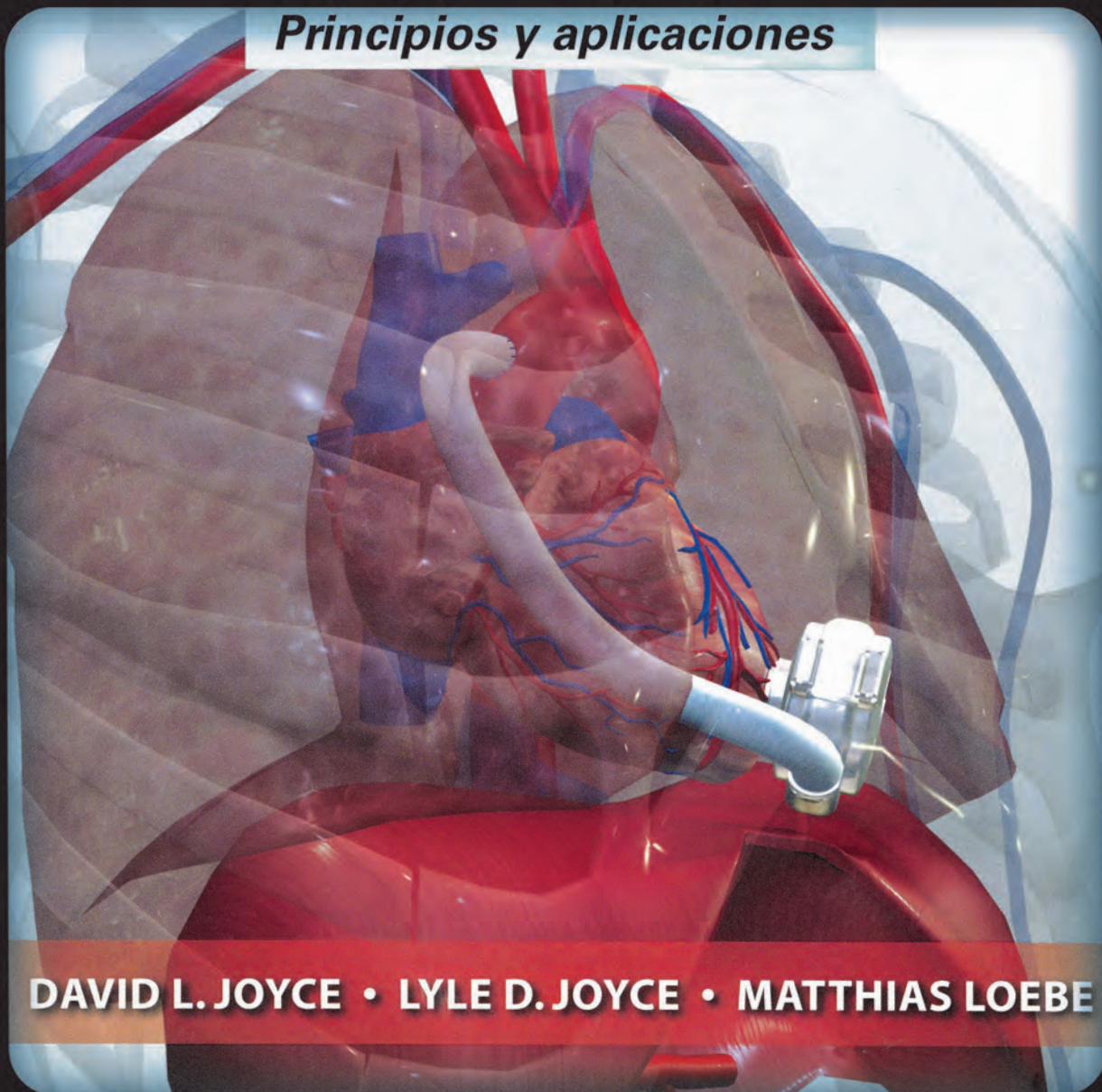


Asistencia Circulatoria Mecánica

Principios y aplicaciones



DAVID L. JOYCE • LYLE D. JOYCE • MATTHIAS LOEBE



CAPÍTULO 8

PUENTE A LA RECUPERACIÓN

Magdí H. Yacoub y Emma J. Birks

INTRODUCCIÓN

Los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (LVAD) se están utilizando cada vez más en pacientes con severo fallo cardíaco resistente a la terapia médica óptima. Las bombas implantables han evolucionado para convertirse en una modalidad en extremo útil y su diseño y características de flujo continúan evolucionando aún más. Las bombas pulsátiles son descritas como de primera generación; son eficientes y proporcionan buen rendimiento cardíaco y descarga. Las bombas de flujo axial son los dispositivos de segunda generación, son relativamente simples en su diseño y están hechas con la intención de ser de tamaño reducido, fáciles de implantar y confiables. Podrían estar asociadas con menos complicaciones que los dispositivos pulsátiles más grandes. La menor superficie de material extraño, mínimo movimiento del artefacto dentro del cuerpo y la pequeña línea de conducción pueden también reducir las infecciones relacionadas con el dispositivo. Los dispositivos de tercera generación que se están introduciendo actualmente son las bombas centrífugas de levitación magnética (también bombas de flujo constante) que son susceptibles de tener mayor durabilidad y requerir menos anticoagulación.

Históricamente los LVAD fueron utilizados principalmente para servir de puente a estos pacientes para el trasplante cardíaco,¹ pero la extrema escasez de órganos de donación a nivel mundial resultó en una necesidad imperiosa de desarrollar formas alternativas de terapia. Los resultados de los ensayos con la terapia de destino demuestran una ventaja en cuanto a supervivencia y calidad de vida para las LVAD,² y esta terapia de destinación con LVAD puede aumentar como alternativa en expansión en el futuro. Sin embargo, un uso actual e interesante para estos dispositivos es el puente a la recuperación. Existe ahora evidencia que la descarga prolongada, casi completa del ventrículo izquierdo (LV) empleando un LVAD está asociada con una proporción significativa de la remodelación estructural reversa, la cual se relaciona usualmente con mejoría funcional.^{3,4} Puede ocurrir suficiente recuperación para permitir la explantación del dispositivo y se le ha observado en algunos pacientes.⁵⁻⁷ Sin embargo, la proporción de pacientes en quienes ocurre la recuperación lo suficiente como para permitir la explantación del dispositivo ha sido generalmente pequeña y en la mayoría de unidades se ha reportado su ocurrencia en solamente alrededor del 5% de los pacientes.^{8,9} En estos pacientes la función normal o casi normal del corazón puede perdurar por hasta 10 años o más.¹⁰ En un intento de aumentar la incidencia de la recuperación, hemos desarrollado previamente un protocolo utilizando el LVAD HeartMate I combinado con fármacos conocidos por aumentar la remodelación estructural reversa, seguidos por el

uso del agonista de β_2 -adrenoreceptores, clenbuterol.^{11,12} Se ha demostrado que este medicamento produce hipertrofia fisiológica y otros efectos beneficiosos sobre la unión excitación-contracción (CE) y sobre el metabolismo del miocardio en varios modelos experimentales de miocardio normal y enfermo.^{14,18} El raciocinio para utilizar esta forma de terapia ha sido descrito previamente.¹¹ Utilizando esta terapia combinada hemos logrado suficiente recuperación para permitir la explantación del dispositivo en más del 70% de los pacientes con cardiomiopatía dilatada.¹² Estos pacientes han mantenido una buena función ventricular por largos períodos de tiempo.

SELECCIÓN DE PACIENTES PARA PUENTE A LA RECUPERACIÓN

Predecir cuáles pacientes son susceptibles de recuperarse a un grado tal que permita la explantación del dispositivo ha sido un reto que ha generado considerable investigación y debate. Actualmente no hay indicaciones claras que se hayan establecido para el puente a la recuperación. Sin embargo, se han utilizado una cantidad de marcadores clínicos para servir de guía a este proceso de decisión. Los factores que han mostrado estar asociados con el éxito en la recuperación incluyen fracción de eyección ventricular izquierda pre-explantación (LVEF) de más de 45%, diámetro ventricular izquierdo de fin de la diástole menor de 55 mm, estabilidad de la recuperación cardíaca inducida por la descarga, duración del soporte LVAD y duración del fallo cardíaco.¹³ En general los pacientes con cardiomiopatía no isquémica son considerados para destete y recuperación, mientras que los pacientes isquémicos no lo son.

EL PROTOCOLO HAREFIELD

El protocolo de destete establecido en el Hospital Harefield consiste de manejo farmacológico dividido en dos etapas. La primera etapa está orientada hacia el aumento de la reversión del modelado e involucra tratamiento con cuatro fármacos inmediatamente después de la operación, después del destete de la terapia inotrópica: lisinopril 40 mg diariamente, carvedilol 50 mg dos veces al día, espirolactona 25 mg diarios y losartan 100 mg diarios.¹⁴ La segunda etapa de terapia farmacológica es iniciada después de haberse mantenido un tamaño ventricular izquierdo constante durante al menos dos semanas, con base en evaluación ecocardiográfica. El carvedilol es reemplazado por un β_1 -bloqueador selectivo (bisoprolol) y se da clenbuterol en una dosis inicial de 40 μ g dos veces al día, seguido de 40 μ g tres veces al día y finalmente 700 μ g tres veces al día. El ritmo cardíaco en reposo es mantenido en un nivel por debajo de 100 latidos/min.

La ecocardiografía transtorácica (TTE) es realizada previamente a la inserción LVAD y semanalmente después de la implantación durante el primer mes, después cada dos semanas por 6 meses y de ahí en adelante cada mes. Por las primeras cuatro semanas, se hacen mediciones con el soporte de dispositivo completo. Sin embargo, después de la cuarta semana, se obtienen mediciones con el dispositivo encendido y apagado. Los parámetros que se valoran incluyen diámetro ventricular izquierdo durante la sístole y la diástole, fracción de eyección y diámetro auricular izquierdo. Con base en la tolerancia del paciente a la

detención del dispositivo por un período de 20 minutos, se hace una prueba de caminata con mediciones de TTE repetidas tras el esfuerzo. Un paciente fue considerado para explantación con base en las siguientes mediciones tomadas 15 minutos después de detener el dispositivo: un diámetro ventricular izquierdo de final de la diástole de menos de 60 mm, un diámetro ventricular izquierdo del final de la sístole de menos de 50 mm y un LVEF de más de 45%; una presión diastólica final ventricular izquierda (o presión de cuña pulmonar-capilar) de menos de 12 mm Hg; un índice cardíaco en reposo de más de 2.8 L/min/m² de área de superficie corporal; y máximo consumo de oxígeno (Vo₂ max) con el ejercicio de más de 16 mL/kg de peso corporal por minuto y un aumento en la ventilación por minuto (VE) relativa a la producción de dióxido de carbono (VCO₂) (VE/CO₂ pendiente) de menos de 34.¹⁴

RESULTADOS

En nuestras series, un total de 15 pacientes fueron enrolados en una evaluación prospectiva para puente a la Recuperación. Once de estos pacientes reunieron los criterios para la explantación. De los pacientes que fueron Explantados, uno murió de arritmias intratables 24 horas después de la explantación y otro murió de carcinoma del pulmón 27 meses después de la explantación. La libertad de fallo cardíaco recurrente entre los sobrevivientes fue de 100% y 88.9% a 1 y 4 años después de la explantación, respectivamente. La calidad de vida mejoró después de la explantación,

al igual que el estado hemodinámico medido por TTE. En las mediciones tomadas 59 meses después de la explantación, la LVEF media era de 64 ± 12%, el diámetro ventricular izquierdo medio del final de la diástole era de 59.4 ± 12.1 mm, el diámetro ventricular izquierdo medio del final de la sístole era de 42.5 ± 13.2 mm y el consumo máximo de oxígeno en promedio con el ejercicio fue de 26.3 ± 6.0 mL/kg de peso corporal por minuto (Fig. 8-1).¹⁴

INFLUENCIA POTENCIAL DE LAS BOMBAS PULSATILES VERSUS LAS DE FLUJO CONSTANTE SOBRE LA RECUPERACIÓN

En la medida en que la tecnología de los dispositivos continúa en evolución, hay un número de implicaciones importantes para utilizar un LVAD para puente a la recuperación. Por sus inherentes características de diseño, se cree que las VAD de primera generación descargan más completamente el ventrículo en relación a sus contrapartes axiales y centrífugas. Aunque todas las VAD actuales están diseñadas para bombear sangre desde el vértice del ventrículo izquierdo hasta la aorta ascendente o descendente, hay diferencias fundamentales en el modo de acción de los dispositivos y en el patrón de flujo/o generación de presión, las cuales pueden influenciar el grado de descarga y su sincronización, el flujo instantáneo en el ventrículo izquierdo y las arterias coronarias y la raíz aórtica. Todos estos factores, al menos en teoría, podrían tener un efecto importante en la “recuperación”.

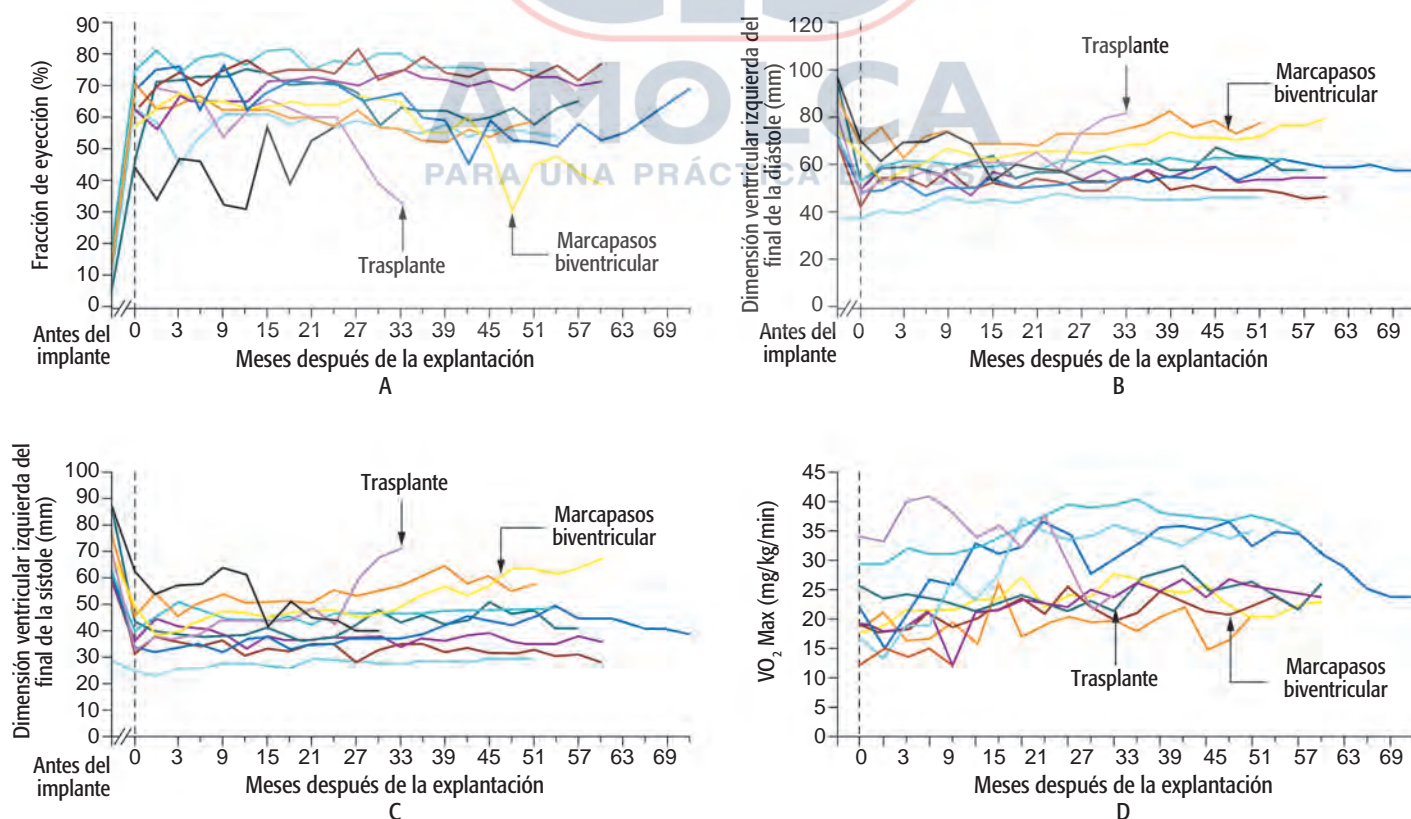


FIGURA 8-1. Factores hemodinámicos preservados tras la explantación LVAD. (Reproducido con autorización de Birks *et al.*¹⁴ Copyright Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)

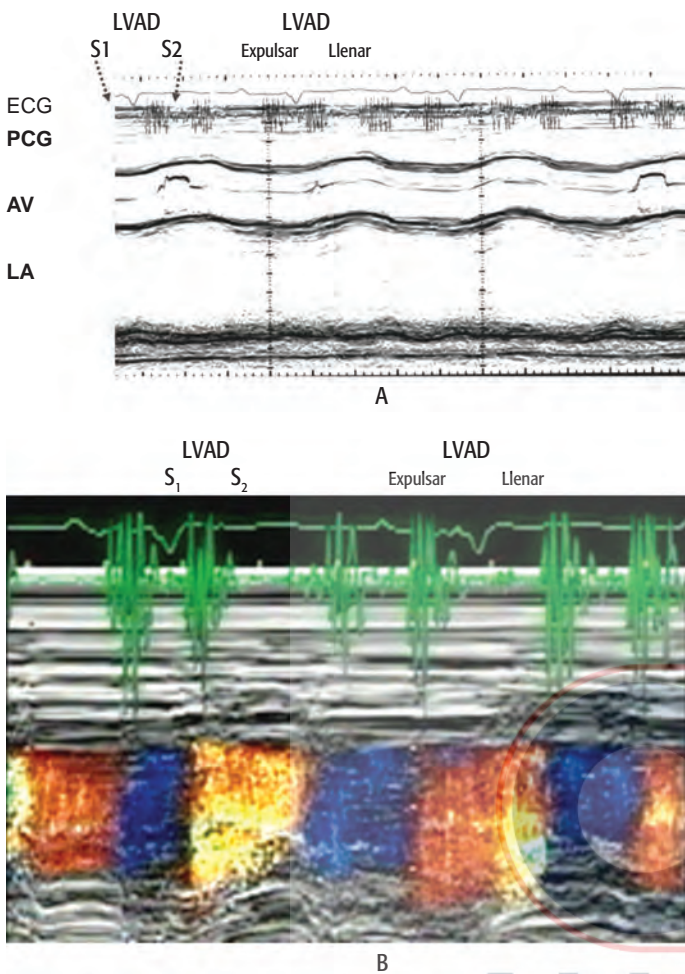


FIGURA 8-2. **A.** Ecocardiograma en modo M mostrando la apertura de la válvula aórtica a ocurrir durante la eyección LVAD, cuando la sístole ventricular nativa coincide con la eyección LVAD, indicada por el período entre el influjo del cierre de la válvula LVAD (LVAD S₁) y el cierre del flujo de salida LVAD (LVAD S₂). **B.** En este paciente ocurre una eyección nativa simultánea ventricular y VAD, mostrada en mapa de flujo de color del apice LV. (Reproducido con autorización de Yacoub MH, Birks EJ, Tansley P, Henein MY, Bowles CT. Puente a la recuperación: el enfoque Harefield. *J Congest. Heart Failure* *Cir Support.* 2001;2 (Suppl 1):27-30.)

GRADO Y SINCRONIZACIÓN DE LA DESCARGA

Los dispositivos pulsátiles han mostrado ser muy efectivos en la descarga del LV tanto durante la sístole como la diástole,¹⁹ resultando en una disminución de los volúmenes sistólico final y diastólico final dentro de un período de tiempo relativamente corto. Se cree que esto es importante para inducir la recuperación. Hay evidencia experimental acerca del efecto del estiramiento del músculo cardíaco in vitro, particularmente durante la diástole, en la inducción del péptido natriurético auricular (ANP) y de la expresión del péptido natriurético del cerebro (BNP),²⁰ lo cual se considera un marcador de hipertrofia patológica. Hemos tomado el tiempo de eyección del dispositivo pulsátil (HeartMate I) por fonocardiografía y lo hemos relacionado con la contracción ventricular izquierda y/o eyección

nativa (**Fig. 8-2**). Tal como se esperaba, hubo asincronismo entre estos eventos, con la eyección cardíaca intermitente ocurriendo infrecuentemente, pero siempre coincidiendo con la eyección del dispositivo (**ver Fig. 8-2**). Esto resulta en un marcado aumento de la poscarga durante estos ciclos cardíacos y puede ser tolerado por el ventrículo en recuperación solamente si la presión sistólica pico no es excesivamente alta. Este último objetivo se logra en el protocolo Harefield mediante el empleo de antagonistas de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y de la angiotensina tipo 1 (AT1). Aun cuando, al menos en teoría, las bombas de flujo continuo están diseñadas para descargar el LV durante la sístole y la diástole, en la práctica clínica se ha reportado carga incompleta.²¹ Esto podría deberse al hecho que el software utilizado no permite que la bomba corra demasiado rápido por preocupaciones con respecto a que se pueda succionar el ventrículo hasta quedar plano e inducir a arritmias.

PATRÓN DE FLUJO ENTRANTE Y FORMA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

El asincronismo de la acción del dispositivo con el LV junto con el modo particular y la sincronización de llenado de los dispositivos pulsátiles resulta en una compleja serie de cambios en el patrón de flujo entrante y la forma del ventrículo izquierdo. El llenado de los dispositivos pulsátiles ocurre pasivamente con una mínima o ninguna fuerza de succión. Esto resulta en flujo laminar intermitente en el LV (**ver Fig. 8-2B**), que actúa como un conducto. Sin embargo, en presencia de regurgitación en la válvula de influjo, un fuerte chorro hacia atrás (regurgitante) produce varios grados de distensión del LV y la LA, dependiendo del grado de regurgitación y la sincronía de tiempo en relación con el ciclo cardíaco. En contraste, ante la presencia de una válvula de influjo en funcionamiento normal, la cavidad LV asume una forma tubular durante la diástole con grados variables de distensión, dependiendo de cuánto haya coincidido la diástole previa con una válvula de influjo cerrada y con la cantidad de

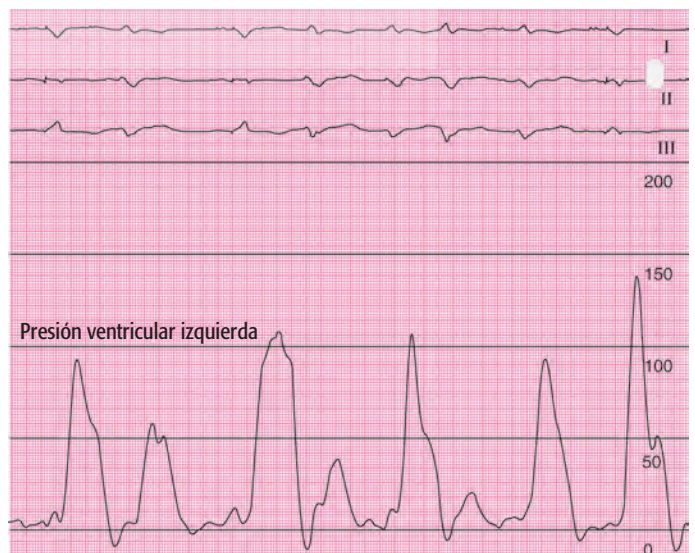


FIGURA 8-3. Trazado de la presión LV de un paciente con el dispositivo HeartMate I.

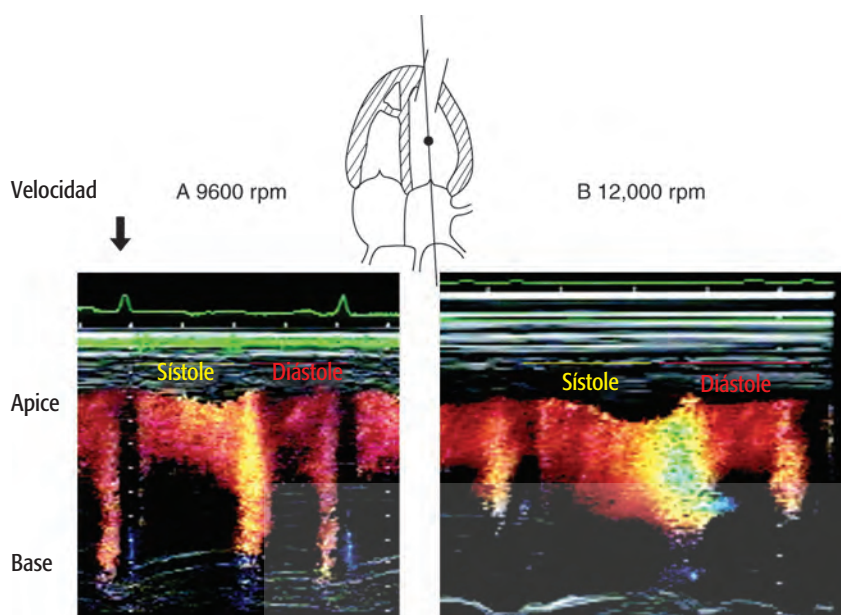


FIGURE 8-4. Grabación en modo de color M del ventrículo izquierdo mostrando flujo sistólico y diastólico en el ápice a una velocidad de 9600 rpm (A) y 12.000 rpm (B). (Reproducido con autorización de Henein *et al.*²¹ Copyright Wolters Kluwer Health.)

retorno venoso pulmonar la cual es una función del rendimiento del RV. El grado de llenado del LV determina el nivel de máxima presión sistólica generada por contracción ventricular (Fig. 8-3). En cuanto y si la presión sistólica en el LV excede la de la aorta, la válvula aórtica se abre en ese determinado momento dos factores adicionales pueden influenciar la presión en el LV: resistencia vascular sistémica y si el dispositivo se está eyectando simultáneamente, lo cual es usualmente el caso (ver Fig. 8-2).

Las bombas de flujo constante producen un patrón específico de flujo en el ventrículo izquierdo el cual depende de la velocidad de la bomba²² y ejerce influencia sobre la forma del LV. Con una relativamente baja velocidad (9600 rpm [revoluciones por minuto]), el flujo a través del LV es esencialmente continuo, con cortos períodos de flujo interrumpido durante la sístole ventricular isométrica (Fig. 8-4) y temprana diástole ventricular (ver Fig. 8-4). Cuando se aumenta la velocidad de las bombas, el flujo en el LV se perturba notablemente en particular durante la temprana diástole, lo cual podría resultar en grandes gradientes detectadas por el Doppler de onda continua (CW) (Fig. 8-5). Esto es acompañado en efecto usualmente por una deformación en forma de reloj de arena del LV y podría estar asociado con múltiples latidos ectópicos ventriculares. Los cambios en el flujo y la presión en la cavidad LV pueden producir cambios en la tensión de las paredes al igual que deformación ventricular la cual a su vez puede afectar la demanda de oxígeno del miocardio y estimular los mecanorreceptores en el miocardio y otras células, así como la matriz extracelular. Estos cambios podrían potencialmente afectar varios aspectos de la recuperación.

INFLUENCIA EN EL FLUJO CORONARIO

Aunque la circulación coronaria está estrechamente regulada por una variedad de mecanismos mecánicos, bioquímicos, metabóli-

cos y neurales, los factores mecánicos relacionados con la interacción entre el flujo intravascular y el corazón nativo podrían influenciar diferentes aspectos del flujo coronario relevantes para el proceso de recuperación. A pesar del hecho que la parte principal del flujo coronario ocurre durante la diástole, el flujo sistólico coronario cuenta por al menos una tercera parte del flujo coronario total y se cree que es importante para la viabilidad del miocardio/recuperación. El flujo coronario sistólico está influenciado por varios factores los incluyen una presión de perfusión más alta durante la sístole para perfundir todas las partes del miocardio en contracción. Al comparárseles con las bombas de flujo constante, los dispositivos pulsátiles parecen producir una mayor presión intravascular, particularmente durante la eyección por el dispositivo. Esto podría incrementar el flujo coronario tanto sistólico como diastólico, aunque intermitentemente. El flujo coronario, particularmente durante la sístole, puede ser afectado por la dinámica del flujo en la raíz aórtica, tal como se explica más adelante. Otro factor que podría influenciar el flujo coronario es la generación endotelial de óxido nítrico (NO) en respuesta al estrés absoluto producido por la pulsabilidad.^{23,24}

Esto podría en teoría reducir la resistencia coronaria vascular local y la adhesividad de las plaquetas, así como proteger contra el desarrollo de aterosclerosis coronaria.

Aunque el mantenimiento del flujo coronario al LV es importante para la recuperación, un tema que frecuentemente es descuidado es el flujo al ventrículo derecho, es cual es probablemente tan importante para el proceso de recuperación tanto en el largo plazo como durante el soporte con dispositivos por cuanto mantiene un rendimiento cardíaco adecuado. La caída en la presión arterial pulmonar y la poscarga del RV producida por una caída en la presión LA con soporte mecánico, ayuda a mejorar la función RV y a disminuir su demanda de oxígeno miocárdico. Además, la caída de la presión diastólica final del RV podría aumentar el flujo coronario al RV. Sin embargo, el repentino aumento en el rendimiento cardíaco y en el retorno venoso sistémico impone una gran sobrecarga diastólica en el ventrículo derecho con aumentos en el consumo de oxígeno miocárdico, el cual requirió de un flujo coronario más alto. Una presión pulsátil más alta en el sistema coronario derecho podría ayudar a alcanzar este objetivo.

DINAMICA DE LA RAIZ AORTICA

La raíz aórtica está localizada en una posición estratégica dentro del corazón en proximidad de muchas estructuras vitales, incluyendo el LV, la ostia coronaria, el tejido conductor, la red fibrosa del corazón y todas las válvulas cardíacas. La raíz aórtica está formada por varios componentes, los cuales tienen estructuras geométricas, celulares y moleculares muy específicas que desempeñan funciones extremadamente sofisticadas descritas como una "historia de dinamismo y charla cruzada".²⁵ Muchas de estas funciones están vinculadas al flujo coronario y a la función LV y por tanto podrían ser relevantes para la "recuperación".

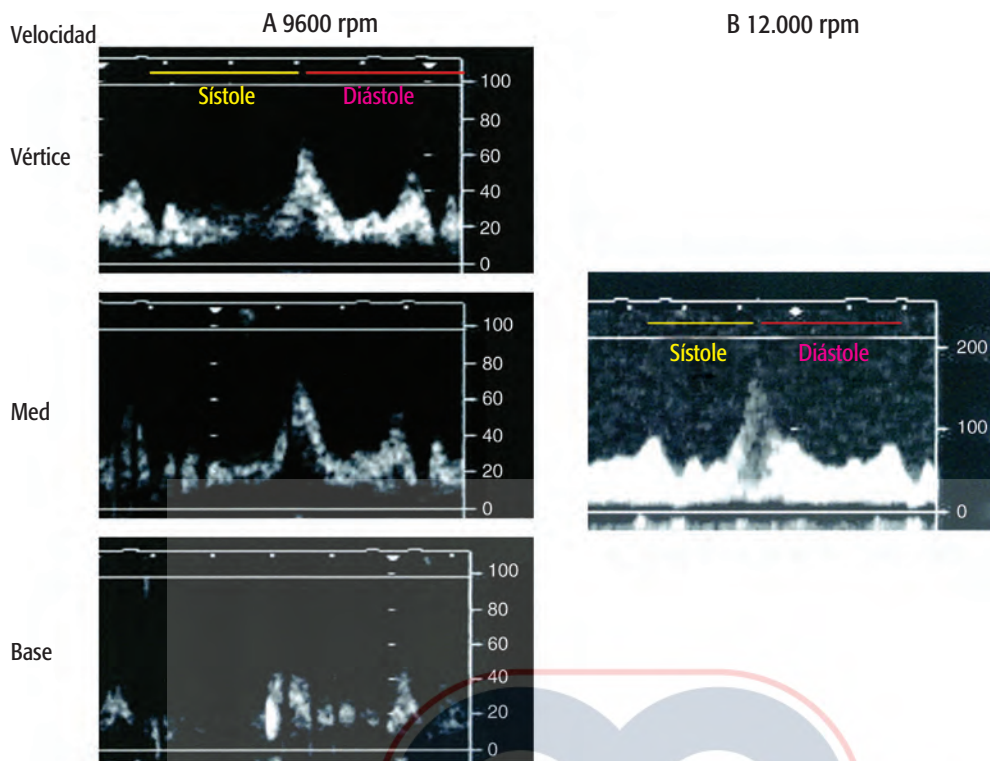


FIGURA 8-5. A. Velocidades de onda pulsadas de las velocidades diastólicas ventriculares izquierdas a 9600 rpm tomadas en tres niveles: base, cavidad media y vértice. B. Doppler de onda continua con una velocidad de bombeo de 12.000 rpm. Nótese el significativo aumento de las velocidades diastólicas tempranas. (Reproducido con autorización de Henein *et al.*²¹ Copyright Wolters Kluwer Health.)

Durante la eyección LV, la unión sinotubular produce un vórtice, el cual redirige la sangre a los senos de Valsalva, lo que incrementa el flujo coronario sistólico²⁴ y “lava” los senos durante la sístole y la diástole. Cuando el injerto del flujo de salida de un dispositivo de bomba pulsátil es unido por anastomosis a la aorta ascendente, la reversión periódica del flujo en los senos aórticos recrea algunos de estos vórtices, mientras que el injerto del flujo de salida es unido por anastomosis a la aorta descendente, muchas de estas fuerzas son mitigadas al alcanzar la raíz aórtica.

Las bombas de flujo continuo, particularmente cuando se le ha unido por anastomosis a la aorta descendente, pueden producir condiciones de estancamiento en la raíz aórtica las cuales pueden interferir con el flujo coronario y aumentar las posibilidades de que se formen coágulos (acumulaciones) en la raíz aórtica y en el tracto de salida ventricular izquierdo (LVOT) con un efecto adverso sobre la recuperación y los resultados a largo plazo.

EVALUACIÓN DE LA RECUPERACIÓN

Aunque se pueden inferir algunas cosas mediante el monitoreo de los cambios en el tamaño ventricular izquierdo y en la función durante el soporte con el dispositivo, un protocolo estructurado de evaluación de la recuperación con la bomba apagada o en efecto apagada, es considerado esencial para el éxito de los programas de puente a la ecuperación.¹² La valoración de la función ventricular izquierda es más difícil con una bomba de flujo continuo comparada con un dispositivo pulsátil puesto que la cesación de un bombeo de flujo constante lleva al retroceso del

flujo a través del dispositivo que carga al ventrículo izquierdo. Por tanto las pruebas sin bomba no reflejan con precisión la función ventricular izquierda no soportada, sino un corazón estresado. Hemos evaluado el flujo a través de las bombas de flujo axial HeartMate II y Jarvik-2000 en el laboratorio de cateterismo haciéndolas funcionar a velocidades progresivamente menores, hasta que ningún flujo neto hacia adelante ni hacia atrás ocurría a través de los dispositivos. Para el Jarvik-2000, los fabricantes produjeron un controlador que hace correr la bomba a velocidades menores que las normales, descendiendo a 6000 rpm. Hemos mostrado que durante la cateterización cardíaca una velocidad de bombeo de 6000 no produce ningún flujo neto ni hacia adelante ni hacia atrás.

Los pacientes con bombas de flujo axial están tomando warfarina; por tanto, siempre que el cociente internacional normalizado (INR) sea mayor de 2.5, no se requerirá anticoagulación adicional cuando la bomba se apague por períodos cortos para valorar la recuperación, mientras que los pacientes de HeartMate I solamente toman aspirina y requieren de completa heparinización antes del cese de la bomba.

EXPLANTACIÓN

Cuando ocurre la recuperación miocárdica, la explantación de los dispositivos de asistencia ventricular pulsátil tradicionalmente ha comprendido esternotomía y laparotomía medias con disección extensiva asociada de adherencias que pueden aumentar la morbilidad y la mortalidad. Nosotros hemos desarrollado técnicas

mínimamente invasivas para la remoción de dispositivos pulsátiles de asistencia ventricular derechos²⁶ e izquierdos²⁵ los cuales son en apariencia seguros con una baja tasa de complicaciones. También hemos utilizado con éxito una técnica similar para la explantación del LVAD de flujo axial HeartMate II. Para la bomba Jarvik-2000 de flujo axial la explantación se puede lograr ligando el injerto del flujo de salida, desconectando el dispositivo y removiendo la línea de conducción y dejando el dispositivo in situ (Khaghani, comunicación personal). Esto evita cualquier daño quirúrgico al corazón y es un procedimiento relativamente menor para el paciente. El efecto que pueda tener dejar la bomba dentro del ventrículo no se conoce, pero hasta la fecha con seguimientos de hasta 10 meses no han ocurrido complicaciones y en particular no ha habido tromboembolismo en los pacientes que están en tratamiento de anticoagulación.²⁶ El grupo de Berlín ha explantado a dos pacientes de la bomba de flujo continuo Incor, dejando la cánula apical seccionada, ocluyéndola con un tapón autoexpansivo.²⁷

EXPERIENCIA CLÍNICA Y EL FUTURO

Hasta la fecha la experiencia con pacientes recuperándose de las bombas de flujo axial ha sido pequeña pero alentadora. El seguimiento más prolongado (que sepamos) es el de uno de nuestros pacientes que recibió un HeartMate II y se recuperó 5 meses más tarde y ha permanecido bien (por más de tres años). Además, tres pacientes con Jarvik se han recuperado bien y se les está haciendo seguimiento. También tenemos varios pacientes más con Jarvik-2000 que muestran buenos signos de recuperación. El grupo de Berlín¹⁹ ha explantado a dos pacientes de la bomba de flujo continuo Incor tras 6 y 7 meses de soporte y se reporta que están bien después de 4 y 6 meses respectivamente.

Estos resultados son muy tempranos y las cantidades son todavía pequeñas. El rol de las bombas de flujo continuo en la recuperación es un área muy interesante y necesita más evaluación. La única forma de hacer una comparación verdadera con las bombas pulsátiles puede ser comparar directamente su efecto sobre la recuperación en un estudio aleatorio.

REFERENCIAS

- Birks EJ, Yacoub MH, Banner NR, Khaghani A. The role of bridge to transplantation and whether LVAD patients should be transplanted. *Curr Opin Cardiol*. 2004;19:148-153.
- Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) study group. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1435-1443.
- Dipla K, Mattiello JA, Jeevanandam V, Houser SR, Margulies KB. Myocyte recovery after mechanical circulatory support in humans with end-stage heart failure. *Circulation*. 1998;97(23):2316-2322.
- Terracciano CMN, Harding SE, Tansley PT, Birks EJ, Barton PJR, Yacoub MH. Changes in sarcolemmal Ca entry and sarcoplasmic reticulum Ca content in ventricular myocytes from patients with end-stage heart failure following myocardial recovery after combined pharmacological and ventricular assist device therapy. *Eur Heart J*. 2003;24:1329-1339.
- Frazier OH, Myers TJ. Left ventricular assist system as a bridge to myocardial recovery. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(2):734-741.
- Frazier OH, Delgado RM, 3rd, Scroggins N, Odegaard P, Kar B. Mechanical bridging to improvement in severe acute "nonischemic, nonmyocarditis" heart failure. *Congest Heart Fail*. 2004;10(2):109-113.
- Hetzer R, Muller JH, Weng YG, Loebe M, Wallukat G. Midterm follow-up of patients who underwent removal of a left ventricular assist device after cardiac recovery from end-stage dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;120(5):843-853.
- Mancini DM, Beniaminovitz A, Levin H, et al. Low incidence of myocardial recovery after left ventricular assist device implantation in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1998;98:2383-2389.
- Mann DL, Willerson JT. Left ventricular assist devices and the failing heart: a bridge to recovery, a permanent assist device, or a bridge too far? *Circulation*. 1998;98:2367-2369.
- Farrar DJ, Holman WR, McBride LR, et al. Long-term follow-up of Thoratec ventricular assist device bridge-to-recovery patients successfully removed from support after recovery of ventricular function. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(5):516-521.
- Yacoub MH. A novel strategy to maximize the efficacy of left ventricular assist devices as a bridge to recovery. *Eur Heart J*. 2001;22(7):534-540.
- Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, et al. Reversal of end stage heart failure using a combination of left ventricular assist device (LVAD) and pharmacologic therapy. *New Engl J Med*. Submitted.
- Dandel M, Weng Y, Siniawski H, et al. Prediction of cardiac stability after weaning from left ventricular assist devices in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118(14 Suppl):S94-S105.
- Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, et al. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med*. 2006;355(18):1873-1884.
- Wong K, Boheler KR, Bishop J, Petrou M, Yacoub, MH. Clenbuterol induces cardiac hypertrophy with normal functional, morphological and molecular features. *Cardiovasc Res*. 1998;37:115-122.
- Wong K, Boheler KR, Petrou M, Yacoub MH. Pharmacological modulation pressure overload cardiac hypertrophy changes in ventricular function, extracellular matrix, and gene expression. *Circulation*. 1997;96:2239-2246.
- Petrou M, Clarke S, Morrison K, Bowles C, Dunn M, Yacoub M. Clenbuterol increases stroke power and contractile speed of skeletal muscle for cardiac assist. *Circulation*. 1999;99(5):713-720.
- Soppa GKR, Smolenski RT, Latif N, et al. Effects of chronic administration of clenbuterol on function and metabolism of adult rat cardiac muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:H1468-H1476.
- Thohan V, Stetson SJ, Nagueh SF, et al. Cellular and hemodynamics responses of failing myocardium to continuous flow mechanical circulatory support using the DeBakey-Noon left ventricular assist device: a comparative analysis with pulsatile-type devices. *J Heart Lung Transplant*. 2005 May;24(5):566-575.
- Wiese SD, Breyer T, Dragu A, et al. Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium—influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation*. 2000 Dec;102:3074-3079.
- Henein M, Birks EJ, Tansley PDT, Bowles CT, Yacoub MH. Temporal and spacial changes in LV pattern of flow during continuous assist device "Heartmate II." *Circulation*. 2002;105(19):2324-2325.
- Yacoub MH, Kilner PJ, Birks EJ, Misfeld M. The aortic outflow and root: a tale of dynamism and crosstalk. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:S37-S43.
- Casey PJ, Dattilo JB, Dai G, et al. The effect of combined arterial hemodynamics on saphenous venous endothelial nitric oxide production. *J Vasc Surg*. 2001 Jun;33(6):1199-1205.
- Bellhouse BJ, Bellhouse FH. Fluid mechanics of the mitral valve. *Nature*. 1969 Nov 8;224(219):615-616.
- Tansley P, Yacoub M. Minimally invasive explantation of implantable left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124(1):189-191.
- Haj-Yahya S, Birks EJ, Hardy J, Yacoub MH, Khaghani A. A minimally invasive technique for explantation of right ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg*. In Press.
- Hetzer R, Weng Y, Potapov EV, et al. First experiences with a novel magnetically suspended axial flow left ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Jun;25(6):964-970.