

# Archivos de Cardiología de México

Volumen  
*Volume* 71

Número  
*Number* 4

Octubre-Diciembre  
*October-December* 2001

*Artículo:*

## Desarrollo de un modelo canino de hipertensión ventricular derecha crónica progresiva

Derechos reservados, Copyright

© Propiedad del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, AC

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**

**INVESTIGACIÓN BÁSICA**

## *Desarrollo de un modelo canino de hipertensión ventricular derecha crónica progresiva*

Luis Efrén Santos Martínez,\* Arturo Gómez González,\* Oscar Infante Vázquez,\*\* Pedro Flores Chávez,\*\* Carlos Tena Betancourt,\*\*\* Tomás Pulido Zamudio,\* María Luisa Martínez Guerra,\* Raúl Martínez Memije,\*\* Verónica Graullera Rivera,\*\*\* Julio Sandoval Zárate\*

### **Resumen**

**Introducción:** En modelos animales se ha producido hipertensión ventricular derecha ocluyendo la arteria pulmonar con bandas hechas de silastic, lino, tygón, o teflón. Estos procedimientos no permiten una oclusión gradual y progresiva que remedie lo observado en la condición clínica de hipertensión arterial pulmonar e hipertensión ventricular derecha crónica. El objetivo del presente estudio es crear un modelo donde la obstrucción progresiva sea factible. **Material y métodos:** Diseñamos tanto un programa de adquisición de datos hemodinámicos como un dispositivo oclusor hidráulico (*OHD*) del tronco de la arteria pulmonar que permite un control externo de la presión ventricular deseada. Estudiamos durante 6 meses, a 12 perros mestizos sanos de 18 a 28 kg de peso. Realizamos mediciones hemodinámicas cada 2 meses, en condición basal, a 40 mmHg y a 60 mmHg de presión sistólica del ventrículo derecho (*PSVD*), respectivamente. **Resultados:** El programa facilitó el análisis instantáneo de múltiples variables hemodinámicas. A 60 mmHg de *PSVD*, la presión diastólica final del ventrículo derecho incrementó de  $4.2 \pm 0.4$  mmHg a  $13.2 \pm 1.1$  mmHg,  $p < 0.000$ , el gasto cardíaco ajustado al peso del perro disminuyó de  $0.16 \pm 0.03$  L/min/kg hasta  $0.09 \pm 0.01$  L/min/kg,  $p < 0.000$  y la presión diastólica final del ventrículo izquierdo, incrementó de  $7.4 \pm 0.8$  mmHg a  $16.3 \pm 2.8$

### **Summary**

DEVELOPMENT OF A CANINE MODEL TO PRODUCE A CHRONIC, PROGRESSIVE RIGHT VENTRICULAR HYPERTENSION

**Introduction:** Several animal models of right ventricle hypertension (*RVH*) have been produced through pulmonary artery banding with linen, tygon or teflon. Nevertheless few devices attempting a progressive, step by step graduated chronic development of *RVH* have been reported. The present study describes the results in our animal model of chronic *RVH*. **Material and methods:** We designed a software programmed to obtain hemodynamic data and installed a small occlusive hydraulic device (*OHD*) at the pulmonary artery trunk producing a raise in the right ventricular systolic pressure (*RVSP*); this pressure can be modified externally through the *OHD*. We studied 12 healthy mongrel dogs (18 to 28 kg of weight) in the course of 6 months. Hemodynamic measurements were performed at different *RVSP* at two months intervals; (Baseline, 40 mmHg and 60 mmHg). **Results:** The software was useful to analyze several hemodynamic variables at each *RVSP*. At 60 mmHg, the end diastolic pressure of the right ventricle (*RVEDP*) increased from  $4.2 \pm 0.4$  mmHg to  $13.2 \pm 1.1$  mmHg,  $p < 0.000$ , accompanied with a fall in cardiac output adjusted to the dogs weight from  $0.16 \pm 0.03$  L/min/kg to  $0.09 \pm 0.01$  L/min/kg,  $p > 0.000$ . Also an increase of the end diastolic pressure of

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

\* Departamento de Cardionevumología.

\*\* Departamento de Instrumentación Electromecánica.

\*\*\* Bioterio.

Correspondencia:

Luis Efrén Santos Martínez. INCICH, Departamento de Cardionevumología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH). Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, 14080 México, D.F.) Tel. 55 73 29 11 Ext. 1355 y 1278 E-mail: lsantosm@correoweb.com

Recepción: 23 de octubre de 2000.

Aceptado: 21 de febrero de 2001.

mmHg,  $p < 0.000$ . El dispositivo mantuvo en el tiempo la PSVD requerida. La confiabilidad por coeficiente de correlación intraclass fue de 0.83,  $P < 0.005$ . **Conclusiones:** El modelo de hipertensión ventricular derecha crónica está creado. El programa de captura hemodinámica permite un análisis versátil. El DOH es confiable para mantener la PSVD en el tiempo.

the left ventricle (*LVEDP*) from  $7.4 \pm 0.8$  mmHg to  $16.3 \pm 2.8$  mmHg,  $p < 0.000$ , was observed. *RVSP* was maintained in chronic condition and the intra-class correlation coefficient was 0.83,  $P < 0.005$ .

**Conclusiones:** Right ventricular chronic hypertension is created. The device is useful and reliable to maintain chronic increments of *RVSP*. The software permits a versatile analysis.

(Arch Cardiol Mex 2001; 71:266-277).

**Palabras clave:** Hipertensión arterial pulmonar. Función ventricular derecha. Ventrículo derecho.

**Key words:** Pulmonary hypertension. Right ventricular function. Right ventricle.

## Introducción

**L**a geometría del ventrículo derecho ejerce gran impacto en su función. Así, al incrementarse su postcarga, ocurren cambios en su configuración y en la masa muscular que terminarán por afectar la función del ventrículo derecho. Se desconocen hasta ahora los ritmos de tales cambios y la presión real necesaria para que éstos ocurran, aunque se sabe que la hipertensión arterial pulmonar primaria (*HAP-P*) y otras formas secundarias de hipertensión pulmonar precapilar o postcapilar, pueden generar alteraciones en la estructura y la función del ventrículo derecho.<sup>1</sup> En la *HAP-P*, los factores que determinan la sobrevida son aquellos relacionados con disfunción ventricular derecha.<sup>2-5</sup> Parte del problema es que, a diferencia de lo que ocurre en la disfunción ventricular aguda (isquémica o por incremento de la postcarga) no contamos con un modelo que reproduzca confiablemente la condición de sobrecarga crónica de presión al *VD* largamente sostenida que sufren estos enfermos. Los modelos animales que utilizan bandas para obstruir el flujo en el tronco de la arteria pulmonar (bandaje), se han realizado mediante cintas hechas de silastic, lino (cinta umbilical), tygón o teflón colocadas en el tronco de la arteria pulmonar, emulando con ello el incremento de la postcarga al *VD*, como la observada en la hipertensión arterial pulmonar aguda,<sup>6-8</sup> que de tolerarla el animal, ese ventrículo no vería más que el incremento inicial de la postcarga, mantenida por más tiempo. En la *HAP-P* y otras formas severas de hipertensión arterial pulmonar, existe un incremento gradual y progresivo de la presión arterial pulmonar y no todo es resultado de un solo incremento inicial. Se necesita entonces un modelo que permita no sólo el incremento inicial, sino incrementos posteriores de presión como ocurre en la situación clínica.

La historia natural de la *HAP-P* y de otras enfermedades que cursan con sobrecarga de presión crónica, permite estudiarla sólo en las etapas avanzadas de la enfermedad, siendo difícil captar enfermos en estadios tempranos de la enfermedad y por ende se dificulta el seguimiento. El número reducido de enfermos, el impacto de las alteraciones ventriculares derechas en su morbilidad y mortalidad, han hecho necesario el desarrollo de modelos experimentales para el estudio de la hipertensión, la hipertrofia y la funcionalidad del ventrículo derecho. Se requiere así de un modelo de hipertensión ventricular derecha crónica progresiva, de un dispositivo oclusor que colocado mediante bandaje del tronco de la arteria pulmonar, facilite el incremento de la postcarga al ventrículo derecho en forma paulatina y sostenida, asegurándole a los perros confort y libertad durante los estudios con intervenciones crónicas, y un sistema de cómputo para la adquisición de datos hemodinámicos experimentales extraídos de tales modelos, que permita además, el análisis detallado de las curvas de presión ventricular.

## Material y métodos

El presente estudio fue realizado en el Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez, por los Departamentos de Cardioneumología, Instrumentación Electromecánica y Bioterio, el cual comprende el desarrollo de un modelo hipertensión ventricular derecha crónica progresiva mediante la intervención programada de un grupo de perros con un *DOH* y un sistema de adquisición de datos hemodinámicos experimentales. El desarrollo lo describimos a continuación:

**Diseño:** Experimental, prospectivo, prolectivo y abierto.

**Intervención en el grupo de animales:** Estudiamos en el transcurso de 6 meses a 12 perros mestizos sanos, a los cuales se les colocó en el

tronco de la arteria pulmonar un dispositivo oclusor hidráulico. Para la colocación del DOH, los perros se anestesiaron con pentobarbital sódico a razón de 25 mg/kg<sup>9</sup> y se mantuvieron en ventilación mecánica con un ventilador volumétrico, (CF Palmer (London) LTD, Effra Road, London, S.W.2), a un volumen corriente de 15 mL/kg.<sup>10-12</sup> Previa asepsia del tórax y de una disección cuidadosa entre el cuarto y quinto espacio intercostal izquierdo, se realizó bandaje del tronco arterial pulmonar con el dispositivo oclusor hidráulico.

Recuperados del procedimiento quirúrgico, a los 2 meses de éste y también bajo anestesia general y ventilación mecánica como se indica arriba, realizamos las mediciones hemodinámicas basales, (sin oclusión de la arteria pulmonar por el DOH). Posteriormente utilizando el oclusor, se incrementó la PSVD a 40 mmHg y dos meses después de ocluir la AP 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 en la PSVD con el DOH), colocando uno de los dos catéteres de alta fidelidad en la cavidad del ventrículo derecho y el otro en la del izquierdo, mientras el catéter de flotación tipo Swan-Ganz se colocó en el tronco de la arteria pulmonar<sup>13</sup> obteniendo la presión de la arteria pulmonar y la de la aurícula derecha. De esta manera se registran en la PC

el ECG y las cuatro señales hemodinámicas simultáneamente.

En forma aguda, inmediatamente posterior a cada nuevo incremento de la oclusión de la arteria pulmonar, registramos la PSVD para compararla con la obtenida en forma crónica y poder determinar la confiabilidad del dispositivo para el mantenimiento de la PSVD en condición crónica.

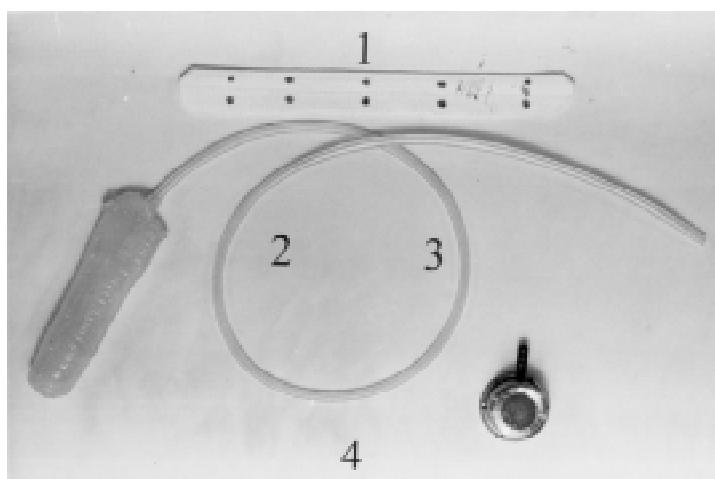
Al término de la cirugía y luego de cada una de las determinaciones de las variables hemodinámicas, se permitió la recuperación del animal en el Bioterio de nuestra institución.

Los cuidados y el manejo de los cánidos se realizaron de acuerdo a las normas del Departamento del Distrito Federal (México), de nuestra institución y de la guía para el cuidado y manejo del animal de experimentación.<sup>14</sup>

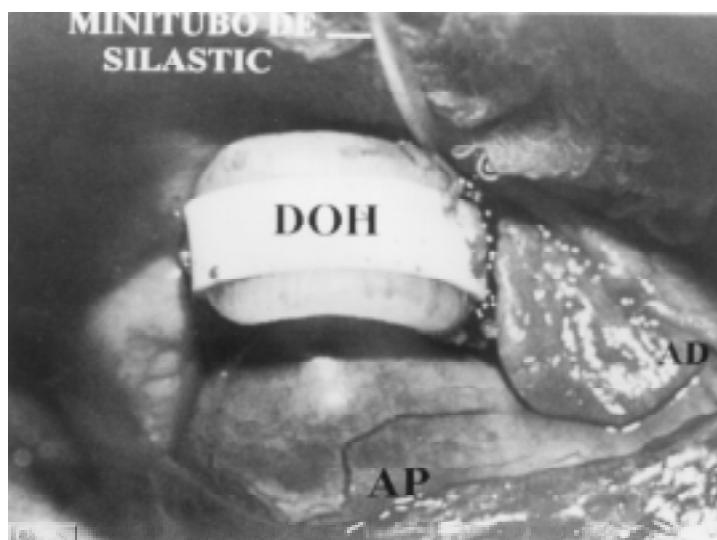
**Dispositivo hidráulico para la oclusión del tronco de la arteria pulmonar.** El dispositivo oclusor hidráulico utilizado en este trabajo, fue diseñado en nuestra institución para ocluir parcialmente la luz del tronco de la arteria pulmonar de un perro, sin que se comprometa con ello la integridad del mismo. Las partes que integran al dispositivo hidráulico para la oclusión de la arteria pulmonar se listan enseguida 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. Esta cápsula tiene una cavidad que en sus 2/3 superiores aloja silastic, lo que evita que se fugue el agua cuando ésta se inyecta al dispositivo en el 1/3 de cápsula libre para aumentar la presión y dilatar así el tubo expansible, lo que a su vez obstruirá la luz de la arteria que circunda.

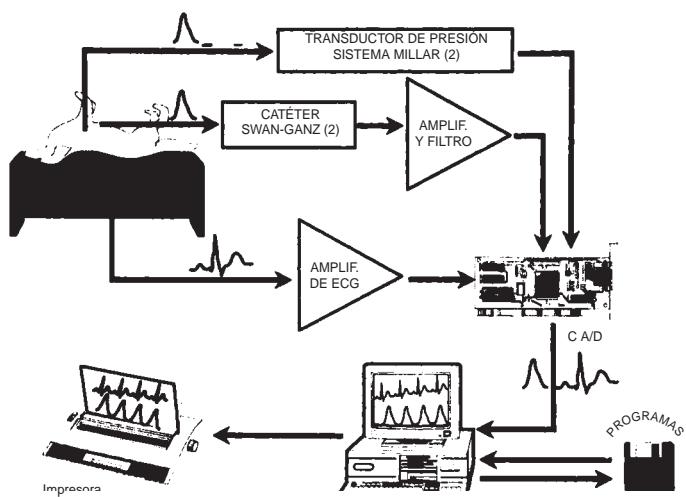
Cada una de las partes del dispositivo se elaboraron por separado y ya ensamblado, el DOH se coloca con relativa facilidad en el tronco de la arteria pulmonar del perro (Fig. 2). La cápsula/válvula externa se fija subcutáneamente en la parte dorsal de la región torácica del cánido, de-



**Fig. 1.** Componentes del dispositivo hidráulico diseñado para obstruir gradual y progresivamente la luz de la arteria pulmonar. 1: Placa de teflón, 2: Tubo de silicón, 3: Minitubo de silastic, 4: Cápsula/válvula.



**Fig. 2.** Posición del dispositivo hidráulico en el tronco de la arteria pulmonar de un perro, una vez ensamblado y colocado, DOH: Dispositivo oclusor hidráulico; AP: Base del tronco de la arteria pulmonar; AD: Aurícula derecha.



**Fig. 3.** Bloques del sistema digital para el registro experimental de las presiones intracavitarias, C A/D: Tarjeta convertidor analógica/digital.

jando 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 decremente la presión sistólica del VD respectivamente.

**Sistema de adquisición de datos hemodinámicos.** El sistema utilizado para la adquisición digital de las variables hemodinámicas que aquí se describe, diseñado y construido en nuestra institución, está integrado por una computadora personal a la que se le agregó, bajo diseño específico,

una tarjeta para convertir las señales analógicas a digitales (*C A/D*) y la electrónica y la programación requeridas para adquirir en la *PC* el electrocardiograma (*ECG*) diferencial, dos registros de presión intracavitaria procedentes de dos transductores Millar y dos señales hemodinámicas obtenidas de un catéter Swan-Ganz (*Fig. 3*).

Los circuitos electrónicos que permiten la toma del *ECG* a la entrada del *C A/D* se adaptaron de los descritos en la literatura<sup>15</sup> los que, dicho en breve, están constituidos por un amplificador de instrumentación que cuenta con un rechazo a modo común de 86 dB a 60 Hz y ganancia de 25,<sup>16</sup> cuya salida se envía a un filtro pasabanda que limita la señal a las frecuencias comprendidas entre 0.5 a 45 Hz, de donde por último se pasa a una etapa de amplificación por 20.

Los dos registros intracavitarios procedentes de los catéteres Millar sólo se amplificaron a partir de la salida de la unidad de control del transductor (modelo TCB-500, Millar Instruments Inc. 6001 Gulf Freeway, Houston, Texas 77023, USA) para ajustarlos a la entrada del *C A/D*, mientras que para los registros de los catéteres Swan-Ganz (KMA-9601-5F; KMA, nc, Oklahoma City) se implementó la electrónica que a partir de un puente de Wheatstone<sup>17</sup> permite adecuar las señales de presión al rango del convertidor, utilizando para ello un conjunto de circuitos electrónicos que ajustan la señal hasta dejarla bajo características similares a las descritas para el *ECG*.

La tarjeta *C A/D*, modificada de un diseño previo,<sup>18</sup> se inserta en una ranura de expansión tipo ISA de la *PC* y consta de ocho canales, cada uno con 10 bits de resolución en amplitud y 30 microsegundos en tiempo de conversión por canal. El rango en amplitud del convertidor se asignó sobre -5 a 5 voltios.

La programación de la *PC* (elaborada por nuestro grupo en Turbo-Pascal)<sup>19</sup> permite observar las señales a diferentes bases de tiempo, amplificaciones y posiciones conforme se capturan a 440 muestras/segundo. Las señales en la *PC* pueden amplificarse, sumarse, multiplicarse, filtrarse, derivarse o integrarse para facilitar la identificación y medición (visual, automática o asistida) de los componentes de interés. Así, se pueden medir en forma asistida con un cursor, tiempos y amplitudes, y automáticamente, la frecuencia cardíaca (*FC*),<sup>19</sup> el intervalo *Q-pP* (tiempo entre la onda *Q* del *ECG* y el pie del pulso o *pP* hemodinámico correspondiente)<sup>20</sup> y las presiones diastólica y sistólica, dando además el promedio y la

desviación estándar de estas variables en el registro completo o en segmentos de éste. Las señales y los datos asociados pueden imprimirse y almacenarse en disco, ya sea en binario o en ASCII para su estudio posterior o su presentación y análisis con otros paquetes de cómputo. Para identificar automáticamente el  $Q\text{-}pP$ , se localiza primero el  $pP$  haciendo uso de la derivada ( $dP/dt$ ) de la señal intracavitaria o intraarterial ya digitalizada. La  $dP/dt$  se obtiene por regresión lineal sobre siete puntos a cada lado del de interés y se compara luego con dos umbrales: uno que evalúa si la derivada es cercana a cero y otro que se coteja con la adición de seis puntos después del de interés, lo que valora si la derivada es creciente. Si la suma es mayor al umbral alto y  $dP/dt$  es cercana a cero en el punto considerando pero sigue en ascenso seis puntos después, se considera que se ha encontrado un pie de pulso y se desplaza entonces la nueva búsqueda 240 ms hacia adelante para evitar tomar más puntos de la onda ya identificada. El punto reconocido como el  $pP$ , que junto con el punto en donde se ubicó la onda Q se emplea para medir el intervalo  $Q\text{-}pP$ ,<sup>20</sup> se utiliza también para la determinación de la presión diastólica. Para precisar el punto para la presión sistólica se utiliza un procedimiento similar pero con lógica inversa a

manera de lograr identificar el máximo de la onda de presión evaluada.

**Análisis de datos:** Los valores se expresaron mediante promedio  $\pm$  desviación estándar (DE). Para el análisis del comportamiento de las variables hemodinámicas en condición de reposo (crónico), y de las presiones sistólicas ventriculares derechas ante incrementos de la postcarga aguda y crónica, se aplicó ANOVA para muestras repetidas con prueba de comparación múltiple de Tukey para diferencias entre grupos. Se realizó coeficiente de correlación intraclass para evaluar la confiabilidad del dispositivo hidráulico para mantener la presión sistólica del ventrículo derecho a 60 mmHg en condición crónica. Para las variables donde obtuvimos diferencias estadísticamente significativas, ésta se definió con una  $p < 0.05$ , incluida la prueba de comparaciones múltiples de Tukey. Por lo que utilizamos en este estudio, el paquete estadístico Statistica, versión 98 (Statsoft Inc., 2300 East 14<sup>th</sup> Street, Tulsa OK 74104, EUA).

## Resultados

**Cambios hemodinámicos en el modelo:** Estudiamos a 12 perros mestizos sanos de 18 a 28 kg de peso en el transcurso de 6 meses, a los cuales se les colocó en el tronco de la arteria pulmonar el

**Tabla I.** Valores de las variables hemodinámicas obtenidas en condición basal y posterior al incremento crónico de la postcarga al ventrículo derecho.

Variable	PSVD Basal	PSVD 40 mmHg	PSVD 60 mmHg	* $p <$	( $\infty$ )
FC	144 $\pm$ 27	167 $\pm$ 23	183 $\pm$ 12	0.002	( $\pi\psi$ )
PAD	4.3 $\pm$ 0.6	5.7 $\pm$ 0.6	11 $\pm$ 1	0.000	( $\varphi\pi\psi$ )
GCa	0.16 $\pm$ 0.03	0.13 $\pm$ 0.01	0.09 $\pm$ 0.01	0.000	( $\varphi\pi\psi$ )
PSVD	22.8 $\pm$ 1.7	41.7 $\pm$ 1	61.4 $\pm$ 2	0.000	( $\varphi\pi\psi$ )
PDFVD	4.2 $\pm$ 0.4	6.4 $\pm$ 1.2	13.2 $\pm$ 1.1	0.000	( $\varphi\pi\psi$ )
PAPS	27.7 $\pm$ 1.9	26.9 $\pm$ 1.2	31.1 $\pm$ 2.7	0.032	( $\psi$ )
PAPD	6.1 $\pm$ 1.2	9.1 $\pm$ 1.6	15.7 $\pm$ 2.6	0.000	( $\varphi\pi\psi$ )
$dP/dt(+)\text{VD}$	315 $\pm$ 50	450 $\pm$ 75	703 $\pm$ 193	0.000	( $\varphi\pi\psi$ )
$dP/dt(-)\text{VD}$	353 $\pm$ 101	478 $\pm$ 82	742 $\pm$ 143	0.000	( $\pi\psi$ )
PSVI	121 $\pm$ 17	113 $\pm$ 6	130 $\pm$ 8	0.000	( $\pi$ )
PDFVI	7.4 $\pm$ 0.8	9.2 $\pm$ 0.7	16.3 $\pm$ 2.8	0.000	( $\pi\psi$ )
PCP	6.9 $\pm$ 0.6	9.6 $\pm$ 1	15.7 $\pm$ 2.6	0.000	( $\varphi\pi\psi$ )
$dP/dt(+)\text{VI}$	2546 $\pm$ 554	2304 $\pm$ 245	3493 $\pm$ 449	0.000	( $\pi\psi$ )
$dP/dt(-)\text{VI}$	3036 $\pm$ 674	2409 $\pm$ 430	3917 $\pm$ 425	0.000	( $\pi\psi$ )

Abreviaturas: FC, latido/minuto; Frecuencia cardiaca, PAD, mmHg: Presión auricular derecha, GCa, L/min/kg: Gasto cardiaco ajustado por el peso de los perros, PSVD, mmHg: Presión sistólica del ventrículo derecho, PSVI, mmHg: Presión sistólica del ventrículo izquierdo, PDFVD, mmHg: Presión diastólica final del ventrículo derecho, PDFVI, mmHg: Presión diastólica final del ventrículo izquierdo, PCP, mmHg: Presión capilar pulmonar, PAPS, mmHg: Presión sistólica de la arteria pulmonar, PAPD, mmHg: Presión diastólica de la arteria pulmonar,  $dP/dt(+)\text{VD}$ , mmHg/seg: Derivada de presión/tiempo máxima positiva del ventrículo derecho,  $dP/dt(-)\text{VD}$ , mmHg/seg: Derivada de presión/tiempo máxima negativa del ventrículo derecho,  $dP/dt(+)\text{VI}$ , mmHg/seg: Derivada de presión/tiempo máxima positiva del ventrículo izquierdo,  $dP/dt(-)\text{VI}$ , mmHg/seg: Derivada de presión/tiempo máxima negativa del ventrículo izquierdo. Media  $\pm$  DE: Media  $\pm$  Desviación estándar; \*ANOVA muestras repetidas,  $\infty$ :Prueba de comparación múltiple de Tukey,  $p < 0.05$ .

$\varphi$ : 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).

**Tabla II.** Comportamiento de las presiones del ventrículo derecho en condición aguda y crónica de elevación de su postcarga.

PSVD mmHg	Basal (Condición 1)	40 mmHg Agudo (Condición 2)	40 mmHg Crónico (Condición 3)	60 mmHg Agudo (Condición 4)	60 mmHg Crónico (Condición 5)
Media + DE	22.8 ± 1.72	40.6 ± 2.41	41.7 ± 1.13	61.4 ± 1.91	61.4 ± 1.86
Tukey*	*P <	0.013 (Condición 1 vs 2)	0.998 (Condición 2 vs 3)	0.055 (Condición 2 vs 4)	0.584 (Condición 4 vs 5)

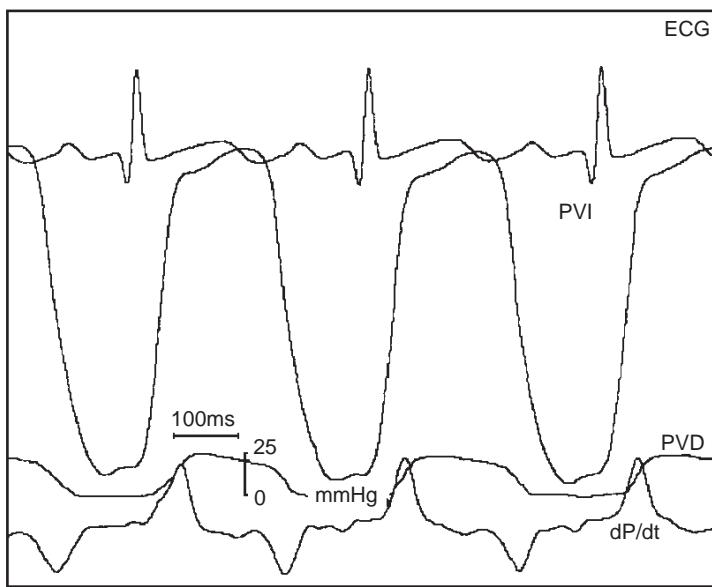
ANOVA muestras repetidas, \*Prueba de comparación múltiple de Tukey; Media ± DE, p < 0.05: Media ± Desviación estándar.

dispositivo obturador hidráulico. Ninguno de los 12 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 I. Los valores de las diversas variables se describen de acuerdo a la PSVD basal, 40 mmHg y 60 mmHg respectivamente. La PSVD promedio encontrada en condición basal fue de 22.8 ± 1.7 mmHg; la frecuencia cardíaca (FC), 144 ± 27 latido/minuto; la presión auricular derecha (PAD), 4.3 ± 0.6 mmHg, el gasto cardíaco ajustado para el peso corporal del perro (GCa) 0.16 ± 0.03 L/min/kg (Litros/minuto/kilogramo); la presión diastólica final del ventrículo derecho (PDFVD) 4.2 ± 0.4 mmHg, la presión sistólica de la arteria pulmonar (PAPS), 27.7 ± 1.9 mmHg, la presión diastólica de la arteria pulmonar (PAPD), 6.2 ± 1.2 mmHg, la presión sistólica del ventrículo izquierdo (PSVI), 121 ± 17 mmHg, la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PDFVI) 7.4 ± 0.8 mmHg, la presión capilar pulmonar (PCP), 6.9 ± 0.6 mmHg, la derivada de presión/tiempo máxima positiva del ventrículo derecho ( $dP/dt(+)$ VD), 315 ± 50 milímetros de mercurio/segundo (mmHg/seg), la derivada de presión/tiempo máxima negativa del ventrículo derecho ( $dP/dt(-)$ VD), 353 ± 101 mmHg/seg, la derivada de presión/tiempo máxima positiva del ventrículo izquierdo ( $dP/dt(+)$ VI), 2546 ± 554 mmHg/seg, la derivada de presión/tiempo máxima negativa del ventrículo izquierdo ( $dP/dt(-)$ VI), 3036 ± 674 mmHg/seg. Dos meses posteriores al incremento de la PSVD a 40 mmHg la PSVD promedio obtenida fue de

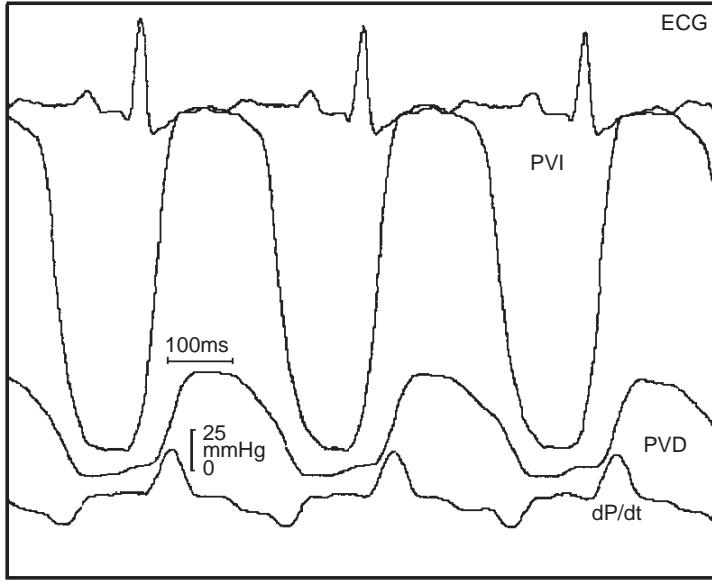
41.7 ± 1.1 mmHg, y las diversas variables determinadas fueron: FC 167 ± 23 latido/minuto, la PAD 5.7 ± 0.6 mmHg, el GCa 0.13 ± 0.01 L/min/kg, la PDFVD, 6.4 ± 1.2 mmHg, la PAPS, 26.1 ± 1.2 mmHg, la PAPD, 9.1 ± 1.6 mmHg, la PSVI, 113 ± 6 mmHg, la PDFVI, 9.2 ± 0.7 mmHg, la PCP, 9.6 ± 1 mmHg, la  $dP/dt(+)$ VD, 450 ± 75 mmHg/seg, la  $dP/dt(-)$ VD, 478 ± 82 mmHg/seg, la  $dP/dt(+)$ VI, 2304 ± 245 mmHg/seg, la  $dP/dt(-)$ VI, 2409 ± 430 mmHg/seg.

Se incrementó la PSVD a 60 mmHg y dos meses después encontramos la PSVD promedio en 61.4 ± 1.9 mmHg,  $p < 0.000$ , y el resto de variables relacionadas a este incremento se comportaron así: FC 183 ± 12 latido/minuto,  $p < 0.002$ , la PAD, 11 ± 1 mmHg,  $p < 0.000$ , el GCa, 0.09 ± 0.02 L/min/kg,  $p < 0.000$ , la PDFVD, 13 ± 1.1 mmHg,  $p < 0.000$ , la PAPS, 31.1 ± 2.7 mmHg,  $p < 0.032$ , la PAPD, 16.1 ± 2.6 mmHg,  $p < 0.000$ , la PSVI, 130 ± 8 mmHg,  $p < 0.000$ , la PDFVI, 16.3 ± 2.7 mmHg,  $p < 0.000$ , la PCP, 15.7 ± 2.6 mmHg,  $p < 0.000$ , la  $dP/dt(+)$ VD, 703 ± 193 mmHg/seg,  $p < 0.000$ , la  $dP/dt(-)$ VD, 742 ± 143 mmHg/seg,  $p < 0.000$ , la  $dP/dt(+)$ VI, 3493 ± 449 mmHg/seg,  $p < 0.000$ , la  $dP/dt(-)$ VI, 3917 ± 425 mmHg/seg,  $p < 0.000$ .

Las presiones sistólicas ventriculares derechas, resultantes de los incrementos agudos, paulatinos y sostenidos de la PSVD al ocluir la arteria pulmonar con el dispositivo oclusor hidráulico, se muestran en la Tabla II. Así, en condiciones basales la presión sistólica del ventrículo derecho fue de 22.8 ± 1.72 mmHg, mientras que al ocluir la AP para llegar a 40 mmHg de presión sistólica del VD, en condiciones agudas (inmediato a la oclusión de la arteria pulmonar) se obtuvieron 40.6 ± 2.41 mmHg, con  $p < 0.013$  y en situación crónica (2 meses después de la compresión de la arteria pulmonar) 41.7 ± 1.13 mmHg de PSVD,  $p < 0.998$ . Al incrementar la oclusión de la AP para llevar la presión sistólica



**Fig. 4.** Pantalla de la PC con los trazos basales del VD (antes de comprimir la arteria pulmonar, y una vez colocado el dispositivo oclusor hidráulico) PVD: Presión sistólica del ventrículo derecho, PVI: Presión sistólica del ventrículo izquierdo, ECG: Electrocardiograma, VI: Ventrículo izquierdo, VD: Ventrículo derecho, dP/dt: Derivada de la presión respecto al tiempo (amplificada por 5), mmHg: Milímetros de mercurio, ms: Milisegundo.



**Fig. 5.** Pantalla de la PC con los trazos de presión sistólica del VD a 60 mmHg (dos meses posteriores al incremento de la PSVD a 60 mmHg). PVD: Presión sistólica del ventrículo derecho, PVI: Presión sistólica del ventrículo izquierdo, ECG: Electrocardiograma, P: Presión, VI: Ventrículo izquierdo, VD: Ventrículo derecho, dP/dt: Derivada de la presión respecto al tiempo (amplificada por dos), mmHg: Milímetros de mercurio, ms: Milisegundo.

del VD a 60 mmHg, se obtuvieron  $61.4 \pm 1.91$  mmHg,  $p < 0.055$ , al medir la PSVD en condiciones agudas, mientras que al hacerlo a los dos

meses de la oclusión crónica se obtuvieron  $61.4 \pm 1.86$  mmHg,  $p < 0.584$ . Con esto estimamos la confiabilidad del dispositivo para mantener la presión sistólica del ventrículo derecho a 60 mmHg de PSVD en forma crónica, la cual es de 0.83 con una  $p < 0.005$ , por coeficiente de correlación intraclass.

En ninguno de los casos hubo ruptura, desplazamiento o algún otro accidente a causa del DOH, aunque durante una de las maniobras compresivas hubo desprendimiento del minitubo de silastic de la cápsula/válvula de acero inoxidable. Tampoco se identificaron efectos de rechazo al dispositivo de oclusión hidráulica al finalizar el estudio.

En la Figura 4 se muestra una imagen de la pantalla del monitor de la PC que contiene los trazos basales obtenidos una vez colocado el DOH y antes de comprimir el tronco de la arteria pulmonar, mientras que en la Figura 5 se muestra la pantalla de la PC con los trazos producidos luego de comprimir la arteria pulmonar, la presión obtenida es de 60 mmHg de presión sistólica del ventrículo derecho. En ambas figuras se presentan las curvas de presión del ventrículo derecho y las del izquierdo, además del ECG y de la dP/dt máxima positiva y negativa del ventrículo derecho. Los trazos de las dP/dt ventriculares se muestran amplificadas por cinco en la Figura 4, y en la Figura 5 los trazos de las dP/dt ventriculares se amplificaron por dos, para que se aprecie mejor, en ambas, su morfología.

**Sistema de adquisición de datos:** El sistema diseñado y construido en nuestra institución se implantó en una PC 486 que cuenta con 8 megabytes (MB) de memoria volátil (RAM) y un disco duro de 520 MB, además de los aditamentos estándar (teclado, video VGA y unidad de disco flexible de 1.44 MB). El C A/D, se insertó en una ranura de expansión ISA de la PC, se acopló por un bus específico<sup>17</sup> a los filtros y sistemas adecuadores de las señales objetivo, de manera que en el primer canal quedó el registro del ECG, en el segundo y tercero canal las señales procedentes de los dos catéteres de alta fidelidad tipo Millar (uno colocado en la cavidad del ventrículo derecho y el otro en la del izquierdo al momento de la captura), mientras que en el cuarto y quinto canal del C A/D quedaron las presiones registradas con el catéter Swan-Ganz, cuyas terminales de inscripción se colocan en la aurícula derecha y en el tronco de la arteria pulmonar, verificando la adecuada colocación de las terminales de registro ayudados por las rutinas del

programa que permiten apreciar en tiempo real las señales de presión y del *ECG*. Así, se utilizan en esta aplicación cinco de los ocho canales disponibles en el convertidor, quedando un retardo de a lo más 200 microsegundos entre la toma del dato del canal uno y el correspondiente del canal cinco. Los 3 canales del *C A/D* restantes quedan al momento disponibles para el registro de otros parámetros, como podrían ser los cristales ultrasónicos para las mediciones de las dimensiones ventriculares.

En lo que se refiere a la amplitud en el registro de las señales, el sistema entregó una resolución de 19.5 microvolts en un rango de -10 a 10 milivoltios en el *ECG* y de 0.3 milímetros de mercurio (mmHg) para los registros de presión en el rango de -10 a 290 mmHg, mientras que la toma de 440 muestras por segundo permitió el adecuado registro de las señales dentro del ancho de banda al que se restringieron (0.5 a 45 Hz) tanto el *ECG* como los registros de los catéteres Swan-Ganz. La amplificación, atenuación, suma, multiplicación, filtrado, derivación o integración sobre las señales capturadas, así como su observación en diferentes bases de tiempo, facilitó el análisis de las señales y permitió buscar correlacionarlas entre sí,<sup>21</sup> además de facilitar también la identificación y medición (visual, automática o asistida) de los diferentes componentes de los trazos hemodinámicos de interés clínico<sup>14</sup> (relajación isovolumétrica,  $dP/dt$  y presiones sistólicas y diastólicas por ejemplo) como se muestra en la *Figura 4* y la *Figura 5*. Las muestras adquiridas se almacenaron en el disco duro de la *PC* y/o en disquetes, además de imprimirse en papel convencional para su estudio en detalle en fechas posteriores a la captura.

### **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 son, la severidad de la hipertensión arterial pulmonar misma, si no son parámetros que traducen disfunción ventricular derecha.<sup>2,3</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 cardiaco.<sup>2-5</sup> El progreso de la disfunción ventricular lleva al enfermo a falla cardiaca

y muerte. En los esfuerzos por explicar la *DVD* se han considerado al menos 3 teorías, una de ellas considera la predisposición genética,<sup>22</sup> la segunda considera la estimulación adrenérgica excesiva<sup>23</sup> y la otra involucra a la isquemia miocárdica.<sup>8,24</sup>

El limitado número de pacientes, y la historia natural de la enfermedad ha hecho necesario el desarrollo de modelos experimentales para explicar teorías como las previas. Dentro de los modelos creados, los más importantes para remediar esta enfermedad, son los modelos relacionados a intervenciones crónicas sobre el *VD*. Con la utilización de nuestro *DOH* cubrimos este objetivo dado que podemos inducir incrementos de la poscarga al *VD* de una manera que podría remediar la observada en *HAP-P*. La manera en como se obtengan las curvas de función ventricular y sus derivadas, permitirán hacer mediciones objetivas de las variables, y la forma en como las lleva a cabo nuestro sistema (análisis de las curvas punto por punto) le da independencia y confiabilidad en lo que pretende medir, como aquí se describe y este potencial se verá incrementado con la adición de los cristales ultrasónicos, en estudios futuros.

**Cambios hemodinámicos en el modelo:** Las alteraciones hemodinámicas encontradas con este modelo, están relacionadas al compromiso de la función ventricular derecha e izquierda durante el desarrollo de hipertensión ventricular derecha crónica sostenida. Dichas alteraciones son similares a las encontradas en la contraparte clínica de los enfermos con *HAP-P*,<sup>2-5</sup> y otras formas de hipertensión arterial pulmonar, como la secundaria a tromboembolia pulmonar crónica no resuelta.<sup>25</sup> El grupo intervenido muestra el incremento progresivo de la *PSVD* al mismo tiempo que ocurren cambios en la presión diastólica final del ventrículo derecho, en la presión auricular derecha y en el gasto cardiaco, muy evidente a 60 mmHg de *PSVD*, estas últimas probablemente como reflejo de la existencia de disfunción ventricular derecha. Es claro que hasta ahora el modelo no nos permite establecer causalidad de la posible *DVD* encontrada, pero podríamos considerar que en un ventrículo hipertenso por sobrecarga de presión, 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>8,24</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>24,26,27</sup> El análisis completo de la hipertrofia ventricular derecha conseguida con el modelo y su posible participación en la génesis de la posible *DVD* serán descritos en una comunicación posterior.

En la *Tabla 1*, puede verse que los cambios hemodinámicos de la preparación involucran también al ventrículo izquierdo. Específicamente, existe elevación progresiva de la *PDFVI* y de la *PCP* en el tiempo, lo que puede traducir cambios en la función ventricular izquierda. Las alteraciones en la *PDFVI* y de la *PCP* observada en este modelo a 60 mmHg de *PSVD*, pueden ser debidas a interdependencia ventricular,<sup>28</sup> a hipertrofia ventricular<sup>29</sup> y/o el efecto restrictivo del pericardio.<sup>30</sup> Estos mecanismos están muy relacionados a fenómenos de tipo diastólico<sup>29</sup> y pueden ocupar un papel muy importante en la génesis de las alteraciones de la función ventricular izquierda aquí observadas.

Además de la posible participación de la hipertrofia-isquemia en la génesis de la *DVD* muchas interrogantes permanecen. No sabemos con claridad si todas estas alteraciones hemodinámicas pudieran ser secundarias a disfunción ventricular sistólica o diastólica, el papel de la interdependencia ventricular (sistólica o diastólica) y la del pericardio en forma crónica, por lo que nos proponemos en investigaciones futuras abordar estos aspectos con tecnología más avanzada como la sonomicrometría. El comportamiento en el transcurso del tiempo de las dP/dt de ambos ventrículos, están relacionados al probable incremento de la contractilidad y del tiempo de relajación ventricular a 60 mmHg de *PSVD*, teniendo en cuenta que estas variables son muy lábiles a diversos factores<sup>31</sup> como la presión o volumen, por citar algunos, estos índices requieren el apoyo de otros para confirmar los hallazgos, por lo que el uso de la sonomicrometría para la construcción de índices independientes de la precarga y postcarga, aunado a nuestro sistema, son muy deseables para responder estas preguntas.

**Dispositivo oclusor hidráulico:** Se pueden obtener oclusiones reversibles de los vasos sanguíneos usando dispositivos mecánicos de banda, stents, anillos metálicos de alambre o anillos hi-

dráulicos, 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. El dispositivo ideal debe reunir una serie de ventajas, como la durabilidad, la biocompatibilidad, la facilidad en la colocación, el bajo costo, de tamaño pequeño y fijación segura, entre otros requisitos que cubre el dispositivo hidráulico que aquí se presenta.

Algunos de los modelos experimentales para el desarrollo de sobrecarga de presión al ventrículo derecho, tienen el inconveniente de que no se puede incrementar la *PSVD* más allá de 40 mmHg, dado que el estímulo, aunque sostenido, no es suficiente para desarrollar mayor presión.<sup>7</sup> En otros modelos esto sí es posible, pero le imponen al animal, demasiada limitación funcional, llegando incluso a inducirse incrementos agudos de la postcarga al ventrículo derecho, con disfunción ventricular y fallecimiento del animal.<sup>6</sup> Nuestro dispositivo permite el incrementar la presión ventricular derecha en forma segura, sostenida y paulatina, dando el tiempo suficiente al ventrículo derecho de adaptarse a los incrementos de presión. Esta característica, además de disminuir el riesgo de mortalidad de los cánidos por disfunción ventricular derecha aguda, nos confiere la habilidad de poder inducir incrementos importantes de la *PSVD* que podrían remediar las presiones del *VD* vistas en la *HAP-P* grave.

También, como esperábamos, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar la *PSVD* basal contra la que resulta de obstruir la arteria pulmonar en forma aguda, para llevar al *VD* a 40 mmHg de presión sistólica (condición 1 vs condición 2, en la *Tabla II*) justamente como al comparar las presiones sistólicas del *VD* obtenidas a 40 mmHg con las obtenidas al llevar la *PSVD* a 60 mmHg (condición 2 vs condición 4), mientras que al comparar la determinación crónica contra la aguda de la misma maniobra (40 mmHg en mediciones agudas contra 40 mmHg en mediciones crónicas y 60 mmHg en condición aguda vs 60 mmHg en condición crónica), las diferencias no fueron estadísticamente significativas (condición 2 vs condición 3 y condición 4 vs condición 5). A pesar de que las maniobras fueron realizadas bajo efecto anestésico, el *DOH* mantuvo la presión sistólica del ventrículo derecho de cada condición aguda establecida, a su respectiva condición crónica, como se aprecia en la *Tabla II*.

Así, con este dispositivo oclusor hidráulico, que permite el incremento agudo, progresivo, crónico y sostenido de la poscarga del *VD* de manera confiable, se podrá utilizar para identificar alteraciones en la configuración, la masa y la función del ventrículo derecho por sobrecarga de presión, así como los ritmos de tales cambios y la presión real necesaria para que éstos ocurran,<sup>1</sup> apoyando con esto al esclarecimiento de las causas de la disfunción ventricular observada en la historia natural de la *HAP-P*, y otras entidades relacionadas a sobrecarga crónica de presión al ventrículo derecho.

**Sistema de adquisición de datos hemodinámicos:** Los requerimientos del sistema que aquí se describe hacen posible que éste pueda montarse en una *PC* de pocos recursos como la utilizada en este trabajo, y aunque el programa corra sobre *MS-DOS*, también puede ejecutarse en sistemas *Windows-98* o posteriores. Así por ejemplo, el *CAD* no requiere más que una ranura básica tipo *ISA* y los archivos y programas un espacio en disco menor de 1 MB, dado que cada archivo de datos completo precisa de menos de 310 kilobytes para almacenar un minuto de un registro con seis canales (cinco con los datos experimentales directos y uno más con la *dP/dt* de algún canal por ejemplo), mientras los programas requieren de un espacio equivalente.

Aunque los circuitos electrónicos utilizados para adecuar el *ECG* se ajustan a los estándares internacionales para los sistemas de supervisión en lo que se refiere a su respuesta en frecuencia y amplitud,<sup>32</sup> esto no es así para la parte diagnóstica ya que el *ECG* se utiliza aquí sólo como referencia para el inicio de la actividad cardiaca mientras que por otro lado, la toma de las señales de presión está dentro de las normas aceptadas para los registros de calidad diagnóstica o superior como en el caso de los registros obtenidos de los catéteres Millar, los cuales son de alta fidelidad y pueden reproducir sin distorsión oscilaciones de hasta 1000 Hz<sup>33</sup> y aunque frecuencias tan altas no son de interés en este trabajo, el muestreo de la señal a 440 muestras por segundo tolera la reproducción fiable de frecuencias de al menos 140 Hz,<sup>34</sup> lo que permite a su vez obtener la derivada de la señal de presión con calidad acorde para la investigación.<sup>35</sup>

Como se indicó antes, se utilizan en esta aplicación cinco de los ocho canales con que cuenta el convertidor analógico a digital, lo que deja un retardo de a lo más 200 microsegundos entre la

toma del dato del canal uno y el correspondiente del canal cinco, retraso que no es significativo para los efectos de este estudio. En los 3 canales restantes del *CAD* se contempla la adquisición de las señales provenientes de cristales ultrasónicos para poder comparar en cada ciclo cardíaco de cada ventrículo, su relación presión/dimensión sistólica y diastólica en un trabajo posterior a efectuarse con el mismo modelo que aquí se detalla.

El que el programa permita realizar operaciones diversas sobre las señales capturadas, y su observación en diferentes bases de tiempo, facilita el análisis de las señales y permite buscar correlacionarlas entre ellas. El programa puede también realizar cálculos estadísticos de las señales adquiridas como el promedio o la desviación estándar en el registro completo o por segmentos. Estas operaciones facilitan la identificación y medición (visual, automática o asistida) de los diferentes componentes de los trazos hemodinámicos de interés clínico (*dP/dt*, presiones) (*Figs. 4 y 5*). Las muestras son almacenadas en el disco duro de la *PC*, en discquetes, o bien se imprimen en papel convencional para su estudio detallado en fechas posteriores, pudiéndose reducir con esto los costos de los proyectos a largo plazo. Así también, la adecuada colocación de los catéteres y de las placas para el registro del *ECG* se siguió gracias a que el programa permite el monitoreo en tiempo real de los registros de presión y del *ECG*, mientras que la supervisión de la señal en tiempo real permite también ajustar la inyección de agua sobre el dispositivo de obstrucción hidráulica hasta alcanzar la presión sistólica del *VD* deseada, en forma segura.

**Limitaciones del estudio:** En la *HAP-P* uno de los mecanismos que condicionan el incremento de la postcarga al *VD*, es la obstrucción distal de las arterias pulmonares. La utilización de bандаж del tronco de la arteria pulmonar en nuestro modelo, produce obstrucción proximal de dicha arteria, lo cual puede ser una limitante para extraer los resultados hemodinámicos a la *HAP-P*. 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 efec-

to 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>9</sup>

### Conclusiones

El modelo de hipertensión ventricular derecha crónica está desarrollado.

La capacidad del dispositivo obturador hidráulico para mantener de manera aguda y crónica los incrementos progresivos de la presión sistólica

ventricular derecha en forma segura y sostenida, es confiable.

El sistema de captura hemodinámica experimental permite un análisis versátil de las curvas de función ventricular.

Trabajo financiado por CONACYT con clave 26021-M y 116676, y por el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" a través de los Departamentos participantes.

**Agradecimientos:** A Mario Pérez Sánchez, Porfiria Fernández Morales, María de Lourdes Torres Peláez y Florencio Hernández Lizardi, por su entusiasta colaboración en el desarrollo del estudio.

### Referencias

- BAMARD D, ALPERT JS: *Right ventricular function in health and disease*. Curr Probl Cardiol 1987; 12: 422-449.
- RICH S, DANTZKER DR, AYRES SM, BERGOFSKY EH, BRUNDAGE BH, DETRE KM, ET AL: *Primary pulmonary hypertension: A national prospective study*. Ann Intern Med 1998; 107: 216-223.
- D'ALONZO GE, BARST RJ, AYRES SM, BERGOFSKY EH, BRUNDAGE BH, DETRE KM, ET AL: *Survival in patients with primary pulmonary hypertension: Results from a national prospective registry*. Ann Intern Med 1991; 115: 343-349.
- SANDOVAL J, BAUERLE O, PALOMAR A, GÓMEZ A, MARTÍNEZ-GUERRA ML, BELTRÁN M, ET AL: *Survival in primary pulmonary hypertension: validation of a prognostic equation*. Circulation 1994; 89: 1733-1744.
- SANDOVAL J, BAUERLE O, GÓMEZ A, PALOMAR A, MARTÍNEZ-GUERRA ML, FURUYA ML: *Primary pulmonary hypertension in children: clinical, characterization and survival*. JACC 1995; 25: 466-474.
- AUSTEN GW, MORROW AG, BERRY WB: *Experimental Studies of the surgical treatment of primary pulmonary hypertension*. J Thoracic Cardiovas Surg 1964; 48: 448-455.
- BACHE RJ: *Effects of hypertrophy on the coronary circulations*. Prog Cardiovasc Dis 1988; 21: 403-440.
- VLAHAKES GJ, TURLEY K, HOFFMAN JIE: *The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: Hemodynamic and Biochemical Correlations*. Circulation 1981; 63: 87-95.
- 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.
- GÓMEZ A, MINK SN: *Increased left ventricular stiffness impairs filling in dogs with pulmonary emphysema in respiratory failure*. J Clin Invest 1986; 78: 228-240.
- GÓMEZ A, UNRUH H, MINK SN: *Altered left ventricular chamber stiffness and isovolumic relaxation in dogs with chronic pulmonary hypertension caused by emphysema*. Circulation 1993; 87: 247-260.
- GÓMEZ A, UNRUH H, MINK SN: *Left ventricular performance is depressed in chronic pulmonary emphysema in dogs*. Am J Physiol (Heart Circ Physiol) 1994; 267: H232-H247.
- 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.
- WOLFLE 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.
- INFANTE O, RODRÍGUEZ G, PÉREZ J, ESPINOSA L, VALENZUELA F, ROJAS M: *Terminal de electrocardiografía*. Rev Mex Ing Bioméd 1988; 9: 87-95.
- NEUMAN MR: *Biopotential amplifiers*. In: WEBSTER JG. "Medical Instrumentation: application and design". Boston, Houghton Mifflin, 1992; 288-353.
- PEURA RA, WEBSTER JG: *Basic sensors and principles*. In: WEBSTER JG. "Medical Instrumentation: application and design". Boston, Houghton Mifflin, 1992; 56-66.
- RODRÍGUEZ G, INFANTE O, VALENZUELA F, ESPINOSA L, GONZÁLEZ C: *Sistema de adquisición de señales fisiológicas*. Rev Mex Ing Bioméd 1988; 9: 25-35.
- INFANTE O, VALENZUELA F, POLO S: *Algoritmo que utiliza la segunda derivada para identificar el complejo QRS en tiempo real*. Rev Mex Ing Bioméd 1992; 13: 23-32.
- INFANTE O, SÁNCHEZ-TORRES G, MARTÍNEZ-MEMIJE R, FLORES-CHÁVEZ P, SÁNCHEZ-MIRANDA G: *Sistema para la medición no invasiva de la velocidad*

- dad del pulso arterial en diferentes territorios vasculares.* Arch Inst Cardiol Méx Cardiology 1999; 69: 330-337.
21. SANTOS MARTÍNEZ LE, BIALOSTOWZKY D, GÓMEZ A, INFANTE O, PALOMAR A, FLORES P, ET AL: *Analysis of the morphological and functional alterations in the development of right ventricular hypertrophy in a canine experimental model.* Chest 1999; 11: 1-4.
  22. ABRAHAM WT, RAYNOLDS MV, GOTTSCHALL B: *Importance of angiotensin converting enzyme in pulmonary hypertension.* JACC 1995; 86(suppl 1): 9-15.
  23. BRISTOW MR, HERSHBERG RE, PORT JD: *B adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium.* Circulation 1990; 82(suppl 1): I12-I25.
  24. 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; 50: 2176-2183.
  25. FEDULLO PF, AUGER WR, CHANNICK RN, MOSER KM, JAMIESON SW: *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension.* Clin Chest Med 1995; 16: 353-374.
  26. 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; 50: 2176-2183.
  27. YONEKURA S, WATANABE N, DOWNEY FH: *Transmural variation in autoregulation of right ventricular blood flow.* Circ Res 1988; 4: 776-781.
  28. JANICKI JOSEPH B, SHROFF SANIEEV 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.
  29. 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.
  30. 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.
  31. 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.
  32. BAILEY JJ, BERSON AS, GARSON AJ, HORAN LG, MACFARLANE PW, MORTARA DW, ET AL. *Recommendations for standardization and specifications in automated electrocardiography: bandwidth and digital signal processing.* Circulation 1990; 81: 730-739.
  33. PEURA RA, WEBSTER JG: *Blood pressure and sound.* In: WEBSTER JG. "Medical Instrumentation: application and design". Boston, Houghton Mifflin, 1992; 354-378.
  34. ALJAMA T, CADENA M, CHARLESTON S, YÁÑEZ O: *Procesamiento digital de señales.* México. Universidad Autónoma Metropolitana, 1992.
  35. GERSH BJ, HAHN CEW, ROBERTS CP: *Physical criteria for measurement of left ventricular pressure and its first derivative.* Cardiovasc Res 1971; 5: 32-40.

