

La autorregulación homeométrica. El efecto Anrep. Su posible importancia en la patofisiología en los aumentos de la postcarga del ventrículo derecho[§]

Eulo Lupi-Herrera,* Luis - Efrén Santos Martínez,** Javier Figueroa Solano,* Julio Sandoval Zárate***

Resumen

Uno de los mecanismos intrínsecos que se pueden documentar en el corazón aislado y en el estudiado *in situ*, es el bien conocido mecanismo de Frank-Starling el cual le permite a la función de las cámaras ventriculares expulsar la magnitud de volumen que le llegue [mecanismo autorregulatorio heterométrico]. Un segundo tipo de proceso de autorregulación que se ha demostrado en los ventrículos y que aparentemente no utiliza el componente de Frank-Starling, será el motivo de esta revisión. Éste requiere para establecerse por lo menos la secuencia de varios latidos hasta poderse concretar su plena actividad. En estas circunstancias, el ventrículo funciona de tal manera que, la presión diastólica final y la longitud de la fibra miocárdica se mantienen, producto de un aumento en la contractilidad. Esta adaptación ventricular, se ha llamado autorregulación homeométrica o efecto Anrep. El conocer los parámetros ventriculares independientes de la pre y de la postcarga, lo que incluye la contractilidad intrínseca, ha resultado muy relevante para comprender mejor la fisiopatología de los incrementos agudos y los crónicos de la postcarga ventricular. En esta revisión, se analiza la posible injerencia del efecto

Summary

HOMEOMETRIC AUTOREGULATION IN THE HEART. THE ANREP EFFECT. ITS POSSIBLE ROLE IN INCREASED RIGHT VENTRICULAR AFTERLOAD PATHOPHYSIOLOGY

One type of intrinsic response exhibited by the isolated and non-isolated heart is the well-known Frank-Starling mechanism, which endows the ventricles with performance characteristics such that the heart ejects whatever volume is put into it [heterometric autoregulation]. A second type of autoregulation in the isolated and non-isolated heart, one which apparently does not utilize the Frank-Starling mechanism, will be the main subject of this review. It requires at least a few beats to develop fully after an increase in activity. The ventricle then exhibits performance characteristics such that its end-diastolic pressure and fiber length tend to be maintained because of an increase in myocardial contractility. It will, therefore be referred to as homeometric autoregulation or Anrep effect. Assessment of ventricular load-independent parameters, including myocardial contractility, is important to better understand the pathophysiology of acute and right ventricular increased afterload. The role of the Anrep effect, in right ventricular dysfunc-

* Sub-Dirección de Investigación Clínica.

** Departamento de Cardiopulmonar.

*** Jefe del Departamento de Cardiopulmonar.

[§] Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México, D.F.

Correspondencia. Eulo Lupi-Herrera. Sub-Dirección de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano Núm. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan 14080, México, D.F.) Teléfono y fax: + 52 555 5732479. E-mail: eulo.lupi@cardiologia.org.mx.

Recibido: 06 de marzo de 2007

Aceptado: 27 de agosto de 2007

Anrep en la disfunción del ventrículo derecho en enfermos con hipertensión arterial pulmonar primaria y secundaria con cardiopatía hipertensiva pulmonar, mecanismo del que se discute su posible papel, se consigna como una hipótesis a tomar siempre en consideración, como una parte de la fisiopatología del estado agudo y en los crónicos cuando existe incremento de la postcarga del ventrículo derecho.

Palabras clave: Función ventricular derecha. Postcarga. Autorregulación homeométrica.
Key words: Right ventricular performance. Afterload. Homeometric autoregulation.

Introducción

La manera de comprender el funcionamiento integral del organismo es conocer el entendimiento cabal de cada uno de los integrantes del mismo. El objetivo de esta comunicación, es presentar de manera sistematizada, una de las variables que en condiciones normales o en las patológicas influyen la contracción ventricular y la función global del corazón, que con el haber de su conocimiento nos permite entender mejor la patofisiología del impacto de la postcarga a la que está sometida la cámara contráctil, en especial el ventrículo derecho [VD]. Después del nacimiento, la presión sistólica requerida por el VD para sostener el flujo pulmonar y en consecuencia el sistémico, desciende a 30 mm Hg o a cifras menores. De manera paralela a este abatimiento del trabajo del corazón, el miocardio del VD es remodelado para dejar de ser, una bomba con pared de amplio grosor que desplazaba el volumen a elevadas presiones a una estructura de paredes delgadas, de baja presión y que se especializa por manejar el volumen después del nacimiento.¹ Aunque el gasto cardíaco [GC] se incrementa tres o cuatro veces en el ejercicio extremo, el VD no llega a generar presiones sistólicas que van más allá de 30 a 50 mm Hg. Si al VD se le considera como una bomba muscular aislada, se debe señalar que la contracción y el acortamiento del miocardio del VD es el responsable de la generación de la presión como lo que produce el desplazamiento del volumen de su cavidad hacia el lecho pulmonar. Dado este enfoque funcional se describirá al VD con fines didácticos, como “bomba aislada”. El volumen desplazado depende de los siguientes factores.² El primero, relaciona la presión y el volumen de sangre expulsada. Se sabe que existe una rela-

tion in patients with primary or secondary forms of pulmonary artery hypertension with chronic *cor pulmonale*, is analyzed and presented as an hypothesis to be considered in the pathophysiology in acute and in chronic states of right ventricular afterload.

(Arch Cardiol Mex 2007; 77: 330-348)

ción inversa entre la presión de expulsión y el volumen por latido, para cada volumen latido éste desciende a medida que la presión de expulsión requerida es mayor. Cuando se comparan las pendientes obtenidas de estas relaciones entre el VD y el del ventrículo izquierdo [VI], se puede destacar que el VD es mucho más sensible que su opuesto a los cambios frente a las permutas en los niveles de presión para la expulsión. De lo que se puede inferir que frente a una obstrucción del lecho vascular pulmonar, el VD será menos capaz de mantener su volumen latido a niveles elevados de presión sistólica y requerirá de incrementar su mecánica de la contractilidad con miras a mantener el GC. El segundo mecanismo que gobierna el volumen latido del VD, es su volumen de llenado [mecanismo de Frank-Starling].^{3,4} Para cualquiera presión de expulsión, a mayor volumen de llenado del VD éste por latido será desarrollado en cuantía superior. Sin embargo, de acuerdo a Rosenblueth et al,⁵ la solución propuesta por la llamada ley de Starling^{3,4} no cubre todos los hechos de la acción de bomba del corazón y por lo tanto otros aspectos se deben tomar en consideración además de la distensión que acontece en la fase de la diástole. La ley del corazón que fue designada así, por Patterson, Piper y por el propio Starling,⁶ quienes consignaron que este es el único mecanismo “intrínseco” mediante el cual el corazón ajusta el GC frente a diferentes condiciones circulatorias es al cambiar la longitud de reposo de la fibra cardíaca. El tercer proceso que regula el volumen latido del VD es el estado “contráctil” del miocardio. La contractilidad es independiente del volumen de llenado y de la presión generada para la expulsión y es determinada por la estimulación del tono simpático, por componentes de la sangre que van en la

perfusión miocárdica [catecolaminas, oxígeno, agentes farmacológicos] así como por la integridad de las fibras musculares cardíacas. Es relevante mencionar que Rosenblueth et al,⁵ señalaban que la propuesta de Patterson, Piper y de Starling⁶ en su conclusión positiva, acerca de la función del corazón era apropiada, en cambio la negativa de la misma no lo era; el de haber consignado que no existen otros factores intrínsecos de la regulación del gasto del corazón, ya que la frecuencia de la contracción y la magnitud de la presión arterial también juegan un papel relevante. Para la misma expulsión de volumen, a medida que la presión arterial se incrementa, el trabajo en primera instancia se acrecienta y posteriormente decrece. Si la frecuencia del corazón aumenta lo mismo hace inicialmente con la amplitud de las contracciones ventriculares y posteriormente disminuyen. Para Rosenblueth et al,⁵ el aspecto más importante que controla la acción “intrínseca” de la regulación del GC es la propia actividad previa, así para sobreponerse al volumen precedente cualquier incremento del trabajo a la vez supera la amplitud de las contracciones preliminares. Para cualquier nivel de presión o volumen de llenado, de ser superior el estado de contractilidad del miocardio, a la vez será mayor el volumen latido del VD. Dentro de este panorama que determinan la función del VD, existen ajustes intrínsecos a varias situaciones [la autorregulación], lo que siempre será un prerrequisito para ser analizada antes de tomar en consideración los efectos de cualesquiera posible influencia externa. El término autorregulación fue enunciado por Sarnoff SJ et al,⁷ como aquella situación que se emplea para definir el fenómeno que acontece en un órgano, que no está sujeto a influencias de naturaleza nerviosa o bien humorales, que estén fuera de él y cuyo producto final puede ser aceptado razonablemente como de valor para la función total del organismo. El prototipo de respuesta intrínseca clásica que exhibe el corazón aislado, es el mecanismo de Frank – Starling,^{3,4} propiedad que le endosa al ventrículo la capacidad funcional característica de poder “expulsar el monto de la de sangre que le llega”, más con ciertos límites funcionales. Si el aporte de volumen es incrementado, tanto la longitud de la fibra del miocardio como la presión final ventricular también lo hacen, el ventrículo se contrae con mayor fuerza y expelle un volumen latido magnificado. Proceso que acontece con fundamento a concretarse de manera secuencial de latido a latido y que se le

designa como “autorregulación heterométrica”. Un segundo tipo de autorregulación del corazón, en el cual aparentemente no interviene el mecanismo de Frank-Starling^{3,4} es la “autorregulación homeométrica”. Mecanismo intrínseco, que requiere de unos cuantos latidos para que se establezca, en este caso en el ventrículo la presión diastólica final y la longitud de la fibra miocárdica se “mantienen” por haber acontecido un incremento en la actividad autorregulatoria en la contractilidad.

Los antecedentes que postularon la autorregulación homeométrica Anrep,⁸ en la preparación corazón – pulmón notó que la presión sistólica del VI aumentaba de manera abrupta por haberse acrecentado la resistencia a la salida del flujo lo que acontecía de manera subsiguiente al aumento del inotropismo, observando disminución de la presión diastólica final y del volumen ventricular, en un contexto de haberse mantenido constante la presión sistólica ventricular. Incremento en la contractilidad que Starling et al,^{3,4,6} asociaron a que esta condición estaba acompañada por acrecentamiento en la perfusión coronaria, por lo que consignó que se debía al mejor aporte de los nutrientes para el músculo cardíaco. Opuesta a esta consideración hipotética, Rosenblueth y colaboradores,⁵ en el Instituto Nacional de Cardiología de México, demostraron que este efecto era independiente del aporte circulatorio coronario del músculo ventricular. Sarnoff et al,⁷ expusieron que el efecto del incremento contráctil persistía a pesar de que el flujo coronario se mantenía constante, por lo que ambas indagaciones establecieron la duda sobre la hipótesis propuesta por Patterson, Piper y Starling,⁶ como la posible causa responsable del incremento de la contractilidad. En honor a quien hiciera la descripción original en el año de 1912 de este fenómeno que nos ocupa, Sarnoff et al,⁷ le otorgan a la autorregulación homeométrica del ventrículo la denominación de: efecto Anrep,⁸ designación con la que se le conoce hasta hoy día en la literatura cardiológica. En su trabajo original, Anrep⁸ refiere que fue a sugerencia de Starling,^{3,4,6} que inició su estudio experimental acerca del tema. De acuerdo a los conceptos que reinaban en relación al tema, el comportamiento de los volúmenes del corazón como resultado de la estimulación nerviosa periférica esplácnica, señalaban que: en la primera elevación de la presión sistólica se acompañaba de aumento del tamaño del corazón y a la vez había

disminución del GC. La dilatación se sostenía al punto máximo en el que la presión sistólica dejaba de elevarse o bien descendía ligeramente. Anrep⁸ notó que de manera coincidente con la “segunda elevación” de la presión sistólica había un incremento en la actividad contráctil, la dilatación era menor y el GC iba mejorando. Por lo que a pesar de haberse incrementado la resistencia a la salida del flujo, tanto el volumen intraventricular y el GC retornaban a sus valores iniciales. En esos años se señalaba, que si la presión sanguínea era elevada por compresión mecánica de la aorta torácica, el corazón reaccionaba de manera pasiva, dilatándose frente al incremento de la presión, situación en la que se sostenía hasta que la resistencia fuese removida. Al repetir los experimentos, Anrep⁸ pudo constatar las consideraciones previas, pero además noto que frente al segundo incremento de la presión sistólica, era mayor el tono del corazón, lo que acontecía “justo antes de la segunda elevación”. Por lo que el aumento del tono, aparejado con la disminución de los volúmenes sistólicos y los diastólicos, era consecuencia de la propia acción del corazón y no era producto de la elevación de la presión arterial sanguínea. Anrep,⁸ investigó la causa de este incremento del tono del corazón y analizó la consecuencia de efectuar sólo compresión mecánica, el de analizar la acción de la estimulación simpática [con adrenalina] y el de la supresión de la misma [con la exclusión de las glándulas suprarrenales]. Este investigador llegó a las siguientes conclusiones: 1. al igual que se había observado, la sola compresión mecánica de la aorta que genere elevación de la presión sistólica, aunque sea pequeña, siempre produce dilatación del corazón. 2. la administración de adrenalina o su liberación puede actuar de dos maneras, sobre la pared de los vasos dando vasoconstricción o en el corazón [aumentado el tono o su aceleración] y 3. cualesquiera elevación de la presión sanguínea por medio de la estimulación nerviosa involucra la participación de las suprarrenales. Stainsby et al,⁹ han presentado información derivada de la preparación de corazón canina y demostraron que cuando el ventrículo se confrontaba contra una mayor resistencia producía a la vez trabajo externo superior a determinada presión de llenado, que en las circunstancias donde el incremento de éste era inducido al acrecentar el volumen latido. Posteriormente, si el volumen latido permanecía constante, si la resistencia aórtica y la presión se acrecentaban, el ventrículo generaba mayor cantidad de trabajo externo con “ligeros incrementos en la pre-

sión de llenado”. Información obtenida en el corazón canino que fue consonante con los hallazgos de Kosawa,¹⁰ Peserico¹¹ y de Stella¹² efectuados en el corazón de la tortuga y que a la vez confirmaron las observaciones de Müller.¹³ Estudio este último, que examinó la respuesta del corazón al acrecentamiento de la presión aórtica, tanto en el del animal intacto como en las preparaciones de corazón aislado, mismas donde se concluyeron que operaban dos procesos: el primero era activo e inmediato requiriendo del incremento de los volúmenes ventriculares y en donde se emplean fuerzas elásticas y el segundo que acontecía en uno o dos minutos, el cual permitía trabajar al corazón contra la presión elevada en un escenario de menor volumen, lo que demostraba un marcado efecto inotrópico positivo del miocardio. Una observación que se puede asentar como de impacto académico, fue la realizada por Rosenblueth, Alanís, López y Rubio.⁵ Estos investigadores estudiaron el VD del corazón aislado del perro, entretanto mantenían la presión de perfusión coronaria constante y observaban los cambios del volumen de ambos ventrículos. Sus indagaciones les permitieron consignar que cuando la resistencia a la expulsión del VD se aumentaba, el volumen en primera instancia también se acrecentaba, mas posteriormente éste declinaba, expulsando el VD un volumen latido comparable pero ahora en contra de mayor presión a su salida. Aunque en su modelo experimental no fue posible con toda certeza, asegurar si habían o no cambios en la perfusión coronaria durante la transición de un estado fisiopatológico al otro, sus hallazgos sin embargo indican que no necesariamente es concomitante el incremento del flujo coronario para obtener una mayor contractilidad miocárdica en estas circunstancias. Las observaciones de Sarnoff et al,⁷ también sostienen la consideración previa, que la regulación homeométrica en el VD o en el VI puede acontecer aun en situaciones donde el flujo coronario es controlado. Rosenblueth et al,¹⁴ también han hecho énfasis en el concepto de la importancia que tiene la “actividad previa de la cámara contráctil” en la influencia sobre la contracción del ventrículo. Ellos han consignado que cuando el trabajo previo del corazón está acrecentado, este incremento determina futuras magnificaciones de la contracción subsiguiente y que esta influencia es suficientemente importante para superar la del volumen o la de la longitud inicial de la fibra miocárdica. Así, cualesquier incremento en el trabajo aumenta la amplitud de la siguiente contracción. Sarnoff et

al,⁷ han demostrado que la influencia homeométrica en la contractilidad del ventrículo estaba relacionada a la manera como era activada o producida esta última más que por el aumento mismo de trabajo. Así, demostraron que el efecto homeométrico era más pronunciado cuando la presión se acrecentaba, que cuando el flujo se aumentaba, e inclusive llegaron a inducir el estado de autorregulación cuando el trabajo ventricular se había abatido. El análisis de las variables hemodinámicas que influyen el consumo de oxígeno del corazón han revelado que la que mejor correlación no es con el trabajo del mismo, sino que es la “propia tensión desarrollada por el miocardio”, como nos lo indica el análisis de la porción del área bajo la curva de presión sistólica por minuto. En los estudios de Sarnoff et al,⁷ los aumentos en la presión aórtica o por acelerar la frecuencia cardíaca, requieren que el corazón genere grandes tensiones del miocardio. Un mayor incremento relativo en el volumen latido, de estar constante la presión media aórtica y la frecuencia cardíaca, resulta en un aumento muy discreto del desarrollo de la tensión del miocardio. Los aumentos en la presión aórtica dan una marcada influencia homeométrica, en cambio resulta mucho menor este mecanismo autorregulatorio con los aumentos del volumen latido. Por lo tanto, es la magnitud de la tensión desarrollada por el miocardio por unidad de tiempo, el factor que activa el mecanismo de la autorregulación homeométrica. De acuerdo a los conceptos enunciados, el miocardio después de estar sujeto a un incremento de la postcarga, de sufrir un estado inotrópico negativo transitorio, pasará al positivo.

Por lo que la hipótesis de que el efecto Anrep⁸ parece una recuperación de un estado inotrópico negativo, que acompaña el incremento abrupto de la presión ventricular, efecto que merma la contractilidad y que es producto de la isquemia del sub-endocardio, el que a la vez es corregido por autorregulación del lecho coronario, parece ser una hipótesis que se sostiene de acuerdo a los trabajos de Monroe y colaboradores.¹⁵

La etiología del efecto Anrep

En el corazón normal, existe una distribución similar del flujo coronario en las paredes internas y externas de los ventrículos de acuerdo a los trabajos de Doménech et al.¹⁶ En condiciones funcionales donde aparece un incremento abrupto de la presión ventricular existe una irrigación temporal deficiente, lo que se traduce en

isquemia del segmento interno del espesor de la pared ventricular. Producto de tal isquemia la contractilidad es abatida, lo que se ejemplifica al observar aumento del volumen ventricular y de la presión final diastólica de la cámara contráctil. Mediante la autorregulación del lecho coronario, esta condición es lentamente corregida con la redistribución del flujo coronario, lo que ocasiona mejoría de la contractilidad, lo que da el efecto Anrep.⁸ Es importante consignar que, de acuerdo a los trabajos de Rosenbluth et al,⁵ y de Sarnoff y colaboradores,⁷ esta redistribución puede acontecer aunque en menor cuantía, cuando el flujo coronario total se mantiene constante. Hay argumentos que le dan soporte a la “hipótesis de la recuperación” como una posible explicación del efecto Anrep.⁸ Blinks et al,¹⁷ y Gilmore et al,¹⁸ han demostrado que el efecto Anrep⁸ no se logra producir en las preparaciones experimentales de músculo papilar aislado. Frente a este argumento, se puede argüir que el efecto Anrep⁸ es una forma intrínseca de autorregulación y que el músculo papilar está pobremente oxigenado para poderlo desencadenar. Sin embargo, se debe recordar que el músculo papilar aislado es capaz de mostrar el efecto Bowditch,¹⁹ el cual es un mecanismo de autorregulación ampliamente demostrado tanto en las preparaciones aisladas de músculo papilar como en el corazón intacto. Por otro lado, no está fuera de la razón mencionar que el efecto Anrep⁸ no se presenta en el músculo papilar aislado en vista de que no está presente el flujo coronario y que no está conservada la geometría del ventrículo. De estar presente la integridad ventricular, es de esperarse que cambios abruptos en la presión en la cavidad darían a la vez el mismo impacto en generar modificaciones en la presión intramural, en especial en las capas del sub-endocardio, lo que sería necesario para que el ventrículo pudiese echar a andar los mecanismos compensatorios de autorregulación vascular con miras a frenar la isquemia, proceso que es dependiente del factor tiempo. Monroe et al,¹⁵ han demostrado que si los incrementos en la presión sistólica son paulatinos o muy lentos los mecanismos de autorregulación son permisibles y no aparece un acrecentamiento de la presión diastólica final, ni del incremento de la circunferencia ventricular y por ende no se hace presente el efecto de Anrep.⁸ Observación que contrasta, cuando al efectuar incrementos abruptos en la presión sistólica en el mismo ventrículo ocasionan un

aumento relativamente mayor de los volúmenes ventriculares finales diastólicos, de la circunferencia ventricular y que sí son compensados por el efecto Anrep.⁸ Más aún, si se produce una reducción de la presión ventricular inmediatamente de haberse hecho la elevación constante de la misma por varios minutos, tampoco se hace presente el efecto Anrep.⁸ En esta circunstancia en particular, se puede presumir que las fuerzas autorreguladoras que pretenden asegurar una circulación apropiada a las hojas del sub-endocardio del ventrículo no han tenido suficiente tiempo para relajarse. Monroe et al,¹⁵ también han logrado definir que con la administración de vasodilatadores como es la papaverina o el ATP, se puede garantizar una circulación apropiada a las capas del sub-endocardio y en esta circunstancia si se llega a elevar la presión ventricular de manera abrupta, no hay isquemia del sub-endocardio y en consecuencia tampoco se nota el efecto Anrep.⁸ También el mecanismo de autorregulación homeométrica, no se hace presente en circunstancias donde se hayan empleado otros vasodilatadores coronarios efectivos o cuando se incrementa la presión de la perfusión coronaria. Los mismos investigadores, de acuerdo a sus resultados experimentales señalan, que la propiedad de un vasodilatador para abolir el efecto Anrep⁸ está en relación directa con la habilidad de acrecentar el flujo coronario. En diseños experimentales en donde la distribución regional del flujo coronario fue determinada mediante microesferas radiactivas, la relación entre el flujo coronario de las capas internas, en relación con las de las hojas externas del ventrículo izquierdo se redujo de manera significativa inmediatamente después de que se produjo el alza de la presión sistólica del VI, al ser comparada con la misma relación cuando el ventrículo se le sostuvo con una misma presión sistólica durante algunos minutos. En este protocolo de investigación, el electrocardiograma también aportó datos al ser analizado el comportamiento del segmento ST y el de la onda T. Durante el período de la elevación de la presión sistólica ventricular aparecieron cambios de lesión sub-endocárdica, como son las modificaciones del segmento ST, mismas que no se hicieron presentes durante la elevación abrupta de la presión sistólica en la condición en la que si se habían suministrado con anterioridad vasodilatadores coronarios. De acuerdo a estas observaciones, es por lo tanto presumible que el incremento en la per-

fusión por ella misma produce un efecto inotrópico positivo. Concepto que le han dado apoyo las observaciones de Abel et al,²⁰ y de Bacaner y colaboradores,²¹ donde demuestran que el incremento del flujo o la presión de perfusión coronaria mejora la contractilidad ventricular. En la génesis del incremento del flujo coronario se puede también especular que hay sustancias involucradas en la autorregulación coronaria, como la adenosina que pudiese tener un efecto directo inotrópico sobre el músculo cardíaco. La hipótesis propuesta por Starling y asociados,^{3,4} por Monroe y colaboradores,¹⁵ es además consistente con ciertas características que tiene el efecto Anrep.⁸ La magnitud del mecanismo se ha visto que es proporcional a la cuantía de los cambios en la presión sistólica, más aún éste es mayor a frecuencias cardíacas altas. Es de esperarse que a presiones sistólicas elevadas y en presencia de taquicardia donde las demandas metabólicas de la cámara ventricular son mayores, también lo será la isquemia y su subsiguiente corrección será a la vez más pronunciada. Monroe et al,¹⁵ han documentado que el efecto Anrep⁸ se ve disminuido cuando al corazón se le han administrado beta bloqueadores adrenérgicos, lo que a la vez permite especular que las catecolaminas están involucradas en el efecto Anrep,⁸ particularmente ya que éstas se liberan en cantidades proporcionales a los incrementos de la presión aórtica sistólica. Pero también, puede atribuirse al impacto que tienen los beta-bloqueadores en disminuir las demandas metabólicas del miocardio de las cámaras ventriculares. Sarnoff y colaboradores,²² han considerado que una disminución del potasio sigue a la aparición del efecto Anrep.⁸

El efecto Bowditch, el inotrópico, el incremento de la frecuencia cardíaca y el efecto Anrep Bowditch,¹⁹ describió el fenómeno que lleva su nombre en el corazón de la rana y que se conoce también como de la "escalera". Mismo que consiste en el que aparece al poco tiempo de estimular el músculo cardíaco, donde el corazón exhibe contracciones sucesivas con la peculiaridad de ser de mayor intensidad en las siguientes y varios latidos más tarde alcanza una meseta. Mientras mayor sea la carga impuesta, superior será la contracción, es decir se obtiene a partir de la misma tensión de la fibra miocárdica contracciones más enérgicas. Bowditch,¹⁹ dejó el concepto que cada

contracción deja atrás un estado mucho más favorable para la subsiguiente, por lo tanto mientras mayor sea la frecuencia de estimulación, más adecuada será la condición para la contracción. El fenómeno de Bowditch,¹⁹ ha sido estudiado cambiando la frecuencia de la estimulación y acortando o alargando los ciclos en el curso de una motivación rítmica. Todos estos recursos que lo propician tienen en común el efectuar algún cambio en el intervalo entre la aplicación del estímulo. El mecanismo bioquímico de este proceso ha sido revisado por Hajdu,²³ indicando que se debe a que el ión potasio deja a la célula con cada contracción y éste re-entra en los intervalos de las contracciones. Por lo tanto, mientras la frecuencia sea más rápida, menor oportunidad habrá de que re-entre el potasio y a la vez menor cuantía habrá del ión en cada episodio para poderse equilibrar, situación fisiológica de movilización iónica que se ha demostrado que favorece la contractilidad del miocardio. Existe una marcada similitud en el patrón hemodinámico cuando la actividad del corazón es acrecentada mediante incrementos de la frecuencia cardíaca o por los aumentos de la presión aórtica. Semejanza de patrones que sugieren que los cambios en las concentraciones iónicas intracelulares pueden llevarse a cabo como consecuencia del carácter propio de las contracciones como por el intervalo que hay entre ellas. Un aumento en la magnitud de la tensión desarrollada por el miocardio es posible que ocasione cambios bioquímicos, lo que a la vez dejen atrás una mejor condición para la contracción subsiguiente. Los hallazgos de Sarnoff et al,⁷ son coincidentes a los de Rosenblueth et al,⁵ en relación al mecanismo propuesto por Starling et al,^{3,4} y por Monroe et al,¹⁵ en función a los cambios en la perfusión del miocardio. Más son discordantes en analogía a que los niveles de catecolaminas sean de importancia en la génesis del efecto Anrep.⁸ Es interesante e importante señalar que, en circunstancias donde se inyectó norepinefrina hubo respuesta vigorosa del corazón, a medida que el nivel de esta sustancia era superior, mas también lo era la resistencia que tenía que vencer el ventrículo, sin embargo la cámara contráctil pudo expulsar un volumen similar sin elevar su presión diastólica final. Hallazgos consonantes con el hecho donde la norepinefrina desvía la curva de función ventricular hacia arriba y a la izquierda, lo que ejemplifica mejoría en la contractilidad. Las observaciones también hacen tentadora la idea de

que el acrecentamiento de la actividad ventricular pueda aumentar la cantidad de norepinefrina local o de facilitar su utilización y por lo tanto favorecer el proceso de autorregulación homeométrica. Desde los estudios clásicos de Bowditch,¹⁹ numerosos investigadores han documentado el efecto inotrópico que aparece al aumentar la frecuencia de la contracción en las fibras musculares aisladas, en el corazón separado del organismo y en el estudiado *in situ* en el animal anestesiado. Investigaciones realizadas en enfermos conscientes con coronarias normales han indicado que aparece un aumento substancial del inotropismo positivo asociadas con la taquicardia. Algunos como Roelandt et al,²⁴ y Noble et al,²⁵ lo han negado en sujetos con enfermedad coronaria. Higgins et al,²⁶ han demostrado en el animal de experimentación alerta, que los aumentos de la frecuencia de las contracciones del corazón normal, sólo tienen un efecto inotrópico positivo ligero, más que esta acción es relevante de existir depresión del miocardio por acción anestésica por pentobarbital sódico o en el animal en estado de alerta que se le suministró propranolol. Vatner et al,²⁷ han expuesto que el efecto Anrep⁸ no es claramente aparente en las preparaciones de corazón aislado y en las de éste con el pulmón, en la circunstancia especial cuando la presión aórtica se eleva aproximadamente 70 mm Hg en el animal conciente que se mantiene con frecuencias cardíacas lentas, circunstancias en las que el VI responde de manera inicial con ligero incremento el volumen diastólico final y en su presión, siendo la corrección de estos parámetros a su valor control de forma muy pequeña. En cambio, si el mismo animal de experimentación es ahora sometido a « frecuencias cardíacas elevadas» o cuando es anestesiado, hay un mayor incremento inicial del volumen y de la presión diastólica final, lo más importante es que aparece posteriormente el efecto de autorregulación homeométrica mucho más preponderante.

La importancia de la autorregulación homeométrica

Independiente de cuál sea el mecanismo que permite que la autorregulación se lleve a cabo, el alcanzarse un incremento en la contractilidad tiene dos aspectos relevantes en la consecuencia funcional del corazón. El primero, es que le permite a la cámara latir a determinada frecuencia y expulsar el mismo volumen latido en con-

tra de un rango de resistencia sin requerir elevar su presión diastólica final o modificar la longitud inicial de la fibra miocárdica. Por lo que, en cierto rango funcional del corazón actúa de tal manera que logra conservar la regulación heterométrica ventricular frente a los cambios en el volumen latido. El segundo, el incremento en contractilidad, especialmente es un aspecto en el cual se desarrolla más rápidamente la presión ventricular, acorta proporcionalmente el ciclo cardíaco en la parte del tiempo sistólico, lo que no acontecería si la contractilidad estuviese abatida. Lo que resulta en particular ventaja cuando la frecuencia cardíaca está acelerada, ya que si este fenómeno no estuviera presente, el intervalo diastólico se vería acortado, la relajación ventricular sería incompleta antes de que aconteciera la siguiente sístole, el llenado ventricular sería precario y el flujo coronario estaría limitado. Es de particular interés mencionar que en los experimentos de Sarnoff et al,⁷ que en esta circunstancia si la frecuencia de las pulsaciones se acrecentaba de manera súbita, aparecía pulso alternante en los primeros segundos, más desaparecía pronto en el momento que se hacía presente la mejoría de la contractilidad.

La autorregulación homeométrica y el rango fisiológico de la presión aórtica

Las modificaciones en la situación de reposo en la longitud de la fibra miocárdica provee el mecanismo para la regulación normal de la contracción en el corazón. Un segundo proceso también intrínseco, es cuando la presión aórtica se incrementa, o en el caso de que los volúmenes ventriculares también se acrecienten, lo que da en consecuencia una contracción más enérgica,^{3,4} para de forma subsiguiente disminuir la presión final diastólica y el volumen a valores menores que los que existían antes de que aconteciera la elevación de la presión aórtica. Este último mecanismo, la autorregulación homeométrica se ha considerado que representa un incremento de la contractilidad ya que el acrecentamiento del trabajo, se han podido alcanzar a una menor presión final ventricular o longitud de la fibra miocárdica del que se hubiese requerido mediante el mecanismo de Frank-Starling.^{3,4} Los resultados experimentales que se han consignado, pueden recibir la crítica que al emplear sólo valores hemodinámicos de presión y de volumen, es muy difícil separar los cambios que pudiesen acontecer en el “estado de la longitud

diastólica de la fibra del miocardio” de aquellos que en realidad corresponden a modificaciones propias de la contractilidad intrínseca. De acuerdo a Gilmore et al,¹⁸ los efectos que ocasionan los incrementos súbitos de los volúmenes diastólicos en la tensión de relajación, con el consecuente aumento de la distensibilidad diastólica hacen que la interpretación precisa de las modificaciones de la presión diastólica sean muy difíciles de analizar. En los trabajos pioneros, nos podemos percatar, que la autorregulación homeométrica se ha hecho muy notoria cuando la presión aórtica se elevó partiendo de cifras de presiones ventriculares bajas. Se sabe hoy día, ya que contamos con métodos que permiten separar los cambios que acontecen en la longitud diastólica de la fibra del miocardio de los que son producto de la contractilidad, cómo ejercen éstos sus efectos en la mecánica de la función ventricular, al ser analizado en términos de las relaciones instantáneas entre la fuerza y la velocidad de la contracción del músculo ventricular. En las contracciones isovolumétricas, un incremento en la longitud de la fibra diastólica resulta en un acrecentamiento desarrollado en la tensión máxima. En cambio, la velocidad del acortamiento intrínseco del elemento contráctil estimada a “cero de tensión = V_{max} ”, de acuerdo a las observaciones de Covell et al,²⁸ y de Ross et al,²⁹ ésta no se ve modificada. Así mismo, los aumentos o las disminuciones [el estado contráctil intrínseco = el inotropismo] se ve acompañado por modificaciones del V_{max} y aunque la tensión máxima isovolumétrica desarrollada puede a la vez acrecentarse, disminuir o no cambiar dependiendo del estado inicial de la longitud de la fibra. De acuerdo a estos conocimientos, Clancy et al,³⁰ estudiaron si la autorregulación homeométrica produce o no un aumento en la contractilidad, más ahora concretamente dentro del rango fisiológico de la presión aórtica, definiéndose su posible presencia y analizando su importancia, con fundamento en las características de las desviaciones en la relación fuerza – velocidad, además de los mecanismos que se asocian al de Frank-Starling.^{3,4} Al hacer el análisis de los trabajos mencionados en un estado de equilibrio después de la elevación de la presión aórtica, la disminución de la presión final del ventrículo izquierdo fue de grado menor que la que aconteció en su incremento inicial, por lo tanto la presión como el volumen permaneció en valores mayores que los docu-

mentados en el estado basal. Con fundamento a esta observación es que Clancy et al,³⁰ investigaron el significado de la posible participación del mecanismo de Frank-Starling en la elevación de la presión aórtica y su impacto en modificar la función del ventrículo y no sólo atribuirlo, por lo tanto la autorregulación homeométrica en los rangos fisiológicos de la presión aórtica. Aunque los investigadores no lo hicieron mediante el estudio del Vmax, sí lo efectuaron a través de la interpretación de las curvas de fuerza – velocidad, que también es un índice sensible y reproducible del estado contráctil y que provee una medida relativa de los integrantes de la contractilidad y de la longitud de la fibra miocárdica en el momento de realizar la elevación de la presión aórtica que provoca el efecto de Anrep.⁸ Clancy et al,³⁰ demostraron que las curvas de fuerza-velocidad isovolumétricas que son inducidas por presión como también las derivadas del incremento del GC, como era de esperarse se desplazaron a la derecha de la considerada como control, sin embargo la diferencia entre ambas indicó sólo un pequeño incremento de la contractilidad en el estado de regulación homeométrica. Estudios previos, sugirieron que el incremento en la presión inducía un estado de regulación homeométrica y que esto representaba exclusivamente un acrecentamiento de la contractilidad, se fundamentaron en el análisis en la relación entre el trabajo por latido ventricular, el poder por latido o la presión sistólica en relación con la presión final ventricular. Como se mencionó, en la mayoría de estas investigaciones la presión final diastólica en estado de equilibrio que siguió al típico estado de regulación homeométrica experimental excedió al valor control, lo que puntualiza el hecho de que el mecanismo de Frank-Starling^{3,4} estuvo presente y que contribuyó en el comportamiento de la función ventricular. Hoy día sabemos el papel que juega la distensibilidad diastólica ventricular, la que se acrecienta, tanto por la acción de la presión como por el cambio en el volumen, fenómeno que está íntimamente vinculado con el estiramiento de las fibras miocárdicas y que causa relajación por estrés del músculo. De sólo juzgarse la contractilidad ventricular por los datos hemodinámicos antes anotados, la contribución del mecanismo de Frank-Starling^{3,4} puede ser infravalorado por el uso de la presión diastólica final solamente y se puede atribuir de manera aparente y sobrevalorar a la contractili-

dad durante la regulación homeométrica. Al parecer cuando los rangos de presión aórtica están entre 78 a 113 mm Hg el incremento de la contractilidad es por lo tanto menor, no está ausente pero es más relevante el mecanismo de Frank-Starling^{3,4} frente a los incrementos de la presión aórtica dentro de los rangos fisiológicos.³⁰

Mecanismos modernos y la producción del efecto Anrep

Aunque la autorregulación homeométrica se ha postulado que está causada por un incremento en la perfusión coronaria, después de haber existido déficit de la misma, este mecanismo no puede aplicarse en ciertos modelos experimentales en donde el fenómeno Anrep⁸ está presente, ya que se ha mantenido en ellos la presión aórtica constante y por ende la perfusión coronaria. Otras elucidaciones que se han dado para el fenómeno donde se ha visto la mejoría en la contractilidad, particularmente tratándose del VD, han radicado en la acción directa de la presión sobre las propias paredes de esta cámara, es decir en la interfase de ésta con el endocardio. Aspecto que está en relación a que los incrementos de la presión sistólica, aún sin haber estado presente cambios en el volumen ventricular, lo que implica un acrecentamiento de la tensión de las fibras miocárdicas. Razón por la que se puede establecer la hipótesis que la señal que establece la autorregulación homeométrica radica en la compresión mecánica sobre algunos de los canales iónicos del miocardio. En vista de que la superficie del VD es relativamente extensa implica una posibilidad real que ocasionaría deformación de las membranas de las células miocárdicas próximas a la superficie del endocardio. De acuerdo a Morris,³¹ modificaría a través de los canales ion – mecánico sensitivos [stretch – activated channels] el aumento y la activación del calcio intracelular por la acentuación del gradiente de presión. Brutsaert y Andries,³² en estudios acerca del endotelio ha consignado que la estimulación mecánica de las células de esta estructura pueden causar un incremento en las concentraciones del calcio en las células vecinas. En sus investigaciones han demostrado en el músculo papilar aislado, que el daño del endotelio endocárdico, sin que se llegue a lesionar las células miocárdicas resulta en depresión de la contractilidad. Tratándose del VD, las células miocárdicas que están presentes en la extensa trabécula de esta cámara, pueden sufrir deforma-

ciones de la membrana como respuesta al incremento de la presión intraventricular. Este efecto de presión se puede transmitir también al espacio intercelular dentro del espesor de la pared, lo que a la vez puede deformar las membranas de las células intramurales del miocardio. Es relevante mencionar, que la hipótesis original del mecanismo desencadenante de la autorregulación homeométrica propuesta por Anrep⁸ [la liberación de catecolaminas endógenas] como respuesta al incremento de la postcarga del ventrículo ha sido favorecida por las observaciones recientes de Szabo et al,³³ ya que han demostrado que el efecto Anrep es abolido en presencia de muerte cerebral. Schipper et al,³⁴ han consignado que en el perro adulto la mejoría de la contractilidad del VI como consecuencia de los aumentos de la postcarga, la situación contráctil no es inhabilitada, ni por la denervación simpática ni por la parasimpática. Wahler et al,³⁵ en el músculo papilar han demostrado que el efecto inotrópico positivo frente a incrementos de la post-carga está mediado por cambios en la sensibilidad y en la concentración del calcio intracelular. Este efecto no es inhibido por el propranolol y si lo es por el verapamil. De acuerdo a las observaciones antes mencionadas, el efecto Anrep⁸ de los ventrículos en su causa íntima no se ha logrado puntualizar, sin embargo se pueden invocar: el déficit irrigatorio del subendocardio, el estiramiento mecánico de las fibras miocárdicas, la participación de las células endoteliales, la elongación de las membranas o la deformación de los miocitos, las modificaciones de las presiones transmuralas o en las intercelulares sobre los canales iónicos, las anomalías en las concentraciones y en sensibilidad del calcio intracelular y al efecto de las catecolaminas endógenas.

El efecto Anrep y su importancia clínica

Amén de las observaciones experimentales que dieron origen a la existencia y al conocimiento del efecto Anrep,⁸ este mecanismo se ha demostrado en años recientes en el VD del animal recién nacido que se le ha ocasionado síndrome de estrés respiratorio agudo, también en la sobrecarga de presión sistólica del VD y en especial en el ser humano portador de hipertensión arterial pulmonar idiopática [HAP-I]. Observaciones que han dado luz al mejor entendimiento de los comportamientos hemodinámicos en estas patologías. Así en el síndrome de insuficien-

cia respiratoria del recién nacido y en otras entidades de la infancia donde existe deficiencia del surfactante, en el que se induce hipertensión arterial pulmonar [HAP], se ha sugerido que el GC se decapita particularmente como consecuencia de una disminución del retorno venoso secundario a la aplicación de la asistencia mecánica ventilatoria. Biondi et al,³⁶ y Evans et al,³⁷ han consignado que en el Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Progresiva del Adulto cuando existe HAP, la función ventricular está afectada por varios mecanismos que interactúan; tales como un incremento en la pre-carga del VD, lo que merma la función VD, lo que a la vez abate la pre-carga del VI, donde hay reducción de la distensibilidad del VI secundaria a la desviación del septum interventricular a la izquierda y aceptándose abatimiento de la perfusión coronaria. Sin embargo, estos hallazgos fisiopatológicos no pueden ser aplicados en su totalidad en el Síndrome de Insuficiencia Respiratoria del Recién Nacido, donde el VD conserva espesor mucho mayor de su pared. En este último escenario López-Cardozo et al,³⁸ en el animal de experimentación recién nacido, que frente un incremento de las resistencias vasculares pulmonares el VD es capaz de mantener el GC a través del mecanismo de regulación homeométrica. Observación que está de acuerdo con las de Klautz et al,³⁹ en donde este elemento acontece en los corazones de los animales recién nacidos y que se someten al aumento de cargas de presión ventricular cuando la circulación se mantiene intacta.

La hipertrofia, la contractilidad y el efecto Anrep

La hipertrofia de las paredes ventriculares provee de un mecanismo fundamental que le permite al corazón adaptarse a las condiciones anormales de los incrementos de la postcarga. Aunque la función ventricular ha sido estudiada fundamentalmente en experimentos agudos en animales intactos y conscientes, poco se conoce de los cambios que sufre la función mecánica ventricular frente a los acrecentamientos de la postcarga, en especial cuando estos se sostienen por varias semanas o de manera crónica. Si la hipertrofia ventricular en particular se asocia o no a un estado de depresión de la contractilidad, el tema ha sido motivo de controversia durante años.⁴⁰ Spann et al,⁴¹ han documentado depresión de la curvas isométricas de tensión – longi-

tud en tiras aisladas de músculo tomadas del VD de gatos, después de haberlos sometido a sobrecargas de presión durante seis semanas mediante la constricción de la arteria pulmonar. Lo que le permitió concluir que la depresión de la función ventricular era una característica fundamental del miocardio hipertrofiado como consecuencia de la sobrecarga de presión. Estas observaciones, han sido avaladas y resultado concordantes con las de otros investigadores, pero no así con las de Bing et al,⁴² quienes no observaron depresión en la tensión –longitud de las fibras. Tampoco con las de Williams y Portter,⁴³ quienes al efectuar estudios similares a los de Spann et al,⁴¹ documentaron estado normal contráctil en músculos aislados obtenidos después de largos períodos de sobrecargas de presión secundarios a constricción de la arteria pulmonar. Razón por la que consignaron la necesidad de establecer la relación entre el tiempo de la duración de la sobrecarga de presión y el momento en el que es evaluado el estado inotrópico. Fisher y Kavalier,⁴⁴ han medido la fuerza isométrica del VD *in situ*, en perros que se sometieron a cerclaje de la arteria pulmonar y encontraron un comportamiento normal de este parámetro en los músculos hipertrofiados. Mason et al,⁴⁵ en estudios clínicos han puntualizado que en corazones con hipertrofia el estado inotrópico está abatido. Por otro lado Levine et al,⁴⁶ empleando como parámetro el acortamiento del elemento contráctil en la fase de presión isovolumétrica, describió en ocho de 12 sujetos con estenosis aórtica sin disfunción ventricular, un estado normal de la contractilidad en el estado de hipertrofia ventricular. Simon et al,⁴⁷ han calculado la relación presión – velocidad en la fase isovolumétrica de la sístole en enfermos con estenosis aórtica y no demostraron que existiese depresión de la función contráctil cuando el gradiente de presión transvalvular era menor de 50 mm Hg. Sasayama et al,⁴⁸ han indicado que frente a los incrementos sostenidos de la postcarga, el VI responde de manera inicial con dilatación, con aumento del estrés de la pared, le sigue el período de hipertrofia concéntrica con retorno de las dimensiones diastólicas, con cambios hacia lo normal en la relación del estrés sistólico pico y la velocidad de acortamiento en situación de la hipertrofia, lo que se ha interpretado como un estado normal del inotropismo. También se ha observado que la hipertrofia secundaria a la sobrecarga de presión produce en el VI

hiperfunción como bomba, pero que el miocardio conserva el estado inotrópico normal.⁴⁹ En enfermos con malformaciones congénitas, el VD puede estar sometido a condiciones muy anormales de presión durante toda la vida, inclusive trabajando frente a valores similares a la sistémica. Los informes de Hayes et al,⁵⁰ de Lorenz et al,⁵¹ y de Williams et al,⁵² acerca de la aparición tardía de la disfunción del VD en sujetos con estenosis valvular pulmonar con sobrecargas del orden de presión sistémica del VD, han establecido la duda sobre la habilidad de esta cámara para sostener su función contráctil de manera permanente en el curso de la vida y en particular bajo estas circunstancias hemodinámicas, lo que se ha documentado del 10 al 50% de los enfermos. Inicialmente el VD desarrolla hipertrofia compensadora, sin embargo al ser sostenida la sobrecarga de presión puede de manera eventual llevarlo al fallo, después de tolerarse durante varias décadas antes de que la disfunción ventricular se haga aparente. Esta diversidad en la evolución de la sobrecarga crónica de presión, establece la necesidad de mejorar el conocimiento acerca de ambos ventrículos en relación al estado contráctil intrínseco y en su remodelación inherente. Leeuwenburgh et al,⁵³ han estudiado la función sistólica biventricular en animales de dos a tres semanas de vida, en quienes de forma subsiguiente les ocasionaron sobrecarga de presión del VD durante ocho semanas y han demostrado que al igual que la ocasionada de manera aguda se les demuestra un aumento global del estado contráctil, lo cual puede adscribirse a la presencia del mecanismo de autorregulación homeométrica, el cual ahora se ha establecido de manera sostenida; sin embargo otra alternativa es que puede ser atribuido al producto de los incrementos en la masa parietal del ventrículo. Varios investigadores,⁵⁴⁻⁵⁶ han demostrado que existen diferencias fundamentales en la respuesta a la hipertrofia por incremento en el postcarga, si ésta es adquirida de manera cercana al nacimiento o más tarde. Lo que incluye la hipertrofia *versus* lo que se ha designado como repuesta de tipo de la hiperplasia parietal, lo que va asociado a cierta adaptación perfusoria del lecho coronario. Kodie et al,⁵⁷ han demostrado en el terreno experimental que las elevaciones paulatinas de la presión intraventricular que llegan a dar sobrecargas de presión, no se acompañan ni de la activación del sistema nervioso simpático ni del

sistema renina – angiotensina. Los mecanismos mediante los cuales se adapta, en el proceso de transición que acontecen en la sobrecarga de presión ventricular para continuar, en el paso de una función conservada al fallo de la cámara contráctil hasta el momento no se han puntualizado, sin embargo el poder reconocerlo es relevante en los terrenos de la clínica. Se puede consignar que el incremento de la presión ventricular desencadena un aumento del estrés de la pared, hay desplazamiento del septum interventricular y también hay reducción de la perfusión del miocardio, lo que hace al tejido cardíaco susceptible a la isquemia. Cada uno de los componentes, pueden dar finalmente una caída del GC y de la fracción de expulsión, reducción de la función ventricular, que es inicialmente limitada por el mecanismo de Frank-Starling,^{3,4} por la estimulación beta adrenérgica y por el desarrollo de la hipertrofia ventricular concéntrica. Observaciones de Leeuwenburgh et al,⁵³ y las de Lorenz y colaboradores,⁵¹ sugieren que en el estado experimental, el mecanismo de Frank-Starling^{3,4} no juega un papel relevante, ya que el volumen diastólico final del VD no mostró incremento. Boxt et al,⁵⁸ han demostrado en enfermos con HAP-I que las reducciones en la perfusión del VD dan como consecuencia caídas del GC. Concepto que no necesariamente aplica cuando la sobrecarga de presión se genera en estados muy tempranos de la vida de los animales sujetos a este tipo de experimentación.^{59,60} La sobrecarga crónica de presión del VD afecta la geometría del VI, lo que se ejemplifica por la importante reducción de los volúmenes de esta cavidad, a lo que pueden contribuir la disminución del gasto del VD, lo que a la vez abate el llenado del VI y que en presencia de la sobrecarga VD tiende a abolir el gradiente a través del septum interventricular. De manera consiguiente, el tabique interventricular es desplazado a la izquierda, lo que limita el volumen del VI.⁶¹ Mecanismo patofisiológico, que al accionar de manera opuesta a lo descrito previamente, se ha demostrado que opera en los estadios avanzados de la disfunción ventricular izquierda. De acuerdo a las observaciones hechas en el animal con vida de dos a tres semanas, en quienes se creó sobrecarga del VD a valores sistémicos, mediante bandaje de la arteria pulmonar por ocho semanas, se ocasiona disminución del GC, sin embargo la función contráctil esta de manera significativa aumentada, cuando es determi-

nada ésta por medio de las pendientes y de los interceptos de la relación presión –volumen. Se abaten los volúmenes del VI sin modificarse las presiones del mismo, adoptando la configuración del asa de presión – volumen del VD un aspecto similar a la del VI. Aspecto este último que es producto de la elevación de la presión intraventricular derecha y del aumento del grosor de la pared ventricular. Observándose además que la estimulación beta adrenérgica con la aplicación de dobutamina fue nula en su efecto inotrópico para el VD, en este escenario hemodinámico de sobrecarga derecha y en donde para el VI en la misma respuesta no se modificó. Aunque existen estudios donde la condición autorregulatoria homeométrica no se llegó a identificar, es posible que se haya debido a que la magnitud de la citada respuesta dependa de las condiciones en las que se llevó a cabo su búsqueda, tales como la concentración del calcio, la temperatura, la frecuencia de la estimulación y el no haber determinado los volúmenes diastólicos finales o se hayan empleado los métodos específicos que investigan la contractilidad intrínseca.³⁹ Las investigaciones modernas han avalado la observación pionera de Anrep,⁸ y sin temor a equivocarnos es factible decir que la autorregulación homeométrica está presente en el corazón de los animales recién nacidos, como en la de los adultos, en las sobrecargas agudas como en las crónicas. Nos podemos cuestionar, ¿Se ha demostrado en el hombre?

El efecto Anrep en el humano con aumento de la postcarga crónica del VD

El VD puede estar sometido a condiciones crónicas de aumento de la postcarga en varias situaciones, como es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en las que afectan el intersticio del parénquima, por obstrucción del lecho vascular arterial, en malformaciones congénitas del corazón, y si citamos el prototipo del aumento de la postcarga no aguda en la HAP-I. Los conocimientos derivados de la relación presión – volumen ventricular han dado sólida información acerca del funcionamiento de estas cámaras contráctiles y de la interacción con el lecho pulmonar y el sistémico, del estado contráctil intrínseco de los miocitos; por lo tanto proveen indagación que nos aclara la patofisiología de la sobrecarga de presión ventricular, lo que seguramente redundará en establecer mejores lineamientos sobre la terapéutica. Con la re-

sonancia magnética nuclear, el análisis de los volúmenes ventriculares, tanto derechos como los izquierdos, lo cual no se fundamentan específicamente en la geometría de estas cavidades, se ha llegado a aceptar este recurso como el estándar de oro para determinarlos. Sin embargo, para estipular la función integral de bomba del corazón, este método moderno se ve limitado por la incapacidad de establecer las presiones, lo que es un requisito para a la vez poder instaurar los parámetros que son independientes de las cargas y así determinar con precisión la función global ventricular.⁶³⁻⁶⁸ Está bien detallado que es requisito conocer los aspectos de la contractilidad, para predecir el curso de los enfermos que sufren de manera sostenida los incrementos de la postcarga ventricular como una base para guiar la terapéutica. Afortunadamente, se ha avanzado en la creación de catéteres que nos permiten obtener datos de las presiones en tiempo real de manera simultánea con las determinaciones de los volúmenes derivados de las imágenes, con lo que ha sido factible obtener relaciones instantáneas de presión – volumen y estimar los parámetros independientes de las cargas, conocer la función ventricular con precisión y finalmente la interacción ventricular con el lecho sistémico y con el pulmonar (Fig. 1).⁶⁹⁻⁷³ Kuehne et al,⁷⁴ empleando esta tecnología moderna, asociando la resonancia magnética nuclear y el análisis de las asas de presión – volumen, en 12 sujetos, seis controles y en los restantes con HAP-I han llegado a conclusiones relevantes. En esta cohorte, los siguientes parámetros de la función del VD se determinaron [índice cardíaco, Emax y el acople ventrículo arterial [Emax/Ea]].⁶³⁻⁷³ En el grupo de enfermos con HAP-I, que tenían presión media de la arteria pulmonar de 57.4 ± 21.4 mm Hg y resistencias vasculares de 14.2 ± 4.5 U Wood/m², con presión diastólica final del VD de 5.1 ± 2.8 mm Hg, fracción de eyección del VD de $62.3 \pm 5.1\%$, e índice cardíaco de 2.2 ± 0.5 L min⁻¹ m², mostraron al ser comparados con los sujetos normales que: la función de bomba del VD estaba deprimida [índice cardíaco: 2.2 ± 0.5 versus 2.9 ± 0.4 L min⁻¹ m²; $p < 0.01$], “que la contractilidad estaba favorecida” [Emax de 9.2 ± 1.1 versus 5.0 ± 0.9 mm Hg mL⁻¹ 100 g⁻¹; $p < 0.01$] y que el acople ventrículo-arterial era ineficiente [Emax/Ea = 1.1 ± 0.3 versus 1.9 ± 0.4 ; $p < 0.01$]. En este estudio queda demostrado, que la contractilidad del VD puede ser determinada con

los métodos combinados antes señalados, que la adaptación del VD a la sobrecarga subsistémica de presión crónica, reduce la función de bomba del corazón derecho con ineficiente acople ventrículo – circulación arterial pulmonar, “en el escenario de haberse documentado incremento en la contractilidad intrínseca del VD”. El saberse esta información hemodinámica, en este escenario de incremento crónico de la postcarga sub-sistémica, en donde el VD tiene volúmenes diastólicos menores que los observados en los sujetos controles sanos [46.2 ± 5.9 versus 59.5 ± 4.2 mL/m²; $p < 0.05$], con presiones finales del VD en los límites o ligeramente superiores a los normales [5.1 ± 2.8 mm Hg], con índice cardíaco abajo del normal [2.2 ± 0.5 versus 2.9 ± 0.4 L. min⁻¹. m²] y con “contractilidad intrínseca incrementada” [Emax de 9.2 ± 1.1 versus 5.0 ± 0.9 mm Hg. mL⁻¹. 100 g⁻¹; $p < 0.01$] demuestra que el efecto Anrep,⁸ puede estar presente en el ser humano de manera crónica, al menos hasta en esta etapa de evolución en que fueron analizados estos enfermos con HAP-I (Fig. 2).⁷⁴ Aunque algunos de estos hallazgos hemodinámicos pueden tener ciertas limitantes, Geva T et al,⁷⁵ han señalado que la contractilidad del VD puede diferir en los dos sub-compartimentos de esta cavidad, el ápex y el infundíbulo, cuando es estimada por medio de los catéteres de conductancia, lo que sería una restricción para el hallazgo del aumento de la contractilidad documentada por Kuehne et al,⁷⁴ por lo que este aspecto aún debe de ser motivo de investigación con miras a ser aclarado. Otro talante que merece comentario, es que se ha documentado que el Emax, tiene relación con el tamaño y la masa ventricular, lo que hace su comparación entre diferentes individuos una situación problemática.⁷⁶ Sin embargo, para minimizar esta situación los investigadores han normalizado el Emax a la masa miocárdica [Emax i]. Al hacer esta corrección, el Emax i y el estrés sistólico de la fibra se documentaron acrecentados, lo que sugiere que el aumento de la contractilidad observado en los enfermos con HAP-I no es consecuencia del estado de hipertrofia ventricular derecha.⁷⁴ Al analizar la relación Emax/Ea y compararla con la encontrada en controles, se puede obtener cierta información la que al menos en parte, explique el hallazgo del declive de la “función de bomba del VD, en un estado en el que esta acrecentada la contractilidad”. En sanos, la relación Emax/Ea fue de 1.9, valor que es consis-

te con las cifras normales asentadas para los perros y para los cerdos, lo que refleja un acople apropiado entre el funcionamiento sistólico del VD y la circulación pulmonar.⁷⁷⁻⁷⁹ De manera opuesta, en sujetos con HAP-I esta relación fue significativamente menor [1.1 ± 0.3 ; $p < 0.05$], demostrando acople ineficiente de la producción del trabajo mecánico entre el VD y la circulación pulmonar.^{77,80}

Estas observaciones, documentadas en enfermos con aumento crónico de la postcarga del VD, que corresponde a incremento de más del doble del que se le observa a un individuo normal, nos hacen reflexionar acerca de las que se han enterado en el pasado en aquellos que son portadores de EPOC y en las neumopatías intersticiales con cardiopatía hipertensiva pulmonar crónica [CHPC], en relación con la interpretación que se tiene acer-

ca de la función contráctil del VD. En pacientes con EPOC en sus estados iniciales o en las formas ligeras de este mal, la tensión arterial del oxígeno es apropiada o cercana a ella, la presión media de la arteria pulmonar en reposo es normal, más ésta, puede sufrir un incremento desproporcionado al efectuar el ejercicio sostenido. Al avanzar el proceso patológico, se establece HAP en el reposo y ésta empeora con el ejercicio.⁸¹⁻⁸³ Sabemos que, el desarrollo de HAP significativa y CHPC, lleva consigo un pronóstico desfavorable, siendo una de las causas frecuentes de muerte en esta población. En estas cohortes se ha notado una buena correlación entre la presión media de la arteria pulmonar y la fracción de expulsión del VD, la que al ser anormal ha correspondido a sujetos con EPOC con CHPC.⁸⁴ Las presiones medias de la arteria pulmonar que se han documentado han estado en el orden de 27.6 ± 4 mm Hg en el reposo, con cifras que se elevan hasta 45.3 ± 6.3 mm Hg en el ejercicio, con presiones diastólicas finales del VD en 7.4 ± 1.4 a 14.8 ± 1.5 , e índices cardíacos de 3.82 ± 0.3 que se incrementan a 5.2 ± 0.4 L min/m² con la actividad física sostenida.⁸¹⁻⁸⁷ En este escenario, se ha señalado que existe por lo tanto un amplio comportamiento hemodinámico del VD y que al analizar la relación índice latido – presión diastólica de esta cámara, lo que hace que se merezcan estudios cuidadosos antes de poderse concluir si existen o no trastornos de la contractilidad intrínseca del VD.⁸⁵ Máxime que hasta hoy día aplicando algunos parámetros de función ventricular no necesariamente independientes de las cargas, como han sido la fracción de eyección y el dp/dt positivo, los que tienen muchas limitaciones para este análisis, no se ha logrado demostrar que la contractilidad intrínseca del VD esté abatida.^{28,29,40,66,67,88-90} Además que el concepto de insuficiencia ventricular derecha, aún existiendo congestión venosa periférica, no está tampoco aceptado por la mayoría de los investigadores y existen otras elucidaciones patofisiológicas que la pueden explicar.⁸⁹⁻⁹³ La mayoría de los estudios realizados en estos enfermos han demostrado que la fracción de expulsión del VD está preservada aun en etapas avanzadas de la enfermedad en la condición de reposo, lo que ha sido avalado con métodos más modernos como es la resonancia magnética nuclear. Sin embargo, el “estado contráctil intrínseco” del VD en ellos aún se desconoce, máxime que considerarlo con base a la fracción de expulsión no es lo correcto, ya que no solo depende de la

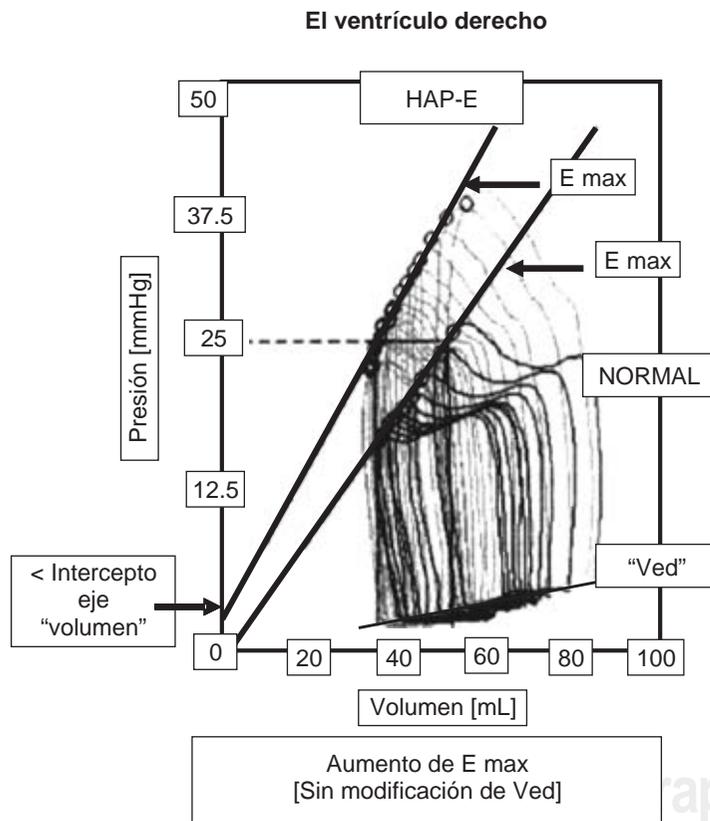


Fig. 1. Asas de presión – volumen del ventrículo derecho obtenidas de manera experimental en el animal recién nacido en la condición basal y después de haberse creado hipertensión del VD. La pendiente de Emax en el estado de HAP sufre desplazamiento a la izquierda y hacia arriba, sin modificaciones del volumen diastólico [Ved]. El intercepto de Emax sobre el eje de volumen es menor. Hallazgos de la mecánica de la contractilidad intrínseca que traducen incremento de la misma. El efecto Anrep⁸ está presente en HAP experimental [HAP – E]. Modificado de, de Vroomen et al.⁹⁸

contractilidad, sino también de la pre y la post-carga.⁹⁰ Para los enfermos con enfermedad intersticial pulmonar y CHPC, las cifras de presión media de la arteria pulmonar y las determinaciones del índice cardíaco no son muy diferentes de las que se han documentado en EPOC [reposo: 26.8 ± 9 y 40.5 ± 13.8 mm Hg en el ejercicio; reposo: 3.6 ± 0.8 , 5.47 ± 1.4 L min/m², en el ejercicio], en donde la “contractilidad intrínseca del VD” tampoco, hasta donde tenemos conocimiento se ha analizado con profundidad.⁹⁴ Tomando en consideración estos panoramas hemodinámicos conocidos para EPOC y para aquéllos con patología intersticial pulmonar portadores de CHPC, con fundamento en los hallazgos de la mecánica del VD asentados para

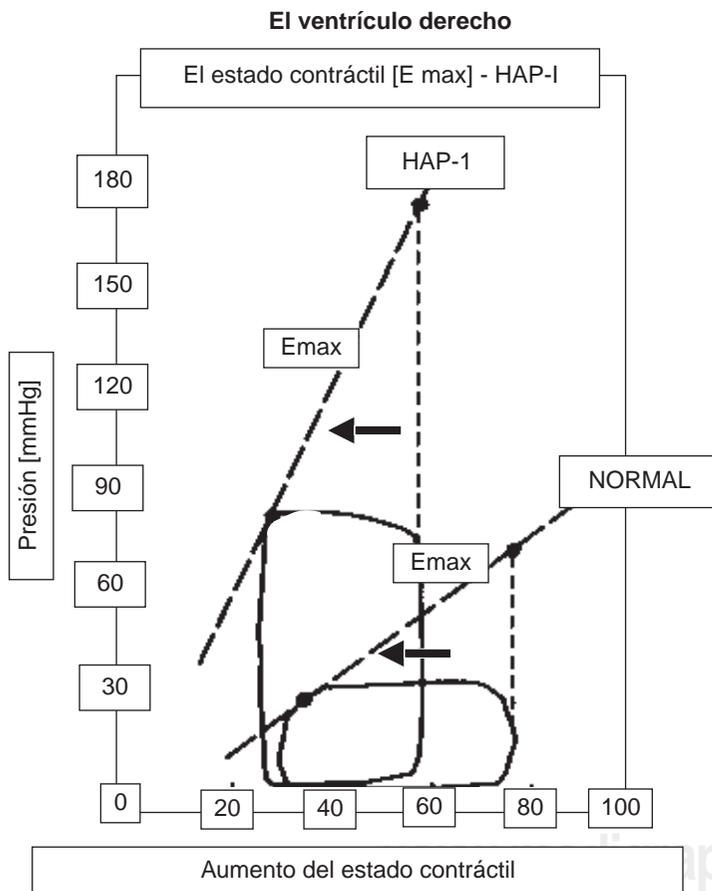


Fig. 2. Asas de presión – volumen del ventrículo derecho obtenidas en humanos normales y con HAP-I. Obsérvese el desplazamiento que sufre la pendiente de Emax cuando la presión sistólica del VD se encuentra elevada a 90 mm Hg, ésta se ha desplazado hacia arriba y a la izquierda. Hay incremento de la contractilidad intrínseca del VD, sin existir aumento de la presión final de esta cámara contráctil, con disminución del volumen diastólico. Lo que demuestra autorregulación homeométrica del VD en HAP –I.⁸ Modificado de Kuehne T et al.⁷⁴

los enfermos con HAP- I, en donde puede existir depresión del GC, con volúmenes diastólicos del VD disminuidos, con presiones diastólicas finales cercanas a las cifras normales, con valores de Emax que traducen que la contractilidad intrínseca está aumentada [aún en presencia de hipertrofia ventricular derecha],⁷⁴ es posible establecer la hipótesis, de que al llegar a estudiarse con la metodología apropiada la contractilidad del VD, en estas formas de HAP – secundaria que han dado CHPC, ésta se llegue a documentar normal o inclusive aumentada. Aspecto que merece estudiarse mediante el análisis apropiado de la contractilidad intrínseca del VD, producidas de forma experimental con las nuevas tecnologías que crean aumentos de la postcarga de esta cámara contráctil,⁹⁵⁻⁹⁷ lo que seguramente dará luz a corregir el término erróneo que se aplica de manera frecuente en la clínica, de *insuficiencia ventricular derecha*, cuando se recogen en el examen físico los datos de congestión venosa periférica (Fig. 3). De tal forma que, la impresión hipotética que ahora se asienta con fundamento en los hallazgos experimentales y sobre todo con los recabados en el hombre con aumentos de la postcarga del VD, es que el estado de autorregulación homeométrica o de efecto Anrep⁸ posiblemente estará presente en el VD de estas patologías con HAP – I y en las secundarias con CHPC.

Comentario final

La función del VD determina la morbilidad y la mortalidad en HAP –I y en las secundarias. Tanto para los clínicos como para los cirujanos, que tienen a su cargo estos enfermos, la determinación precisa del estado hemodinámico es fundamental para tomar decisiones en cuanto a su cuidado inmediato. La postcarga y su interacción mecánica con el VD, la función de bomba del mismo y el “estado contráctil intrínseco” y por ende el tener o no conservado el mecanismo autorregulatorio de “Anrep”,⁸ el que de incluirse dentro de los hechos que nos hacen comprender mejor la fisiopatología, posiblemente nos sirva para guiar nuestras mejores estrategias del trato médico o quirúrgico para el que adolece de estas patologías congénitas o de las adquiridas, que definitivamente inciden sobre la función ventricular derecha, en la izquierda o sobre ambas mediante los mecanismos de interdependencia de estas cámaras contráctiles.

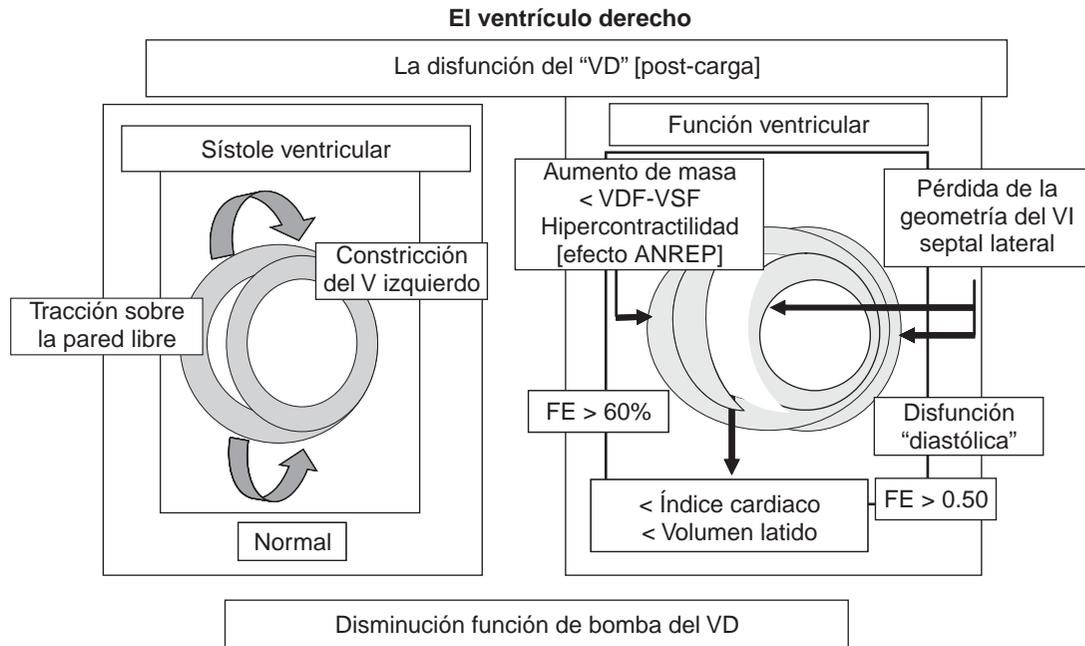


Fig. 3. Diagramas que muestran la función ventricular derecha normal [Dibujo izquierdo]. En el esquema del lado derecho, se resumen los hallazgos anatómicos y los funcionales que se han documentado en HAP- I, en donde se puede agregar el efecto Anrep⁸ de acuerdo a los datos de la función ventricular derecha e izquierda asentados por Kuehne T et al.⁷⁴

Referencias

1. ARMOUR JA, PACE JB, RANDALL WC: *Interrelationship of architecture and function of the right ventricle.* Am J Physiol 1970; 218: 174-179.
2. WEBER KT, JANICKI JS, SHROFF SG, LIKOFF MJ, SUTTON MGSJ: *The right ventricle : Physiologic and pathophysiologic considerations.* Crit Care Med 1983; 11: 323-328.
3. STARLING EH: *Principles of Human Physiology.* 2nd ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1915: 958.
4. STARLING EH: *Linacre lecture on the law of the heart.* Delivered at Cambridge, 1915. London, Longmans, Green & Co. 1918.
5. ROSENBLUETH A, ALANÍS J, LÓPEZ E, RUBIO R: *The adaptation of ventricular muscle to different circulatory conditions.* Arch Internat Physiol Bioch 1959; 67: 358-373.
6. PATTERSON SW, PIPER H, STARLING EH: *Regulation of the heart beat.* J Physiol 1914; 48: 465-472.
7. SARNOFF SJ, MITCHELL JH, GILMORE JP, REMENSNYDER JP: *Homeometric autoregulation in the heart.* Circ Res 1960; 8: 1077-1091.
8. ANREP GV: *On the part played by the suprarenals in the normal vascular reactions of the body.* J Physiol 1912; 45: 307-317.
9. STAINSBY WN, SARNOFF SJ, BRAUNWALD E, CASE RB, WELCH GH: *Effect of independent alterations of stroke volume, aortic pressure and heart rate on left ventricular function.* Fed Proc 1956; 15: 177-186.
10. KOSAWA S: *Mechanical regulation of the heart beat tortoise.* J Physiol 1915; 49 : 233-242.
11. PERSERICO E: *Influence of mechanical factors of the circulation upon the heart volume.* J Physiol 1928; 65: 146-152.
12. STELLA G: *Oxygen consumption of the tortoise heart: Its dependence on diastolic volume and on the mechanical conditions of systole.* J Physiol 1931; 72: 247-264.
13. MÜLLER EA: *Die Anpassung des Herzvolumens an den Aortendruck.* Arch Ges Physiol 1938; 241: 427-438.
14. ROSENBLUETH A, ALANÍS J, RUBIO R, LÓPEZ E: *Two staircase phenomena.* Arch Internat Physiol Biochem 1959; 67: 374-383.
15. MONROE RG, GAMBLE WJ, LAFARGE CG, KUMAR AE, STARK J, SANDERS GL, PHONRPHUTKUL C, DAVIS M: *The Anrep effect reconsidered.* J Clin Invest 1972; 51: 2573-2583.
16. DOMÉNECH RJ, HOFFMAN JIE, NOBLE IM, SAUNDERS KB, HENSON JR, SUBBIANTO S: *Total and regional coronary blood flow measured by radioactive microspheres in conscious and anesthetized dogs.* Circ Res 1969; 25: 581-591.
17. BLINKS JR, KOCH-WESER J: *Physical factors in the analysis of the actions of drugs on myocardial contractility.* Pharmacol Rev 1963; 15: 531-555.

18. GILMORE JP, CINGOLANI HE, TAYLOR RR, McDONALD RH: *Physical factors and cardiac adaptation*. Am J Physiol 1966; 211: 1219-1232.
19. BOWDITCH HP: *Über die Eigenschaften der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen*. Arb Physiologischen Anstalt Leipzig 1871; 6: 139-147.
20. ABEL RM, REIS RL: *Effects of coronary blood flow and perfusion pressure on left ventricular contractility in dogs*. Circ Res 1971; 27: 961-969.
21. BACANER MB, LIOY F, VISSCHER MB: *Coronary blood flow, oxygen delivery rate and cardiac performance*. Am J Physiol 1971; 216: 111-122.
22. SARNOFF SJ, GILMORE JP, MITCHELL JH, REMENSNYDER JP: *Potassium changes in the heart during homeometric autoregulation and acetyl strophanthidin*. Am J Med 1963; 34: 440-451.
23. HAJDU S: *Mechanism of staircase and contracture in ventricular muscle*. Am J Physiol 1953; 174: 371-380.
24. ROELANDT JR, MEESTER GT, HUGENHOLTZ PG: *Vmax and dp/dt/kPmax in patients with coronary artery disease during atrial pacing [AP]*. Circulation 1971; 44[II]: 96 [Abst].
25. NOBLE MIM, WYLER J, MILNE ENC, TRANCHARD D, GUZ A: *Effects of changes in heart rate on left ventricular performance in conscious dogs*. Circ Res 1969; 24: 285-293.
26. HIGGINS CB, VATNER SF, FRANKLIN D, BRAUNWALD E: *Extent of regulation of the heart's contractile state in the conscious dog by alteration in the frequency of contraction*. J Clin Invest 1973; 52: 1187-1194.
27. VATNER SF, HIGGINS CB, PATRICK T, FRANKLIN D, BRAUNWALD E: *Effects of cardiac depression and anesthesia on the myocardial action of a cardiac glycoside*. J Clin Invest 1971; 50: 2585-2595.
28. COVELL JW, ROSS J, SONNENBLICK EH, BRAUNWALD E: *Comparison of the force-velocity relation and the ventricular function curve as measures of the contractile state of the intact heart*. Circulation Res 1966; 19: 364-372.
29. ROSS J, COVELL JW, SONNENBLICK EH, BRAUNWALD E: *Contractile state of the heart characterized by force-velocity relations in variably afterloaded and isovolumic beats*. Circ Res 1966; 18: 149-163.
30. CLANCY RL, GRAHAM TP, ROSS J, SONNENBLICK EH, BRAUNWALD E: *Influence of aortic pressure-induced homeometric autoregulation on myocardial performance*. Am J Physiol 1968; 214: 1186-1192.
31. MORRIS CE: *Mechanosensitive ion channels*. J Membr Biol 1990; 113: 93-107.
32. BRUTSAERT DL, ANDRIES LJ: *The endocardial endothelium*. Am J Physiol 1992; 263: H985-H1002.
33. SZABO G, SEBENING C, HAGL C, TOCHTERMANN U, VAHL CF, HAGL S: *Right ventricular function after brain death: response to an increased afterload*. Eur J Cardiothorac Surg 1998; 13: 449-458.
34. SCHIPPER IB, STEENDIJK P, KLAUTZ RJM, VAN DER VELDE ET, BAAN J: *Cardiac sympathetic denervation does not change the load dependence of the left ventricular end-systolic pressure/volume relationship in dogs*. Pflügers Arch 1993; 425: 426-433.
35. WAHLER GM, SWAYZE CR, FOX IJ: *A Ca[2+] dependent mechanism for the positive inotropic response to an increase in after-load in cat papillary muscle*. Can J Physiol Pharmacol 1984; 62: 296-301.
36. BIONDI JW, SCHULMAN DS, SOUFER R, MATTHAY RA, HINES RL, KAY HR, BARASH PG: *The effect of incremental positive end-expiratory pressure on right ventricular hemodynamics and ejection fraction*. Anesth Analg 1988; 67: 144-151.
37. EVANS N, KLUCKOW M: *Early determinants of right and left ventricular output in ventilated preterm infants*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1996; 74: F88-F94.
38. LOPES-CARDOSO RH, STEENDIJK P, BAAN J, BROUWERS HAA, DE VROMEN M, VAN BEL F: *Right ventricular function in respiratory distress syndrome and subsequent partial liquid ventilation. Homeometric autoregulation in the right ventricle of the newborn animal*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 374-379.
39. KLAUTZ RJM, TEITEL DF, STEENDIJK P, VAN BEL F, BAAN J: *Interaction between afterload and contractility in the new born heart: evidence of homeometric autoregulation in the intact circulation*. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1428-1435.
40. ROSS J, SOBEL BE: *Regulation of cardiac contraction*. Ann Rev Physiol 1972; 34: 47-90.
41. SPANN JF, BUCCINO RA, SONNENBLICK EH, BRAUNWALD E: *Contractile state of cardiac muscle obtained from cats with experimentally produced ventricular hypertrophy and heart failure*. Circ Res 1967; 21: 341-354.
42. BING OHL, MATSUSHITA S, FANBURG BC, LEVINE HJ: *Mechanical properties of rat cardiac muscle during experimental hypertrophy*. Circulation Res 1971; 28: 234-245.
43. WILLIAMS JF, POTTER RD: *Normal contractile state of hypertrophied myocardium after pulmonary artery constriction in the cat*. J Clin Invest 1974; 54: 1266-1272.
44. FISHER VJ, KAVALER F: *Maximal force development by hypertrophied right ventricular papillary muscle remaining in situ*. In: *Cardiac hypertrophy*. Ed. Alpert NR. New York: Academic, 1971: 371-385.
45. MASON DT, SPANN JF, ZELIS R, AMSTERDAM EA: *Comparison of the contractile state of the normal, hypertrophied and failing heart in the man*. In: *Cardiac Hypertrophy*. Ed. Alpert NR. New York: Academic, 1971: 433-444.
46. LEVINE HJ, MCINTYRE KM, LIPANA JG, BING OHL: *Force-velocity relations in failing and nonfailing hearts of subjects with aortic stenosis*. Am J Med Sci 1970; 259: 79-89.

47. SIMON H, KRAYENBUEHL HP, RUTISHAUSER W, PRETER BO: *The contractile state of the hypertrophied left ventricular myocardium in aortic stenosis*. Am Heart J 1970; 79: 587-602.
48. SASAYAMA S, ROSS J, FRANKLIN D, BLOOR CM, BISHOP S, DILLEY RB: *Adaptation of the left ventricle to chronic pressure overload*. Circ Res 1976; 38: 172-178.
49. SASAYAMA S, FRANKLIN D, ROSS J: *Hyperfunction with normal inotropic state of the hypertrophied left ventricle*. Am J Physiol 1977; 232: H418-H425.
50. HAYES CJ, GERSONY WM, DRISCOLL DJ, KEANE JF, KIDD L, O'FALLON WM, ET AL: *Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with pulmonary valvar stenosis*. Circulation 1993; 87: I-28-I-37.
51. LORENZ CH, WALKER ES, GRAHAM TP, POWERS TA: *Right ventricular performance and mass by use of cine MRI late after atrial repair of transposition of the great arteries*. Circulation 1995; 92: II-233-II-239.
52. WILLIAMS WG, TRUSLER GA, KIRKLIN JW, BLACKSTONE EH, COLES JG, IZUKAWA, FREEDOM RM: *Early and late results of a protocol for simple transposition leading to an atrial switch [Mustard] repair*. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 95: 717-726.
53. LEEUWENBURGH BPJ, HELBING WA, STEENDIJK P, SCHOOF PJ, BAAN J: *Biventricular systolic function in young lambs subject to chronic systemic right ventricular pressure overload*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 281: H2697-H2704.
54. ASSEY ME, WISENBAUGH T, SPANN JF, GILLETTE PC, CARABELLO BA: *Unexpected persistence into adulthood of low wall stress in patients with congenital aortic stenosis: is there a fundamental difference in the hypertrophic response to a pressure overload present from birth?* Circulation 1987; 75: 973-979.
55. FLANAGAN MF, AOYAGI T, CURRIER JJ, COLAN SD, FUJII AM: *Effect of young age on coronary adaptations to left ventricular pressure overload hypertrophy in sheep*. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1786-1796.
56. OPARIL S, BISHOP SP, CLUBB FJ: *Myocardial cell hypertrophy or hyperplasia*. Hypertension 1984; 6: III-38-III-43.
57. KODIE M, CARABELLO BA, CONRAD CC, BUCKLEY JM, DEFREYTE G, BARNES M, ET AL: *Hypertrophic response to hemodynamic overload: role of load vs. renin-angiotensin system activation*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1999; 276: H350-H358.
58. BOXT LM, KATZ J, KOLB T, CZEGLÉDY FP, LONG RW, BEHRENDT DM, GALLAGHER KP: *Direct quantitation of right and left ventricular volumes with nuclear magnetic resonance imaging in patients with primary pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 1508-1515.
59. ARCHIE JP, FIXLER DE, ULLYOT DJ, BUCKBERG GD, HOFFMAN JI: *Regional myocardial blood flow in lambs with concentric right ventricular hypertrophy*. Circ Res 1974; 34: 143-154.
60. BOTHAM MJ, LEMMER JH, GERREN RA, LONG RW, BEHRENDT DM, GALLAGHER KP: *Coronary vasodilator reserve in young dogs with moderate right ventricular hypertrophy*. Ann Thorac Surg 1984; 38: 101-107.
61. KING ME, BRAUN H, GOLDBLATT A, LIBERTHONSON R, WEYMAN AE: *Interventricular septal configuration as a predictor of right ventricular systolic hypertension in children: a cross-sectional echocardiographic study*. Circulation 1983; 68: 68-75.
62. FRANCIS GS, McDONALD K, CHU C, COHN JN: *Pathophysiologic aspects of end-stage heart failure*. Am J Cardiol 1995; 75: 11A-16A.
63. FRANK O: *Die grund form des arteriellen pulses*. Z Biol 1898; 37: 483-492.
64. SUGA H, SAGAWA K: *Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in excised, supported canine left ventricle*. Circ Res 1974; 35: 117-126.
65. BAAN J, VAN DER VELDE ET, STEENDIJK P: *Ventricular pressure-volume relations in vivo*. Eur Heart J 1992; 13: Suppl E: 2-6.
66. SARNOFF SJ, MITCHELL JH: *The regulation of the performance of the heart*. Am J Med 1961; 30: 747-771.
67. SAGAWA K: *The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle: Definition, modifications and clinical use*. Circulation 1981; 63: 1223-1227.
68. TAKEUCHI M, IGARASHI Y, TOMIMOTO S, ODAKE M, HAYASHI T, TSUKAMOTO T, ET AL: *Single-beat estimation of the slope of the end-systolic pressure-volume relation in the human left ventricle*. Circulation 1991; 83: 202-212.
69. ASANOI H, SASAYAMA S, KAMEYAMA T: *Ventriculoarterial coupling in normal and failing heart in humans*. Circ Res 1989; 65: 483-493.
70. PIENE H, SUND T: *Does normal pulmonary impedance constitute the optimum load for the right ventricle?* Am J Physiol 1982; 242: H154-H160.
71. SHORS SM, FUNG CW, FRANCOIS CJ, FINN JP, FIEINO DS: *Accurate quantification of right ventricular mass at MR imaging by using cine true fast imaging with steady-state precession: study in dogs*. Radiology 2004; 230: 383-388.
72. BEERBAUM P, KÖRPERICH H, GIESEKE J, BARTH P, PEUSTER M, MEYER H: *Rapid left-to-right shunt quantification in children by phase-contrast magnetic resonance imaging combined with sensitivity encoding*. Circulation 2003; 108: 1355-1361.
73. RAZAVI R, HILL DLG, KEEVIL SF, MIQUEL ME, MUTHURANGU V, HEGDE S, RHODE K, ET AL: *Cardiac catheterization guided by MRI in children and adults with congenital heart disease*. Lancet 2003; 362: 1877-1882.

74. KUEHNE T, YILMAZ S, STEENDIJK P, MOORE P, GROENINK M, SAAED M, ET AL: *Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops: In vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension*. *Circulation* 2004; 110: 2010-2016.
75. GEVA T, POWELL AJ, CRAWFORD EC, CHUNG T, COLAN SD: *Evaluation of regional differences in right ventricular systolic function by acoustic quantification echocardiography and cine magnetic resonance imaging*. *Circulation* 1998; 98: 339-345.
76. GOTO Y, SLINKER B, LE WINTER M: *Similar normalized Emax and O₂ consumption -pressure volume area relation in rabbit and dog*. *Am J Physiol* 1988; 255: H366-H374.
77. FOURIE PR, COETZEE AR, BOLLINGER CT: *Pulmonary artery compliance: its role in right ventricular-arterial coupling*. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 839-844.
78. BRIMIOULLE S, WAUTHY P, EWALENKO P, RONDELET B, VERMEULEN F, KERBAUL F, NAEIJE R: *Single-beat estimation of right ventricular end-systolic pressure-volume relationship*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H1625-H1630.
79. BURKHOFF D, SAGAWA K: *Ventricular efficiency predicted by analytical model*. *Am J Physiol* 1986; 250: R1021-R1027.
80. MILSTEIN JM, GLANTZ SA: *Mechanically increased right ventricular afterload alters left ventricular configuration, not contractility, in neonatal lambs*. *Pediatr Res* 1993; 33: 359-364.
81. BORDEN CS, WILSON RH, EBERT RV, WELLS HS: *Pulmonary hypertension in chronic pulmonary emphysema*. *Am J Med* 1950; 8: 701-709.
82. FOWLER NO, WESTCOTT RN, SCOTT RC, HESS E: *The cardiac output in chronic cor pulmonale*. *Circulation* 1952; 6: 888-893.
83. BURROWS B, KETTEL LJ, NIDEN AH, RABINOWITZ M, DIENER CF: *Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease*. *N Engl J Med* 1972; 286: 912-918.
84. JAIN D, ZARET BL: *Assessment of right ventricular function. Role of nuclear imaging techniques*. *Cardiol Clin* 1992; 10: 23-39.
85. LUPU HE, SANDOVAL J, SEOANE M, BIALOSTOZKY D, VERDEJO J: *La función ventricular derecha en la neumopatía obstructiva crónica con cardiopatía pulmonar. Su estudio a la altura de la ciudad de México [2,240 metros]*. *Arch Inst Cardiol Méx* 1981; 51: 535-540.
86. LUPU HE, SEOANE M, VERDEJO J: *Hemodynamic effect of hydralazine in advanced, stable chronic obstructive pulmonary disease with cor pulmonale. Immediate and short-term evaluation at rest and during exercise*. *Chest* 1983; 85: 156-163.
87. LUPU HE, SANDOVAL J, SEOANE M, BIALOSTOZKY D: *Behavior of the pulmonary circulation in chronic obstructive pulmonary disease. Pathogenesis of pulmonary hypertension at an altitude of 2,240 meters*. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 509-514.
88. OLIVER RM, FLEMING JS, WALLER DG: *Right ventricular function at rest and during exercise in chronic obstructive pulmonary disease*. *Chest* 1993; 103: 74-80.
89. ALTSCHULE MD: *Limited usefulness of the so-called ejection fraction measurement in clinical practice*. *Chest* 1986; 90: 134-135.
90. MATHAY RA, NIEDERMAN MS, WEIDERMAN HP: *Cardiovascular pulmonary interaction in chronic obstructive pulmonary disease with special reference to the pathogenesis and management of cor pulmonale*. *Med Clin North Am* 1990; 74: 571-618.
91. NOORDEGRAAF AV, MARCUS JT, ROSENBOOM B, POSTMUS PE, FAES TJ, VRIES PM: *The effect of right ventricular hypertrophy on left ventricular ejection fraction in pulmonary emphysema*. *Chest* 1997; 112: 640-645.
92. LUPU HE, SANDOVAL J: *Hipertensión Arterial Pulmonar*. En: *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*. Ed. Rodríguez Roisín R. Monografías Clínicas en Neumología 6. Ediciones Doyma Barcelona España, 1993: 33-47.
93. FISHMAN AP, MAXWELL M, CROWDER C, MORALES P: *Kidney function in cor pulmonale. Particular considerations of changes in renal hemodynamics and sodium excretion during variations in level of oxygenation*. *Circulation* 1951; 3: 703-721.
94. LUPU HE, SEOANE M, VERDEJO J, GÓMEZ A, SANDOVAL J, BARRIOS R, MARTÍNEZ W: *Hemodynamic effect of hydralazine in interstitial lung disease patients with cor pulmonale. Immediate and short-term evaluation at rest and during exercise*. *Chest* 1985; 87: 564-573.
95. SANTOS MLE, GÓMEZ GA, INFANTE VO, FLORES CP, TENA BC, PULIDO ZT, ET AL: *Desarrollo de un modelo canino de hipertensión ventricular derecha crónica progresiva*. *Arch Cardiol Méx* 2001; 71: 266-277.
96. SANTOS MLE, BIALOSTOZKY 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.
97. SANTOS MLE, GOTÉS J, FLORES P, TENA C, GRAULLERA V, PULIDO T, ET AL: *Modificación de un dispositivo hidráulico para bandaje controlado del tronco de la arteria pulmonar en caninos*. *Arch Cardiol Méx* 2005; 75: S3, 10-20.
98. DE VROOMEN M, CARDOSO R, STEENDIJK P, BEL VF, BAAN J: *Improved contractile performance of the right ventricle in response to increased RV afterload in newborn lambs*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H100-H 105.