

## Original

# Estimación de la perfusión de hígado e íleon terminal con microesferas coloreadas, comparando asistencias mecánicas circulatorias de flujo continuo y pulsátil



Manuel Ruiz Fernández<sup>a,\*</sup>, Begoña Quintana-Villamandos<sup>b</sup>, Hugo Rodríguez-Abella Fernández<sup>a</sup>, Gregorio P. Cuerpo-Caballero<sup>a</sup>, Álvaro Pedráz-Prieto<sup>a</sup>, Diego Monzón-Díaz<sup>a</sup>, Uxue Murgoitio-Esandi<sup>a</sup>, Yolanda Villa-Gallardo<sup>a</sup>, Carmen García-Meré<sup>a</sup>, Ángel González-Pinto<sup>a</sup> y Juan F. del Cañizo-López<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía Cardiovascular y Endovascular, H.G.U. Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Anestesiología y Reanimación, H.G.U. Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>c</sup> Unidad de Medicina y Cirugía experimental, H.G.U. Gregorio Marañón, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 10 de noviembre de 2022

Aceptado el 2 de enero de 2023

On-line el 19 de junio de 2023

### Palabras clave:

Síndrome de Hyde

Angiodisplasias digestivas

Asistencia mecánica circulatoria

## R E S U M E N

**Objetivo:** Estimar el flujo sanguíneo en intestino delgado e hígado mediante la administración de microesferas coloreadas en la aurícula izquierda, comparando dicha estimación con flujo continuo y flujo pulsátil, para confirmar o rechazar como causa del síndrome de Heyde la hipoperfusión e hipoxia en estos órganos atribuidos a la pérdida de la amplitud del pulso arterial.

**Material y método:** Se utilizaron 22 cerdos minipig de ambos sexos con un peso  $29,5 \pm 9,6$  kg, implantándose 11 asistencias mecánicas circulatorias de flujo continuo y 11 de flujo pulsátil, monitorizados hemodinámica y analíticamente. La perfusión sanguínea en hígado e íleon terminal fue estimada mediante la administración de microesferas coloreadas en situación basal, a los 30 min de asistencia total y a los 30 min de asistencia parcial.

**Resultados:** Los datos fueron referidos en tanto por ciento de la perfusión de estos órganos estimada en situación basal. Se realizó el estudio estadístico mediante el análisis de la varianza para medidas repetidas con una significación  $\alpha$  de 0,05. En el hígado, el tipo asistencia (total o parcial), el tipo de bomba (continua o pulsátil) y la interacción entre ambas, arrojó la siguiente significación estadística: 0,518, 0,364 y 0,237, respectivamente. En el íleon terminal los resultados fueron: 0,264, 0,193 y 0,141.

Analíticamente se observaron diferencias significativas en el nivel de bilirrubina relacionadas con la bomba de flujo continuo, así como pH y urea.

**Conclusiones:** No observamos diferencias significativas en la estimación de la perfusión en íleon ni hígado cuando comparamos asistencia mecánica circulatoria de flujo continuo y flujo pulsátil.

© 2023 Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Estimation of liver and terminal ileum perfusion with coloured microspheres, comparing continuous flow and pulsatile mechanical circulatory assists

## A B S T R A C T

### Keywords:

Hyde's syndrome

Digestive angiodysplasias

Mechanical circulatory support

**Objective:** To estimate blood flow in the small intestine and liver by administration of coloured microspheres in the left atrium, comparing this estimate with continuous flow perfusion and pulsatile flow, in order to confirm or reject hypoperfusion and hypoxia in these organs attributed to loss of pulse amplitude as the cause of Heyde's syndrome.

**Material and method:** Twenty-two minipig pigs of both sexes weighing  $29.5 \pm 9.6$  kg were implanted with 11 continuous and 11 pulsatile mechanical circulatory assist devices were implanted in 22 minipig. Haemodynamic and analytic parameter were measured. Liver and terminal ileum blood perfusion was estimated by administration of stained microspheres previous to circulatory support, at 30 minutes of full assist and at 30 minutes of partial assist.

**Results:** Data were reported as percent of estimated perfusion at baseline. The study was performed by analysis of variance for repeated measures with a significance  $\alpha$  of 0.05. In the liver, type of assistance (total or partial), type of pump (continuous or pulsatile) and the interaction between the 2 had the following statistical significance: 0.518, 0.364 and 0.237 respectively. In the terminal ileum the results were: 0.264, 0.193 and 0.141.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [manuruizfer@yahoo.es](mailto:manuruizfer@yahoo.es) (M. Ruiz Fernández).

Analytically significant differences were observed in bilirubin level related to the continuous flow pump, as well as pH and urea.

**Conclusions:** We observed no significant differences in the estimation of perfusion in ileum and liver when comparing continuous flow and pulsatile flow CMA.

© 2023 Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular. Published by Elsevier España, S.L.U.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Desde la conclusión del estudio REMACH, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada en pacientes sin opciones al trasplante cardíaco cuenta con una nueva alternativa, la asistencia mecánica circulatoria (AMC) como terapia definitiva, ya que los resultados, aunque de forma discreta, fueron más favorables que el tratamiento médico óptimo<sup>1,2</sup>. El número de trasplantes anuales en el mundo oscila entre 4.500 y 5.000<sup>3</sup>, mientras que la prevalencia de la insuficiencia cardíaca avanzada se encuentra muy por encima de la disponibilidad de injertos cardíacos<sup>4</sup>, así pues, se plantea un gran reto para la medicina actual, el dar respuesta a este gran número de pacientes. Tras el estudio anteriormente mencionado los dispositivos de AMC han mejorado desde el punto de vista de la estabilidad mecánica y tamaño, tomando ventajas aquellos de flujo continuo sobre los de flujo pulsátiles por presentar estos últimos una elevada tasa de fallos mecánicos<sup>5</sup>. Aunque la estabilidad estructural es muy superior en los dispositivos de flujo axial o centrífugo, estos no están exentos de problemas, uno de los cuales se presenta con relativa frecuencia; el sangrado digestivo por malformaciones vasculares en el tracto digestivo superior<sup>6-8</sup> y la aparición del síndrome de von Willebrand adquirido (VWA)<sup>9,10</sup>. Debido a la similitud con el síndrome descrito por Heyde en 1958<sup>11</sup> consistente en estenosis valvular aórtica severa calcificada, coagulopatía adquirida y sangrado gastrointestinal con lesiones que aparecen con las asistencias circulatorias de flujo continuo, se ha suscitado la idea de que los mecanismos fisiopatológicos sean semejantes, encontrándose que en ambos casos hay pérdida en la amplitud del pulso arterial y que la sangre se ve sometida a unas importantes fuerzas de cizallamiento con el consiguiente traumatismo<sup>12</sup>. Se ha publicado la desaparición de estas lesiones con la restauración del flujo pulsátil, en la estenosis valvular aórtica con la sustitución por una prótesis y en los dispositivos circulatorios de flujo continuo con el trasplante cardíaco<sup>13-16</sup>, lo cual relaciona de forma poderosa la presencia o ausencia de pulso arterial con la aparición de las malformaciones arteriovenosas digestivas, aunque también con la presencia del flujo turbulento que se produce en ambos casos.

Diferentes teorías han intentado explicar la aparición de las angiodisplasias y el síndrome de VWA; por un lado aquellas que defienden cierto grado de hipoperfusión, hipoxia e incluso isquemia por microembolias arteriales del tubo digestivo<sup>17-19</sup> y, por otro, la teoría más reciente y muy aceptada de forma general, aquella que relaciona el descenso del factor de VWA con el traumatismo sanguíneo en la estenosis aórtica y por los impulsores de flujo axial o centrífugo de las AMC y que tras este descenso también se perdería la regulación de la angiogénesis con la proliferación de este tipo de formaciones vasculares con predilección por el tubo digestivo<sup>20,21</sup>. Por el momento, ninguna de ellas ha conseguido explicar de forma convincente todos los aspectos de esta patología.

## Material y método

### Consideraciones éticas

En reunión del comité ético de experimentación animal celebrada el 22 abril del 2008 se revisó la solicitud de autorización del

proyecto «Optimización de técnicas de AMC, Estudio experimental» con N.º de registro 05/2008, para su realización en la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, no encontrándose en la memoria presentada ningún procedimiento que impida que este comité expida la correspondiente autorización y así se refleja en acta N.º 3/2008.

### Bases experimentales

En este estudio se pretende estimar el flujo de sangre en los 2 territorios vasculares digestivos donde se producen las angiodisplasias con mayor frecuencia en los humanos tanto en estenosis aórtica severa como en el caso de implantación de AMC de flujo continuo: la arteria mesentérica superior y el tronco celiaco, respectivamente, tomando muestras tisulares del íleon terminal e hígado como territorios irrigados por cada uno de los ejes vasculares mencionados. Las muestras se toman tras asistir un grupo de animales con AMC pulsátil y otro grupo con AMC de flujo continuo. La estimación del flujo en los tejidos se realizó mediante la administración de microesferas (ME) coloreadas de  $15 \pm 0,1 \mu\text{m}$ , liberadas en la aurícula izquierda y que serán atrapadas en los tejidos de los distintos órganos a estudiar. Las ME son liberadas en situación basal, a los 30 min del inicio de la asistencia circulatoria total y tras otros 30 min de asistencia circulatoria parcial. En cada fase se utiliza un color diferente, recuperándose mediante digestión del tejido y rotura de estas para medir posteriormente la intensidad del color mediante espectrofotometría. Los resultados tras la asistencia total y parcial se presentan según los porcentajes de ME recuperadas de los tejidos estudiados, comparándolos con el número de ME recuperadas en estos mismos tejidos en situación basal.

Si bien la estimación del flujo en diferentes tejidos que se ha utilizado como patrón de referencia son las ME radiactivas, la dificultad de almacenamiento y manejo de estas ha obligado a sustituirlas por este tipo de ME coloreadas con una excelente aproximación<sup>22-24</sup>.

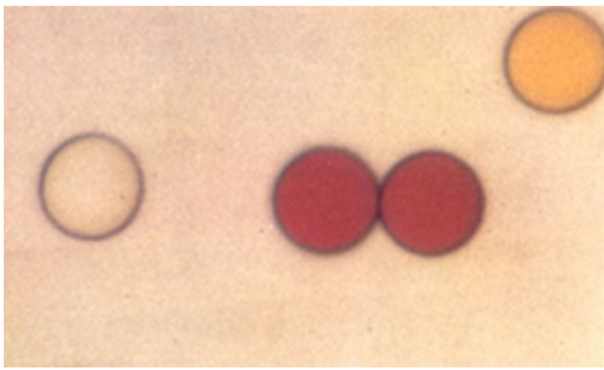
La elección del dispositivo en cada experiencia fue aleatoria.

### Protocolo anestésico

Se utilizaron 22 cerdos miniatura de ambos sexos con un peso de  $29,5 \pm 9,6 \text{ kg}$ .

El manejo de los animales se ha realizado siguiendo la normativa legal según el Real Decreto 1201/2005, de 10 de octubre, Boletín Oficial del Estado del 21 de octubre del 2005. La protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos (Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación) ha seguido las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los estados miembros de la Unión Europea respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos, de la Directiva del Consejo 86/609/CEE (Leg. CC. EE. 4390) aprobada el 24 de noviembre de 1996.

Los animales fueron preanestesiados con ketamina 20 mg/kg de peso y atropina 0,04 mg/kg, ambas administradas intramuscularmente. La monitorización se llevó a cabo mediante electrocardiograma y pulsioximetría con posterior canalización de una vía venosa en la oreja. La inducción anestésica se llevó a cabo



**Figura 1.** Microesferas  $\times 1.100$  de los diferentes colores utilizados, Dye-Track™ Triton Technology®.

con fentanilo 2,5 mg/kg intravenosa (IV) y propofol 4 mg/kg IV. Relajación muscular con besilato de atracurium 0,5 mg/kg IV. Los animales fueron intubados orotraquealmente y conectados a ventilación mecánica mediante un respirador Dräger SA 1® (Dräger Medical AG, Lubeck, Alemania), con FiO<sub>2</sub> de 1 y volumen corriente entre 12–15 ml/kg. Se canalizó la vena yugular derecha para la colocación de catéter de arteria pulmonar (Swan-Ganz de gasto cardiaco continuo, Baxter® Irvine, CA, EE. UU.) conectado a un monitor Edwards®, Irving, California, Canalización de la arteria femoral derecha para la monitorización de presión arterial (PA) y extracción de muestras.

El mantenimiento de la anestesia se realizó mediante la administración de fentanilo 2,5 mg/kg de peso cada 30 min IV, perfusión continua de propofol 11–13 mg/kg/h IV, besilato de atracurium 0,3 mg/kg IV cada 30 min.

#### Protocolo quirúrgico

Tras establecer la anestesia se procede a la esternotomía media, apertura y retracción del pericardio.

Implante de catéter venoso de 14 F en la orejuela auricular izquierda, fijado con sutura monofilamento de 5/0 para la administración de las ME Dye-Track™ Triton Technology® INC (San Diego, CA, EE. UU.) (fig. 1).

Tracción mediante sutura de tracto de salida del ventrículo derecho y de la orejuela auricular derecha para facilitar el pinzamiento aórtico lateral.

Pinzamiento lateral de la aorta ascendente, apertura de 1 cm en el eje longitudinal y sutura de cánula de PTFE de 10 mm con sutura monofilamento 5/0 (fig. 2).

Aplicación de 2 suturas circulares de monofilamento 3/0 en «bolsa de tabaco» en el ápex del ventrículo izquierdo con implante de cánula de drenaje de 9 mm tras incisión y dilatación del ápex de este (fig. 2).

Conexión del dispositivo a las cánulas tras el cebado de este. (Se utilizó un solo tipo de dispositivo por experiencia).

Flujo pulsátil, Berlín HeartEXCOR® (BHE) (Berlín Heart, Berlín Alemania [fig. 2]).

Flujo continuo, Bomba Biomedicus® Bio-Pump (Medtronic Bio-Medicus, Inc, Eden Prairie Minn, EE. UU.) (fig. 2).

#### Administración de microesferas

Se administraron mediante un catéter en la aurícula izquierda para una mejor homogeneidad de la mezcla. En 10 ml de la solución recomendada por el fabricante se añadieron 4,5 millones de ME, preparándose las 3 coloraciones previamente con agitador mecánico.

1. Administración de ME blancas en situación basal antes de la puesta en funcionamiento de la AMC.
2. Tras 30 min de funcionamiento de la AMC asumiendo el gasto cardiaco (GC) total medido previamente mediante catéter de Swan-Ganz® se administran las ME naranjas (eosina).
3. Posteriormente se disminuye la asistencia al 50% del GC durante 30 min y se administran las ME amarillas.

#### Medidas hemodinámicas

Se registraron de forma continua y simultánea la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), presión arterial media (PAM), presión pulmonar arterial media (PPAM) y GC.

Los transductores de presión utilizados fueron Abbott® IBP (Abbott, Irlanda), Los medidores ultrasónicos de flujo de sangre en tubos, desarrollados en el Laboratorio de Circulación Artificial de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental en el Hospital General y Universitario Gregorio Marañón, Basados en placas electrónicas Digiflow EXT1 de EMTEC® (EMTEC, Alemania).

Las PSAP y GC fueron medidos mediante catéter de arteria pulmonar (Swan-Ganz de gasto cardiaco continuo, Baxter® Irvine, CA) conectado a un monitor Edwards®, Irving, California.

#### Pulsatilidad y no pulsatilidad

Se calcularon los datos de pulsatilidad de los 2 tipos de AMC en asistencia total y parcial. Los criterios utilizados fueron los definidos por el Dr. Shepard, EEP (energía equivalente a la presión en mmHg) =  $(\int f p dt) / (\int f dt)$ , f: tasa de flujo de la bomba, p: presión arterial; dt: incremento de tiempo<sup>25</sup>. Para considerar un flujo como pulsátil, la EEP debe ser mayor a la PAM en al menos un 10%, siendo considerados los valores entre el 0 y el 1% como flujo no pulsátil.

#### Determinaciones de laboratorio

##### Extracción de muestras sanguíneas

En todas las experiencias las extracciones de muestras se hicieron al siguiente protocolo:

1. Tras la apertura esternal y antes de administrar las ME blancas (basal).
2. Tras 30 min de asistencia total.
3. Tras 30 min de asistencia parcial.

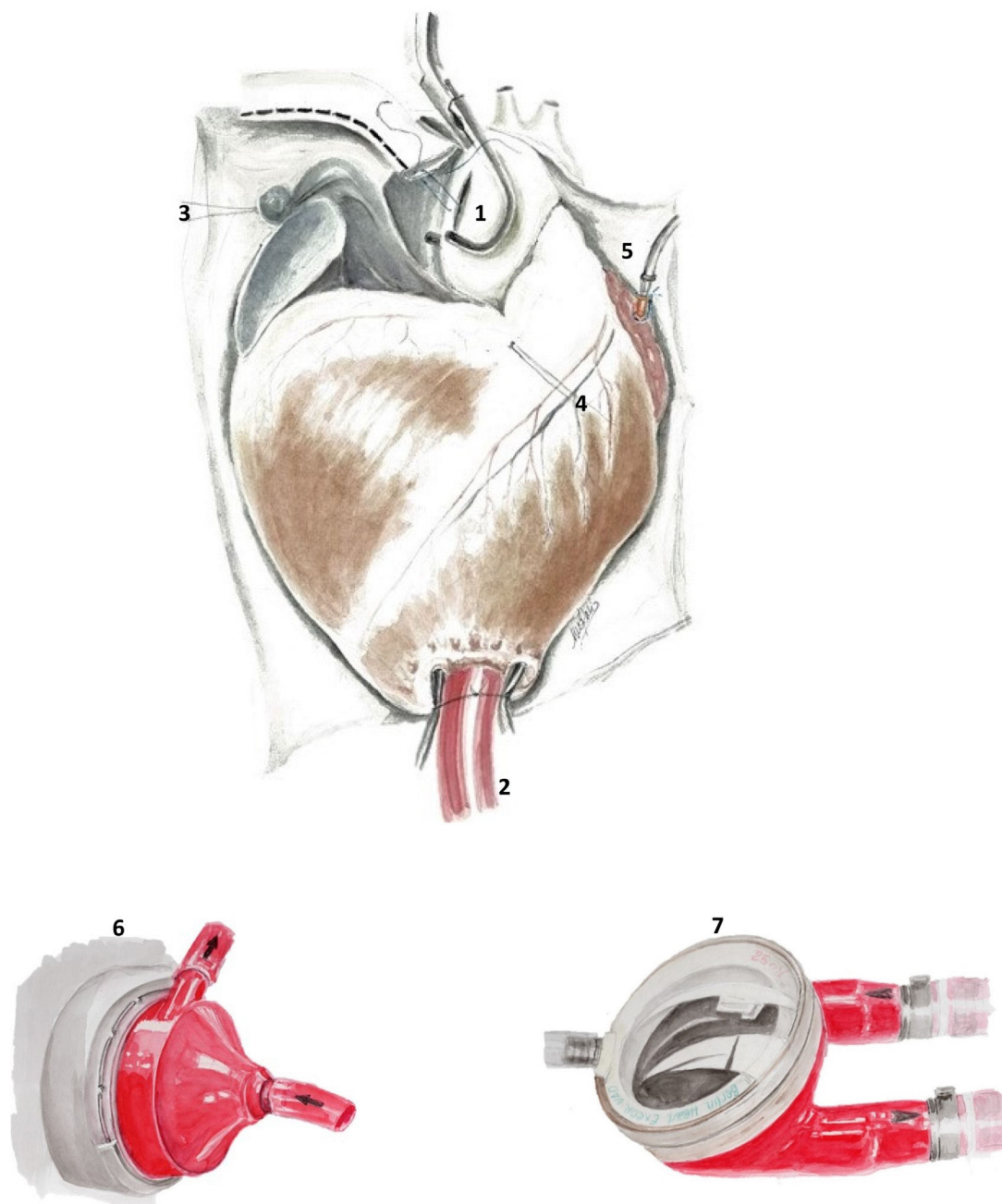
- En cada uno de los puntos del cronograma, la sangre se obtiene en un volumen aproximado de 10 ml por muestra que se recogen en 2 tubos con EDTA como anticoagulante.
- Se centrifugan a 3.600 rpm durante 15 min a 4 °C y el sobrenadante se alícuota en tubos Eppendorf® de 1,5 ml, Se conservan a –80 °C hasta su procesamiento.
- Determinaciones hematológicas.
- Se determinó el hemograma en los periodos anteriores, con conservación de las muestras en tubos estériles citratados. Se utilizó en analizador COULTER® LH 750 (Beckman Coulter International).
- Determinaciones bioquímicas.

Tras la extracción de las muestras fueron centrifugadas a 3.600 rpm durante 15 min y posteriormente conservadas a –80 °C.

Las determinaciones practicadas fueron: glucosa, bilirrubina, creatinina, urea, albúmina, LDH, AST, ALT.

Fueron analizadas con el analizador automático Cobas® 8000 (Roche, Suiza).

- Determinaciones gasométricas.



**Figura 2.** 1) Sutura «en paracaídas» del injerto de PTFE a la aorta ascendente mediante pinzamiento aórtico lateral. 2) Cánula de drenaje en el ápex del ventrículo izquierdo mediante 2 suturas circulares «en bolsa de tabaco». 3) Tracción lateral de aurícula derecha y tracción inferior (4) del tracto de salida del ventrículo derecho para exposición de aorta ascendente durante la anastomosis en la aorta ascendente. 5) Cánula en la aurícula izquierda para liberación de ME. 6) Bomba centrífuga Biomedicus®. 7) Bomba pulsátil Berlin Heart Excor®.

Las muestras fueron tomadas en la arteria femoral canalizada, tras desprejar los 5 primeros cc de sangre extraída para evitar datos erróneos. Fueron analizados: pH, ácido láctico, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> y HCO<sub>3</sub>. Las muestras fueron analizadas de forma inmediata tras la extracción mediante el analizador de gases GEM Premier 5000® (MedWOW, Israel).

#### Toma y procesamiento de muestras tisulares

Tras los últimos 30 min en asistencia circulatoria parcial se sacrifica el animal profundizando la anestesia, administrando cloruro potásico en la aurícula izquierda hasta producir parada cardíaca diastólica.

Se tomaron muestras duplicada de 3 g del lóbulo hepático izquierdo y del ilion terminal.

Para una mejor digestión de la muestra se dividió en pequeños fragmentos.

Posteriormente se siguió el protocolo de digestión alcalina con hidróxido de potasio y administración del disolvente según las indicaciones del fabricante.

El cálculo de ME por gramo de tejido tras la rotura de las ME por el disolvente se inicia mediante la medida de la absorbancia de las muestras en un espectrofotómetro JENWAY 6305® (Keibon products, Reino Unido), para lo cual se utilizaron las siguientes longitudes de onda según el color medido.

**Tabla 1**  
A. Medias y error estándar de la presión arterial media, presión pulmonar media y gasto cardiaco. B. ANOVA de los valores hemodinámicos en los 2 tipos de bombas y en los 2 tipos de asistencia, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba

| Tabla 1A                                      |              |                        |                |                         |                |                        |                |
|-----------------------------------------------|--------------|------------------------|----------------|-------------------------|----------------|------------------------|----------------|
| Estudio hemodinámico (media y error estándar) |              |                        |                |                         |                |                        |                |
| Asistencia                                    | Bomba        | PAM<br>(mmHg)<br>Media | Error estándar | PPAM<br>(mmHg)<br>Media | Error estándar | GC<br>(l/min)<br>Media | Error estándar |
| Basal                                         | Berlín Heart | 73,7                   | 5,5            | 21,1                    | 2,2            | 2,71                   | 0,31           |
| Asistencia total                              | Biomedicus   | 55,5                   | 6,6            | 18,1                    | 2,6            | 2,49                   | 0,31           |
|                                               | Berlín Heart | 72,5                   | 4,4            | 21,0                    | 1,9            | 2,41                   | 0,32           |
| Asistencia parcial                            | Biomedicus   | 57,4                   | 5,3            | 16,1                    | 2,4            | 2,81                   | 0,32           |
|                                               | Berlín Heart | 72,5                   | 4,4            | 20,4                    | 2,3            | 2,41                   | 0,32           |
| Global                                        | Biomedicus   | 54,1                   | 8,1            | 20,6                    | 2,8            | 2,74                   | 0,25           |
|                                               | Berlín Heart | 71,7                   | 4,5            | 20,9                    | 2              | 2,61                   | 0,25           |
|                                               | Biomedicus   | 55,5                   | 5,5            | 18,2                    | 2,5            | 2,68                   | 0,25           |

| Tabla 1B                        |                                                         |  |  |  |  |  |       |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|-------|
| Estudio hemodinámico (ANOVA)    |                                                         |  |  |  |  |  |       |
|                                 |                                                         |  |  |  |  |  | p     |
| Presión arterial media          | Tipo de asistencia (total/parcial)                      |  |  |  |  |  | 0,784 |
|                                 | Tipo de bomba (pulsátil/continua)                       |  |  |  |  |  | 0,039 |
|                                 | Combinación del tipo de asistencia con el tipo de bomba |  |  |  |  |  | 0,948 |
| Presión pulmonar arterial media | Tipo de asistencia (total/parcial)                      |  |  |  |  |  | 0,107 |
|                                 | Tipo de bomba (pulsátil/continua)                       |  |  |  |  |  | 0,428 |
|                                 | Combinación del tipo de asistencia con el tipo de bomba |  |  |  |  |  | 0,026 |
| Gasto cardiaco                  | Tipo de asistencia (total/parcial)                      |  |  |  |  |  | 0,918 |
|                                 | Tipo de bomba (pulsátil/continua)                       |  |  |  |  |  | 0,662 |
|                                 | Combinación del tipo de asistencia con el tipo de bomba |  |  |  |  |  | 0,476 |

**Tabla 2**  
A. Medias de la energía equivalente a la presión (en % superior a la PAM basal) durante el procedimiento con los 2 tipos de bombas y los 2 tipos de asistencia. B. ANOVA de los valores de la energía equivalente a la presión en los diferentes tipos de asistencia y con los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bombas

| Tabla 2A (media y error estándar)               |              |        |                |
|-------------------------------------------------|--------------|--------|----------------|
| Energía equivalente a la presión en % de la PAM |              |        |                |
|                                                 |              | Media  | Error estándar |
| Asistencia total                                | Biomedicus   | 1,68%  | 1,72           |
|                                                 | Berlín Heart | 23,37% | 1,52           |
| Asistencia parcial                              | Biomedicus   | 0,16%  | 1,40           |
|                                                 | Berlín Heart | 14,02% | 1,24           |
| Global                                          | Biomedicus   | 0,92%  | 1,38           |
|                                                 | Berlín Heart | 18,69% | 1,22           |

| Tabla 2B ANOVA. Energía equivalente a la presión   |       |
|----------------------------------------------------|-------|
| p                                                  |       |
| Tipo de bomba (pulsátil/continua)                  | 0,000 |
| Tipo de asistencia (pulsátil/continua)             | 0,000 |
| Combinación del tipo de asistencia y tipo de bomba | 0,002 |

- Blanco 370 nm.
  - Naranja 532 nm.
  - Amarillas 594 nm.

Cálculos del número de ME se realizaron siguiendo las recomendaciones del fabricante.
- (Biomedicus y Berlín Heart) como factor intersujetos y el tipo de asistencia (basal, total y parcial) como factor intrasujetos, Se consideró un valor de significación alfa de 0,05.

  - Los análisis se realizaron por medio del programa IBM SPSS® Statistics V,19.
  - Una vez realizados los análisis, las gráficas se obtuvieron con una hoja de cálculo Excel.

Resultados

- Todos los datos se almacenaron en una base de datos Microsoft Access de la que se extrajeron los datos para el análisis estadístico y para las hojas de cálculo Excel necesarias para la representación gráfica de los datos.
  - Se realizó análisis de varianza para medidas repetidas para cada uno de los parámetros estudiados, considerando el tipo de bomba
- Hemodinámicamente se observaron diferencias significativas en la PAM y PPAM, siendo estas menores en la bomba de flujo continuo, aunque sin diferencias en el GC, [tabla 1](#) (A y B).

Los criterios de pulsatilidad y no pulsatilidad se cumplieron de forma estricta ([tabla 2A](#) y B).

**Tabla 3**  
Medias y errores estándar de los datos de laboratorio

| Datos Hematológicos           |  |       |                    |                |                |                |                 |                |                |                 |                        |                |                 |                |                 |                |                |                |
|-------------------------------|--|-------|--------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|------------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| Asistencia                    |  | Bomba | Hemoglobina (g/dl) |                |                |                | Hematocrito (%) |                |                |                 | Plaquetas (mm³)        |                |                 |                | Leucocitos(mm³) |                |                |                |
|                               |  |       | Media              |                | Error estándar |                | Media           |                | Error estándar |                 | Media                  |                | Error estándar  |                | Media           |                | Error estándar |                |
| Basal                         |  | Biom  | 6,47               | 0,47           |                |                | 18,06           | 2,15           |                |                 | 308360                 | 3532           |                 |                | 9300            | 1900           |                |                |
|                               |  | BH    | 6,93               | 0,47           |                |                | 19,51           | 2,15           |                |                 | 322290                 | 3532           |                 |                | 10330           | 1900           |                |                |
| Asistencia total              |  | Biom  | 6,73               | 0,57           |                |                | 18,40           | 1,77           |                |                 | 336570                 | 4430           |                 |                | 2030            | 1440           |                |                |
|                               |  | BH    | 6,19               | 0,57           |                |                | 17,39           | 1,77           |                |                 | 303570                 | 4430           |                 |                | 7600            | 1440           |                |                |
| Asistencia parcial            |  | Biom  | 7,40               | 0,65           |                |                | 20,76           | 2,41           |                |                 | 406290                 | 5045           |                 |                | 3100            | 1650           |                |                |
|                               |  | BH    | 6,57               | 0,65           |                |                | 18,23           | 2,41           |                |                 | 328860                 | 5045           |                 |                | 4490            | 1650           |                |                |
| Global                        |  | Biom  | 6,87               | 0,51           |                |                | 19,07           | 1,98           |                |                 | 350570                 | 3860           |                 |                | 4810            | 1380           |                |                |
|                               |  | BH    | 6,65               | 0,51           |                |                | 18,38           | 1,98           |                |                 | 318240                 | 38,60          |                 |                | 7480            | 1380           |                |                |
| Datos Bioquímicos             |  |       |                    |                |                |                |                 |                |                |                 |                        |                |                 |                |                 |                |                |                |
| Asistencia                    |  | Bomba | Glucosa (mg/dl)    |                | BLR (mg/dl)    |                | LDH (UI/l)      |                | Cr (mg/dl)     |                 | Urea (mg/dl)           |                | Albúmina (g/dl) |                | AST (UI/l)      |                | ALT (UI/l)     |                |
|                               |  |       | Media              | Error estándar | Media          | Error estándar | Media           | Error estándar | Media          | Error estándar, | Media                  | Error estándar | Media           | Error estándar | Media           | Error estándar | Media          | Error estándar |
| Basal                         |  | Biom  | 93,86              | 16,04          | 0,23           | 0,04           | 321,17          | 23,50          | 0,44           | 0,04            | 24,67                  | 2,01           | 2,17            | 0,23           | 44,25           | 7,17           | 28,57          | 2,56           |
|                               |  | BH    | 122,83             | 17,32          | 0,16           | 0,04           | 320,12          | 23,14          | 0,43           | 0,04            | 18,75                  | 1,74           | 2,54            | 0,20           | 28,43           | 5,41           | 26,43          | 2,56           |
| Asistencia total              |  | Biom  | 123,86             | 26,70          | 0,20           | 0,03           | 328,83          | 31,22          | 0,46           | 0,03            | 25,83                  | 2,16           | 2,02            | 0,26           | 65,25           | 12,11          | 27,14          | 2,41           |
|                               |  | BH    | 120,50             | 28,84          | 0,11           | 0,03           | 308,17          | 31,22          | 0,40           | 0,03            | 18,63                  | 1,87           | 2,16            | 0,28           | 36,57           | 9,15           | 24,00          | 2,40           |
| Asistencia parcial            |  | Biom  | 125,43             | 35,80          | 0,22           | 0,03           | 362,33          | 30,84          | 0,45           | 0,03            | 26,67                  | 2,13           | 2,20            | 0,33           | 90,00           | 27,78          | 29,14          | 2,46           |
|                               |  | BH    | 118,67             | 38,67          | 0,13           | 0,02           | 336,33          | 30,84          | 0,40           | 0,03            | 18,75                  | 1,85           | 2,16            | 0,28           | 50,00           | 21,00          | 23,00          | 2,45           |
| Global                        |  | Biom  | 114,38             | 21,49          | 0,22           | 0,03           | 337,44          | 25,91          | 0,45           | 0,03            | 25,72                  | 2,08           | 2,13            | 0,25           | 67,17           | 15,19          | 28,29          | 2,17           |
|                               |  | BH    | 120,67             | 23,21          | 0,13           | 0,03           | 321,89          | 25,80          | 0,41           | 0,03            | 18,71                  | 1,80           | 2,28            | 0,22           | 38,33           | 11,48          | 24,48          | 2,17           |
| Datos gasométricos arteriales |  |       |                    |                |                |                |                 |                |                |                 |                        |                |                 |                |                 |                |                |                |
| Asistencia                    |  | Bomba | pH                 |                | pO2 (mmHg)     |                | pCO2 (mmHg)     |                | HCO3 (mEq/l)   |                 | Ácido láctico (mmol/l) |                |                 |                |                 |                |                |                |
|                               |  |       | Media              | Error estándar | Media          | Error estándar | Media           | Error estándar | Media          | Error estándar  | Media                  | Error estándar |                 |                |                 |                |                |                |
| Basal                         |  | Biom  | 7,40               | 0,04           | 501,0          | 25,7           | 36,0            | 2,7            | 22,7           | 1,4             | 1,45                   | 0,29           |                 |                |                 |                |                |                |
|                               |  | BH    | 7,48               | 0,03           | 543,0          | 21,0           | 33,3            | 2,2            | 24,1           | 1,1             | 0,92                   | 0,24           |                 |                |                 |                |                |                |
| Asistencia total              |  | Biom  | 7,38               | 0,04           | 361,5          | 73,8           | 37,3            | 2,6            | 21,5           | 1,5             | 1,42                   | 0,41           |                 |                |                 |                |                |                |
|                               |  | BH    | 7,46               | 0,03           | 451,8          | 60,3           | 31,2            | 2,1            | 21,9           | 1,2             | 0,99                   | 0,34           |                 |                |                 |                |                |                |
| Asistencia parcial            |  | Biom  | 7,35               | 0,04           | 488,8          | 31,5           | 38,5            | 2,7            | 20,5           | 1,1             | 1,45                   | 0,31           |                 |                |                 |                |                |                |
|                               |  | BH    | 7,45               | 0,03           | 536,2          | 25,7           | 33,9            | 2,2            | 23,0           | 0,9             | 1,14                   | 0,26           |                 |                |                 |                |                |                |
| Global                        |  | Biom  | 7,38               | 0,04           | 450,4          | 35,7           | 37,3            | 2,3            | 21,6           | 1,2             | 1,44                   | 0,33           |                 |                |                 |                |                |                |
|                               |  | BH    | 7,46               | 0,03           | 510,3          | 29,2           | 32,9            | 1,9            | 23             | 1               | 1,02                   | 0,27           |                 |                |                 |                |                |                |

**Tabla 4**  
ANOVA de los valores de laboratorio en los 2 tipos de bombas y en los 2 tipos de asistencia, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba

|                                                    | Estudio hematológico |                 |                 |                |               |              |                   |         |
|----------------------------------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|----------------|---------------|--------------|-------------------|---------|
|                                                    | Hemoglobina (p)      |                 | Hematocrito (p) |                | Plaquetas (p) |              | Leucocitos (p)    |         |
| Tipo de bomba (pulsátil/continua)                  | 0,678                |                 | 0,678           |                | 0,678         |              | 0,678             |         |
| Tipo de asistencia (total/parcial)                 | 0,270                |                 | 0,240           |                | 0,096         |              | 0,000             |         |
| Combinación del tipo de asistencia y tipo de bomba | 0,127                |                 | 0,114           |                | 0,221         |              | 0,112             |         |
|                                                    | Estudio bioquímico   |                 |                 |                |               |              |                   |         |
|                                                    | Glucosa (p)          | Bilirrubina (p) | LDH (p)         | Creatinina (p) | Urea (p)      | Albúmina (p) | AST (p)           | ALT (p) |
| Tipo de bomba (Pulsátil/Continua)                  | 0,846                | 0,062           | 0,535           | 0,396          | 0,025         | 0,654        | 0,341             | 0,134   |
| Tipo de Asistencia (Total/Parcial)                 | 0,766                | 0,148           | 0,425           | 0,608          | 0,044         | 0,146        | 0,080             | 0,312   |
| Combinación del tipo de asistencia y tipo de bomba | 0,666                | 0,945           | 0,403           | 0,236          | 0,041         | 0,334        | 0,616             | 0,707   |
|                                                    | Estudio gasométrico  |                 |                 |                |               |              |                   |         |
|                                                    | pH (p)               | pO2 (p)         | pCO2 (p)        |                | HCO3 (p)      |              | Ácido láctico (p) |         |
| Tipo de bomba (pulsátil/continua)                  | 0,147                | 0,445           | 0,178           |                | 0,470         |              | 0,236             |         |
| Tipo de Asistencia (total/parcial)                 | 0,002                | 0,001           | 0,840           |                | 0,007         |              | 0,333             |         |
| Combinación del tipo de asistencia y tipo de bomba | 0,589                | 0,995           | 0,334           |                | 0,587         |              | 0,535             |         |

Analíticamente se observó un descenso significativo en el número de leucocitos en a asistencia parcial en ambos tipos de bombas.

Desde el punto de vista bioquímico se observó un descenso de pH y aumento de urea al final de las experiencias, pero con valores dentro de la normalidad. También la bilirrubina aumentó de forma significativa en la bomba de flujo continuo (tablas 3 y 4).

La estimación de la perfusión del tejido hepático e intestinal mediante ME no arrojaron diferencias significativas, aunque si se observó una mayor perfusión con asistencia pulsátil. Más evidente en asistencia parcial y en ambos tejidos (tabla 5A y B) (figs. 3 y 4).

Discusión

Los resultados de nuestro estudio se encuentran en consonancia con otros trabajos previos que cuestionan la hipoperfusión e hipoxia crónica intestinal como la causa de la aparición de las angiodisplasias en el tubo digestivo. Una de las teorías que intenta explicar dicha aparición defiende que la disminución de la pulsatilidad del lecho arterial produciría hipoperfusión con la consiguiente hipoxia crónica y estímulo del sistema nervioso simpático, lo cual desencadenaría vasodilatación local y relajación de la fibra muscular lisa que mantenida en el tiempo terminarían finalmente desencadenando la formación de angiodisplasias<sup>26</sup>. Otra teoría para explicar las malformaciones arteriovenosas en colon fue comunicada por Boley defendiendo que un aumento en la presión intraluminal, más la contracción muscular lisa intestinal, podría producir una dilatación de las venas de la mucosa y favorecer de forma crónica la comunicación arteriovenosa con la consiguiente propensión al sangrado<sup>18</sup>.

También se ha propuesto un enfoque neurovascular con el aumento del tono simpático como causa de la relajación de la musculatura lisa intestinal y las consiguientes formaciones angiodisplásicas<sup>27</sup>.

Otras teorías, como la hipoxia, la isquemia y los embolias de colesterol desde la válvula aórtica, se han propuesto como posible causa de la formación de estas dilataciones vasculares<sup>19,28,29</sup>.

Algunos estudios experimentales en cerdos han demostrado un mayor riesgo de isquemia en el intestino frente otros órganos abdominales durante un periodo de hipoperfusión. El mencionado estudio se llevó a cabo implantando una AMC a los animales y reduciendo el flujo de esta, dejando en evidencia una mayor disminución en la saturación en la vena mesentérica superior frente a las venas renales. Los autores concluyen que el intestino presenta un mayor riesgo de isquemia en periodos de hipoperfusión que otros órganos abdominales, lo cual soportaría las anteriores teorías<sup>30</sup>.

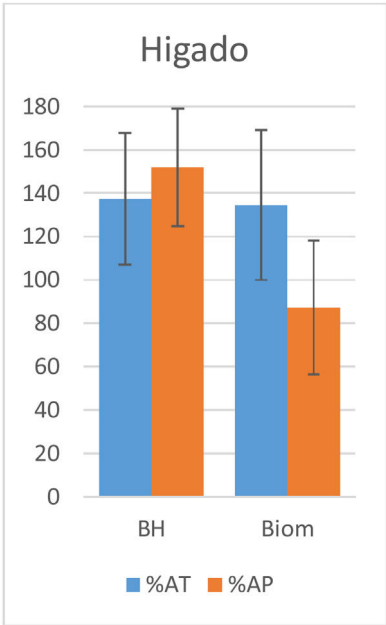
Por otro lado, y más recientemente, otra explicación parece ganar popularidad, defendiendo que los macrómeros del factor de VW también tienen efecto inhibitor sobre la neoangiogénesis, lo que explicaría que un descenso significativo en los niveles de estos podría favorecer la proliferación vascular con preferencia en el tubo digestivo<sup>31,32</sup>. Esta teoría podría explicar la ausencia de alteraciones en la perfusión intestinal, hipoxia, isquemia, etc., que diferentes estudios han defendido y que, al igual que en nuestro caso, no se observa diferencia entre los diferentes tipo de flujo en lo referente al riego sanguíneo a los territorios vasculares estudiados, por lo que las primeras teorías parecen perder fuerza frente a las más recientes: la pérdida de regulación de la angiogénesis intestinal en pacientes con bajos niveles del factor de VW. Si bien parece explicar la secuencia de acontecimientos que suceden cuando se producen flujos sanguíneos turbulentos en válvulas, miocardiopatías y AMC de flujo continuo con rotura de las macromoléculas del factor de VW, déficits de este y pérdida de regulación de la neoangiogénesis con aparición de las angiodisplasias, los críticos con esta teoría llaman la atención sobre la localización prácticamente constante en el tubo digestivo, aportando estudios en los que se compararon histológicamente arterias coronarias, hepática, cerebrales y renales de pacientes con AMC de flujo continuo y de flujo pulsátil y no se evidenciaron diferencias en estas localizaciones cuando se comparan en autopsias de pacientes que tenían implantadas AMC<sup>33</sup>.

Es preciso también considerar las localizaciones de las lesiones en el tubo digestivo según el desencadenante etiológico, así tenemos que en el síndrome de Heyde la localizaciones más habituales de estas lesiones fue en el ciego y colon ascendente en un

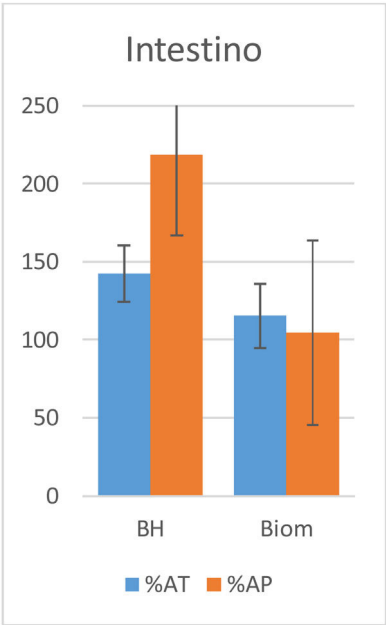
**Tabla 5**  
A. Medias y errores estándar de los porcentajes de ME obtenidas en hígado e íleon con ambas bombas y con ambos tipos de asistencia con respecto a los valores de ME obtenidos en los mismos órganos en situación basal. B ANOVA de los valores de la media de los porcentajes de ME con respecto al basal en el tejido del hígado y del íleon en los diferentes tipos de asistencia y los distintos tipos de bomba, así como la interacción entre tipo de asistencia y bomba

| Tabla 5A           |              | Medias y errores estándar del porcentaje de ME con respecto al basal |                |        |                |
|--------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------|----------------|--------|----------------|
|                    |              | Hígado                                                               |                | Íleon  |                |
|                    |              | Media                                                                | Error estándar | Media  | Error estándar |
| Asistencia total   | Berlín Heart | 137,4%                                                               | 30,5           | 142,7% | 18,0           |
|                    | Biomedicus   | 134,4%                                                               | 34,6           | 115,5% | 20,4           |
| Asistencia parcial | Berlín Heart | 151,7%                                                               | 21,2           | 218,9% | 52,0           |
|                    | Biomedicus   | 87,2%                                                                | 30,9           | 104,5% | 59,0           |

| Tabla 5B (ANOVA)                                   |  | Microesferas en hígado (p) | Microesferas en intestino (íleon) (p) |
|----------------------------------------------------|--|----------------------------|---------------------------------------|
| Tipo de bomba (pulsátil/continua)                  |  | 0,364                      | 0,193                                 |
| Tipo de asistencia (total/parcial)                 |  | 0,518                      | 0,264                                 |
| Combinación del tipo de asistencia y tipo de bomba |  | 0,237                      | 0,141                                 |



**Figura 3.** Gráficas de los porcentajes de ME en el hígado con respecto a los valores de ME basales con los 2 dispositivos y con los 2 modos de asistencia.



**Figura 4.** Gráficas de los porcentajes de ME en el intestino delgado (íleon terminal) con respecto a los valores de ME basales con los 2 dispositivos y con los 2 modos de asistencia.

54-81,9%, respectivamente, siendo el colon descendente la tercera localización en frecuencia de presentación<sup>17</sup> y que la prevalencia de estenosis aórtica en pacientes con angiodisplasia de colon es del 31,7 frente al 14% de la población general<sup>34</sup>. También se han comunicado otras localizaciones, pero con mucha menor frecuencia, como intestino delgado y mucosa nasal<sup>35</sup>. Si bien los datos anteriores corresponden a los casos de sangrado gastrointestinal relacionados con estenosis aórtica, las localizaciones de las lesiones que aparecen con los dispositivos de flujo continuo son discretamente diferentes, presentándose en el estómago, el duodeno y el yeyuno, este último en menor frecuencia<sup>8</sup>.  
En nuestro estudio hemos valorado la perfusión mediante ME de 2 ejes arteriales en el animal; el tronco celiaco y la arteria mesentérica superior, evaluando así los territorios en que se han publicado la aparición de angiodisplasia en los pacientes, tanto en estenosis aórtica como en las asistencias circulatoria de flujo continuo. Hemos estimado el flujo en el hígado y en el íleon sin encontrar diferencia con respecto al flujo basal del corazón del animal, por lo

que en nuestro trabajo no encontramos argumentos para defender las teorías de la hipoperfusión e hipoxia del tubo digestivo.

**Limitaciones**

La utilización de animales con un corazón sano que contribuye a la pulsatilidad podría alterar los resultados durante la asistencia parcial que también presentaría aportación al GC, aunque se observó que en asistencia total asumía prácticamente de forma completa el GC, lo cual es similar al escenario observado en la clínica habitual. La utilización de asistencia parcial correspondería a lo observado durante la recuperación miocárdica, en el que el corazón comienza a aportar parte del GC, estudiando así las 2 situaciones clínicas habituales en pacientes con AMC.  
El hecho de ser experiencias agudas limita de forma completa cualquier estudio sobre la aparición de angiodisplasias que se observarían en meses o años después del implante de la AMC.

## Conclusiones

No se observaron diferencias significativas en la estimación de la perfusión tanto intestinal como hepática con ME cuando se perfundieron estos órganos con flujo pulsátil y no pulsátil, comparándolos con la perfusión basal del corazón sano.

## Financiación

Este estudio ha sido financiado por los Fondos para la Investigación en Salud (FIS) del Instituto Carlos III de Madrid. Ministerio de Ciencia e Innovación de España.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Rose EA, Moskowitz AJ, Packer M, Sollano JA, Williams DL, Tierney AR, et al. The REMATCH trial: Rationale, design, and end points. Randomized evaluation of mechanical assistance for the treatment of congestive heart failure. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:723–30.
- Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al., for the Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1435–43.
- Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D Jr, Kucheryavaya AY, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37:1155–68.
- Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res.* 2013;113:646–59.
- Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al., for the HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med.* 2009;361:2241–51.
- Letsou GV, Shah N, Gregoric ID, Myers TJ, Delgado R, Frazier OH. Gastrointestinal bleeding from arteriovenous malformations in patients supported by the Jarvik 2000 axial-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:105–9.
- Schaffer JM, Arnaoutakis GJ, Allen JG, Weiss ES, Patel ND, Russell SD, et al. Bleeding complications and blood product utilization with left ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:740–9.
- Demirozu ZT, Radovancevic R, Hochman LF, Gregoric ID, Letsou GV, Kar B, et al. Arteriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with HeartMate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:849–53.
- Proudfoot AG, Strueber M. Von Willebrand factor disruption and continuous-flow circulatory devices. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36:1155–63.
- Uriel N, Pak SW, Jorde UP, Jude B, Susen S, Vincentelli A, et al. Acquired von Willebrand syndrome after continuous-flow mechanical device support contributes to a high prevalence of bleeding during long-term support and at the time of transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1207–13.
- Heyde EC. Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 1958;259:196.
- Alastair G, Proudfoot SJDG, Strueber M. Von Willebrand, factor disruption and continuous-flow circulatory devices. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36:1155–63.
- Love JW. The syndrome of calcific aortic stenosis and gastrointestinal bleeding: Resolution following aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982;83:779–83.
- Dave PB, Sandberg AR, Weiss RA, Persaud M, Chen WY. Gastrointestinal bleeding after aortic valve replacement. *J Clin Gastroenterol.* 1989;11:238–9.
- Morishima A, Marui A, Shimamoto T, Saji Y, Tambara K, Nishina T, et al. Successful aortic valve replacement for Heyde syndrome with confirmed hematologic recovery. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:287–8.
- Crow S, John R, Boyle A, Shumway S, Liao K, Colvin-Adams M, et al. Gastrointestinal bleeding rates in recipients of nonpulsatile and pulsatile left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:208–15.
- Sami SS, Al-Araji SA, Ragunath K. Review article: Gastrointestinal angiodysplasia —pathogenesis, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:15–34.
- Boley SJ, Sammartano R, Adams A, DiBiase A, Kleinhaus S, Sprayregen S. On the nature and etiology of vascular ectasias of the colon degenerative lesions of aging. *Gastroenterology.* 1977;72:650–60.
- Bank S, Aftalion B, Anfang C, Altman H, Wise L. Acquired angiodysplasia as a cause of gastric hemorrhage: A possible consequence of cholesterol embolization. *Am J Gastroenterology.* 1983;78:206–9.
- Randi AM, Smith KE, Castaman G. Von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. *Blood.* 2018;132:132–40.
- Randi AM, Laffan MA. Von Willebrand factor and angiogenesis: Basic and applied issues. *J Thromb Haemost.* 2017;15:13–20.
- Wieland W, Wouters PF, Van Aken H, Flameng W. Measurement of organ blood flow with coloured microspheres: A first time-saving improvement using automated spectrophotometry. London, UK: Proceedings of Computers in Cardiology Conference; 1993. p. 691–4.
- Kowallik P, Schulz R, Guth BD, Schade A, Paffhausen W, Gross R, et al. Measurement of regional myocardial blood flow with multiple colored Microspheres. *Circ Res.* 1991;83:974–82.
- Prinzen FW, Bassingthwaite JB. Blood flow distributions by microsphere deposition methods. *Cardiovasc Res.* 2000;45:13–21.
- Shepard RB, Simpson DC, Sharp JF. Energy equivalent pressure. *Arch Surg.* 1966;93:730–40.
- Saad RA, Lwaleed BA, Kazmi RS. Gastrointestinal bleeding and aortic stenosis (Heyde syndrome): The role of aortic valve replacement. *J Card Surg.* 2013;28:414–6.
- Cappell MS, Lebowitz O. Cessation of recurrent bleeding from gastrointestinal angiodysplasia after aortic valve replacement. *Ann Intern Med.* 1986;105:54–7.
- Shoenfeld Y, Eldar M, Bedazovsky B, Levy MJ, Pinkhas J. Aortic stenosis associated with gastrointestinal bleeding. A survey of 612 patients. *Am Heart J.* 1980;100:179–82.
- Rogers BH. Endoscopic diagnosis and therapy of mucosal vascular abnormalities of the gastrointestinal tract occurring in elderly patients and associated with cardiac, vascular, and pulmonary disease. *Gastrointest Endosc.* 1980;26:134–8.
- Miyama M, Dihmis WC, Deleuze PH, Uozaki Y, Bambang SL, Pasteau F, et al. The gastrointestinal tract: An underestimated organ as demonstrated in an experimental LVAD pig model. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:817–22.
- Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE, Dryden NH, McKinnon TA, Sutton RE, et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood.* 2011;117:1071–80.
- Franchini M, Mannucci PM. Von Willebrand disease-associated angiodysplasia: A few answers, still many questions. *Br J Haematology.* 2013;161:177–82.
- Potapov EV, Dranishnikov N, Morawietz L, Stepanenko A, Rezaei S, Blechschmidt C, et al. Arterial wall histology in chronic pulsatile-flow and continuous-flow device circulatory support. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31:1171–6.
- Pelin Batur WJS, Isaacson JH. Increased prevalence of aortic stenosis in patients with arteriovenous malformations of the gastrointestinal tract in Heyde syndrome. *Arch Intern Med.* 2003;163:1821–4.
- Schödel J, Obergfell A, Maass AH. Severe aortic valve stenosis and nosebleed. *Int J Cardiol.* 2007;120:286–7.