



# COMPORTAMIENTO A LARGO PLAZO DE LA MEMBRANA REABSORBIBLE COLÁGENO-ELASTINA COMO SUSTITUTIVO PERICÁRDICO EN CIRUGÍA CORONARIA

## LONG-TERM BEHAVIOUR OF A COLLAGEN-ELASTIN REABSORBABLE MEMBRANE AS PERICARDIAL SUBSTITUTE IN CORONARY SURGERY

Flórez S, Fernández A\*, Herreros J\*\*, Bustamante J, Ovelar Y, Tamayo E

Unidad de Cirugía Cardíaca. ICICOR. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

\*Cirugía Cardiovascular. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

\*\*Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

### PALABRAS CLAVE:

Pericardio, sustitutos pericárdicos, cirugía coronaria, reesternotomía

### KEY WORDS:

Pericardium, pericardial substitutes, coronary surgery, re sternotomy.

### Correspondencia:

SANTIAGO FLÓREZ PELÁEZ

Cirugía Cardíaca

Hospital Universitario

Avda. de Ramón y Cajal s/n  
47005 – Valladolid (España)

### RESUMEN

El incremento del número de reoperaciones ha contribuido a reforzar el determinante papel que juega el pericardio en cirugía cardiovascular. Tras el tratamiento quirúrgico de las enfermedades del corazón, el cierre primario del pericardio disminuye la formación de adherencias facilitando una eventual reintervención posterior. En cirugía cardíaca no siempre es posible o aconsejable restituir la continuidad pericárdica, representando la reacción fibrótico-adherencial un severo problema que incrementa notoriamente la morbilidad y mortalidad de las reintervenciones. Con el propósito de mejorar esta situación de graves consecuencias han sido utilizados múltiples y muy diversos materiales sustitutivos del pericardio sin resultados plenamente satisfactorios. Estudios experimentales han investigado los efectos de una membrana biodegradable de colágeno-elastina en la preservación del corazón y en la regeneración del pericardio con resultados favorables. Presentamos el comportamiento a corto, medio y largo plazo del primer ensayo clínico con esta matriz artificial de tejido conectivo llevado a cabo en enfermos coronarios revascularizados quirúrgicamente. Resultados favorables que nos permiten avalar la seguridad y eficacia de esta membrana pericárdica y su capacidad para reconstituir un nuevo pericardio.

### ABSTRACT

The increase in the amount of reoperations has contributed to highlight the important role of the pericardium in cardiovascular surgery. Once heart disease has been surgically treated, the primary closure of the pericardium prevents the formation of adherences and facilitates a possible re-intervention. Restoring the pericardium continuity is not always possible or advisable due to the fibrotic-adherent reaction, which causes important difficulties and increases morbidity and mortality following re-intervention. Many pericardial substitute materials have been essayed to improve this situation and its consequences, none of them showing satisfactory results. Experimental studies have investigated the effect of a collagen-elastin biodegradable membrane in heart preservation and pericardial regeneration, which seems promising. We present here the short, medium and long term behaviour of this artificial connective tissue matrix in the first clinical trial carried out in patients who have undergone surgical revascularization. Our positive results allow us to guarantee the safety and effectiveness of this pericardial membrane and its ability to reconstitute a new pericardium.

### INTRODUCCIÓN

El pericardio, saco membranoso que rodea el corazón, probablemente la estructura cardíaca conocida más antiguo, sigue manteniendo aún hoy día un cierto carácter enigmático. Se le han descrito múltiples funciones, principalmente la de regular y sincronizar el llenado diastólico, y sin embargo su

fisiología en el humano sigue llena de interrogantes. Es posible vivir de manera aparentemente normal sin el, y paradójicamente si enferma puede llegar a comprometer la vida.

Las enfermedades del pericardio, manifestadas básicamente por tres síndromes característicos, pericarditis, taponamiento cardíaco y constricción pericárdica, han ocupado hasta la

aplicación clínica de la ecocardiografía un lugar de escasa relevancia dentro de la cardiología.

El desarrollo de la cirugía cardíaca y especialmente el incremento del número de reoperaciones ha contribuido de manera importante a reforzar el trascendental papel de esta lámina mesotelial. Tras la resolución quirúrgica de las enfermedades del corazón, el cierre primario del pericardio facilita una eventual reintervención posterior, pues al reducirse la reacción epicárdica disminuye la formación de adherencias. Sin embargo, como ocurre en cardiopatías congénitas corregidas con tubos valvulados, en situaciones en que el cierre genera constricción, y en la revascularización miocárdica, no siempre es posible el restablecimiento de la continuidad pericárdica.

Centrándonos en la revascularización miocárdica quirúrgica de la cardiopatía isquémica, tipo de intervención cardíaca más frecuente en España, no es aconsejable cerrar el pericardio por la alta probabilidad de comprimir, angular, distorsionar y por tanto ocluir los injertos o puentes aortocoronarios. Esta cirugía a pesar de resultados inicialmente buenos es un hecho que su eficacia está limitada por la recurrencia de la angina, bien por enfermedad arteriosclerótica del injerto venoso, causa más común de reintervención, o bien por progresión de la enfermedad coronaria en los vasos nativos. La edad joven representa un factor de riesgo de reintervención, por la mayor agresividad y rapidez evolutiva de la enfermedad causal.

En consecuencia, el número de pacientes con enfermedad coronaria revascularizada que precisan ser reintervenidos aumenta progresivamente y en relación directa con el tiempo transcurrido desde la primera cirugía<sup>1</sup>. El cada vez más frecuente uso de la arteria mamaria interna, uni o bilateral, disminuye la tasa de reoperaciones y aumenta el periodo de tiempo entre la primera y segunda intervención<sup>2</sup>.

En estos casos de imposibilidad o inadecuada restitución de la continuidad pericárdica, las adherencias mediastínicas y esternales tras la primera intervención aumentan el riesgo de injuria sobre el corazón, grandes vasos, e injertos aortocoronarios permeables de una segunda cirugía, representando un serio problema que incrementa notoriamente la morbilidad y mortalidad. El riesgo de la reintervención duplica, como mínimo, al de la primera intervención, y la tasa de mortalidad tras sangrado masivo durante la reoperación supera el 30%<sup>1,3</sup>. Datos que nos dan idea de la importancia de proteger las cámaras cardíacas y troncos aórtico y pulmonar en vistas a una hipotética nueva actuación quirúrgica.

En cirugía cardíaca con el propósito de aminorar esta reacción fibrótica adherencial de graves consecuencias generada por la imposibilidad o dificultad de cerrar la serosa pericárdica, en el transcurso del tiempo han sido utilizados múltiples y diferentes materiales sustitutivos del pericardio. Unos sintéticos como el dacron, goma de silicona y politetrafluoroetileno expandido, y otros de naturaleza biológica tales como flaps pleurales, fascia lata autóloga, peritoneo, duramadre y fundamentalmente pericardio heterólogo bovino. Tomando como referencia el estudio sobre sustitutos pericárdicos de Heydorn et al.<sup>4</sup> elaborado en base a un cuestionario cumplimentado por más de 600 cirujanos torácicos, ninguno de los materiales hasta entonces empleado fue considerado como plenamente satisfactorio en el sentido de facilitar una teórica reintervención.

Estudios experimentales han investigado los efectos de una membrana biodegradable de colágeno-elastina en la pre-

servación anatómica del corazón y en la regeneración del pericardio, con resultados favorables en cuanto a la separación de las diferentes estructuras sin restricción, visualización de arterias coronarias, mínimas adherencias y creación de un neopericardio<sup>5</sup>. Los pequeños peptidos liberados durante la degradación del complejo colágeno-elastina reducen la actividad de la elastasa y colagenasa y minimizan la respuesta inflamatoria local<sup>6,7</sup>. El proceso de reabsorción de la combinación colágeno-elastina ocurre simultáneamente con la síntesis de un nuevo pericardio, actuando el parche o membrana como un andamiaje que facilita la incorporación de células mesoteliales, así como el desarrollo y crecimiento de estas<sup>5,7</sup>.

En base a los buenos resultados obtenidos en el campo experimental y siguiendo con la búsqueda de una alternativa pericárdica que se asemeje en sus funciones al pericardio nativo, exponemos los resultados a corto, medio y largo plazo (86 meses) en cuanto a la tolerancia, biocompatibilidad y comportamiento, del primer ensayo clínico realizado en pacientes adultos con cardiopatía isquémica crónica revascularizada quirúrgicamente y cierre del pericardio con este material reabsorbible de colágeno y elastina. Estudio iniciado en el año 1995 y realizado en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

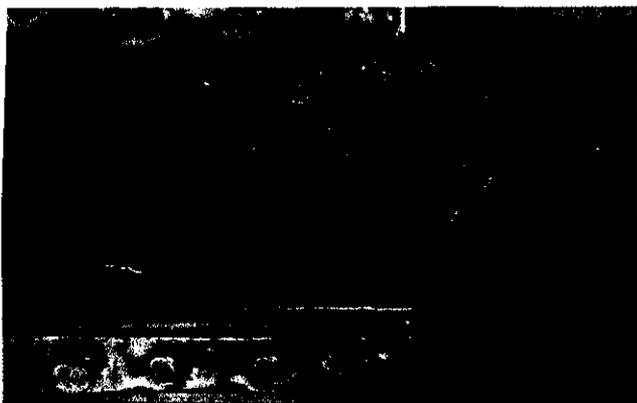
## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo randomizado realizado entre diciembre de 1995 y abril de 1997 que incluye a 40 pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica revascularizados mediante bypass aortocoronario, divididos siguiendo una serie aleatoria previamente establecida en 2 grupos:

El primer grupo está formado por 25 pacientes con una media de edad de 55,6 años (rango 41 a 74 años) intervenidos mediante injertos aortocoronarios recibiendo parches biodegradables de colágeno-elastina (OVI SA, Martillac, France) como sustituto pericárdico. Este parche está constituido por un complejo de elastina bovina (Elastin Products Company, Inc., Avenville, Mo, USA) y colágeno bovino (Coletica, Lyon, France) reforzado con una malla reabsorbible de polyglycolate (**Figura 1**). Un segundo grupo de 12 pacientes con una media de edad de 57 años (rango 47 a 75 años) también revascularizados quirúrgicamente con bypass aortocoronario sin uso de parche de colágeno-elastina fueron considerados como control.



**Figura 1.-** Membrana reabsorbible de colágeno-elastina.



**Figura 2.-** Implantación de parche pericárdico. Detalles técnicos.



**Figura 3.-** Neopericardio

En cuanto a la técnica de implantación, el parche fue aplicado antes del cierre esternal, fijado a los bordes del pericardio nativo con puntos sueltos de monofilamento 5-0, adaptando su tamaño a la superficie a cubrir y proteger, pared anterior del ventrículo derecho, aurícula derecha, arteria pulmonar, aorta torácica e injertos aortocoronarios (**Figura 2**). Es importante una correcta y precisa proporcionalidad con el fin de conseguir una adecuada disposición de la membrana, uniforme y plana, y el evitar arrugas, pliegues y constricción. Dos tubos de drenaje fueron situados en el mediastino, uno de ellos bajo el parche para garantizar la no acumulación de derrames y el otro dentro de la cavidad pleural izquierda o espacio retroesternal.

Para la evaluación de los pacientes incluidos en el estudio se han registrado datos demográficos y clínicos que incluyen edad, sexo, fiebre postoperatoria e infección de herida quirúrgica. Los test de biocompatibilidad incluyen sistemático de sangre, proteinograma, velocidad de sedimentación eritrocitaria, proteína c reactiva y alfa1- antitripsina. Propiedades acústicas del parche, función sistólica y diastólica del corazón fueron estudiadas por ecocardiografía Doppler transtorácico. Evaluación mediastinal mediante imágenes con isótopos radioactivos usando leucocitos marcados con tecnecio Tc 99m-hexamethylpropylenamine-oxine fueron llevadas a cabo. Analítica, estructural y funcional exploraciones fueron realizadas el octavo día postcirugía, segundo y sexto mes postoperatorio. Posteriormente ambos grupos de pacientes han sido controlados clínicamente de manera periódica en nuestras consultas externas.

## RESULTADOS

Ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, en cuanto a características demográficas, clínicas, imágenes con radioisótopos, y hallazgos ecocardiográficos (Student t test). El examen transtorácico con ultrasonidos pone de manifiesto una normal señal acústica de las estructuras cardíacas. No se observaron cambios con significación de la función sistólica ventricular cardíaca, y en todos los enfermos se confirmó un normal patrón diastólico ventricular de llenado. En ninguno de los casos se objetivó derrame pericárdico en cuantía reseñable. Los estudios de medicina nuclear con isótopos radiactivos no revelaron ninguna diferencia entre ambos grupos, siendo las imágenes obtenidas esclarece-

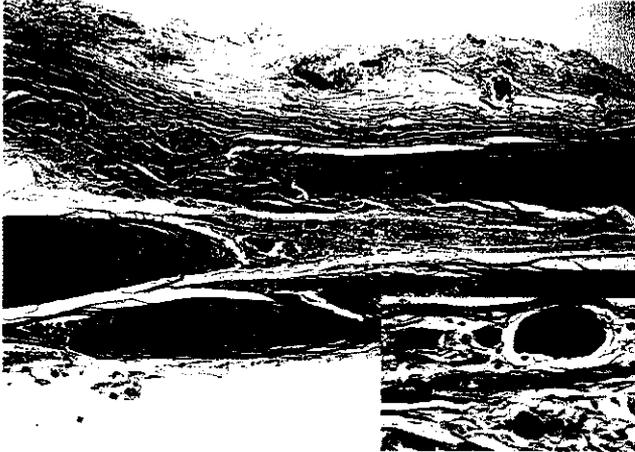


**Figura 4.-** Superficie externa del corazón sin reacción fibrótica-adherencial.

doras en cuanto a la no existencia de acumulos significativos de leucocitos alrededor del parche pericárdico.

En el transcurso evolutivo, uno de los pacientes intervenidos con estenosis aórtica leve asociada a su enfermedad coronaria al que se implantó membrana biodegradable para el cierre del pericardio, evolucionó hacia una valvulopatía aórtica estenótica severa y sintomática que requirió 86 meses después una nueva intervención, reemplazando la válvula aorta enferma por una prótesis mecánica. Durante la reintervención, tras reapertura esternal, observamos como el parche primitivo de colágeno-elastina ha sido sustituido por una delgada lámina membranosa de tejido neoformado "neopericardio" de coloración ligeramente grisacea y extendida en superficie que separa de forma clara el corazón del plano esternal, sin derrame ni reacción epicárdica localizada o generalizada, a excepción de algunas adherencias laxas a modo de tractos fibrosos blanquecinos que se movilizan y desplazan con facilidad, y adherencias puntuales más firmes a nivel de los puntos de anclaje con el pericardio nativo (**Figuras 3 y 4**). Visualización de los injertos venosos y separación sin dificultad de este nuevo pericardio.

Anatomopatológicamente la muestra de neopericardio enviada a describir macroscópicamente como un fragmento membranoso de 3 x 1,4 cm y 0,2 cm de grosor, coloración gris parduzca. Previa tinción de Hematoxilina-Eosina, es microscó-



**Figura 5.-** Células de cuerpo extraño y mínima respuesta inflamatoria.

picamente descrita como un fragmento membranoso de tejido fibroso colagenizado con dos pequeños focos con células gigantes multinucleadas de cuerpo extraño y escaso infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, células plasmáticas, leucocitos eosinófilos e histiocitos (**Figura 5**).

## COMENTARIOS

El pericardio es la estructura del corazón descrita con mayor antigüedad, Hipócrates (460 a. de C.) y Galeno (129-99), insignes representantes de la medicina griega, lo describen como un suave manto que rodea y protege el corazón. Desde entonces han pasado más de 2000 años y continúa manteniéndose un cierto halo misterioso y enigmático en cuanto a sus funciones y contribución real en el fisiologismo cardiovascular.

Histológicamente es una serosa formada por dos membranas separadas por una pequeña cantidad de líquido, una externa o parietal en la que predominan las fibras de colágeno entrelazadas con fibras elásticas, y una interna o visceral formada por una capa única de células mesoteliales, ambas se unen en los puntos de reflexión por un tejido conectivo rico en fibras elásticas.

Con el devenir de los años los avances imparables en todas las áreas de la medicina, y especialmente, en lo que a nosotros respecta, en la cardiología y cirugía cardiovascular, han motivado la ampliación de las funciones del pericardio. Así a las clásicamente aceptadas de prevenir la dilatación brusca de las cámaras cardíacas, facilitar el llenado auricular durante la sístole ventricular, fijar anatómicamente el corazón y prevenir su infección a partir de los pulmones y la pleura, hay que añadir el papel fundamental que ejerce el pericardio, en cuanto a la protección del corazón en las reintervenciones de cirugía cardíaca.

El cierre primario del pericardio, al disminuir la formación de adherencias pericárdicas y la respuesta inflamatoria alrededor del corazón, representa un hecho de especial trascendencia en cuanto a preservar la integridad anatómica de la víscera cardíaca y grandes vasos, y en la prevención de complicaciones reoperatorias.

Diversas circunstancias imposibilitan o hacen no aconsejable restablecer la continuidad de esta serosa, así ocurre en cardiopatías congénitas que requieren para su corrección tubos valvulados o pericardio autólogo y el pericardio residual es insuficiente, revascularización miocárdica quirúrgica con injertos, o en situaciones en las que el cierre genera constricción y severa hipotensión. En estos casos la presencia de adherencias fibróticas, entre el corazón y los grandes vasos a los tejidos adyacentes o a la esternotomía media, incrementa el riesgo de hemorragia y dificulta la disección e identificación de las diferentes estructuras anatómicas, prolongando en manera importante el tiempo de reintervención y aumentando consecuentemente la morbilidad y mortalidad operatoria<sup>8,9</sup>. Dobell et al.<sup>10</sup> consignan una mortalidad de hasta un 37% tras sangrado masivo durante la reesternotomía, situando como primera causa la rotura de aorta, en segundo lugar el ventrículo derecho y en tercera posición la lesión de la aurícula derecha, datos que reafirman la importancia de proteger el corazón.

En la enfermedad coronaria de origen arteriosclerótico el objetivo a conseguir con la cirugía "revascularización miocárdica quirúrgica" es el incremento del flujo coronario mediante injertos autólogos, venosos o arteriales, que desde la aorta torácica ascendente o arteria subclavia en el caso de la mamaria interna, contornean el corazón hasta llegar a la coronaria receptora (bypass). Finalizado el tiempo cardíaco se pasa directamente al cierre esternal sin aproximar los bordes pericárdicos. El cierre del pericardio no está indicado por el riesgo de comprimir, angular, distorsionar y por tanto ocluir los puentes aortocoronarios, situación que en caso de presentarse entraña graves consecuencias.

Tras la cirugía arterial coronaria mediante bypass los buenos resultados iniciales se ensombrecen a medio y largo plazo por la recurrencia clínica isquémica, y las tasas de reintervención/año se van incrementando en relación directa con el tiempo transcurrido desde la primera cirugía, comenzando a elevarse de una manera apreciable a partir de los 5 años. La posibilidad de necesitar una nueva revascularización miocárdica a los 5, 10, 15 y 20 años es del 3, el 11, el 28 y el 52%<sup>1</sup>.

Las reoperaciones en cirugía coronaria tienen una especial problemática en estrecha vinculación con la ausencia de cierre pericárdico y las adherencias secundarias, así como con la deficiente protección miocárdica. Esto hace difícil la disección difícil la localización de arterias nativas e injertos, posibilita el lesionar injertos venosos funcionantes y entraña un altísimo riesgo de injuria sobre la mamaria interna permeable, dada su difícil identificación, unión a tejidos vecinos, trayectoria impredecible y planos de disección escasamente diferenciados. De otra parte la dificultad de proteger adecuadamente el miocardio supone acrecentar el bajo gasto post-cirugía cardíaca.

La mortalidad hospitalaria de las reoperaciones en cirugía coronaria, alrededor del 10%, está entre el doble y triple de la intervención inicial, menos del 4%, representando la revascularización quirúrgica previa un factor predictivo de mortalidad precoz<sup>3,11</sup>. Proporciones similares encontramos referente a la morbilidad, con mayor incidencia de hemorragia, dehiscencias esternales, e infecciones del área quirúrgica.

En base a la problemática expuesta cuando en el transcurso de la cirugía sobre el corazón el pericardio autólogo no puede ser cerrado y es previsible una segunda intervención, se han utilizado como sustitutivos pericárdicos diferentes y muy diversos materiales cuyo principal objetivo es reducir la reac-

ción fibrótica adherencial y sus temidas y con frecuencia graves complicaciones.

Una completa y exhaustiva revista de la bibliografía al respecto es ilustrativa en el sentido de que el problema aún no ha sido resuelto y por tanto la búsqueda del sustituto pericárdico ideal continúa. Sería en exceso prolijo y fuera del objetivo planteado al diseñar esta publicación, el análisis pormenorizado de las múltiples referencias, tanto clínicas como experimentales, encontradas en la literatura médica sobre este tema, limitándonos a citar, respetando en lo posible la cronología, la diversidad de materiales aplicados:

Fascia lata autóloga<sup>12</sup>, silicona<sup>13</sup>, silicona revestida de polyster<sup>14</sup>, pericardio heterólogo de diversos orígenes (bovino, porcino y equino) preservado y fijado con diferentes reactivos (glutaraldehído, formaldehído, etanol y glutaraldehído-chitosan)<sup>14-17</sup>, politetrafluoroetileno (PTFE) y politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) "Gore-Tex"<sup>14,16,18-25</sup>, hidrogel hidroxietílico de methacrylate 2 poly (pHEMA) reforzado con terephalate de polietileno (PET)<sup>26</sup>, vicryl-colágeno<sup>25</sup>, peritoneo autólogo<sup>27,28</sup>, polyhydroxybutyrate (PHB)<sup>29</sup>, epoxy y epoxy fijado con heparina iónica<sup>30,31</sup>, polímeros de poliéster<sup>31</sup>, PTFE heparinizado<sup>31</sup>, polyethylene glycol (EO) y ácido polylactico (LA) "EO/LA"<sup>32</sup>, pericardio de canguro<sup>33</sup>, membrana quirúrgica CV Seprafilm, Genzyme, Cambridge, Mass<sup>34</sup>, poliéster entre 2 capas de silicone-urethane copolymer (UBE sheet)<sup>35</sup>, gelatina y L-lactic acid-caprolastone copolymer (L-C copolymer)<sup>36</sup>, silicona tratada con láser (LTS)<sup>37</sup>, aterocollagen entre 2 capas de sodium hyaluronic acid aterocollagen<sup>38</sup>.

La heterogeneidad y dispersión de este amplísimo listado, con inclusión de materiales sintéticos dispares y biológicos de las más diversas procedencias, autólogos, homólogos y heterólogos, es un fiel indicador que corrobora que el problema de remplazar el pericardio, por el momento y de manera plenamente satisfactoria, persiste.

El tejido conectivo desempeña un papel de gran trascendencia en el organismo humano, estando especialmente implicado en los procesos de reparación tisular. A través de su influencia sobre receptores específicos de membrana es capaz de controlar la adhesión, movilidad y proliferación celular. Se comprende por tanto que modificaciones de esta matriz extracelular pueden tener repercusión sobre el comportamiento de las células, y también el que matrices reconstituidas artificialmente aporten efectos beneficiosos sobre tejidos conjuntivos enfermos, degradados, o destruidos<sup>39,40</sup>.

Bajo estas premisas y tomando como punto inicial las investigaciones llevadas a cabo por Bell et al<sup>41</sup> sobre la posibilidad de generar "in vitro" tejido conectivo, un grupo de investigadores de la Universidad de Burdeos, encabezados por M Rabaud<sup>42,43</sup>, diseñan y elaboran varias matrices artificiales cuyo principal elemento innovador se sustenta en el especial comportamiento de la elastina, escleroproteína presente en las fibras del tejido conectivo digerible por la pepsina y tripsina.

La elastina, de origen bovino, reacciona con el colágeno, también de origen bovino, principal constituyente orgánico del tejido conjuntivo, y con peptidos solubles de elastina obteniéndose una membrana biorreabsorbible que constituye un andamiaje bioactivo con capacidad regenerativa tisular. Estudios experimentales evidencian la biocompatibilidad, metabolización en días o semanas tras su implante, eliminación de los productos de degradación preferencialmente por vía renal y su potencial reparador y restaurador<sup>44</sup>.

En 1993, Fradin et al<sup>5</sup> publica en el J Thorac Cardiovasc Surg los resultados preliminares de un estudio experimental realizado en cerdos de corta edad y comparado con un grupo control, en los cuales aplica como sustituto del pericardio parches de este material, constituido fundamentalmente por elastina y colágeno, esterilizado con rayos gamma y presentado en forma de parches de 2 mm de grosor y superficie variable. Experiencia que permite constatar el valor de esta alternativa biológica del pericardio y en particular la evidencia de que este biomaterial es capaz de reconstituir un neopericardio con crecimiento de células mesoteliales en la cara epicárdica del parche que terminan por reemplazarle. Esta matriz artificial de tejido conectivo es biocompatible y desaparece completamente después de 27 semanas, siendo sustituida por una delgada capa blanquecina de tejido neoformado con nula o muy pobre reacción inflamatoria que separa netamente el corazón de las estructuras vecinas, sin contacto directo a excepción de algunas adherencias laxas entre epicardio y el nuevo pericardio. La adherencia se hace más firme en los puntos de fijación de la membrana con el pericardio nativo. Ausencia de mecanismos constrictivo o restrictivos durante el crecimiento y desarrollo del corazón.

Su aplicación clínica se ve facilitada a partir de 1995, consecuencia de modificaciones en su elaboración y elementos constitutivos que suponen una simplificación del proceso y la eliminación de principios no esenciales. De tal manera que el nuevo y definitivo parche de pericardio es un complejo integrado en exclusiva por dos componentes de origen bovino, elastina y colágeno, sobre una malla o retícula también reabsorbible de polyglycol que permite su anclaje mediante puntos de sutura y que se presenta en láminas de 12 x 8 cm y 0,2 cm de grosor<sup>42</sup> (Figura 1).

En 1999, en el J Thorac Cardiovasc Surg comunicamos los hallazgos iniciales del primer ensayo clínico realizado con este producto tras su fase de investigación experimental<sup>45</sup>. Entre diciembre de 1995 y abril 1997 en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (España), 25 pacientes revascularizados quirúrgicamente mediante bypass aortocoronario recibieron un parche biodegradable de elastina y colágeno para el cierre del pericardio, y otros 15 correspondientes al grupo control fueron revascularizados sin cierre pericárdico al finalizar la intervención.

Los resultados no muestran diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, y sugieren que el parche de colágeno-elastina tiene una tolerancia excelente sin incremento de la respuesta inflamatoria local y sistémica tras cirugía cardiaca en circulación extracorpórea. Las características físicas del parche no interfieren las propiedades acústicas del corazón ni la función ventricular diastólica o sistólica<sup>45</sup>.

En base a nuestra experiencia clínica, el parche de colágeno-elastina parece ser un material inofensivo sin efectos secundarios notables. Sin embargo son imprescindibles ulteriores y futuros estudios a más largo plazo que aporten información sobre las modificaciones de este tejido biológico así como el grado de interacción entre el parche biodegradable y las estructuras cardiacas. En este sentido son de especial y trascendental relevancia las reintervenciones.

Unos meses después de iniciado nuestro proyecto, Fernández et al del departamento de cardiocirugía de la clínica San Agustín de Burdeos (Francia) pone en marcha un primer estudio comparativo entre 2 grupos, cada uno de ellos de 20



**Figura 6.-** Protección de arteria mamaria interna con bandas de colágeno-elastina.

pacientes, con y sin parche, con resultados iniciales similares a los nuestros: ausencia de diferencias significativas en ninguno de los parámetros clínicos y biológicos evaluados. Continuación del anterior realiza una segunda experiencia clínica implantando el parche pericárdico de manera consecutiva en 200 enfermos sometidos a cirugía cardíaca por diferentes patologías, mayoritariamente enfermedad coronaria. En esta serie, una segunda cirugía por dehiscencia externa se requirió en 3 casos, a los 7, 22 y 23 días. Esta reintervención, especialmente en los 2 casos con más de 20 días desde la primera cirugía, permitió ver el parche fijo en su lugar de implantación con apariencia de membrana blanquecina y fases iniciales de biodegradación-regeneración. Plano de separación definido entre parche y estructuras vecinas y ausencia de adhesiones.

En el presente trabajo, continuación de la publicación anterior de 1999, la reoperación tardía de un paciente nos ha dado la oportunidad de completar los hallazgos iniciales del primer ensayo clínico realizado con este novedoso material, con datos sobre el comportamiento de este sustitutivo del pericardio a medio y largo plazo. De la totalidad de enfermos incluidos en nuestra serie, uno de ellos perteneciente al grupo de cierre del pericardio con parche reabsorbible, revascularizado mediante derivación de arteria mamaria interna a descendente anterior y doble bypass venoso a obtusa marginal y posterolateral, precisó ser intervenido nuevamente 86 meses después de la primera cirugía, consecuencia de la progresiva evolución de una cardiopatía valvular aórtica estenosante, procediéndose al remplazo de la válvula enferma. Hecho éste de crucial repercusión que nos aporta información real y directa, tras un período prolongado en el tiempo, de las modificaciones biológicas y comportamiento anatómico de este sustituto pericárdico, integrado fundamentalmente por colágeno y elastina.

Tras la reapertura externa se visualiza un neopericardio constituido por una lamina de aspecto membranoso, consistente y bien definida, translúcida de coloración grisácea y 1 mm aproximado de espesor (**Figura 3**). Membrana que tapiza y contornea de manera uniforme la superficie epicárdica del corazón, siendo claramente diferenciable del pericardio nativo con el cual se continúa lateralmente. Planos anatómicos de

disección bien diferenciados con separación neta de la pared aórtica y adherencias laxas fácilmente despegables con la anastomosis epicárdica. No evidencias de signos constrictivos ni restrictivos, ausencia de reacción inflamatoria en epicardio y buena identificación de vasos coronarios e injertos venosos de revascularización (**Figura 4**).

Histológicamente se observan bandas de tejido fibroso colagenizado con dos mínimos focos de células gigantes multinucleadas de cuerpo extraño y escasísimo infiltrado linfocitario con alguna célula plasmática y eosinófilos (**Figura 5**).

Tras la experiencia aportada por el uso de esta matriz conjuntiva utilizada como alternativa del pericardio hemos extendido sus aplicaciones clínicas, y son varios los enfermos en los cuales la mamaria interna en todo su trayecto, desde su origen en la arteria subclavia hasta su anastomosis en la coronaria receptora, es rodeada y envuelta con bandas de elastina-colágeno con la finalidad de facilitar su identificación y por tanto preservar su integridad y asegurar la permeabilidad ante la posibilidad de requerir una nueva cirugía (**Figura 6**).

## CONCLUSIONES

El parche pericárdico empleado en este ensayo clínico, es una original matriz artificial de tejido conectivo lentamente biodegradable compuesto especialmente de elastina y colágeno. Empleado como sustituto biológico es capaz de reconstituir un nuevo pericardio "neopericardio" que acaba reemplazando al propio parche.

Sustituto pericárdico seguro y efectivo que limita la formación de adherencias entre el corazón y tejidos vecinos, facilitando un posible nuevo acceso y disminuyendo las complicaciones asociadas a la reoperación. Características que unidas a su biocompatibilidad, perfecta tolerancia y escasísima reacción inflamatoria permiten presentarle como una importante contribución a solucionar los problemas de cierre del pericardio tras cirugía cardíaca.

Se recomienda su uso sistemático en todos aquellos pacientes, con probabilidad de ser reintervenidos y edad biológica adecuada, en los que no es posible o recomendable el cierre del pericardio autólogo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sergeant P, Blackstone E, Meyns B, Stockman B, Jashari R. First cardiologic or cardiothoracic reintervention for ischemic heart disease after primary coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14: 450-7.
2. Endo M, Nishida H, Tomizawa Y, Kasanuki H. Benefit of bilateral over single internal mammary artery grafts for multiple coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2001;104:2164.
3. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Woods EL, Stewart RW, Golding LA, et al. Reoperation for coronary atherosclerosis. Changing practice in 2509 consecutive patients. *Ann Surg* 1990;212:375-84.
4. Heydorn WH, Ferraris VA, Berry WR. Pericardial substitutes: A survey. *Ann Thorac Surg* 1988;46:567-9.
5. Fradin D, Causs T, Rabaud M, de Mascarel A, Fontan F. Preliminary experimental results of a new resorbable

- biomaterial as pericardial substitute. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 364-5.
6. Aprahamian M, Lamnert A, Balboni G, Lefebvre R, Schmitthaeusler C, Damge C, Rabaud M. A new reconstituted connective tissue matrix: Preparation, biochemical, structural and mechanical studies. *J Biomed Mat Res* 1987;21:965-77.
  7. Lefebvre F, Gorecki S, Bareille R, Amedee J, Bordenave L, Rabaud M. New artificial connective matrix-like structure made of elastin solubizes peptides and collagens: Elaboration, biochemical and structural properties. *Biomater* 1992;13:25-33.
  8. Bailey LL, Ze-jian L, Schulz E, Roost H, Yahiku P. A Cause of Right Ventricular Dysfunction after Cardiac Operations. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1984;87(4):539-42.
  9. Revuelta JM, García-Rinaldi R, Johnston RH Jr., Vaughn GD. Implantation of Pericardial Substitutes. *The Annals of Thoracic Surgery* 1985; 39(2):190-1.
  10. Dobell ARC, Jain AK. Catastrophic Hemorrhage during Redo Sternotomy. *The Annals of Thoracic Surgery* 1984;37(4):273-8.
  11. Foster ED, Fisher LD, Kaiser GC, Myers WO. Comparison of operative mortality and morbidity for initial and repeat coronary artery bypass grafting: The Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry experience. *Ann Thorac Surg* 1984;38:563.
  12. Kohanna FH, Adams PX, Cunningham JN, Spencer FC. Use of autologous fascia lata as a pericardial substitute following open-heart surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1977; 74:14-9.
  13. Laks H, Hammond G, Geha AS. Use of silicone rubber as a pericardial substitute to facilitate reoperation in cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1981; 82: 88-92.
  14. Meus PJ, Wernly JA, Campbell CD, Takanashi Y, Pick RL, Zhao-Kun Q, Replogle RL. Long-term evaluation of pericardial substitutes. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1983; 85: 54-8.
  15. Gallo I, Artinano E, Duran GC. Late clinical results with the use of heterologous pericardium for closure of the pericardial cavity. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1985; 89: 709-12.
  16. Heydorn WH, Daniel JS, Wade CE. A new look at pericardial substitutes. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1987; 94: 291-6.
  17. Chanda J, Kuribavashi R, Abe T. Use of the glutaraldehyde-chitosan-treated porcine pericardium as a pericardial substitute. *Biomaterials* 1996; 17(11):1087-91.
  18. Amato JJ, Cotroneo JF, Galdieri RJ, Alboliras E, Antillon J, Vogel. Experience with the polytetrafluoroethylene surgical membrane for pericardial closure in operations for congenital cardiac defects. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1989;97:929-34.
  19. Loebe M, Alexi-Meskhisvili V, Weng Y, Hausdorf G, Hetzer R. Use of polytetrafluoroethylene surgical membrane as a pericardial substitute in the correction of congenital heart defects. *Texas Heart Institute Journal* 1993;20(3):213-7.
  20. Revuelta JM, García-Rinaldi R, Val F, Crego R, Duran CM. Expanded polytetrafluoroethylene surgical membrane for pericardial closure. An experimental study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1985;89:451-5.
  21. Harada Y, Imai Y, Kurosawa H, Hoshino S, Nakano K. Long-term results of the clinical use of an expanded polytetrafluoroethylene surgical membrane as a pericardial substitute. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1988;96:811-5.
  22. Holman WL, Bourge RC, Zorn GL, Brantley LH, Kirklin JK. Use of expanded polytetrafluoroethylene pericardial substitute with ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 1993;55(1):151-3.
  23. Jeffrey P, Jacobs MD, Raju S, Iyer S, MCh, Jo S, Weston BSc, Joseph J, Amato, MD, Martin J, Elliott, FRCS, Marr R, de Leval, MD, Jaroslar Stark, MD. Expanded PTFE Membrane to Prevent Cardiac Injury During Resternotomy for Congenital Heart Disease. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1775-82.
  24. Leprince P, Rahmati M, Bonnet V, Bors A, Rama Ph, Léger Ph, Gandjbakhch I, Pavie A. Expanded polytetrafluoroethylene membranes to wrap surfaces of circulatory support devices in patients undergoing bridge to heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:302-6.
  25. Liermann A, Lachat M, Segesser LK, Turyna M. Resorbable pericardio replacement an experimental study. *Helv Chir Acta* 1992;58(4):515-9.
  26. Walker AS, Blue MA, Brandon TA, Emmanuel J, Guilbeau EJ. Performance of a hydrogel composite pericardial substitute after long-term implant studies. *Asaio Journal* 1992;38(3):550-4.
  27. Pacholewicz JK, Daloisio C, Shaurby OA, Dharan SM, Gu J, McGrath LB. Efficacy of autologous peritoneum as a biological membrane in cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 1994;8:563-5.
  28. Shaurby AO, Muralidharan S, McGrath LB. Short phase efficacy of autologous peritoneum as a pericardio substitute. *ASAIO Journal* 1995;41(2):336-9.
  29. Duvernoy O, Malm T, Ramstrom J, Bowald S. A biodegradable patch used as a pericardial substitute after cardiac surgery: 6- and 24- month evaluation with CT. *Thoracic Cardiovascular Surgery* 1995;43(5):271-4.
  30. Sung HW, Chang Y, Chiu YT, Hsu HL, Shih CC, Lu JH, Yang PC. Evaluation of an epoxy-fixed biological patch with ionically bound heparin as a pericardial substitute. *Biomaterials* 1996;17(17):1693-701.
  31. Jen-Her Lu, MD, PhD, Yen Chang, MD, Hsing-Wen Sung, PhD, Yung-Tang Chiu, DVM, PhD, Ping-Cheng Yang, DVM, PhD, Betan Hwang, MD. Heparinization on pericardial substitutes can reduce adhesion and epicardial inflammation in the dog. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1111-5.
  32. Naoki Okuyama, MD, Catheline Y, Wang, MD, Eric A. Rose, MD, Kathleen E. Rodgers, PhD, Eli Pines, PhD, Gere S. diZerega, MD, Mehmet C. Oz, MD. Reduction of retrosternal and pericardial adhesions with rapidly resorbable polymer films. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 913-8.

33. Neethling WM, Cooper S, Van Den Heever JJ, Hough J, Hodge AJ. Evaluation of kangaroo pericardium as an alternative substitute for reconstructive cardiac surgery. *J Cardiovasc Surgery (Torino)* 2002;43(3):301-6.
34. Thomas Walther, MD, PhD, Ardawan Rastan, MD, Ingo Dähnert, MD, Volkmar Falk, MD, PhD, Stefan Jacobs, MD, Friedrich W. Mohor, MD, PhD, Martin Kostelka, MD, PhD. A novel adhesion barrier facilitates reoperations in complex congenital cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:359-63.
35. Noriyoshi Kajihara, MD, Masataka Eto, MD, Yasuhisa Oishi, MD, Noriko Boku, MD, Kunio Kuwahara, BS, Naoki Nishiguchi, MS, Chikara Kotani, Shigeki Morita, MD. Three-layered synthetic pericardial substitutes reduce postoperative pericardial adhesions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:18-24.
36. Kei Sakuma, MD, Atsushi Iguchi, MD, Yoshito Ikada, MD, Koichi Tabayashi, MD. Closure of the pericardium using synthetic bioabsorbable polymers. *Ann Thoracic Surgeon* 2005;50:1835-40.
37. Amanpour S, Ahamadi H, Mirzadeh H, Mohagheghi MA, Rabbani S. Long-term evaluation of laser-treated silicone (LTS) membrane as a pericardial substitute: in vivo study. *J Long Term Eff Med Implants* 2005;15(4):347-54.
38. Tsukihara H, Takamoto S, Kitahori K, Matsuda K, Murakami A, Novick RJ, Suematsu Y. Prevention of postoperative pericardial adhesions with a novel regenerative collagen sheet. *Ann Thorac Surg* 2006;81(2):650-7.
39. Rabaud M, Lefebvre Y, Piquet Y, Belloc F, Cheraleyre Roudaut MF, Bricaud H. Soluble fibrinogen derivative generated by thrombin: Affinity for elastin. *Thromb H* 1986; 43:205-11.
40. Rabaud M, Lefebvre F, Martin T, Aprahamian J, Schmitthaeusler R, Cazenave JP. Adduct formation between soluble fibrin monomers and elastin. *Biomater* 1987;8:217-22.
41. Bell E, Sher S, Hull B, Merrill C, Rosey S, Charuson Asselineau D, Dubertret L, Coulomb B, Lafiere Nusgens B, Neveux Y. The reconstitution of living skin. *Invest. Dermatol* 1983;81:2-10.
42. Rabaud M, Lefebvre F, Ducassou D. In vitro association of type III collagen with elastin and its solubilized peptides. *Biomater* 1991;12:313-9.
43. Rabaud M, Elie JY, Lefebvre F, Ducassou D, Mettetal Leguillou M, Collet D, Perissat J, Fradin D, Fontan F. A new biodegradable elastin fibrin material: its use in urological, digestive and cardiovascular surgery. *Journal Biomaterials Applications* 1992;7:21-46.
44. Riquet M, Carnot F, Gallix P, Callise D, Lefebvre Rabaud M. Biocompatibility of elastin-fibrin material in the rat. *Biomater* 1990;11: 518-20.
45. Flórez S, Fernández AL, Herreros JM. Tolerance of resorbable collagen-elastin membrane as a pericardial substitute in adult cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:185-7.