

Desarrollo de la perfusión miocárdica y revascularización transmiodiárdica por láser

Drs. Simón Muñoz Armas*, Alexis Bello, Klaus Meyer

Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital de Clínicas Caracas

RESUMEN

El desarrollo de las arterias coronarias ha sido estudiado en forma tardía, respecto al de las demás estructuras cardíacas. Posiblemente, porque su patología es predominantemente adquirida y sus anomalías congénitas son poco frecuentes.

Nuestro interés por esta materia ha surgido como resultado del advenimiento de la revascularización transmiodiárdica por láser. Esta técnica se utiliza con éxito en el alivio sintomático de pacientes con angina de pecho resistente a la terapia médica óptima y no susceptibles al tratamiento con los actuales métodos de revascularización miocárdica, quirúrgica o endovascular.

Esta modalidad terapéutica se inspiró en el estudio de la perfusión miocárdica en reptiles como el cocodrilo, la cual se hace predominantemente por canales que comunican un miocardio subendocárdico grueso, trabeculado y lacunar, con la cavidad ventricular izquierda, con un menor aporte a las arterias coronarias, restringido a la delgada porción de miocardio subepicárdico compacto. Este procedimiento consiste en crear, por disparos sincronizados y controlados de energía láser CO₂, canales en el miocardio ventricular izquierdo, en comunicación con la cavidad ventricular. Iniciada por Mirosheni en 1982, ha alcanzado máximo desarrollo a partir de su uso por Cooley y Horvath desde 1996, entre otros. Y en América Latina, por el equipo de cirugía cardiovascular del Hospital de Clínicas Caracas, a partir de 1997.

Nuestra concepción del desarrollo de la perfusión miocárdica se basa en el análisis del material elaborado durante nuestro trabajo como investigador (SMA) del Laboratorio de Embriología del Instituto de Cardiología de México, recogido fundamentalmente en el libro "Development of the chick heart"; y en estudios clásicos del desarrollo del corazón humano.

Este análisis nos conduce a establecer 3 etapas en el desarrollo de la perfusión miocárdica: 1. Etapa pre-coronaria. Perfusión por imbibición, a través de múltiples

canales y sistemas lacunares en conexión directa con la cavidad ventricular. 2. Etapa de transición: una delgada capa del miocardio subepicárdico es perfundida por el árbol coronario en desarrollo y una gruesa capa de miocardio subendocárdico es perfundida por la sangre de la cavidad ventricular izquierda, a través de canales que constituyen un sistema sinusoidal y lacunar. 3. Etapa coronaria, en la que, de epicardio a endocardio, la circulación coronaria irriga la totalidad de la pared miocárdica.

El procedimiento de revascularización transmiodiárdica por láser lo hemos aplicado en 44 pacientes, 32 del sexo masculino y 12 del sexo femenino, en clase funcional III y IV, no susceptibles de revascularización quirúrgica o endovascular. La mortalidad quirúrgica fue de 4 pacientes (9%). El 91% restante a los 4 meses de la intervención, presentaban una marcada mejoría sintomática: 24 (60%) tenía grado I de angina; 14 (35%), grado II; y 2 (5%), grado III. No había ningún paciente con grado IV.

En cuanto al mecanismo de estos favorables resultados, la hipótesis que inspiró el procedimiento no se ha demostrado hasta el momento. Los canales creados no conducen sangre y se ocluyen por trombos y tejidos de granulación en 3 semanas. En cambio, a las 8 semanas, se ha evidenciado el desarrollo de nuevas colaterales alrededor de los canales, con incremento de flujo, demostrado por tomografía con emisión de positrones. El mecanismo de la mejoría sintomática, muy probablemente, es la neoangiogenesis por estímulo irritativo.

SUMMARY

Our interest regarding the development of myocardial perfusion has arose after the recent advent of transmiodiárdic laser revascularization as a successful procedure for symptomatic relief of patients with terminal refractory angina pectoris. This technique uses synchronized and controlled bursts of laser energy to drill channels through the ischemic myocardium, that communicate with the left ventricular cavity.

Forty four patients have been treated with transmiodiárdic laser revascularization at the Cardiovascular Surgery Service of the Hospital de Clínicas

Presentado en la Academia Nacional de Medicina. El 05 de noviembre de 1998.

*Individuo de Número, Electo.

Caracas, 32 males and 12 females. Surgical mortality was 9%. A remarkable symptomatic relief of angina was observed in the 91% survivors with a reduction of 3 grades in angina class in 60% and of 2 grades in 35%. Before the intervention all patients were in functional classes III or IV. Four months later, the functional classification of the 91% survivors was distributed as follows: 24 (60%) were in class I; 14 (35%) were in class II, and 2 (5%) were in class III. There were no patients in class IV. The technique was conceived as a way to produce a system of myocardial perfusion similar to the reptilian model, with a rudimentary epicardial coronary system and a dominant thick subendocardial myocardium perfused through an extensive sinusoidal network in free communication with left ventricular cavity. However, it has not been demonstrated that such a model is developed after the procedure. Theoretically, it is unlikely that it may happen. From the participation of one of the authors (SMA) in research on the development of the chick heart and from the review of classic studies of cardiac human embryology, we recognize 3 stages in the development of myocardial perfusion: 1. Precoronary stage: imbibition perfusion through a sinusoidal system in free communication with the ventricular cavity. 2. Transition stage, during the development of the epicardial coronary system: imbibition perfusion of a thick sinusoidal subendocardium and coronary perfusion of a thin subepicardium. 3. Coronary stage: Coronary perfusion of the whole compact myocardium. It is hard to conceive that such a complex biological process may be reproduced by a limited physical intervention. The newly created channels are not patent 3 weeks after the intervention. On the other hand, the development of new collateral vessels around the artificial channels has been demonstrated 8 weeks after intervention with increased flow shown by single proton emission computed tomography. The most probable mechanism for symptomatic improvement is, thus, a process of neoangiogenesis elicited by the irritating laser energy. There is growing evidence to support the view that symptomatic improvement after the procedure is due to neoangiogenesis stimulated by the inflammatory effect of laser energy.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo embriológico de las arterias coronarias se estudió más tardíamente que el de las demás estructuras cardíacas. Posiblemente porque su patología predominante es adquirida y sus anomalías congénitas poco frecuentes. Los primeros estudios sistemáticos fueron los de Hiraokow, dados a conocer en 1983 (1), y los de Conte y Pellegrini, en 1984 (2).

El interés por el desarrollo de la perfusión miocárdica se ha incrementado con motivo del advenimiento de una modalidad de tratamiento de la

ateroesclerosis coronaria sintomática rebelde al tratamiento médico y no accesible a los procedimientos de revascularización miocárdica quirúrgica o endovascular. Dicho procedimiento se conoce como revascularización transmiodiárdica por láser (RTML). Consiste en abrir en el área isquémica, mediante haces de rayos láser CO₂ disparados desde el epicardio a través de una mínima toracotomía, pequeños canales de 1 mm de diámetro, en número de uno por cm², un total de 25 a 30, que quedan en conexión con la cavidad ventricular izquierda (3).

Esta modalidad de tratamiento se inspiró en estudios anatómicos preliminares de la perfusión miocárdica en reptiles como el cocodrilo hechos por Greenfield y Morrow en 1961 (4) y por Axelson y col. en 1989 (5), en los cuales describieron una perfusión del miocardio subendocárdico a través de sinusoides en conexión directa con la cavidad ventricular izquierda, situación que se pretendería reproducir a través de los canales creados por los disparos de láser.

El procedimiento fue utilizado inicialmente por Mirosheni y Cayton, en 1981 (3) y, recientemente ha tenido mayor desarrollo al ser aplicado por Cooley y col. en 1994 (6) y por Horvath y col. en 1996 (7). En Venezuela, ha sido utilizado por Bello y su grupo en el Hospital de Clínicas Caracas desde 1997 (8). Todos estos grupos han reportado resultados sintomáticos satisfactorios, con mejoría y reducción del grado de angina en número importante de casos. En estudio reciente, Kohmoto y col., de la Universidad de Florida en Gainesville(9), hacen una descripción detallada de la pared ventricular izquierda de cocodrilos del zoológico sacrificados por medidas eutanásicas. Este trabajo demuestra que en este reptil la pared ventricular posee una gruesa capa esponjosa subendocárdica de unos 15 mm de espesor, de estructura lacunar y provista de abundantes sinusoides en contacto directo con la cavidad ventricular izquierda. En esos sinusoides, las fibras miocárdicas están en estrecho contacto con la sangre proveniente de la cavidad ventricular, de la cual obtienen oxígeno y nutrientes. Esto fue elegantemente demostrado por los autores mediante la inyección de microesferas coloreadas en la cavidad ventricular, las cuales teñían a la fibras musculares subendocárdicas, del color correspondiente. Las fibras miocárdicas de la porción sudepicárdica de la pared miocárdica, muy delgada (2 a 3 mm), se nutren a partir de las arterias coronarias epicárdicas, las cuales se teñieron, en este estudio, con el color de las microesferas inyectadas en ellas. Entre ambos

sistemas de perfusión (el imbibitorio de la gruesa capa subendocárdica y el coronario de la delgada capa subepicárdica) se demostró la existencia de intercomunicaciones, pues algunas fibras subendocárdicas se teñían del color de la esferas inyectadas en las arterias coronarias epicárdicas y algunas fibras subepicárdicas se teñían del color de la esfera inyectadas en la cavidad. Estos estudios, vistos superficialmente, parecerían confirmar la hipótesis que sirvió de base al método de revascularización transmiocárdica por láser. Sin embargo, no está claramente demostrado que la revascularización transmiocárdica con láser genere canales funcionantes en forma suficiente para permitir la perfusión del miocardio ventricular izquierdo con sangre proveniente de la cavidad ventricular, tal como sucede en el cocodrilo.

Un estudio reflexivo del desarrollo de la perfusión miocárdica en el corazón humano es de gran interés para dilucidar el mecanismo de la mejoría sintomática de la isquemia miocárdica mediante la RTML.

Desarrollo de la perfusión miocárdica en el corazón humano

Los problemas teóricos planteados por la aplicación de la RTML nos llevó a estudiarlos a la luz de los conocimientos embriológicos y del material embriológico reunido por uno de los autores (SMA), durante su trabajo como investigador del laboratorio de Embriología del Instituto de Cardiología de México, recogido en el libro *Development of the chick heart* (10) y de algunos aportes de estudios clásicos de la embriología humana (11).

El primer hecho resultante de este análisis es el siguiente: el desarrollo de las arterias coronarias se inicia cuando ya la morfogénesis cardíaca ha avanzado notablemente y se han cumplido, en lo fundamental, la formación de las cavidades cardíacas, las rotaciones del asa bulboventricular y el establecimiento de las relaciones de las estructuras cardíacas, el establecimiento de las conexiones atrioventriculares y ventriculoarteriales, el proceso de tabicación de las cavidades cardíacas y el de separación de la aorta y la arteria pulmonar, a partir del tronco arterioso (10,11). Durante ese período, en el cual no hay coronarias, la perfusión miocárdica tiene que realizarse por un mecanismo no coronario, por lo cual planteamos que el desarrollo de la perfusión miocárdica tiene tres etapas; 1. etapa precoronaria; 2. etapa de transición, durante el cual se está desarrollando la circulación coronaria; 3.

etapa coronaria, cuando el árbol vascular coronario epicárdico ha llegado a su completo desarrollo.

Durante la etapa precoronaria las paredes ventriculares son esponjosas y están constituidas por estructuras lacunares, con la presencia de numerosos sinusoides, en los cuales hay un estrecho contacto de las fibras miocárdicas con la sangre cavitaria que llena estas estructuras sinusoidales. En esta etapa, la perfusión miocárdica es por imbibición. En la Figura 1 se muestra un corte frontal del corazón de un embrión de pollo de la etapa precoronaria (estadio 19, edad de incubación, 3 y 1/2 días). Las paredes del ventrículo derecho y del ventrículo izquierdo, así como la pared del septo interventricular, están constituidas por una gruesa red subendocárdica de trabéculas y espacios lacunares en contacto directo con la sangre de las cavidades ventriculares. Las fibras miocárdicas que rodean los espacios trabeculares, en íntimo contacto con la sangre de origen cavitario, se nutren y oxigenan por imbibición. La gruesa capa espongiolacunar se extiende hasta el epicardio.

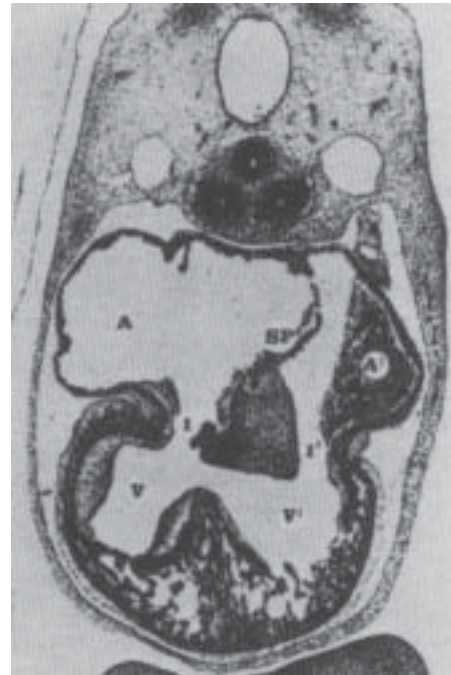


Figura 1. Corte frontal del corazón de un embrión de pollo del estadio 18 (3,5 días de incubación), en la etapa precoronaria de desarrollo. Descripción en el texto. A= aurícula derecha. A'= aurícula izquierda. V= ventrículo derecho. V'= ventrículo izquierdo. SP= septum primario auricular. (Tomado del libro "*Development of the Chick Heart*". De la Cruz, Muñoz S, Muñoz LX (10).

El desarrollo de la circulación coronaria en los seres humanos se inicia alrededor de la cuarta semana de desarrollo embrionario (1,2) y procede de epicardio a endocardio. En ese momento comienza el período de transición, durante el cual coexisten el sistema subendocárdico de perfusión por imbibición, en vías de desaparición y el sistema de perfusión por el árbol coronario epicárdico, hasta el total predominio de este último.

En la literatura consagrada de embriología cardíaca humana, la situación presente en la etapa de transición, en cuanto al desarrollo de la perfusión miocárdica, la encontramos en la clásica descripción del embrión humano de 9 semanas hecha por Licata (11), cuya similitud con el corazón del cocodrilo estudiado por Kohmoto y col. (9), es llamativa (Figura 2).

Las arterias coronarias se originan a partir de dos componentes distintos, que se forman de manera independiente, crecen el uno hacia el otro y terminan por unirse. Esos dos componentes son: en primer

lugar, las yemas coronarias, que se forman en las paredes aórticas y pulmonares, a nivel de los senos de Valsalva. En segundo lugar, las redes vasculares epicárdicas, en número de dos: una derecha posterior y una izquierda anterior. Al final, por un proceso de apoptosis (muerte programada), las yemas coronarias se reabsorben todas, menos dos: las correspondientes a los senos de Valsalva aórticos coronarios, anterior derecho y posterior izquierdo. Estas dos yemas crecen como mamelones, que luego se ahuecan por un proceso de apoptosis central y confluyen con las redes vasculares epicárdicas, hasta fusionarse: la anterior derecha con la red vascular epicárdica derecha; y la posterior izquierda con la red vascular epicárdica izquierda (Figura 3). Al final, el sistema arterial coronario asume totalmente la fusión miocárdica, de epicardio a endocardio. Al mismo tiempo, las paredes ventriculares, inicialmente esponjosas y lacunares, se van haciendo compactas, de epicardio a endocardio y desaparece todo vestigio de perfusión por imbibición.



Figura 2. Comparación entre la estructura parietal de ambos ventrículos del tabique interventricular en el clásico embrión humano de 9 semanas, descrito por Licata en 1954 (11) y la del corazón del cocodrilo descrito por Kohmoto y col. en 1997 (9). A. Embrión humano de 9 semanas descrito por Licata. Corte frontal del corazón que muestra las 4 cavidades. Tanto en la pared del ventrículo izquierdo como en la del ventrículo derecho se observa una porción subendocárdica que constituye las dos terceras partes del espesor parietal, esponjosa, trabeculada y lacunar, libre comunicación con la sangre contenida en las cavidades ventriculares, de las cuales se nutren y oxigenan por imbibición; y una mitad subepicárdica, compacta, que constituye un tercio del espesor parietal, que se nutre y oxigena mediante la perfusión por las arterias coronarias en desarrollo. B. Corazón de cocodrilo adulto, estudiado por Kohmoto y col. Corte frontal del corazón, en el cual puede observarse que la pared izquierda está formada por una gruesa porción subendocárdica, esponjosa, lacunar, en libre comunicación con la sangre cavitaria y la delgada porción subepicárdica, compacta, que se nutre y oxigena mediante la perfusión por su restringido árbol arterial coronario.

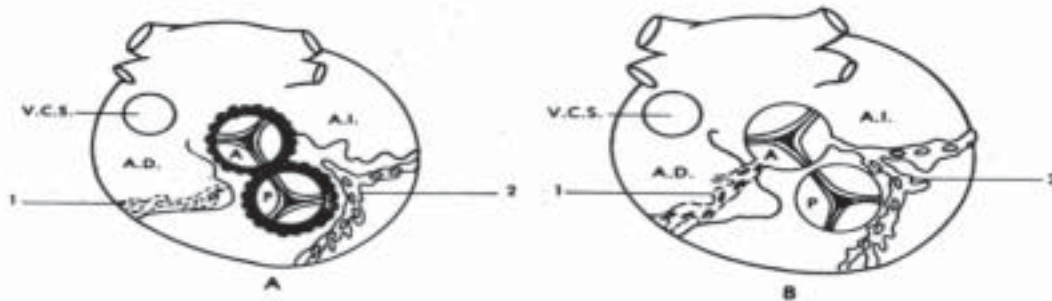


Figura 3. Diagramas que representan las etapas más importantes en el desarrollo de las arterias coronarias (descripción en el texto). A. Etapa inicial. Se han formado las yemas coronarias en toda la circunferencia de las dos grandes arterias, a nivel de los senos de Valsalva; y los esbozos de las redes vasculares coronarias epicárdicas. VCS= vena cava superior. AD= aurícula derecha. A= aorta. P= arteria pulmonar. 1= red vascular epicárdica derecha posterior. 2= red vascular epicárdica izquierda anterior. B= etapa final: se han reabsorbido todas las yemas coronarias, salvo las correspondientes a los senos de Valsalva coronarios, anterior derecho y posterior izquierda. Las yemas de han ahuecado y han establecido comunicación, respectivamente, con la red vascular coronaria epicárdica derecha posterior y la red vascular coronaria epicárdica izquierda anterior.

Experiencia venezolana en la revascularización transmiocárdica por láser

El primer caso tratado en Venezuela por este procedimiento terapéutico, en el Servicio de Cirugía Cardiovascular Hospital de Clínicas Caracas, en 1997 (8), fue una paciente de sexo femenino, de 56 años de edad, con angina progresiva, grado III a IV, a quien se le había practicado cirugía de revascularización miocárdica, con implantación de un doble puente aortocoronario a las arterias coronarias descendente anterior y derecha. Un año después de la intervención, la paciente había presentado un infarto miocárdico agudo de cara inferior.

La prueba de esfuerzo fue positiva precoz, con desnivel negativo importante del segmento ST, hipotensión y disnea. La coronariografía selectiva reveló oclusión total del puente a la arteria coronaria derecha, permeabilidad del puente a la coronaria descendente anterior, con lesiones severas de la arteria nativa y fracción de 0,41. La prueba de esfuerzo con talio mostró la presencia de miocardio isquémico pero viable, en la región anterolateral del ventrículo izquierdo. La respuesta al tratamiento médico intenso era insatisfactoria, con persistencia de la angina al esfuerzo y aun en reposo. La anatomía de las extensas lesiones obstructivas coronarias era

desfavorable, tanto para un nuevo intento de revascularización quirúrgica como un procedimiento de revascularización endovascular, con angioplastia coronaria, con "stent" o sin él. El cuadro de esta paciente sintetiza las indicaciones actualmente aceptadas para la revascularización transmiocárdica con láser (12,13). 1. Cardiopatía isquémica sintomática terminal con angina de pecho grado III a IV, de acuerdo a la clasificación de la Asociación Cardiovascular Canadiense (14). 2. Que no responde al tratamiento médico óptimo. 3. No susceptible de tratamiento por los métodos actualmente en uso para la revascularización miocárdica, quirúrgica o endovascular.

Usualmente, ya han sido sometidos a uno u otro o ambos procedimientos de revascularización miocárdica. En general, se prefiere a pacientes con fracción de eyección $\geq 30\%$.

La paciente fue, sometida al procedimiento de RTML, con apertura de 33 canales transmiocárdicos en las paredes anteriores, lateral y posterior del ventrículo izquierdo, utilizando láser CO₂. A los 4 meses de la intervención la mejoría sintomática era muy importante: la angina había alcanzado la clase I.

Actualmente, el número de pacientes sometidos a la RTML en el Hospital de Clínicas Caracas asciende a 44, que constituyen la serie analizada en este trabajo.

Técnica del procedimiento

El equipo utilizado es un generador de pulsos de energía láser CO₂, con 40 joules de energía y 50 milisegundos de duración (Figura 4). El procedimiento se realiza bajo anestesia general, con control directo de presión arterial, sistémica y pulmonar. Se practica una toracotomía anterolateral reducida (10 cm de longitud). Una vez expuesto el ventrículo izquierdo, se hacen los disparos de láser requeridos, en sincronización con el vértice del complejo QRS del electrocardiograma; la energía utilizada oscila entre 20 y 40 joules; el número de disparos es usualmente entre los 30 y 35, con separación de 1 cm². La efectividad de cada uno de los disparos es verificada mediante ecocardiografía transesofágica. Un disparo efectivo es indicado por una imagen “de humo” en la cavidad ventricular izquierda (Figura 5). El mínimo orificio epicárdico de penetración del haz de energía se cierra espontáneamente o mediante compresión digital. Excepcionalmente, algún orificio requiere una sutura en U de polipropileno 5-0. En todos los orificios se aplica esponja hemostática (Surgical®). Verificada la completa hemostasia, se cierra la toracotomía.



Figura 4. Equipo utilizado para la generación de disparos de láser CO₂ en nuestros casos.



Figura 5. Se muestra el corazón expuesto a través de la toracotomía y el brazo disparador colocado sobre el miocardio, en el momento de emitir el haz de láser CO₂.

RESULTADOS

Se realizaron 44 intervenciones en pacientes con edades comprendidas entre el 46 y 83 años. Treinta y dos (72,7%) eran sexo masculino y 12 (27,3%), del sexo femenino. Todos llenaban las condiciones clínicas ya enumeradas para la indicación del procedimiento. En 25 pacientes (56,8%) la RTML se utilizó como procedimiento único. En 19 casos (43,2%), se usó combinada con revascularización miocárdica quirúrgica en una arteria coronaria en la que la cirugía era realizable. La clase funcional fue III en 20 casos (45,5%) y IV en 24 (54,5%). Cuatro pacientes fallecieron (mortalidad 9%), similar a la obtenida en otros centros (7,12,13).

En este procedimiento, los cuidados posoperatorios en una unidad de cuidados intensivos de alta eficacia son de crucial importancia, dada la frecuencia de complicaciones graves, aunque reversibles, tales como: arritmias ventriculares y supraventriculares, bajo gasto cardíaco, sangrado e infección.

A los 4 meses de la intervención, la mejoría sintomática de la angina en los sobrevivientes era muy importante: 24 (66%) estaban en clase I, de acuerdo a la clasificación de la Asociación Cardiovascular Canadiense (14), 14 (35%) estaban en clase II; y 2 (5%) en clase III. No había pacientes en clase IV.

DISCUSIÓN

Los resultados del Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital de Clínicas Caracas y de otros centros (6,7,12,13,15) demuestran que la RTML proporciona una marcada mejoría sintomática en pacientes con cardiopatía isquémica severa, terminal, refractaria al tratamiento médico óptimo y no susceptibles de tratamiento de revascularización miocárdica quirúrgica o endovascular. El mecanismo de esta mejoría sintomática no está dilucidado. Estudios experimentales en el perro (16) sugieren que la denervación sensitiva del miocardio producida por el láser puede contribuir al alivio sintomático. Es muy poco probable que se trate de un efecto placebo, dada la consistencia de la mejoría del grado de angina. El efecto placebo suele ser inmediato y se extingue con el tiempo; mientras que en nuestros pacientes y en los tratados en otros centros, el efecto es perdurable; y aún más, frecuentemente es tardío, es decir, la mejoría sintomática se hace evidente a las pocas semanas después del procedimiento y se mantiene. Lo cual sugiere que la creación de los canales por la energía del rayo láser genera un proceso que toma algún tiempo para expresarse sintomáticamente. Se ha demostrado que los canales creados por los disparos de láser no conducen sangre (17). Los canales creados por los disparos de láser se ocluyen por trombos y tejido de granulación en el curso de 3 semanas (18). Estudios experimentales en el perro han demostrado que la RTML produce, a las 8 semanas, desarrollo de nuevas colaterales alrededor de los canales e incremento del flujo, el cual aumenta aún más bajo el estrés farmacológico con adenosina (19).

Los estudios de perfusión miocárdica son 99m-Tecnecio sestamibi, en pacientes sometidos a RTML antes y después del procedimiento, demuestran aumento de la perfusión miocárdica después de la intervención en las paredes ventriculares tratadas, en comparación con la perfusión previa al proceso. En el tabique interventricular, no sometido al procedimiento, no se evidencia incremento posoperatorio de la perfusión miocárdica (7). Pero en ningún caso se ha demostrado la generación de un sistema de perfusión miocárdica mixto, como el que existe en el corazón embrionario humano en el período de transición y en el corazón adulto del cocodrilo, es decir, perfusión por la circulación coronaria en el subepicardio y por imbibición, a través de canales de comunicación directa con la sangre de la cavidad ventricular, en el subendocardio.

La revisión de los procesos embriológicos nos hace pensar que es extremadamente difícil que por una intervención mecánica tan limitada se logre una situación fisiológica similar a la generada por un proceso biológico que obedece a un plan genético muy complejo y poco conocido.

Los estudios experimentales previamente mencionados (19) sugieren que el aumento de la perfusión miocárdica y la mejoría sintomática progresiva que ocurren en las semanas posteriores a la RTML pueden ser el resultado de un proceso de neoangiogénesis desencadenado por el efecto irritativo e inflamatorio producido por la energía del rayo láser. Dentro de la línea de esta hipótesis neoangiogénica para explicar la mejoría sintomática producida por la RTML, se abren grandes expectativas para mejorar sus efectos beneficiosos, incorporar los esperanzadores logros recientes en la acción angiogénica obtenida mediante los progresos de la terapia. Dos factores de crecimiento vascular han sido identificados en la última década: el factor endotelial de crecimiento vascular (FECV) y el factor de crecimiento fibroblástico (FCF) (20,21). Se ha demostrado un efecto neoangiogénico mediante la administración intramiocárdica del gen codificador del FECV o de su ADN, directamente o usando como vector un retrovirus (21,24). Es de presumir que si la RTML actúa mediante el desencadenamiento de un proceso neoangiogénico en el área tratada, dicho proceso puede multiplicarse si se inyecta FECV o FCF, directamente, o mediante un vector viral o de otra naturaleza, en la porción de pared miocárdica sometido a la RTM*.

REFERENCIAS

1. Hirakow R. Development of the blood vessels in staged human embryos. *Acta Anat* 1983;115:22-25.
2. Conte G, Pellegrini A. On the development of the coronary arteries in human embryos, stages 14-19. *Anat Embryol* 1984;169:209-229.
3. Mirhosini M, Cayton MM. Revascularization of the heart by laser. *J Microsurg* 1981;2:253-256.
4. Greenfield LJ, Morrow AG. The cardiovascular hemodynamics of crocodilia. *J Surg Res* 1961;1:97-103.

*Este trabajo recoge la experiencia de los primeros 44 pacientes tratados con RTML en el Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital de Clínicas Caracas. Con posterioridad al mismo se ha practicado 30 intervenciones adicionales, no incluidos en esta serie.

5. Axelson M, Holm S, Nilsson. Flow dynamics of the crocodilian heart. *Am J Physiol* 1989;256:875-879.
6. Cooley DA, Frazier OH, Kadipaoglu KA, Lindenmeir MH, Pehlivanoglu S, Kolff JW. Transmyocardial láser revascularization: Clinical experience with twelve-month follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;11:791-799.
7. Horvath KA, Mannting F, Cummings N, Shernan SK, Cohn L. Transmyocardial laser revascularization: Operative techniques clinical results at two years. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1996;111:1047-1053.
8. Bello A, Meyer K, Reinaga V, La Rosa M, Abreu A, Andrade P, et al. Revascularización transmiocárdica con láser. Reporte del primer caso realizado en el Hospital de Clínicas Caracas. *Clin Med HCC* 1997;2:11-12.
9. Kohmoto T, Argenziano M, Yamamoto N, Vliet KA A, De Rosa CB, Fisher PE, et al. Assessment of transmyocardial perfusion in alligator hearts. *Circulation* 1997;95:1585-1591.
10. De la Cruz MV, Muñoz Armas S, Muñoz Castellanos L. Development of the chick heart. Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press; 1972.
11. Licata RH. The embryonic heart in the ninth week. *Am J Anatomy* 1954;94:73-125.
12. Dowling RD, Petraceck Mr, Selinger SL, Allen KB. Transmyocardial revascularization in patients with refractory, unstable angina. *Circulation* 1998;98 (Supl):II:73-76.
13. Donovan CL, Landolfo KP, Lowe JE, Clements F, Coleman RB, Ryan T. Improvement in inducible ischemia during dobutamine stress echocardiography after transmyocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:607-612.
14. Campeun L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522-525.
15. Frazier OH, Cooley DA, Kadipasaoglu K. Myocardial revascularization with laser. Preliminary findings. *Circulation* 1995;92(Suppl II):58-65.
16. Kwong KF, Kanellopoulos GK, Niekols JC, Saffitz JE, Schuessler RB, Sunt TM. Transmyocardial laser treatment denervates canine myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:883-890.
17. Kohmoto T, Fisher Gu A. Physiology, histology and 2 weeks morphology of acute transmyocardial laser channels made with a CO₂ laser. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1275-1283.
18. Burkhoff D, Fisher DE, Apfelbaum M, Kohmoto T, De Rosa CM, Smith CR. Histologic appearance of transmyocardial laser channels after 4 1/2 weeks. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1532-1535.
19. Noriyoshi Y, Kohmoto T, Gu A, De Rosa BS, Smith CR, Burkhoff D. Angiogenesis is enhanced in ischemic canine myocardium by transmyocardial laser revascularization: *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1426-1433.
20. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987;235:442-447.
21. Tischer E, Mitchell R, Hartman T, Silba M, Gospodarowicz D, Fiddes J, et al. The human gene for vascular endothelial growth factor: Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem* 1991;266:II947-954.
22. Ismer JM, Piezek A, Schainfiel R, Blair R, Haley L, Asahara T, et al. Clinical evidence of angiogenesis following arterial gene transfer of VEGFE. *Lancet* 1996;348:370-374.
23. Schumacher B, Pacher P, Von Specht BU, Stegeman TH. Induction of neoangiogenesis in ischemic myocardium by human growth factors: First clinical results of a new treatment of coronary heart disease. *Circulation* 1998;97:645-650.
24. Mack CA, Patel SR, Schwartz EA, Zamzonico P, Hahn RT, Devereux RB, et al. Biologic bypass with the use of adenovirus. Mediated gene transfer of the complementary desoxiribonucleic acid for vascular endothelial factor 121 improves myocardial perfusion and function in the ischemic porcine heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:168-176.