquemia miocárdica.
- 3.- Evaluar la función ventricular izquierda, mediante la determinación de variables hemodinámicas y de medicina nuclear, durante el desarrollo de la *HVD*.

### IV. HIPOTESIS

El desarrollo de hipertrofia ventricular derecha se acompaña de alteraciones de la función ventricular derecha y del desarrollo de isquemia miocárdica.

### V. MATERIAL Y METODOS

El presente estudio fue realizado en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Laboratorio de Estudios Experimentales Cardiopulmonares, cuarto piso, del Departamento de Cardioneumología. Juan Badiano No.1, Col. Sección XVI, Tlalpan 14080, México D.F., El Departamento de Medicina Nuclear, Bioterio y Departamento de Instrumentación Electromecánica.

**Diseño:** Estudio piloto experimental.

**Población de Estudio:** Estudiamos 25 perros mestizos en el transcurso de 6 meses, con pesos de 18 a 28 kgs, procedentes del Bioterio de éste Instituto, diseñamos y les colocamos un dispositivo ocluidor hidráulico (*DOH*) en el tronco de la arteria pulmonar, para facilitar el incremento de la presión sistólica del ventrículo derecho, mediante la inyección de agua en la cámara del *DOH*, y con esto, estimular el desarrollo de hipertrofia ventricular derecha.

Utilizamos dos grupos de perros, los cuales se destinaron de la siguiente manera:

- 1).- El desarrollo de un dispositivo ocluidor hidráulico que colocado en el tronco de la arteria pulmonar, permita el incremento paulatino de la presión sistólica del ventrículo derecho, y con el tiempo condicione hipertrofia del ventrículo derecho.
- 2).- Estudiar la función ventricular derecha y ventricular izquierda en el desarrollo de *HVD*, con énfasis en el ventrículo derecho, mediante un sistema de captura de señales hemodinámicas experimentales.
- 3).- Estimar la presencia de isquemia miocárdica en corazones hipertrofiados.

### III. OBJETIVOS PRINCIPALES

- 1.- Desarrollar un modelo de hipertrofia ventricular derecha crónica en perros.
- 2.- Mediante la realización de un modelo canino de *HVD*, conocer el comportamiento de la función ventricular derecha y ventricular izquierda en el establecimiento de la hipertrofia ventricular derecha y su posible asociación con isquemia miocárdica.
- 3.- Evaluar la función ventricular izquierda, mediante la determinación de variables hemodinámicas y de medicina nuclear, durante el desarrollo de la *HVD*.

### IV. HIPOTESIS

El desarrollo de hipertrofia ventricular derecha se acompaña de alteraciones de la función ventricular derecha y del desarrollo de isquemia miocárdica.

### V. MATERIAL Y METODOS

El presente estudio fue realizado en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Laboratorio de Estudios Experimentales Cardiopulmonares, cuarto piso, del Departamento de Cardioneumología. Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan 14080, México D.F., El Departamento de Medicina Nuclear, Bioterio y Departamento de Instrumentación Electromecánica.

**Diseño:** Estudio piloto experimental.

**Población de Estudio:** Estudiamos 25 perros mestizos en el transcurso de 6 meses, con pesos de 18 a 28 kgs, procedentes del Bioterio de éste Instituto, diseñamos y les colocamos un dispositivo ocluidor hidráulico (*DOH*) en el tronco de la arteria pulmonar, para facilitar el incremento de la presión sistólica del ventrículo derecho, mediante la inyección de agua en la cámara del *DOH*, y con esto, estimular el desarrollo de hipertrofia ventricular derecha.

Utilizamos dos grupos de perros, los cuales se destinaron de la siguiente manera:



- 1).- El desarrollo de un dispositivo ocluidor hidráulico que colocado en el tronco de la arteria pulmonar, permita el incremento paulatino de la presión sistólica del ventrículo derecho, y con el tiempo condicione hipertrofia del ventrículo derecho.
- 2).- Estudiar la función ventricular derecha y ventricular izquierda en el desarrollo de *HVD*, con énfasis en el ventrículo derecho, mediante un sistema de captura de señales hemodinámicas experimentales.
- 3).- Estimar la presencia de isquemia miocárdica en corazones hipertrofiados.

### III. OBJETIVOS PRINCIPALES

- 1.- Desarrollar un modelo de hipertrofia ventricular derecha crónica en perros.
- 2.- Mediante la realización de un modelo canino de *HVD*, conocer el comportamiento de la función ventricular derecha y ventricular izquierda en el establecimiento de la hipertrofia ventricular derecha y su posible asociación con isquemia miocárdica.
- 3.- Evaluar la función ventricular izquierda, mediante la determinación de variables hemodinámicas y de medicina nuclear, durante el desarrollo de la *HVD*.

### IV. HIPOTESIS

El desarrollo de hipertrofia ventricular derecha se acompaña de alteraciones de la función ventricular derecha y del desarrollo de isquemia miocárdica.

### V. MATERIAL Y METODOS

El presente estudio fue realizado en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Laboratorio de Estudios Experimentales Cardiopulmonares, cuarto piso, del Departamento de Cardioneumología. Juan Badiano No.1, Col. Sección XVI, Tlalpan 14080, México D.F., El Departamento de Medicina Nuclear, Bioterio y Departamento de Instrumentación Electromecánica.

**Diseño:** Estudio piloto experimental.

**Población de Estudio:** Estudiamos 25 perros mestizos en el transcurso de 6 meses, con pesos de 18 a 28 kgs, procedentes del Bioterio de éste Instituto, diseñamos y les colocamos un dispositivo ocluidor hidráulico (*DOH*) en el tronco de la arteria pulmonar, para facilitar el incremento de la presión sistólica del ventrículo derecho, mediante la inyección de agua en la cámara del *DOH*, y con esto, estimular el desarrollo de hipertrofia ventricular derecha.

Utilizamos dos grupos de perros, los cuales se destinaron de la siguiente manera:

- a. 10 perros mestizos se les colocó un dispositivo ocluser hidráulico en el tronco de la arteria pulmonar, a los que se les determinaron variables hemodinámicas, de medicina nuclear y se mantuvieron en forma crónica;
- b. 15 perros mestizos se tomaron como control. Se les colocó un dispositivo ocluser hidráulico en el tronco de la arteria pulmonar pero no se les utilizó para el incremento de la presión sistólica del ventrículo derecho.
- c. Al final del estudio se les realizaron a ambos grupos, mediciones de los grosores de las paredes ventriculares y septum interventricular, los pesos del septum interventricular y de las paredes ventriculares.

#### **Criterios de Inclusión:**

- a).- Perros sanos hasta 40 días previos al estudio, dentro del peso previamente referido, y procedentes del Bioterio del Instituto Nacional de Cardiología I. Ch.
- b).- Sin elevación de las presiones ventriculares izquierdas, ventriculares derechas y pulmonares al ingreso.

#### **Criterios de Eliminación:**

- a).- Fallecimiento del perro sin completar la evaluación hemodinámica.

#### **Definiciones Operacionales:**

- a. Hipertrofia ventricular derecha, (*HVD*): Para el presente estudio, la presencia de hipertrofia ventricular se definió con un incremento de al menos el 15 % del peso y grosor de las estructuras miocárdicas en el perro intervenido con bandaje arterial pulmonar con respecto al grupo control. La definición anatómica se refiere al incremento de las dimensiones celulares sin aumento en el número de las células en un tejido<sup>42</sup>.
- b. Disfunción ventricular derecha: La definición utilizada por la **WHO**<sup>37</sup>, (Organización Mundial de la Salud) consiste en presión diastólica final del ventrículo derecho incrementada, mayor a 7 mmHg, presión auricular derecha (*PAD*) incrementada, mayor a 6 mmHg, índice cardiaco disminuido menor de 2.2 Litros/minuto/m<sup>2</sup>. En los perros sustituimos el índice cardiaco mediante el ajuste del gasto cardiaco (*GCa*) por el peso del perro,
- c. Isquemia ventricular derecha: Alteración del flujo sanguíneo al *VD* manifestado por defectos de captación en los estudios de perfusión miocárdica por medicina nuclear con <sup>99m</sup>Tc-*Sestamibi*, y el posible desarrollo de disfunción ventricular contráctil y arritmias<sup>2,3,35</sup>.

### **Tamaño Muestral:**

No es posible calcular el tamaño de la muestra para isquemia del ventrículo derecho dado que no existen trabajos publicados al respecto y para hacerlo, tomaremos el presente trabajo como estudio piloto exploratorio con 10 perros.

### **Intervención del grupo de perros:**

Para la realización del estudio se requirieron los siguientes procedimientos:

**Diseño de un dispositivo oclisor hidráulico:** El dispositivo oclisor hidráulico utilizado en este trabajo para ocluir paulatinamente la luz del tronco de la arteria pulmonar de un perro, se compone de las siguientes partes y se ilustran en la Figura 1:

1. **Placa de teflón** de 14 mm x 100 mm x 1 mm, con perforaciones laterales para el paso del hilo de seda que fija el tubo expansible de silastic.
2. **Tubo expansible** de silicón de grado médico con un diámetro de 3/8" y 40 mm de largo.
3. **Minitubo de silastic** de 2 mm de diámetro x 150 mm de longitud que conecta con la cápsula/válvula.
4. **Cápsula /válvula** de acero inoxidable con miniconector para el minitubo de silastic. La cápsula tiene una cavidad que en sus 2/3 superiores aloja silicón, lo que evita que se fugue el agua cuando ésta se inyecta al dispositivo en el 1/3 de cápsula libre. El inyectar agua al *DOH* aumenta la presión y dilata el tubo expansible, el que a su vez obstruye la luz del tronco arterial pulmonar.

Cada una de las partes del dispositivo se elaboraron por separado y ya ensamblado, el *DOH* se coloca con relativa facilidad en el tronco de la arteria pulmonar del perro (Figura 2). La cápsula/válvula externa se fija subcutáneamente en la parte dorsal de la región torácica del cánido, dejando disponible la porción superior de la cápsula con el silastic para inyectar o quitar agua al obturador y con ello ocluir más o menos el tronco de la arteria pulmonar que circunda, lo que entonces incrementa o decrementa la presión sistólica del *VD* respectivamente.

**Colocación del dispositivo oclisor hidráulico:** Una vez seleccionados los perros, basándonos en criterios previos, se anestesiaron con pentobarbital sódico a razón de 25 mg/kg<sup>22</sup>, y se colocaron en ventilación mecánica (CF Palmer (London) LTD, Effra Road, London, S.W.2), a un volumen corriente de 15 ml/kg<sup>20,21,23</sup>. Con técnica estéril se procedió a realizar toracotomía lateral izquierda entre los espacios intercostales cuarto y quinto. Previa disección cuidadosa de los planos musculares, se disecó la arteria pulmonar de la raíz arterial aórtica, y se colocó un *DOH* en el tronco de la arteria pulmonar. Al terminar la cirugía, se les colocó un tubo de drenaje pleural y se permitió la recuperación del animal. Los cuidados postoperatorios y utilización de antibióticos, se realizaron en el Bioterio de la unidad por los responsables del estudio<sup>20,21,24</sup>.

**Intervención hemodinámica en el grupo de perros:** Recuperados del procedimiento quirúrgico, a los 2 meses de éste, también bajo anestesia general y ventilación mecánica como se indica arriba, realizamos las mediciones hemodinámicas colocando catéteres de alta fidelidad, (modelo TCB-500, Millar Instruments Inc. 6001 Gulf Freeway, Houston, Texas 77023, U.S.A.), en la cavidad del ventrículo derecho e izquierdo respectivamente<sup>22,23,24</sup>, y mediante la colocación de un catéter de Swan-Ganz (KMA-9601-5F;KMA,Inc, Oklahoma City), en el tronco de la arteria pulmonar, la determinación de las presiones de la arteria pulmonar, auricular derecha, y del gasto cardiaco<sup>20</sup>. El gasto cardiaco fue determinado en cada medición por 3 ocasiones por la técnica de termodilución<sup>43</sup>. Finalmente el gasto cardiaco fue ajustado por el peso del perro.

Determinamos valores hemodinámicos en condición basal, (sin oclusión de la arteria pulmonar por el *DOH*). Posteriormente utilizando el ocluser, se incrementó la *PSVD* a 40 mmHg y dos meses después de ocluir el tronco de la arteria pulmonar se obtuvieron los nuevos datos hemodinámicos. Nuevamente incrementamos la *PSVD* a 60 mmHg y dos meses después realizamos las últimas mediciones del estudio. En cada medición se determinaron las variables hemodinámicas en condición de reposo (condición crónica, cada dos meses después del incremento de la *PSVD* con el *DOH*).

**Sistema hemodinámico de registro experimental:** Utilizado para la captura de las curvas de función ventricular en forma simultánea, diseñado en nuestra institución por Rodríguez e Infante<sup>44,45,46</sup>, el cual describimos a continuación (Figura 3):

Al sistema lo integran una computadora personal, una tarjeta para convertir las señales analógicas a digitales, filtros, sistemas adecuadores, convertidores etc. En los siguientes párrafos se presenta el diseño y utilidad de los diferentes componentes del sistema de registro experimental en forma resumida:

**Computadora personal (PC):** La programación en la *PC* es elaborada utilizando el lenguaje Turbo Pascal y se ejecuta en modo real bajo el sistema operativo *MS DOS* o compatible<sup>47,48</sup>.

El programa graba la ficha de identificación de cada animal (sexo, peso, etc.) y puede capturar hasta 350 muestras/seg. de las diferentes señales a analizar. Las muestras son guardadas en la memoria en el disco duro de la *PC* o bien en disquetes para su estudio en detalle en fechas posteriores. También, puede reconstruir adecuadamente las frecuencias analógicas de hasta 120 Hz. Además, el diseño del programa facilita el análisis de las señales y permite el poder realizar operaciones como amplificación, atenuación, suma, multiplicación, filtrado, derivación, integración, su observación en diferentes bases de tiempo y poder correlacionarlas entre ellas. El programa puede realizar cálculos estadísticos de las señales adquiridas como podrían ser: el promedio o la desviación estándar de las diferentes variables de interés, tanto del registro completo o bien en segmentos.

Estas operaciones nos facilitan la identificación y medición (visual o automática) de los diferentes componentes de los trazos hemodinámicos de interés clínico (relajación isovolumétrica,  $dp/dt$ , presiones). También, nos permite una medición automática de la frecuencia cardíaca y el intervalo  $Q$ - $pP$  (tiempo entre la onda  $Q$  del electrocardiograma ( $ECG$ ) y el pie del pulso sanguíneo) por mencionar algunas aplicaciones clínicas del sistema.

Las muestras son almacenadas en la memoria del disco duro de la  $PC$ , en disquetes, o bien se pueden imprimir en papel convencional para su estudio en detalle en fechas posteriores, reduciendo con esto los costos de los proyectos a largo plazo.

**Tarjeta convertidora analógica/digital ( $CAD$ ):** es una tarjeta de diseño específico para el presente experimento y se coloca sobre una ranura de expansión de la  $PC$ . La tarjeta nos permite la adquisición simultánea de hasta 8 canales analógicos. Cada canal tiene una amplitud de 10 bits de resolución y con un tiempo de conversión de 30 microsegundos. Se asignó a las entradas analógicas un rango de conversión sobre - 5 a 5 Voltios. Rango apropiado para las salidas de los sistemas adecuadores conectados al convertidor. A los sistemas adecuadores corresponderían amplificadores del  $ECG$  y de presión.

**El primer canal de la tarjeta  $CAD$**  nos permite adquirir la señal del  $ECG$  en la derivación estándar II. Antes de su adquisición, un adecuador la acondiciona en amplitud y frecuencia mediante la utilización de circuitos electrónicos. El adecuador está constituido en primera instancia por un amplificador de instrumentación que cuenta con un rechazo común de 86 decibeles a 60 Hertz, lo que permite reducir la interferencia de la línea principal de la corriente eléctrica. Además, puede incrementar la señal 25 veces. Del amplificador, la señal del  $ECG$  sufre varias modificaciones mediante la utilización de 2 sistemas; el primero es un subsistema electrónico que atenúa los componentes del  $ECG$  con cifras inferiores a 0.5 Hertz ( $Hz$ ). El segundo lo constituyen circuitos electrónicos que atenúan las frecuencias del  $ECG$  que están por debajo de 45  $Hz$ . Por lo tanto, deja la señal del  $ECG$  en un ancho de banda de 0.5 a 45  $Hz$ . Por último, la señal pasa a una etapa de amplificación de 20, que agregada a la amplificación previa de 25 nos dará una amplificación total de 500.

**El segundo y tercer canal** adquieren las señales de los catéteres de alta fidelidad tipo Millar colocados en la cavidad del ventrículo derecho y del izquierdo. La señales se adquieren directamente de la salida del sistema de amplificación de los catéteres Millar y se alimenta al  $CAD$  sin sufrir ninguna modificación.

**El cuarto y quinto canal** nos permite adquirir señales provenientes de catéteres colocados en la aurícula derecha, en el tronco de la arteria pulmonar y en una arteria sistémica. La presión de la arteria pulmonar y de la aurícula derecha se obtienen de un catéter de flotación tipo Swan-Ganz colocado en el tronco de la arteria pulmonar. La presión arterial sistémica se monitoriza mediante la colocación de un catéter de silastic colocado en la aorta ó femoral. Se utilizan transductores convencionales para adquirir la señal de los catéteres de presión y la salida se acopla a un sistema de amplificación y filtrado electrónico de características similares a las descritas en los circuitos adecuadores del *ECG*.

De esta manera se registran en la *PC*, el *ECG* y las cuatros señales hemodinámicas en forma simultánea.

**En los 3 canales restantes** se piensa adquirir en un futuro, las señales provenientes de cristales ultrasónicos, lo que nos permitirá el poder comparar en cada ciclo cardíaco de cada ventrículo su relación presión/dimensión sistólica y diastólica.

**Estudios de perfusión miocárdica:** Los estudios de perfusión miocárdica se realizaron en 10 perros con bandaje del tronco arterial pulmonar en condición basal (con el *DOH* puesto pero sin incrementar la presión sistólica del *VD*) y en 8 perros con *PSVD* de 60 mmHg, en forma crónica, utilizando una gamacámara Siemens Orbiter 2000 an ICON A/P processing system y el programa Cedars-Sinai Quantitative Gated SPECT<sup>49</sup>, de cuyo reporte se analizó la presencia o no de isquemia ventricular derecha. El protocolo de los estudios de medicina nuclear incluyó la sedación previa de los perros con fármaco y dosis similar a lo previo referido arriba. Se administró en forma intravenosa 10 mCi de <sup>99m</sup>Tc-*Sestamibi*, y a los 60 minutos se obtuvieron las imágenes de perfusión miocárdica. Para la búsqueda intencionada de la isquemia del ventrículo derecho se utilizó la técnica de De Puey's<sup>50</sup>, que consiste en dividir cada uno de los segmentos ventriculares de interés, permitiendo su análisis segmentario. Técnica validada previamente por el departamento de medicina nuclear<sup>51</sup>.

**Morfología cardíaca:** Al término del seguimiento y estando los perros bajo efecto anestésico profundo, se sacrificaron por sangrado para realizar mediciones anatómicas de la pared libre, bases y ápices del ventrículo derecho, ventrículo izquierdo y del septum interventricular. El grupo control se seleccionó y falleció en condiciones similares al grupo experimental.

El procedimiento consistió en la disección cuidadosa del corazón y la separación de la pared ventricular izquierda, ventricular derecha y del septum interventricular. La medición de grosores ventriculares se realizó con un micrómetro de Vernier (escala graduada en milímetros) en sus porciones altas, medias y bajas de la parte media de cada estructura ( base, pared libre y punta respectivamente) y a la

misma altura. Los pesos de los diversos segmentos ventriculares se obtuvieron con la Balanza Digital Mettler PE 3600. Al final se ajustaron los pesos ventriculares por el peso del perro.

**Seguimiento:** El seguimiento consistió en el mantenimiento en condiciones óptimas de los perros en el Bioterio del Instituto Nacional de Cardiología I. Ch., así como la evaluación por medicina nuclear en forma basal, y a los 6 meses de colocado el dispositivo hidráulico en el tronco de la arteria pulmonar. El seguimiento hemodinámico se realizó a los 2 (basal), 4, y 6 meses de colocado el dispositivo ocluser hidráulico, (Anexo 1).

**Consideraciones éticas:** Nos basamos en las normas del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", del Departamento del Distrito Federal, de la Secretaría de Salubridad y Asistencia y las Normas del Consejo Nacional de Investigación, para el cuidado y sacrificio del animal de experimentación<sup>52,53</sup>.

**Financiamiento:** Parte del financiamiento fue aportado por el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", a través de los Departamentos de Cardioneumología, Medicina Nuclear, Bioterio e Instrumentación Electromecánica, además por CONACYT con clave 26021-M y 116676.

## VI. ANALISIS DE DATOS

Los valores se expresan en frecuencias y porcentajes para las complicaciones presentadas en el desarrollo del modelo y los hallazgos en los estudios de perfusión miocárdica en medicina nuclear. Utilizamos la mediana con sus respectivas percentilas 25 y 75 (en paréntesis) para los valores de pesos y grosores de las estructuras ventriculares, y los valores de las diversas variables hemodinámicas obtenidas. Para los grosores, ventricular derecho, septum y ventricular izquierdo, se utilizó una prueba U de Mann-Whitney. Para el análisis del comportamiento de las diversas variables en reposo como peso corporal de los cánidos, gasto cardiaco, presión auricular derecha, presión capilar pulmonar, etc., se utilizó la prueba de rangos para observaciones repetidas de Friedman, con su respectivo ajuste para comparaciones múltiples. El nivel de significancia se estableció con una  $p < 0.05$ . Estadística 98 fue el programa estadístico utilizado.

## VII. RESULTADOS

Para completar la muestra requerida, utilizamos 55 perros mestizos sanos con pesos corporales de 18 kg a 28 kg, ambos géneros, sin incremento de las presiones ventriculares derechas, izquierdas o pulmonares, de los cuales a 10 (18.2%) perros se les colocó el *DOH* en el tronco de la arteria pulmonar, mismos que terminaron el estudio hemodinámico y de éstos 10 perros, solo a 8 perros al final del estudio fue posible el realizarles estudios de perfusión miocárdica y medición de la anatomía ventricular, 15

misma altura. Los pesos de los diversos segmentos ventriculares se obtuvieron con la Balanza Digital Mettler PE 3600. Al final se ajustaron los pesos ventriculares por el peso del perro.

**Seguimiento:** El seguimiento consistió en el mantenimiento en condiciones óptimas de los perros en el Bioterio del Instituto Nacional de Cardiología I. Ch., así como la evaluación por medicina nuclear en forma basal, y a los 6 meses de colocado el dispositivo hidráulico en el tronco de la arteria pulmonar. El seguimiento hemodinámico se realizó a los 2 (basal), 4, y 6 meses de colocado el dispositivo ocluser hidráulico, (Anexo I).

**Consideraciones éticas:** Nos basamos en las normas del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", del Departamento del Distrito Federal, de la Secretaría de Salubridad y Asistencia y las Normas del Consejo Nacional de Investigación, para el cuidado y sacrificio del animal de experimentación<sup>52,53</sup>.

**Financiamiento:** Parte del financiamiento fue aportado por el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", a través de los Departamentos de Cardioneumología, Medicina Nuclear, Bioterio e Instrumentación Electromecánica, además por CONACYT con clave 26021-M y 116676.

## VI. ANALISIS DE DATOS

Los valores se expresan en frecuencias y porcentajes para las complicaciones presentadas en el desarrollo del modelo y los hallazgos en los estudios de perfusión miocárdica en medicina nuclear. Utilizamos la mediana con sus respectivas percentilas 25 y 75 (en paréntesis) para los valores de pesos y grosores de las estructuras ventriculares, y los valores de las diversas variables hemodinámicas obtenidas. Para los grosores, ventricular derecho, septum y ventricular izquierdo, se utilizó una prueba U de Mann-Whitney. Para el análisis del comportamiento de las diversas variables en reposo como peso corporal de los cánidos, gasto cardiaco, presión auricular derecha, presión capilar pulmonar, etc., se utilizó la prueba de rangos para observaciones repetidas de Friedman, con su respectivo ajuste para comparaciones múltiples. El nivel de significancia se estableció con una  $p < 0.05$ . Statística 98 fue el programa estadístico utilizado.

## VII. RESULTADOS

Para completar la muestra requerida, utilizamos 55 perros mestizos sanos con pesos corporales de 18 kg a 28 kg, ambos géneros, sin incremento de las presiones ventriculares derechas, izquierdas o pulmonares, de los cuales a 10 (18.2%) perros se les colocó el **DOH** en el tronco de la arteria pulmonar, mismos que terminaron el estudio hemodinámico y de éstos 10 perros, solo a 8 perros al final del estudio fue posible el realizarles estudios de perfusión miocárdica y medición de la anatomía ventricular, 15



misma altura. Los pesos de los diversos segmentos ventriculares se obtuvieron con la Balanza Digital Mettler PE 3600. Al final se ajustaron los pesos ventriculares por el peso del perro.

**Seguimiento:** El seguimiento consistió en el mantenimiento en condiciones óptimas de los perros en el Bioterio del Instituto Nacional de Cardiología I. Ch., así como la evaluación por medicina nuclear en forma basal, y a los 6 meses de colocado el dispositivo hidráulico en el tronco de la arteria pulmonar. El seguimiento hemodinámico se realizó a los 2 (basal), 4, y 6 meses de colocado el dispositivo ocluser hidráulico, (Anexo 1).

**Consideraciones éticas:** Nos basamos en las normas del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", del Departamento del Distrito Federal, de la Secretaría de Salubridad y Asistencia y las Normas del Consejo Nacional de Investigación, para el cuidado y sacrificio del animal de experimentación<sup>52,53</sup>.

**Financiamiento:** Parte del financiamiento fue aportado por el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", a través de los Departamentos de Cardioneumología, Medicina Nuclear, Bioterio e Instrumentación Electromecánica, además por CONACYT con clave 26021-M y 116676.

## VI. ANALISIS DE DATOS

Los valores se expresan en frecuencias y porcentajes para las complicaciones presentadas en el desarrollo del modelo y los hallazgos en los estudios de perfusión miocárdica en medicina nuclear. Utilizamos la mediana con sus respectivas percentilas 25 y 75 (en paréntesis) para los valores de pesos y grosores de las estructuras ventriculares, y los valores de las diversas variables hemodinámicas obtenidas. Para los grosores, ventricular derecho, septum y ventricular izquierdo, se utilizó una prueba U de Mann-Whitney. Para el análisis del comportamiento de las diversas variables en reposo como peso corporal de los cánidos, gasto cardiaco, presión auricular derecha, presión capilar pulmonar, etc., se utilizó la prueba de rangos para observaciones repetidas de Friedman, con su respectivo ajuste para comparaciones múltiples. El nivel de significancia se estableció con una  $p < 0.05$ . Estadística 98 fue el programa estadístico utilizado.

## VII. RESULTADOS

Para completar la muestra requerida, utilizamos 55 perros mestizos sanos con pesos corporales de 18 kg a 28 kg, ambos géneros, sin incremento de las presiones ventriculares derechas, izquierdas o pulmonares, de los cuales a 10 (18.2%) perros se les colocó el *DOH* en el tronco de la arteria pulmonar, mismos que terminaron el estudio hemodinámico y de éstos 10 perros, solo a 8 perros al final del estudio fue posible el realizarles estudios de perfusión miocárdica y medición de la anatomía ventricular, 15

(27.3%) perros fueron utilizados como control de las mediciones anatómicas ventriculares y 30 (54.5%) perros se complicaron, siendo retirados del estudio.

**Complicaciones presentadas en el desarrollo del modelo:** Las complicaciones presentadas en el desarrollo del modelo, se distribuyeron de la siguiente manera:

Fallecieron 8 (26.6%) perros durante el procedimiento quirúrgico por ruptura de la pared posterior de la arteria pulmonar; 6 (20%) perros por ruptura del tronco de la arteria pulmonar en forma tardía, (posterior a un mes de colocado el *DOH*); 2 (6.7%) por extubación accidental del perro estando el perro bajo efecto anestésico, 3 (10%) fueron sacrificados por dehiscencia de pared costal con desprendimiento del dispositivo y contaminación virtual de cavidad pleural; 6 (20%) por desprendimiento del dispositivo, sin dehiscencia de pared costal; 2 (6.7%) en tiempo de espera para la realización de estudio gamagráfico con 60 mmHg de presión sistólica del ventrículo derecho; 3 (10%) por disfunción ventricular derecha aguda al incrementar la presión sistólica del ventrículo derecho a 60 mmHg.

**Resultados de los pesos y grosores de las estructuras miocárdicas en el modelo:** Las mediciones de las variables morfológicas solo fueron realizadas en 8 perros, debido a que posterior a la determinación de las últimas variables hemodinámicas y estando 2 perros en espera de su estudio de perfusión miocárdica en medicina nuclear, éstos fallecieron y no fue posible determinar el peso y los grosores ventriculares.

El comportamiento del peso del perro en el tiempo, fue de la siguiente manera: La mediana del peso corporal de los perros en condición basal fue de 20 (18 y 21) Kgs, (Kilogramos); una vez incrementada la presión sistólica del ventrículo derecho a 40 mm Hg en condición crónica, el peso corporal de los perros fue de 19.5 (19 y 23) Kgs y al final del estudio, el peso corporal de los cánidos fue de 23 (21 y 25) Kgs,  $p = 0.049$ , (Figura 4).

Una vez sacrificados los perros obtuvimos las piezas anatómicas e inmediatamente determinamos las variables morfológicas. Sin ajuste en el peso del corazón y de las estructuras ventriculares obtuvimos la mediana (*Md*) del peso del corazón en el grupo control de 118.8 (196.7 y 134.4) grs., y la *Md* en el grupo intervenido con bandaje fue de 157.6 (144 y 171.4) grs.,  $p < 0.001$ . Separamos cuidadosamente ambos ventrículos del septum interventricular, obtuvimos los siguiente valores sin ajuste de los pesos respectivos, la *Md* del peso para el ventrículo derecho en el grupo control fue 28.8 (26.6 y 31.6) grs., vs. 39.6 (34.3 y 44) grs., en el intervenido con bandaje,  $p < 0.001$ ; el peso para el ventrículo izquierdo en el grupo control fue de 55.1 (46 y 64.5) grs., vs. 66.7 (58.3 y 75.3) grs., en el grupo con bandaje,  $p <$

0.04, y el septum interventricular en el grupo control pesó 22.6 (20.6 y 26) grs., vs. 27.5 (23.5 y 30.4) grs., en el grupo intervenido con bandaje arterial pulmonar,  $p < 0.015$ .

Ajustamos los pesos de cada una de las estructuras del corazón y obtuvimos los valores que a continuación se describen y se enlistan en las Tablas I y II. La mediana del peso del corazón de los perros control fue 5.94 (5.4 y 6.5) gr/kg vs. 6.97 (6.3 y 7.6) gr/kg con  $p < 0.015$  en los intervenidos con bandaje del tronco arterial pulmonar, la *Md* del peso del ventrículo derecho fue 1.44 (1.3 y 1.6) gr/kg vs. 1.74 (1.6 y 1.8) gr/kg,  $p = 0.008$ ; la *Md* del peso ventricular izquierdo 2.8 (2.6 y 3.1) gr/kg vs. 2.9 (2.6 y 3.3) gr/kg,  $p < 0.590$ ; la del septum interventricular fue 1.1 (0.9 y 1.3) gr/kg vs. 1.2 (1 y 1.3) gr/kg,  $p < 0.391$ .

La mediana de los grosores de las paredes ventriculares obtenidas en el grupo control vs el grupo intervenido con el *DOH* respectivamente, correspondieron de la siguiente manera:

Para la pared ventricular derecha superior 4.7 (4.1 y 5.2) mm vs. 7.5 (6.6 y 8.3) mm,  $p < 0.001$ ; la pared ventricular derecha media 4.5 (3.9 y 5.2) mm vs. 6.7 (5.6 y 7.3) mm,  $p < 0.001$ ; la pared ventricular derecha inferior 3.2 (3 y 4.2) mm vs. 4.2 (3.2 y 4.6) mm,  $p < 0.075$ ; la pared ventricular izquierda superior 8.9 (8.3 y 10.6) mm vs. 9.8 (8.9 y 10.3) mm,  $p < 0.825$ ; la pared ventricular izquierda media 9.9 (9.3 y 10.9) mm vs 10.2 (9.3 y 11.8) mm,  $p < 0.590$ ; la pared ventricular izquierda inferior 8.7 (6.1 y 9.7) mm vs 9.3 (6.2 y 11),  $p < 0.087$ ; el septum interventricular superior 6.3 (5 y 9.4) mm vs 7.2 (6.8 y 10.1) mm,  $p < 0.168$ ; el septum interventricular medio, 10.9 (8 y 11.3) mm vs 10.4 (9.3 y 12.1) mm,  $p < 0.357$ ; el septum interventricular inferior 9.9 (8 y 10.3) mm vs 11.7 (7.6 y 13.8) mm,  $p < 0.168$ .

**Resultados hemodinámicos en el modelo:** Estudiamos a 10 perros mestizos sanos en el transcurso de 6 meses, a los cuales se les colocó en el tronco de la arteria pulmonar el dispositivo ocluser hidráulico. Ninguno de los 10 perros seleccionados presentó incremento de la presión intraventricular ni antes ni después de la cirugía cuando aún no se había ocluido la arteria pulmonar con el *DOH* (condiciones basales).

El comportamiento de las variables hemodinámicas que ocurren en el grupo experimental en condición basal, y en forma crónica 2 meses después del incremento de la *PSVD* a 40 mmHg y 2 meses posterior al incremento de la *PSVD* a 60 mmHg, se describen en la Tabla III y IV. La mediana y sus respectivas percentilas 25 y 75 (en paréntesis) de los valores de las diversas variables, se describen de acuerdo a la *PSVD* basal, 40 mmHg y 60 mmHg respectivamente:

En condición basal la mediana de la *PSVD* encontrada fue de 23.2 (21 y 23.9) mmHg; la frecuencia cardiaca (*FC*), 148 (126 y 170) Latido/minuto; la presión auricular derecha (*PAD*) 4.3 (4 y 5) mmHg; el gasto cardiaco ajustado para el peso corporal del perro (*GCa*) 0.17 (0.15 y 0.18) L/min/kg

(Litros/minuto/kilogramo); la presión diastólica final del ventrículo derecho ( $D_2VD$ ) **4.3** (4.3 y 4.4) mmHg; la presión sistólica de la arteria pulmonar ( $PAPS$ ) **27.6** (26.4 y 28.9) mmHg; la presión diastólica de la arteria pulmonar ( $PAPD$ ) **6.1** (5 y 7) mmHg; la presión sistólica del ventrículo izquierdo ( $PSVI$ ) **116** (107 y 138) mmHg; la presión diastólica final del ventrículo izquierdo ( $D_2VI$ ) **7.6** (6.7 y 8.1) mmHg, la presión capilar pulmonar ( $PCP$ ) **6.8** (6.5 y 7.2) mmHg; la presión media sistémica, ( $PASX$ ) **104** (98 y 111) mmHg; la derivada de presión/tiempo máxima positiva del ventrículo derecho ( $dP/dt^+VD$ ) **320** (267 y 374) milimetro de mercurio/segundo (mmHg/seg); la derivada de presión/tiempo máxima negativa del ventrículo derecho ( $dP/dt^-VD$ ) **327** (270 y 378) mmHg/seg; la derivada de presión/tiempo máxima positiva del ventrículo izquierdo ( $dP/dt^+VI$ ) **2299** (2079 y 2937) mmHg/seg; la derivada de presión/tiempo máxima negativa del ventrículo izquierdo ( $dP/dt^-VI$ ) **2833** (2520 y 3213) mmHg/seg.

Dos meses posteriores al incremento de la  $PSVD$  a 40 mmHg, obtuvimos la mediana de la  $PSVD$  en **41.7** (40.8 y 42) mmHg, y las variables determinadas y secundarias al efecto del incremento de la  $PSVD$ , fueron: La  $FC$  **175** (145 y 180) Latido/minuto; la  $PAD$  **5.9** (5 y 6) mmHg; el  $Gca$  **0.14** (0.11 y 0.15) L/min/kg; la  $D_2VD$  **6.6** (5.3 y 5.7) mmHg; la  $PAPS$  **26.8** (26 y 27.2) mmHg, la  $PAPD$ , **9.3** (8.5 y 10)mmHg; la  $PSVI$  **112** (108 y 116) mmHg; la  $D_2VI$ , **9.2** (8.7 y 9.3) mmHg; la  $PCP$ , **9.4** (8.9 y 10) mmHg; la  $PASX$  **103** (97 y 104); la  $dP/dt^+VD$  **441** (436 y 496) mmHg/seg; la  $dP/dt^-VD$  **504** (441 y 570) mmHg/seg; la  $dP/dt^+VI$  **2401** (2134 y 2540) mmHg/seg; la  $dP/dt^-VI$ , **2599** (2182 y 2659) mmHg/seg.

Incrementamos la  $PSVD$  a 60 mmHg y dos meses después encontramos la mediana de la  $PSVD$  a **61.4** (60.4 y 62.8) mmHg,  $p < 0.001$ , y las demás variables relacionadas a este incremento se comportaron así:  $FC$  184(176 y 197) Latido/minuto,  $p < 0.003$ ; la  $PAD$  **11.1** (10.3 y 11.8) mmHg,  $p < 0.001$ ; el  $GCa$  **0.09** (0.09 y 0.10) L/min/kg,  $p < 0.001$ ; la  $D_2VD$  **12.9** (12.3 y 13.8) mmHg,  $p < 0.001$ ; la  $PAPS$  **35** (22.1 y 36.8) mmHg,  $p < 0.001$ ; la  $PAPD$  **14.6** (13.9 y 17.9) mmHg,  $p < 0.001$ ; la  $PSVI$  **131** (125 y 134) mmHg,  $p < 0.013$ ; la  $D_2VI$  **12.9** (12.3 y 13.8) mmHg,  $p < 0.001$ , la  $PCP$ , **14.4** (13.2 y 18) mmHg,  $p < 0.001$ ; la  $PASX$  **115.6** (111 y 119) mmHg,  $p < 0.005$ ; la  $dP/dt^+VD$  **630** (567 y 882) mmHg/seg,  $p < 0.001$ ; la  $dP/dt^-VD$ , **693** (667 y 882) mmHg/seg,  $p < 0.001$ ; la  $dP/dt^+VI$ , **3493** (3339 y 3973) mmHg/seg,  $p < 0.002$ ; la  $dP/dt^-VI$  **3903** (3654 y 4190) mmHg/seg,  $p < 0.001$ .

**Perfusión Miocárdica:** En las imágenes cardiacas obtenidas de los estudios de medicina nuclear, encontramos que no se aprecia con claridad la imagen del ventrículo derecho en condiciones basales en los 10 perros (100%) (corazones normales), y la perfusión ventricular izquierda se encuentra sin alteraciones. Al incrementar en forma progresiva la presión del  $VD$  a 60 mmHg, apreciamos en el

miocardio de 8 perros (80%), crecimiento y dilatación de la pared ventricular derecha, y, sin isquemia; el ventrículo izquierdo sin evidencia de isquemia, dilatación o hipertrofia.

## VIII. DISCUSIÓN

La hipertensión arterial pulmonar primaria, es una entidad de etiología desconocida y de pronóstico pobre. Los factores que determinan la sobrevida de enfermos con *HAP-P*, no se relacionan a la severidad de la hipertensión arterial pulmonar misma, y si con parámetros que traducen disfunción ventricular derecha<sup>39,40</sup>. La *DVD* se presenta en pacientes con *HAP-P* en estadios avanzados de la enfermedad y está caracterizada por un patrón hemodinámico de incremento de la presión auricular derecha, incremento de la presión diastólica final del ventrículo derecho y disminución del gasto cardíaco<sup>37,38</sup>. El progreso de la disfunción ventricular lleva al enfermo a falla cardíaca y muerte. Hemos considerado al menos 3 teorías en los esfuerzos por explicar la *DVD*, una de ellas relacionada a la estimulación adrenérgica excesiva<sup>35,36</sup>, otra considera la predisposición genética<sup>37</sup> y la tercera involucra a la isquemia miocárdica<sup>29,35,41</sup>. El desarrollo de isquemia miocárdica en esta entidad se ha caracterizado por no estar asociada a aterosclerosis y muy probablemente si a la hipertrofia<sup>41</sup>. El papel de la isquemia del ventrículo derecho está definida en condición aguda al menos en modelos experimentales<sup>29</sup>, y en condición crónica es aun motivo de investigación.

El limitado número de pacientes, y la historia natural de la enfermedad han hecho necesario el desarrollo de modelos experimentales para explicar teorías como las previamente mencionadas.

**Dispositivo ocluser hidráulico:** Se pueden obtener oclusiones reversibles de los vasos sanguíneos usando dispositivos mecánicos de banda, stents, anillos metálicos de alambre o anillos neumáticos, con los cuales se cierra total o parcialmente la arteria pulmonar para incrementar la *PSVD*. O los irreversibles, como en los casos de resección y sutura quirúrgica<sup>5</sup>.

El dispositivo ideal debe reunir una serie de ventajas, como la durabilidad, la biocompatibilidad, la facilidad en la colocación, de tamaño pequeño acorde a la especie estudiada y de fijación segura, entre otros requisitos que cubre nuestro dispositivo.

El dispositivo ocluser hidráulico una vez colocado en el tronco de la arteria pulmonar, con la adición de agua a la cámara reservorio, nos permite el obstruir el tracto de salida del ventrículo derecho, por lo tanto, facilita un incremento gradual de la presión intraventricular derecha en forma segura, sostenida y paulatina, dando el tiempo suficiente al ventrículo derecho de adaptarse a los incrementos de presión y con el tiempo el desarrollo de hipertrofia ventricular derecha, como la obtenida en este estudio.

El ventrículo derecho en condiciones normales tolera incrementos agudos de la *PSVD* alrededor de

miocardio de 8 perros (80%), crecimiento y dilatación de la pared ventricular derecha, y, sin isquemia; el ventrículo izquierdo sin evidencia de isquemia, dilatación o hipertrofia.

## VIII. DISCUSIÓN

La hipertensión arterial pulmonar primaria, es una entidad de etiología desconocida y de pronóstico pobre. Los factores que determinan la sobrevida de enfermos con *HAP-P*, no se relacionan a la severidad de la hipertensión arterial pulmonar misma, y si con parámetros que traducen disfunción ventricular derecha<sup>39,40</sup>. La *DVD* se presenta en pacientes con *HAP-P* en estadios avanzados de la enfermedad y está caracterizada por un patrón hemodinámico de incremento de la presión auricular derecha, incremento de la presión diastólica final del ventrículo derecho y disminución del gasto cardíaco<sup>37,38</sup>. El progreso de la disfunción ventricular lleva al enfermo a falla cardíaca y muerte. Hemos considerado al menos 3 teorías en los esfuerzos por explicar la *DVD*, una de ellas relacionada a la estimulación adrenérgica excesiva<sup>55,56</sup>, otra considera la predisposición genética<sup>57</sup> y la tercera involucra a la isquemia miocárdica<sup>29,35,41</sup>. El desarrollo de isquemia miocárdica en esta entidad se ha caracterizado por no estar asociada a aterosclerosis y muy probablemente si a la hipertrofia<sup>41</sup>. El papel de la isquemia del ventrículo derecho está definida en condición aguda al menos en modelos experimentales<sup>29</sup>, y en condición crónica es aun motivo de investigación.

El limitado número de pacientes, y la historia natural de la enfermedad han hecho necesario el desarrollo de modelos experimentales para explicar teorías como las previamente mencionadas.

**Dispositivo ocluser hidráulico:** Se pueden obtener oclusiones reversibles de los vasos sanguíneos usando dispositivos mecánicos de banda, stents, anillos metálicos de alambre o anillos neumáticos, con los cuales se cierra total o parcialmente la arteria pulmonar para incrementar la *PSVD*. O los irreversibles, como en los casos de resección y sutura quirúrgica<sup>5</sup>.

El dispositivo ideal debe reunir una serie de ventajas, como la durabilidad, la biocompatibilidad, la facilidad en la colocación, de tamaño pequeño acorde a la especie estudiada y de fijación segura, entre otros requisitos que cubre nuestro dispositivo.

El dispositivo ocluser hidráulico una vez colocado en el tronco de la arteria pulmonar, con la adición de agua a la cámara reservorio, nos permite el obstruir el tracto de salida del ventrículo derecho, por lo tanto, facilita un incremento gradual de la presión intraventricular derecha en forma segura, sostenida y paulatina, dando el tiempo suficiente al ventrículo derecho de adaptarse a los incrementos de presión y con el tiempo el desarrollo de hipertrofia ventricular derecha, como la obtenida en este estudio.

El ventrículo derecho en condiciones normales tolera incrementos agudos de la *PSVD* alrededor de

40 mmHg<sup>9</sup>. Algunos de los modelos experimentales<sup>10,20,24</sup>, de sobrecarga sistólica al ventrículo derecho, tienen el inconveniente de no poder incrementar la *PSVD* mas allá de 40 mmHg, dado que el estímulo, aunque sostenido, no es suficiente para desarrollar mayor presión<sup>7</sup>, y la imposibilidad de volver a incrementar la *PSVD*. La mayoría de los modelos de hipertrofia ventricular han utilizado cintas de lino (cinta umbilical) y cintas de teflón para producir bandaje del tronco de la arteria pulmonar, pero solo cuando el bandaje se ha realizado en animales de 24 a 48 horas de nacido<sup>6,7,9</sup>, se ha tenido éxito para obtener presiones mayores a 40 mmHg de *PSVD*.

En otros modelos, específicamente los que condicionan incrementos agudos de la poscarga al *VD*, es posible inducir mayores incrementos de la *PSVD*, pero le imponen al animal, demasiada limitación funcional, que llega a ser incluso productor de disfunción ventricular aguda y fallecimiento del animal<sup>29</sup>. Cuando se ha realizado bandaje de la arteria pulmonar de 24 a 48 horas posteriores al nacimiento<sup>6,7,9</sup> ha permitido obtener presiones al *VD* superiores a 100 mmHg, sin embargo, el ritmo de incremento de la *PSVD* no es controlable en el tiempo y las conclusiones realizadas sobre este tipo de modelos, son cuestionables al extrapararlos a modelos animales adultos o a la enfermedad misma.

El poder manipular la *PSVD* en forma externa disminuye el riesgo de mortalidad de los cánidos por disfunción ventricular derecha aguda, lo cual nos confiere la habilidad de poder hacer incrementos repetidos en el tiempo de manera controlada sobre la *PSVD* que podrían remedar los incrementos en las presiones del *VD* vistas en la *HAP-P* grave y otras entidades relacionadas al compromiso vascular pulmonar como en la tromboembolia pulmonar crónica no resuelta<sup>58</sup> (*TEPc*), esto es, incrementos repetidos de la poscarga al ventrículo derecho.

En estudios previos en modelos de hipertensión ventricular derecha o hipertrofia ventricular derecha, no hemos encontrado referencia de las complicaciones para el desarrollo de estos modelos. Austen et al.,<sup>19</sup> y Gómez et al.<sup>21,23</sup>, mencionan la necesidad de utilizar un número mayor de perros, debido a la alta mortalidad que presentan, ya que no se pueden alcanzar presiones mayores a 40 mmHg de *PSVD* en un solo procedimiento, sin embargo, no hacen referencia a sus complicaciones. Las complicaciones presentadas en el desarrollo de nuestro modelo estuvieron relacionadas al procedimiento de colocación del dispositivo en 83.3% , y en el 16.7 % a la sobrecarga sistólica crónica sobre el ventrículo derecho.

**Hipertrofia del ventrículo derecho:** En nuestro modelo, utilizando el *DOH* incrementamos la *PSVD* de manera controlada, primero a 40 mmHg y posteriormente a 60 mmHg, de tal manera, que remedamos el incremento de la *PSVD* en el tiempo, como podría ser el incremento visto en sujetos con *HAP-P*<sup>37,38,39,40</sup> y la *TEPc*<sup>58</sup>, y no solo el incremento único, mantenido a través del tiempo.

En nuestro modelo encontramos, que a 60 mmHg de presión sistólica del *VD* y a 6 meses de colocado el *DOH*, existe incremento del peso miocárdico cuando lo comparamos al del control (Tabla I), el incremento en el peso, además es dependiente del ventrículo derecho, dependencia que permanece una vez ajustados los pesos ventriculares al peso de los cánidos. En el análisis de los grosores de las paredes ventriculares derechas, izquierdas y septum (Tabla II), apreciamos que existe crecimiento de la pared libre ventricular derecha, específicamente de la base (tracto de entrada) y la parte media (pared libre), no así la punta del *VD*. El septum y la pared libre del ventrículo izquierdo se encontraron sin crecimiento. El crecimiento ventricular derecho obtenido no es uniforme y visto previamente por Laks et al.<sup>17</sup>, pareciera depender más del método de medición, que el dado por el crecimiento de la célula miocárdica, ya que éste es un proceso continuo en todo el corazón ante el incremento de la sobrecarga de presión ventricular derecha, evento también estudiado y referido por Laks et al.<sup>15,17</sup>. Sin embargo una vez controlada la presión y el tiempo<sup>7,17</sup> que son dos determinantes importantes para el desarrollo de hipertrofia, la magnitud del crecimiento pareciera no ser igual para los diferentes segmentos ventriculares, que pueden depender de la geometría ventricular y sus vectores de presión que se generan por la disposición de la crista supraventricular<sup>54</sup>, a las morfología tridimensionales<sup>1</sup> del *VD* o a la existencia de un factor genético para el desarrollo de la hipertrofia<sup>57</sup>.

**Cambios hemodinámicos en el modelo:** Las alteraciones hemodinámicas encontradas con éste modelo, están relacionadas al compromiso de la función ventricular derecha y de la función ventricular izquierda durante el desarrollo de la hipertrofia ventricular derecha. Dichas alteraciones son similares a las encontradas en la contraparte clínica de los enfermos con *HAP-P*<sup>37,38,39,40</sup>, y otras formas de hipertensión arterial pulmonar, como la secundaria a tromboembolia pulmonar crónica no resuelta<sup>58</sup>. El grupo intervenido muestra el incremento progresivo de la *PSVD* inducido por la maniobra, (Tabla III), al mismo tiempo que ocurren cambios en la presión diastólica final del ventrículo derecho, en la presión auricular derecha y la disminución progresiva del gasto cardiaco, muy evidente a 60 mmHg de *PSVD*, éstas últimas como reflejo de disfunción ventricular derecha. Además existe incremento progresivo de la frecuencia cardiaca, efecto conocido en la sobrecarga de presión del ventrículo derecho debido a la disminución del tono vagal<sup>12</sup>, que puede contribuir al mantenimiento del gasto cardiaco, pero también como efecto directo del barbitúrico<sup>22</sup>. En el ventrículo derecho el incremento significativo que ocurre a 60 mmHg de *PSVD* de la *dp/dt* máxima positiva y máxima negativa del *VD*, están relacionadas al mantenimiento de la contracción ventricular, y por otro lado al incremento del periodo de relajación ventricular como efecto de la disminución de la distensibilidad miocárdica condicionada por el incremento de la masa ventricular<sup>17,59</sup>.



En la Tabla IV, puede verse que los cambios hemodinámicos de la preparación involucran también al ventrículo izquierdo. Específicamente, existe elevación progresiva de la  $D_2VI$  y de la  $PCP$  en el tiempo, los que traducen cambios en la función ventricular izquierda, por rigidez de la cámara ventricular. Las alteraciones en la  $D_2VI$  y de la  $PCP$  observada en éste modelo a 60 mmHg de  $PSVD$ , pueden ser debidas en nuestro modelo a interdependencia ventricular<sup>60,61</sup> y/o al efecto restrictivo del pericardio<sup>62,63</sup>. La disfunción ventricular izquierda es condicionada probablemente por interdependencia ventricular de tipo diastólico, fenómeno referido ya por Bernheim en 1910<sup>36</sup>. El evento está condicionado por que los dos ventrículos comparten fibras musculares y están limitados por un saco pericárdico fibroso que limita la expansión ventricular, promoviendo el abultamiento del  $SIV$  dentro de la cavidad ventricular izquierda, ante incrementos de volumen o presión en el ventrículo opuesto<sup>60,61</sup>. La pared libre del  $VI$  disminuye su distensibilidad por que la relación presión/dimensión o presión/volumen se alteran, conduciendo a la  $D_2VI$  a su aumento<sup>62,63</sup>. Por consecuencia y de manera retrógrada la  $PCP$  y auricular izquierda se ven incrementadas y la presión sistólica y diastólica de la arteria pulmonar aumentan su presión, a consecuencia de la elevación  $D_2VI$ <sup>63</sup>. Las  $dp/dt$  máximas positivas y máximas negativas del  $VI$  en el tiempo, se ven incrementadas de manera significativa, lo que traduce un incremento de la contracción ventricular izquierda y del tiempo de relajación ventricular izquierda debido al aumento en la tensión de la pared y en la disminución del radio de la cavidad, efecto conocido por ley de Laplace<sup>2,3</sup>, lo que a su vez, apoya el mecanismo de interdependencia ventricular<sup>60,61</sup>, como productor de las alteraciones hemodinámicas en este modelo de hipertrofia ventricular.

De los valores encontrados en el transcurso del bandaje del tronco de la arteria pulmonar, encontramos que el peso del perro se incrementa de manera significativa del principio al final en por lo menos 2 kgs, como manifestación probable de la retención hidrosalina, mecanismo condicionado de manera anterógrada por limitación del gasto cardiaco, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y retención hídrica con el fin de mantener retorno venoso y con esto el gasto cardiaco<sup>3,26</sup>. Si bien es cierto que nuestros cánidos estuvieron con una dieta adecuada, y con períodos de reposo-actividad controlado, nos resulta difícil pensar que la limitación de la actividad no jugó un papel importante en el incremento del peso, sin embargo tiene sentido biológico ante el hallazgo de la disminución del gasto cardiaco.

Es claro que hasta ahora el modelo no nos permite establecer causalidad de la  $DVD$  encontrada, pero podríamos considerar que en un ventrículo hipertenso por sobrecarga de presión e hipertrofia, uno de los mecanismos podría ser la isquemia<sup>8</sup>. El papel de la isquemia en ventrículos crónicamente hipertensos es aún motivo de investigación. La mayor parte de la información, con relación al papel de la isquemia, ha sido extrapolado de modelos agudos de sobrecarga de presión ventricular<sup>29</sup>. Sin

embargo, existen razones para su potencial existencia, como son, la hipertrofia ventricular derecha<sup>7</sup>, el incremento de la presión intracavitaria (con disminución del gradiente de perfusión coronaria) y cambios en el flujo coronario en presencia de una mayor demanda de oxígeno<sup>22,27,28</sup>.

Los estudios de medicina nuclear evidenciaron que el ventrículo derecho es difícil de visualizar en condiciones normales, y similares a otras observaciones<sup>10,34</sup>, nosotros no demostramos isquemia ventricular en éste modelo crónico, solo dilatación y crecimiento del *VD*, sin alteraciones en la perfusión ventricular derecha y ventricular izquierda. Estas observaciones pueden deberse a que el modelo canino es inadecuado para demostrar la isquemia ventricular derecha, dada la vascularización colateral del *VD* y el septum interventricular; otra opción es que el modelo requiere mayor tiempo de exposición a la sobrecarga de presión al ventrículo derecho; o debido a la sensibilidad del programa de análisis del equipo de medicina nuclear utilizado para definir las alteraciones de la perfusión en el ventrículo derecho.

**Limitaciones del estudio:** En la *HAP-P* uno de los mecanismos que condicionan el incremento de la poscarga al *VD*, es la obstrucción distal de las arterias pulmonares. El método de bandaje del tronco de la arteria pulmonar en nuestro modelo, produce obstrucción proximal de dicha arteria, lo cual podría ser una limitante para extrapolar los resultados hemodinámicos a la *HAP-P*. Sin embargo hasta este momento desconocemos si existe alguna diferencia entre el tipo de obstrucción. Por lo que este modelo de obstrucción distal de la arteria pulmonar se realizará en un futuro y será comparado con el de oclusión proximal de la arteria pulmonar.

El hecho que los perros hayan estado intervenidos bajo el efecto de sedación/analgesia, condicionada por un barbitúrico, nos impide conocer el comportamiento de la *PSVD* y demás variables estando los perros despiertos y/o sin el efecto del barbitúrico, en una condición más real del comportamiento de las variables hemodinámicas en un enfermo. Si bien es cierto que todas las maniobras se realizaron bajo sedación y esto iguala la condición experimental, también es cierto que pueden ocurrir modificaciones hemodinámicas cuando las concentraciones del barbitúrico exceden los 25 mg/kg (dosis mayor a un bolo de 30 mg/kg)<sup>22</sup>, que en este proyecto no sucedió.

## IX. CONCLUSIONES

1. El modelo de *HVD* está desarrollado.
2. La sobrecarga de presión sistólica en el ventrículo derecho condicionó hipertrofia no uniforme del *VD*.
3. En condición crónica existe disfunción ventricular derecha y disfunción ventricular izquierda a 60 mmHg de *PSVD*.
4. En los estudios de medicina nuclear no encontramos cambios compatibles con isquemia miocárdica en condición crónica.

## X. PROBLEMAS A RESOLVER

1.- Evaluación en detalle de la función ventricular derecha e izquierda en el modelo de hipertrofia ventricular derecha.

Los resultados hemodinámicos obtenidos en el presente estudio nos indican que la *HVD* produce alteraciones importantes en la función ventricular. Alteraciones, que se observan cuando el *VD* alcanza presiones sistólicas de 60 mmHg. No sabemos con claridad si éstas alteraciones hemodinámicas son secundarias a disfunción ventricular, e inclusive no podemos precisar si en realidad la falla ventricular es secundaria a disfunción ventricular derecha o disfunción ventricular izquierda por dependencia interventricular (sistólica o diastólica), por lo que proponemos en investigaciones futuras la utilización de un sonomicrómetro, el cual nos permitirá analizar en detalle, mediante la medición de dimensiones ventriculares y su correlación con parámetros hemodinámicos, tanto la función ventricular derecha como la función ventricular izquierda y su contribución a la disfunción ventricular ya demostrada. Tal vez, con el análisis detallado de la función ventricular podríamos demostrar, que en presencia de isquemia ventricular derecha, la disfunción ventricular diastólica, sugerida hasta el momento, juega un papel muy importante.

2.- La evaluación de la microcirculación coronaria con presiones sistólicas del ventrículo derecho iguales o superiores a 60 mmHg, mediante la utilización de medicina nuclear y su comparación con los resultados hemodinámicos.

3.- El modelo perfeccionado con la colocación de los cristales ultrasónicos servirá de base para continuar con la investigación de la función ventricular derecha e izquierda en hipertensión arterial pulmonar aguda o crónica.

## IX. CONCLUSIONES

1. El modelo de *HVD* está desarrollado.
2. La sobrecarga de presión sistólica en el ventrículo derecho condicionó hipertrofia no uniforme del *VD*.
3. En condición crónica existe disfunción ventricular derecha y disfunción ventricular izquierda a 60 mmHg de *PSVD*.
4. En los estudios de medicina nuclear no encontramos cambios compatibles con isquemia miocárdica en condición crónica.

## X. PROBLEMAS A RESOLVER

1.- Evaluación en detalle de la función ventricular derecha e izquierda en el modelo de hipertrofia ventricular derecha.

Los resultados hemodinámicos obtenidos en el presente estudio nos indican que la *HVD* produce alteraciones importantes en la función ventricular. Alteraciones, que se observan cuando el *VD* alcanza presiones sistólicas de 60 mmHg. No sabemos con claridad si éstas alteraciones hemodinámicas son secundarias a disfunción ventricular, e inclusive no podemos precisar si en realidad la falla ventricular es secundaria a disfunción ventricular derecha o disfunción ventricular izquierda por dependencia interventricular (sistólica o diastólica), por lo que proponemos en investigaciones futuras la utilización de un sonomicrómetro, el cual nos permitirá analizar en detalle, mediante la medición de dimensiones ventriculares y su correlación con parámetros hemodinámicos, tanto la función ventricular derecha como la función ventricular izquierda y su contribución a la disfunción ventricular ya demostrada. Tal vez, con el análisis detallado de la función ventricular podríamos demostrar, que en presencia de isquemia ventricular derecha, la disfunción ventricular diastólica, sugerida hasta el momento, juega un papel muy importante.

2.- La evaluación de la microcirculación coronaria con presiones sistólicas del ventrículo derecho iguales o superiores a 60 mmHg, mediante la utilización de medicina nuclear y su comparación con los resultados hemodinámicos.

3.- El modelo perfeccionado con la colocación de los cristales ultrasónicos servirá de base para continuar con la investigación de la función ventricular derecha e izquierda en hipertensión arterial pulmonar aguda o crónica.

## XI. BIBLIOGRAFIA

1. **Barnard D. MD, Alpert J.S. MD.** Right ventricular function in health and disease. *Curr Probl Cardiol*: 1987; 12:422-449.
2. **Nwasokwa O.N.** Cardiac Function: Raven Press New York : *W.B. Saunders Company*. 1998;7:145-171.
3. **Katz A.M.** Physiology of the Heart: *Raven Press New York* 1992:12:13:17.
4. **Katayama H.MD; Krzeski,MD; Fantz E.G. MD; Ferreiro J.I; Lucas C.L. PhD; Ha B. PhD, Henry W. MD.** Induction of right ventricular hypertrophy with obstructing balloon catheter: Nonsurgical ventricular preparation for the arterial switch operation in simple transposition. *Circulation* 1993;88 (part1):1765-1769).
5. **Horowitz Michael D, MD; Culpeper III, WS, MD; Williams III L.S, MD; Sundgaard-Riise, MS; Ochsner JL, MD.** Pulmonary artery banding analysis of a 25- year experience. *Ann Thorac Surg* 1989: 48:444-50.
6. **Monahar M, Thurmon JC, Tranquilli WJ.** Regional myocardial blood flow and coronary vascular reserve in unanesthetized young calves with severe concentric right ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1981:48:785-796.
7. **Archie JP, Fixler DE, Ulyot DG.** Regional myocardial blood flow in lambs with concentric right ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1974:34:143-154.
8. **Monahar M, Visgar GE, Bullard V.** Blood flow in the hypertrophied right ventricular myocardium of unanesthetized ponies. *Circ Res* 1981;48:75-96.
9. **Monahar M.** Transmural coronary vasodilatador reserve and flow distribution during tachycardia in conscious young swine with right ventricular hypertrophy. *Cardiovasc Res* 1985;19:104-112.
10. **Rabinovitch M; Fisher K;Gambie W;Reid I; Treves S.** Thallium-201 quantitation of right ventricular hypertrophy in chronically hypoxic rats. *Radiology* 1979;130:223-225.
11. **Wercham, PM, Summer WR, Gerdes AM, McDonough KH.** Right Ventricular performance after monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Am J. Physiol.* 1989;256: H11328-1336.
12. **Cooper G. IV, Marino TA.** Complete reversibility of cat right ventricular chronic progressive pressure overload. *Circ Res* 1984; 54:323-331.
13. **Murray PA, Vatner SF.** Reduction of maximal coronary vasodilator capacity in conscious dogs with severe right ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1981; 48:27-33.

14. Doty DB, MD, Wright CB, MD, Hiratzka LF, MD, Eastham ChL, BS, Marcus ML, MD. Coronary reserve in volume-induced right ventricular hypertrophy from atrial septal defect. *Am J Cardiol* 1984;54:1059-1063.
15. Laks M.M; Morady F; Swan J. Canine right and left ventricular cell and sarcomere lengths after banding the pulmonary artery. *Circ Res* 1969;24:705-710.
16. Laks M.M; Morady F; Andomian H; Swan J.C. Presence of widened and multiple intercalated disc in the hypertrophied canine heart. *Circ Res*: 1970;27:391-402.
17. Laks M.M; Morady F; Gardner D; Swan H.J.C. Relation of ventricular volume, compliance, and mass in the normal and pulmonary artery banded canine heart. *Cardiovasc Res* 1972;6:187-198.
18. Kassab GS, Imoto K, White FC, Rider CA, Fung Y-CH B, Bloor CM. Coronary arterial tree remodeling in right ventricular hypertrophy. *Am J Physiol* 1993; 265:H366-H375.
19. Austen Gerald W. MD; Morrow Andrew G. MD, Berry William B. MD. Experimental Studies of the surgical treatment of primary pulmonary hypertension. *J Thoracic and Cardiovas Surg* 1964; 48:3:448-455.
20. Gómez A.; Mink S. Increased left ventricular stiffness impairs filling in dogs with pulmonary emphysema in respiratory failure. *J. Clin Invest* 1986;78: 228-240.
21. Gómez A.,Mink S. Interaction between effects of hypoxia and hypercapnea on left ventricular relaxation and chamber stiffness in dogs. *Am J Physiol* 1992:146(2):313-320.
22. Unruh HW, Wang R, Bose D, Mink SN. Does pentobarbital anesthesia depress left ventricular contractility in dogs?. *Am J Physiol* 1991; 261 (*Heart Circ. Physiol.* 30):H700-H706.
23. Gómez A., Eng J., Mink S. Aminophylline has little positive inotropic effect and slightly negative diastolic effect on left ventricle during hypoxic conditions in dogs. *Am Rev Resp Dis* 1988; 137:1296-1303.
24. Gómez A, MD; Unruh Helmut, MD; Mink S. MD. Altered left ventricular chamber stiffness and isovolumic relaxation in dogs with chronic pulmonary hypertension caused by emphysema. *Circulation* 1993;87:247-260.
25. Bache RJ. Effects of hypertrophy on the coronary circulations. *Prog Cardiovasc Dis* 1988;21:6:403-440.
26. Smith JJ,MD,PhD, Kampine JP,MD, PhD. Circulatory physiology: the essentials: *The Williams and Wilkins Company* 1980;11: 189-194.

27. Brooks H, Kirk ES, Vokonas PS, Urschel CW, Sonnenblick EH. Performance of the right ventricle under stress: relation to right coronary flow. *J Clin Invest*: 1971; 0:2176-2183.
28. Yonekura S, Watanabe N., Downey F, H. Transmural Variation in autoregulation of right ventricular blood flow. *Circ Res* 1988; 62:4:776-781.
29. Vlahakes G.J. MD; Turley K. MD; Hoffman J.I.E. MD. The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: hemodynamic and biochemical correlations. *Circulation* 1981; 63:1:87-95.
30. Laster S.B. MD; Shelton T.J. BS; Barzilai B. MD; Goldstein J.A. MD. Determinants of the recovery of right ventricular performance following experimental chronic right coronary artery occlusion. *Circulation* 1993; 88:696-708.
31. Gatullo D; Casalucci D; Gastaldi L; Morello M; Pagliaro P. The effect of pure right ventricular ischemia on right and left ventricular performance in the anesthetized dog. *Cardiology* 1993; 83:61-70.
32. Beller George J. MD. Clinical Nuclear Cardiology: *W.B. Saunders Company* 1995; 2,3:37-135.
33. Cohen H.A. MD; Baird M.G. MD; Rouleau J.R. MD; Fuhrmann C.F. MD; Bailey I.K. MD; Summer W.R. MD; Strauss H.W. MD; Pitt B. MD. Thallium 201 myocardial imaging in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 1976; 54:5:790-798.
34. Schulman DS, Lazar JM, Ziady G, Grandis DJ, Flores AR, Orié JE. Right ventricular thallium-201 kinetics in pulmonary hypertension: Relation to right ventricular size and function. *J Nucl Med* 1993; 1695-1700.
35. Gómez A., Bialostowsky D, Martínez ML, Bauerle O, Santos E, Gamboa F, Sandoval J. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:4:2:A541.
36. Romberg E: Ueber Sklerose der Lungenarterie. Aus der medicinischen Klinik zu Leipzig. *Disch Arch Klin Med*, 1981; 48:197.
37. Stuarth Rich, MD; Dantzker DaVid, R. MD; Ayres S.M. MD, Bergofsky E.H. MD; Brundage B.H. MD; Detre K.M. MD; Dr. P.H.; Fishman A.P. MD, Goldring R.M. MD; Groves B.M. MD; Koerner S.K. MD; Levy P.C. Sc.D; Reid L.M. MD; Vreim C.E. Ph.D; Williams G.W. Ph.D. Primary pulmonary hypertension: A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107:216-223.
38. D'Alonzo G.E. DO; Barst R.J. MD; Ayres S.M. MD; Bergofsky E.H. MD; Brundage B.H. MD; Detre K.M. MD; Dr. P.H.; Fishman A.P. MD; Goldring R.M. MD; Groves B.M. MD; Kernis J.T. MPH; Levy P.S. ScD; Pietra G.G. MD; Reid L.M. MD; Reeves J.T. MD; Rich S. MD; Vreim C.E.

- PhD; Williams G.W. PhD; Wu M. PhD. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349.
39. Sandoval J.MD; Bauerle O.MD; Palomar A. MD; Gómez A. MD; Martínez-Guerra M.L. MD; Beltrán M. MD; Guerrero M.L. MD,MS. Survival in primary pulmonary hypertension: Validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994;89:1733-1744.
40. Sandoval J. MD; Bauerle O. MD; Gómez A. MD; Palomar A. MD; Martínez-Guerra M.L. MD; Furuya M.L. MD. Primary pulmonary hypertension in children: clinical, characterization and survival. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:466-74.
41. Kopelman HA, Forman MB, Wilson BH. Right ventricular myocardial infarction in patients with chronic lung disease: Possible role of right ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1302-13011.
42. Robins S.L., Angell M. Basic Pathology: *Interamericana S.A. de C.V.* 1981; 1: 11.
43. Ganz W.; Donoso R; Marcus HS. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J. Cardiol* 1971; 27:392-96.
44. Rodríguez G, Infante O, Pérez J, Espinosa L, Valenzuela F, Rojas M. Sistema de adquisición de señales fisiológicas. *Rev. Mex. Ing. Bioméd.* 1988; 9: 25-35.
45. Infante O, Rodríguez G, Valenzuela F, Espinosa L, González C. Terminal de Electrocardiografía. *Rev. Mex. Ing. Bioméd.* 1988; 9: 87-95.
46. Infante-Vazquez O, Sánchez-Torres G, Martínez-Memije R, Flores-Chávez P, Pastelin-Hernández G, Sánchez-Miranda M. Medición de la presión arterial utilizando el retardo en el pulso distal. *Rev Bras Engen:* 1997;13:81-91.
47. Peura RA, Webster JG. Blood pressure and sound. *En:* Webster JG. "Medical Instrumentation: application and design". Boston, Houghton Mifflin, 1992; 354-378.
48. Bailey JJ, Berson AS, Garson AJ, Horan LG, Macfarlane PW, Mortara DW. Recommendations for standardization and specifications in automated electrocardiography: Bandwidth and digital signal processing. *Circulation* 1990; 81: 730-739.
49. Germano G. Kiat H, Kavanagh PB, Moriel M, Mazzanti M, Su H-T, Van Train KF, Berman DS. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 1995;36:2138-47.
50. DePuey EG, Berman DS, Garcia EV. Cardiac SPECT Imaging. *Raven Press. New York, 1995, pg. 124.*



51. **Victoria D, Alexanderson E, Bialostozky D, Pozas G, Ancona V, Puente A.** A new perfusion technique for evaluation of the right ventricle. *J Nucl Cardiol* 1997;4:46-1650
52. **Wolfe TL, Rozmariek CM, Grossblatt N.** Guía para el cuidado y uso de los animales de laboratorio: *National research council: National academy of sciences.* 1996:1-146.
53. **Departamento del Distrito Federal.** Ley de protección a los animales para el Distrito Federal: 1981;1:1-6.
54. **James TN.** Anatomy of the crista supraventricularis: Its importance for understanding right ventricular function, right ventricular infarction and related conditions. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1083-95.
55. **Abraham WT, Reynolds MV, Gottschall B.** Importance of angiotensin converting enzyme in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1995;86 (suppl 1):9-15.
56. **Bristow MR, Hershberg RE, Port JD.** B adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Circulation* 1990;82 (suppl 1):I12-I25.
57. **Zhao L. PhD, Sebkhii A, Derek JR.** Right ventricular hypertrophy secondary to pulmonary hypertension is linked to rat chromosome 17. *Circulation* 2001; 103:442-447.
58. **Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Moser KM, Jamieson SW.** Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 1995;16:353-374.
59. **Mason DT.** Usefulness and limitations of the rate of rise of intraventricular pressure (dp/dt) in the evaluation of myocardial contractility in man. *Am J Cardiol* 1969;23:516-527.
60. **Janicki Joseph B., Shroff Sanjeev G., Weber Karl T.** Ventricular interdependence: In Heart and Lung Interactions in Health and Disease, Edit. Sharf SM. INC New York, Basel, Editorial Marcel Decker, 1989: 11: 285-308.
61. **Santamore W, Dell'Italia LJ.** Ventricular Interdependence: Significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;40:289-308.
62. **Little WC, Badke FR, O'Rourke RA.** Effect of right ventricular pressure on the end-diastolic left ventricular pressure-volume relationship before and after chronic right ventricular pressure overload in dogs without pericardia. *Circ Res* 1984; 54:719-725.
63. **Ferlinz J.** Right ventricular diastolic performance: Compliance characteristics with focus on pulmonary hypertension, right ventricular hypertrophy, and calcium channel blockade. *Cath and Cardiovasc Diag* 1998;43: 206-243.
64. **Sandoval J, Lupi HE, Gaspar J.** Factores activos y pasivos en la génesis de la hipertensión arterial pulmonar de algunas cardiopatías y neumopatías. *Arch Inst Cardiol Méx* 1981;51:67-74.

## XII. TABLAS

**Tabla I. Pesos ventriculares ajustados por el peso del perro en grupo control vs intervenido con bandaje de la arteria pulmonar**

<i>Sitio</i>	<i>Grupo Control*</i>	<i>Grupo Bandaje*</i>	<i>**P&lt;</i>
Corazón gr/kg	5.94 (5.4 y 6.5)	6.97 (6.3 y 7.6)	0.015
Ventrículo Derecho gr/kg	1.44 (1.3 y 1.6)	1.74 (1.6 y 1.8)	0.008
Ventrículo Izquierdo gr/kg	2.8 (2.6 y 3.1)	2.9 (2.6 y 3.3)	0.590
Septum Interventricular gr/kg	1.1 (0.9 y 1.3)	1.2 (1 y 1.3)	0.391

\*Mediana (Percentiles 25, 75); \*\*U de Mann-Whitney; gr/kg: Gramos/kilogramos.

**Tabla II. Grosos ventriculares en grupo control vs intervenido con bandaje de la arteria pulmonar**

<i>Sitio</i>	<i>Grupo Control*</i>	<i>Grupo Bandaje*</i>	<i>**P&lt;</i>
<b>Pared VD superior, mm</b>	<b>4.7 (4.1 y 5.2)</b>	<b>7.5 (6.6 y 8.3)</b>	<b>0.001</b>
<b>Pared VD media, mm</b>	<b>4.5 (3.9 y 5.2)</b>	<b>6.7 (5.6 y 7.3)</b>	<b>0.001</b>
Pared VD inferior, mm	3.2 (3 y 4.2)	4.2 (3.2 y 4.6)	0.075
Pared VI superior, mm	8.9 (8.3 y 10.6)	9.8 (8.9 y 10.3)	0.825
Pared VI media, mm	9.9 (9.3 y 10.9)	10.2 (9.3 y 11.8)	0.590
Pared VI inferior, mm	8.7 (6.1 y 9.7)	9.3 (6.2 y 11)	0.087
Septum interventricular superior, mm	6.3 (5 y 9.4)	7.2 (6.8 y 10.1)	0.168
Septum interventricular medio, mm	10.9 (8 y 11.3)	10.4 (9.3 y 12.1)	0.357
Septum interventricular inferior, mm	9.9 (8 y 10.3)	11.7 (7.6 y 13.8)	0.168

\*Mediana (Percentiles 25, 75), \*\*U de Mann-Whitney; mm: Milímetros,  
VI: Ventrículo izquierdo; VD: Ventrículo derecho

**Tabla III. Variables hemodinámicas del ventrículo derecho y variables relacionadas en condición de reposo, en el desarrollo de hipertrofia ventricular derecha en cánidos con bandaje del tronco arterial pulmonar y a diferentes presiones sistólicas del ventrículo derecho**

Variable	Basal	40 mmHg	60 mmHg	*P<	**
FC	148 (126 y 170)	175(145 y 180)	184 (176 y 197)	0.003	φ,ψ
PAD	4.3 (4 y 5)	5.9 (5 y 6)	11.1 (10.3 y 11.8)	0.001	φ,π,ψ
PSVD	23.2 (21 y 23.9)	41.7 (40.8 y 42)	61.4 (60.4 y 62.8)	0.001	φ,π,ψ
D <sub>2</sub> VD	4.3 (4.3 y 4.4)	6.6 (5.3 y 5.7)	12.9 (12.3 y 13.8)	0.001	φ,π,ψ
GCa	0.17 (0.15 y 0.18)	0.14 (0.11 y 0.15)	0.9 (0.09 y 0.10)	0.001	π,ψ
dP/dt <sup>+</sup> VD	320 (267 y 374)	441(436 y 496)	630 (567 y 882)	0.001	φ,π,ψ
dP/dt <sup>-</sup> VD	327 (270 y 378)	504 (441 y 570)	693 (667 y 882)	0.001	π,ψ

\*Prueba de rangos para observaciones repetidas de Friedman, \*\*Ajuste de Friedman para comparaciones múltiples. Mediana (Percentiles 25, 75). FC: frecuencia cardiaca, latidos/minuto; PAD; Presión auricular derecha, mmHg; PSVD: Presión sistólica del ventrículo derecho, mmHg; D<sub>2</sub>VD: Presión diastólica final del ventrículo derecho, mmHg; GCa; Gasto cardiaco ajustado por el peso del perro, Litros/minuto/kilogramo; dP/dt<sup>+</sup>: Positiva; (-): Negativa VD: Derivada de presión/tiempo del ventrículo derecho máxima positiva o negativa, milímetros de mercurio/segundo.

φ: Diferencia significativa de la medición basal a 40 mmHg de PSVD;

π: Diferencia significativa de la medición 40 a 60 mmHg de PSVD;

ψ: Diferencia significativa de la medición basal a 60 mmHg de PSVD.

**Tabla IV . Variables hemodinámicas del ventrículo izquierdo y variables relacionadas en reposo, en el desarrollo de hipertrofia ventricular derecha en cánidos con bandaje arterial pulmonar y a diferentes presiones del ventrículo derecho.**

<i>Variable</i>	<i>Basal</i>	<i>40 mmHg</i>	<i>60 mmHg</i>	<i>*P&lt;</i>	<i>**</i>
PSVI	116 (107 y 138)	112 (108 y 116)	131 (125 y 134)	0.013	$\pi, \psi$
D <sub>2</sub> VI	7.6 (6.7 y 8.1)	9.2 (8.7 y 9.3)	15.5 (13.5 y 19.3)	0.001	$\phi, \pi, \psi$
PCP	6.8 (6.5 y 7.2)	9.4 (8.9 y 10)	14.4 (13.2 y 18)	0.001	$\phi, \pi, \psi$
PAPS	27.6 (26.4 y 28.9)	26.8 (26 y 27.2)	35 (22.1 y 26.8)	0.001	$\psi$
PAPD	6.1 (5 y 7)	9.3 (8.5 y 10)	14.6 (13.9 y 17.9)	0.001	$\phi, \pi, \psi$
PASX	104 (98 y 111)	103 (97 y 104)	115.6 (111 y 119)	0.005	$\pi, \psi$
dP/dt <sup>+</sup> VI	2299(2079 y 2937)	2401(2134 y 2540)	3493(3339 y 3973)	0.002	$\pi, \psi$
dP/dt <sup>-</sup> VI	2833(2520 y 3213)	2599(2182 y 2659)	3903(3654 y 4190)	0.001	$\pi, \psi$

\*Prueba de rangos para observaciones repetidas de Friedman, \*\* Ajuste de Friedman para comparaciones múltiples; Mediana (Percentiles 25, 75). PSVI: Presión sistólica del ventrículo izquierdo, mmHg; D<sub>2</sub>VI: Presión diastólica final del ventrículo izquierdo, mmHg; PCP: Presión capilar pulmonar, mmHg; PAPS: Presión de arteria pulmonar sistólica, mmHg; PAPD; Presión de arteria pulmonar diastólica, mmHg; PASX: Presión arterial sistémica media, mmHg; dP/dt: (+): Positiva; (-): Negativa VI: Derivada de presión/tiempo del ventrículo izquierdo máxima positiva o negativa, milímetros de mercurio/segundo.

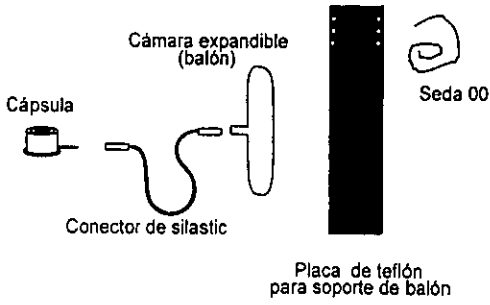
$\phi$ : Diferencia significativa de la medición basal a 40 mmHg de PSVD;

$\pi$ : Diferencia significativa de la medición 40 a 60 mmHg de PSVD;

$\psi$ : Diferencia significativa de la medición basal a 60 mmHg de PSVD.

### XIII. FIGURAS

**Figura 1: Material utilizado en el diseño del dispositivo ocluser hidráulico del tronco arterial pulmonar**



**Figura 2: Posición del dispositivo ocluser hidráulico en el tronco de la arteria pulmonar del cánido, para el desarrollo de hipertrofia del ventrículo derecho.**

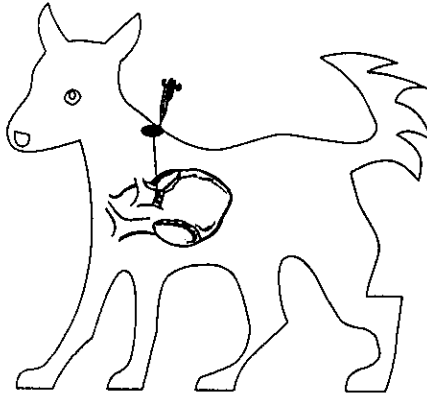
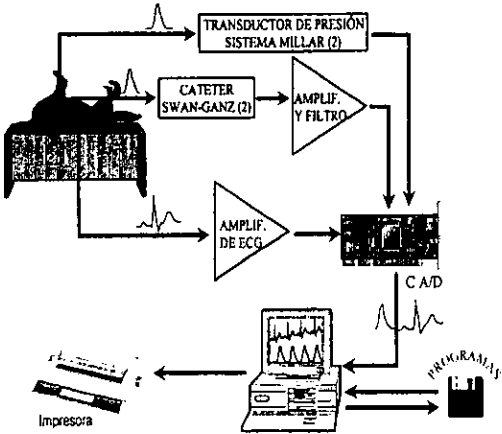
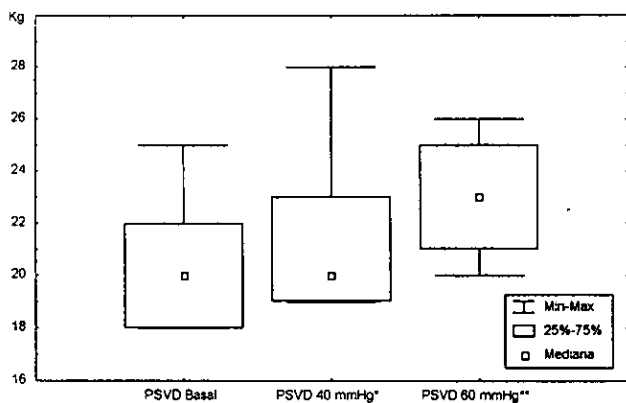


Figura 3 : Componentes del sistema de registro experimental de datos hemodinámicos





**Figura 4: Comportamiento del peso de los perros a diferentes presiones sistólicas del ventrículo derecho, en el desarrollo de hipertrofia del ventrículo derecho.**



PSVD: Presión sistólica del ventrículo derecho

\*: Diferencia significativa de la medición 40 a 60 mmHg de PSVD;

\*\* : Diferencia significativa de la medición basal a 60 mmHg de PSVD.

## XIV. ANEXOS

**Anexo 1: Flujograma de la intervención de los perros en el desarrollo de un modelo de hipertrofia ventricular derecha.**

