

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

**Acción del manitol sobre el pulmón en cirugía cardiaca con  
circulación extracorporea**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Mercedes Lobo Sánchez**

Madrid, 2015

TP  
1980  

---

149

Mercedes Lobo Sánchez



\* 5 3 0 9 8 5 4 1 4 8 \*  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

X-53-099273-9

ACCION DEL MANITOL SOBRE EL PULMON,  
EN CIRUGIA CARDIACA CON CIRCULACION EXTRACORPOREA

Departamento de Cirugía  
Facultad de Medicina  
Universidad Complutense de Madrid  
1980



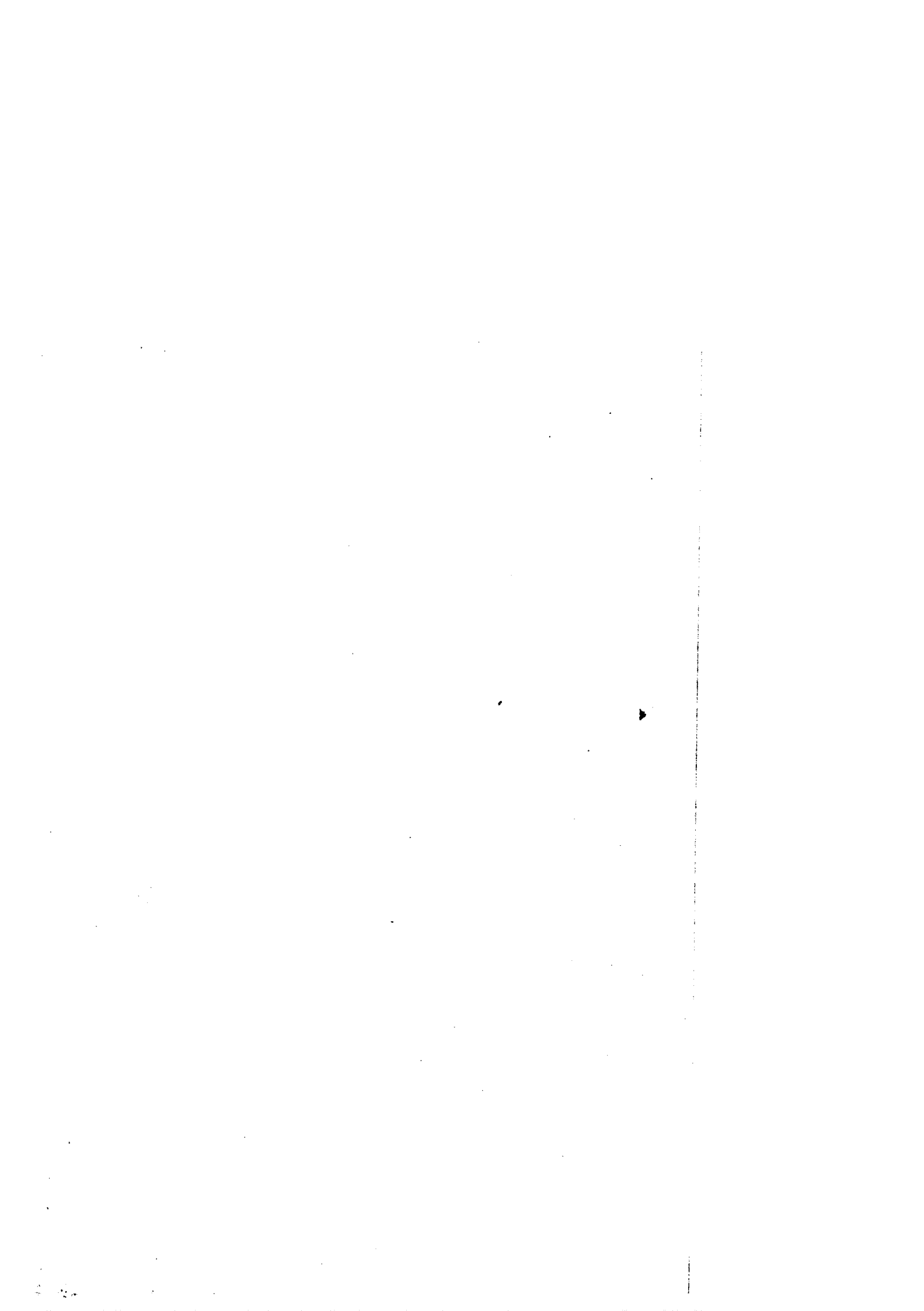
BIBLIOTECA

© Mercedes Lobo Sánchez  
Edita e imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía  
Noviciado, 3 Madrid-8  
Madrid, 1980  
Xerox 9200 XB 480  
Depósito Legal: M-38565-1980

I

# **TESIS DOCTORAL**

**MERCEDES LOBO**



v

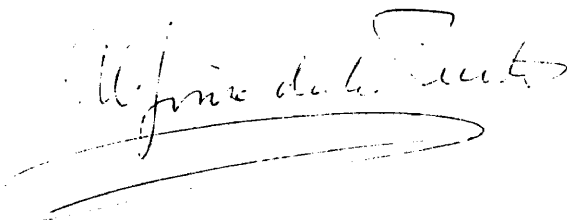
DON ALFONSO DE LA FUENTE CHAOS, CATEDRATICO DE PATOLOGIA QUIRURGICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICA:

que Doña Mercedes Lobo Sánchez licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid, ha estado trabajando bajo su dirección durante más de dos -- años, en la tesis cuyo título es: "Acción del Manitol so bre el pulmón, en cirugía cardíaca con circulación extra corpórea" considerándolo apto para conseguir el grado de doctor.

Para que conste donde proceda y a petición de la interesada, firmo el presente documento en Madrid a veintisiete de marzo de mil novecientos ochenta.

EL CATEDRATICO

A handwritten signature in cursive script, reading "Alfonso de la Fuente", is written over a horizontal line. The signature is written in dark ink and is the only handwritten element on the page.

VI

**A  
MIS  
PADRES**

VII

**U. COMPLUTENSE**

**"ACCION DEL MANITOL  
SOBRE EL PULMON EN  
C. CARDIACA CON C.E.C"**

**MADRID 1980**

	<u>Página</u>
~ <b>AGRADECIMIENTO</b> .....	IX
C. CARDIACA-EVOLUCION .....	2
~ <b>INTRODUCCION</b> .....	16
MANITOL-GENERALIDADES .....	23
MORFOLOGIA PULMONAR .....	36
FISIOPAT-RESPIRATORIA .....	53
~ <b>PROPOSITO DE LA TESIS</b> .....	53
MONITORIZACION .....	72
~ <b>MATERIAL</b> .....	78
M. CLINICO .....	89
~ <b>Y</b> .....	96
QUIRURGICO Y PERFUSION .....	105
ANESTESICO .....	111
ANATOMO-PATOLOGICO .....	112
ESTADISTICO .....	146
~ <b>RESULTADOS</b> .....	178
~ <b>DISCUSION</b> .....	181
~ <b>CONCLUSIONES</b> .....	181
• <b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	181

## AGRADECIMIENTO

Desde la íntima satisfacción que me produce ver finalizada la tesis doctoral después de tan arduos y prolongados esfuerzos, quisiera recordar aquí y ahora a todas aquellas personas cuya colaboración impalpable me ha permitido alcanzar la meta final.

En primer lugar quiero agradecer al Prof. A. de la Fuente -- Chaos sus enseñanzas y la confianza que depositó en mí al darme me oportunidad de orientar mi vida profesional tan acertadamente, bajo su constante dirección paternal.

Al Dr. M. Vilariño que me alentó siempre a seguir y a todos -- aquellos seres entrañables que de una forma u otra, me ayudaron a llegar a ser lo que soy.

Asimismo, al Dr. Núñez González quiero agradecer especialmente el haberme sugerido el tema de mi tesis y la suerte de trabajar con él. A todo su equipo y en particular a los doctores Gil Aguado y Morales, Srta. M<sup>a</sup> Carmen y Fernando Mezquita.

A los doctores A. Iglesias y J. Cerdán, auténticos promotores de este trabajo por su guía, asesoramiento y crítica continua.

A la Dra. J. Fariña sin cuya colaboración habría sido impracticable el estudio anatómo-patológico.

X

A Don Federico Lobo por el proceso estadístico de los datos.

A las Srtas. M<sup>a</sup> Carmen Martín y Carmen Turrillas por la pre  
paración del manuscrito.

A los pacientes por su confianza en nosotros.

Finalmente a este ilustre tribunal por su paciencia.

A todos, muchas gracias.

# **INTRO DUCCION**

#### EVOLUCION DE LA CIRUGIA CARDIACA

Todo lo que acontece antes de la segunda guerra mundial es leyenda, ensayos, experimentos, cirugía extracardíaca o traumatología de esta víscera. Sherman comentaba en 1902 que el camino de la piel al corazón era escasamente de 2 ó 3 cm. y no obstante, la cirugía tardó 2.400 años en recorrerlos, invirtiendo 98 años en dar el paso de pericardio al epicardio, que geográficamente es un espacio potencial (94).

Los relatos bíblicos, los papiros y las autopsias del Renacimiento nos hablan de heridas cardíacas responsables de la muerte, pero fué preciso llegar al siglo XIX para que los cirujanos militares adquiriesen experiencia propia. Larrey, cirujano de Napoleón, cuyos méritos extraordinarios no han sido divulgados, profetizó la virtud curativa del drenaje pericárdico en 1829.

Después de algunos ensayos experimentales con diversa fortuna, del Vecchio dió a conocer en 1894 el éxito de la sutura cardíaca en el perro y dos años más tarde (1896), Rehn, el cirujano de Francfurt, realizaba felizmente la sutura del ventrículo izquierdo en un hombre.

El final del siglo XIX y comienzo del XX discurren preferentemente por el camino de la cirugía vascular periférica. Ya Le Riche en sus lecciones del Colegio de Francia, advierte que todo cirujano vascular ha de tener presente cuatro nombres: AMBROSIO PARE dando vida y continuidad a las ligaduras (1546); - WILLIAM HARVEY descubridor de la circulación sanguínea en 1628; el antecedente de nuestro compatriota Miguel Servet, JEAN-LUIS

PETIT por su "Disertation sur la maniere d'arrêter le sang dans les hémorragies" y JOHN HUNTER que con su investigación experimental, convirtió en ciencia la cirugía.

A final de esta época se inicia la cirugía cardíaca. En pocos años Brauer propone la cardiólisis (1902) y Sir Lunder Brunton sugiere el tratamiento quirúrgico de la estenosis mitral; Trendelenburg da un paso gigante al intentar extirpar directamente los grandes émbolos de la arteria pulmonar; desde 1906 a 1913, Mac Callum, Cushing y Schepelmann, entre otros, producen experimentalmente estenosis valvulares; Doyen practica la sección de la estenosis pulmonar con cuchillete a través del ventrículo de recho (1913), y suenan proféticas las palabras de Tuffier: --- "Dans l'état actuel de la chirurgie, c'est á des nouvelles, la sténose temporaire de l'aorte en doit être la base ou la dérivation du sang sont autant de moyens á l'étude; le maintien de -- l'oxigenation du muscle cardiaque et la rapidité de la suture -- sont des facteurs indispensables que la chirurgie réalisera". - El empleo en clínica del tubo endotraqueal por Elsberg y Sauerbruch el heredero directo de las figuras señeras alemanas.

En Norteamérica surgen los grandes cirujanos: Bigelow, de la Medical School de Harvard, William Keen de Filadelfia, Haltsted de la John Hopkins University; siguen los hermanos Mayo con el monumento quirúrgico de Rochester. Se apunta una escuela nueva, pero sus maestros vienen a Europa para formarse con la figura gigante de Kocher, el único cirujano Premio Nobel.

La guerra de 1914, como era lógico, supuso un paréntesis en la - investigación experimental que no tuviese aplicación bélica.

Posiblemente la escasa experiencia en técnicas vasculares de -- los equipos quirúrgicos generales les hizo rehuir la sutura, -- pero también estaba condicionada a la falta de una terapéutica que evitara la trombosis, dado que la heparina fue descubierta por Mac Lean en 1916 y no pudo ser utilizada hasta que Charles y Scott de Toronto la extrajeron del hígado y pulmón (1933), -- Erick Jorpes encontró su fórmula química (1935). Casi al mismo tiempo (1937), Link aisló e identificó el dicumarol (94).

Tampoco encontró ambiente la embolectomía que realizó por vez primera Georges Labey en 1911.

Por eso es más admirable que un joven cirujano francés Leriche, con la idea de que el vaso arterial obliterado no es un simple obstáculo mecánico a la circulación, sino el punto de partida de reflejos simpáticos que conllevan vasoconstricción periférica. Plantea esta disyuntiva: la arteriectomía, o realizar una -- simpatectomía periarterial.

Los cirujanos de la geografía cardíaca no pasaron en aquellos -- años de ensayos experimentales.

Con el cateterismo cardíaco de FORSMANN (1928-29), la aortografía de LAMAS Y CALDAS (1929), los primeros estudios angiocardiográficos en la Habana (Castellanos y Cols), etc. la apertura -- del corazón era cada día más acuciante para "ver" su patología; sólo se demoraría el tiempo necesario para dominar los elementos que se oponían: la hemorragia y el movimiento cardíaco.

Los siguientes hitos han de señalarse en la moderna cirugía --  
cardíaca:

- 1<sup>o</sup>.- 1938: GROSS liga con éxito un ductus arteriosus. Un año antes lo intentó con fracaso STRIEDER.
- 2<sup>o</sup>.- 1944: CRAFOORD y GROSS, independientemente, logran - reseca el segmento estenosado en la coartación de - la aorta con sutura término-terminal.
- 3<sup>o</sup>.- 1945: La señora Taussig y Blalock tratan la esteno-- sis de la pulmonar, aumentando el aporte circulato-- rio a los pulmones mediante circulación derivativa - con la anastomosis de la subclavia y de la pulmonar. Un año después POTT anastomosaría directamente la -- aorta y la pulmonar.
- 4<sup>o</sup>.- 1946: BAILEY lograría la dilatación de una mitral -- estenosada con la comisurotomía digital.
- 5<sup>o</sup>.- 1948: RUSSEL BROCK publica sus primeros casos de valvulotomía pulmonar, iniciando así la cirugía directa a corazón cerrado.
- 6<sup>o</sup>.- 1953: SWAN y LEWIS a continuación de los trabajos de BIGELOW, realizan las primeras intervenciones con -- hipotermia moderada. Comienza la cirugía a corazón - abierto.

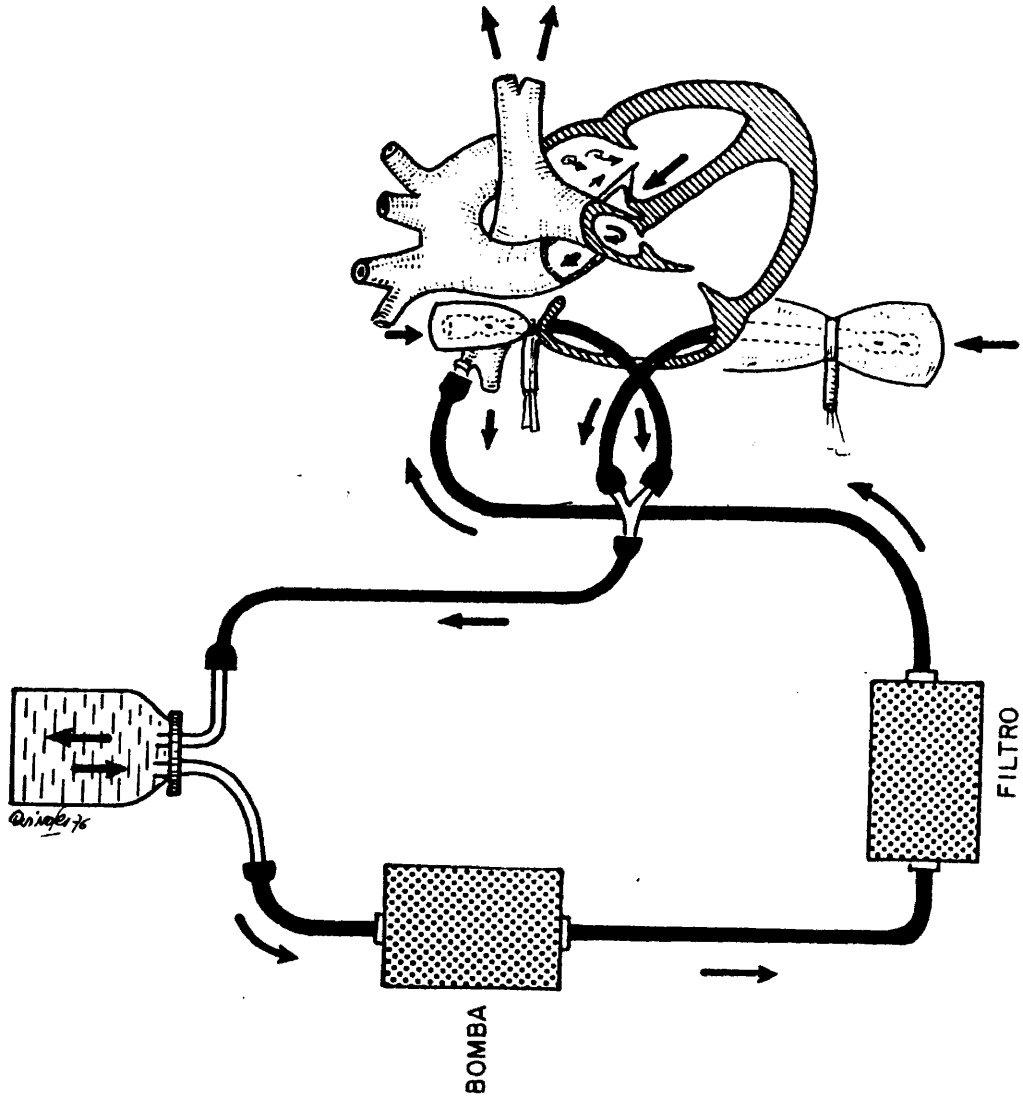


Fig. nº 1.- Circuito extracorpóreo derecho

7<sup>o</sup>.- 1955: Aparece la C.E.C., primero en forma de circulación cruzada (LILLEHEI), después gracias al corazón pulmón artificial (GIBBON, KIRKLIN) la C.E.C. - permite cerrar las comunicaciones interventriculares y la reparación completa de la tetralogía de FA LLOT.

El primer pensamiento humano fue la derivación sanguínea por - una circulación extracorpórea, mantenida con una bomba que suple el corazón, bien parcialmente - intentos de LEEDS y los de VAYSSE y BINET - para sustituir el corazón derecho o el izquierdo respectivamente; o bien de una manera total, lo que exige la oxigenación sanguínea con un circuito exterior. Sólo a partir - de 1954 los trabajos de la escuela de Mineápolis y los de la -- Clínica Mayo, abrieron camino a este proceder lleno de posibili dades.

#### CIRCULACION EXTRACORPOREA

Así como en la historia de la cirugía hay un tiempo-eje que corresponde al descubrimiento de la asepsia y antisepsia de LISTER y alrededor del cual giran los de la anestesia y hemostasia, en la pequeña historia de la circulación extracorpórea hay una fecha eje: el año 1955, cuando LILLEHEI en Minneápolis atacó el - problema de la oxigenación sanguínea, mediante un oxigenador -- ideado por DEWALL (123). El resto es un antes y un después.

Los únicos pasos seguidos hasta la moderna circulación extracorpórea total fueron:

- A) Circulación derivativa extracorpórea del corazón derecho.  
(Fig. 1)
- B) Circulación derivativa extracorpórea del corazón izquierdo. (Fig. 2)

Dos variantes presenta según el propósito:

Exclusión de la totalidad del corazón izquierdo.

Excluir aisladamente el ventrículo izquierdo.

- C) Circulación derivativa extracorpórea total. (Fig. 3)

El fundamento es el siguiente:

La sangre desaturada de O<sub>2</sub>, es recogida por dos grandes cánulas colocadas en las venas cavas superior e inferior y enviada a un aparato cargado de O<sub>2</sub>. La sangre así, artificialmente saturada de O<sub>2</sub>, es reenviada por una bomba al sistema arterial. De esta manera, el corazón y la circulación pulmonar del paciente, son puestos fuera del circuito, por un plazo máximo de tres horas - (123, 36, 40).

Los oxigenadores en sus diferentes tipos han supuesto un avance decisivo para la derivación cardiopulmonar total.

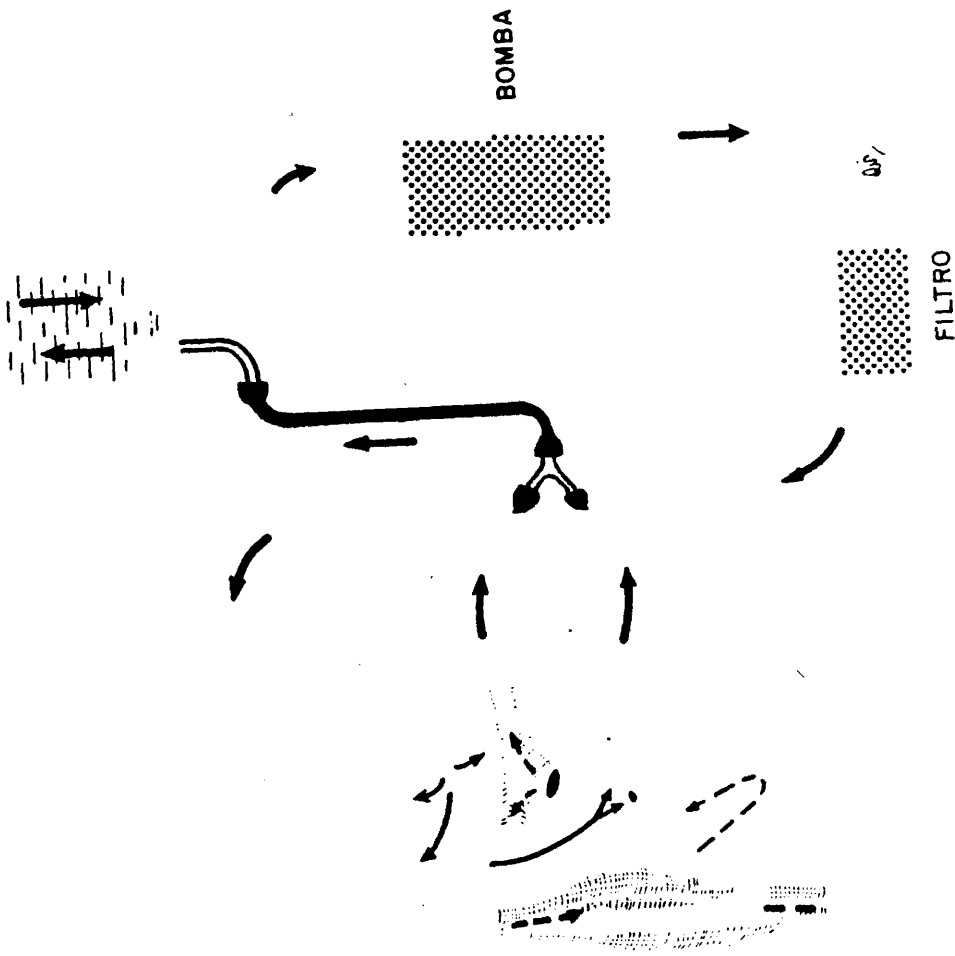


FIG No2 ... CIRCUITO C.E.C. CORAZON IZQ.

#### DIFERENTES TIPOS DE OXIGENADORES

Los oxigenadores son artificios para transformar la sangre venosa (Sat. O<sub>2</sub> = 40 ó 60%), en sangre arterial (Sat. O<sub>2</sub> = 98%), y además eliminar el Co<sub>2</sub>. El principio en que se basa la oxigenación directa es: poner sangre desaturada en una atmósfera rica en O<sub>2</sub> para que la diferencia de presión parcial provoque -- por difusión, la fijación de O<sub>2</sub> sobre la hemoglobina. Su realización práctica tiene una dificultad grande: la velocidad de circulación de la sangre impuesta por el débito del aparato. - La rapidez de paso de la sangre exige una amplia superficie de contacto para la cesión de O<sub>2</sub> a ésta.

Dos soluciones son posibles:

- 1º.- Obtener el crecimiento de la superficie por una exposición de la sangre en láminas delgadas, reproduciendo lo que ocurre en la circulación capilar pulmonar.
- 2º.- Más simple que la anterior, consiste en aumentar la superficie de contacto sangre-O<sub>2</sub>, fragmentando el gas en finas burbujas que se hacen pasar a través de la columna sanguínea. Su inconveniente es la formación de espuma.

La eliminación del CO<sub>2</sub> no tiene problema por su fácil difusión ahora eso sí, debe mantenerse constante su tasa en sangre arterial por el papel decisivo que juega en el equilibrio ac-base.

Hay diferentes tipos de oxigenadores que pueden seleccionarse según la clase de intervención (30).

#### OXIGENADORES DE BURBUJAS (BUBLES)

Se fundan en el principio de LILLEHEI; reside en la utilización del chapoteo que permita la disgregación del flujo de O<sub>2</sub> en burbujas, aumentando así la superficie de contacto sangre - O<sub>2</sub>. Se componen de una columna vertical ascendente por la que la sangre venosa se oxigena en contacto con las bolas de O<sub>2</sub> y de una línea descendente de desburbujamiento. El prototipo es el saco de Rygg o de Travenol, pero también está el de DEWAL y sus derivados.

#### OXIGENADORES DE DISCOS

Su tipo clásico es el de KAY CROSS, hacen posible la más larga perfusión con un mínimo de peligros. Los hay de superficies inmóviles (GIBBON 1954) y de superficies móviles (KAY CROSS).

#### OXIGENADORES DE MEMBRANAS

Aseguran la oxigenación más próxima a la hematosi pulmonar. - Imitan la membrana alveolo - capilar con teflón (tetrafluoro-ethylene) o con un elastómero de silicona, que se interpone entre la sangre y los gases respiratorios. La membrana debe ser permeable a los gases e impermeable al agua y además, muy resistente a los cambios de presión.

Tienen como ventaja, evitar la espuma y la agresión de los elementos formes, pero es necesaria una gran longitud de canalizaciones para conseguir un gasto cardíaco relativamente débil.

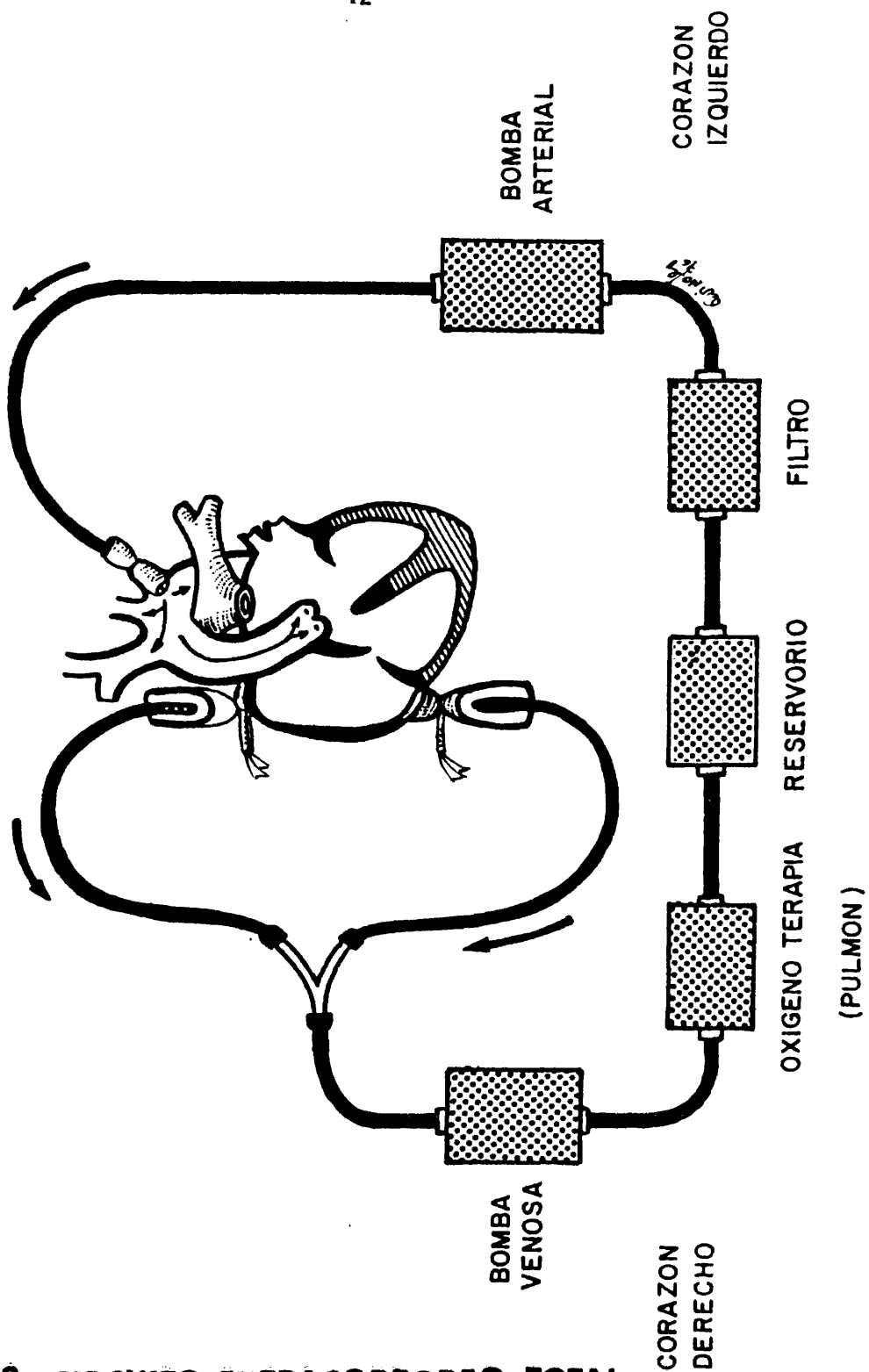


FIG No3.--CIRCUITO EXTRACORPOREO TOTAL

#### VARIANTES TECNICAS

Como es sabido, para realizar la mayoría de las intervenciones a corazón abierto, es necesario interrumpir la circulación coronaria por la imposibilidad en caso contrario, de mantener las cavidades cardíacas abiertas y en condiciones óptimas para trabajar con un corazón relajado, imprescindible para la aplicación de una técnica cuidadosa y precisa.

El corazón es el menos protegido de todos los órganos durante el tiempo de CEC (circulación extracorpórea). La mejor prueba de esta afirmación es que una vez reparada la lesión, la muerte postoperatoria más frecuente se debe al shock cardiogénico (61), que no es más que un "síndrome de bajo gasto cardíaco" derivado directamente de la isquemia.

Este efecto isquémico fue observado por los primeros cirujanos cardíacos empezándose a utilizar métodos variados que protegerían al músculo cardíaco de la acción indeseable de la isquemia. Se podrían resumir así:

- 1.-) Desde 1953 a 1955 se usó únicamente la parada anóxica del latido cardíaco. Como consecuencia del elevado número de muertes por bajo volumen minuto...
- 2.-) MELROSE inició la llamada "protección miocárdica", -- con potasio hipertónico para el arresto cardíaco. Así se pretendían conservar los fosfatos de alto poder energético por despolarización inmediata de la membrana celular con parada ventricular instantánea. También fue desechado.

- 3.-) Fue seguido por el método de la acetil colina de LAN.
- 4.-) Y el del hielo de BIGELOW para rebajar el consumo de oxígeno.
- 5.-) A partir de 1966 se practican:
  - El clampaje intermitente de la raiz aórtica que se acompañaba de edema celular masivo y la canulación selectiva de las coronarias.
- 6.-) Así llegamos a la hipotermia local y sus distintas formas.
- 7.-) En 1970, BUCKBERG y colaboradores descubrieron los índices de suplencia-demanda de oxígeno al subendocardio DPTI/TTI; la valoración de la hipertrofia cardíaca; los agentes inotrópicos; la hemodilución, y finalmente la fibrilación y parada hipotérmica (62 y 63).
- 8.-) De 1970 a 1977, se comienzan a usar glucocorticoides por su supuesto efecto estabilizador de la membrana de los lisosomas, protegiendo de la liberación de enzimas proteolíticos (319).
- 9.-) Uso de agentes beta-bloquantes por el grupo de COOLEY y colaboradores fundándose en su capacidad de descender el consumo de oxígeno por la célula miocárdica (79).

10.-) Finalmente se llega a la llamada solución cardiopléjica de BRESTCHNEIDER (59) que da pie a que cada autor publique la suya con diferente composición.

Hasta aquí se ha visto la historia recorrida hacia una mejor -- protección del miocardio frente a la isquemia que se podría resumir en tres hitos principales.

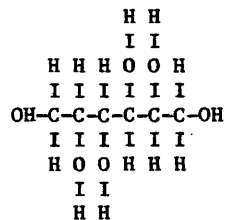
Primero, se ha querido descender el consumo de oxígeno del miocardio, por hipotermia (49).

Segundo, se ha buscado paralizar el corazón de forma mecánica o por substancias que despolarizan rápidamente las miofibrillas - (potasio y lincaína son las de mayor uso).

Tercero, se ha buscado la manera de introducir por vía coronaria y al terminar la isquemia, productos que acumulen rápidamente -- fosfatos de alta energía.

GENERALIDADES SOBRE M A N I T O L

QUIMICA.- El manitol es un hexalcohol isómero del sorbitol descubierto en el maná, substancia gomosa y sacarina que fluye de una especie de fresno y se emplea como purgante. Aislado por Proust en 1806 y estudiado posteriormente por el fisiólogo alemán MAX JAFFE, su fórmula química es:



El primero en destacar la importancia del manitol en Clínica fue KEVIN G. BARRY y colaboradores del Departamento de Metabolismo del "Walter Read Army Institute of Research" de Washington, al observar que protegía el riñón de los efectos desfavorables sobre el mismo de la adrenalina, evitando también la vasoconstricción por pinzamiento de la aorta abdominal. (34).

El manitol tiene una notable acción osmótica y por ello es capaz de movilizar los líquidos retenidos en cantidad superior a la normal en los espacios intersticiales y plasmáticos. En cambio, no penetra en el interior de la célula, por lo que no perturba su composición ni equilibrio electrolítico. Debido también a dicha propiedad, no elimina potasio, detalle del mayor interés en relación con el amplio grupo de enfermedades y síndromes que pueden disponer a una hipokalemia. Permanece sin metabolizarse en los --

líquidos extracelulares hasta su eliminación total por el glomérulo renal, cuya membrana atraviesa selectivamente. La rapidez de la eliminación anula toda posibilidad de un efecto tóxico. (324, 265).

Por sus características: no ser de tipo iónico, no penetrar en las células y no metabolizarse, el manitol resulta mucho más efectivo que la glucosa en el organismo a pesar de tener una osmolaridad del mismo orden, pues con una cantidad mucho menor, logra una acción osmótica igualmente eficaz. (380).

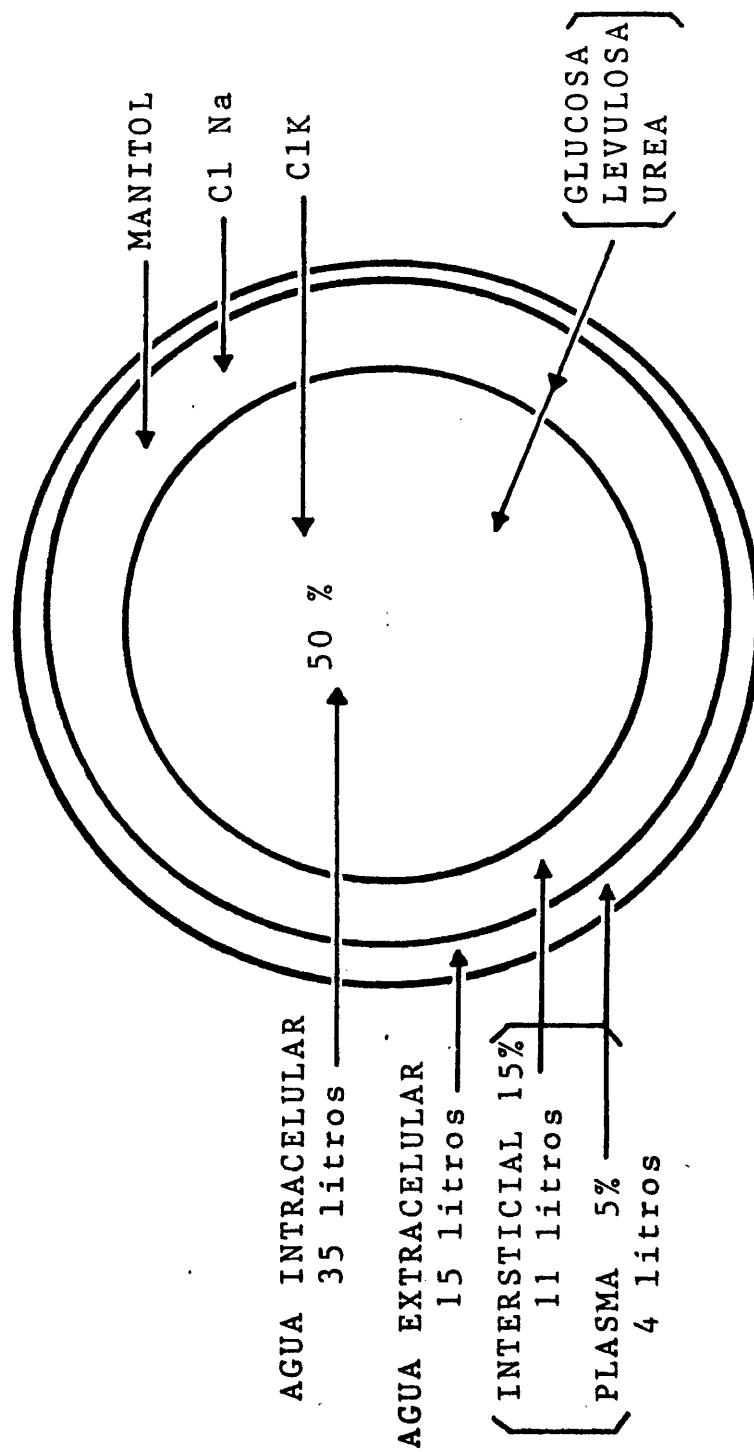
Es decir el manitol desarrolla la presión osmótica a través de la membrana semipermeable de las células, vaciando su contenido de agua y de metabolitos tóxicos, por su capacidad atractiva u osmótica.

La presión osmótica representa la fuerza atractiva ejercida -- por una solución concentrada, sobre el agua o una solución más diluída cuando están en contacto, a través de una membrana semipermeable. El poder osmótico de una solución depende únicamente del número de partículas presentes en la misma y es independiente de su peso, carga eléctrica, valencia y fórmula química. Si una molécula se disocia en dos o tres partículas, la presión osmótica se duplica o triplica.

Desde el punto de vista fisiológico, para que una substancia disuelta ejerza una presión osmótica eficaz, es necesario que no difunda a través de la membrana que la separa. La urea y la glucosa difunden fácilmente por las membranas biológicas, luego para la Biología tienen un poder osmótico prácticamente nulo. (Fig. 4)

CANTIDAD DE AGUA EN EL ORGANISMO HUMANO ADULTO

DISTRIBUCION DE LAS SOLUCIONES INYECTADAS



(18) ~ FIGURA No 4

En Clínica se usa normalmente el término de TONICIDAD como -- equivalente a osmolaridad.

#### APLICACIONES TERAPEUTICAS

De todos los progresos terapéuticos realizados últimamente en patología renal, el manitol es sin duda el más importante por cuanto permite prevenir y tratar la insuficiencia renal que -- puede sobrevenir tras una injuria traumática, quirúrgica o por complicación en el curso de diversas enfermedades médicas, -- pues no siempre es factible la diálisis extracorpórea o peritoneal.

- Como DIURETICO DE ACCION OSMOTICA es eficaz debido a que el Manitol filtra rápidamente por el glomérulo y no se reabsorbe por el túbulo renal, la presión osmótica en el glomérulo aumenta -- marcadamente y por esta razón retiene gran cantidad de agua que de otro modo se reintegraría a la circulación. A diferencia de los demás diuréticos (Mercuriales, Tiazidas, Pteridinas, Acetazolamidas, etc.), el Manitol no inhibe ni altera el túbulo re--nal, antes bien lo protege. (85).
- Barry propugna un tratamiento preventivo "MANITOLIZACION PREVIA" con el fin de evitar oligurias y anurias graves y para producir vasodilatación de las arteriolas aferentes yuxtglomerulares. (85).
- También se recomienda en INTOXICACIONES para forzar la diuresis. En enfermos HEPATICOS para prevenir oligurias y mejorar la ascitis.

- Como VEHICULO de otras medicaciones para su más lenta absor--  
ción, por ejemplo: glucósidos digitálicos que contribuyen a -  
mejorar la dinámica cardiorrenal por su efecto diurético, an--  
tiedematoso y cardiotónico. (34, 36 A). (208)
- En CARDIOLOGIA porque no difunde al interior de las células,  
ni elimina k. Reduce el edema en la insuficiencia cardíaca --  
congestiva. (86A, 309A)
- En DIABETICOS en sustitución de las soluciones de glucosa pa--  
ra administración de otros medicamentos.
- Como TERAPEUTICA DESCOMPRESIVA en la hipertensión intracra--  
neal, intrarraquídea e intraocular.
- Asimismo disminuyen los efectos de las hipoxias en el S.N.C.  
(55).

#### P O S O L O G I A

El Manitol se presenta en soluciones al 10%, 20% y 25%. Las -  
primeras se pueden inyectar directamente, las demás deben so--  
meterse primero al baño maría hasta la disolución completa de  
los cristales. Por perfusión IV, gota a gota se pueden admi--  
nistrar en forma rápida, mientras que la inyección IV, debe ser  
lenta.

Por término medio se inyectan de 500 a 1000 cc. Si coexisten -  
fenómenos congestivos no se debe sobrepasar los 1000 cc., hasta

una diuresis mínima de 100 cc./hora. Como tratamiento preventivo en la manitolización previa la dosis es de 250 cc. al 20%, 4 ó 6 horas antes de la intervención y otra cantidad igual después de la misma. (Fig. 6)

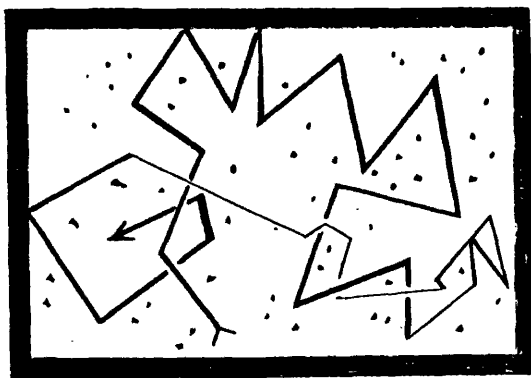


Fig. nº 5.- Difusión de una molécula de líquido durante una fracción de segundo. (Tomado de C. Guyton, Fisiología Médica 2ª edic.)

# TIPOS DE DESEQUILIBRIO (según Hamburger)

## TERAPEUTICA ADECUADA

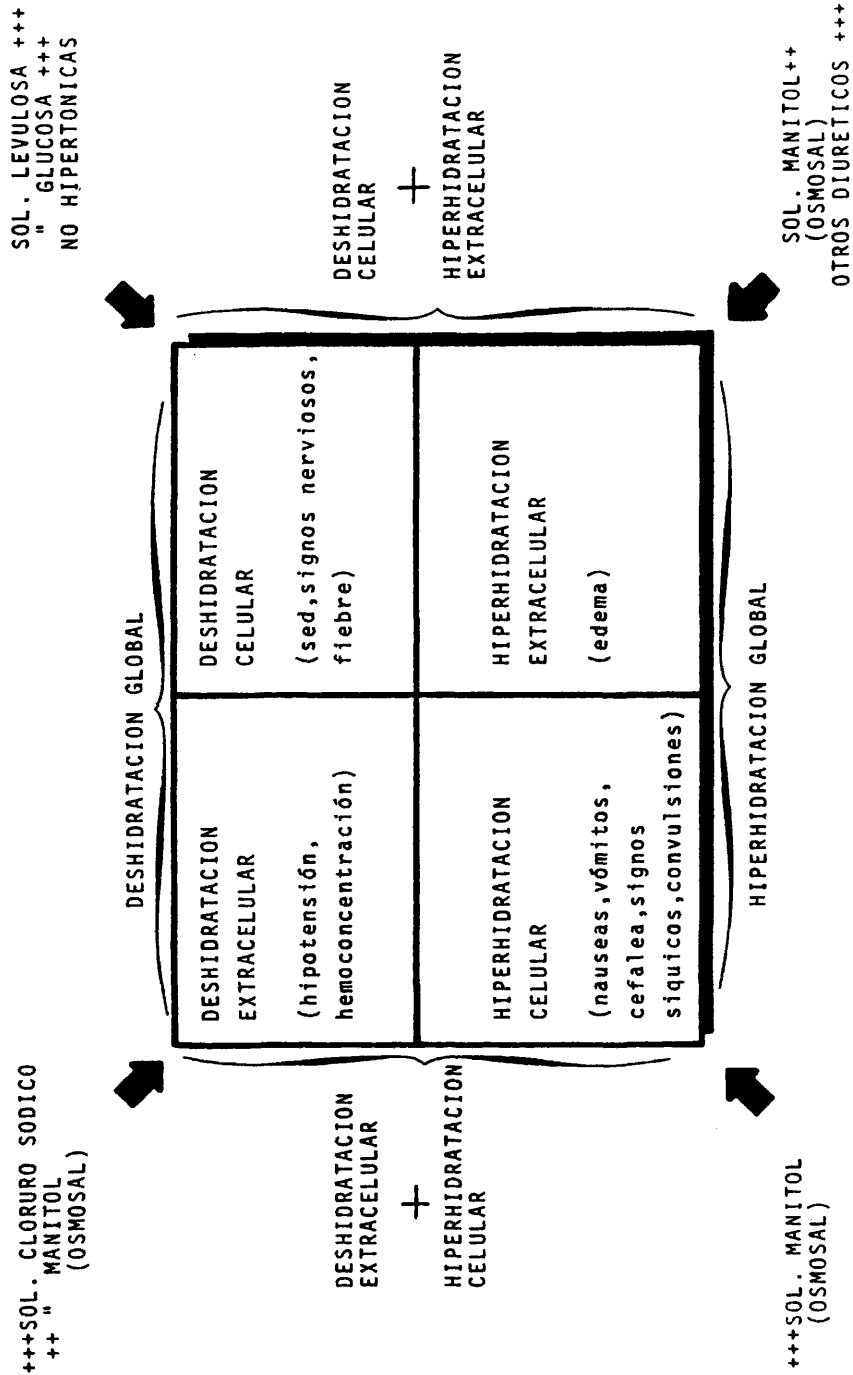


FIG N°6

#### MORFOLOGIA PULMONAR ACTUALIZADA

Los pulmones son los principales componentes del aparato respiratorio; de organización elevada están específicamente adaptados para realizar el fenómeno de la hematosis.

Se pueden descomponer en segmentos llamados lobulillos pulmonares (unidades de estructura pulmonar) porque el pulmón se desarrolla embrionariamente durante el 5<sup>o</sup> mes, a modo de glándula exocrina (1).

Los bronquios pulmonares como se hallan por fuera de los lobulillos equivalen a los conductos extralobulillares de las glándulas, mientras que las últimas ramificaciones del árbol bronquial que penetran en los lobulillos (generalmente a nivel de sus vértices) son la contrapartida de los conductos intralobulillares de las glándulas y reciben el nombre de bronquiolos (164).

Dichos bronquiolos terminales en número de 5 a 7 por lobulillo, emiten evaginaciones laterales: los alveolos. Después se subdividen en conductos alveolares transportadores de aire y en sacos alveolares a partir de los cuales se originan los alveolos restantes.

---

(1) Según las nuevas opiniones, el pulmón no pierde su aspecto glandular al nacer el feto sino aproximadamente a los dos tercios de la vida fetal (7<sup>o</sup> mes) para que los niños prematuros tengan probabilidades de supervivencia.

Los alveolos desembocan en conductos y sacos por orificios de gran calibre que a veces se confunden con las roturas alveolares específicas del enfisema.

Desde el punto de vista microscópico (164), con excepción hecha de las cuerdas vocales, la mucosa que reviste todo el árbol respiratorio desde las cavidades nasales, está formada por epitelio cilíndrico pseudoestratificado con células caliciformes y una lámina propia que contiene glándulas serosas y mucosas y se adhiere al periostio del hueso o al pericondrio del cartílago situado por debajo. La membrana basal que separa el epitelio de la lámina propia es más gruesa que la de la mayoría de los epitelios. - La lámina propia contiene fibras elásticas, fibras colágenas, linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y leucocitos granuloso. En general se trata de una estructura muy rica en vasos.

El músculo liso como tal, sólo existe en la pared posterior de la tráquea y de los bronquios extrapulmonares, estando situado entre mucosa y cartílago. A nivel de los bronquios intrapulmonares se presenta como un doble helicoide de fibras musculares lisas que van respectivamente de derecha a izquierda y de izquierda a derecha.

La secreción de las células caliciformes (moco) contenidas en esa membrana se une a la de sus glándulas. Las porciones secretorias de estas glándulas en su mayor parte, están por fuera de la capa muscular sobre todo en las zonas de intervalo entre cartílagos.

Por otro lado, el árbol respiratorio no es completamente pasivo, gracias a la musculatura bien desarrollada es capaz de movimientos

peristálticos. La inflamación puede transformar la actividad peristáltica normal aumentando el riesgo de infección.

La musculatura respiratoria se complementa con abundantes fibras elásticas repartidas por todo el árbol respiratorio, que se deterioran con la edad, favoreciendo la distensión excesiva de los alveolos característica del enfisema senil. (293)

#### ESTRUCTURA MICROSPICA DE LOS BRONQUIOLOS

Los bronquiolos se distinguen de los bronquios por tener:

- Diámetro inferior a 1 mm.
- Epitelio cilíndrico ciliado y no, epitelio cilíndrico - ciliado pseudoestratificado; sin glándula alguna en sus paredes.
- Ausencia del armazón cartilaginoso de forma irregular - (1) típico de los bronquios.
- Como en el caso de los conductos intralobulillares de las glándulas hay algo de conectivo que desde los tabiques acompaña a los bronquios y proporciona soporte a los de mayor calibre.

En resumen: las paredes de los bronquiolos están formados por -- epitelio que descansa sobre una lámina elástica delgada rodeada por una capa muscular como en los bronquios. El músculo apoya en tejido conectivo.

---

(1) A nivel de las zonas de ramificación siempre dicotómica, Miller, comprobó que es frecuente la presencia de cartílagos especiales en silla de montar que brindan soporte a las ramas.

#### ESTRUCTURA MICROSCOPICA DE LA PARED ALVEOLAR

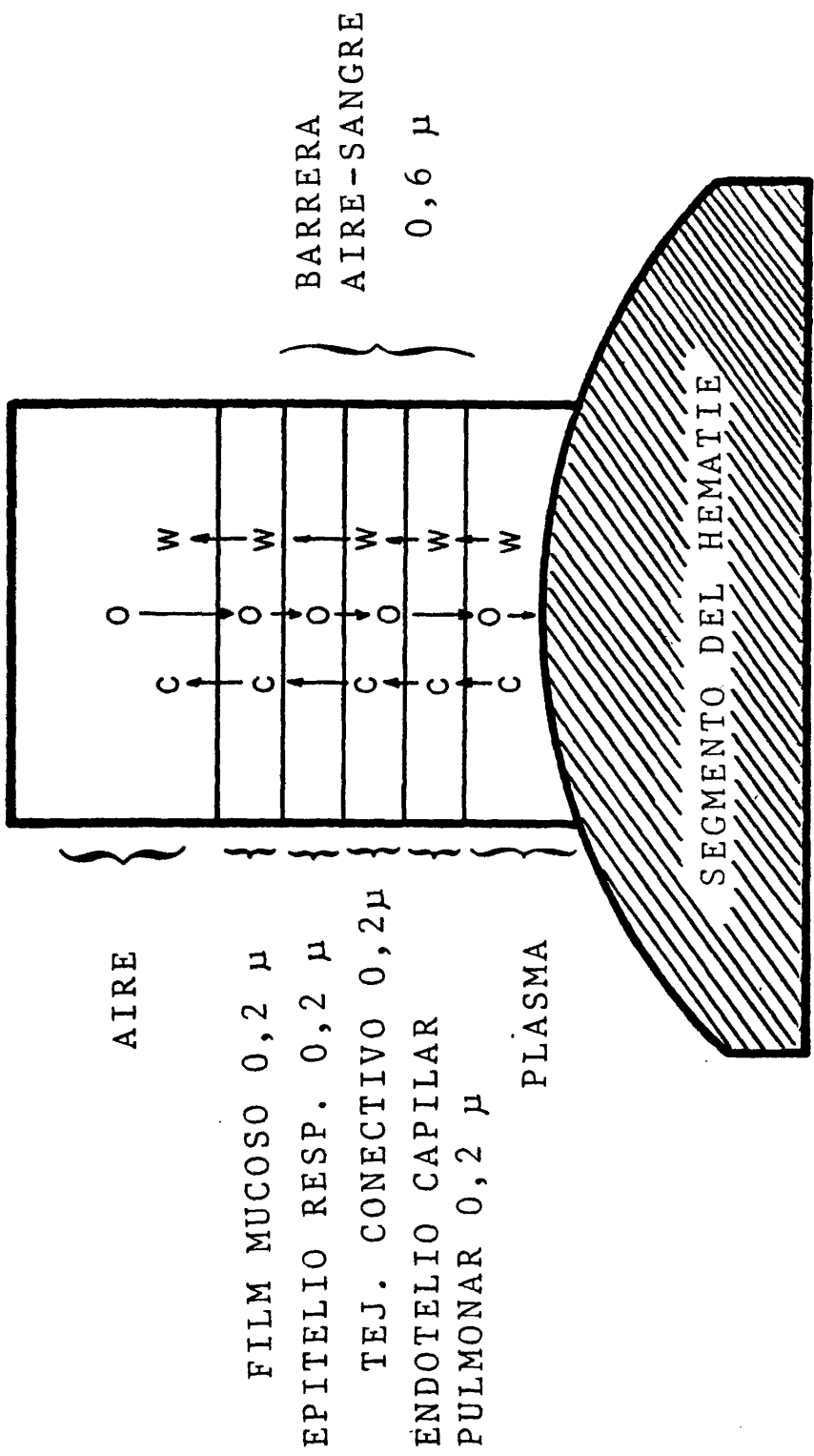
La estructura de la pared alveolar, ha cambiado netamente durante la última década por los estudios hechos al M.E. y por el empleo de la técnica PASCHIFF.

El presente concepto sobre pared alveolar data del descubrimiento de LOW (1952) (232) (233), aunque siempre ha sido tema de gran interés y discusión.

En visión al ME, hoy se sabe que la pared alveolar es como un tabique situado entre dos alveolos próximos, de espesor comprendido entre 0,36 a 2,5 micras según SCHULTZ. Compuesto por una zona central - el intersticio - en el que se distinguen capilares sanguíneos no fenestrados y tejido conectivo. Este conectivo se continúa con el perivascular, el peribronquial, el pleural y el de los tabiques interlobulillares siendo además punto de partida de la fibrosis intersticial en todas sus formas. (Fig. 7)

Las redes capilares que constituyen la mayor parte de la pared inter-alveolar, tienen muy poca fuerza ténsil; si no estuvieran sostenidas de alguna manera los alveolos podrían dilatarse tanto como para llegar a la rotura de los capilares, sin embargo su soporte tampoco puede ser excesivo porque dificultaría la expansión normal. Esta es la misión del conectivo que proporciona un soporte básico a expensas de f. elásticas a lo largo de los vasos y alrededor de los alveolos y un soporte profundo con f. colágenas y las membranas basales.

(27) FIGURA N° 7



AIRE

FILM MUCOSO 0,2 μ

EPITELIO RESP. 0,2 μ

TEJ. CONECTIVO 0,2 μ

ENDOTELIO CAPILAR

PULMONAR 0,2 μ

PLASMA

BARRERA  
AIRE-SANGRE  
0,6 μ

SEGMENTO DEL HEMATIE

Ocasionalmente se pueden ver linfocitos, polimorfonucleares y macrófagos. Los macrófagos pulmonares provienen de los monocitos - sanguíneos los que al pasar por el intersticio pulmonar pueden - sufrir modificaciones e incluso mitosis dentro del septo.

Toda la pared alveolar está revestida por una hilera de células epiteliales de aspecto pavimentoso, continuación de las que recubren los pasillos aéreos más próximos. Se llaman neumocitos y -- son las células características del pulmón.

La totalidad de su masa constituye un órgano difuso dentro del - pulmón cuyo volumen es en el hombre igual, al volumen del bazo, pero su función en muchos aspectos es un misterio.

Se originan del epitelio endodérmico pulmonar según se ha comprobado observando su citogénesis y granulogénesis (238).

Para Macklin (238 A) pueden ser tres tipos: membranosos, granulares y fagocíticos.

Los membranosos, también llamado neumocitos tipo 1, (232), son - muy abundantes, aplanados, con citoplasma de 400 a 600 angstroms de grosor y aptos para la rápida difusión de los gases sanguíneos. Es decir su función es respiratoria y además corresponden a la "escama nucleada" de los antiguos neumólogos.

Los granulares (N.G.), también llamados neumocitos tipo 2, son - escasos, cuboideos, con microvellosidades en su superficie y en el citoplasma, característicos cuerpos lamelares osmiófilos. Sus misiones son múltiples. Durante mucho tiempo se han considerado como células de secreción externa (64).

En el pulmón fresco de gato lavado internamente con una solución débil de  $\text{NO}_3\text{Ag}$  (238), se encontró en la superficie aérea de los N.G. un punteado de gránulos (después se llamarían osmiófilos) - y en los espacios de alrededor en que las células no eran visibles, aparecían dichos granos dispersos y con la misma afinidad por la plata que los N.G., como si procediesen de ellos. Ésto indujo a pensar su papel en la formación del film fluído que cubre la pared alveolar capilar.

Los gránulos pueden ser supravitalmente teñidos con azul de toluidina, mientras que en fresco cuando se mira a través de los prismas de Nicol cruzados, exhiben un brillante reflejo periférico y débil luminosidad en el centro.

A medida que los gránulos aumentan de tamaño van reuniéndose en un espacio más grande de substancia vacuolar.

Aunque no se ha tenido evidencia directa de que el material que se extiende sobre pared alveolar proceda de los neumocitos hay varios hechos que así lo indican (238 A). En estudios recientes sobre secciones congeladas de pulmón de ratón, a la iluminación habitual y con contraste de fases, los N.G. mostraban en la superficie respiratoria una línea límite entre aire-pared alveolar. La substancia que había por debajo y el moco que había por encima del epitelio bronquial, se tiñen por el azul de Prusia. Ello indica afinidad por el Fe. coloidal y que por tanto son mucopolisacáridos; de esta forma se justificaría el término de mucoide para la línea de superficie.

Ham (164) admite que "una membrana de material extracelular puede constituir la actual superficie alveolar". Si tal línea mucoide no aparece como entidad clara en las microfotografías electrónicas es porque formada principalmente por agua, se disuelve en las operaciones técnicas.

Sjöstrand (344) mostró que unos gránulos marrones oscuros de pigmentos cristalinos aparecen en los n. granulares cuando éstos se trataban con un extracto fuerte de sangre y formalina (FBE). Lo más interesante es su predilección por el citoplasma de estas células, en el que hacen prominencia, lo que parece indicar la presencia en él de un enzima que cause deposición del pigmento cristalino.

A los neumocitos granulares también se les atribuye una función fagocítica pero solamente en condiciones especiales. Por este aspecto se les considera células hermanas de los neumocitos fagocíticos o células polvo (238C, 238D, 238E).

Sjöstrand (344) sugiere que tienen un papel endocrino en la formación de hemoglobina.

Von Hayeck (370C) afirma que son especie de células horno productoras de calor para la combustión de grasas, liberando además O<sub>2</sub>, porque tienen una gran parte de su superficie en contacto íntimo con los capilares vecinos.

Y finalmente se admite su capacidad mitótica (238 B) y se comprueba en pulmones de ratón sano tratados con colchicina. Así se han

visto muchas pequeñas células conteniendo núcleos en división. - Estos presumiblemente jóvenes neumocitos pueden ser teñidos con toluidina y otros tintes, exhiben una envoltura de gránulos basófilos. En fase más avanzada se ha visto acúmulo de fluídos meta-crómicos en su citoplasma, indudablemente ocupados en la formación de los definitivos neumocitos.

Wilson (384) asegura que la regeneración del pulmón es misión exclusiva de los neumocitos granulares o N. tipo 2, que por subdivisión darían nuevos neumocitos membranosos o N. tipo 1. También integran el sistema de defensa del pulmón (Green (157)).

#### NEUMOCITOS FAGOCITICOS

Partiendo del conectivo y en su espesor hay otras células llamadas septales, intersticiales o histiocitos que en opinión de muchos poseen actividad fagocitaria. Experimentan hipertrofia e hiperplasia en distintos estados patológicos y pueden descamarse hacia los espacios alveolares en forma de fagocitos libres (HAM, 164).

MASTOCITOS.- Es el último tipo de elementos formes del pulmón que no podemos olvidar.

En los animales de experimentación se encuentran normalmente desparados ocupando el espacio intersticial. Al M.E., su morfología revela inclusiones granulares, un gran núcleo central, prolongaciones digitiformes de su citoplasma y mitocondrias escasas.

Son células capaces de elaborar aminas presoras en forma del complejo histamina-heparin-protein-serotonina, alojado en sus gránulos.

La histamina liberada por la degranulación de los mastocitos se considera implicada en el aumento de la permeabilidad capilar, - a su vez en correlación con el síndrome de DISTRESS RESPIRATORIO del adulto. También es responsable de otros cambios morfológicos, cuando la degranulación es crónica.

Fishman asegura que la histamina no es mediador de los cambios - de permeabilidad capilar pulmonar, sino del drenaje de los vasos bronquiales hacia el espacio intersticial, en forma de exudado - que provocaría disrupción de la surfactant y como consecuencia, atelectasias. (131, 73, 292.)

Generalmente este tipo de edema aparece en zonas que rodean a -- los grandes vasos y nunca, en los espacios potenciales de las -- fascias.

Por los datos bfoquímicos se puede afirmar su participación en - las lesiones pulmonares aparecidas después de la isquemia; si -- además tienen otros efectos secundarios, todavía es un secreto.

El film mucoso podría descansar sobre un epitelio atenuado como dice Low (233) (232) o podría concebirse sobre una capa de tejido conectivo especializado (48). Otros piensan que el film debe

de ser adherente, flexible y viscoso. Al microscopio con contraste de fases se le ve seguir los movimientos de la pared alveolar.

También transmite las moléculas de  $\text{NO}_3\text{Ag}$  segregadas en las líneas de plata situadas por debajo y es rápidamente penetrable por las moléculas de  $\text{O}_2$  y  $\text{CO}_2$  (Terry 1945) (365), conservando su integridad bajo la gran tensión de vapor acuoso del aire alveolar.

Se habla igualmente de su papel antiburbuja en los alveólos además de conservar la tensión superficial de la pared alveolar, previniendo la adhesión de unas con otras según se ha observado después del completo y prolongado colapso pulmonar (238, 234).

Conserva su integridad después de la rotura de las paredes alveolares por descompresión bronquial drástica.

El mucoide tiene un papel dinámico no estático pudiendo realizar lentos giros hacia los cilios rudimentarios de los fagocitos murales, para eliminación de partículas extrañas aunque la sílice y -- otras substancias, le atraviesan. Sus funciones antiséptica y bacteriostática todavía no se han comprobado. Diariamente debe de filtrar 400 cc de agua en un adulto normal, sedentario y a temperatura ambiente.

La desecación del film puede justificar ciertas patologías como la del enfisema por ejemplo.

Para terminar añadiremos que las paredes alveolares no son macizas, están perforadas por intersticios: los poros de Kohn que permiten el paso del aire de un alveólo a otro y entre los sacos alveolares, cuando sus vías de aprovisionamiento han sido obstruídas.

Recientemente Lambert (216) descubrió en el pulmón otras vías de intercomunicación. Son pequeñas aberturas de las paredes de los bronquiolos que van a parar a sacos alveolares de la misma unidad o de una unidad vecina. Se llaman senos de Lambert y proporcionan un camino alternativo para la entrada y salida de aire en las unidades terminales.



Fig. n<sup>o</sup> 8.- Infarto pulmonar masivo.

#### FISIOPATOLOGIA RESPIRATORIA

El tipo de respiración, su frecuencia y profundidad vienen determinadas en el puente y en la médula. El volumen respiratorio y la ventilación pulmonar, son regulados especialmente por la presión del CO<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub>), a través de los quimiorreceptores de la médula. También la disminución de la presión de O<sub>2</sub> (PO<sub>2</sub>), estimula la respiración, pero a través de los quimiorreceptores carotídeos.

En el individuo normal una hipoxia moderada apenas altera la ventilación, sin embargo, cuando el centro respiratorio es insensible al CO<sub>2</sub>, entonces el estímulo hipóxico es de suma importancia (CHERNIAK 1965). En pacientes sometidos a ventilación mecánica el mantenimiento de la homeostasis obedece a idénticas premisas.

En contraste, los pacientes con enfermedad pulmonar crónica o del SNC soportan perfectamente estados de hipoventilación con PCO<sub>2</sub> elevada porque su control químico ha llegado a adaptarse a este nivel. Las bajas cifras de PO<sub>2</sub> arterial son el principal estímulo de la respiración. Su corrección añadiendo O<sub>2</sub> al gas inspirado puede causar hipoventilación progresiva. (BATES, CHRISTIE 1964).

Si la PCO<sub>2</sub> llega a 90 ó 100 mm. de Hg. el CO<sub>2</sub> pierde su capacidad estimulante, volviéndose inhibidor. (15, 39)(106).

Al hablar del control de la respiración, siempre nos referimos a PCO<sub>2</sub> sin tener en cuenta  $[H^+]$ . En los estados agudos da lo mismo, pero en los estados crónicos y en los trastornos ácido-básicos no respiratorios, el transporte de H<sup>+</sup> puede preceder a -

las alteraciones del CO<sub>2</sub>. En estos casos la ventilación es mayor o menor que las necesidades metabólicas o está sujeta a reflejos de control voluntario (la angustia por ejemplo). (133, 106) (320)

En cada ventilación, los músculos respiratorios deben vencer el retroceso elástico de los tejidos y la resistencia que ofrecen - las vías respiratorias al paso del aire. El primero es una medida estática (distensibilidad, compliance) y la segunda es una medida dinámica dependiente del tamaño y propiedades de los pasillos aéreos. (COMROE y al.1962).

LA DISTENSIBILIDAD de la pared torácica (Dpt) es equivalente a - la relación:

$$D_{pt} = \frac{\text{cambio de volumen}}{\text{cambio de presión transmural}} = 200 \text{ ml/cm de H}_2\text{O}$$

es decir: una presión de 1 cm. de H<sub>2</sub>O aplicada sobre la pared torácica causará una variación de volumen de 200 ml.

El retroceso elástico del pulmón se produce por la tensión superficial del líquido que reviste los alveolos y la elasticidad del propio tejido pulmonar, por eso hay también una distensibilidad - pulmonar (Dp).

$$D_p = \frac{\text{cambio de volumen}}{\text{cambio de presión transpulmonar}}$$

de idéntica magnitud a la Dpt. ésto es = 200 ml/cm H<sub>2</sub>O

La distensibilidad total (Dt) será la suma de ambas y por lo tanto igual a:

$$\frac{1}{Dt} = \frac{1}{Dp} + \frac{1}{Dpt} = \frac{2}{200} ; Dt = 100 \text{ ml/cm de H}_2\text{O}$$

Para ventilar los pulmones debe de ser superada la elasticidad de éstos y la de la caja torácica. De ahí, que para forzar 200 ml. de aire en el tórax haya que ejercer una presión de 1 cm. de H<sub>2</sub>O, sobre el pulmón y 1 cm de H<sub>2</sub>O sobre pared.

La Dpt depende de la talla del paciente y de la movilidad de la jaula torácica (obesidad, esclerodermia).

La Dp está condicionada al volumen pulmonar en el que el gas inspirado se distribuye y a la elasticidad de los tejidos pulmonares; es menor en el niño que en el adulto. El descenso de la Dp indica reducción del volumen pulmonar (lobectomías, atelectasias, enfisema), pero raras veces es causa de insuficiencia respiratoria. (293) (144)

LA RESISTENCIA AEREA, es el componente dinámico del trabajo respiratorio y representa un 30% del gasto energético total. Su valor es de 1 a 3 cm. H<sub>2</sub>O/litro/segundo resultante de la sumación de la resistencia viscosa causada por la deformación de los tejidos y la resistencia friccional al flujo del gas por las vías aéreas. Esta última, que corresponde al 75 u 80 % de la resistencia total, es la más afectada en los procesos patológicos y a ella nos vamos a referir siempre que hablemos de resistencia aérea en general.

La resistencia es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio en el flujo laminar (Ley de Poiseuille), por tanto pequeñas alteraciones del calibre de bronquios y bronquiolos se acompañan de un cambio drástico en ella.

Si hay una contracción activa de los músculos espiratorios, el aumento del flujo espiratorio es limitado porque el incremento de la presión intratorácica se reparte entre los espacios aéreos terminales y el espacio exterior de las vías respiratorias. Así se reduce el gradiente de presión que normalmente mantiene los pasillos aéreos abiertos y que los estrecha durante la fase de espiración (ATRAPAMIENTO DEL AIRE) (Campbell, Riley 1957).

#### TRABAJO RESPIRATORIO

El trabajo respiratorio puede ser estimado, midiendo la presión total requerida para propulsar un determinado volumen de aire - en el tórax. Su valor normal es de 0,6 kilopondios/metro/minuto, pero en enfermedad cardíaca y pulmonar el trabajo mecánico puede estar aumentado 5 ó 10 veces. (144) (77)

El coste metabólico normal de la respiración es de 0,5 ml. de  $O_2$ /litro de ventilación, es decir del 1 a 3% del  $O_2$  total ingresado en reposo. El aporte de  $O_2$  está restringido en la enfermedad cardíaca o pulmonar y siempre que se aumente el trabajo respiratorio, se reduce la cantidad de  $O_2$  disponible para otros tejidos. Esta es una razón que justifica la ventilación mecánica.

Por otro lado cuando la  $D_p$  está reducida, se necesita mayor esfuerzo para producir el mismo volumen circulante. Por eso es -- más económico respirar superficial y más frecuentemente. (274)

Sin embargo a menor volumen circulante, mayor ventilación alveolar y al aumentar la resistencia aérea se necesita mayor fuerza para mantener el flujo aéreo y frecuencia normales. En tales --

circunstancias es más ahorrativo la respiración lenta y profunda (SYKES 1967).

Los factores: compliance, resistencia aérea y volumen del espacio muerto deben ser considerados cuando se ajusta un ventilador mecánico. (274, 360)

Los alveolos están revestidos por una capa monomolecular de lipoproteína, es el agente tensoactivo pulmonar o surfactant. Cuanto más pequeños son, mayor es su tendencia a colapsarse y por tanto mayor es la presión requerida para evitarlo porque dicha presión está en función inversa al radio, siempre que la tensión superficial se mantenga constante (MEAD, CLEMENTS 1962). - La tendencia a contraerse conduce a una reducción de la  $D_p$ , a un aumento de la mezcla venosa intrapulmonar, que se manifiestan por atelectasias y acentuado shunt derecho-izquierdo. De aquí la necesidad de respiraciones profundas (suspiros) y de estimular el reflejo de la tos. (292, 73) (24)

Una de las principales funciones del surfactant es reducir la tensión superficial sobre todo cuando el film mucoso de revestimiento se contrae durante la espiración. La película protectora está muy disminuida: en el edema pulmonar, en la intoxicación por  $O_2$ , en el distress respiratorio y a las 12 ó 24 horas de la CEC. (44) (58) (19) (51)

Recordemos que en el sujeto normal sólo los dos tercios de cada inspiración alcanzan los alveolos, lo que constituye la ventilación efectiva o alveolar (VA) (360). El resto, no participa en -

él intercambio gaseoso y se llama ventilación del espacio muerto fisiológico ( $V_m$ ) que tiene dos componentes: espacio muerto anatómico y espacio muerto alveolar. El alveolar expresa la eficacia de la ventilación-perfusión. En decúbito supino los espacios muertos anatómico y fisiológico son casi iguales y el alveolar puede llegar a ser hasta de 80 ml. y en los procesos pulmonares severos hasta de 200 ml.

El espacio muerto aumenta en proporción al volumen corriente -- ( $V_c$ ) por eso la relación  $V_m/V_c$  es la más orientadora sobre la eficacia de la ventilación. Suele ser menor del 30% en los individuos normales, es decir la ventilación eficiente es más de un 70%. (202) (77)

#### CIRCULACION PULMONAR

Para regular el flujo de sangre pulmonar lo más importante es la interacción entre la presión arterial pulmonar (PAP) y la presión hidrostática. Estando de pie la PAP es menor que la presión hidrostática en el vértice del pulmón, en consecuencia no hay flujo sanguíneo en esa región; la mayor parte del flujo pasa por los lóbulos inferiores siendo en ellos donde se realiza el intercambio gaseoso. Por hemorragia o estasis periférica la hipoperfusión de las partes altas del pulmón se intensifica, aumentando mucho los espacios muertos alveolar y fisiológico (FREEMAN, NUNN). Inversamente todo aumento de la presión capilar pulmonar (PCP) se acompaña de edema, precisamente donde se produjo el incremento; este edema obstaculiza la oxigenación de la sangre. (91, 106, 46.)

En el paciente que posee control normal del centro respiratorio y potencia muscular adecuada, el crecimiento del espacio muerto se acompaña de un mayor volumen minuto de modo que la ventilación alveolar y la PCO<sub>2</sub> arterial se conservan estables. Si la respiración está limitada por enfermedad, la PCO<sub>2</sub> alveolar y arterial pueden elevarse y por tanto caerán la PaO<sub>2</sub> y PAO<sub>2</sub>, así Eckenhoff (1963) afirma que los ganglioplásjicos disminuyen la PAP. (15, 39, 41) (320)

El embolismo pulmonar puede aumentar el Vm. fisiológico (Jones, Goodwin), también el embolismo gaseoso o cuando se interrumpe temporalmente la circulación (SYKES, PAUCA 1966). Bajo estas circunstancias se llegará a la insuficiencia respiratoria si el paciente no es capaz de compensarlo con aumento de la ventilación.

Así remarcamos la importancia de conservar el lecho capilar pulmonar intacto.

#### INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA (IRA)

Numerosos autores hablan de fracaso o insuficiencia respiratoria aguda (IRA), cuando la presión arterial de O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) es menor de 60 mm. de Hg. o la presión arterial de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) es mayor de 50 mm. de Hg. Pero como ambos parámetros están sujetos a variaciones propias de cada paciente y a la edad, PONTOPPIDAN y colaboradores definen la IRA como "un estado en el que la PaO<sub>2</sub> está por debajo del valor supuesto normal para la edad del paciente o la PaCO<sub>2</sub> es de 50 mm. de Hg., no debidos a compensación respiratoria de la alcalosis metabólica". (306, 307)

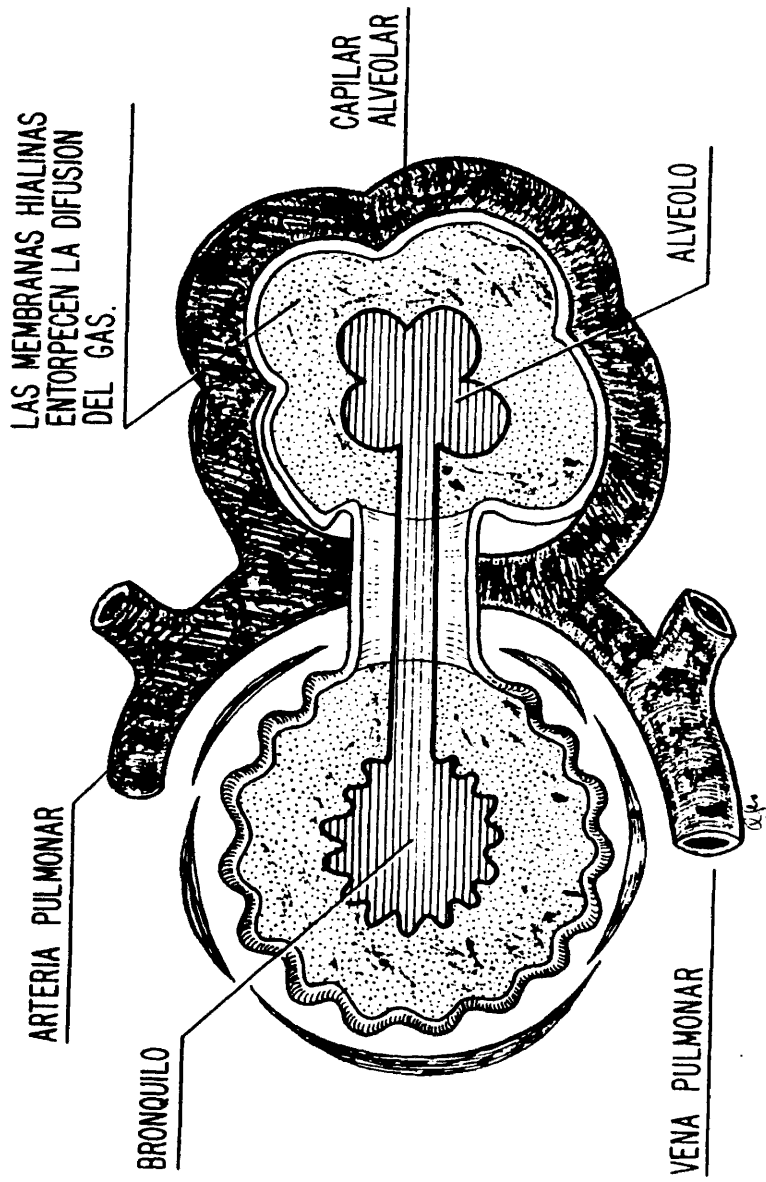


FIG. N° 9 ..

Para evitar confusiones añadiremos que las características y -- tratamiento de la IRA son distintas de la que acompaña a una enfermedad pulmonar previa y que por tanto su hipoxemia e hiper--capnia no tienen rasgos exclusivos. La mortalidad varía entre - el 10 y 20%, según el tipo de proceso desencadenante (cirugía - cardíaca con CEC, aplastamiento torácico, neurocirugía, intoxi--caciones, etc.). Actualmente la cifra se rebaja por la mejora - en cuidados respiratorios.

Hay varias entidades clínicas (pulmón húmedo, pulmón post-perfu--sión, pulmón de shock, intoxicación por O<sub>2</sub>, distress respirato--rio), cuya descripción patológica no es específica, pero que to--das presentan dos características comunes: (28, 31, 58, 19, 51)

1<sup>a</sup>.- El patrón de distribución gaseosa, alterado con cierre de los alveolos y/o cierre de las vías aéreas.

2<sup>a</sup>.- Aumento del agua extracelular a expensas de plasma o exudado, con edema intersticial debido a congestión - vascular pulmonar o pérdida de la integridad del endo--telio capilar. (Fig. 9)

Ambas condiciones tienden a manifestarse en las bases pulmona--res por efecto de la gravedad, según se ha comprobado en estu--dios con isótopos radiactivos.

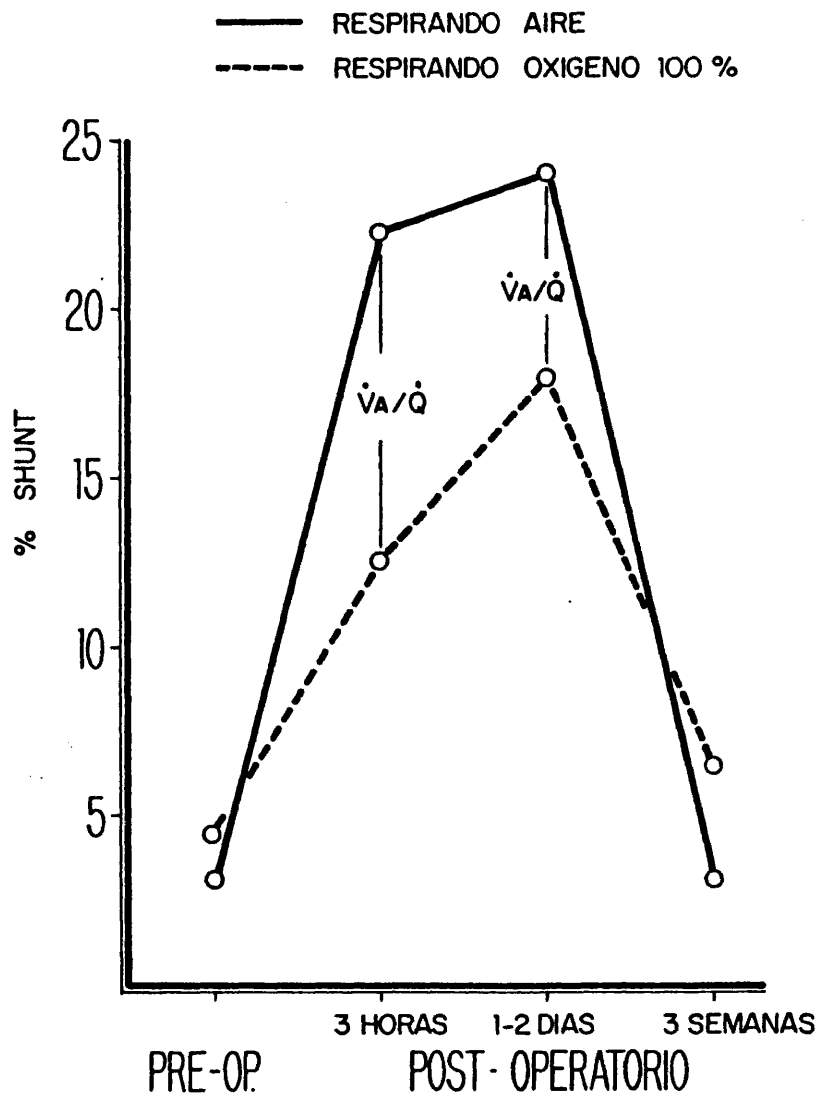
El resultado es, descenso de la capacidad residual funcional y de la compliance, así como descontrol de la ventilación y del - flujo sanguíneo.

Las razones que expliquen la tendencia de los pacientes con -  
daño respiratorio a retener agua, todavía se desconocen. Son -  
muchos los argumentos esgrimidos: el descenso del flujo de --  
plasma y de la filtración glomerular secundarios a la hipoxe--  
mia e hipercapnia; acción de la hormona antidiurética; libera-  
ción de sustancias vasoactivas, etc., pero ninguno se ha com-  
probado claramente. Si bien es verdad que la secrección de hor-  
mona antidiurética por ejemplo es inadecuada con ventilación -  
artificial, pero depende seguramente de la presencia o ausen--  
cia de presión positiva residual. (306, 307) (79)

Pontoppidan y su equipo recomiendan prevenir el edema, redu---  
ciendo el aporte de líquidos en pacientes sometidos a respira-  
ción mecánica a 1000 ó 1500 cc/24 horas, es decir unos 20 a --  
25 ml/Kg. de peso. También es favorable el aporte adecuado de  
O<sub>2</sub> y patrones correctos de ventilación. Cambios posturales ---  
horarios. Diuréticos, digitálicos y albúmina (sólo si hay hipo-  
proteïnemia e hipovolemia). No se debe olvidar en el balance -  
acuoso respiratorio, el aporte de agua por los nebulizadores.

En el pulmón perfecto las tensiones de los gases en sangre ar-  
terial igualarían a las del gas inspirado. Tal perfección sólo  
sería posible si el pulmón utilizara el sistema de contraco---  
rriente y no el de fuelle, como es obligado en el ser humano.  
Su eficacia es menor por varias causas:

- 1<sup>a</sup>.- Se crea una zona fronteriza (la capacidad residual -  
funcional) que tiene una sola ventaja y es disimular  
las fluctuaciones de la actividad respiratoria o de  
la composición del gas inspirado.

FIGURA N<sup>o</sup> 10

2º.- Se necesita una vía respiratoria conductora.

3º.- A nivel de los alveolos el intercambio aire-sangre es imperfecto.

Cuando la ventilación alveolar (VA) es inadecuada para eliminar el CO<sub>2</sub> producido, la tensión de este último aumenta puesto que el CO<sub>2</sub> eliminado es igual al producto de la concentración por el volumen; el incremento de la concentración facilitará que sea eliminado igual volumen de CO<sub>2</sub> por reducción de la ventilación. De esta forma se establecerá un nuevo equilibrio para una tensión de CO<sub>2</sub>, mayor. Cuando la PCO<sub>2</sub> = 40 mm. de Hg., se expulsan 200 ml/minuto de CO<sub>2</sub> con una VA = 4,3 litros. Si la PCO<sub>2</sub> = 50 mm. de Hg., sólo serán necesarios 3,5 litros de VA. (320,274)

Parece que la PO<sub>2</sub> arterial menor de 30 mm. de Hg. (saturación de O<sub>2</sub> menor del 50%) es peligrosa y potencialmente fatal sobre todo cuando la circulación es precaria. En las proximidades de 20 mm. de Hg. representa enorme riesgo para la vida. (Fig. 10)

En realidad en enfermos con dolencia del miocardio una caída de la PO<sub>2</sub> hasta del orden de 60 mm. de Hg. puede acompañarse de arritmias y síndrome de bajo gasto. (120, 91)(33)

A excepción del asma y de la obstrucción de la corriente aérea, es raro que una lesión aislada de los pulmones cause directamente IRA. La mayoría de los procesos patológicos producen aumento de secrecciones, las que a su vez elevan la resistencia y disminuyen la distensibilidad.

Sin embargo aún cuando las secreciones sean profusas no siempre hay insuficiencia, salvo que el estímulo respiratorio esté disminuido o sea menor la eliminación de moco (infecciones, hipoxemia, uso sincrónico de fármacos).

Ambos hechos concurren en las neumopatías agudas (bronquitis -- del lactante, neumonía del anciano, complicaciones pulmonares -- post-quirúrgicas, asma) y en las neumopatías crónicas (enfisema y bronquitis crónica).

La cantidad de O<sub>2</sub> liberada a los tejidos depende del rendimiento cardíaco y del contenido de O<sub>2</sub> en sangre arterial (42,98). -- El O<sub>2</sub> extraído de sangre arterial está condicionado a la distribución del flujo sanguíneo periférico y al consumo de O<sub>2</sub> por los tejidos. Por tanto la tensión de O<sub>2</sub> en sangre venosa mixta está en relación directa con el rendimiento cardíaco y en relación inversa con el aporte de O<sub>2</sub>. Su valor se mantiene alrededor de 40 mm. Hg. equivalente a una saturación de O<sub>2</sub> del 70-75%. (98)(106)(158)

Esta tensión venosa desciende en los anémicos por ejemplo y siempre que así sucede, se compensa con un aumento del rendimiento cardíaco a excepción de que no fuera factible por enfermedad o por una actividad metabólica tan alta como imposible de compensar (shock séptico). (20)

El índice individual del eficiente ingreso de O<sub>2</sub> nos lo da el -- gradiente alveolo-capilar cuyo valor normal es del 5% = 15 mm. -- de Hg. Aumenta con la edad y en las neumopatías graves.

PORCENTAJE SHUNT RESPIRANDO  
100 % O<sub>2</sub>

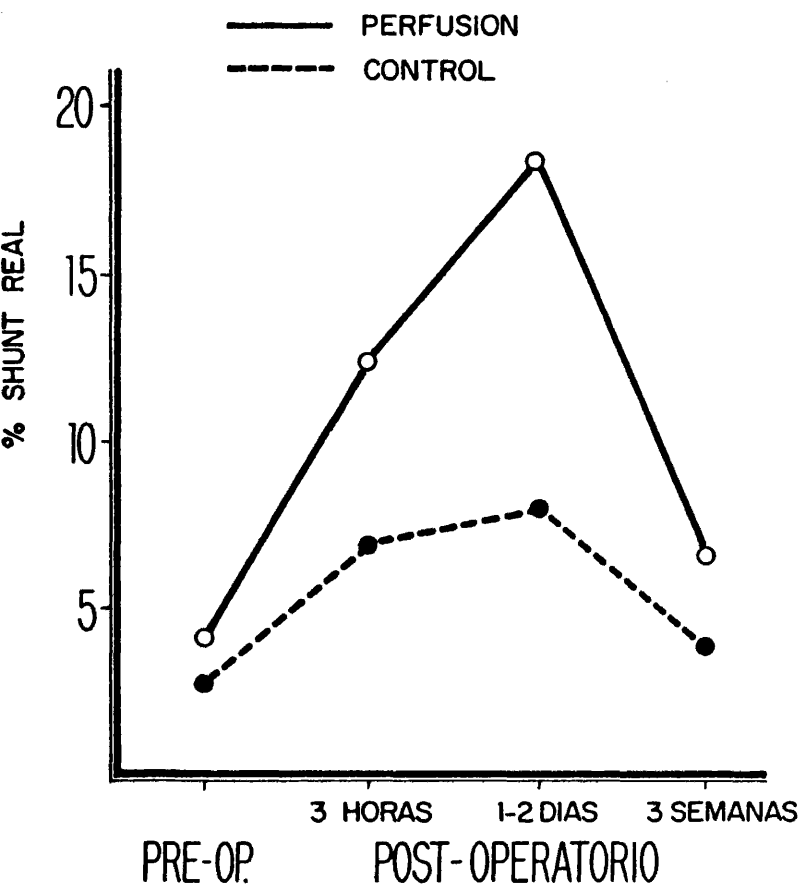


FIGURA N° 11

El componente de este gradiente debido a inadecuada ventilación flujo sanguíneo puede ser separado del componente debido a shunt derecho-izquierdo, haciendo la medición cuando el enfermo respira aire ambiente y luego, 100% de O<sub>2</sub>. Mientras respira aire obtendremos shunts verdaderos y deficiencia entre ventilación/perfusión; es decir mezcla venosa total =  $\frac{Q_{MV}}{Q_t}$ .

Cuando respira 100% de O<sub>2</sub> obtenemos solamente shunts derecho-izquierdo verdaderos expresado por el cociente  $\frac{Q_s}{Q_t}$ .

En la práctica, se ignora la pequeña contribución al shunt procedente de las venas bronquiales y Tebesianas por eso  $\frac{Q_{MV}}{Q_t}$  y  $\frac{Q_s}{Q_t}$ , se usan indistintamente. (Fig. 11)

Si se quiere un índice cuantitativo  $\frac{Q_s}{Q_t}$  se mide en tanto por ciento entre la cantidad de sangre  $\frac{Q_s}{Q_t}$  y el rendimiento cardíaco. Su valor en las neumopatías puede superar el 30% y en el síndrome de postperfusión pulmonar, hasta el 50%. (31,303) (21).

#### CIRUGIA A CORAZON ABIERTO

Tiene dos complicaciones pulmonares características una es la --compresión y otra es el síndrome de reperfusión. El gran tamaño del corazón comprime los pulmones y el bronquio tronco derecho, apareciendo colapso y atelectasias del lóbulo inferior izquierdo. El cuadro se acentúa por la presencia de derrames pleurales o líquido en peritoneo. El síndrome de reperfusión aparece gradualmente a partir de las 6 a 24 horas siguientes a la operación.

$P_A O_2$ ,  $P_a O_2$  Y  $d(A-a)O_2$   
RESPIRANDO 100% DE  $O_2$

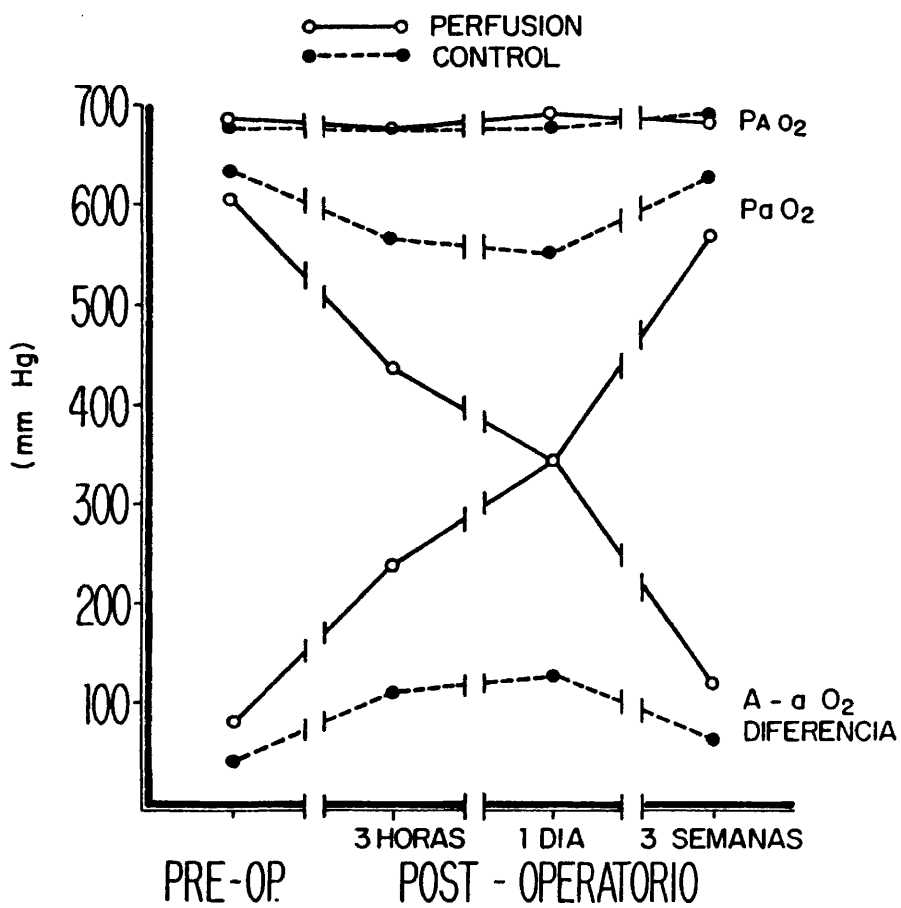


FIG. N° 12

Clínicamente se acompaña de cianosis, taquicardia, distress respiratorio extremo, vasoconstricción periférica, oliguria, PVC - elevada y baja presión arterial. (28, 31, 303)

Histológicamente se aprecian zonas pulmonares de atelectasia -- hemorrágica, ingurgitación capilar, exudados y hemorragias alveolares (BAER, OSBORNE).

Fisiológicamente hay aumento de la mezcla venosa total por inadecuada ventilación/perfusión y aumento del shunt intrapulmonar. El shunt se acompaña de insaturación arterial a pesar de la administración de 100% de O<sub>2</sub>. En un paciente que haya superado la intervención con éxito, la saturación arterial raramente descenderá del 85-90% respirando aire. Pero si la saturación venosa mixta está descendida por un aumento del consumo de O<sub>2</sub>, por bajo -- gasto o por ambos a la vez, entonces la PaO<sub>2</sub> bajará de esos niveles. La hipoxemia resultante puede disminuir el rendimiento cardíaco y todavía más la saturación venosa mixta. El círculo vicio so así establecido en casos extremos conduce a hipotensión y --- muerte. (120, 98). (Fig. 12)

El síndrome parece debido al paso de sangre homóloga a través de un sistema de bomba oxigenadora (SYKES).

**PRO  
PO  
SITO**

Desde los ya clásicos experimentos de Cournand en 1943 (82) sobre el shock, se sabe que el edema celular es uno de los efectos más llamativos de la isquemia.

Este edema, se desarrolla sistemáticamente en todo tejido falto de riego, incluso en los de vital importancia: cerebro, riñón y corazón en los que guarda relación lineal con el tiempo de isquemia y la cantidad de células lesionadas, con la cantidad de células necróticas.

La observación es trascendental para cirugía del transplante, -- autotransplante y en toda intervención que suponga isquemia temporal de uno o más órganos, como es la cirugía cardíaca con CEC, sobre el propio corazón y los pulmones.

Desde el punto de vista fisiopatológico, cualquiera que sea su -- origen (traumatismos, quemaduras, sepsis, shock, cirugía no torácica, cirugía torácica, CEC), se acompaña indefectiblemente de -- insuficiencia pulmonar (IP). Dicha IP se caracteriza clínicamente por disnea, taquipnea, mala ventilación-perfusión, descenso de la compliance y radiológicamente, por opacificación pulmonar creciente.

En cirugía cardíaca con CEC, la IP se debe siempre al shock y a la duración de by-pass. Comienza por ser aguda, pero puede hacerse progresiva cuando el shock alcanza caracteres de severidad -- (386, 373, 370 B).

Por desgracia se desconoce el momento límite entre la reversibilidad de las lesiones anóxicas y la muerte celular.

Al ocluir la aorta ascendente, la privación de sangre conduce a tres hechos fundamentales:

- 1<sup>o</sup>) Carencia de O<sub>2</sub>.
- 2<sup>o</sup>) Ausencia de substratos ricos en energía para el metabolismo celular.
- 3<sup>o</sup>) Acúmulo de productos derivados del catabolismo.

La secuencia de acontecimientos ocurridos se podría resumir como sigue:

Primero hay caída de la presión sanguínea con CONSTRICCIÓN DE LAS ARTERIOLAS PULMONARES en la parte distal de su porción precapilar. La vasoconstricción es responsable de la rotura vascular justamente al nivel citado, que se manifiesta por HEMORRAGIA PERIARTERIAL.

Si las pérdidas sanguíneas y la hipotensión sistémica son mantenidas, se instaura entonces VASODILATACION GENERALIZADA representativa de un daño vascular irreparable. Así aparecen HEMORRAGIA ALVEOLAR Y ALTERACIONES SUBCELULARES de las células endoteliales, edema y rarefacción del citoplasma de los neumocitos tipo I, disrupción de la matriz mitocondrial de los neumocitos tipo II, edema y hemorragia intersticiales.

Tales alteraciones subcelulares visibles al ME, son significativas y preceden a los cambios bioquímicos. Entre éstos hay que recordar,

álcalosis inicial con láctico-acidemia debida al trauma operatorio, a los agentes anestésicos, a la fluidoterapia, a las transfusiones masivas de sangre conservada y a toda una variedad de combinaciones.

Después cuando la circulación mejora, desapareciendo la fase de bajo gasto, si es que se llegó a ella, entonces el ac. láctico - es rápidamente oxidado o excretado, la volemia se recupera y el paciente sigue alcalótico; su alcalosis es mitad respiratoria, mitad metabólica.

Al mismo tiempo hay rápido descenso del glicógeno y de los substratos ricos en energía (ATP) (79, 80, 227). Si la isquemia es - corta, el ATP, ADP y AMP que no son exportables de una célula a otra, se transforman en inosina imposible de revertir a fosfatos de alta energía (156, 350).

Al microscopio de luz, los pulmones así afectados se caracterizan por colapso del lecho microvascular, microatelectasias y hemorragia intersticial e intra-alveolar.

Semejantes datos, presupondrían la existencia de microagregados intravasculares de distintas características a los microtrombos y tromboembolos; formados a expensas de plaquetas y leucocitos - (11, 96) serían responsables de la obstrucción mecánica de la microcirculación pulmonar, lesión patológica primaria derivada del papel de filtro del pulmón.

En todas las biopsias post-mortem, de estos pulmones, se aprecia congestión vascular y edema. No es de extrañar porque el edema - produce un fenómeno de NO REFLOW, éste es de disminución del --

del flujo sanguíneo por colapso del lecho capilar del órgano - con pérdida de la fase activa de Na que altera la integridad - funcional de la membrana celular, permitiendo la entrada de líquido extracelular (325). El exceso de líquido comprime el lecho capilar hasta impedir su circulación.

Cuando finaliza la isquemia y el tránsito sanguíneo se regulariza el fenómeno se agrava más por aumento del edema (172) constituyendo el síndrome de reperfusión. Ocurre también en el músculo cardíaco, músculo esquelético, riñones y en el pulmón después de practicar embolectomías pulmonares. Su etiología no está clara, pero siempre va precedido de una fase de hipoxia e isquemia. (Modry).

Una hora después de reinstaurar la circulación empieza el deterioro bioenergético y morfológico; su distribución es imprevisible porque incluso donde las células están destruidas, aparecen membranas basales intactas y neumocitos tipo II relativamente - menos dañados.

Wilson y colaboradores, para explicar el proceso piensan en la degranulación de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) y de - los mastocitos.

Los PMN bajo el efecto de la oxigenación artificial, liberarían enzimas hidrolíticos y proteolíticos precedentes de sus lisosomas, capaces de lesionar la pared capilar así como otros órganos (factor depresor del miocardio que también produce vasoconstricción esplácnica).

Igualmente los mastocitos elaboradores de un complejo histamina-heparina-protein-serotonina contribuirían mediante él, a la afectación pulmonar.

Fishman en un trabajo reciente, asegura que la histamina no es mediador en los cambios de permeabilidad capilar del pulmón, sino en el drenaje de los vasos bronquiales hacia el espacio intersticial responsable de la formación de un exudado que si es lo bastante extenso produce disrupción de la surfactant y como consecuencia, atelectasias.

Sea como fuere, la cuestión es que una vez iniciado el drenaje capilar ("leak síndrome" Robin (325)) y la diapedesis de los hematies, su marcha atrás no es factible. El edema intersticial resultante, también es muy difícil de remover y tanto, que con frecuencia aparece en las autopsias de pacientes llevados hasta la hemoconcentración con el fin de secar su pulmón (386) (390).

Se han propuesto varias soluciones sin conseguir gran éxito hasta el momento: administración de albúmina, digitálicos, diuréticos y ventilación controlada con PEEP. (311, 303).

Los modernos diuréticos osmóticos tipo manitol por sus propiedades: no penetrar en las células, permanecer sin metabolizarse en el espacio intersticial, no ser tóxicos pues se eliminan completamente por el riñón... parecen ser muy eficaces en cuanto a la capacidad de prevenir o mejorar el edema a nivel de miocardio, cerebro y riñón (264, 382, 55, 34, 85).

Revisando la bibliografía desde los orígenes de la CEC, no hemos encontrado trabajos en clínica humana sobre la posible acción beneficiosa del manitol en el edema pulmonar.

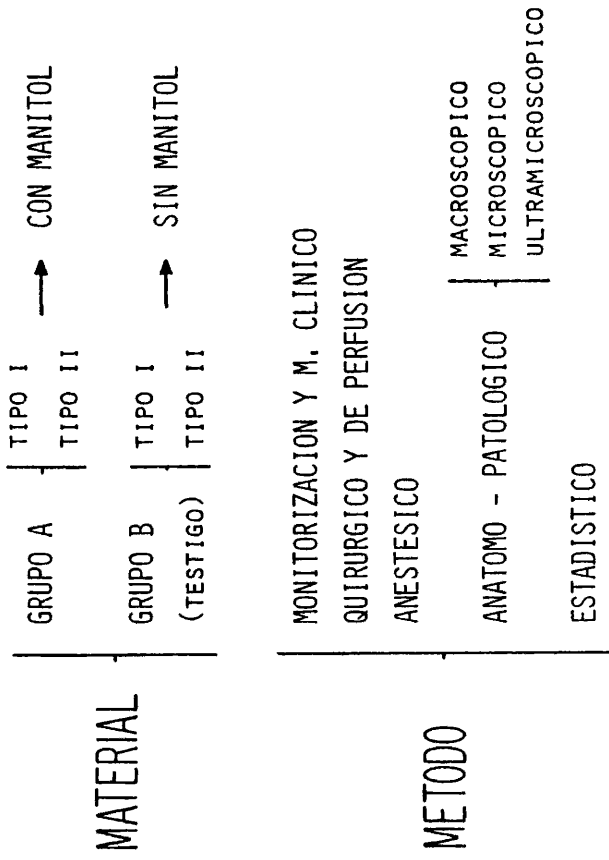
Es un hecho aceptado, que las condiciones y resultados anatómo--patológicos de una oclusión aguda e individual no son superponibles a los debidos a la isquemia quirúrgica (127, 330, 398). Además existen claras diferencias entre el pulmón humano y el de --otras especies, sobre todo cuando al primero se asocia una patología cardíaca (382, 208), por ello pasamos directamente al estudio clínico.

PUESTO QUE LA CIRUGIA INTRACARDIACA PRECISA DE LA CEC, QUE DE POR SI PUEDE PROVOCAR LESIONES DEL PARENQUIMA PULMONAR, NOS PROPONE--MOS ESTUDIAR:

PRIMERO.- Si el manitol actúa sobre las alteraciones morfológicas y funcionales del pulmón debidas a la CEC, según los distintos --tiempos de isquemia.

SEGUNDO.- Si el manitol tiene un efecto beneficioso sobre la reperfusión del pulmón isquémico, porque las alteraciones más importantes sobre un órgano perfundido artificialmente, aparecen cuando éste se circula de nuevo.

**MATERIAL**  
**Y**  
**METODO**



## M A T E R I A L

En colaboración con el equipo de cirugía cardíaca de la primera Cátedra de Patología Quirúrgica (Profesor de la Fuente Chaos) - del Hospital Clínico de San Carlos, Facultad de Medicina, hemos seleccionado 115 pacientes entre los 450 cardiópatas intervenidos con CEC desde mayo del 75 a febrero del 77.

Todos los pacientes pertenecían a la clase IV de la New York -- Heart Association, cuya clasificación es la siguiente:

- Clase I : signos pero no síntomas
- Clase II : síntomas a grandes esfuerzos
- Clase III : síntomas a pequeños esfuerzos y actividad habitual
- Clase IV : síntomas en reposo

Fueron excluidos aquellos en los que sólo se practicó comisurotomía mitral. Tampoco figuran las cardiopatías congénitas ni los by-pass aortocoronarios. Ninguno exhibió sintomatología clínica de insuficiencia cardíaca o de bajo gasto en el momento de la - intervención, además todos tenían una capacidad vital superior a 35 ml/Kg de peso.

Del total de pacientes seleccionados se hicieron dos grupos homólogos, uno de estudio con 88 enfermos y otro testigo de 27 enfermos.

La metodología de trabajo fue la misma en todos los casos, distinguiéndose dos tipos de pacientes en cada grupo, según que tuvieran o no hipertensión pulmonar.

## DISTRIBUCION SEGUN EDAD

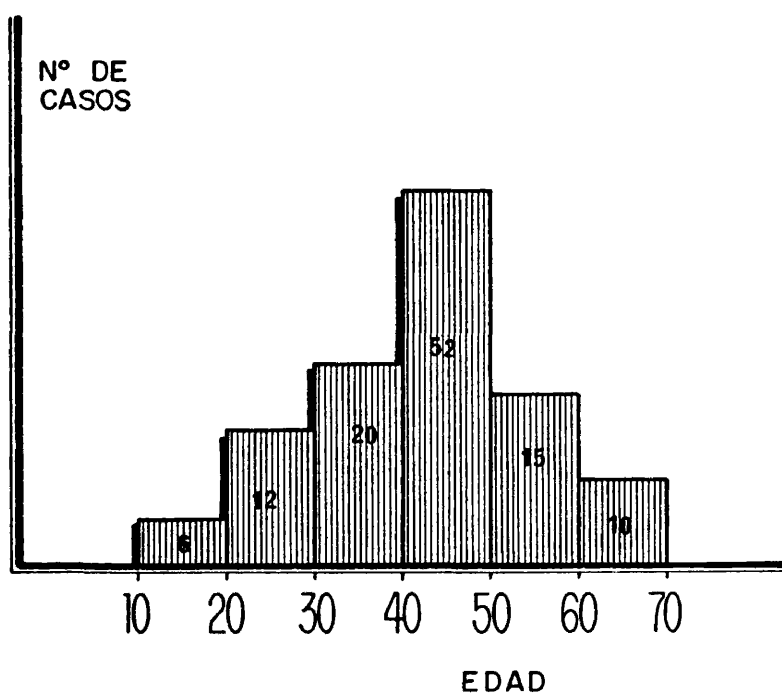


FIG. N° 13 ..

TIPO I — con hipertensión pulmonar	$\left\{ \begin{array}{l} \bar{PAP} > 50 \text{ mm de Hg.} \\ RAP > 3,5 \text{ unidades Wood} \end{array} \right.$
TIPO II — sin hipertensión pulmonar	
	$\left\{ \begin{array}{l} \bar{PAP} < 50 \text{ mm de Hg.} \\ RAP < 3,5 \text{ unidades Wood} \end{array} \right.$

siendo  $\bar{PAP}$  =presión media en arteria pulmonar.

y  $RAP$  =resistencia arterial pulmonar.

En el grupo de estudio 40 pacientes (45,4%) tenían hipertensión pulmonar, correspondiendo un 60% a enfermos mitrales y el resto a enfermos polivalvulares.

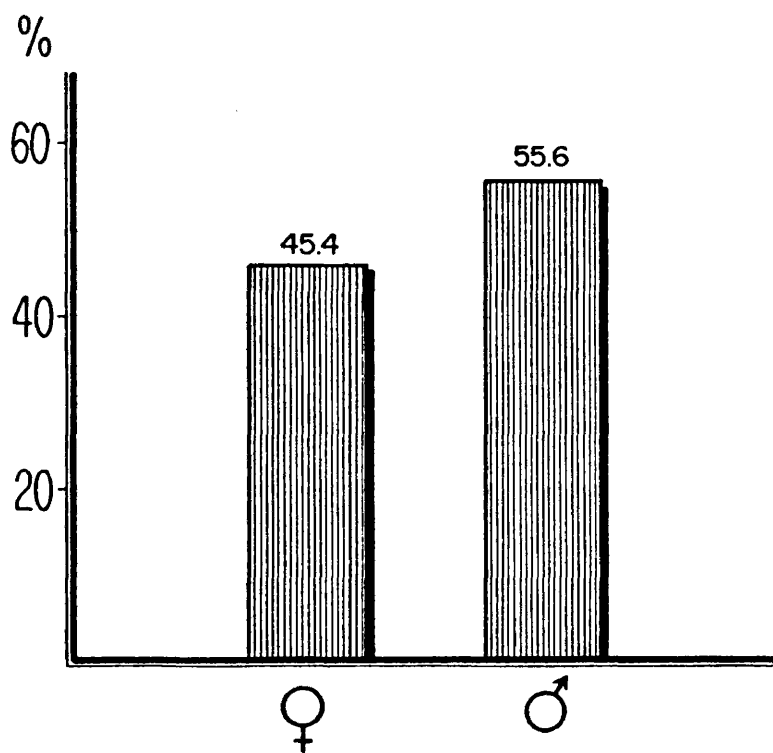
En el grupo testigo hubo 11 hipertensos pulmonares (40,7%).

Por lo demás sintomatología, patología y parámetros hemodinámicos previos no eran estadísticamente significativos, LA UNICA - DIFERENCIA ENTRE AMBOS GRUPOS CONSISTIA EN LA ADMINISTRACION O NO, DE MANITOL.

Se completa el estudio clínico con un trabajo anatómico-patológico (A-P) macroscópico, microscópico y ultramicroscópico de biopsias de parénquima pulmonar. Para ello sólo hemos aprovechado - los casos de apertura accidental de pleura por causa mecánica - (reintervenciones) o por disección de adherencias, secuelas seguras de procesos pleurales antiguos de estirpe inflamatoria la mayoría de las veces.

En total fueron 50 los pacientes biopsiados, diez del grupo testigo y cuarenta del grupo de estudio.

## DISTRIBUCION SEGUN SEXO

FIG. N<sup>o</sup> 14 .--

Para las biopsias del grupo testigo nunca se usó Manitol.

Para las del grupo de estudio, sólo las del período post-isquémico habían tenido manitolización previa.

GRUPO A.- CON MANITOL

Formado por 88 pacientes, 48 hombres y 40 mujeres entre los 15 y 70 años con una edad media de 48 años. (fig.13) y (14)

De ellos 15 ya habían sido intervenidos en un plazo de meses o años antes de la operación actual, 11 con técnica cerrada sin C.E.C. y 4 con C.E.C.

De acuerdo con el tipo de lesiones los pacientes se han clasificado en: (fig. 15)

41 mitrales	[	14 insuficiencias mitrales puras
		20 insuficiencias + estenosis
		7 estenosis puras

8 lesiones mitrales + tricúspides

15 lesiones aórticas aisladas

20 lesiones mitro-aórticas

4 lesiones mitro-aórticas + tricúspides

A todos nuestros pacientes se les ha hecho uno o más implantes valvulares.

Las válvulas mitrales fueron siempre tipo HANCOCK, es decir heteroinjertos de válvula aórtica de cerdo, conservadas y fijadas en

## DISTRIBUCION SEGUN LA LESION

M = MITRALES ENFERMOS GLOBALES  
T = TRICUSPIDEOS " "  
A = AORTICOS " "

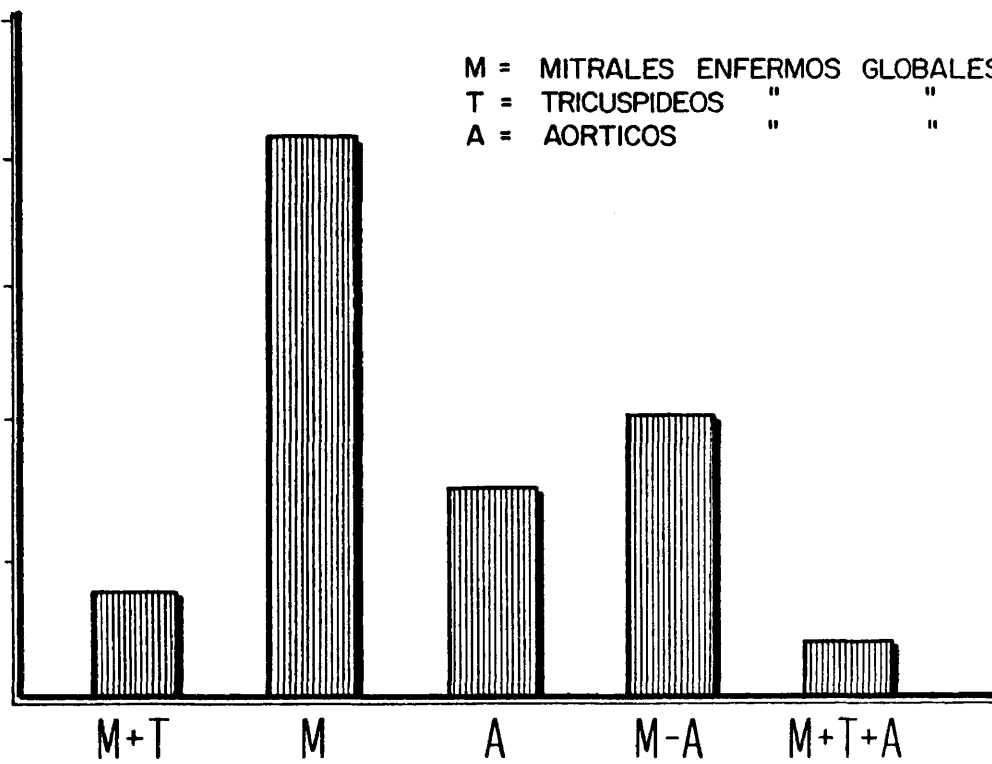


FIGURA N° 15 ..

glutaraldehído (181).

En los pacientes aórticos cuando el anillo superaba los 25 mm. de diámetro se insertó una válvula aórtica HANCOCK, pero si era inferior a 25 mm. de diámetro se implantó una válvula aórtica - de Björk de carbón pirrolitado.

En total fueron 23 válvulas aórticas de HANCOCK, 17 aórticas de Björk y 75 mitrales de Hancock.

Sobre tricúspide no ha habido necesidad de realizar sustitución tricuspídea. Todas las lesiones sobre esta válvula se pudieron reparar mediante comisurotomía y/o anuloplastia, según técnica - de González de Vega (152) (doble sutura en bolsa de tabaco, cogiendo anillo valvular entre la comisura anteroseptal y la pósteroseptal). (fig. 16)

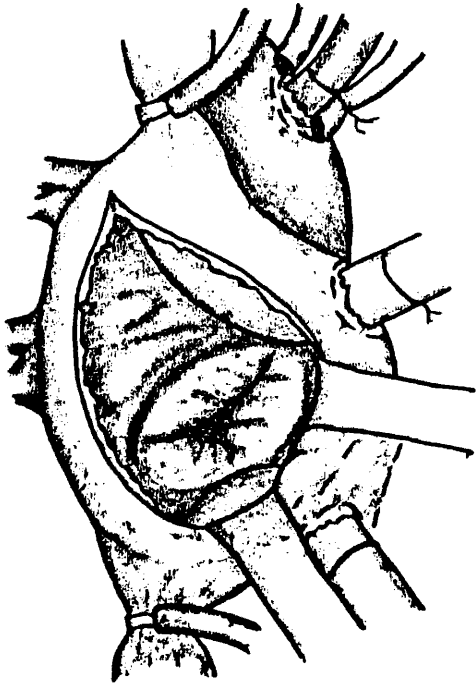
#### GRUPO B.- SIN MANITOL

Compuesto por un total de 27 enfermos, 13 hombres y 14 mujeres con edades comprendidas entre los 21 y los 66 años de edad, --- siendo la media de 44 años.

De todos los pacientes, 15 eran reintervenciones, 4 por técnica cerrada y 1 por técnica abierta con C.E.C.

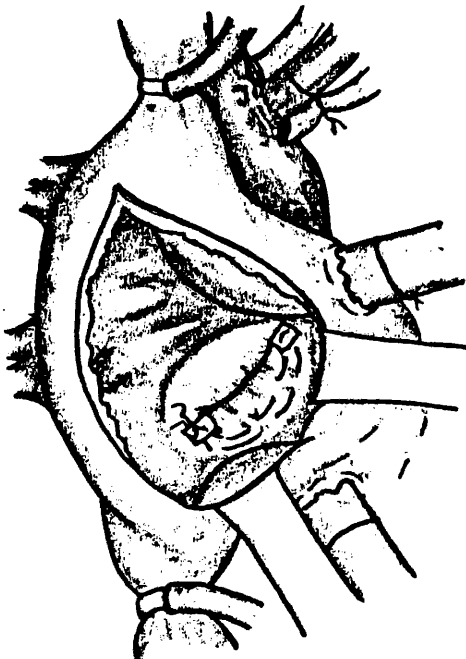
Se repartieron como sigue, atendiendo a la lesión:

12 mitrales	{	4 insuficiencias mitrales puras 4 estenosis más insuficiencia 4 estenosis puras
-------------	---	---



M. Gil

FIG N°16.-TECNICA DE GLEZ. DE VEGA



- 2 estenosis mitrales + insuficiencias mitral y tricúspide
- 5 aórticas { 2 estenosis aórticas puras  
1 insuficiencia
- 6 lesiones mitroaórticas
- 2 lesiones mitroaórticas + tricúspides

Siguiendo nuestra pauta de trabajo, todos fueron implantaciones valvulares únicas o múltiples y con criterio similar a los pacientes del Grupo A. A la hora de selección de prótesis y en los sucesivos pasos de estudio, tampoco hubo variaciones. En total se pusieron: 22 válvulas mitrales tipo HANCOCK y 13 aórticas del mismo tipo. Se realizaron 14 anuloplastias tricuspídeas según técnica de González de Vega.

# **METODO**

## MONITORIZACION

Una hora antes de la intervención empezamos la complicada monitorización que una operación de este tipo requiere.

La premedicación según pauta (veáse método anestésico) ayuda - mucho en este tiempo, pero como a veces es insuficiente, de forma sistemática se refuerza lo necesario para que el paciente colabore, por punción percutánea de una vena superficial que procuramos mantener durante todo el tiempo quirúrgico, y que nos - va a permitir la inducción anestésica tan sólo precedida por el registro del ECG.

El orden de monitorización es:

- 1<sup>o</sup>) ECG, previa instalación de los electrodos RA, LA y LL. Vigilado continuamente en un osciloscopio de pantalla con salida para registro gráfico, polígrafo 4 canales Telco. Normalmente en una sola derivación (D2).
- 2<sup>o</sup>) Temperatura: En el preoperatorio y postoperatorio, con un - termómetro de Hg. En el intraoperatorio usamos un termistor de contacto telectronix emplazado en esófago con salida gráfica por el polígrafo 4 canales Telco que registra automáticamente valores medios.
- 3<sup>o</sup>) Diuresis horaria, colocando sonda de Foley por técnica aséptica, conectada a urímetro horario.
- 4<sup>o</sup>) Monitorización de PVC introduciendo un catéter en A-D por - punción percutánea de la subclavia, de la femoral o de la -

yugular interna que por medio de una varilla hidrostática - de presión nos dará oscilaciones de la PVC.

- 5<sup>a</sup>) Presión arterial, por punción percutánea o disección de la radial, evitando el lado del cateterismo aunque a su pesar las dos radiales pueden latir con la misma fuerza después - de un cierto tiempo.

Registro continuo en el osciloscopio de pantalla con salida al polígrafo 4 canales Telco mediante un transductor de presión Statham P23, calibrando el cero a nivel de la línea medio torácica.

Una dextrosa 5% más 10 mg. de heparina conectada al transductor de presión, asegurará la permeabilidad del sistema - durante el tiempo operatorio y facilitará la toma de muestra para gasometría (a veces se toman directamente del oxigenador de la máquina para CEC). Siempre se usaron jeringas de cristal, parafinadas y previamente heparinizadas, si la sangre no estaba anticoagulada. La lectura se hizo lo más - rápidamente posible, en un analizador CORNING cuyo electrodo de  $PO_2$  tiene cátodo de platino y ánodo de plata. La membrana semipermeable que separa dicho electrodo de la sangre, es de polipropileno. El error teórico de cálculo por unidad es de  $\pm 0,005\%$ . El electrodo de  $PCO_2$  es de vidrio capilar. La membrana en este caso es de caucho siliconado permeable al  $CO_2$ . El error de determinación es  $\pm 0,05\%$ .

Ambos electrodos deben de estar termostatizados a  $37^\circ C (\pm 0,1^\circ C)$ .

A lo largo de la intervención se hacen varios controles iónicos y gasométricos.

- 6<sup>a</sup>) PAP (presión arterial pulmonar, sistólica, diastólica y media) y PCP (presión capilar pulmonar) mediante un catéter - Swan Ganz 7<sup>o</sup> F colocado por disección de la mediana basílica, en la arteria pulmonar bajo control de presiones hasta conseguir una buena curva de enclavamiento capilar, después de insuflar el balón (como se sabe, en la hipertensión pulmonar importante la presión de enclavamiento no es un dato absoluto muy fidedigno).

El catéter se mantuvo permeable conectado a dos infusiones continuas de dextrosa 5% más 10 mg. de heparina en dos de sus extremos.

El balón permaneció desinflado constantemente mientras se registraba PAP. Tan sólo se le inflaba para registro de la PCP.

Las determinaciones de presión se realizaron con un transductor de presión Statham P23 conectado al polígrafo 4 canales Telco.

El cero para estos cálculos se ajustó a nivel de la posición teórica de la A-D.

- 7<sup>a</sup>) Gasto e índice cardíaco. Se calcularon por la fórmula: (360)

$$\text{Índice} = \frac{\text{Gasto cardíaco}}{\text{Superficie corporal}}$$

La superficie corporal fue hallada partiendo de peso y talla del paciente según tablas standard.

El gasto se calculó con el método de termodilución (385, 399, 137). Por la luz del Swan Ganz situado en A-D, se inyectan 10 cc de suero salino a 2°C en menos de 10 segundos. La variación de temperatura que sufre la sangre es detectada por el termistor situado en arteria pulmonar. Entonces, aplicando la fórmula de que volumen/minuto es inversamente proporcional al cambio integral de la temperatura, tendremos:

$$\text{Vol./min.} = \frac{(1,08) \text{ F.C.T. (60) Vi (Ts - Tss)}}{\int_0^{\infty} \Delta T_s (t) dt}$$

1,08 = constante

F.C.T. = factor corrección por la mezcla de suero frío con sangre, que queda en la luz del catéter y por pérdida de calor en las paredes de éste.

60 = segundos /m

Vi = volumen líquido frío inyectado

Ts-Tss = Temperatura de la sangre y temperatura suero frío  
Denominador = integral del cambio de temperatura, que se puede calcular por planimetría o electronicamente.

Esta complicada fórmula y medida de las variables, nos la evita un computador de gasto Edwards 9500 C.O.C. de módulo -

electrónico que registra automáticamente: integración, computación y resultado final del gasto cardíaco en litros /m, -- con un error de  $\pm 6,4\%$  del valor obtenido por computador. Cada valor es la media aritmética de tres tomas sucesivas.

Únicamente necesitamos fijar los siguientes parámetros del aparato:

- 1º.- diferencia entre temperatura corporal y la del suero frío
- 2º.- poner el computador en la línea de base
- 3º.- inyectar el suero frío en 10 segundos, máximo.

El aparato dará rápidamente los resultados en cuestión de segundos.

#### 8º.- Resistencias arteriales y sistémicas pulmonares. (360)

Se calcularon a partir de las fórmulas:

$$RS = \frac{\overline{PA_o} - \overline{PAD}}{\text{Vol. /m.}} \quad \text{unidades de resistencia}$$

$$RPT = \frac{\overline{PAP}}{\text{Vol. / m}} \quad \text{unidades de resistencia}$$

$$RAP = \frac{\overline{PAP} - \overline{PCP}}{\text{Vol. /m}} \quad \text{unidades de resistencia}$$

Si multiplicamos unidades de resistencia por 80, obtenemos  
DINAS x seg. x cm.<sup>-5</sup>

En el denominador de las fórmulas se puede usar indistintamente gasto cardíaco o índice. Nosotros utilizamos gasto cardíaco.

## METODO CLINICO

Hemos partido de las exploraciones habituales sobre corazón y pulmón, así como de unos parámetros hemodinámicos y respiratorios más sofisticados con vistas a nuestro estudio. (77, 360, 32).

Las exploraciones habituales sobre corazón fueron: la frecuencia cardíaca, la presión arterial máxima y mínima, la auscultación, el E.C.G., el fonocardiograma y el cateterismo cardíaco.

Sobre pulmón fueron: la inspección, la palpación, la percusión y la auscultación. Las radiografías: A-P, OAD, OAI y lateral.

Y las pruebas funcionales respiratorias: espirometría simple, volumen corriente ( $V_c$ ), capacidad vital (CV), V.E.M.S. (vol., - esp. max. por segundo) y  $V.E.M.S./CV$

### Los parámetros respiratorios especiales fueron:

- Gradiente alvéolo-capilar de oxígeno
- Shunt intrapulmonar teórico total y el shunt real.
- Espacio muerto  $V_M/V_C$

### Los parámetros hemodinámicos especiales fueron:

- Presión venosa central PVC
- Presión arterial media  $\bar{P}_A$
- Presión arterial pulmonar  $\bar{P}_{AP}$  (sistólica, diastólica y media)

- Presión de enclavamiento capilar pulmonar.
- Gasto e índice cardíaco.
- Resistencias pulmonares arteriales.
- Resistencias arteriales sistémicas.

Cuando se usaba manitol se inyectaban, en la raíz de la arteria pulmonar 80 cc al 25% en dos dosis de 40 cc. cada una; la primera poco antes del camplaje de la aorta ascendente y la segunda, justamente antes de su desclampaje.

Consideramos en este estudio clínico tres tiempos diferentes: preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio.

#### PREOPERATORIO.-

Entre las 24 y 48 horas previas a la intervención con el paciente en decúbito supino, respirando espontáneamente O<sub>2</sub> 100%, mediante una mascarilla perfectamente adaptada a la cara y conectada a un balón meteorológico que colecciona aire espirado a través de un espirómetro de Wright, esperamos 20 minutos y se toma una muestra simple de sangre arterial por punción directa de la arteria braquial, según técnica anaerobia y con jeringa de cristal parafinada y previamente heparinizada.

A la vez, se coleccionó aire espirado durante 5 minutos en el balón. La PCO<sub>2</sub> del aire espirado se calcula también en un analizador CORNING. Se despreció la posible difusión a través de las paredes del balón porque los cálculos se hicieron en un lapso de tiempo breve, nunca superior a media hora.

Siguiendo estas condiciones basales se determinaron parámetros respiratorios y se mantuvieron también para los parámetros hemodinámicos calculados aprovechando el cateterismo cardíaco.

El preoperatorio se completa con las órdenes preoperatorias que a continuación especificamos:

- 1<sup>o</sup>) Pesar y medir al enfermo.
- 2<sup>o</sup>) Dieta absoluta desde 12 horas antes de la intervención.
- 3<sup>o</sup>) Actividad física moderada.
- 4<sup>o</sup>) Suspender siguiente medicación:
  - a) cumarínicos 48 h. antes de la cirugía
  - b) digoxina 24 h. antes de la cirugía
  - c) digitoxina 72 h. antes de la cirugía
  - d) diuréticos 48 h. antes de la cirugía
  - e) beta bloqueantes 4 días antes
- 5<sup>o</sup>) Dar una cucharada de potasio 4 veces/día durante las - 48 horas previas.
- 6<sup>o</sup>) Lincocina 600 mg. IM a las 11 pm. del día de la víspera y 600 mg. IM, al ir a quirófano.
- 7<sup>o</sup>) Analítica, solicitar: fórmula, recuento, velocidad, urea, glucosa, creatinina, pruebas hepáticas, proteinograma, - electrolitos, fosfatasa alcalina SGOT, LDH y CPK.
- 8<sup>o</sup>) Hematología: Grupo sanguíneo y pruebas cruzadas para -- 2.500 cc. de sangre. Estudio de coagulación. Crioglobulinas y crioaglutininas.
- 9<sup>o</sup>) Afeitar y preparar piel desde barbilla a rodillas, axilas, pubis y antebrazos.

10<sup>2</sup>) Valium 10 mg. IM, a las 11 pm. de la noche anterior.

#### INTRAOPERATORIO.-

El día de la operación y previa monitorización que ya hemos detallado, 30 minutos antes de que el paciente abandone quirófano se inicia respiración controlada con 100% de O<sub>2</sub> durante 20 minutos. Al cabo de los cuales se tomó, con técnica anaerobia, una muestra simple de sangre arterial de la arteria radial monitorizada y se coleccionó al mismo tiempo gas espirado durante 5 minutos en un balón meteorológico a través del espirómetro de Wright, conectado ahora a la porción espiratoria del respirador volumétrico RPR que estábamos usando, cuyos parámetros se habían ajustado para mantener una PCO<sub>2</sub> arterial alrededor de 30 mm. de Hg.

Durante el by-pass los pulmones se conservaron parcialmente insuflados con mezcla gaseosa O<sub>2</sub> + N<sub>2</sub>O al 50% en prevención del bamboleo mediastínico, dando esporádicamente emboladas manuales con presión elevada para reducir al máximo las posibles atelectasias pulmonares. Con este fin también al terminar by-pass, se continuó -- unos 10 minutos más con ventilación manual y 100% de O<sub>2</sub>, para favorecer la más alta saturación de O<sub>2</sub>.

El by-pass más corto fue de 25 minutos y el más largo de 90 mm.

En dichas condiciones standar se determinaron parámetros hemodinámicos y respiratorios.

#### POSTOPERATORIO.-

Se continuó el estudio solamente los dos primeros días de postoperatorio porque es el tiempo que permanecen los pacientes en reanimación cuando evolucionan normalmente.

Los primeros cálculos se hicieron durante las 3 ó 6 primeras -- horas, con el paciente intubado y en respiración controlada por un Bennett tipo PR2 con humidificador ultrasónico acoplado. La temperatura del aire inspirado fue mantenida entre 32 y 35°C. - El volumen corriente entre 10 y 15 ml/kg. de peso y la frecuencia entre 13 y 18 respiraciones por minuto.

Al cabo de esas primeras horas se extubaba al enfermo cuando reunía las condiciones adecuadas (véase método anestésico).

A poco de extubado el paciente dándole una hora de recuperación se practicaban pruebas funcionales respiratorias (espirometría simple, vol. corriente, CV, VEMS,  $\frac{VEMS}{CV}$ ), aunque estos datos no son nada definitivos porque están sujetos a variaciones de etiología múltiple (dolor, mala colaboración, sedación y microatelectasias pulmonares). Por esta razón, las pruebas funcionales respiratorias se repitieron al 9º día de postoperatorio en las proximidades del alta definitiva del hospital.

Los parámetros hemodinámicos y respiratorios también se calcularon en el 1<sup>er</sup> y 2º día, ésto es a las 24 y 48 horas de la intervención con el paciente en ventilación espontánea. Se le hacía respirar 100% de O<sub>2</sub> durante 20 minutos a través de la mascarilla, espirometro de Wright y balón meteorológico. Al cabo de los cuales se tomaba muestra arterial y se coleccionaba 5 minutos aire espirado en el balón.

Siempre se usó la misma técnica e idénticos aparatos calibrados - para la standarización de muestras cardíacas basales.

El postoperatorio se complementa con las órdenes postoperatorias siguientes:

- 1<sup>a</sup>) Constantes: frecuencia, presión arterial, PVC y temperatura cada 15 mn. hasta que sean estables, luego cada hora.
- 2<sup>a</sup>) Monitorización continua ECG y TA
- 3<sup>a</sup>) Elevar la cabeza del enfermo 30°.
- 4<sup>a</sup>) Tubos de tórax conectados a aspiración de vacío (-20 cm H2O). Ordeñar y anotar drenaje cada hora.
- 5<sup>a</sup>) Diuresis horaria.
- 6<sup>a</sup>) Líquidos: vena-profunda → Dextrosa 5% 500 cc + 40meq.ClK en 5 horas. Luego, la misma solución C/12 horas.  
vena superficial → Goteo mantenimiento o sangre
- 7<sup>a</sup>) Laboratorio: Hto e iones al llegar a reanimación y a las 7 de la tarde. A la mañana siguiente - Hto, iones, urea, CPK, LDH y SGOT.
- 8<sup>a</sup>) Radiografía de torax (A-P) - al llegar a reanimación y - a la mañana siguiente
- 9<sup>a</sup>) Lincocina 600 mg IV C/6h.
- 10<sup>a</sup>) Nolotil IV c/6h si dolor
- 11<sup>a</sup>) Antitérmicos: Neo-melubrina 1 sup. si temperatura = 38°C  
Si temperatura > 39°C, baños alcohol y -- ventilador.

12º) Entre 8 y 16 horas siguientes, extubación según criterio anesthesiólogo.

13º) Marcapaso ON ..... OFF .....

14º) Avisar al médico de guardia si aparecen:

- Arritmias
- TA < 80 mm de Hg ó > 150 mm. de Hg.
- Pulso < 80 Lt/mn. ó > 120 lat/mn.
- PVC menor de ..... o mayor de .....
- Diuresis/hora < 20 cc en 2 horas consecutivas
- Problemas respiratorios
- Al recibir análisis o radiografías

15º) Otros

GRADIENTE ALVEOLO-CAPILAR.-

Se calculó por la fórmula de Van Slyke y Neill (1924) (370 A)

$$d(A-a)O_2 = P_A O_2 - PaO_2$$

A la que se llega por los siguientes pasos intermedios:

$$P_A O_2 = F_I O_2 - \frac{V_{O_2}}{V_A} \quad \text{como } V_A = \frac{V_{CO_2}}{F_A CO_2}$$

$$P_A O_2 = F_I O_2 - V_{O_2} \frac{F_A CO_2}{V_{CO_2}} \quad \uparrow \quad \frac{V_{O_2}}{V_{CO_2}} = \frac{I}{R} = \text{factor}$$

$$P_A O_2 = F_I O_2 - \frac{F_A CO_2}{R} = F_I O_2 - (F_A CO_2 \times \text{factor})$$

$$P_A O_2 = F_I O_2 - (F_A CO_2 \times 1,25)$$

$$F_I O_2 = (760 - 47) \frac{21}{100} = 149 \text{ mm. de Hg.}$$

La fracción alveolar efectiva de CO<sub>2</sub> (F<sub>A</sub> CO<sub>2</sub>) es igual a la fracción arterial efectiva de CO<sub>2</sub> (F<sub>a</sub> CO<sub>2</sub>) que nos da la gasometría.

$$F_A CO_2 = F_a CO_2$$

Luego

$$P_A O_2 = 149 - (F_a CO_2 \times 1,25)$$

La gasometría también nos da P<sub>a</sub> O<sub>2</sub> y sustituyendo en la fórmula - primera, obtendríamos el gradiente o diferencia alvéolo - arterial d (A-a) O<sub>2</sub>.

Todas las muestras de sangre para conocer el gradiente alvéolo-ca<sub>p</sub>ilar, se tomaron directamente de la cánula arterial, repitiendo el muestreo tres veces y calculando su media aritmética.

Diariamente el laboratorio meteorológico nos daba el valor de la presión atmosférica. Las otras abreviaturas corresponden a:

- Aire = 21% de O<sub>2</sub>
- 47 = presión de vapor de H<sub>2</sub>O
- P<sub>A</sub> O<sub>2</sub> = presión alveolar de O<sub>2</sub> media
- P<sub>a</sub> O<sub>2</sub> = presión arterial media de O<sub>2</sub>

$F_I O_2$  = fracción inspiratoria de  $O_2$

$R$  =  $\frac{CO_2 \text{ eliminado}}{O_2 \text{ ingresado}}$  relación de intercambio respiratorio equivalente a 0,8;  $I/R = 1,25$  factor corrección.

SHUNT INTRAPULMONAR TEORICO TOTAL.-

Se ha seguido la fórmula (Bendixen y al) (42)

$$\frac{Q_s}{Q_t} = \frac{C_c O_2 - C_a O_2}{C_c O_2 - C_v O_2}$$

La cantidad de sangre que abandona el corazón debe ser igual a la cantidad que entra, por eso: (120).

$$Q_t C_a O_2 = (Q_t - Q_s) C_c O_2 + (Q_s \cdot C_v O_2)$$

$$Q_t C_a O_2 = Q_t C_c O_2 - Q_s C_c O_2 + Q_s C_v O_2$$

$$Q_s (C_c O_2 - C_v O_2) = Q_t (C_c O_2 - C_a O_2)$$

$$\frac{Q_s}{Q_t} = \frac{C_c O_2 - C_a O_2}{C_c O_2 - C_v O_2}$$

Si  $Q_t$  (rendimiento cardíaco) es conocido, podemos calcular el shunt absoluto (77),(76).

Si  $Q_t$  es desconocido, el shunt se expresa en forma de % del rendimiento cardíaco esto  $\frac{Q_s}{Q_t} \times 100$

El contenido de O<sub>2</sub> arterial se mide directamente por la ecuación de Van Slyke y Neill.

La sangre venosa mixta debe de ser tomada y analizada del mismo modo que la arterial o suponerle un valor arbitrario. Nosotros hicimos lo primero y la diferencia o gradiente alvéolo-capilar la hemos considerado igual al 5%.

El contenido de los capilares pulmonares se calcula, suponiendo que la tensión de O<sub>2</sub> en los capilares pulmonares es igual a la tensión alveolar de O<sub>2</sub>, a su vez derivada de la ecuación de Van Slyke y Neill.

#### ESPACIO MUERTO.-

La relación entre espacio muerto y volumen corriente fue calculado partiendo de la fórmula (Bendixen y colaboradores 1965) (42, 77).

$$\frac{V_M}{V_C} = \frac{P_A \text{ CO}_2 - P_E \text{ CO}_2}{P_A \text{ CO}_2}$$

El volumen total espirado (V<sub>E</sub>) es igual al volumen alveolar (V<sub>A</sub>) más el volumen de gas del espacio muerto (V<sub>M</sub>) por cada respiración.

$$V_E = V_A + V_M$$

La cantidad de CO<sub>2</sub> contenido en cada uno de estos volúmenes es igual al producto del volumen por la concentración fraccional de CO<sub>2</sub>.

$$V_E \cdot F_E \text{ CO}_2 = V_A F_A \text{ CO}_2 + V_M F_I \text{ CO}_2$$

pero  $V_A = V_E - V_M$ .

entonces:

$$V_E \cdot F_E \text{ CO}_2 = (V_E - V_M) F_A \text{ CO}_2 + V_M \cdot F_I \text{ CO}_2$$

$$V_E \cdot F_E \text{ CO}_2 = V_E F_A \text{ CO}_2 - V_M F_A \text{ CO}_2 + V_M F_I \text{ CO}_2$$

$$V_E (F_A \text{ CO}_2 - F_E \text{ CO}_2) = V_M (F_A \text{ CO}_2 - F_I \text{ CO}_2)$$

$$V_M = V_E \frac{F_A \text{ CO}_2 - F_E \text{ CO}_2}{F_A \text{ CO}_2 - F_I \text{ CO}_2} \quad \text{si } F_I \text{ CO}_2 = 0, \text{ si el circuito no es cerrado.}$$

$$\frac{V_M}{V_E} = \frac{F_A \text{ CO}_2 - F_E \text{ CO}_2}{F_A \text{ CO}_2}$$

$$\frac{V_M}{V_E} = \frac{P_A \text{ CO}_2 - P_E \text{ CO}_2}{P_A \text{ CO}_2}$$

Así calculamos el espacio muerto anatómico.

Si queremos el espacio muerto fisiológico la  $P_A \text{ CO}_2$  se sustituye por  $P_A \text{ CO}_2$  y si se conocen volumen circulante y tamaño del espacio muerto del aparato, sabremos el fisiológico por derivación - del cociente  $V_M / V_C$

## M. QUIRURGICO Y PERFUSION

La vía de abordaje quirúrgico siempre fue esternotomía media. El enfermo se anticoaguló con heparina en dosis de 3 mg./kg. de peso antes de la canulación de las cavas y aorta ascendente añadiéndose 1 mg/kg de peso extra, cada hora suplementaria de CEC una vez transcurridos los primeros 60 minutos.

La canulación de las cavas se hizo con sondas de Argile y la aórtica con cánulas de Cooley.

Se utilizó un oxigenador de burbujas tipo Optiflo con filtro de microporos de Swank interpuesto en los aspiradores de cardioto-  
mía y una bomba de rodillos de Debakey de la casa Sarns modelo 5000. (Lámina I)

La temperatura de la sangre se reguló con un cambiador de temperatura y una máquina de trabajo pesado DUAL COOLER para hipotermia. A todos nuestros pacientes se les sometió a hipotermia moderada: 32° C. (Lámina II)

La perfusión se hace con un flujo de sangre de 2,4 litros/minuto/m<sup>2</sup> de superficie corporal cuando la temperatura del enfermo supera los 32° C y un flujo de 1,7 l/m/m<sup>2</sup> si la temperatura corporal es inferior a 32° C.

El cebado del circuito de extracorpórea se hizo con:

2.000 cc de dextrosa +  
50 gms de albúmina humana +  
40 meq. de Cl k +  
1,5 meq./kg de peso, de CO<sub>3</sub> H Na

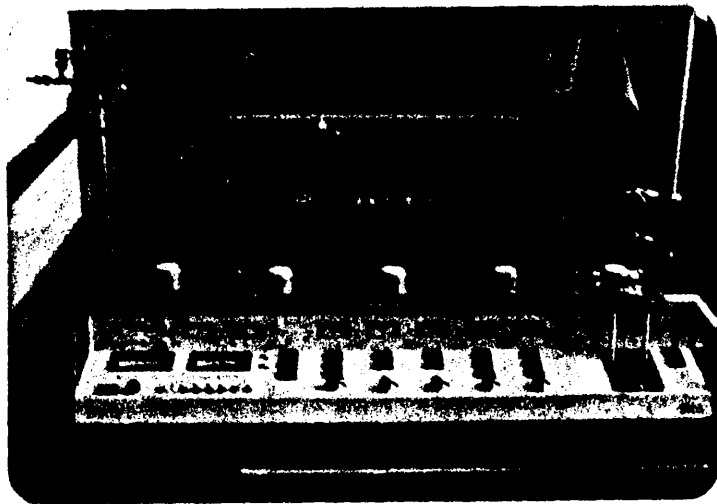
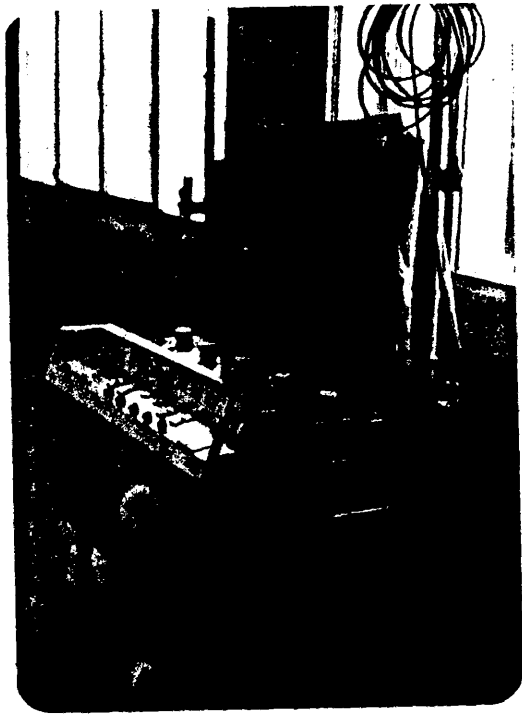
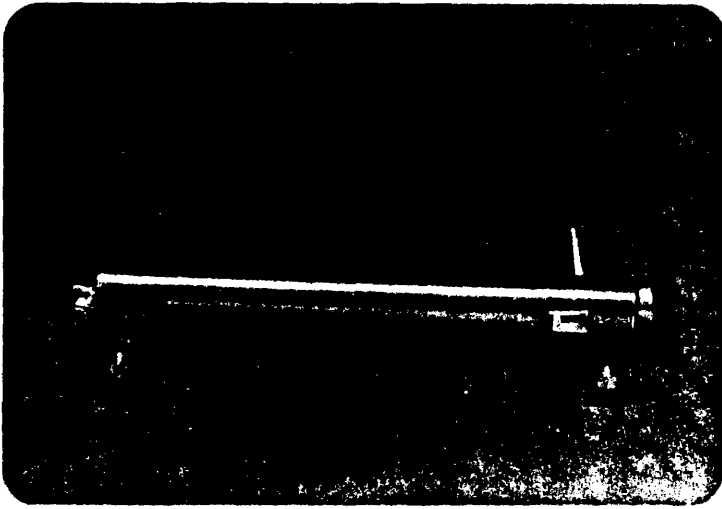


Lámina I.- Máquina de C.E.C. modelo SARNS modular.



A



B

Lámina II.- A - Intercambiador de temperatura SARNS 5.000.  
B - Dual Cooler heater.

Esto quiere decir que la máquina de CEC se cebó exclusivamente con cristaloides en nuestras dos series de enfermos (228); nunca se añadió sangre (hemodilución total) y se mantuvieron condiciones de hipotermia moderada a 32° C. La variación de temperatura (3 ó 4° C) se consiguió sin forzar su descenso por ningún medio, ni en ningún caso (49, 103).

#### PROTECCION MIOCARDICA

La entrada de agua del cambiador de temperatura fue regulada a 32 grados durante 4 minutos en todos los casos de pacientes mitrales. En los pacientes con insuficiencia aórtica dicha temperatura se mantuvo hasta observarse fracaso del ventrículo izquierdo (VI) en ese momento se ocluyó aorta con una pinza vascular de DEBAKEY. Además en todos los casos utilizamos irrigación pericárdica continua con solución cardiopléjica a 4° C (500 cc de suero salino 9% + 40 cc de osmosal 25% + 30 meq. de K=2 amp. de CLK + 10 meq de CO3HNa), a razón de 100 cc/minuto sumergiendo el corazón en ese suero frío (330). Siempre que el by-pass se prolongaba, al terminar la cardioplejia se añadía otra solución cardiopléjica o se ponía suero salino siempre a 4° C y en dosis acorde al criterio del cirujano.

Para mantener la mayor parte de masa ventricular en contacto con dicho ambiente frío, se elevó la cabeza del paciente 30 grados y se le inclinó hacia la izquierda otros 30.

Para comprobación de la temperatura así alcanzada se midieron los grados en cinco puntos distintos del endocardio ventricular en 20 pacientes, con un termistor de contacto y cada 10 minutos de isquemia. (fig. 17).

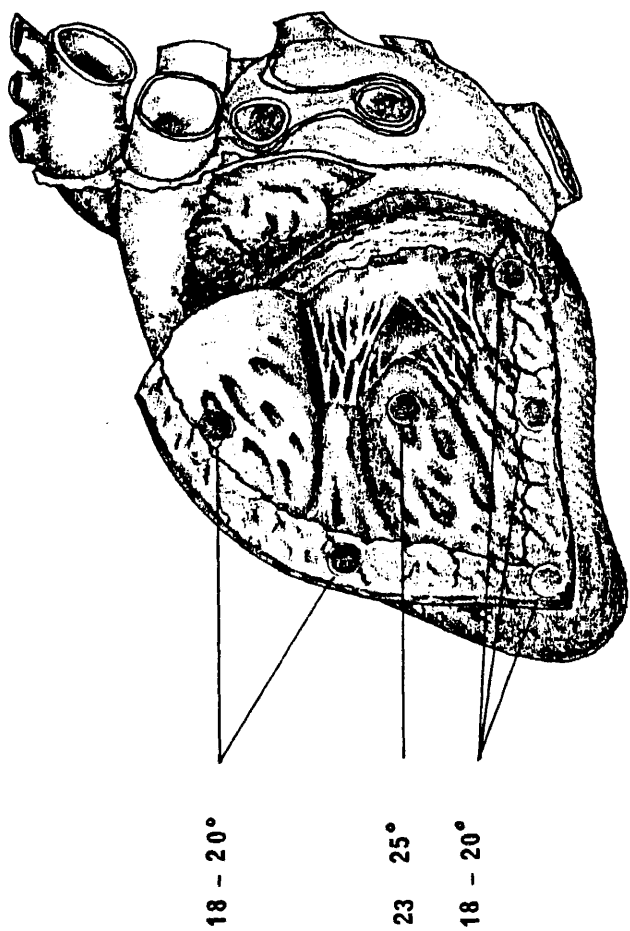


FIG 17.-.COMPROBACION TEMPERATURA EN EL ENDOCARDIO

Durante el tiempo de CEC los pulmones permanecieron insuflados con mezcla de O<sub>2</sub> y N<sub>2</sub>O al 50% a una presión residual de 10 cc. de agua y dando esporádicas emboladas a hiperpresión manual para evitar atelectasias.

Todo el tiempo intracardíaco se llevó a cabo con una sola oclusión aórtica en la totalidad de los pacientes.

Si se inyectaba Manitol se puso en dos dosis de 40 cc cada una, al 25%, en la raíz de la arteria pulmonar. La primera antes de la isquemia y la segunda, al desocluir la aorta una vez finalizado el tiempo de isquemia.

Se tomó gran cuidado en subsanar el peligro de embolia gaseosa por aspiración de la aorta ascendente, de la punta del VI y de la AI con una aguja gruesa conectada al aspirador de cardioto-mía.

Las anuloplastias tricúspides se hicieron con la aorta desclampada.

Al final de la isquemia y después del desclampaje aórtico los -- ventrículos suelen mantener una contracción eficaz remontando -- presiones por sí solos. Pero cuando ésto no ocurre se espera a que tengan una fibrilación aceptable para dar choques eléctricos de 10 ó 20 watios cada uno (145,63).

El tiempo de isquemia miocárdica, el de perfusión y el número de choques fue anotado cuidadosamente para cada enfermo. Siempre se continuó la CEC 10 minutos más desde la desfibrilación ventricu-lar, con el corazón izquierdo descomprimido.

Finalmente, al desconectar el enfermo de la máquina pulmón-corazón, se transfundió sangre desde el circuito de extracorpórea -- hasta alcanzar una presión en AI de 18 mm. de Hg y una vez extraídas las cánulas de perfusión, se mantuvo dicha cifra con sangre de laboratorio.

Se dejan dos drenajes torácicos. Si se ha tomado biopsia, uno de ellos se pondrá en la cavidad pleural abierta a través del mediastino, para la reexpansión posterior del tórax. El segundo drenaje siempre queda en pericardio. Ambos son retirados a las 48 horas, siguiendo pauta habitual.

La sangre se vuelve coagulable con protamina a dosis de 1,5 mg/mg de heparina y se suelen añadir hemostáticos en dosis ajustada al peso del paciente.

Se le lleva a reanimación intubado y con respiración controlada durante las 8 a 16 primeras horas; procediéndose a la extubación cuando el paciente alcanza buena saturación de oxígeno y no existe ningún otro tipo de contraindicación.

## M. ANESTESICO

Nuestra selección se ha fijado en una neuroleptoanalgesia tipo I con dextromoramida (palfium) y haloperidol, completada con hipnosis, sedación y relajación cuya posología está en función del peso del paciente. Salvo casos excepcionales, empleamos siempre -- atropina (0,25 mgs) a pesar de su efecto taquicardizante y del -- aumento de consumo de O<sub>2</sub> por el miocardio.

PREMEDICACION.- Adultos - la noche antes de la intervención por vía IM, 10 mgs. de diazepam. Niños - una hora antes de la intervención, por vía IM: petidina (2 mgs./kg de peso) + prometazina (1 mg/kg peso) asociación muy eficaz por sus efectos analgésico, hipnógeno, anti-histamínico y atropínico.

INDUCCION.- Ya en quirófano y después de la administración de -- O<sub>2</sub> al 100% durante 5 minutos por lo menos, empleamos inducción -- IV. La precedemos de una dosis moderada de diazepam, palfium y -- haloperidol. Luego, thiopental sódico (pentotal) muy diluido -- (1 ó 2%) lentamente procurando evitar la apnea y en dosis justa para perder conciencia.

A este efecto no hay que olvidar el enlentecimiento circulatorio que retarda la acción de las drogas por el bajo débito cardíaco y el aumento de volumen sanguíneo de muchas cardiopatías (insuficiencia aórtica, insuficiencia o enf. mitral).

Intubación obligada, en nuestro caso siempre nasotraqueal después de una dosis única de suxametonio (anectine) 1 mg/10 kg peso.

La miórrresolución reviste gran interés en cirugía cardíaca pues permite rebajar el consumo de O<sub>2</sub> evitando así el riesgo de hipoxia y acidosis metabólica, siempre temibles cuando las posibilidades de adaptación del sistema cardiovascular son limitados. -

La atonía muscular debe de ser estable y prolongada, lo que desecha el suxametonio salvo para la inducción; además su dosificación repetida se acompaña de bradicardia e hipotensión, incluso se han descrito paradas cardíacas cuando se asocia con halothano.

Lo mejor es continuar con un relajante no despolarizante. Nosotros usamos bromuro de pancuronio (Pavulon) 0,8 mg./10 kg. peso.

MANTENIMIENTO.- Con O<sub>2</sub> + N<sub>2</sub>O al 50% antes y después de la CEC. - Durante el by-pass no ventilamos al enfermo, se dejan insuflados sus pulmones con la mezcla gaseosa que se renueva de vez en cuando por emboladas a hiperpresión para evitar atelectasias. Antes de iniciar esta etapa se refuerzan, hipnosis y relajación.

En caso de proseguir con ventilación manual se usará una válvula de Ruben para adultos y una Digby-Leigh para niños. Lo mas recomendable es la ventilación mecánica con respirador volumétrico. Nosotros disponemos de un RPR de circuito abierto para asegurar la concentración de O<sub>2</sub> máxima en los alveolos y una hipocapnia - sin variaciones (30 mm. de Hg).

El tipo y modo de utilización de los agentes anestésicos permitirán obtener el despertar del paciente en la mesa de operaciones. Para autorizar el traslado es necesario que éste, despierte, se

caliente, que su aparato cardiovascular sea eficaz y tenga ventilación espontánea. Después, es preferible asegurar una asistencia ventilatoria instrumental (Bird, Bennett) bajo intubación -- prolongada durante las ocho o dieciseis primeras horas.

La hemostasis quirúrgica y las condiciones biológicas de coagulación son imprescindibles; se conseguirá con vigilancia de drenaje y aspiraciones.

Vamos a especificar los requisitos necesarios para extubar y aquellos que contraíndican la extubación, cuando el paciente ya ha pasado a la Sala de Reanimación.

#### CONDICIONES PARA EXTUBAR

- Enfermo fuera del respirador.
- Conectar tubo endotraqueal con ventimask 35% y 10 litros de O<sub>2</sub>.
- Esperar 15 minutos y hacer gasometría.
- Comprobar si nada contraíndica sacar el tubo.
- Aspirar por dentro del tubo endotraqueal y retirarlo.
- Continuar con ventimask 35% y 10 litros de O<sub>2</sub> las 24 primeras horas.

#### CONTRAINDICACIONES DE LA EXTUBACION

- Arritmias.
- Hipotensión < 90 mm. de Hg.
- Tiritona.

- Sedación profunda.
- Hemorragia por tubos de torax.
- Diuresis < 30 cc/hora
- Pulso < 80 ó > 120.
- Menos de tres horas de haber salido de quirófano.
- PH < 7,35
- PO<sub>2</sub> < 70 (
- PCO<sub>2</sub> > 45 ( ventimask 35%
- Lesión del SNC
- Secreciones del árbol bronquial
- Respiraciones < 12 por minuto
- > 20 por minuto

Tres factores diferentes pero unidos entre sí, concurren para asegurar el éxito en una intervención de cirugía cardíaca: el primero está en función de la lesión, sus posibilidades anatómicas de reparación y de repercusión sobre el miocardio.

El segundo es de orden quirúrgico: la reparación debe de restablecer la hemodinámica lo más cerca posible de las condiciones fisiológicas.

El tercero depende de la anestesia y reanimación.

El objetivo de la anestesia y reanimación común a toda cirugía cardíaca, es asegurar un aporte celular de O<sub>2</sub> suficiente para garantizar la homeostasis. Ello se consigue por:

Control de la respiración.

Control de la circulación.

Control de la capacidad de transporte de O<sub>2</sub> por la sangre.

Control de la utilización de O<sub>2</sub> a nivel celular.

#### CONTROL DE LA RESPIRACION

La intubación traqueal y el control de los fenómenos mecánicos - de la ventilación, son necesarios por la apertura torácica. Se logra con lo que llamamos ventilación artificial y supone el reglaje de los siguientes parámetros: Presión inspiratoria positiva. Presión negativa espiratoria (con indicaciones excepcionales en cirugía cardíaca). Volumen corriente y Frecuencia.

El porcentaje de O<sub>2</sub> de la mezcla gaseosa nunca debe ser menor - del 40% porque las altas presiones de O<sub>2</sub> tienen efecto inotrópico positivo insustituible.

El aumento de presión parcial alveolar de O<sub>2</sub> puede compensar casi totalmente la hipoxemia resultante de un descenso de la difusión del O<sub>2</sub>.

#### CONTROL DE CIRCULACION

Un aporte miocárdico de O<sub>2</sub> adaptado a las necesidades, es indispensable para permitir el trabajo adecuado a la bomba cardíaca,

única garantía de un débito cardíaco suficiente.

La vasoconstricción debe evitarse porque:

- 1º falsea el valor de la presión arterial,
- 2º expone a la exclusión vascular de ciertos territorios, causante de acidosis metabólica de origen hipóxico,
- 3º sobrecarga de trabajo a un miocardio alterado, al aumentar las resistencias periféricas.

La vasodilatación generalizada intensa, brutal y sostenida, tampoco es recomendable, ni la hipotensión arterial severa.

#### CONTROL DE LA CAPACIDAD DE TRANSPORTE DE O<sub>2</sub>

Toda disminución del poder oxifórético de la sangre (anemia, hemo dilución, etc.) descende la reserva venosa de O<sub>2</sub> y puede tener consecuencias desastrosas. Problemas especiales plantean las cardiopatías cianógenas por la poliglobulia e hiperviscosidad de -- que se acompañan, capaces de alterar la microcirculación y de -- aumentar el riesgo de trombosis.

#### CONTROL DE LA UTILIZACION DE O<sub>2</sub> POR LA CELULA

El metabolismo celular hasta la formación de H<sub>2</sub>O y CO<sub>2</sub> no ocurre normalmente salvo en presencia de O<sub>2</sub>; a nivel del miocardio los fenómenos metabólicos aerobios son primordiales en la producción de energía necesaria a la contracción cardíaca.

En términos generales, la hipoxia interrumpe los procesos metabólicos en la etapa anaerobia favoreciendo el acúmulo de metabolitos

ácidos fijos - causa endógena de acidosis metabólica.

Si la anestesia es profunda, solo por ello es causa de depresión circulatoria.

Si es ligera, como requiere la cirugía cardíaca, puede dejar pasar estímulos nociceptivos y ser el origen de cambios tensionales y del ritmo. En cualquiera de estos casos, se acompaña de -- hipoxia o de hipercapnia: la hipoxia produce taquicardia, aumento de las resistencias periféricas y de la tensión arterial. La hipercapnia, estimula el centro vasoconstrictor = hipertensión - que reflejamente acelera el ritmo. Además la hipercapnia favorece también la aparición de arritmias ventriculares.

En el desarrollo cronológico de una cirugía cardíaca bajo C.E.C., hay tres etapas:

La primera va, desde la oxigenación obligatoria que precede a la inducción anestésica, hasta la puesta en marcha de la C.E.C.

La segunda es el tiempo de exclusión cardiopulmonar.

La tercera va, desde que el aparato cardiovascular del paciente prueba su eficacia, hasta el despertar de éste.

El anestesiólogo reanimador durante dichas etapas empieza por favorecer la tolerancia del operado a las distintas maniobras preliminares impuestas por la técnica de C.E.C. Se esforzará en mantener una presión alveolar elevada con mezclas gaseosas ricas en O<sub>2</sub> (100%). Asimismo se esforzará en conservar gasto cardíaco suficiente, eficacia del miocardio, estabilidad de las resistencias

periféricas y del retorno venoso. (Si fuera necesario con digitálicos, K<sup>+</sup>, Ca, metaraminol, adrenalina, etc.).

Una vasodilatación moderada y estable (con halothano por ej.) - es recomendable; para ello se jugará con las cifras de presión arterial y venosa central, en prevención de sobrecargas. Las -- transfusiones siempre isogrupo e iso-Rh.

Paralelamente se tratará de reducir el consumo global de O<sub>2</sub> mediante narcosis ligera pero constante, asociada a una buena analgesia y curarización. Una alcalosis moderada se necesita para - mantener el funcionamiento cardíaco eficaz.

Tendrá que prevenir la insuficiencia renal (presión arterial media estable) y otras veces recurrirá a perfusiones de manitol, - glucosa al 30% o al THAM.

Además la CEC impone la administración de heparina al operado que luego será necesario neutralizar. La dosis de heparina es de --- 3 mg/kg. Si la duración del by-pass se prolonga reinyectaremos al circuito semidosis suplementarias cada 45 m.

La protamina neutralizadora está en función de la heparina y de - la duración de la CEC. Es de 1,5 mg/mg de heparina. Cuando la duración de la CEC es menor de 60 mm. se neutraliza la 1<sup>a</sup> cantidad de heparina inyectada. Cuando la isquemia es mayor de 60 m., se neutraliza la dosis inicial de heparina y la 2<sup>a</sup> semidosis. Cuando el by-pass es mayor de 120 m. sólo se neutraliza la heparina reintroducida al circuito.

A los 15 ó 20 m. de puesta la protamina en perfusión lenta y diluida por su efecto hipotensor, se procederá a un control de -- neutralización. La prevención y tratamiento de las alteraciones en la coagulación requieren:

- Acido amino-caproico para combatir la fibrinólisis.
- Sangre fresca o PPSB (1) y fracción I (2); Iniprol (3) - fibrinógeno para combatir la fibrinopenia.

COMPLICACIONES PEROPERATORIAS.- Son de origen cardiovascular y se manifiestan como variaciones del ritmo y de la tensión. Entre las arritmias las mas graves son las ventriculares (ventilatorias, circulatorias, del equilibrio ácido-base, medicamento--sas). La mayoría de las veces se manifiestan en forma de extrasístoles ventriculares con alto riesgo de fibrilación ventricular y paro cardíaco. Exigen una terapéutica de urgencia y la -- pauta a seguir es: 1º) restablecer la ventilación correcta. 2º) Choque eléctrico. 3º) Procainamida y xilocaína IV. 4º) Isoproterenol en perfusión. 5º) Marcapaso.

- (1) El PPSB es un concentrado de factores vit. k dependientes; -- ésto es de los factores II, VII, X y IX.
- (2) La fracción I sirve para potenciar el fibrinógeno y el factor VIII.
- (3) El Iniprol es un antifibrinolítico tipo antiplasmina.

## M. ANATOMO-PATOLÓGICO

El método clínico se ha completado con el estudio A-P macroscópico, microscópico y ultramicroscópico de biopsias de parénquima pulmonar (véase material).

Repitiendo que LA TOMA DE MUESTRAS NUNCA SE HIZO DE FORMA INDISCRIMINADA, a continuación especificamos la técnica seguida.

Una vez abierta la pleura mediastínica derecha, se liberaban las dos cisuras pulmonares y las adherencias, cuando existían, entre lóbulos superior y dicha pleura. Realizado ésto y mediante dos -clanes vasculares, se pinzaba el borde inferior del lóbulo superior derecho, recortándose con bisturí una cuña de unos 2x4x8 mm de tamaño. Después, se cierra parénquima pulmonar por encima y -por debajo de ambos clanes con una sutura continua de daxon de -tres ceros. (lámina II)

En todos los casos se dejó un drenaje en hemitórax derecho a través de mediastino que se retiraba a las 48 horas.

La primera biopsia se tomó 20 minutos antes de la isquemia.

La segunda, a los 30 minutos de iniciado el periodo post-isquémico unas veces sin manitolización previa y otras con, según se --tratara o no del grupo testigo.

La mortalidad derivada del empleo de esta técnica ha sido nula y en cuanto a morbilidad, no hemos observado complicaciones dignas de reseñar.



Lámina III.- Técnica para toma de biopsias pulmonares.

Las biopsias obtenidas han sido estudiadas por el método cuyos - sucesivos pasos a continuación se especifican:

- 1<sup>º</sup>) Recogida de material.
- 2<sup>º</sup>) Estudio macroscópico. Según la técnica habitual anatomopatológica de inspección de órganos, palpación y corte.
- 3<sup>º</sup>) Estudio al microscopio óptico.- El proceso se inicia -- después de la fijación con formol al 10%. En todos los casos, se tallan las muestras pulmonares. Y se analiza parenquima pulmonar.- Por último se hacen bloques selectivos de las zonas sospechosas por estar alteradas en - algunas sus características macroscópicas habituales.

La inclusión para microscopía óptica, se hizo en parafina, previa deshidratación en una serie de alcoholes de - concentración creciente. Después se realizan cortes de 6 micras en un microtomo Leitz de guía. De nuevo se pasa por los alcoholes, ahora en sentido decreciente, hasta el agua. Las tinciones realizadas fueron: HEMATOXILINA- EOSINA, VAN GIESON, ELASTINA, PAS - AZUL ALCIAN e - IMPREGNACION ARGENTICA de la reticulina según método de Wilder. Deshidratación por inmersión en alcoholes de -- concentración creciente, xilol y montaje con resina.

- 4<sup>º</sup>) Estudio al microscopio electrónico.- Con el primer material que recogemos después de tomar ambas muestras por enfermo, se hacen bloques de 2 ó 3 mm. tallados con una

gillette y se fijan en una solución de glutaraldehído y buffer Millonig a partes iguales, a 4° C. Los fragmentos para que no floten se sumergen poniendo una gasa en la superficie. Los microbloques así obtenidos, se fijan durante 2 horas a 4° C., en un líquido compuesto de 6 partes de glutaraldehído (25%) y una de buffer de Millonig (PH = 7,3). A continuación se lavan en buffer de Millonig y se tienen hora y media en el líquido de Palade (PH = 7,2), lavándose después mediante varios pases en este último buffer.

Para realizar el proceso de inclusión, los microbloques se deshidratan en acetonas de concentraciones crecientes, dándose al final dos pases de 30 minutos cada uno, con óxido de propileno. A continuación se ponen en estufa a 50° C., en una mezcla de óxido de propileno y araldita I, a partes iguales durante 24 horas.

Después se pasan a araldita II durante 2 horas. Los cortes ultrafinos se obtuvieron con un ultramicrotomo LKB, y se montaron en rejillas de cobre sin película. Fueron contrastados con acetato de uranilo y citrato de plomo y estudiados y fotografiados en un microscopio electrónico Hitachi-HU-12-A, con potencial de aceleración de 75 Kv.; 600 a 300.000 aumentos directos; contaminación 0,1 A/H y diafragma de objetivo de 10 mm.

Previamente a la realización de los cortes ultrafinos, se hacen cortes finos de 1 micra de los microbloques seleccionados para microscopia electrónica; se tiñen con azul de

toluidina y son estudiados al microscopio óptico. De esta forma se pueden correlacionar los hallazgos de la microscopía óptica con la ultraestructura.

Ahora vamos a detallar la composición de las soluciones empleadas y el método de deshidratación e inclusión en Araldita.

1<sup>a</sup>) BUFFER DE MILLONIG (PH = 7,3)

Sol A.- Fosfato monosódico .....	2,26 gms.
Agua destilada .....	100 c.c.
Sol B.- Hidróxido sódico .....	2,52 gms.
Agua destilada .....	100 c.c.
Sol C.- Glucosa .....	4,45 gms.
Agua destilada .....	100 c.c.

El buffer de Millonig, se compone de  
41,5 cc. Sol A + 8 cc. Sol B + 5 cc. Sol C.

2<sup>a</sup>) Solución de Palade (PH = 7,2)

Tetróxido de osmio al 2% .....	10 c.c.
Buffer de Palade .....	10 c.c.

3<sup>a</sup>) Buffer de Palade (PH = 7,2)

Acetato sódico 1,904% .....	10 c.c.
Veronal sódico 2,58% .....	10 c.c.
Clorhídrico 0,1% .....	10 c.c.
Agua destilada .....	20 c.c.

4<sup>º</sup>) Oxido de propileno5<sup>º</sup>) Araldita I

Endurecedor	1 <sup>º</sup> .....	10 c.c.
Resina	2 <sup>º</sup> .....	10 c.c.
Plastificante	3 <sup>º</sup> .....	0,5 c.c.

6<sup>º</sup>) Araldita II

Araldita I + acelerador .....	0,4 c.c.
-------------------------------	----------

7<sup>º</sup>) Acetato de uranilo a saturación8<sup>º</sup>) Nitrato de plomo (disolviendo con Na (OH) 1 N hasta PH = 12)

Citrato sódico .....	1,76 gms.
Nitrato de plomo .....	1,37 gms.
Agua destilada .....	30 c.c.

## M. ESTADISTICO

El proceso estadístico de los datos ha sido realizado con un ordenador HEWLWET-PACKARD 2116-B.

Los datos clínicos se agruparon en muestras estadísticas según dos grupos: los parámetros medidos y el tiempo de extracción de cada muestra. En cada caso se calcularon la media, la desviación standard y el error standard de la media.

Se utilizó el t-TEST de Student, obteniéndose del valor "t", el valor "p" de significación.

La relación fue considerada estadísticamente significativa cuando p tenía valor menor de 0,05 ( $p < 0,05$ ).

La significación estadística se estudió para las variaciones de cada grupo y para las diferencias de cada grupo con los demás.

Los resultados se han expresado como la media más menos el error standard de la media.



# **RESUL TADOS**

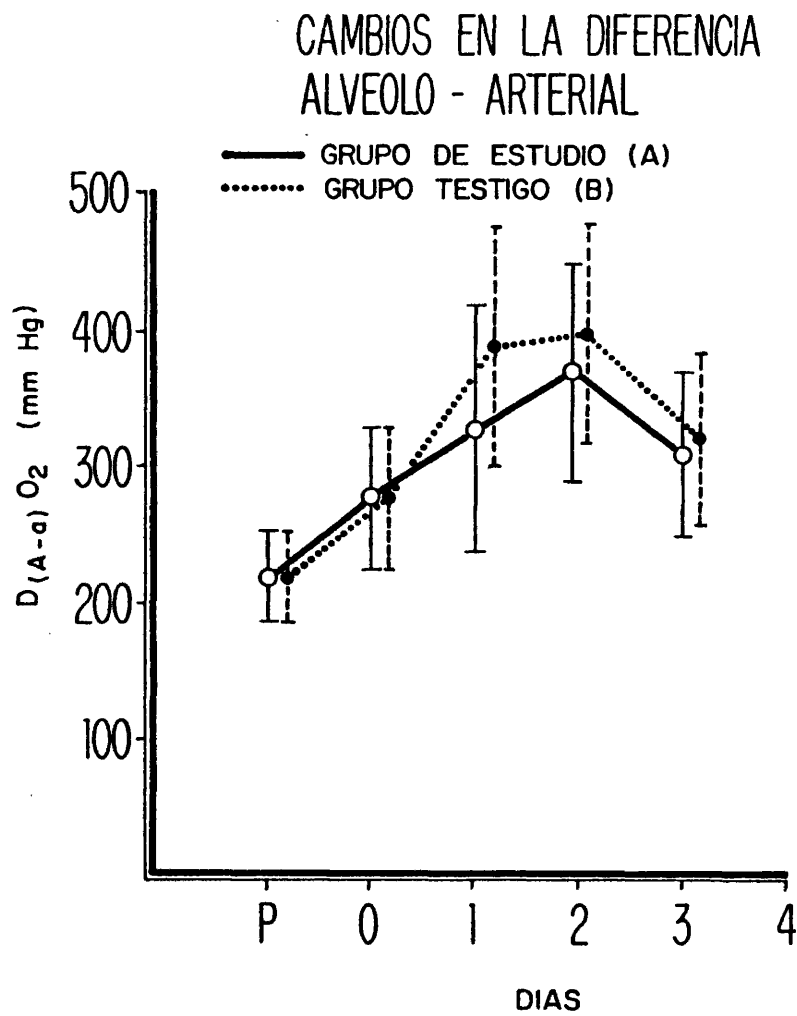
#### PARAMETROS RESPIRATORIOS.-

PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS.- Los resultados que hemos -  
obtenido con estos parámetros funcionales son tan dispares co-  
mo poco concluyentes puesto que están condicionados por una --  
gran cantidad de factores subjetivos que influyen decisivamen-  
te en los resultados, por ejemplo: entrada de aire por fallo -  
técnico en algún momento de la intervención; sedación; dolor o  
miedo al dolor, etc. Hallazgos parecidos a los nuestros han si  
do repetidos continuamente en la literatura.

Insistimos en que tras haber intentado numerosas veces sacar -  
conclusiones válidas de las determinaciones de estos paráme---  
tros, ello ha sido prácticamente imposible, puesto que empie--  
zan a ser valorables a partir del noveno día postoperatorio.

NECESIDAD DEL EMPLEO DE VENTILACION CONTROLADA.- Todos los pa-  
cientes se desintubaron siguiendo las normas expuestas en méto  
do anestésico. El tiempo medio de ventilación mecánica en el -  
grupo A fué de  $10 \pm 3$  horas, frente a  $15 \pm 4$  en el grupo B. -  
Esta diferencia es estadísticamente significativa (  $p = 0,02$  ).

Semejantes diferencias no son achacables al distinto comporta-  
miento hemodinámico durante el postoperatorio de ambos grupos  
como hemos visto en el apartado correspondiente a índice cardíaco  
postoperatorio. Tan sólo un paciente del grupo A requirió -  
asistencia ventilatoria prolongada (5 días) frente a ninguno -  
del grupo testigo.

FIG. N<sup>o</sup> 18 ..

GRADIENTE ALVEOLO-CAPILAR.- Los gradientes alveolo-arteriales de los pacientes del grupo A en sucesivas determinaciones, están representados en la fig. nº 18 en que el cero indica el día de la intervención. Como se puede observar este gradiente se incrementa desde la intervención y durante las 48 primeras horas en que se aprecia una variación descendente desde  $350 \pm 70$  mm. de Hg. hasta los  $300 \pm 60$  mm. de Hg. al cabo de las 72 primeras horas. (Fig. 18)

En el grupo testigo el comportamiento es similar aunque a las 24 horas aparece un gradiente de  $380 \pm 70$  mm. de Hg que se incrementa hasta  $400 \pm 70$  mm de Hg en las 48 horas. Estas variaciones sobre todo entre los valores preoperatorios y los del segundo día postoperatorio son estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre ambos grupos. Los cambios de gradiente alveolo-capilar han condicionado en parte el número de horas de ventilación controlada que requirieron los pacientes del grupo control constituyendo además una de las diferenciaciones claras entre ambos grupos como base para explicar su distinto comportamiento cardiopulmonar.

CAMBIOS EN LA PO<sub>2</sub>.- Los cambios de la presión parcial de O<sub>2</sub> determinada a lo largo de las primeras 80 horas de postoperatorio con cronología similar en ambos grupos de pacientes, experimenta un comportamiento correlacionable con el sufrido por el gradiente alveolo-arterial. En el grupo de estudio la PO<sub>2</sub> va disminuyendo a lo largo de las primeras 48 horas; se incrementa a partir del segundo día, alcanzando al tercer día unos

### CAMBIOS EN LA TENSION ARTERIAL DE O<sub>2</sub>

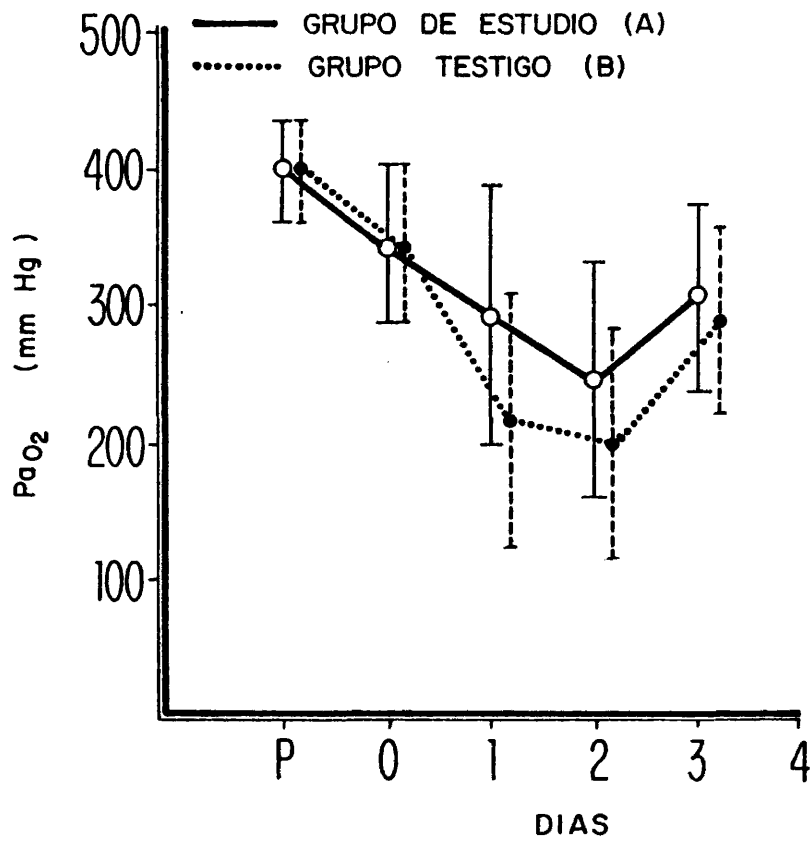


FIG N<sup>o</sup> 19 ..

valores medios de  $320 \pm 45$  mm de Hg con una  $FiO_2$  de 1.

En el grupo testigo el comportamiento es similar aunque la  $PO_2$  baja significativamente más a las 48 horas, que en el grupo de estudio, siendo más lenta la recuperación (24 horas) hasta unos niveles parecidos a los del otro grupo. (Fig. 19)

Dado que las actitudes terapéuticas desde un punto de vista -- respiratorio, así como la cantidad de coloides y diuréticos ad ministrados a ambos grupos han sido paralelas y teniendo en -- cuenta la diferencia encontrada en el gradiente alveolo-arte-- rial y en las presiones parciales de  $O_2$  en sangre arterial pe-- riférica, es muestra evidente de que tales diferencias han de ser achacadas a un bloqueo alveolo-arterial, bloqueo que esta-- dísticamente es más significativo en el grupo control que en -- el grupo de estudio. De nuevo insistimos que la única diferen-- cia entre los dos grupos, estriba en el empleo o no de manitol durante el acto operatorio y en plena fase postisquémica.

**CAMBIOS EN LA RELACION  $V_m/V_c$ .** - La relación volumen del espacio muerto y volumen corriente durante los tres primeros días de - postoperatorio, está esquematizada en la fig. n<sup>o</sup> 20. Como que da claramente patente, la diferencia entre ambos grupos no es estadísticamente significativa en lo que a este parámetro se - refiere a pesar de mantenerse elevado. A las 10 horas de post- operatorio (tiempo promedio de extubación de los pacientes del grupo de estudio) el valor medio de la relación  $V_m/V_c$  fué de -  $0,47 \pm 0,10$  frente a  $0,51 \pm 0,8$  en el grupo de estudio. A las

CAMBIOS EN LA RELACION  
 $V_M / V_C$

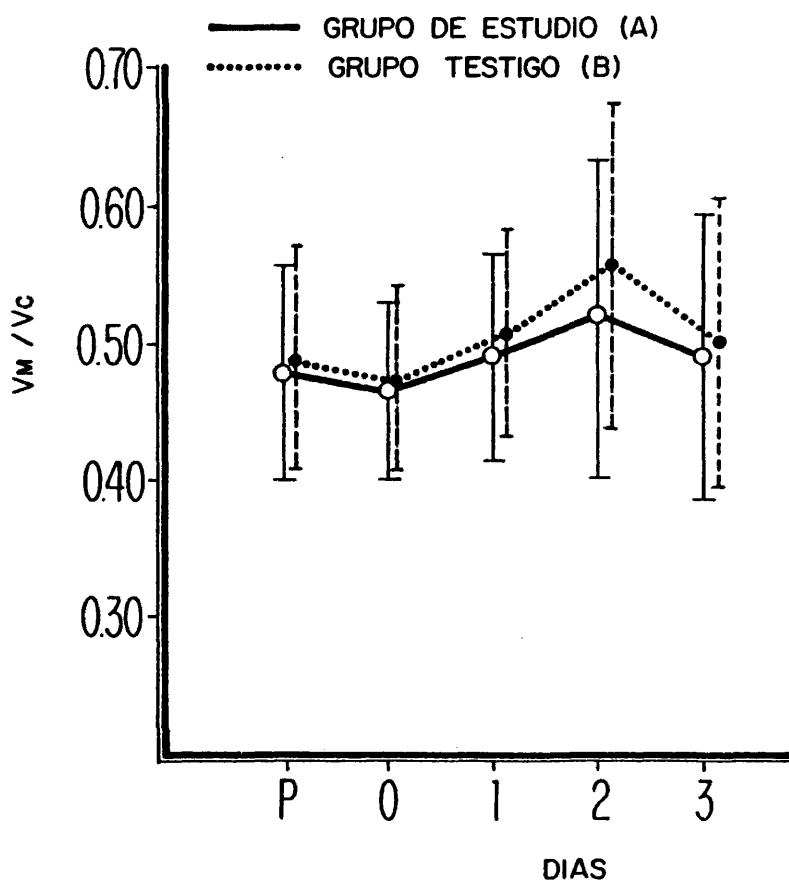


FIG. N° 20 ..

72 horas de la intervención el comportamiento en este parámetro también es similar:  $0,50 \pm 0,09$  en el grupo de estudio frente a  $0,52 \pm 0,10$  en el grupo testigo.

Estas diferencias no son estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ).

**CAMBIOS EN EL SHUNT INTRAPULMONAR TEORICO Y EL REAL.**- Los valores dados para el shunt intrapulmonar total fueron calculados - asumiendo una diferencia arterio-venosa de 02 de 5 vol %. Este shunt total ha sido denominado shunt teórico.

Los valores del shunt total en ambos grupos están esquematizados en la figura nº 21. En los dos grupos el comportamiento es parejo, observándose un incremento del shunt del 16%, 18% y 15% en el primero, segundo y tercer día, respectivamente del grupo de estudio; en oposición a un 17,5%, 17% y 16,5% respectivamente del grupo control.

En ambos grupos la diferencia entre los valores preoperatorios y postoperatorios (1º y 2º día) fueron altamente significativos ( $p < 0,01$ ). Las diferencias sin embargo a partir del segundo día, no son valorables. Tampoco hemos encontrado ninguna -- variación con significación estadística entre ambos grupos.

En la fig. 22 mostramos gráficamente la relación entre el shunt teórico y el shunt real, calculado partiendo de los parámetros previamente determinados.

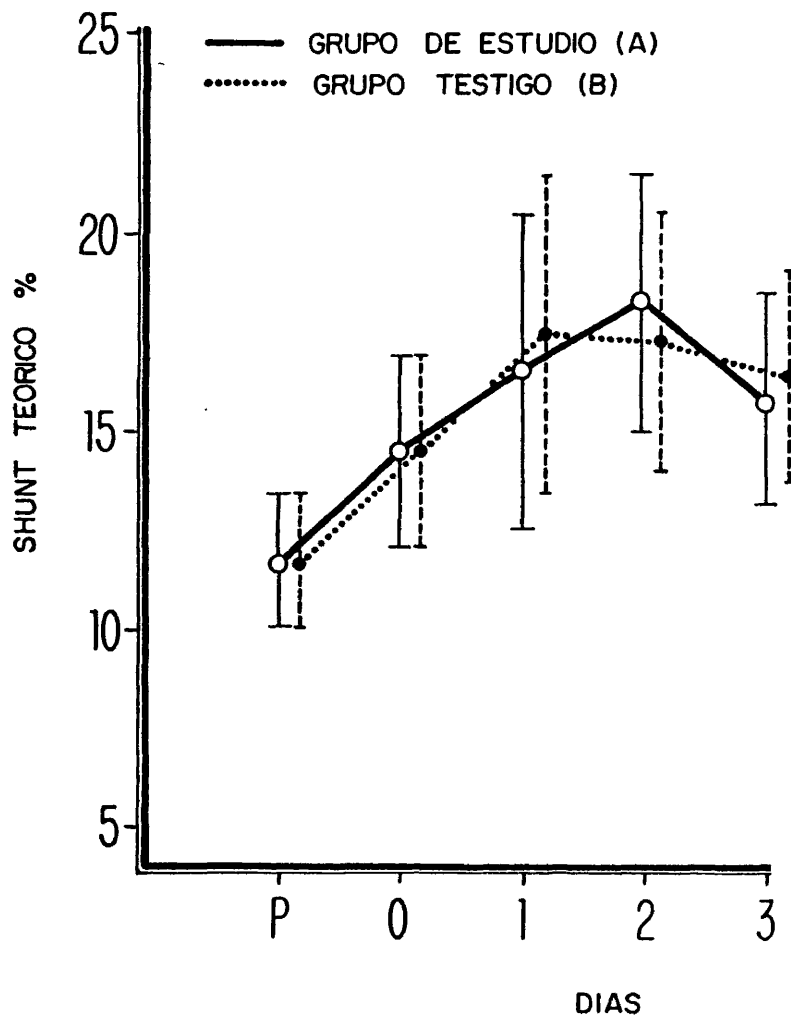
CAMBIOS EN EL  
SHUNT TEORICO

FIG. N° 21.-

Es perfectamente conocido que los valores de la diferencia en el contenido arteriovenoso de O<sub>2</sub> en los pacientes sometidos a circulación extracorpórea, son distintos a aquellos considerados clásicamente.

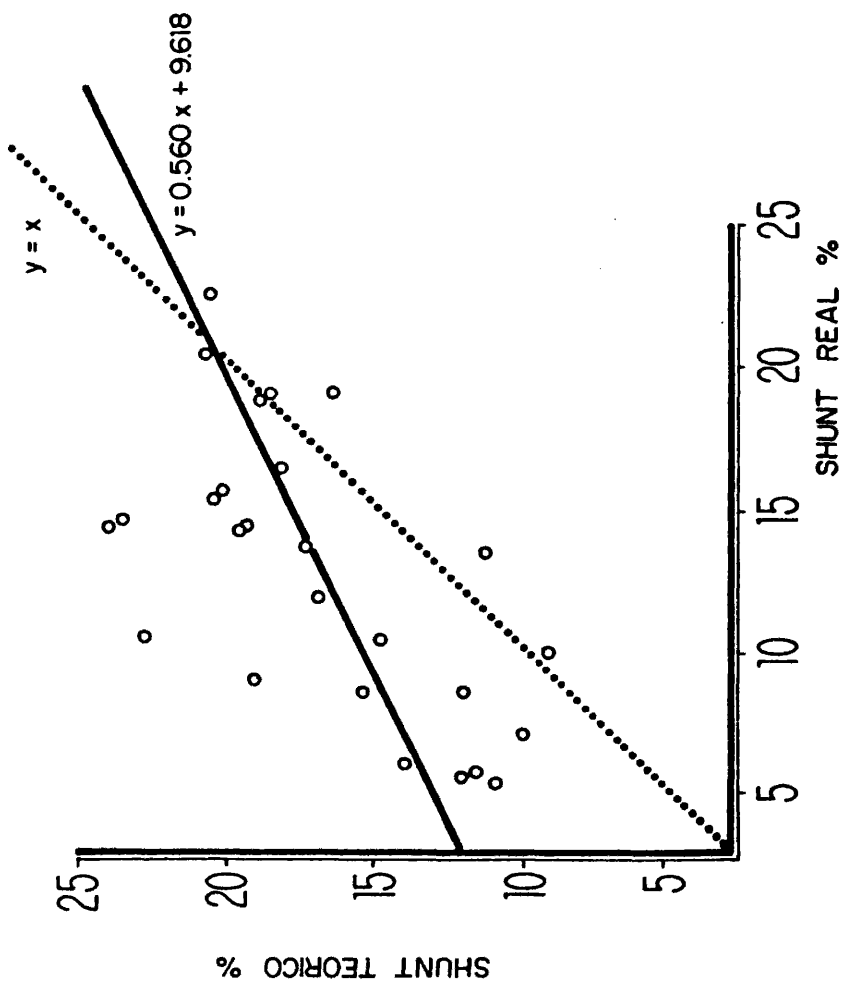
En todos los pacientes tanto del grupo de estudio como del grupo control, se determinaron sistemáticamente durante los tres primeros días del postoperatorio, el gasto e índice cardíacos y el consumo de O<sub>2</sub>, por el método de FICK. Utilizando estos valores básicos se calculó el shunt real, al que denominamos shunt real total.

El shunt real total fue de 7,5 vol % de O<sub>2</sub>, 17 vol % y 13 vol% del gasto cardíaco, en el primero, segundo y tercer día de postoperatorio de los pacientes del grupo de estudio. Frente a 6,8%, 15,7% y 12% en el grupo control.

En ambos grupos estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) respecto de los valores preoperatorios. No obstante no hemos encontrado diferencias con significación estadística entre ambos grupos estudiados, preoperatorias ni postoperatorias.

Ya hemos visto que todos los pacientes seleccionados han sido examinados estadísticamente mediante el test de Student en lo que se refiere a la valoración comparativa entre el grupo de estudio y el grupo control.

RELACION ENTRE EL SHUNT TEORICO Y EL SHUNT REAL A PARTIR DE  
LOS VALORES MEDIDOS Y UNA D(A-a)O<sub>2</sub> = 5 VOL. %



(TOMADO DE BARAT Y COLS.) → FIG. N° 22.-

Cuando además se analizan las diferencias entre ambos grupos - con relación al grado de hipertensión pulmonar previa, tan sólo hemos encontrado variaciones estadísticamente significativas en lo que se refiere a gradiente alveolo-arterial de O<sub>2</sub> y durante el postoperatorio inmediato de estos pacientes. Así como también en el número de horas que requirieron ventilación - asistida en relación al subgrupo homogéneo de pacientes del grupo control, afectados igualmente de hipertensión pulmonar.

En ambos casos ya hemos visto que la patología básica de estos grupos es un tipo de enfermedad mitral asociado o no a otras - valvulopatías.

**PARAMETROS HEMODINAMICOS.-**

ECG.- En cuanto a las alteraciones del ECG en lo que a ritmo cardíaco se refiere, observadas durante los períodos pre y - postoperatorio, no encontramos variaciones estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo de estudio.

Un 62% de los pacientes del grupo A, estaban en fibrilación auricular, frente a un 57% del grupo B.

Cinco pacientes del grupo A (4%) presentaron arritmias supra-ventriculares y ventriculares que requirieron tratamiento, -- frente a dos pacientes (6%) del grupo control.

DIURESIS.- Las diuresis medidas fueron diferentes, con significación estadística entre ambos grupos durante el período -- peroperatorio.

Las cifras variaron de  $270 \pm 40$  cc/hora en el grupo A frente a  $132 \pm 25$  cc/hora del grupo B ( $p < 0,01$ ). Estas cifras se refieren a diuresis horaria durante el tiempo de permanencia -- del paciente en quirófano.

En el postoperatorio inmediato, la diferencia no ha sido estadísticamente significativa:  $60 \pm 10$  cc/hora en el grupo A --- frente a  $52 \pm 8$  cc/hora en el grupo B.



Lámina nº IV: PRE-ISQUEMIA. SIN MANITOL.  
EI, edema intersticial no muy aparente en antiguo bron--  
quítico crónico. EA, moderado edema del espacio alveolar  
y hematíes en la luz. FC, fibras colágenas cortadas.

Debemos de insistir en que las dosis de diuréticos que recibieron ambos grupos de enfermos durante el postoperatorio inmediato han sido similares.

LA PVC y LA PA.- Exhiben unos resultados falaces no estadísticamente significativos, entre los dos grupos. De todos modos - resulta obvio que van a estar en razón directa con los valores de gasto e índice cardíacos.

INDICE CARDIACO (IC).- Todos los cálculos van a venir representados por su relación con la superficie corporal.

GRUPO A: el índice determinado a las 24 horas de la intervención (valor medio  $\pm$  error standard de la media) arroja unos datos de:  $2,2 \pm 0,18$  l/m/m<sup>2</sup>. Hemos de resaltar que 6 pacientes de este grupo (6,8%) presentaban unas cifras de índice cardíaco menores de 2 l/m/m<sup>2</sup>. Tales pacientes requirieron el uso de agentes inotrópicos en períodos de tiempo oscilantes entre 10 horas y 5 días.

Las determinaciones realizadas al segundo día de postoperatorio dieron unos valores medios de  $2,35 \pm 0,2$  l/m/m<sup>2</sup>. Cuatro de estos pacientes (4,4%) continuaban presentando cifras de índice cardíaco inferiores a 2 l/m/m<sup>2</sup>.

GRUPO B: el índice muestra unos valores de  $2,08 \pm 0,12$  l/m/m<sup>2</sup> en el primer día, frente a  $2,24 \pm 0,2$  l/m/m<sup>2</sup>, al segundo día -- de postoperatorio. Dos de los pacientes de este grupo presentaban en ambas determinaciones cifras inferiores a 2 l/m/m<sup>2</sup> y --

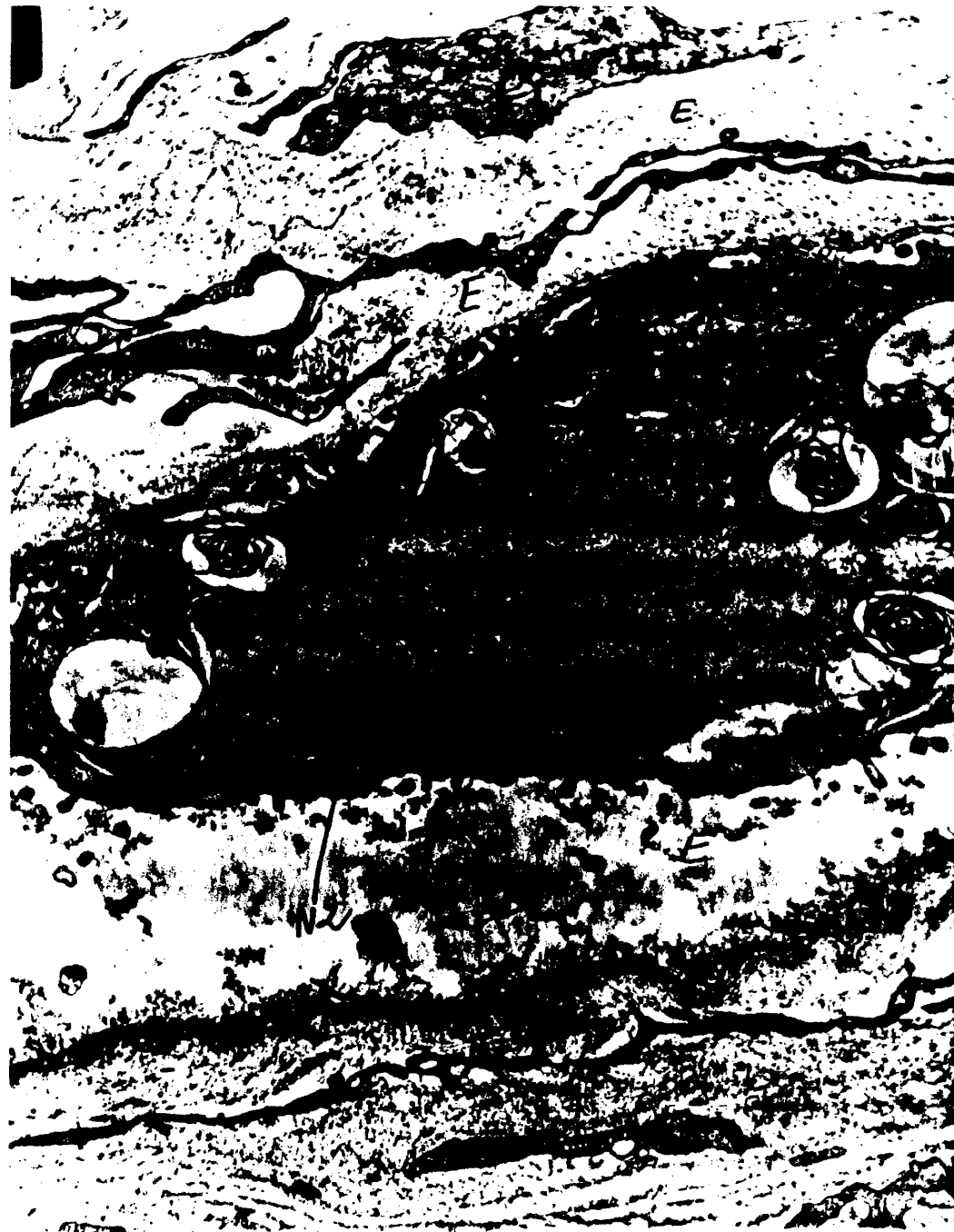


Lámina nº V: POST-ISQUEMIA. SIN MANITOL.  
N1, neumocito tipo I normal. N2, neumocito tipo II con de  
granulación, escasez y tosquedad de los microvilllis que -  
continuaremos observando.

necesitaron inotrópicos durante el postoperatorio inmediato.

Las diferencias entre ambos grupos no son estadísticamente significativas. Asimismo intentamos correlacionar el índice cardíaco con la frecuencia cardíaca en ambos grupos con el fin de obtener diferencias significativas en cuanto a volumen latido se refiere, aunque haya gran paralelismo con las cifras de índice cardíaco. Tampoco desde este punto de vista hemos conseguido diferencias valorables [ frecuencia cardíaca de  $90 \pm 7$  en el grupo A frente a  $84 \pm 10$  en el grupo B ( $p > 0,05$ ) ].

**PRESIONES DE ENCLAVAMIENTO CAPILAR.**- Las presiones de enclavamiento capilar se determinaron aprovechando justamente los momentos de mejor situación hemodinámica, a lo largo de todo el postoperatorio inmediato (48 horas). De todos modos y como era de esperar hemos obtenido una buena correlación entre estos resultados y los del índice cardíaco. En dicho aspecto los pacientes tanto del grupo control como del grupo de estudio que presentaban índices cardíacos inferiores a  $2 \text{ l/m/m}^2$ , registraron presiones de enclavamiento capilar inferiores a 18 mm de Hg. -- Además en todos los enfermos HEMOS MANTENIDO LAS PRESIONES DE LLENADO VENTRICULAR IZQUIERDO EN LOS VALORES MAS BAJOS QUE PERMITIERAN ESTABILIZAR UN DEBITO CARDIACO ADECUADO.

**RESISTENCIAS ARTERIOLARES PULMONARES.**- Las cifras de RAP a las 24 y 48 horas de postoperatorio en el grupo A han sido de  $525 \pm 8$  dinas/cm<sup>-5</sup> y de  $548 \pm 75$  dinas /cm<sup>-5</sup>. En el grupo B fueron los



Lámina n<sup>o</sup> VI: POST-ISQUEMIA. SIN MANITOL.

N1, neumocitos tipo I que no parecen presentar alteraciones. No se observa la intensa pinocitosis de los casos -- con manitol. N2, neumocito tipo II degranulado y con evidentes microvillis escasos.

valores de  $620 \pm 100$  y  $580 \pm 60$  dinas /cm<sup>-5</sup>.

Una vez más resaltamos que tales diferencias no son estadísticamente significativas. En ambos grupos se pudo observar que las cifras de resistencias arteriolas pulmonares elevadas en el preoperatorio, acusaban una caída brusca de valores en el postoperatorio inmediato (Kirklin y colaboradores ya lo habían descrito con anterioridad).

RESISTENCIAS VASCULARES SISTEMICAS.- En el grupo A los valores fueron de  $1.200 \pm 125$  dinas/cm<sup>-5</sup> y  $1.150 \pm 90$  dinas/cm<sup>-5</sup> durante las 24 y 48 horas del postoperatorio. Frente a  $1.350 \pm 110$  y  $1.270 \pm 70$  dinas/cm<sup>-5</sup>, en el grupo control.

Tales diferencias no tienen valor estadístico aunque hacemos constar que en el momento de practicar estas determinaciones, las cifras de temperatura cutánea de los enfermos en ambos grupos, guardaban similitud.

PRESIONES PULMONARES.- El valor medio de la presión pulmonar sistólica en arteria pulmonar en el grupo A fue de  $48 \pm 5$  mm de Hg en el primer día, frente a  $50 \pm 4$  mm de Hg a las 48 horas de postoperatorio. En el grupo control estas presiones fueron de  $40 \pm 5$  mm de Hg y  $45 \pm 3$  mm de Hg.

Las diferencias no son estadísticamente significativas. Tampoco hemos observado ninguna diferencia valorable entre las presiones arteriales pulmonares medias en ambas selecciones de pacientes.

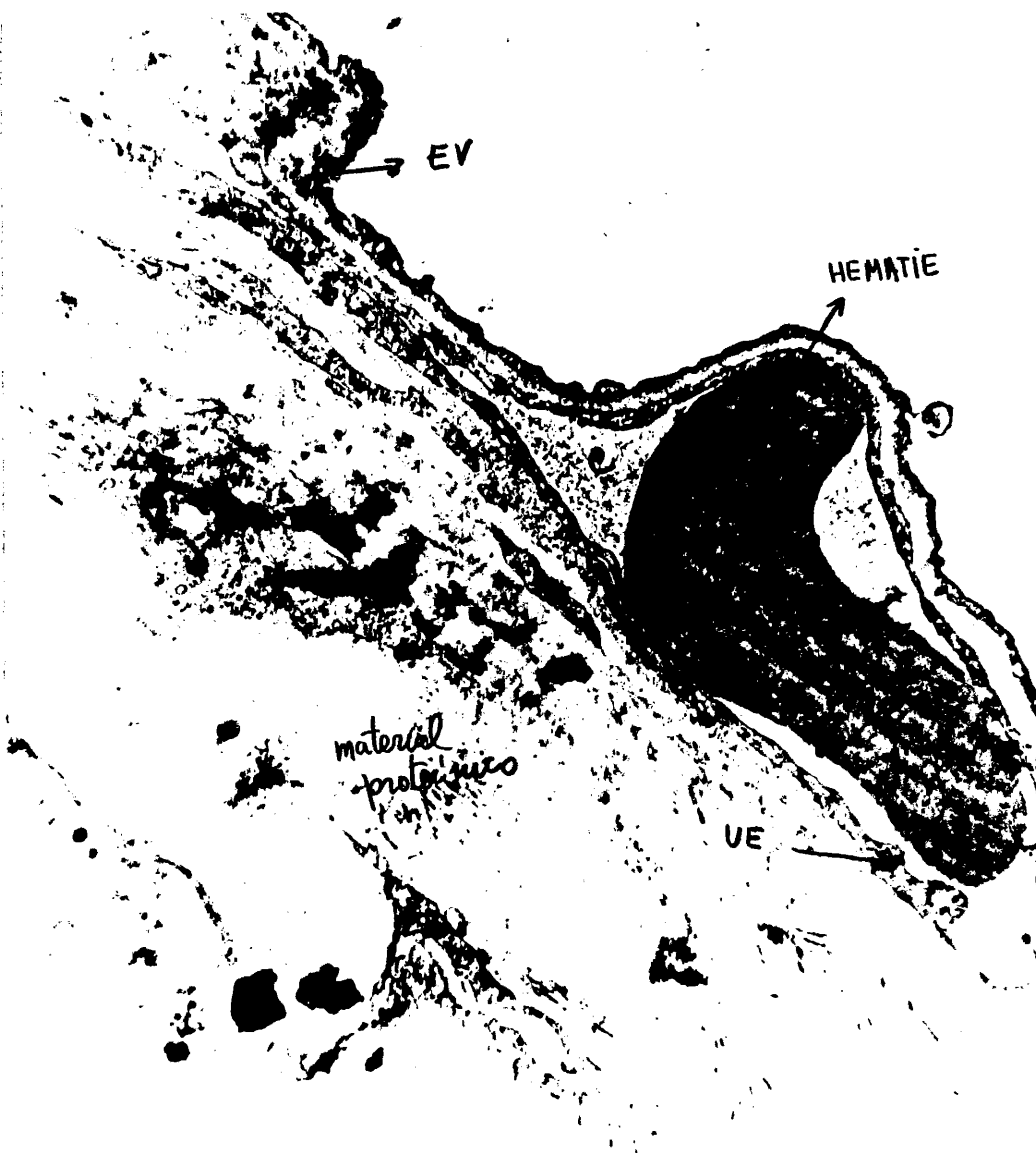


Lámina n<sup>o</sup> VII: POST-ISQUEMIA CON MANITOL

EV, endotelio vascular engrosado con pinocitosis intensa que disminuye donde el endotelio se adelgaza. C, capilares congestivos y dilatados. Su membrana basal es normal. UE, uniones endoteliales habituales sin presentar dehiscencias. Escaso edema intersticial.

RESULTADOS ANATOMO-PATOLOGICOS

Desde el punto de vista anatomopatológico podemos añadir:

En las muestras pulmonares tomadas en la fase pre-isquémica, - que en ningún caso recibieron tratamiento con manitol, no se - aprecian cambios significativos con un pulmón normal ni en vi- sión al microscopio óptico, ni al microscopio electrónico. Tan solo en algún caso con patología pulmonar previa, aparece ede- ma intersticial (lámina IV)

En las muestras restantes, todas de la fase post-isquémica, -- hay ciertas diferencias según se use o no manitol, pero nunca generalizadas porque en todos los casos se mantenían zonas con estructuras histológicas habituales del pulmón (láminas V y VI)

Con el empleo de manitol se presentan, aunque amortiguadas, -- las lesiones que derivan de la isquemia en forma de alteracio- nes vasculares inespecíficas de la pared propiamente dicha, de arterias, arteriolas y vénulas, con engrosamiento a expensas - de un aumento desordenado de sus células (láminas VII y VIII)

La adventicia vascular tiene a su alrededor depósitos de mate- rial proteínico (lámina IX) y de material graso (láminas X y XI)

Hay edema intersticial moderado y focal que en ocasiones se --- acompaña de infiltración por células plasmáticas y linfocitos - (láminas VIII, XI y XII)



Lámina n<sup>o</sup> VIII: POST-ISQUEMIA. CON MANITOL.  
 V, dilatación vascular intensa, imagen clara de congestión vascular. EI, edema intersticial moderado a pesar del manitol.

Nunca se han visto cambios de los desmosomas o uniones interendoteliales de los vasos, ni en las membranas basales de los capilares (láminas VII, XII, XIII).

La afectación vascular se acompaña de alteraciones de los tabiques pulmonares engrosados también y de aumento manifiesto de la pinocitosis en el endotelio vascular (láminas VII, X, XI, XII, XIII, XIV).

Al microscopio electrónico los neumocitos tipo II son los más afectados por degranulación y descamación, acortamiento y ensanchamiento de los microvillis. Tumefacción mitocondrial (láminas XII, XIV, XV, IX). Menor congestión vascular.

Si no empleamos manitol al microscopio óptico el edema celular es más llamativo e importante y los espacios alveolares dilatados por el edema, en ocasiones se acompañan de roturas de los septos pulmonares (láminas XVI, XVII, VI).

Al ME se aprecian cambios similares en los neumocitos tipo II, es decir degranulación y descamación, acortamiento y ensanchamiento de los microvillis, tumefacción mitocondrial, cuerpos lamelares vacíos y confluentes. En el tabique alveolar el citoplasma exhibe prolongaciones digitiformes al interior del vaso, así como acúmulo de lípidos intracitoplásmicos. El espacio entre endotelio y membrana basal está ocupado por material granular y fibrilar incluso en formaciones vesiculares. En esta zona de protusión del endotelio la barrera aire-sangre está ensanchada. La luz capilar aparece en todos los casos dilatada y a veces con hematies parcialmente degranulados (láminas V, XVI, XVII, XVIII).

Nunca se han visto las lesiones post-isquémicas descritas como

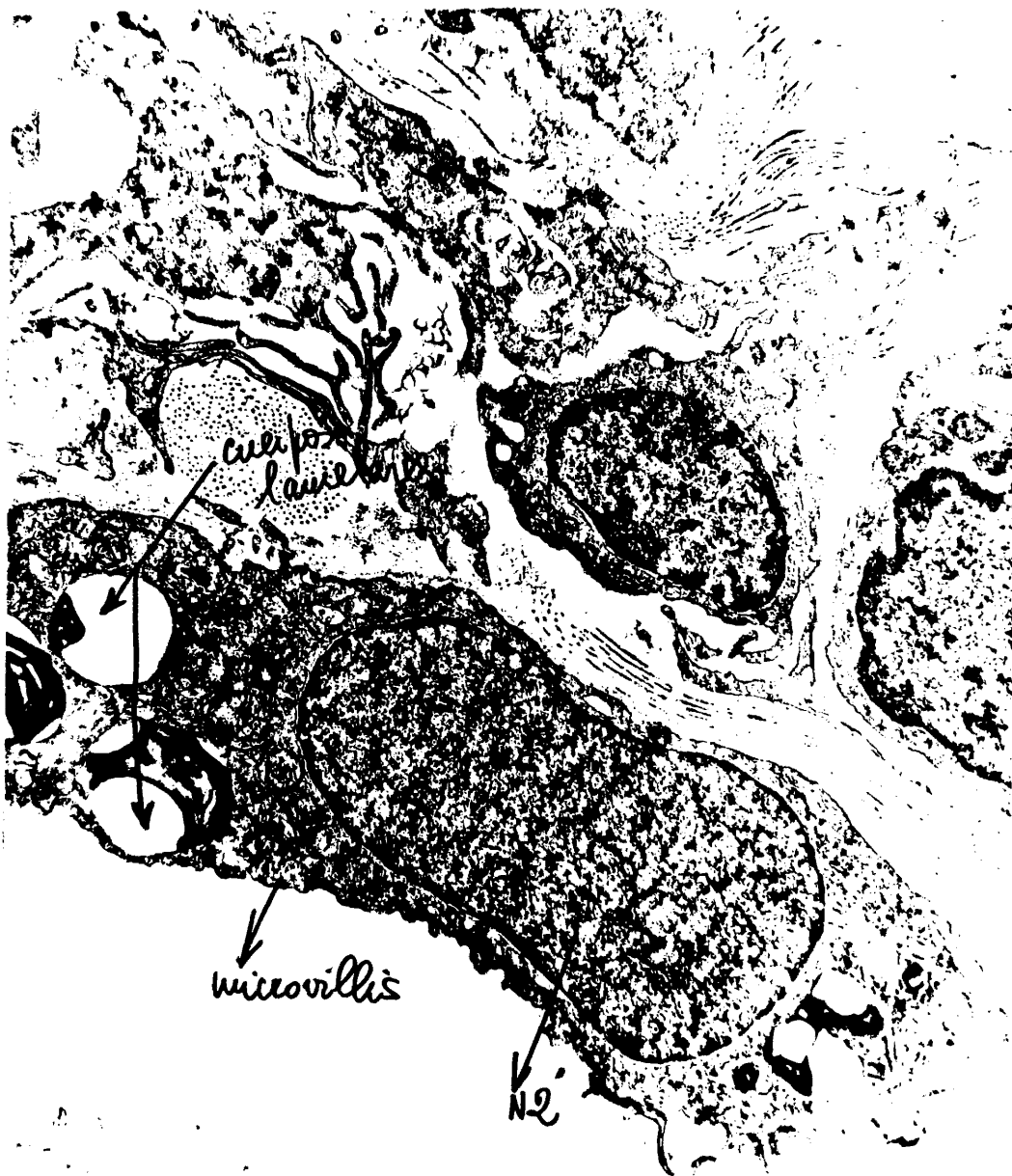


Lámina n<sup>o</sup> IX: POST-ISQUEMIA. CON MANITOL.  
 N2, neumocito tipo II degranulado y con escasos microvillis. Pulmón más contrastado en sus constituyentes con es pacios sin material proteínico en el intersticio.

auténticamente severas que son: lesiones mitocondriales (cuerpos lamelares, desaparición de crestas, aclaramiento de la matriz mitocondrial, desaparición de gránulos) y lesiones nucleares (rotura nuclear, nucleolisis, adosamiento de la cromatina a la membrana nuclear).

No hay variaciones estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto al tiempo de isquemia: el más largo fue de 90 minutos y el más corto de 25 minutos.

Resumiendo diremos que por acción del manitol, las lesiones post-isquémicas son más leves y parecen en estado de regresión. Hay aumento manifiesto de la pinocitosis en el endotelio vascular, después de la administración de manitol que aunque inegpecífico por ser un mecanismo exclusivo para la nutrición de líquidos, puede confirmar su papel en la eliminación del edema.



Lámina n<sup>o</sup> X: POST-ISQUEMIA CON MANITOL.

P, es la foto más demostrativa de la pinocitosis masiva en los endotelios vasculares. VL, vacuola lípidea en la pared vascular.



Lámina nº XI: POST-ISQUEMIA CON MANITOL.  
 EI, edema intersticial discreto a pesar del manitol.  
 M, macrófago con degeneración grasa en el intersticio.  
 P, pinocitosis masiva en el endotelio vascular engrosado así como también en el N1 que podemos ver.



Lámina n<sup>o</sup> XII: POST-ISQUEMIA CON MANITOL

EI, edema moderado del espacio intersticial. UI, uniones interendoteliales indemnes. P, profusa pinocitosis como se viene recalcando y dilatación vascular (V). LA, luz alveolar con hematíes dispersos y detritus celulares. N2, neumocito tipo II descamado, con lesiones de degranulación y descenso del n<sup>o</sup> de microvillis.



Lámina nº XIII: POST-ISQUEMIA CON MANITOL

P, pinocitosis muy acusada de los vasos sanguíneos a lo largo y en continuación de la célula endotelial a nivel de donde asienta la membrana basal. LA, luz alveolar -- normal. NI, neumocito tipo I normal.



Lámina nº XIV: POST-ISQUEMIA CON MANITOL  
P, pinocitosis endotelial bien visible. N2, neumocitos tipo II con las imágenes que se vienen repitiendo de -degranulación y desdibujamiento de los microvillis, --cortos y escasos. EA, espacio alveolar sin edema.

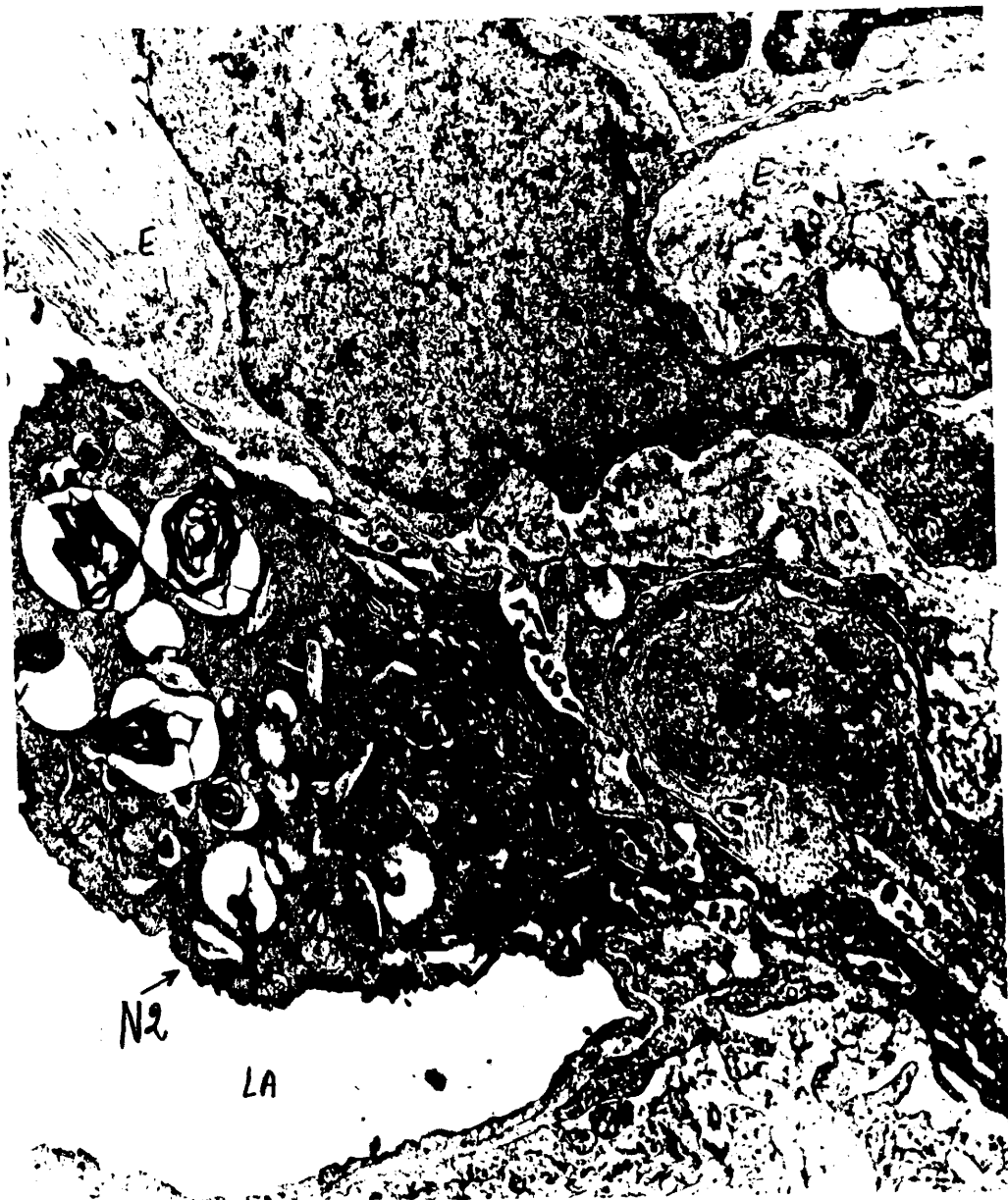


Lámina nº XV: POST-ISQUEMIA CON MANITOL  
N2, neumocito tipo II con degranulación y microvillis escasos, toscos y acortados.



Lámina nº XVI: POST-ISQUEMIA. SIN MANITOL.  
E, edema septal y caída de hematíes en luz alveolar (LA).  
C, congestión vascular muy llamativa.



Lámina n<sup>o</sup> XVII: POST-ISQUEMIA. SIN MANITOL

EI, edema intersticial bien manifiesto. NI, neumocito tipo I con algunas vacuolas de pinocitosis. V, vasos de los tabiques, que aparecen dilatados; se adelgazan y en sanchan por la zona de la célula endotelial (CE).



Lámina nº XVIII: POST-ISQUEMIA. SIN MANITOL.  
 N2, neumocito tipo II con moderada degranulación. LA, luz alveolar con hemorragia y algunos macrófagos. FC, fibras colágenas abundantes.

**DIS  
CU  
SION**

## DISCUSION

Desde Le Gallois en 1812 a Gibbon en 1953, median más de 150 años que constituyen la historia de la cirugía a corazón abierto.

Efectivamente Le Gallois (222) en una lección magistral de clausura del curso de la Universidad de París, establecía por vez -- primera el concepto de circulación artificial "si se pudiera sustituir el corazón por algún mecanismo inyector de sangre, sería posible mantener viva cualquier parte del cuerpo". Este concepto derivaba de las observaciones de los fisiólogos del S. XVIII --- (Stenon, Bichat) sobre muerte aparente, después de la que según ellos, se podía restaurar temporalmente la función de ciertos - órganos si se les inyectaba sangre.

Brown Séquard en 1850 demostró la necesidad de oxigenar la san-- gre perfundida si se quería mantener la función de un órgano se-- parado del cuerpo. Von Schroder consiguió saturar de O<sub>2</sub> sangre - venosa cuando en ella se hacía burbujear aire.

Frey y Gruber construyeron la primera máquina corazón-pulmón que oxigenaba sin interrumpir el flujo sanguíneo.

A partir de 1895 se empiezan a idear numerosos modelos de máquina perfusora pero todos necesitaban grandes cebadores de sangre y - tenían el problema de la coagulación. El concepto de circulación extracorpórea (CEC) se debe a Gibbon en 1934 (149) quien unos -- años más tarde (1953) operaría el primer paciente a corazón --- abierto en la Universidad de Pensilvania. Hasta este logro, nume-- rosos descubrimientos (grupos sanguíneos, coagulación, anticoagu-- lación, intercambio de gases, polímeros artificiales, etc.) han

ido facilitando el camino. (366, 296, 369, 354, 228)

Se describe el pulmón de perfusión en los años 50 (Dodrill) -- (102), su relación con la hemólisis y el uso de sangre para ce bado de la máquina de CEC.

Kirklin (291) estudia los efectos de la CEC sobre el pulmón, la importancia de la ventilación mecánica en el postoperatorio inmediato y detalla los flujos de perfusión adecuados.

Boerema y Ross se centran en la transcendencia de la hipotermia sobre fisiología general y humana.

Paralelamente a estos trabajos empiezan a aparecer avances sobre función cardíaca en circunstancias intraoperatorias tales como: corazón vacío latiendo, distensión ventricular, fibrilación, etc.

A medida que se ha extendido el uso de la CEC se ha comprobado - que su punto más débil era la conservación de la función miocárdica y en ella se ha centrado el interés de la mayoría de los in vestigadores. (345, 338, 330)

Como es sabido la cirugía intracardíaca exige en un buen número de casos, interrumpir la circulación coronaria, para mantener - las cavidades cardíacas abiertas y exangles. (326, 314)

Appelbaum en un número elevado de operaciones sobre la válvula - mitral, encontró como única causa de muerte postoperatoria, el bajo volumen minuto que traduce siempre afectación importante - de la función cardíaca y que no es más que un shock cardiogénico. (170) (83)

Hoy día sabemos que el sufrimiento miocárdico derivado de la --  
isquemia, es muy frecuente y que cuando es lo bastante severo -  
puede alterar de tal forma el funcionalismo del corazón que con-  
duce a la muerte, a pesar del empleo de soluciones protectoras  
y de tener reparados quirúrgicamente sus defectos. (215) (206)

Isquemia, hemorragia y necrosis del miocardio especialmente de  
las capas subendocárdicas, son hallazgos habituales post-mortem  
en cirugía a corazón abierto. (323) (339) (344) (61)

De igual modo un ventrículo izquierdo (VI) hipertrofiado tiene  
mayor predisposición para afectarse. La lesión más grave es el  
stone heart (79, 389) que convierte al VI en una masa contraída  
prácticamente sin cavidad, incapaz de expulsar sangre durante -  
la sístole. Su etiología parece atribuible a una deplección de  
ATP o a un bloqueo del complejo tropomina-tropomiosina, por el  
calcio.

Junto con Buckberg y Núñez González, nosotros pensamos que la -  
mortalidad post intervención, está directamente relacionada con  
la lesión miocárdica intraoperatoria, modificándose el pronósti-  
co según la previa función miocárdica de reserva. (61, 264)

Sin embargo todavía existen problemas irreconocibles derivados  
de sutiles cambios celulares en el post-operatorio inmediato, -  
sin repercusión funcional medible. (224)

Hay varios hechos claros que no se deben pasar por alto:

- 1<sup>o</sup>.- La derivación cardiopulmonar nunca ha sido ni es, fi-  
siológica. El entorno artificial creado para la sangre

por el plástico, el cristal, los metales, puede acompañarse de cambios morfológicos ultraestructurales muchos de los cuales a nivel pulmonar son los mismos -- que siguen al shock hemorrágico y a otras formas agudas de trauma pulmonar. (364, 371) (202)

2º.- La sangre puede no ser buena medicina y ciertos componentes suyos desconocidos, son dañinos desde el punto de vista inmunológico y bioquímico. Quizá ello sea responsable de un consiguiente deterioro celular que llega a la irreversibilidad durante o después del by-pass. La interacción del sistema de complemento, del esquema de coagulación, del metabolismo lipídico, del sistema quinina-kallicreína, la desnaturalización proteica (221) y otros factores más del plasma o suero, pueden estar implicados en la producción del daño celular.

3º.- Incuestionablemente algunos de los dispositivos extracorpóreos, son traumatizantes para los hematies, por esta razón, técnicas tales como la hemodilución se han generalizado aunque no son suficientes. (65, 174, 214, 228)

La hemodilución se ha impuesto desde 1963, con lo que desapareció el periodo de oliguria o anuria postoperatoria obligado hasta entonces, incluso se piensa que disminuye la sangría postoperatoria y el embolismo plaquetario (Mielke 1966). También mejora junto con la hipotermia, la reología del flujo sanguíneo y los requerimientos de sangre son menores; sin embargo el aumento del

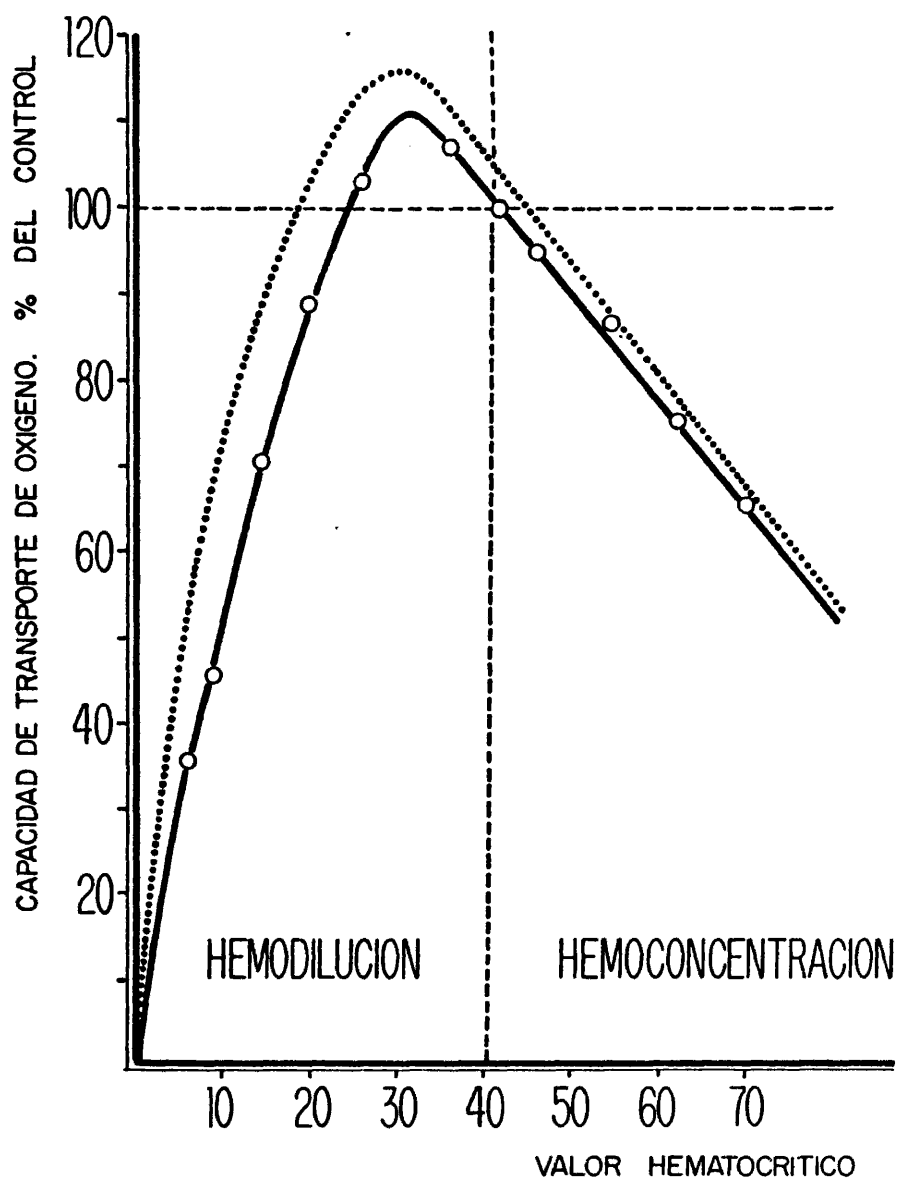


FIGURA N° 23 . .

líquido intersticial, que siempre acompaña al by-pass, es considerablemente mayor con hemodilución que sin ella (Pacífico 1979, Cohn 1971). (Figura 23).

El grado de hemodilución está en debate. Para un grupo de cirujanos viene determinado por el nivel de hematocrito que ellos consideran aceptable durante la derivación (30%). Kirklin (291) y colaboradores hacen el cálculo individual para cada paciente sobre la base de que el hematocrito sea el 8% del peso corporal en Kg. Igualmente recomiendan añadir al cebado de la máquina de CEC una dosis de dextrosa 5% en 0,45% de suero salino por su efecto diurético osmótico y por el beneficio que supone para el corazón, niveles altos de glucosa. (227).

#### PROBLEMAS DE COAGULACION INTRAVASCULAR

A pesar de las mejoras en terapia anticoagulante, la sangría post operatoria ocasiona problema en esta fase tardía principalmente por descenso del número de plaquetas que son secuestradas en elevada cantidad por bazo y pulmón.

Bajo la circunstancia de que los filtros de sangre arterial y venosa y de que los aspiradores de cardiotoromía tardaron mucho tiempo en usarse rutinariamente, los pulmones constituían el principal filtro para los pequeños agregados intravasculares durante el by-pass parcial (369) (163). En el by-pass total, la hipoperfusión y la falta de ventilación pulmonar total contribuyen al shock pulmonar únicamente mejorado por insuflación continuada de los pulmones con mezcla gaseosa y una discreta presión positiva residual.

La sangre completa ya no es considerada como forma ideal de perfusión. Nos acercamos rápidamente al día en que se imponga la terapia con sangre congelada en orden a evitar los problemas generados por la sangre en si misma (247) (246), (297).

La sangre conservada con ACD o CPD, a las pocas horas pierde -- gran parte de la actividad de la 2-3 DPG que tan importante papel juega en la liberación de O<sub>2</sub> a nivel tisular. (348) (10) (1).

Recientes informaciones documentan que la mayoría de los problemas debidos a la sangría post-operatoria, dependen del número de plaquetas y de la carencia del factor V. Y a nivel del lecho vascular capilar pulmonar, la inapropiada vasoconstricción, el shunt, el colapso venoso y otros varios mecanismos, han sido implicados como causa primaria de daño pulmonar post-perfusión (31).

La mayoría de estos datos científicos implican la existencia de microagregados intravasculares a expensas de plaquetas y leucocitos, como lesión primaria patológica responsable de una obstrucción mecánica de gran parte de la microcirculación pulmonar, (259) En opinión de varios autores los leucocitos polimorfonucleares - (PMN) (11) (188) están presentes en la microcirculación alveolar después de perfundir el pulmón animal o el humano. E igualmente, el número de plaquetas en ambos casos está disminuído y en correlación con el aumento de los niveles de Hb en el plasma. Una rápida elevación de los niveles de Hb en plasma puede ser interpretado cual sólida evidencia de trauma de los hematies circulantes (197), (87), (96), (186).

La desintegración de los leucocitos y la liberación de su contenido en gránulos de enzimas lisosómicos hacia la circulación --

pulmonar, daña las células habituales del pulmón normal. También se conoce su efecto desfavorable sobre otros órganos, por ejemplo sobre corazón son inotrópicos negativos ("factor depresor del miocardio" que induce a la vasoconstricción esplácnica) (179, 358).

Los datos sobre el daño inferido a los PMN circulantes por la oxigenación artificial, parecieron apresurar más la demanda de los oxigenadores de membrana, (100, 101, 198, 287) mucho menos lesivos que los tipos convencionales usados hasta entonces (110) (288) (367).

De todas las evidencias consideradas, ahora nos es plausible concluir diciendo que existen factores dañinos para el pulmón presentes en sangre circulante durante la CEC y en el post-operatorio inmediato.

Queda claro que no se debe ignorar la obstrucción de la microcirculación por microagregados, para justificar las alteraciones -- ventilación/perfusión y el empeoramiento de la función pulmonar derivado de la CEC.

Así como tampoco que:

1<sup>a</sup>.- La microagregación intravascular y la microtrombosis o tromboembolismo, no son necesariamente el mismo -- proceso. (317), (7)

2<sup>a</sup>.- Los microagregados se forman en sangre circulante y con estasis microvascular.

3º.- Los microagregados pueden ser destruidos sin repercusión clínica.

4º.- El pulmón normalmente atrapa PMN y plaquetas.

5º.- Por la agregación intravascular continuada; los sistemas de no filtración; la liberación de lisosomas; el secuestro de plaquetas por hígado y bazo afirmamos que...

6º.- Este es un proceso dinámico sin llegar a alcanzar - proporciones patológicas en todos los pacientes.

#### ETIOLOGIA DEL PULMON DE SHOCK

De acuerdo con la mayoría de los autores (386, 373, 370 B), re conocemos que el shock está asociado al daño pulmonar y que -- éste se manifiesta en forma de insuficiencia pulmonar aguda.

Independientemente de que el origen del shock resida en un trau matismo, en cirugía no torácica o en una derivación cardiopulmo nar, la respuesta siempre es la misma, a pesar de recibir varia das denominaciones: pulmón de shock, pulmón de perfusión, pulmón húmedo, intoxicación pulmonar por O<sub>2</sub> etc... (131) (19) (51) (28)

Se saben numerosos los factores activos en dicha insuficiencia aunque su etiología permanece oscura.

Los resultados morfológicos obtenidos de los estudios post-mor ten sólo revelan alteraciones inespecíficas, seguramente por los múltiples recursos utilizados para mantener con vida a estos pa cientes, capaces de enmascarar el verdadero hecho responsable de su patogénesis. (42)

Lo que sí es seguro es que el daño inferido al pulmón por la is quemia, no se puede separar del que sufre el corazón, por la -- misma causa.

Desde los primeros intentos con circulación extracorpórea acom pañados del desarrollo y de los avances técnicos, se han reduci do substancialmente el número de casos de insuficiencia pulmo-- nar post by-pass, así como también se han modificado las cifras de morbilidad y mortalidad.

El propósito de la oxigenación artificial durante el tiempo quirúrgico es reemplazar el bombeo cardíaco, asegurar la saturación con O<sub>2</sub> de la sangre y el intercambio gaseoso cuerpo-máquina de CEC (que simularía el lecho vascular capilar del pulmón) (40), - (39) (52).

Numerosos trabajos documentan las alteraciones de la fina estructura alveolar y capilar humana, derivadas de las técnicas de perfusión. (18, 68, 78, 47).

Después de las observaciones en vivo, las podríamos resumir como sigue: primero hay caída de la presión sanguínea sistémica con -- CONSTRICION DE LAS ARTERIOLAS PULMONARES en la parte distal de su porción precapilar. Estas arteriolas capilares y precapilares, presumiblemente hipertensivas por vasoconstricción, se empiezan a romper por su extremo final. El resultado es HEMORRAGIA PERIARTE-RIAL con extravasación de eritrocitos. Durante la fase de cons--- tricción arteriolar, todos los otros capilares aparecen normales y decididamente no congestivos pero con flujo lentificado. Si las pérdidas sanguíneas y la hipotensión sistémica son mantenidas, se instaura entonces una VASODILATAACION GENERALIZADA sugerente de la segunda fase de descompensación de la reactividad vascular pulmonar y como consecuencia de un daño vascular irreparable. Así llegamos a HEMORRAGIA ALVEOLAR y ALTERACIONES SUBCELULARES de las células endoteliales, que son: edema y rarefacción del citoplasma de los neumocitos tipo I o neumocitos membranosos; disrupción de la matriz mitocondrial de los neumocitos tipo II o neumocitos granula res; hemorragia y edema intersticiales a veces severo e intenso; degranulación y pérdida de la densidad de los mastocitos que normalmente elaboran el complejo histamina-heparina-protein-serotoni- nina (238) (233) (234).

En los últimos años ha sido demostrada la capacidad regenerativa del pulmón a expensas de los neumocitos tipo II. Son células mucho menos vulnerables que los neumocitos tipo I. Cuando éstos aparecen suficientemente dañados por diferentes agentes, entonces son sustituidos por N. tipo II capaces de subdividirse y -- originar N. tipo I. El proceso demora unos siete días aunque -- morfológicamente las nuevas células se pueden reconocer a los -- tres o cuatro días.

Hasta la fecha, la misión de repavimentar la línea epitelial de los alveolos concierne exclusivamente a los neumocitos tipo II, que también se ocupan del sistema de defensa pulmonar entre --- otras muchas funciones más (3, 157, 27).

Macrófagos y fagocitos siguen siendo atractivos para los moder-- nos investigadores. Los mastocitos por ej. que son normalmente -- encontrados en el espacio intersticial de los animales de experi-- mentación, de forma desparramada, contienen inclusiones granula-- res en su citoplasma rellenas por aminas vasoactivas (complejo -- histamina-heparin-proteína). Dichas aminas se liberan en los pro-- cesos de degranulación ocurridos post by-pass (179) (75) (80). -- Según Modry y colaboradores, así se explicaría mucha de la pato-- logía vista en estos pacientes. Por el contrario Fishman asegura que la histamina no es mediador de los cambios de permeabilidad capilar pulmonar, sino del drenaje de los vasos bronquiales hacia el espacio extracelular (132).

La respuesta del endotelio vascular del pulmón es otra interesan-- te consideración. Un ligero trauma como es la inserción de un ca-- teter con balón en arteria pulmonar, causará denudación completa de la membrana basal con desprendimiento íntegro de la línea --

endotelial. Se repone en cuestión de segundos mediante plaquetas que reendotelizan dichos vasos durante un período de tiempo (357, 359).

No obstante el daño residual persiste.

Hasta ahora no se han realizado muchas biopsias pulmonares tardías para el estudio a largo plazo, tan sólo son hallazgos anatómicos de necropsia. Estadísticamente se ha comprobado que la apertura pleural no eleva la mortalidad pero sí la morbilidad porque añade un nuevo riesgo de complicaciones sobre todo en pacientes con varios implantes valvulares. Por eso para nuestro estudio sólo hemos aprovechado los casos de apertura accidental de pleura, hecho bastante frecuente en cirugía cardíaca a pesar de ser esternotomía media la vía de abordaje la menos lesiva y traumatizante como aceptan los cirujanos cardíacos (240, 243, 83).

Al microscopio de luz estos pulmones se caracterizan por colapso del lecho microvascular, microatelectasias y hemorragia intersticial e intra-alveolar (250, 260, 257, 363). Las microatelectasias no sólo aparecen después de la CEC, están presentes en todo postoperatorio lo que sucede es que en cirugía cardíaca revisten mayor significación porque la relación ventilación/perfusión está siempre alterada: 1º.- Por el defecto cardíaco en sí. 2º.- Porque en estos pacientes rápidamente se desarrollan situaciones de bajo gasto incluso próximas a los 2,5 l/m (379, 218, 16, 56).

Aunque la etiología de las microatelectasias es cuestionable,

Blaisdell (51) las justifica por una coagulación intravascular. La pérdida de sangre facilitaría el daño de los neumocitos granulares con el subsiguiente descenso de la surfactant pulmonar, que también colaboraría al colapso alveolar pulmonar (242, 168, 161).

La surfactant desciende la tensión superficial de los alveolos a medida que se hacen más pequeños, impidiendo así un aumento desordenado de la presión intraalveolar y el vaciamiento de los pequeños alveolos, en los grandes (Ley de LAPLACE). La fracción activa de la surfactant lipoproteica es el lípido (DIPALMITOIL LECITINA) (Oaks, Moyer). Si se pierde o se destruye, la fuerza generada por el cambio de tamaño de los alveolos puede producir con facilidad atelectasias (Wilbur 1972) (268).

Son muchas las especulaciones sobre sustancias antagónicas de la surfactant desde dentro del cuerpo (fibrinógeno, heparina, colesterol, ac. oleico) y desde fuera (micro-organismos, agentes anestésicos) (72, 73, 384). Por ello el síndrome de REPERFUSION se justifica en parte por las altas concentraciones de heparina en sangre perfundida que activaría una lipasa lipoproteica destructora de la surfactant, aunque Guest y colaboradores, lo dudan (161). Mahas y su equipo piensan que el factor lesivo lo acarrea la sangre perfundida (262, 263).

De cualquier forma, es importante continuar con una ventilación adecuada por evitar en lo posible, la lesión del epitelio alveolar que podría ser fuente productora de surfactant (Maldelbaum - 1964) (242).

Para proteger el pulmón durante y después del by-pass, se necesita que el aporte de O<sub>2</sub> sea suficiente a los requerimientos y que además, se distribuya adecuadamente. (32, 40, 77, 99, 117)

Suponiendo que la capacidad de transporte de O<sub>2</sub> sea aceptable, la mayor variante para suplir la demanda, depende del flujo sanguíneo pulmonar y coronario. En sujetos normales, la resistencia vascular se autorregula acorde con las necesidades, de manera -- que el aporte está vinculado a las exigencias locales. Solo cuando la vasodilatación es máxima y por tanto la resistencia mínima, las condiciones de oxigenación dependen de otros factores. -- Ello es precisamente lo que ocurre durante la derivación cardiopulmonar. (116, 118, 127, 149)

Estos factores son: resistencia y diferencia de presión. La diferencia arteriovenosa de presión  $\Delta P$ , es igual a la resistencia R por el flujo sanguíneo Q y esta relación se cumple en cualquier lecho vascular.

La resistencia al flujo sanguíneo, es directamente proporcional a la viscosidad de la sangre (Ley de Poiseuille), a la temperatura y a la anatomía estática y dinámica de los vasos (arteriosclerosis, microembolismo).

La mejor forma de protección del pulmón y los demás órganos durante el bypass, es mantener flujos de perfusión adecuados. Si además se asocia a hipotermia por moderada que sea, entonces disminuimos más el daño vascular mecánico debido al oxigenador y aumentamos la flexibilidad de las condiciones operatorias. El consumo de O<sub>2</sub> desciende, asegurando la supervivencia tisular sin o con --

pobre perfusión. El tiempo de seguridad de la parada circulatoria con bajo flujo (0,5 litros/m/m<sup>2</sup>) es inversamente proporcional a la temperatura del paciente. (81, 392, 333, 326, 49).

Durante el enfriamiento y como precaución, la temperatura de la línea arterial no debe ser inferior a 14°C.

Durante el calentamiento no se deben superar las cifras normales en más de 15°C para evitar la menor solubilidad del gas en sangre caliente, que podría producir burbujas. Es decir, en cualquier caso, la temperatura de perfusión no excederá 39,5°C y la del agua del intercambiador no será inferior a 42°C. (Kirklin y colaboradores 1973). Durante el enfriamiento y calentamiento se recomiendan flujos elevados 2 a 2,5 l/m/m<sup>2</sup>. (291, 264) (12).

Estudios experimentales a 37°C exhiben un consumo corporal total de O<sub>2</sub> directamente relacionado con flujos superiores a 2 ó 2,5 l/m/m<sup>2</sup>. Tales flujos no resultan necesarios para perfundir completamente la microcirculación.

Con hipotermia media o moderada (28 a 32°C) también usamos flujos de 2 a 2,5 l/m/m<sup>2</sup>. Con hipotermia profunda (menos de 28°C) 1,6 l/m/m<sup>2</sup> es más adecuado especialmente si se superan las dos horas de perfusión. (251, 261, 200, 169).

Sin datos firmes pero basados en nuestra experiencia dice Kirklin "pensamos que una perfusión corta en hipotermia profunda y con 0,5 l/m/m<sup>2</sup>, es más segura para detener el corazón que un flujo nulo, particularmente con vistas a la función renal y cerebral." Y lo recomienda sobre todo para algunas cardiopatías congénitas.

El flujo de la mayoría de los oxigenadores usados en cirugía cardíaca no es pulsátil; si lo fuera probablemente se reducirían -- ciertas anomalías fisiológicas a cambio de añadir nuevos problemas y complejidades. (230, 231).

Stockard y colaboradores (1973) aseguran que para una buena perfusión, la presión de by-pass no debe ser inferior a 55 mm. de Hg. porque se reducirían peligrosamente los niveles del flujo cerebral y renal, incluso con hemodilución (Mielke 1966).

Cuando se inicia el by-pass, la presión puede caer y si al cabo de unos minutos no se recupera, necesitaremos vasopresores. --- Igualmente pasa esto cuando se restablece la circulación coronaria y la función cardíaca, debiendo procurar mantener la presión alrededor de los 75 mm de Hg. Las presiones de by-pass superiores a 100 mm. de Hg. predisponen a hemorragia cerebral en pacientes heparinizados. Si los vasodilatadores no son efectivos, bajaríamos el flujo.

La protección del pulmón post by-pass es de capital importancia -- porque al volver a circular un órgano perfundido artificialmente es cuando se manifiestan las lesiones isquémicas. En este caso -- sería en forma de PULMON DE PERFUSION O SINDROME DE REPERFUSION -- (26, 28, 31, 262, 364).

Modry y colaboradores en unos interesantes trabajos experimentales en perros, comprobaron que el pulmón puede tolerar 5 horas de ausencia de perfusión arterial sin cambios bioquímicos ni daños -- morfológicos significativos, pero con ventilación continuada. Sin embargo, ni con ventilación continuada se protege el pulmón adecuadamente si se interrumpe la perfusión por largos períodos. La

insuficiencia post-isquémica del sistema vascular terminal causa un aumento de la permeabilidad, dependiendo de la duración - de la isquemia, a su vez responsable de la formación de un exudado que cuando es lo bastante extenso produce disrupción de la surfactant y en consecuencia, atelectasias (ATELES = imperfecto + EkTASIS = expansión). Si sólo se mantiene la perfusión, tampoco se previene el daño tisular. (15, 22, 27, 179, 33.)

Las lesiones tisulares asociadas a los cambios ultraestructurales, repercuten sobre los factores bioquímicos. Una hora después de reinstaurar la perfusión, empieza el deterioro bioenergético y morfológico.

No sabemos si tales alteraciones son reversibles porque incluso donde las células están destruidas, las membranas basales aparecen intactas y algunos N. tipo II, relativamente menos dañados. (236). (125) (395).

La funcionalidad de los pulmones se ve modificada por shunt arterio-venoso, aumento de la presión transpulmonar, aumento del gradiente alveolo capilar y de la tensión alveolar; y por descenso de la compliance y de la capacidad residual funcional. En conjunto se necesita un mayor aporte de O<sub>2</sub> para realizar el mismo trabajo (32) (76, 98, 120), (146, 167, 116)

El síndrome de reperfusión, también aparece en el músculo cardíaco, en el músculo esquelético, en los riñones y después de embolotomías pulmonares, pero siempre precedido de una fase de hipoxia e isquemia.

### EDEMA INTERSTICIAL

Al ocluir la aorta ascendente, la deprivación de sangre conduce a tres hechos fundamentales:

- 1<sup>o</sup>.- Carencia de O<sub>2</sub>
- 2<sup>o</sup>.- Ausencia de substratos ricos en energía para el metabolismo celular.
- 3<sup>o</sup>.- Acúmulo de productos derivados del catabolismo (ac. láctico).

Por desgracia, se desconoce el momento límite entre la reversibilidad de las lesiones anóxicas y la muerte celular. (15, 41.) - (107).

Una vez producida la isquemia el O<sub>2</sub> es rápidamente consumido, - alcanzándose en breves minutos una PO<sub>2</sub> próxima a cero. Entonces, se detiene la producción de ATP y las mitocondrias suspenden -- sus funciones (255,256). Como consecuencia: se altera el transporte iónico por la membrana plasmática; las proteínas se desnaturalizan; los ácidos grasos dejan de oxidarse; la glicolisis - se hace más lenta; se llega a la autólisis celular y finalmente hay salida de las hidrolasas por rotura de los lisosomas. (154) (221, 179).

De todos estos acontecimientos, según parece son incompatibles con la supervivencia celular: las alteraciones de la membrana - seguidas de edema intracelular y la incapacidad de las mitocondrias para la autoreparación del daño isquémico, cuando la circulación se normaliza (se marca como tiempo límite 30 minutos -

de isquemia). (345, 347).

En los primeros momentos la célula sigue gastando ATP, a expensas de sus reservas pero como no es capaz de producirlo, su nivel cae. Solo después de una perfusión corta es posible restablecer la actividad celular normal. Pues cuando la perfusión es larga las reservas de ATP se van extinguiendo y el Na y Cl tienden a acumularse intracelularmente arrastrando agua. (154, 349, 379).

Es un principio general de la biología celular que el edema se asocia a la afectación celular progresiva y si de algún modo se aminora o previene dicho edema no se llegaría a la necrosis celular. (122)

Tomando de modelo para la contracción, el de Lange (1957) afirmamos que en el momento de la despolarización, el Ca se une a los locus de calcio en la fibrilla de actomiosina y la fibra muscular se contrae. Durante la repolarización el retículo sarcoplásmico bombea Na y Ca fuera de la célula, iniciándose la relajación. En este proceso se consume un 15% de la energía celular en constante producción a expensas del ciclo aerobio de la glucosa y ácidos grasos.

Por la isquemia y el edema celular, el Ca termina depositándose en la mitocondria en forma de apatita y carbonato cálcico, ambos insolubles. Y además el ATP, ADP, AMP se transforman en inosina que no es reversible a fosfatos de alta energía (156, 350).

Hay otro subproducto, la adenosina que sí puede ser reconvertido en ATP, por eso algunos investigadores han querido obtener -

una rápida acumulación de ATP con inyección de adenosina en animales de experimentación.

Pero sucede que incluso a dosis bajas, es un vasodilatador tan potente que provoca la muerte del animal por shock vasoparalítico irreversible (219).

El ATP es el principal de los coenzimas, como moneda energética universal intracelular. Al no ser exportable de unas células a otras, para las transacciones intercelulares se usan sustancias del tipo de la glucosa. (227) (25).

Cada célula tiene su ATP en poca cantidad. Un adulto normal posee 50 gm. de ATP total, pero gasta diariamente 50 Kg. ya que el recambio de ADP y AMP es del orden del minuto y así, a lo largo de las 24 horas.

Nosotros no podemos introducir ATP en las células como medida terapéutica, porque en la superficie de ellas existen ectofosfatasas destinadas a degradar cualquier ATP que proceda del medio intersticial.

La adenosina, a que antes nos referíamos, a diferencia de otros nucleótidos es transportada al interior de la célula y allí fosforilada a AMP y éste recargado a ATP. Parece lógico que desechando sus efectos indeseables, la administración de este producto contribuiría eficazmente al metabolismo energético endógeno, pero no es así porque la hidrólisis celular a adenosina hace que la energía del ATP se disipe en forma de calor y nunca se pensaría en utilizar ATP como sustituto de la combustión clásica.

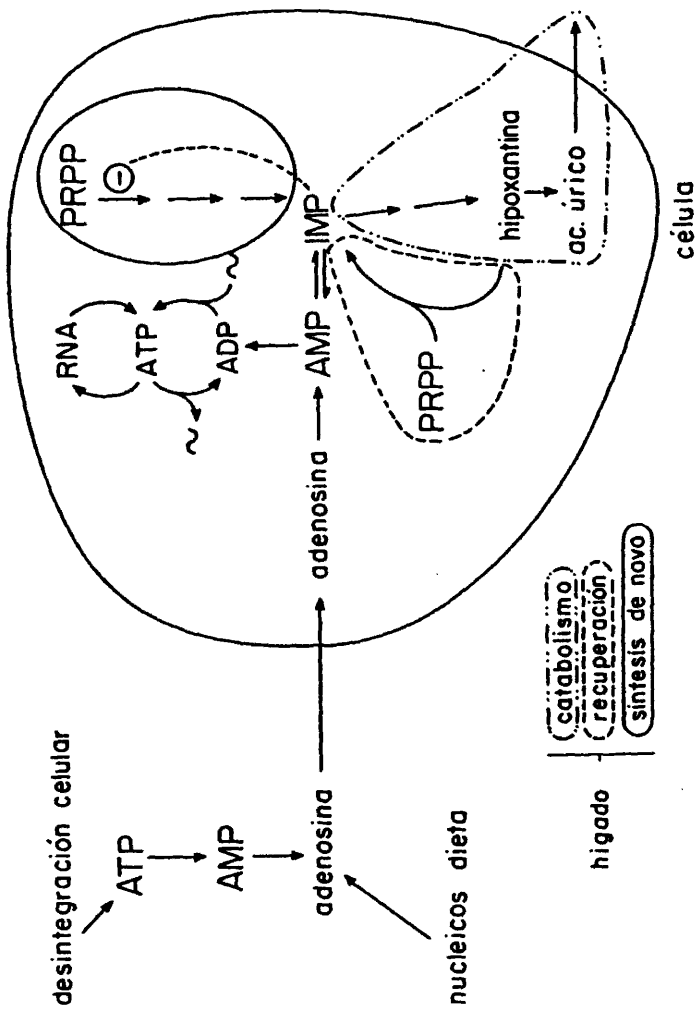


FIGURA N° 24.-

También podría pensarse que aunque no sirviese directamente, el dar ATP mejoraría el reservorio celular de adeninnucleótidos, - cuando en realidad lo único que haríamos sería aumentar el ac. úrico a eliminar, a través del metabolismo de las bases púricas (fig. 24 ).

Cualquier método que reduzca el consumo de O<sub>2</sub> por el miocardio, aumentará su protección frente a la isquemia. Nosotros hemos hecho lo siguiente: dar manitol; supresión del trabajo mecánico -- ventricular (ahorra el 50% de O<sub>2</sub>); parada electromecánica mediante una solución cardiopléjica (ahorra 25% del O<sub>2</sub>); evitar manipulaciones intempestivas; prevenir el embolismo; y por último hipotermia moderada (ahorra 7% de las necesidades energéticas de O<sub>2</sub> - por cada grado de enfriamiento.

Todo lo anterior nos ha servido de introducción a otro problema - bien documentado en la perfusión artificial de los pulmones que es: LA CONGESTION VASCULAR.

Aparece en biopsias pulmonares tomadas post-perfusión en estos pacientes y a él se llega por hemorragia intersticial y edema. Ambos hechos se acompañan de descenso de la compliance por apelmazamiento de la sangre lo que justificaría el término de pulmón rígido. (28, 204.)

Tiene repercusión radiológica además de la funcional.

Los cambios en la permeabilidad capilar conducen al "síndrome del derrame capilar" según Robin (325), cuya fisiopatología es otro - tópicamente importante.

El daño pulmonar es tan sutil que puede no afectar todo el pulmón o a un determinado área específicamente. A nivel de las uniones interendoteliales produce hipoproteinemia, seguida de un aumento de la presión osmótica capilar.

Una vez iniciado el drenaje capilar y la diapedesis de los hematíes, su marcha atrás es muy difícil. Los elementos sanguíneos -- formados y las proteínas depositadas en el espacio intersticial, in cuestionablemente producen reacción en el pulmón y consecuencias tardías tales como daño intersticial difuso y fibrosis pulmonar. (18, 68, 47, 192.)

La mayoría del drenaje vascular ocurre en zonas que pueden man tener una gran cantidad de fluído tales como el espacio muerto ana tómico del pulmón y el espacio potencial alrededor de vénulas, - arteriolas y bronquiolos.

Este edema intersticial es grávidamente dependiente por eso empieza por acumularse en la parte posterior de los lóbulos inferiores. (238 A) (238 B, 238 C.)

El proceso revierte parcialmente con ventilación asistida y con administración de albúmina, diuréticos y digitálicos. Uno de los aspectos más interesantes de esta congestión es que no siempre - se acompaña de manifestaciones clínicas audibles. Radiológicamente es un infiltrado, intersticial, difuso y algodonoso; una espe cie de bandera roja para señalar que más allá habrá caída de la saturación arterial de O<sub>2</sub>, shunt y cambios en la función pulmo-- nar (306, 307), (21).

El edema intersticial residual pulmonar es hallazgo frecuente en autopsias de pacientes llevados hasta la hemoconcentración con el fin de secar su pulmón, seguramente por la importancia del acúmulo de proteínas.

¿COMO ENTONCES SE PUEDE REMOVER AGUA DEL ESPACIO INTERSTICIAL UNA VEZ PRESENTE EN EL?

El uso de la ventilación mecánica con presión positiva residual espiratoria (PEEP), es una de las principales contribuciones terapéuticas de los últimos veinte años, pero no es una panacea - porque arrastra gran cantidad de agua pulmonar intersticial por estímulo del sistema linfático. (131, 19, 51.)

Los linfáticos yuxta-alveolares contienen una serie única de vasos y válvulas según se ha demostrado en pulmones humanos. Sin duda el transporte de fluido a través del pulmón es relativamente rápido y su vuelta por el sistema linfático es un conocido e importante mecanismo en la regulación del agua intersticial pulmonar y en el mantenimiento de su tensión superficial.

A la tercera circulación o circulación linfática se le empieza a atribuir por muchos investigadores, un gran papel clínico. Pero como ocurre muchas veces, no todos los pacientes tienen un sistema linfático pulmonar competente, ni todos son capaces de remover eficazmente fluidos desde su pulmón tendiendo a desarrollar inhabituales tipos de edema pulmonar difíciles de explicar y de tratar.

Por este motivo pensamos en el Manitol. Su alta osmolaridad y la característica de desarrollar su capacidad atractiva u osmótica a través de la membrana semipermeable de las células, facilita - que vacíen su contenido en agua y metabolitos tóxicos. Además, - el no penetrar en la célula eleva tanto la presión osmótica ex--tracelular que impide el paso hacia el interior de Na, Cl y H<sub>2</sub>O. Así combatiría la formación de edema o al menos disminuiría el - ya formado. (380) (229)

Willerson afirma que esta propiedad se aplica en cualquier órga--no porque mejora la circulación aumentando el número de capila--res abiertos, hasta entonces comprimidos por el edema (fenómeno de NO REFLOW). (382) (375) (376) (378)(23).

No es considerado tóxico porque preferentemente se elimina por el riñón sin metabolizarse. Sobre ésto hay varias opiniones con tradictorias. Nasrallah e Iber (265) aseguran que es absorbido por el intestino humano pues administrado oralmente, a las 48 horas se recoge nada más un 50% de forma cristalizada en heces y orina. La mayor parte se excreta durante el primer día.

Wick (380) dice que por vía oral el 50% del manitol marcado con C 14, se recoge en el CO<sub>2</sub> espirado a las 12 horas. Por vía intra peritoneal, la mayor parte se recupera en orina y sólo el 2 ó 3%, en el CO<sub>2</sub> espirado.

Ya había estudios previos en animales de experimentación (Lecoq, Hindle, Code). Sus efectos son muy favorables en la prevención del fracaso renal agudo (Powers 1964, Dawons 1965, Luck and Ir-vine 1965). (85, 56A, 86A).

El *Stafilococo* *aúreo* y el *Streptococo fecalis* son capaces de oxidarlo. (258)

Roberts y Smith (324) confirman que a pesar de los supuestos efectos desagradables del manitol (deplección de Na, descenso del volumen minuto) no produce hemolisis pero sí aglutinación y cambios morfológicos de los hematíes. Sin embargo mejora el flujo cerebral (Bouzarth, Goldfedder) (55). Barry y Bergman(34) añaden que la administración de manitol se acompaña de un agudo pero transitorio aumento del volumen plasmático, según Reif indeseable para el pulmón. (318)

Skillman, Parikh (1970) empezaron a usar los diuréticos osmóticos como terapéutica para el pulmón húmedo, cuando se observó el efecto adverso de la PEEP sobre el volumen minuto (si la capacidad de reserva miocárdica está disminuída) y en consecuencia, sobre la liberación de O<sub>2</sub> en los tejidos (Luth 1971).

A nosotros nos cabe la satisfacción de haber empleado, concretamente el manitol por vez primera, en el pulmón humano por inyección intravenosa directa en arteria pulmonar.

Revisando la bibliografía al respecto, los únicos trabajos encontrados sobre pulmón son los de Reif y al. en perros, según él -- con acción deletérea sobre dicho órgano mientras que el dextrano es muy beneficioso (318).

Por eso queremos resaltar aquí la originalidad del método así como su inocuidad.

En el estudio practicado por nosotros sobre circulación pulmonar humana y manitol, hemos visto una evolución mucho más favorable de los pacientes así tratados, en comparación con los que no recibieron dicho tratamiento; la diferencia ha sido -- más evidente durante las 48 primeras horas del postoperatorio en cuanto a función pulmonar, renal y cardíaca se refiere y -- en cuanto a una menor incidencia de insuficiencia pulmonar y menor demanda de inotrópicos.

A pesar de las experiencias de Núñez González y Christodoulou (86 A, 264), nosotros no tenemos datos estadísticamente significativos de ninguno de los parámetros hemodinámicos determinados. Tan solo los hemos encontrado y precozmente, en los parámetros respiratorios: gradiente-alvéolo arterial y número de horas de ventilación mecánica, en el sentido de estar disminuídos ambos en los pacientes tratados con manitol, que constituyen el grupo de estudio.

Preoperatoriamente partimos de un gradiente, un shunt y una relación  $V_m/V_c$  elevadas, por inadecuada ventilación-perfusión y -- por el shunt anatómico dcho-izq. a través de los pulmones, como corresponde a la lesión cardíaca previa de todos nuestros enfermos (Laver, Goldblatt).

Al analizarlos en el postoperatorio inmediato vemos que el gradiente se presenta significativamente elevado en comparación -- de los valores preoperatorios. En ésto coincidimos con la mayoría de los autores (Barat, Eltringham, Fordman, Geha, Mc.Clenahan) si bien no es característico de la cirugía cardíaca, ni --

ni de la CEC porque también puede acompañar a la cirugía mayor de abdomen alto por ej. (Diament, Palmer) y se justifica por -- zonas de atelectasia pulmonar, difusas y sin repercusión radiológica.

La diferencia arterio-venosa de O<sub>2</sub>, alcanza su valor máximo a las 48 horas de la intervención (Barat, Mc. Clenaham) para descender después hasta normalizarse una vez transcurrida la primera semana (E<sup>I</sup>tingham, Barat).

El cociente V<sub>m</sub>/V<sub>c</sub> aparece no significativamente elevado y sin guardar proporción con los cambios que afectan a la diferencia arterio-venosa de O<sub>2</sub>.

En cuanto al shunt real y al shunt teórico tampoco arrojan datos con significación estadística, ni encontramos correlación -- entre el gradiente y el shunt real a pesar de que las muestras de sangre fueron siempre tomadas de arteria pulmonar.

Los valores obtenidos por nosotros para el shunt teórico, son más altos que los del shunt real conseguido al sustituir en la ecuación del shunt el verdadero valor del gradiente y no el -- hipotético 5%. En ello coincidimos con Boyd, Bergman pero no -- son Barat.

De acuerdo con Bergman (1967) y Barat (1972), la magnitud de -- la diferencia arterio-venosa de O<sub>2</sub> depende no sólo de la relación sangre que shunta sino también del consumo de O<sub>2</sub>, en razón directa y del volumen minuto, en razón inversa. Precisamente por ello el gradiente alvéolo-arterial es el parámetro --

más representativo de la eficacia de la ventilación y como antes indicamos, el que en nuestro trabajo aparece más significativamente distinto.

Desde el punto de vista A-P las lesiones descritas por todos los autores (48) (61) (78) (79) (102) como derivadas de la isquemia, aparecen amortiguadas, más leves y en estado de regresión después de la administración de manitol. Respecto al edema, se aprecia mucho menos importante.

Se puede explicar porque el manitol permanece en el espacio -- extracelular sin metabolizarse hasta su eliminación total; pero mientras tanto su alta osmolaridad moviliza los líquidos retenidos en exceso, sin llegar nunca al desequilibrio electrolítico de las células (K +) ni a variar su composición, porque -- es incapaz de atravesar la membrana celular. A su vez esa elevada presión osmótica extracelular, impide la entrada en la -- célula de Na, Cl y H<sub>2</sub>O combatiendo así el edema.

El hallazgo A-P más llamativo encontrado por nosotros, ha sido un aumento manifiesto de la pinocitosis que por ser mecanismo habitual para la nutrición de líquidos, no es concluyente aunque nos permite afirmar que su incremento en los pulmones tratados con manitol, habla en pro de favorecer en ellos, la eliminación del exudado retenido en el espacio intersticial como consecuencia de la derivación cardiopulmonar en sí, lo que confirma nuestra hipótesis.

Estos resultados son de interés clínico porque resaltan la im--portancia del manejo de la hipoxemia postoperatoria y la in----fluencia de los cambios del volumen minuto sobre la oxigenación

de un paciente con previo shunt intrapulmonar alto. Sería inte-  
resante continuar el trabajo de forma que la acción del mani--  
tol se pudiera seguir más de cerca sin tantos otros factores -  
que la diluyan; por ej. en el postoperatorio inmediato aunque  
no se inyectara directamente en la circulación pulmonar sino -  
en la sistémica y por tanto en dosis más alta.

De esta forma queda abierto un amplio campo de estudio a la --  
vista de las enormes ventajas y beneficios que puede suponer -  
el manitol para los delicados pacientes cardíopatas en particular  
y todos los demás en general.

# **CONCLU SIONES**

## CONCLUSIONES

- 1<sup>a</sup>) A pesar de la gran utilización en clínica humana del manitol como agente hiperosmolar, nosotros por vez primera -- hemos aplicado su poder osmótico a nivel del pulmón al finalizar el clampaje aórtico. Es algo totalmente nuevo así como también lo es la vía de administración (directamente en arteria pulmonar) según comprobamos revisando la literatura médica castellana y anglosajona al respecto.
- 2<sup>a</sup>) No hemos observado incremento alguno de la morbilidad ni de la mortalidad directa o indirectamente achacable a este método, por eso afirmamos que también es inócuo.
- 3<sup>a</sup>) En nuestros dos grupos homogéneos de pacientes cardiopatas sometidos a circulación extracorpórea cuya única diferencia consistía en la administración o no de manitol, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en los parámetros hemodinámicos determinados.
- 4<sup>a</sup>) En cuanto a los parámetros respiratorios estudiados en ambos grupos, encontramos diferencias estadísticamente significativas en el gradiente alveolo-arterial en forma de disminución del parámetro en el grupo del manitol.
- 5<sup>a</sup>) En el estudio morfológico de las biopsias pulmonares obtenidas de ambos grupos de pacientes, las lesiones histológicas post-isquémicas derivadas de la CEC aparecían de forma focal y sin ser cualitativamente diferentes.

- 6<sup>a</sup>) Al ME aunque en ninguno de los dos grupos se han visto las lesiones propias de la isquemia severa, en el tratado con manitol las lesiones ultraestructurales se mostraban en -- fase de regresión (descamación y degranulación de los neucitos tipo II; acortamiento y ensanchamiento de los microvillis; tumefacción mitocondrial; pinocitosis masiva).
- 7<sup>a</sup>) El síndrome de reperfusión pulmonar post-isquémico que aparece al volver a circular dicho órgano, se acentúa menos -- después de la administración de manitol, sin encontrarse -- variaciones estadísticamente significativas con el tiempo de isquemia. Los hallazgos anatomopatológicos, especialmente la pinocitosis masiva del endotelio vascular, hablan a favor de la capacidad antiedematosa del citado agente hiper osmótico, al facilitar la eliminación del líquido retenido en el espacio intersticial, como consecuencia de la derivación extracorpórea.

**BIBLIO  
GRAFIA**

- 1.- Abbott, J.P., Cooley, D.A. et al. Storage of blood for open-heart operations: experimental and clinical observations. *Surgery* 44: 698, 1958.
- 2.- Abilgard, H. Acceleration of fibrin polymerization by dextran and ficoll. Interaction with calcium and plasma proteins, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 18: 518, 1966.
- 3.- Adamson, I.Y.R. and Bowden D. The type 11 cells, as progenitors of alveolar epithelial regeneration, *Lab. Invest* 30: 35, 1974.
- 4.- Affel, K. Mohnhaupt R. et al, Measuring of circulatory parameters in the driving system, *Langenbecks Arch. Chir.* 335/1-3: 47, 1974.
- 5.- Akutsu T and W.J. Kolff, Permanent substitutes for valves -- and hearts. *Trans. Am. Soc. Artificial Internal Organs* 4: 230, 1958.
- 6.- Alexander, R.S., Reflex alterations in venomotor tone produced by venous congestion. *Circulation Research* 4:49, 1956.
- 7.- Allardyce, D.B., Yoshida, S.H. et al. The importance of microembolism in the pathogenesis of organ dysfunction caused by prolonged use of the pump oxygenator, *J. Thorac. --- Cardio. Surg.* 52: 706, 1966.
- 8.- Allen, J.G., Problems and questions on coagulation of blood -- arising from the uses of extracorporeal circulation -- pumps and oxygenators, *Extract. Circul. J.G. Allen -- edit Springfield III: Thomas 1958, pag. 231.*
- 9.- Allison, J.B., Cole, W.R. et al. Effect of hemorrhage and muscle trauma upon the blood phosphate of dogs, *Amer J. -- Physiol.* 149: 422, 1947.
- 10.- Allison, J.B. Cole, W.H. et al. Objective evaluation of transfusion therapy in hemorrhagic shock, *Am. J. Physiol.* -- 156: 191, 1949.

- 11 - Ambus, C.M. and Ambrus, J.L., Regulation of the leucocyte level, Ann. N.Y. Acad. Sci. 77: 445, 1959.
- 12 - Andersen, M.N., What is the optimum flow rate. Surgery --- 43: 397, 1958.
- 13 - Andersen, M.N., Border, J.R., Acidosis, catecholamines --- and cardiovascular dynamics. When does acidosis require correction. Ann. Sur. 166: 334, 1967.
- 14 - Anderson, A.E. and Foraker, A.G. The Lung Arch. Pathol. 63: 252, 1959.
- 15 - Anderson, M. and Svane, H., Pattern of biochemical response to acute change in  $p\text{CO}_2$ . Ann. Sur. 156:752, 1962.
- 16 - Anderson, M.N., Kuchiba, K., Depression of cardiac output with mechanical ventilation: comparative studies - of intermittent positive pressure, positive-negative and assisted ventilation. J. Thorac. Cardio. Sur. 54: 182, 1967.
- 17 - Andreason, A.J. and Watson, F. Experimental cardiovascular surgery. Brits, J. Surgery 39: 548, 1952.
- 18 - Asada, S. Yamaguchi, M. Fine structural change in the lung following cardiopulmonary bypass. Chest 59:478,1971.
- 19 - Ashbaugh, D.G., Bigelow, D.B. and al. Acute respiratory distress in adults. Lancet 2: 1319, 1967.
- 20 - Ashbaugh, D.G. and al. Sepsis complicating the acute respiratory distress syndrome. Sur. Ginecol. Obstet.135: 865, 1972.
- 21 - Ashbaugh, D.G. Effect of ventilatory methods and patterns on physiologic shunt. Surgery 68: 99, 1970.
- 22 - Ashmore, G.P. In discussion. Surgery 64: 108, 1968.
- 23 - Atkins, J.M., Wildenthal K and al. Cardiovascular responses to hyperosmotic mannitol in anaesthetized and conscious dogs. Amer. J. Physiol. 225/1: 132-137.1973.
- 24 - Avery, M.E., Said S. Surface phenomena in lungs in health -- and disease. Medicine 44: 503, 1965.

- 25 - Aviado, D.M., The pharmacology of the pulmonary circulation, *Pharmac. Revue* 12: 159, 1960.
- 26 - Awad, J.A., Lemieux, J.M., Pulmonary complications following perfusion of the lungs, *J. Thorac. Cardio. Sur.* 51: 767, 1966.
- 27 - Azzopardi, A. Thurlbeck, W.M., The histochemistry of the nonciliated bronchiolar epithelial cells, *Amer. - Rev. Dis.* 99: 516, 1969.
- 28 - Baer, D.M., Osborn, J.J., The postperfusion pulmonary congestion syndrome, *Amer, J. Clin. Pathol.* 34: 442, 1972.
- 29 - Bahmson, H.T., Thorax surgery, including cardiovascular -- surgery anaesthesia and preliminary problems., *Sur. Gyn. Obst.* 122/2: 287, 1966.
- 30 - Bahmson, H.T., Discussion on oxygenators, *Extra. Circ. J.G. Allen editor Springfield III: Thomas* 1958, pag.114.
- 31 - Balis, J.U., Cox, W.D. et al The role of pulmonary hipoperfusion in the postperfusion lung syndrome, *Ann. - Thorac. Sur.* 8: 263, 1969.
- 32 - Barat, G., Domínguez de Villota et al. Study of the oxygenation of cardiac patients submitted to extracorporeal circulation. *Brit. J. Anaest.* 44/8: 817, 1972.
- 33 - Barket, V.M., Coalson, J.J. et al Early effect of hemorrhagic shock on surface tension properties and ultrastructure of canine lung, *Bull. John Hopk. Hosp.* 124: 87, 1969.
- 34 - Barry and Berman The acute effect of the intravenous infusion of manitol on blood and plasma volumes, *New -- Eng. J. of Med.* 264/21: 10851, 1969.
- 35 - Barry, K.G., Malloy, J.P., The membrane lung, *J. Am. Ass.* 179: 510, 1962.
- 36 - Bartlett, R.H., Mechanical cardiopulmonary substitution during open heart surgery, *Cardiov. Clin.* 3/3:134, 1971.

- 37 - Bartlett, R.M., Gazzaniga, A.B. et al Prolonged extracorporeal cardiopulmonary support in man J. Thorac. Cardio. Sur. 68/6: 918, 1974.
- 38 - Baxter, R.H., Bain, W.H. et al Tricuspid valve replacement: a five year appraisal Thorax 30/2: 158, 1975.
- 39 - Bay, J., Nunn, J.F., Factors influencing arterial PO<sub>2</sub> during recovery from anaesthesia Brit. J. Anaest. - 40: 398, 1968.
- 40 - Bayliss, L.E., Fee A.R. et al A Method of oxygenation blood J. Physiol. 66: 443, 1928.
- 41 - Beecher, H.K. and Murphy, A.J. Acidosis during thoracic surgery J. Thorac. Sur. 19: 50, 1950.
- 42 - Bendixen, H., Egbert H. et al Respiratory care 1st. ed. St. Louis: Mosby.
- 43 - Benchimol, A. Akre P and al. Clinical experience with the use of computers for the calculation of cardiac -- output, Am. J. Cardiol 15: 213, 1965.
- 44 - Beran, A.V., Sperling, D.R. et al Cardiopulmonary changes - following 24-36 hours of hyperoxia, Aviat. Space - Environ Med. 46/41: 419, 1975.
- 45 - Bergenz, S.E., Eiken O et al The effect of dextran of various molecular weight on the coagulation in dogs, Tromb. Diath. Haemorr. 6: 15, 1961.
- 46 - Berman, N.A., Components of the alveolar arterial oxygen - difference in anaesthetized man, Anaesthesiology 28: 517, 1967.
- 47 - Berry, J.L. and Daly I de B, Relation between the pulmonary and bronchial vascular systems, Proc. Roy. Soc. -- (London) B 109: 319, 1931.
- 48 - Bertalanfly, D. Leblond, C.P. Anatomical Record 115: 515, - 1953.

- 49 - Bigelow, W.G. et al Hipotermia: its possible role in cardiac surgery. Investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures Am.Surgery 132:948,1950.
- 50 - Blar, E. Hedstrand U. Effect of total cardiopulmonary bypass on human lung elastic properties Circulation 35&36 (suple 1): 1, 1967.
- 51 - Blaisdell, F.W., Pathophysiology of the respiratory distress syndrome Arch.Sur. 108:44,1974.
- 52 - Blanco G. and C.P. Bailey, Experimental use of autogenous -- lung oxygenation in cardiac bypass and its clinical -- application in open-heart surgery of aortic valve, -- Trans. Am.Soc.Artif.Organs. 5:157, 1959.
- 53 - Bloom, W.L. and Brewer S.S. jr., The independent yet synergistic effects of heparine and dextran, Acta Chir.Scand. Suppl.387:53,1968.
- 54 - Borts, H.G. and al, Effect of unilateral hypoxia and hypercapnia on pulmonary blood flow distribution in the dog, -- Am.J.Physiol. 191:446, 1957.
- 55 - Bouzart, W.F., Goldfedder P. et al. The traitement par le --- mannitol hypertonique des accidents de l'arteriografie cerebral, Am.J.Roentg.Sept.1968,104 n<sup>o</sup> 1 (119-122).
- 56 - Boyd, A.D., Stimation of cardiac output soon after cardiac - surgery with cardiopulmonary bypass, Ann.Sur.150:613, 1959.
- 56A- Brachfeld, N. Christodoulou, j. et al, The effects of hyperosmolar coronary perfusion on the haemodynamic, metabolic and ultrastructural changes of myocardial anoxia Postgrad.Med. Y. 1975 (51/595) 299-310.
- 57 - Braunwald, E., The miocardium: failure and infarction, H.P. Publishing, N.Y.1978.
- 58 - Brewis, R.A.L., Oxygen toxicity during artificial ventila--- tion, Thorax 24:656, 1969.

- 59 - Brestchneider et al Excitability of the heart, New York: -- Gruve, 1955.
- 60 - Brown, E.B. Jr., Physiological effects of hyperventilation Physic.Rev. 33:445, 1953.
- 61 - Buckberg, G.D. et al, Subendocardial ischemia after cardio pulmonary by-pass, Thor.Cardiovasc.Surg.64:669,1972.
- 62 - Buckberg, G.D. et al, Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries, Cir.Resp.30: 67, 1972.
- 63 - Buckberg, G.D. et al, The hazard of ventricular fibrillation in hypertrofied ventricles during cardiopulmonary -- bypass, J. Thor.Cardiovasc.Surg. 66:742, 1973.
- 64 - Brodersen, J. (1933) Z. mikr.anat.Forsch. 32,73.
- 65 - Carey, J.S., Determinants of cardiac output during experi-- mental therapeutic hemodilution, Ann.Sur.181/2:196, 1975.
- 66 - Carey, J.S. and Hughes, R.K., Cardiac output, clinical moni-- toring and management, Ann.Thorac.Sur.7:150, 1969.
- 67 - Carr, C.J. and Krantz, J.C. jr. Sugar alcohols XII, The fa-- te of polygalitol and mannitol in the animal body, J. Biol.Chem.124:221, 1938.
- 68 - Cartwright, R.S., Lim. T.P. et al Pathophysiological chan-- ges in the lungs during extracorporeal circulation -- Cir.Resp.10: 131, 1962.
- 69 - Carrington, C.B. and Liebow, A.A., Am.J. Pathol. 48:36a,1966.
- 70 - Cingolani, H.E., Faulkner, S.L., Depression of human myocar-- dial contractility with respiratory and metabolic aci-- dosis, Surgery 77/3:427,1975.
- 71 - Cingolani, H.E., Blesa E.S. et al, Effects of alkalemia on myocardial performance, Arch.Int.Physiol.Bioch. 77: - 649, 1969.

- 72 - Clements, J.A., Husted, R.F. et al, Pulmonary surface tension and the mucus lining of the lung: some theoretical considerations, J. Appl. Phys. 12: 262, 1968.
- 73 - Clements, J.A., Brown, E.S., Pulmonary surface tension and alveolar stability. J. Appl. Physiol. 16:444, 1961.
- 74 - Clowes, G.H.A. Extracorporeal maintenance of circulation - and respiration. Physiol. Rev. 40: 826, 1960.
- 75 - Code, C.F. Histamine in blood. Physiol. Rev. 32: 47, 1952.
- 76 - Colgan, F.J. and Mahoney, P.D. Surgery on cardiac output -- and shunting. Anaesthesiology 31: 213, 1969.
- 77 - Conroe, J.H. jr. Forster, R.E. et al. The lung. Clinical, - physiology and pulmonary function tests. Chicago --- year book medical publishers, Inc. pag. 390, 1962.
- 78 - Connell, R. Saand Swank, R.L. Pulmonary fine structure after hypotensive shock and transfusion of again blood. Sixth European conference microcirculation. Aalborg Denmark, June 1962.
- 79 - Cooley, D.A., Reul, G. and al. Ischemic contrasture of the heart. Stone heart. Am. J. Cardiol. 29: 575, 1972.
- 80 - Cooper; Theodore, M.D. et al. Plasma histamine during cardiopulmonary bypass in man. Archives of Surgery v - 86, 1963.
- 81 - Corning, H. Laven, M.B. Pulmonary ventilation perfusion relations after heart valve replacement or repair in man. J. Clin. Inves. 44: 406, 1965.
- 82 - Cournand, A. et al. Studies of the circulation in clinical chock. Surgery 13: 964, 1943.
- 83 - Cunningham, J.N. jr al. Influence of primary closure of -- the pericardium after open heart surgery on the frequency of tamponade, postcardiotomy syndrome and -- pulmonary complications. J. Thorac. Cardiovas. Sur. 70/1: 119, jul. 1975.

- 84 - Cheng, H.C. et al Study of oxygen consumption during extracorporeal circulation, *Am.Soc.Artif.Internal Organs.* 5:273, 1959.
- 85 - Chepky, L.P., Tsigany A.A., The influence of mannitol on -- the water electrolyte balance and the excretory function of Kidneys of patients operated for mitral stenosis, *Kardiologiya* 12/11:86, 1972.
- 86 - Cherniak, R.M. and Brown E., Simple method for measuring total respiratory compliance. Normal values for males, *J.Appl.Physiol.*20/1:87, 1965.
- 86A- Christodoulou, J., Erlandson, R., et al, Effects of mannitol on cardiac ultrastructure and microcirculation following anoxia, *Amer. J. Physiol.* 1975, 229/3 (853-860).
- 87 - Dacie, J.V., Lewis, S.M., *Practical Haematology.* London, 1969.
- 88 - Daly, I., Eggleton P. et al, Observations on the perfused living animal (dog) using homologous and heterologous blood, *Q.J.Exp.Phys.*39:29, 1954.
- 89 - Daly, I. de B.G. von Ludany et al, Sensory receptors in the pulmonary vascular bed, *Quartd J.Exptl.Physiol.*27: 123, 1937.
- 90 - Daly, I.B.; Observations on the blood perfused lungs of the dogs, guinea pig and macacus rhesus with special reference to spontaneous lung movements, *Quart J. Exptl. Physiol.* 28: 357, 1938.
- 91 - Darling, R.C., Courmand A. and Richards, Studies on the intrapulmonary mixture of gases. An open circuit for -- measuring residual air, *J. Clin.Invest.*19:609, 1940.
- 92 - Dawidson I; Barret, J.A. et al, Pulmonary microembolism associated with massive transfusion. Physiologic effects and comparison in vivo of standard and dacron wool (Swank) blood transfusion filters in its prevention, *Ann.Surg.* 181/1:51 a 57, 1975.
- 93 - Deal, C. Osborn, J.J. and al, Chest wall compliance, *Ann.Sur.* 167:73(Jan) 1968.

- 94 - De la Fuente Chaos, A. Tomo 3, 2<sup>a</sup> parte. Edit.Científico Médica 1964.
- 95 - Delgado, C.E., Fortuin, N.J. and Ross R.S., Acute effects - of low doses of alcohol on left ventricular function by echocardiography, *Circulation* 51/3:535, 1975.
- 96 - De Leval, M.R. Hil, J.D. and al, Platelet kinetics during - extracorporeal circulation, *Trans.Am. Soc.Artif.Int. Organs* 18:355, 1972.
- 97 - Delorme, E.J., Hipotermia in dogs (Technical report ONRL, - 83-53) London: office of naval research, June 22,1953.
- 98 - Diamant, M.L. and Palmer K. et al, Venous-arterial pulmonary shunting as the principal cause of postoperative - hypoxemia, *Lancet* 1:15, 1967.
- 99 - Dietiker, F., Lester N., The effects of toracic surgery on the pulmonary difussing capacity, *Am.Rev.Resp.Dis.* - 81: 830, 1960.
- 100 - Dietrich, H. Lamy M. and al, Sucessful use of membrane oxygenator in treatment of severe hypoxemia. Use of arterial and venous oxygen vs. Inspired oxygen to evaluate PEEP and need for membrane oxygenator, *Clini. Res.*22: 199 A, 1974.
- 101 - Dobell, Arc. Mitri, M. et al, Biological evaluation of -- blood after prolonged recirculation through film and membrane oxygenator, *Ann.Sur.* 161:617, 1965.
- 102 - Dodrill, F.D., *Extracorporeal circulation*, edited by IG -- Allen, pag. 327 Springfield ILL (1958).
- 103 - Dogliotti, A.M. and Ciocatto, Les bases physio-pathologiques de l'hypotermie et les possibilités de l'association hypotermie-CEC Lyon *Chir.*49:19, 1954.
- 104 - Dorson, W. Baker, E., A perfusion system for infants, *Trans. Am. Soc. Artif.Org.* 15:155,1969.
- 105 - Dow P., Dimensional relationships in the Dye-dilution curves from humans and dogs with an empirical formula, *J.Appl.Phys.*7:399,1955.

- 106 - Dowing, S.E., Talner, N.S. and al, Cardiovascular responses to metabolic acidosis, Am. J. Physiol 208:237, 1965.
- 107 - Drinker, C.K., Pulmonary edema and inflammation, Cambridge, Mass: Harvard 1945.
- 108 - Drinker, C.K., Clinical physiology of the lungs, Springfield IL, Thomas 1954.
- 109 - De Bois, A.B., Botelho, S.Y. and al, A rapid pletysmographic method for measuring THORACIC gas volume: a comparison with a nitrogen washout method for measuring FRC in normal subjetc, J. Clin.Inv.35:322,1956.
- 110 - Ducuing, J.A. et al, Notre experimentation de la chirurgie du coeur ouvert avec la systeme pump oxygenateur de Lillehei de vall, Marseille Chir. 9:263, 1957.
- 111 - Eberhart, R.C., Lamy M. et al , Hemodinamic aspects of prolonged extracorporeal circulation, Trans.Am.Soc.Artif. Inter.Org.1974.
- 112 - Edmark, W.K., Continuous blood PH measurement with extracorporeal cooling, Sur, Ginec.Obst. 109:743, 1959.
- 113 - Edmunds, L.H., Austen, W.G., Effect of cardiopulmonary volume-pressure relationships and vascular resistance, - J. Appl.Physi.21:209, 1966.
- 114 - Effler, D.B. et al, Elective cardiac arrest for open-heart surg, Sur.Ginec.Obst.105:407, 1957.
- 115 - Elliot, E.C. and J.C. Callaghan, Acid-base changes in dogs with and without extracorporeal circulation, Can.J. Sur.2:185, 1959.
- 116 - Ellis, E.L., Brown A. et al, Effect of altered ventilation patterns on compliance during cardiopulmonary bypass Anest.Analg.48:947, 1969.
- 117 - Ellison, L.T., Duke, J.F. et al, Pulmonary compliance following open-heart surgery and its relationship to ventilation and gas exchange, Circulation (supp 1) vols. - 35 y 36:217, 1967.

- 118 - Ellison, L.T., Duke, J.F. et al, Oxygen requirements in the early postoperative period (48 hours), *Ann.Sur.* 163: 559, 1966.
- 119 - Elkinton, S.R., *J. Clin. Invest.* (1947) vol. 26, pag. 1088.
- 120 - Eltringham, W.K., Schröder, R., Pulmonary arteriovenous admixture in cardiac surgical patients, *Suppl. to Circulation* 37 y 38. Supp 2, 207, 1968.
- 121 - Engell, H.C., Demands made on a heart lung machine, *Acta -- Chir. Scand* 112: 429, 1957.
- 122 - Epling, G.P. and Wilson, J.W., Uniformity of sequence in -- pulmonary alveolar necrosis, *Am. J. Vet. Res.* 32: 471, 1971.
- 123 - Enciclopedia Médico Quirúrgica - Tomo 2. Anestesia.
- 124 - Faridy, E.E., Pernutt, S. and al. Effect of ventilation on surface forces in exercised dog lung, *J. Appl. Physiol.* 21: 1433 (1966).
- 125 - Fedelescova, M. et al, Metabolic changes in autoperfusing - heart-lung preparations, *Z. Exp. Chir.* 6/1:34-42, 1973.
- 126 - Fegler, G., Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a termodilution method, *Q.T. Exp. Physiol.* 39: 159, 1954.
- 127 - Feinberg, H., Post bypass, treatment, *Ann. Thor.Surg.* 1:106, 1975.
- 128 - Felman, F., Ellis, K. and al., The fat embolism syndrome - *J. Kansas Med. Soc.* 76/2: 34-36, 1975.
- 129 - Finley, T.N., Lenfant C et al., Venous admixture in the pulmonary circulation of anesthetized dogs, *J. Appl. Physiol.* 15: 418, 1974.
- 130 - Firror, W.M., Experiments in cross circulation, *Ann. J. -- Phys.* 96: 146, 1931.
- 131 - Fishman, A.P., Shock lung. A distinctive nonentity, *Circulation* 47: 921, 1973.

- 132 - Fishman, A.P. and Hecht, H., The pulmonary circulation and interstitial space, Chicago Univ. of. Chicago Press 1969.
- 133 - Fleishman, M.J., Scott, Effect of PH change upon systemic large and small vessel resistance, Circulation Research 5: 602, 1957.
- 134 - Folkert, TL, Angell, WW et al, Effect of deep hypothermia, limited cardiopulmonary bypass and total arrest on growing puppies, Recent Adv. Stud. Card.Estr. Metab. 10: 411, 1975.
- 135 - Forconi, S., Pucceti F. et al, Urinary amino nitrogen in congestive heart failure during osmotic diuresis --- from mannitol, Boll.Soc.Ital.Card. 12/4: 336 a 339, 1967.
- 136 - Fodham RMM, Hipoxaemia after aortic valve surgery under -- cardiopulmonary bypass, Thorax 20: 505, 1965.
- 137 - Forrester, J.S., Ganz W. et al, Termodilution cardiac output determination with a single flow directed catheter, Am.Heart J. 83: 306, 1972.
- 138 - Frank, NR, Mead J. et al, Measurements of pulmonary compliance in 70 healthy elderly persons, J.Clin.Invest.36: 1680, 1957.
- 139 - Frank, NR, Lyons HA and al, Pulmonary compliance in patients with cardiac disease, Am.J.Med.22: 516, 1957.
- 140 - Freeman, G. Grane SC, Environmental factors in emphysema - and model system with NO<sub>2</sub>, Yale J.Biol.Med.40:639, 1969.
- 141 - Friedman WF, The intrinsic physiological properties of the developing heart, New York, Grune and Stratton, Inc. pag. 21, 1972.
- 142 - Fujimura, S. Kagami Y and al, Histological observations in one stage bilateral lung, allotransplantation in dogs Sci.Rep.Inst.Tohoku Univ.Serc. 21/3-4:60 a 68, 1974.

- 143 - Gadboys, ST., Mandelbaum, I et al. Homologous blood syndrome, Ann.Sur. 156: 793, 1962.
- 144 - Garzon AA, Seltzer B., Influence of open heart surgery on respiratory work, Dis.Chest. 52:392 a 396, 1967.
- 145 - Geddes, L.A., Tacher, W.A., Electrical dose for open chest electrical ventricular defibrillation, Proc.Texas -- Med. Ass.Dallas 1973.
- 146 - Geha, AS, Sessler, AD and Kirklin JW, Alveolar-arterial -- oxigen gradients after open intracardiac surgery, -- J. Thorac, Sur. 51/5: 609, 1968.
- 147 - Gessell, RH., Krenger, G. et al., Regulation of respiration: a study of the correlation of numerous factors of respiratory control, during hemorrhage and reinjection, Am.J. Physiol. 94: 365, 1930.
- 148 - Giamona, S.T. and Lefer, A.M., Mandelbaum Y, Effects of pulmonary artery ligation on pulmonary surfactant and -- pressure-volume characteristics of dog lung, Cir.Resp. 18: 683, 1966.
- 149 - Gibbon, J.R., jr., Maintenance of cardiorespiratory functions by extracorporeal circulation, Circulation 19: 646, 1959.
- 150 - Glenn, T.M. and Lefer, A.M., Corticoids in the therapy of -- circulatory shock, Simposium Baltimore University. -- Park press 1975.
- 151 - Goldfarb, M.A., Ciureg, T.F. et al., Tracking respiratory -- therapy in the trauma patients, Amer.J. Sur. 129/3: 255, 1975.
- 152 - González de Vega, A., Anuloplastia selectiva regulable y -- permanente, Rev. Esp. Card. 25:555, 1972.
- 153 - Gorlin, R., Studies on the regulation of the coronary circulation in man, Am. J. Med. 25: 37, 1958.

- 154 - Gollan, F., Rudolph C.G., et al., Electrolyte transfer during hypothermia and anoxia in dogs, Am. J. Physiol. 189: 277, 1957.
- 155 - Gollub Saand Shafer, C., Structural alteration in canine -- fibrin produced by colloid plasma expanders, Sur.Gynec. Obstet. 127: 783, 1968.
- 156 - Grande Covian, F., Bioquímica de la nutrición, Bol. Fund. - Y March. (1977), p 3 - 22.
- 157 - Green GM., In defense of the lung, Am. Lung. Assn. Bull, 60: 4, 1974.
- 158 - Gremels, H., Starling, E.H., On the influence on the hydrogenion concentration and anoxemia upon the heart volume, J. Phys (London) 61: 291, 1926.
- 159 - Gross, P., Mc. Herney, J.M. and al. Arch. Pathol. 74: 81, - 1962.
- 160 - Gross, P. Mc. Nerney, J.M. et al. Arch. Pathol. 79: 19, 1965.
- 161 - Guest, J.L., jr., Sekulic, S.M. and al, Role of atelectasis in surfactant abnormalities following extracorporeal - circulation, Circulation 33 (suppl 1): 1 a 65, 1966.
- 162 - Guyton, A.C., 1963, Circulatory Physiology: cardiac output - and its regulation, chap 3. Saunders NEW YORK.
- 163 - Hallett, J.W. jr. Sneiderman, C.A. et al, Pulmonary effects of arterial infusion of filtered blood in experimental hemorrhagic shock, Surg. Gynec. Obstet. 138: 517, 1974.
- 164 - Ham, A.W., Histology, 2nd ed. Philadelphia, London and Montreal, pag. 586, 1953.
- 165 - Hamer, NAJ, Dickson III JF et al., Effect of prolonged venoarterial pumping on the circulation of the dog, J. Thorac. Sur. 37: 190, 1959.
- 166 - Hamilton, A.S., A comparison of ten infusion fluids in the - treatment of moderate and severe hemorrhage in animals Am. J. Physiol. 150: 641, 1947.

- 167 - Hand, B.R., Malm, J.R. and al., The effects of anesthesia and cardiac bypass on pulmonary compliance in man, Bull. N.Y. Acad. Med. 46/1: 22, 1970.
- 168 - Harrison, L.H., Beller, J.J., Effects of endotoxin on pulmonary capillary permeability, ultrastructure and -- surfactant, Sur. Gynec. Obste. 129: 723, 1969.
- 169 - Haterius HO and Mason, GL., Experimental hypothermia and - rewarming in the dogs. Recovery after severe reduc-- tion in body temperature, Am. J. Physiol. 152: 225, 1948.
- 170 - Hauser, R.G. and Carleton, R.A., The failing myocardium. Assisted circulation, Med. Clin. N. Amer. 57/1: 187, 1973.
- 171 - Heddley-White, J., Corning, H. et al. Pulmonary ventilation-perfusion relations, after heart valve replacement or repair in man, J. Clin. Invest. 44: 406, 1965.
- 172 - Hems, D.A. et al, Effects of ischemia on content of metabo-- lits in rat liver and Kidney in vivo, Biochem. J. 120: 105, 1970.
- 173 - Heppleston, A.G. and Young, A.E., Alveolar lipo-proteinosis. An ultrastructural comparison of the experimental an human forms, J. Pathol, 107: 107, 1972.
- 174 - Hepps, S.A., Roe BB and al., Amelioration of the pulmonary post-perfusion syndrome with hemodilution, Ann. Sur. 166: 759, 1967.
- 175 - Hill, J.L., Ratliff, JL et al, Prognostic factors in the -- treatment of acute respiratory insufficiency with -- long-term extracorporeal circulation. J. Thorac. Cardiov. Sur. 68 (6): 905, 1974.
- 176 - Hill, JD, de Leval MR et al, Acute respiratory insufficiency: treatment with prolonged extracorporeal oxygena-- tion, J. Thorac. Card. Sur. 64: 551, 1972.
- 177 - Hill, JD, Fallat, RJ et al, Prolonged extracorporeal oxygenation. Some special problems, Mt. Sinai J. Med.N.Y. 40: 199, 1973.

- 178 - Hodgkin, JE, Evaluation before thoracotomy, West, J. Med. 122: 104, 1975.
- 179 - Hollemberg, M. Pruett, R. et al, Vasoactive substances liberated by prolonged bubble oxygenation, Sur. Forum 12: 205, 1961.
- 180 - Hood, RM and Beall, AC jr., Hypoventilation, hypoxia and acidosis occurring in the acute postoperative period, J. Thorac. Sur. 36: 729, 1958.
- 181 - Horowitz, M.S. et al. Mitral valve replacement with glutaraldehyde preserved porcine heterografts, J. Thor. and Cardiovasc. Surg. 67: 885, 1974.
- 182 - Howell, CD and Horvath, SM. Reproducibility of cardiac output measurement in the dog. J. Appl. Physiol. 14: 421, 1959.
- 183 - Huber, G. Edmonds, H. jr. Pulmonary artery occlusion. Morphologic studies. J. Appl. Physiol. 22: 1002, 1967.
- 184 - Hudson, WA, Physiological aspects of extracorporeal circulation. Brit. J. Anesthesia 31: 378, 1959.
- 185 - Hultgren, HN, Miyagawa, M. and al. Ischemic myocardial injury during cardiopulmonary bypass surgery. Am. Heart J. 85: 167: 1973.
- 186 - Ibring, G. Extracorporeal circulation and postoperative erythrocyte destruction. Studies based on the endogenous formation of carbon monoxide. Acta Chir. Scand. 116: 79, 1958-59.
- 187 - Ikins, P.M., Everson, DM. Myocardial metabolism during prolonged asystole and cardiopulmonary bypass. Sur. Forum 9: 180, 1959.
- 188 - Isao, C.H., Lin. C.Y. et al. Disseminated leucocyte injury during open heart surgery. Arch. Path. 95/6: 357, - 1973.
- 189 - Ito, I., Faulkner, W.R. Metabolic acidosis and its correlation in patients undergoing open-heart operation. Cleveland Clinic. Quart. 24: 193, 1957.

- 190 - Ito, I. and Kolff, W.L. Prevention of overoxygenation during treatment with a heart-lung machine in cardiac operations. *Cleveland Clinic. Quart.* 25: 9, 1958.
- 191 - Iyomasa, Y., Shimizu, T. Postoperative pulmonary insufficiency after open heart surgery and changes in pulmonary surface activity. *Jap. Circ. J.* 36/2: 153, 1972.
- 192 - Janoff, A. Neutrophil proteases in inflammation. *Am. Rev. Med.* 23: 177, 1972.
- 193 - Johnson, J.W.C., Permutt, S. and al. Effect of intralveolar fluid on pulmonary surface tension properties. *J. Appl. Physiol.* 19: 769, 1964.
- 194 - Jones, R.D., Kleinerman, J.I. and Luria, M.H. Observations on left ventricular failure induced by ethanol. *Cardiov. Res.* 9/2: 286, 1975.
- 195 - Jongbloed, J. Mechanical heart-lung system. *Sur. Ginecol. Obst.* 89: 684, 1949.
- 196 - Jongbloed, J. Observations on dogs with mechanically sustained circulation and respiration. *J. Appl. Physiol.* 3: 642, 1951.
- 197 - Jongbloed, J. La fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine -- dans notre appareil coeur-poumon artificiel. *J. Physiol. (Paris)* 40: 701, 1964.
- 198 - Joseph, W.L., Giordano, L.M. and al. Clinical uses of the membrane lung oxygenator for acute respiratory insufficiency. *Mt. Sinai J. Med. N.Y.* 40: 222, 1973.
- 199 - Judson, Y. Mc Namara et al. Effect of debris in stored -- blood on pulmonary microvasculature. 14/2: 133, -- 1972 *Ann. Thorac. Sur.*
- 200 - Juvenelle, A. Lind. J. Quelques possibilités offertes par l'hypothermie générale profonde et provoquée. *Press. Mes.* 60: 973, 1952.
- 201 - Juvenelle, A. Lind. J. A new method of extracorporeal circulation. *Am. Heart J.* 47: 692, 1954.

- 202 - Kamada, R.O. and Smith, J., The phenomenon of respiratory failure in shock. The genesis of shock, *Am. Heart, J.* 83: 1, 1972.
- 203 - Kelman, G.R., Nunn, J.F., The influence of cardiac output on arterial oxygenation, A theoretical study, *Brit. J. Anaesth.* 39: 450, 1967.
- 204 - Keller, C.A., Schramel, R.J. et al, The cause of acute congestive lesions of the lung, *J. Thorac. Cardio. Sur.* 53: 743, 1967.
- 205 - Keown, K.K., The anaesthesia for surgery of the heart, Thomas edit. Springfield ILL-USA.
- 206 - Kirsch, U., Rodewald, G. and al. Induced ischemic arrest - clinical experience with cardioplegie in open heart surgery, *J. Thorac. Cardio. Sur.* 63: 121, 1972.
- 207 - Kline, A., Hugues, L.E. and al., Dextran 70 in profilaxis of thromboembolic disease after surgery: a clinical study oriented randomized double blind trial, *Brit. Med., J.* 2/5963: 109, 1975.
- 208 - Kloner, R.A. et al., Histological evidence of the ability of hypertonic mannitol to reduce infart size in experimental animal, *Clin. Resp.* 1976 (151-4) 677 a 683.
- 209 - Kolff, W.J., Effler D.B. and al., *Cliveland Clinic. Q.* 25: 65, 1958.
- 210 - Kolff, W.J. and Effler, D.B., Causes of the failure in open heart operations: acidosis, overoxygenation, pulmonary capillary damage, *Trans. Amer. Soc. Artif. Inter. Organs.* 4: III. 1948.
- 211 - Korolev, B.A., Shmerel son M.B. and al, Treatment of acute respiratory insufficiency in cardiac surgery, *Kardio logia* 16/1: 16 a 21, 1976.
- 212 - Kottmeir, P.K., Adamsons, J. and al, *Surgery Forum*, 9, 184, 1958.
- 213 - Krause, W., Heene, D. and al, Der einfluss von dextran auf die fibrin polymerisation, *Klin. Wschr.* 49, 1337, 1971.

- 214 - Krovetz, L.J., Benson, R.W. and al., Hemodynamic effects of isotonic solutions rapidly injected into the heart -- and great vessels, Am. Heart, J. 73/4, 525, 1967.
- 215 - Lam, C.R. and Gahagan, T., Induced arrest cardiac (cardio--plejia) in open heart surgical procedures, Surgery -- 43: 7, 1958.
- 216 - Lambert, M.W. Journal Pathol. Bacteriol. 70: 311 a 314, --- 1955.
- 217 - Larmi, T.K.I., Turunen M., The loss of pulmonary function - specially of pulmonary diffusin capacity, following some thoracic operations, Scandinav. J. Clin. & Lab. Invest. 11:20, 1959.
- 218 - Leaf, A., Regulation of intracellular fluid volume and disease, Am. J. Med. 49: 291, 1970.
- 219 - Lerner, M.W. y Lowy, B.A., The formation of adenosine in - rabbit liver and its role as a direct precursor of - erythrocyte adenine nucleotides, J. Biol. Chem. 249: 949-966 (1974).
- 220 - Lee, Jr., W.H., Cooper et al, The effect of prolonged cardio pulmonary bypass (two to four hours) upon lung func--tion and respiratory work, Amer. Sur. 34/8, 624 a 628, 1968.
- 221 - Lee, W.H. jr. Drumhaar, D. and al, Denaturation of plasma - proteins as a cause of morbidity and death after in--tracardiac operations, Surgery St. Louis, 1961.
- 222 - Le Gallois, J.J.C., Experiences sur le principe de la vie, cited by Dubleman 1948, Paris 1912.
- 223 - Lepley, D. jr., Mani C.J., Influence of low molecular weight dextran and serum albumin as plasma expanders on acute occlusion of the mesenteric vein, S. Forum 12: 328,1961.
- 224 - Liebow, A.A., Loring, W.E. and Felton, Amer. J. Pathol. 29 - (885 a 911) 1953.

- 225 - Lim, R. Cjr, Blaisdell, F.W., Electron microscopic study - of pulmonary microemboli in regional and systemic -- shock, Sur. Forum 18: 25, 1967.
- 226 - Litwak, R.S. Slonim et al, Homologous blood syndrome during extracorporeal circulation in man. Phenomena of se-- questration and desequestration, N. Engla.J. Med. 268: 1377, 1963.
- 227 - Lobpuis, E.L., Danger of hypoglycemia during cardiopulmona-- ry bypass, J. Thorac Sur. 37: 334, 1959.
- 228 - Lohenstein, E. Hallowell, P. and al, Use of colloid and crys-- talloid solutions in open heart surgery. Physiologic basis and clinical results, Workshop on Albumin, Be-- thesda, H./400 (927 a 932) 1976.
- 229 - Long, D.M. Sánchez L., The use of low molecular weight dex-- tran and serum albumin as plasma expanders in extra-- corporeal circulation, Sur. 50: 12, 1961.
- 230 - Long, J.A., Pulsating perfusion apparatus, Science 103: 170, 1946.
- 231 - Long, J.A., A pulsating perfusion apparatus, J.Lab. Clin. - Med. 32: 300, 1947.
- 232 - Low, F.N., Anatomical Record 117 (244 a 263) 1953, The pul-- monary alveolar epithelium of laboratory animals and man.
- 233 - Low, F.N. Ibid 113: 437, 1952.
- 234 - Loosli, C.G. et al (1949) Anat. Rec. 105, 697.
- 235 - Luck, R.J., Irvine, W.T., Mannitol in the surgery of aortic aneurysm, Lancet 28: 421, 1965.
- 236 - Lunde, P.K.M. and Waaler, B.A., Transvascular fluid balance in the lung, J. Physiol, 205: 1-18, 1969.
- 237 - Lundsgaard-Hansen, P., Surgical aspects of cardiac metabolism, Sur.Gynecol. Obstet. 122: 1095, 1966.

- 238 - Macklin, Ch. et al., The pulmonary alveolar mucoid film and the pneumocytes, *Lancet* May 29 (1954) p 1099.
- 238A- Macklin (1938) *J. Thorac Surg.* 7, 536.
- 238B- Macklin (1946) *Trans. roy. Soc. Can.* 40, 93
- 238C- Macklin (1949) *Int. Cong. exp. Cytology*, Stockholm 1947, p 383.
- 238D- Macklin (1951 a) *Lancet* i, 432.
- 238E- Macklin (1953 a) *Ibid* 115, 343.
- 239 - Magovern, G.J. and al, Metabolic acidosis and the dissociation curve of hemoglobin during extracorporeal circulation, *J. Thorac. Surg.* 38: 561, 1959.
- 240 - Mair, D.D., Ritter, D.G., The palliative Mustard operation. Rationale and results, *Am. J. card.* 37: 1976.
- 241 - Majno, G. and Palade, G.E., Studies of inflammation, The -- effect of histamine and serotonin on vascular permeability. An. electron microscope study, *J. Biophys. Biochem = Cytol.* 11: 571, 1961.
- 242 - Mandelbaum, I. and Giamona, S.T., Extracorporeal circulation, pulmonary compliance and pulmonary surfactant, *J. Thoracic Cardio.Sur* 48: 881, 1964.
- 243 - Marcelletti, C., Wagenvoort, C.A. et al, Complete transposition of the great arteries. Option decided by lung biopsy *J. Thur. and Cardio. Surg.* 1978.
- 244 - Martin, A.M., Jr. Soloway, H.B., Pathologic Anatomy of the - lungs following shock and trauma, *J. Trauma.* 8: 687, - 1968.
- 245 - Mc Clenaham, J.B. Joung, W.E. and Sykes, M.K., Respiratory - changes after open heart surgery, *Thorax* 1965, 20 n<sup>o</sup> 6 (545).
- 246 - Mc Namara, J.J., Changes in some physical properties of stored blood, *Amer. Surg.* 174: 58, 1971.
- 247 - Mc Namara, J.J., Burran, E.L., Effect of debris in stored - blood on pulmonary microvasculature, *Amm. Thorac. Sur.* 14: 133, 1972.

- 248 - Mead, J. Collier, C., Relation of volume history of lungs to respiratory mechanics in anaesthetized dogs, *J. Appl. Physiol.* 14 (5) 669, 1959.
- 249 - Melrose, D.C., Nahas, R. Alvarez, D. and al. (1965) *Experientia* 21, 47.
- 250 - Milic Emili and Ruff, F., Effects of pulmonary congestion and edema on the small airways, *Bull. Physio. Path. Res.* 1971, 7/6 (1181-1196).
- 251 - Miller, D.R. and Kuen Zig M.C., Pulmonary changes following normothermic and profound hypothermic perfusion in dogs, *J. Thorac. Cardio. Surg.* 1968, 56/5 (717-731).
- 252 - Moon, V.H., The pathology of secondary shock, *Am. J. Pathol.* 24: 235, 1948.
- 253 - Moore, F.D., Body composition: total body water and electrolytes. Intravascular and extravascular phase volume, *Metabolism* 5: 447, 1956.
- 254 - Morimoto, S., Studies of the fine structure of the lung in cardiac diseases, *Shikoku Acta med.* 1971, 27/5 -- (527-544).
- 255 - Mulch, J., Shaper, W. Walter, P., Ischemic lesions of the mitochondria during cardiopulmonary bypass surgery with induced cardiac arrest. *Thorax Chir. Vasc. -- Chir.* 1974, 22/6 (571-574).
- 256 - Muller, W.H., Littlefield, J.B. and al., Pulmonary parenchymal changes associated with cardiopulmonary bypass, In Allen editor: extracorporeal circulation, Springfield 1114 (1958).
- 257 - Murakami, T. Wax, S.D. and al., Pulmonary microcirculation in haemorrhagic shock, *Sur. Forum* 21:25 (1970).
- 258 - Murphy, W. and Rosenblum, E.D., Mannitol catabolism by *Staphylococcus aureus*, *Arch. Biochem.* 107: 292(1964).
- 259 - Murray, J.F., The adult respiratory distress syndrome, *Am. Res. Rev. Disease* vol. 3 (1975).
- 260 - Murray, J.F., Shock lung, *Clin. Notes Resp. Dis.* (1974) 13/3.
- 261 - Mustard, W.T., Clinical and experimental experience with homologous and heterologous lung perfusions, *Trans. - Am. Soc. Artif. Internal Organs* I: 94, 1955.

- 262 - Nahas, R.A., Melrose, D.G., Sykes, M.K., Post perfusion lung syndrome. Effect of homologous blood, Lancet 1965, 2/7406 (254-256).
- 263 - Nahas, R.A., Melrose, D.G., Sykes, M.K., Post perfusion lung syndrome, role of circulatory exclusion. Lancet 1965, - 2/7406 (251-254).
- 264 - Núñez González, L. Acción del manitol sobre el miocardio isquémico. Tesis Doctoral. Madrid 1979.
- 265 - Nasrallah, S.M., Iber, F.L., Mannitol absorption and metabolism in man, Am.J. of Med. Scienc. vol. 258 (1969).
- 266 - Neville, W.E., Kontaxis, A. Gavin, T. and al., Postperfusion pulmonary vasculitis. Its relation ship to blood trauma. Arch. Sur. 86: 126, 1963.
- 267 - Nicholas, L., Tilney, M.D. et al., Physiologic an histologic changes in the lung of patients during after prolonged cardiopulmonary bypass. Ann. Sur. (1967) 166/5 (759-765).
- 268 - Niden, A., Bronchiolar and large alveolar cell in pulmonary phospholipid metabolism, Science 158: 1323, 1967.
- 269 - Nihill, M.R., Mc Namara, D.C., The effects of increased -- blood viscosity on pulmonary vascular resistance, Am. Heart. J. 92: 1976.
- 270 - Norman, B. Rattliff Md., Pulmonary injury secondary to extra corporeal circulation. Circulation 65/34 (1973) 425-431.
- 271 - Nowak, H. Fr. Zimnock, L. Cylwik B., Morfological and hystochemical evaluation of the heart in fibrillation induced by electric current in aortic clamping in open heart surgery, Kardiol. Pol. 1974, 16/364 (501-508).
- 272 - Nowell, N.W. and White, D.C., Adjustment to cold of the isolated rat heart, Nature (Lond) 1967. 214/5091 (913-914).
- 273 - Nozaki, M., Measurement of pulmonary surface tension using - of modified Wilhelmy balance, Iryo 21, 322 (1967).
- 274 - Nunn, J.F.: Applied respiratory physiology, London. Butterworths (1969).

- 275 - Oconnor, M.J., Comparison of two methods of postoperative - pulmonary care, Sur. Gynec. Obstet. (1975) 140/4 --- (615-617).
- 276 - Ohlson, W.T.L., A study on oxigen toxicity at atmospheric - pressure with special reference to the pathogenesis of pulmonary damage and clinical oxigen therapy. Acta. Med. Scand. (Suppl. 190) 28:1-89 (1947).
- 277 - Okada, Y. Electron microscopic study of interstitial pneumo- nia with special reference to alveolar epithelial -- cels. Acta Pathol. Japan. 22 (4): 811-821. 1972.
- 278 - Olmsted, Willian, H. (1953) Diabetes V2, 132.
- 279 - Olmsted, F. W.J. Kolff. Electronic cardiac pacemaker after -- open-heart operations. Cleveland Clinic. Quart. 25:84 (1958).
- 280 - Olkon, D.M. and Joannides, M. The capillary in the alveolus - pulmonaries of the living dogs. Arch. Int. Med. 45:201 (1930).
- 281 - Opie, L. Effect of extracellular PH on function and methabo- lism of isolated perfused dog heart. Am. J. Physiol. - 209 (1075) 1965.
- 282 - Osborn, J.J., Popper, R.W. and al. Respiratory insufficiency following open heart surgery. Ann. Sur. 156: 638,1962.
- 283 - Osborn, J.J., Makenzie, R. et al. Cause and prevention of -- heamorrhage following extracorporeal circulation. Sur. Forum 6: 96 (1956).
- 284 - Otis, A.B. Cuantitative relations in the steady state - gas exchange. Amer. Physiol. Soc. Washigton, D.C. p - (681-698)1964.
- 285 - Owens, G.J.L. Sawyers. Electroencephalographic responses in dogs during reduced blood flow. Sur. Forum 6: 506, - 1956.
- 286 - Quintero, M. Shibota Y et al. Acute portal hypertension and congestion as a cause for unexplained arterial hypo- tension and blood loss from the circuit during perfu- sion in dogs. Trans. Am. Soc. Artif. Internal Organs 5: 248, 1959.

- 287 - Quist, J. Hansen. D. and Pontoppidan, H., Partial perfusion with membrane oxygenators in the treatment of acute -- respiratory insufficiency. Ugeskr. Laeger. 135: 1808, 1973.
- 288 - Panico, F.G., Neptune, W.B. A mechanism to eliminate the -- donor blood prime from the pump oxygenator. Sur. Forum 10, 605 (1959).
- 289 - Parker, A.J., Some clinical dangers of mannitol therapy, J. Am. Animal Hosp. Ass. 1974, 10/32 (175-178).
- 290 - Parker, D.J. Some changes in the lungs associated with cardiopulmonary bypass, New York. Academic Press 1975, W3, DA, 266, 1974 L.
- 291 - Parr, G.V., Blackstone, E.H., Kirklin, J.W. Cardiac performance and mortality early after intracardiac surgery - in infants and young children. Circulation 51/5(867-874) 1975.
- 292 - Pattle, R.E. Surface lining of lung alveoli, Physiol. Revue 45: 48, 1965.
- 293 - Pearce, J.A. and RV Ebert. The elastic properties of the lungs in the aged. J. Lab. Clin. Invest. 51 (63-71) 1958.
- 294 - Peirce, E.C. Clinical use of the membrane lung. Surg. Ann.4, 1972 (191-212).
- 295 - Peirce, E.C. Problems of long term perfusion with membrane lung. N.Y.J. Med. 73: 2347, 1973.
- 296 - Perkins, HA, Osborn, JJ et al. Neutralization of heparin in vivo with protamine; simple method of estimating required dose, J. Lab. Clin. Med. 48:223, 1956.
- 297 - Perkins, HA, Osborn JJ et al. Problems in coagulation, In. Extracorporeal circulation J.G. Allen (editor) Springfield Ill: Thomas 1958, p253.
- 298 - Peters, RM, In the mechanical basis of respiratory. An --- approach to respiratory pathophysiology, Boston. Little, Brown and Co. Inc. 1969 (195-211).

- 299 - Petersen, B.D., Jackson, J.A. et al. Influence of alterations in arterial blood PH and carbon dioxide tension on plasma potassium levels in humans anaesthetized -- with nitrous oxide, thiopental and succinylcholine, *J. Appl. Physiol.* 11: 93, 1957.
- 300 - Petty, T.L., The adult respiratory distress syndrome. *Contributions of a lumper*, *Am. Rev. Resp. Dis.* 1975, 111, 713.
- 301 - Philbin, D.M., Sullivan, S.F. Postoperative hypoxemia. Contribution of a cardiac output, *Anesthesiology* 32, 136 (1970).
- 302 - Policard, A., Collet, A. Etude au microscope electronique - des myeliniques dans les processus inflammatoires, *Bull Appl. Microbiol.* 7: 49, 1957.
- 303 - Pompeyo Gallardo, A., Oliveira, S.A. et al. Sindrome pulmonar post perfusion, *Rev. Peru Pediat.* 24: 61, 1966.
- 304 - Pontius, R.G., Watkins, G.E. et al, Studies of acid-base -- derangement during total cardiac bypass, *Sur. Forum* - 8: 393, 1958.
- 305 - Porter, G.A., Starr, A. Kinsey, J. et al. Mannitol hemodilution. Perfusion: the kinetics of manitol distribution and excretion during cardiopulmonary bypass, *J. Sur. Resp.* 1967, 7/10 (447-456).
- 306 - Pontoppidan and Bushnell (1967) Lung Disease. In *Clinical - Anesthesia Series*, ed Holaday, D.A. p 199 OXFORD: -- Blackwell.
- 307 - Pontoppidan, Geffin et al, Acute Respiratory failure in the adult, *New Eng. J. of Med.* (1972).
- 308 - Potts, W.J., Riker, W.L., Maintenance of life by homologous lungs an mechanical circulation, *Surgery* 31: 161, 1952.
- 309 - Potts, W.J., Riker, W.L. and R. de Bord, An experimental -- study of respiration maintained by homologous lungs, *J. Lab. Clin. Med.* 38: 28, 1951.
- 309A- Powell, W.J. jr., Di Bona D.R., Flores J. et al, Effects of hiperosmotic mannitol in reducing ischemic cell --- swelling and minimizing myocardial necrosis, *Circulation* 1976, 53/3 (I-45, I-51).

- 310 - Prys Roberts, C. Kelman Gr. et al., Hemodynamic and alveolar arterial  $PO_2$  differences at varying  $PaCO_2$  in anaesthetized man, *J. Appl. Physiol.* 25:80 (1968).
- 311 - Rabelo, R.C. Oliveira, S.A. Tanaka, H. The influence of -- the nature of the prime on postperfusion pulmonary -- changes, *J. Thorac. Cardio. Sur.* 1973, 66/5 (782-793).
- 312 - Rahn, H. Otis, A., Chadwick, L. et al, The pressure-volume diagram of the thorax and lungs, *Amer. J. Physiol.* 146 (161-178) 1946.
- 313 - Ramos Márquez, M. Rotlin, M. et al. Incidence of death or severe respiratory complications after open heart surgery related to preoperative hemodynamics and lung -- function. *Basic. Resp. Cardiol.* 69/6 (543-572) 1974.
- 314 - Rastan, H. Kirchoff, P.G. and Rastan, D., Rastelli operation for complete transposition in the great vessels, ventricular septum defect and pulmonary atresia, *Thoraxchir. Vasc. Chir.* 1975, 23/1 (66-71).
- 315 - Ratliff, N.B., Young, W.G. and al., Pulmonary injury secondary to extracorporeal circulation, *J. Thorac. Cardio. - Surg.* 65: 425, 1973.
- 316 - Read, R.C. *J. Thorac. Cardio. Sur.* 1959, 38: 685.
- 317 - Reid, S. Connell PhD et al. Pulmonary microembolism after -- blood transfusions: an electron microscopic study, 177/1 (40-49) 1973.
- 318 - Reif, M.E. et al. Effect of mannitol and dextran on interstitial pulmonary edema, *J. Sur. Resp.* 12: (234-239) - 1972.
- 319 - Repogle, R.L., Use of corticosteroids during cardiopulmonary bypass. Possible lysosome stabilization, *Circulation* 33, 86, 1966 (Supl. I).
- 320 - Riley, R.L., Cournard A and Donald, K.W., Analysis of factors affecting partial pressures of oxygen and carbon dioxide in gas and blood of the lungs, *J. Appl. Physiol.* 4: 102, 1951.

- 321 - Riley, R.L., Shepard, R.H. et al. Maximal diffusing capacity of the lungs, *J. Appl. Physiol.* 6: 537, 1954.
- 322 - Robert, J. Weedn, M.D. et al. Effects of oxygen and ventilation on pulmonary mechanics and ultrastructure -- during cardiopulmonary bypass. *Am. J. Sur.* vol. 120, 1970 Nov. 584 a 590.
- 323 - Robert, H. Bartlett, M.D. and al. Prolonged extracorporeal cardiopulmonary support in man, 68/6, 1974, pag.918, *J. Thorac, Cardio. Sur.*
- 324 - Roberts, B.E., Smith P.H. Hazards of mannitol infusions. 1966 *Lancet* 28-425.
- 325 - Robin, E.D., Carey, L.C. and al. Capillary leak syndrome -- with pulmonary edema. *Arch. Int. Med.*130: 66(1972).
- 326 - Robicsek, F. Sanger, Pw et al. Heart surgery in normothermic body perfusion, interruption of the coronary blood -- flow and topical cardiac hypothermia. *Ann. Thorac. Sur.* 1967, 4/3 (232-241).
- 327 - Root, W.S., Walcott, W.W. et al. Effects of muscle trauma and of haemorrhage upon the output of the dog. *Am. J. Physiol.* 151: 34, 1947.
- 328 - Roujeau, J. Masquet, Ch., Boddaret, A. Anatomical state of - the lungs after venous arterial bypass for extracorporeal oxygenation. *Rev. Franc. Mal. Resp.* 1974, 2/11 - (947-951).
- 329 - Rounthwaite, H. Scott, H. Gurd, F., Changes in the pulmonary circulation during hemorrhagic shock and resuscitation. *Sur. Forum* 3: 454,1952.
- 330 - Rutz, B.A. Laboratory evaluation of intraoperative myocardial protection. The need for appropriate animal models. *Ann. Thor. Surg.* 20:7, 1975.
- 331 - Salisbury, P.F., Katsuhura, K. et al. Factors which influence edema in the isolated dog heart. *Circ. Resp.* 9: 601, 1961.
- 332 - Salisbury, P.F. Weil P. and State D. Factors influencing collateral blood flow to the dog's lung. *Circulation Research* 5: 303, 1957.

- 333 - Santos, E.M. and Kittle, C.F., Electrocardiographic changes in the dogs during hypothermia, Am. Heart. J. - 55: 415, 1957.
- 334 - Saunders, K.B. Alveolar arterial gradient for O<sub>2</sub> in heart failure. Lancet 11, 160 (1965).
- 335 - Schramel, R.J., Cameron and al. Studies of pulmonary diffusion after open heart surgery, J. Thorac. Cardio. Sur 38: 281, 1959.
- 336 - Schramel, R. Smith, F. et al. Pulmonary lesions produced by partial prolonged perfusion. Surgery 54:224,1963.
- 337 - Sealy, W.C. et al. Function and structural changes in the lung in hemorrhagic chock. Sur. Gynec. Obstet. 122: 754, 1966.
- 338 - Selkurt, E.E. Effect of pulse pressure and mean arterial - pressure modification on renal hemodynamics and electrolyte and water excretion. Circulation 4: 541, - 1951.
- 339 - Severinghaus, J.W. Swenson, E.W. et al. j. Appl. Physiol. 16, 53, 1961.
- 340 - Sharma, G. Pulmonary blood volume in extracorporeal circulation an experimental study and some clinical observations. Indian heart Journal 1972: 61/2 (154-158).
- 341 - Shimizu, T. and Lewis, F.J., Experimental study of respiratory mechanics following chest surgery, J. Thorac. Cardio. Sur. 52: 68, 1966.
- 342 - Shimizu T Lewis, F.J. An experimental study of pulmonary --- function following cardiopulmonary bypass. J. Thorac. and cardio. Sur. 52, 565, 1966.
- 343 - Shumway, N.E., Lower, R.R., Stofer, R.C. Selective hypothermia of the heart in anoxic cardiac arrest, S.G.O. - 109: 750, 1959.
- 344 - Sjöstrand, F., Sjöstrand, T. (1938) Z. mikr. anat. Forsch 44, 370.

- 345 - Smith, N.T. et al. Myocardial resistance to methabolic aci  
dosis. Arch. Sur. 92: 892, 1966.
- 346 - Sobonya, R.E., Kleinerman, J. Pulmonary changes in cardio-  
pulmonary bypass, short term on granular pneumocytes.  
Chest 1972, 61/2 (154-158).
- 347 - Sodi Pallarés, D., Medrano, G.A., Electrograms of the con-  
ductive tissue in the normal dog's heart, Am. J. Car-  
diol. 4: 459, 1959.
- 348 - Soulier, J.P., Les modifications du la sang dans les trans-  
fusions massives et la circulation extracorporeale -  
utilisant du sang citraté. Rev. Hematol. 13:4, 1958.
- 349 - Staub, N. Nagama, H. Pearce, M.L. Pulmonary edema in dogs  
specially the sequence of fluid accumulation in lungs.  
J. Appl. Physiol. 22: 227, 1967.
- 350 - Sols, A. Inconsistencias bioquímicas en terapéutica. El mi-  
to de los coenzimas cargados (1977) p 265-274. INP. -  
Simposio Internacional.
- 351 - Stein, M. Forker, C.E. et al. Gas exchange after autologous  
pulmonary embolism in dogs. Ibid. 16, 448, 1961.
- 352 - Stowe, R.W. et al. Rapid measurement of the tensions of --  
carbon dioxide in blood. Arch. Physiol. Med. 38:646,  
1957.
- 353 - Strong, M.J., Keats, A.S. and Cooley, D.A. Anaesthesia for  
cardiovascular surgery in infancy. Anaesthesiology -  
1966, 27 n<sup>o</sup> 3, 257.
- 354 - Sujansky, E. Siska, K. et al. Selection of sustitutive so-  
lution for extracorporeal circulation in relation to  
the renal circulation. Bratislava Bull. Int. Chir. -  
1969, 28/3 (300-307).
- 355 - Sullivan, S.F. Patterson, R.W., Malm, J.R. Effects of heart  
lung bypass on the mechanics of breathing in man. J.  
Thorac. Sur. 1966, 51 (205).
- 356 - Sullivan, F.J., Mroz, E.A. and Miller, R.E. The precision -  
of a special purpose analog computer in clinical car-  
diac output determination. Ann. Sur. 1975, 181/2, 232-  
238.

- 357 - Swank, R.L. and Poster, G.A., Disappearance of microembolism into patients during cardiopulmonary bypass. *Transfusion* 3: 192, 1963.
- 358 - Swank, R.L., Hissen, W., 5 Ohtyptamine (serotonin) in acute hypotensive shock. *Am. J. Physiol.* 207, 215, - 1964.
- 359 - Swank, R.L., Roth, J.D., Screen filtration pressure method and adhesiveness and agregation of blood cells. *J. Appl. Physiol.* 19: 340, 1964.
- 360 - Sykes, M.K., Mc Nicol, M.W., *Respiratory Failure first edition*. Blackwell Scientific Publications, L.T.D. -- Oxford.
- 361 - Tangen, O. Wik, K.O. and al. Efecto del dextrano sobre - la fibrina humana y la fibrinolisis inducida por la plasmina. *Thrombosis Reseach* vol. 1 (487-492) 1972. USA Pergamon Press. Inc.
- 362 - Thelmo, W. Becker, Nh et al. Sequential light and electron microscopy of isolated perfused lungs. *Ann. Sur.* -- 171, 1970.
- 363 - Terry, R.J. (1926) *Anat. Record.* 32, 223.
- 364 - Tilney, N.L. and Hester, W.J., Physiologic and histologic changes in the lungs of patients dying after prolonged cardiopulmonary bypass. An inquiry into the nature of postperfusion lung. *Ann. Sur.* 166: 759, 1967.
- 365 - Terry, R.j. (1945) *Ibid* 91, 302.
- 366 - Torok, B., Halmabyi, G.Y., Szmolenszky T. and Roth, E., *Multi organ perfusion preparations: their surgical production and general function.* *Acta Acad. Sci. Hung.* 1974, 15/4, 367-374.
- 367 - Tooley, W.H., Finley, T.N. and Gardner, R., Some effects -- on the lungs of blood from a pump oxygenator. *Physiologist* 4: 124, 1961.
- 368 - Trowel, O.A. 1943 *Q. Jl. Exp. Physiol.* 32, 203.
- 369 - Turina, M. The role of the blood filter in the prevention - of pulmonary damage after whole body perfusion. *Thorax Chir. Vask* 1972, 20/2, 122-128.

- 370 - Turner; Warwicks M. Thorax 21, 290 (1966).
- 370A- Van Slyke, D.D. and Neill, J.M. (1924). The determination of gases in blood other solutions by vacuum extraction and manometric measurement. J. Biol Chem 61, 523.
- 370B- Veit, F.J., Jack, W.C. et al Pulmonary microcirculatory response to shock. A unified mechanism underlying pulmonary damage. Surgery 1968, 64-1 pag. 95.
- 370C- Von Hayek, H. (1942) Anat An 93, 149.
- 371 - Wahrenbrock, E.A., Carrico, C.J. et al. Increased atelectatic pulmonary shunt during hemorrhagic shock in dogs J. Appl. Physiol. 29: 615, 1970.
- 372 - Wasserman, K. and Conroe, H.J., A. Method for estimating instantaneous pulmonary capillary blood flow in man. J. Clin. Invest. 41: 401, 1962.
- 373 - Weedn, R.J., Coalson, J.J. and Greenfield, L.J., Effects of oxygen and ventilation on pulmonary mechanics and ultrastructure during cardiopulmonary bypass. Am. J. Sur. 120: 584, 1970.
- 374 - Weil, P. et al. Physiologic factors influencing pulmonary artery pressure during separate perfusion of the systemic and pulmonary circulations in the dog. Am. J. Physiol. 191: 453, 1957.
- 375 - Weisfeldt, M.L., Scully, H.E. and Selden, R., Effect of mannitol on the performance of the isolated canine heart after fibrillatory arrest. J. Thorac. Cardio. Sur. 66/2 (290-299) 1973.
- 376 - Wendling, M.G., Eckstein, J.W. and Abboud, F.M., Effects of mannitol on the renal circulation. J. Lab. Clin. Med. 1969, 74/4 (541-547).
- 377 - West, J.B.; Dollery, C.T. Increased pulmonary vascular resistance in the dependent zone of the isolated dog lung caused by perivascular edema. Cir. Res. 17:191, 1965.

- 378 - Wetzels, E. Penz, U. and Birecks, W. The renal hemodynamic situation during cardiac operations with extracorporeal circulation and administration of mannitol. Z.B.L. Chir. 1967, 92/36, 2595-2504.
- 379 - Wholen, D.A. et al. Ischemia effect on cell volume regulation. Am. J. Path. 74: 381, 1974.
- 380 - Wick, A.N. Morita, T.N. and Joseph, L. The oxidation of -- mannitol. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 85: 188, 1954.
- 381 - Wilder, R.J. Rush, B.F. Destruction of canine red blood -- cells by the disc oxygenator. Protective effect of hypotermia. Sur. Forum 13: 118, 1962.
- 382 - Willerson, J.T. Powell, jr. W.J. Guiney, T.E., Improvement in myocardial function and coronary blood flow in ischemic myocardium after mannitol. J. Clin. Invest. 1972, 51/2 (2989-2998).
- 383 - Williams, M.H. and Reyford, C.M. Effect of variation of tidal volume on size of physiological dead space in - dogs. J. Appl. Physio. 9, 30, 1956.
- 384 - Wilson, J.W., The pulmonary cellular and subcellular alterations of extracorporeal circulation. Sur. Cli. N. Amer. 1974, 54/5, 1203-1221.
- 385 - Wilson, E.M. Ranieri jr. A.J. An evaluation of thermal dilution for obtaining serial measurement of cardiac output. Med. Biol. Engineering 1972, 10/2, 179-191.
- 386 - Wilson, J.W., Microcirculatory considerations in extracorporeal oxygenation. New York, J. Med. 73: 2337(1973).
- 387 - Wogenvoort, C.A., Wagenovoort, N. Pathology of pulmonary - hypertension. New York London Sichey Toronto 1977.
- 388 - Wood, D.A. and Miller, Role of the dual pulmonary circulation in various pathological conditions of the lungs. J. Thorac. Sur. 7: 649, 1938.
- 389 - Wukasch, D.C., Reul, G.Milam, J.D. The stone heart syndrome. Sur. 1972, 72/6 (1071-1080).

- 390 - Wyche, M.Q. jr. and Marshall, B.E. Lung function pulmonary extravascular water volume and hemodynamics in early hemorrhagic shock in anesthetized dogs. *Ann. Sur.* 174: 296 (1971).
- 391 - Wylie, W.D., There but for the grace of God. *Ann. Roy. Coll. Sur. Eng.* 1975, 56/4 (171-180).
- 392 - Yamaguchi, T. Nagoya, J., An experimental study on hypothermic cardiopulmonary bypass with hemodilution -- technique. *J. Med. Sci.* 1967. 30/2 (129-155).
- 393 - Yellin, E. Levy, L. and al. Hemodynamic effects of intra-aortic balloon pumping in dogs. *Trans. Am. Soc. Artif. Inter. Organs.* 19: 389, 1973.
- 394 - Young, N.K. et al. Increased pulmonary vascular resistance following prolonged pump oxygenation. *J. Thorac. -- Sur.* 49: 580, 1965.
- 395 - Young, W.G. jr., We Sealy et al. Metabolic and physiologic observations on patients undergoing extracorporeal circulation in conjunction with hypothermia. *Surgery* 46: 175, 1959.
- 396 - Yuba, K., A study on the pulmonary functions and the pulmonary circulation in cardio-pulmonary diseases. Pulmonary capillary blood flow and pulmonary capillary -- mean transit time in cardio-pulmonary diseases. *Jap. Circulat. J.* 1971, 35/11, 1399-1409.
- 397 - Zapol, W. and al. Clinical membrane lung support for acute respiratory insufficiency. *Trans. Am. Soc. Artif. - Inter. Organs.* 18: 553, 1972.
- 398 - Zarco, P., Pérez Olea, J. El Fallo mecánico del corazón. - Toray. Barcelona 1975.
- 399 - Zierler, K.L., Theoretical basis of indicator dilution methods for measurement flow and volume. *Circulation. Res.* 10; 429, 1962.
- 400 - Zimmerman, H.A., J.M. de Oliverra, C. Nogueira et al. Electrocardiographic in open heart surgery. *J. Thorac. - Sur.* 36: 12, 1958.

- 401 - Zoll, P.M., Paul, M.H. et al. Effects of external electrical currents on heart: control of cardiac rhythm -- and induction and termination of cardiac arrhythmias. Circulation 14: 745, 1956.
- 402 - Zotti, E. et al., Prolonged veno-venous perfusion with a membrane oxygenator for respiratory failure. J. --- Thorac.Cardiov. Sur. 51: 383, 1966.
- 403 - Zuhdi, N., Mc Culloch, B., Carey, J. et al., J. Int. Coll. Sur. 35: 319, 1961.

