



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Contribución al estudio de la función pulmonar en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca extracorpórea: biopsia pulmonar y lavado broncoalveolar

Cipriano Carlos Abad Vázquez

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Cipriano Carlos Abad Vazquez

CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES
INTERVENIDOS DE CIRUGÍA CARDIACA EXTRACORPÓREA, BIOPSIA PULMONAR
Y LAVADO BRONCOALVEOLAR.

Trabajo presentado por D. Cipriano Carlos ABAD
VAZQUEZ, para optar al grado de Doctor en
Medicina y Cirugía.

Barcelona, Mayo, 1988.

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0700389763

AGRADECIMIENTOS

- Al Profesor Juan Sanchez-Lloret, Catedrático de Cirugía, por dirigir esta Tesis y por su estímulo y ayuda durante todo el proceso.

- Al Dr. Jaime Mulet, Jefe de Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Clínico de Barcelona, lugar donde trabajo y donde he realizado esta Tesis; mi agradecimiento por el apoyo, ayuda y colaboración que me ha brindado en todo momento.

- A todos los miembros del Servicio de Cirugía Cardiovascular, por la sobrecarga asistencial que ha representado para ellos la realización de este trabajo y especialmente a los que me han ayudado directamente como los Drs. Clemente Barriuso, Carlos A. Mestres, José L. Pomar y a las enfermeras de quirófano Ana Roselló, M^a Josép Brustenga y Constanza Pérez; también mi agradecimiento a la secretaria del Servicio Srta. Teresa Isart, Mención especial merece la enfermera Esther Armans por su gran ayuda y colaboración en la recogida de datos y seguimiento post-operatorio.

- Al equipo de Perfusión del Servicio de Cirugía Cardiovascular, enfermeras Carmen Ayats, Anna Gonzalez, Marta Sánchez y Aurora Vidal, por proporcionarme los datos de perfusión y por su ayuda durante todo el trabajo.

- Al Servicio de Neumología, por su colaboración, ayuda y aportación de parte de los datos, especialmente a los Drs. Antonio

Xaubet, Antonio Torres, Carlos Agustí y Alberto Marín; además, a las enfermeras del Servicio de Neumología Srtas, Maite Carrión y Teresa Solé.

- Al Departamento de Anatomía Patológica, por realizar el estudio microscópico, parte fundamnetal de ésta Tesis. Mi agradecimiento a los Drs, Josep Antoni Bombi, José Ramirez y a la Srta, Elena Rull.

- Al Departamento de Anestesia y Reanimación y especialmente a los anestesiólogos adscritos al Servicio de Cirugía Cardiovascular, Drs, Carmen Gomar y Mauricio Pacheco; también a las Dras, Guillermina Fita, M^a José Jiménez y Elisabeth Zavala.

- Finalmente, quisiera expresar mi más sincera gratitud a Carmen Torres por su inestimable ayuda y por las muchas horas empleadas en la revisión, corrección y mecanografiado del manuscrito.

INDICE

I). INTRODUCCION

A). Historia de la Circulación Extracorpórea

B). Clasificación de la Circulación Extracorpórea

B.1) CEC con Hipotermia Profunda y Parada Circulatoria.

B.2) CEC con Flujo Pulsátil.

B.3) CEC Conveccional.

a). Elementos del circuito de CEC:

b). Técnica de la CEC

C). Otros tipos de Asistencia Circulatoria

C.1) Balón de Contrapulsación.

C.2) By-pass Izquierdo.

a). By-pass aurícula izquierda-arteria femoral

b). By-pass arco aórtico-arteria femoral

c). By-pass fémoro-femoral

C.3) Asistencia Ventricular.

a). Sistema de Litwak

b). Sistema de Spencer

c). Bomba impulsora

d). Sistema de Bernhard

e). Sistema de Pierce

D). Complicaciones de la Circulación Extracorpórea

D.1) Complicaciones Pulmonares.

a). Edema pulmonar no-cardiogénico

b). Edema pulmonar cardiogénico

D.2) Complicaciones Hematológicas y Coagulación.

a). Leucocitos

b). Eritrocitos

c). Coagulación

D.3) Inmunidad y CEC.

D.4) Infecciones y CEC.

D.5) Alteraciones Renales.

D.6) Alteraciones Endocrinas.

a). Catecolaminas

b). Vasopresina

c). Metabolismo de los hidratos de carbono

- d). *Metabolismo de los lípidos*
 - e). *Glándulas suprarrenales*
 - f). *Tiroides*
 - g). *Calcio*
 - h). *Magnesio*
 - i). *Potasio*
- D.7) *Alteraciones del Sistema Nervioso.*
- D.8) *Complicaciones Abdominales.*

II). JUSTIFICACION DE LA TESIS E HIPOTESIS DE TRABAJO

A). Biopsia Pulmonar y Estudios Anátomo-Patológicos del Pulmón

B). Síndrome de Distresa Respiratoria del Adulto (SDRA)

B.1) Conceptos Físio-Patológicos,

- a). *Fase de edema pulmonar*
- b). *Fase intermedia*
- c). *Fase de fibrosis*

B.2) Anatomía Patológica,

C). Lavado Broncoalveolar (LBA)

III). MATERIAL Y METODOS

A). Consideraciones Generales

B). Criterios de Inclusión y Exclusión en el Protocolo

C). Libreta de Recogida de Datos y Proceso de Datos

D). Estudio de la Muestra de Enfermos

IV). RESULTADOS

A). Consideraciones Generales

- A.1) *Sintomatología Clínica,*
- A.2) *Medicación,*
- A.3) *Tensión Arterial,*

A.4) Hemograma,

A.5) Gasometría Arterial,

A.6) Radiología Torácica,

B). Biopsia Pulmonar

B.1) Microscopio Optico,

a). Hallazgos en la biopsia pre-CEC

b). Hallazgos en la biopsia post-CEC

c). Otros hallazgos en la biopsia pulmonar

Comparación entre los datos de la 1ª y 2ª biopsia pulmonar

e). Relación entre ciertos parámetros clínicos y la presencia de células (PMN) en el septo de la 2ª biopsia pulmonar.

B.2) Microscopio Electrónico,

C). Lavado Broncoalveolar

C.1) Hallazgos en el 1º LBA,

C.2) Hallazgos en el 2º LBA,

C.3) Comparación entre los Hallazgos del 2º LBA frente al 1º LBA.

C.4) Relación entre ciertos Parámetros Clínicos y la presencia de Neutrófilos en el 2º LBA.

V), DISCUSION

A). Generalidades

B). Sustancias Liberadas por los PMN en el Pulmón

B.1) Radicales Libres de Oxígeno,

a). Génesis de los radicales tóxicos

b). Acciones de los radicales tóxicos

c). Mecanismos contra los radicales tóxicos

B.2) Derivados del Acido Araquidónico,

a). Vía de la ciclooxigenasa

b). Vía de la lipooxigenasa

c). Factor activador de las plaquetas

d). Otros mediadores químicos

B.3) Enzimas Proteolíticas,

a). Elastasas

b). Antiproteasas

C). Comentario Final

VI), CONCLUSIONES

VII), BIBLIOGRAFIA

I > . INTRODUCCIÓN

A). Historia de la Circulación Extracorpórea

Los comienzos de la Cirugía Cardíaca con Circulación Extracorpórea (CEC) se remontan al siglo pasado y así, en 1882 **Schroeder** (1), describió un tipo de oxigenador de burbujas experimental, que básicamente consistía en mezclar aire con sangre para así arterializar ésta última por medio de un complejo mecanismo. Tres años más tarde, **Frey y Gruber** (2), diseñaron un oxigenador para perfusión de órganos aislados y ya apuntaron la posibilidad de poderlo utilizar como sustituto de los pulmones, ésta concepción quizás fue la primera en el terreno de la aplicación a humanos de la CEC.

Jakobj (3, 4) en 1895, con un modelo experimental, utilizó pulmones de cerdo y ternera como oxigenador.

El ruso **Brukhonenco** (5, 6), en 1926, diseñó en su laboratorio un modelo de bomba extracorpórea, señalando también su posible utilización en humanos.

La mayor contribución en el terreno de la circulación artificial se debe a **Gibbon** que comenzó a trabajar en éste campo desde el año 1934 en el Hospital General de Massachussets. En 1937 apareció la primera publicación de **Gibbon** (7), describiendo como tres gatos sobrevivieron tras la CEC. Dos años después, éste mismo investigador (8), publicó como 13 de 39 gatos vivieron tras la extracorpórea. Interrumpidas sus investigaciones por la segunda guerra mundial, su próxima publicación apareció en 1951 (9) y en ella presentó sus resultados en CEC con el perro como animal de experimentación, consiguiendo en una serie de 21 animales la sobrevida,

después de 4-6 meses, en 5 de ellos. En 1953 (10), con mejoras en su técnica y con un tiempo medio de CEC de 40 minutos, consiguió la supervivencia de 16 de 18 perros. Este mismo autor, en los años 1952 y 1953, intervino quirúrgicamente a 4 humanos con CEC, tres murieron: uno como resultado de un diagnóstico incorrecto, otro por una CEC excesivamente larga, no pudiendo recuperar la función cardíaca y el tercero por razones técnicas derivadas de un hiperflujo a la aurícula derecha. El 6 de Mayo de 1953 cerró una comunicación interauricular en una enferma de 18 años, en un tiempo de CEC de 45 minutos, ésta es considerada la primera operación cardíaca realizada con éxito en el mundo utilizando un sistema de CEC (11).

La máquina de **Gibbon** fue perfeccionada en la Clínica Mayo por **Jones y cols.** (12) y después de experimentación animal pasaron a su aplicación en el ser humano de forma que, **Kirklin y cols.** (13), en 1955 publicaron una serie de 8 niños operados con un 50% de supervivencia, éste mismo autor (14), en 1958 publicó sus experiencias con la bomba de CEC de **Gibbon** en 245 pacientes.

En Europa, **Crafoord** (15), **Senning** (16) y **Bjork** (17), basados en principios descritos por **Hooker**, en 1915 (18) trabajaron en circulación artificial, permitiendo a **Crafoord** (15) extirpar un mixoma auricular en 1957. Estos investigadores utilizaron un método de oxigenación de la sangre especial, por medio de un sistema de discos montados inicialmente en paralelo, éste sistema se llamó "máquina de Crafoord-Senning".

El oxigenador de **Melrose** (19) funcionaba con el mismo principio y fue utilizado como método de asistencia circulatoria en una valvulopatía aórtica en 1954. Posteriormente un oxigenador similar fue

construido por **Cross** y **Kay** (20) con gran difusión mundial.

Siguiendo los principios de **Crafoord**, **Dennis** (21), en la Universidad de Minnesota, diseñó un oxigenador y junto con **Varco**, se decidieron a utilizarlo en el ser humano, hecho que ocurrió en 1951. Operaron a una niña con un canal a-v, falleciendo la enferma en el quirófano. Esta intervención es probablemente el primer intento en humanos de uso de la CEC.

Campbell (22) utilizó pulmón heterólogo (perro) para la CEC, **Dodrill** (23) by-pass del corazón derecho, **Mustard** (24) utilizó la CEC en la paliación de la transposición de grandes vasos y finalmente **Cohen** y **Lillehey** (25), basados en trabajos de **Andreasen** y **Watson** (26), idearon el principio o "factor acigos", que consistía en excluir la circulación de ambas cavas pero, realizándolo en la superior por encima de la desembocadura de la acigos. El flujo de la acigos, aumentado de forma compensadora, se presumía que era suficiente para perfundir el corazón y cerebro durante un tiempo limitado.

En 1952 **Southworth** y **Peirce** (27) introdujeron en clínica humana el concepto de circulación cruzada (cross circulation method), que había sido utilizado en experimentación previamente por **Fredericq** (28), **Bazzett** y **Quimby** (29), **Firor** (30) y **Blum** y **Megibaw** (31) en 1950.

Lillehey (32, 33, 34) tiene el mérito de haber realizado las primeras intervenciones con circulación cruzada en 1954, un año después publicó su experiencia con 38 enfermos, pero el método pronto se dejó de utilizar. Consistía básicamente en lo siguiente: se canulaba la arteria femoral del "donante" y esta sangre arterializada era

bombeada hasta la arteria subclavia derecha del enfermo que se operaba, en éste se canulaban las dos cavas y su sangre venosa era bombeada a través de la vena femoral del "donante", cerrándose así el circuito, de ésta forma actuaba como oxigenador el propio pulmón del "donante".

En 1955, **Warden y Lillehey** (35) mejoraron la técnica de la circulación cruzada intercalando un reservorio, ésta técnica fue usada con éxito en 5 niños.

Basándose en el principio de **Clark** (36, 37), de oxigenación de la sangre por burbujeo de oxígeno, **Dogliotti** (38), en 1951, realizó la primera intervención en un humano usando un oxigenador de burbuja y realizó un by-pass parcial entre la arteria y vena axilar para extirpar un tumor de mediastino.

Helmworth (39), en 1953, con un oxigenador parecido al diseñado por **Clark**, intentó cerrar una comunicación interventricular, falleciendo el enfermo 16 horas tras la operación.

Clowes (40), en 1953, con un oxigenador de burbuja, operó a tres niños, falleciendo los tres por causas relacionadas con la intervención.

De Wall (41) tiene el mérito de haber diseñado un oxigenador de burbuja con un reservorio helicoidal que permitía el desburbujeo de la sangre, esto permitió a **Lillehey** en 1955, realizar 7 intervenciones intracardiacas con sólo dos fallecimientos. En 1958, **De Wall** publicó los resultados del grupo quirúrgico en una serie de 40 pacientes, con solamente un caso de mortalidad operatoria.

En 1955, **Rygg** (42) diseñó un oxigenador de burbujas, construido enteramente de plástico, que posteriormente tuvo una gran acepta-

ción y difusión mundial, Trabajos de De Wall (43) y Gott (44), llevaron al diseño de un oxigenador similar al de Rygg.

A partir del oxigenador de Rigg se fue perfeccionando la técnica de la oxigenación por burbujas de oxígeno hasta llegar a los oxigenadores que se utilizan en la actualidad.

El oxigenador de membrana nació a partir de Kammermeyer (45), que descubrió las características, en términos de transferencia de gases, de un polímero de dimetilsiloxano que recibió el nombre de goma de silicona. Membranas de polímero de silicona fueron evaluadas en el intercambio de gases con la sangre por Thomas y Marx (47).

En los años sesenta fueron diseñados oxigenadores de membrana para uso clínico por Kolobow (48), Crystal (49), Bramson (50), Peirce (51), Lande (52), De Filippi (53), Katsuhara (54) y Zingg (55). A partir de esos primeros diseños se construyeron los oxigenadores de membrana que se utilizan actualmente.

B). Clasificación de la Circulación Extracorpórea

La CEC es un proceso complejo y sofisticado que en la actualidad se realiza de forma segura y eficaz. Esencialmente se trata de la extracción de la sangre del corazón por una vía venosa llevándose a un sistema de oxigenación, posteriormente es inyectada al organismo a través de una vía arterial y por medio de una bomba. De ésta forma, el corazón y los pulmones quedan excluidos y suplantados por la bomba y el oxigenador, esto permite la cirugía cardíaca con un campo exangüe y sin movimiento.

La CEC comporta una situación extraña o anormal para el organismo, repercutiendo en mayor o menor grado en todos los parénquimas y sistemas.

Cuando todo el flujo venoso de la circulación sistémica es acaparado por el oxigenador y la bomba de CEC, se habla de by-pass cardiopulmonar total (CEC total) y por el contrario, cuando parte del retorno venoso llega al corazón y es bombeado desde el ventrículo izquierdo a la aorta, se denomina CEC parcial o by-pass cardiopulmonar parcial.

Durante la CEC se tiene control sobre una serie de constantes (presión arterial, presión de llenado, diuresis, ECG, temperatura, oxigenación, hematocrito, etc...), pudiéndose actuar, según las necesidades, sobre ellas. El organismo reacciona alterando una serie de variables como la resistencia vascular, pH, consumo de O_2 , sistemas enzimático y hormonal, etc..., pudiéndose así mismo actuar a éste nivel.

De forma arbitraria se ha clasificado la CEC en : 1)CEC con hipotermia profunda y parada circulatoria, 2)CEC con flujo pulsátil y 3)CEC conveccional, es la que se utiliza de rutina en la cirugía cardiaca y a ella nos referiremos de forma más extensa.

B.1) CEC con hipotermia profunda y parada circulatoria.

Hace casi 40 años que **Bigelow** (56), con sus publicaciones de experimentación en perros, apuntó la idea de la utilidad de la hipotermia en cirugía cardiaca. **Boerema** (57) y **Bigelow** publicaron la sobrevida en el animal de experimentación, después de la parada circulatoria en condiciones hipotérmicas.

Lewis y Taufic (59) y **Swan** (60), reportaron la corrección de cardiopatías en el ser humano con hipotermia profunda y sin la ayuda de circulación extracorpórea.

En 1958 **Sealy, Brown y Young** (61), realizaron por primera vez la corrección de lesiones cardiacas con hipotermia combinada con CEC.

En 1959 **Drew** (62) realizó en el animal de experimentación hipotermia profunda con la máquina de CEC y parada circulatoria, ésta técnica se llevó a cabo en humanos por primera vez en Paris por **Dubost y cols.** (63).

Horiuchi (64), **Dillard** (65) e **Hikasa y cols.** (66) publicaron series en humanos, realizando la intervención con hipotermia profunda y parada circulatoria pero, realizando 1º hipotermia de superficie con bolsas de hielo o inmersión en agua fría y 2º con la bomba de CEC, hipotermia profunda hasta lo 17-20 °C. Así mismo trabajos de

Kirklin (67) y sobre todo de Wakusawa (68) y Barrat-Boyes (69), son importantes ya que realizaban hipotermia de superficie y CEC para hipotermia profunda.

Hamilton (70), en 1973, realizó por primera vez una serie larga de niños operados con hipotermia profunda con la bomba de CEC y sin hipotermia de superficie ("core cooling").

La hipotermia reduce el consumo de oxígeno, pudiéndose perfundir el organismo con presiones bajas, la hipotermia profunda produce una gran reducción del consumo de oxígeno (cerebro), pudiéndose parar la CEC durante un periodo de tiempo limitado, sin repercusiones graves. Actualmente está indicada en la corrección de las cardiopatías congénitas de niños por debajo de los 10 kgs. de peso (varía según los criterios de los grupos quirúrgicos pediátricos) y tiene la ventaja de permitir la parada circulatoria con la posibilidad de retirar las cánulas de CEC y trabajar en un campo inmóvil, exangüe y sin cánulas, de ésta forma es más cómodo realizar la corrección quirúrgica.

Casi todos los equipos del mundo, que utilizan ésta técnica, hacen primero hipotermia de superficie con aplicación de bolsas de hielo o inmersión en una bañera de agua fría especial, hasta alcanzar los 24-30 °C y posteriormente realizan la esternotomía, entrada en CEC y bajada de la temperatura con la máquina hasta los 16-18 °C de temperatura esofágica.

Desde el punto de vista técnico hay que seguir unos esquemas bien delimitados y en la hipotermia y recalentamiento no permitir un gradiente de más de 10 °C. Una vez alcanzada la hipotermia deseada con la bomba de CEC se para ésta, permitiendo a través de las cánu-

las venosas la exanguinación hacia el saco oxigenador, luego se extraen las cánulas y se realiza la operación cardiaca. Para el recalentamiento se reinsertan las cánulas y se comienza a recalentar de forma gradual con sangre caliente procedente de la bomba de CEC, se ayuda al recalentamiento superficial con una manta especial por la que circula agua a 42 °C. Para el enfriamiento y recalentamiento se usan flujos de 100 ml/kg/min.

La parada circulatoria se hace durante un tiempo limitado, el necesario para realizar la corrección intracardiaca, o si ésta es muy compleja, la parte más delicada y difícil de la misma. En un principio se realizaron paradas circulatorias de 60-70 minutos, pero, se vieron alteraciones cerebrales en el postoperatorio y trastornos en el desarrollo de la inteligencia. Actualmente se considera que a 18 °C de temperatura nasofaríngea, una parada de 30 minutos no produce déficit cerebral nunca y se puede alargar hasta 45 minutos, con un límite de confianza del 70%, teniendo en cuenta que los enfermos afectados (30%), pueden tener cierto daño cerebral estructural pero sin secuelas. A los 60 minutos hay evidencia de afectación cerebral estructural en más del 50% de los enfermos, pero sólo en un 10% se manifiesta, siendo el cuadro reversible en la gran mayoría de los casos. Por encima de los 60-70 minutos los límites de confianza son más bajos y aunque se han realizado paradas circulatorias, incluso bastante más largas, no se considera un tiempo seguro.

B.2) CEC con flujo pulsátil.

Durante la CEC convencional se produce un flujo lineal o constante distinto al producido en condiciones fisiológicas, esto llamó la atención de los investigadores desde hace años, **Bregman** (71, 72) es el que más ha trabajado en éste campo, introduciendo el instrumento de flujo pulsátil que tiene dos aplicaciones: contrapulsación peroperatoria y CEC pulsátil.

El dispositivo de flujo pulsátil se aplica externamente en el circuito de CEC para proporcionar contrapulsación. Se conecta en la línea arterial y generalmente unos centímetros antes de la cánula arterial en la aorta ascendente. Consiste en un balón de poliuretano flexible, dentro del cual fluye la sangre; el balón está colocado dentro de un tubo rígido, conectado a una fuente de potencia neumática que produce el hinchado y deshinchado (sincronizado) del balón, resultando en un flujo pulsátil.

Es útil en los enfermos con disfunción ventricular izquierda, miocardio isquémico y CEC largas. Según **Bregman** produce los siguientes efectos beneficiosos:

- mejora la función ventricular izquierda postoperatoria.
- menor necesidad de uso de balón de contrapulsación.
- menor incidencia de infarto de miocardio peroperatorio.
- mejor perfusión hística y de los parénquimas renal, hepático y cerebral.
- mejor perfusión coronaria.
- menor acidosis metabólica.
- reduce las resistencias periféricas.

Este mismo autor, con una experiencia de 125 enfermos operados, realizando contrapulsación peroperatoria con flujo pulsátil, demostró un efecto beneficioso. Así mismo, propuso el uso de la contrapulsación en la arteria pulmonar (balón de contrapulsación) en los casos de fracaso ventricular derecho.

En el momento actual, el flujo pulsátil intercalado en la bomba de CEC está en desuso ya que, no se ha demostrado que el utillaje adicional que comporta, costo y beneficios que reporta, sean realmente de utilidad y beneficio para el enfermo. Con los avances en tecnología actuales, fármacos vasopresores, balón de contrapulsación y otras medidas, la CEC convencional, es un procedimiento de eficacia suficiente en la gran mayoría de los casos.

B.3) CEC conveccional.

Es el sistema mediante el cual se realizan las operaciones cardiacas con CEC en la mayoría de los casos. Actualmente es un método standarizado y seguro, que utiliza muchos componentes desechables, ganándose así en rapidez y seguridad.

a). Elementos del circuito de CEC (73-80):

- Bomba de CEC.

La bomba del circuito oxigenador debe de proporcionar el equivalente al gasto cardiaco basal, bajo las circunstancias de perfusión y trabajando contra un moderado gradiente de pre-

sión, Es necesario que pueda controlarse y calibrarse con facilidad y además de su fuente energética (eléctrica) debe tener un sistema de seguridad, en caso de fallo en la energía y con la posibilidad de accionarse manualmente.

Se han usado muchas bombas hasta llegar al sistema actual de la bomba de rodillo, que fue introducida en cirugía cardíaca por De Bakey. La bomba de rodillo consta de dos o más rodillos semioclusivos que recorren un trayecto circular en el que va el tubo del circuito de CEC con la sangre; éste tubo va fuertemente fijo de forma que, el rodillo al efectuar un giro, desplaza a la sangre pero no al tubo. El mecanismo de giro puede ajustarse de tal manera que impulse la sangre y también que produzca una presión negativa, pudiendo actuar como aspirador.

El sistema es resistente, fiable y de uso fácil. Según los cc. que desplaza cada vuelta de rodillo, se calcula la velocidad de giro para proporcionar el flujo de perfusión adecuado.

Normalmente se utilizan por lo menos tres bombas, una para la perfusión arterial, otra que actúa como aspirador y una tercera como descarga ventricular. Generalmente se añaden dos más, una para actuar como segundo vent (descarga ventricular) o segundo aspirador y un cabezal de bomba para la administración de cardioplejia. Cuando se usan determinados oxigenadores de membrana, es necesaria una bomba para la línea de aspiración venosa.

Este tipo de aparatos producen un traumatismo relativamente pequeño a las células sanguíneas, sobre todo si se ajusta bien

el cierre de los rodillos de forma que la oclusión sea incompleta. La aspiración es más perjudicial y su uso prolongado lesiona los hematíes, dando lugar a hemólisis.

- Oxigenador.

Ideado para realizar la oxigenación de la sangre que se perfunde durante la CEC. Antiguamente se realizaba con sistemas reutilizables, pero en la actualidad todos son desechables y aunque resulta más caro, ha sido un avance importante en seguridad y rapidez.

Hay básicamente dos sistemas: 1) oxigenador de burbuja y 2) oxigenador de membrana.

1) *Oxigenador de burbujas*; es quizás el más utilizado ya que, en operaciones no excesivamente largas, proporciona una oxigenación y rendimiento eficaz; es más barato que el sistema de membrana.

En los oxigenadores de burbujas, el O_2 y CO_2 pasan a través de múltiples perforaciones en una placa difusora, dando lugar a burbujas con diámetro de 2-7 mm., que salen hacia la sangre venosa en el fondo de un reservorio en forma de columna. Esto produce espuma y turbulencias que ayudan a la sangre, ahora parcialmente arterializada, a pasar a la sección desespumante. Una parte del intercambio gaseoso, que oscila entre el 25 y el 65%, se realiza en la sección desespumante.

La oxigenación mediante burbujeo depende del área de contacto gas-sangre, grosor de la película de sangre, tiempo medio de tránsito de los hemtíes y de la presión parcial de oxígeno

utilizado. El área de interfase gas-sangre suele oscilar alrededor de los 15 m².

El flujo gaseoso total y el tamaño de las burbujas son factores importantes ya que, un determinado volumen de gas dividido por un mayor número de burbujas, proporcionará un área superficial más grande. El grosor de la película sanguínea depende de la turbulencia y del diseño del oxigenador. Las burbujas pequeñas tienen un área superficial mayor y son más eficaces pero también resultan más estables y difíciles de eliminar, generalmente se trata de emplear burbujas de tamaño medio y con un tiempo de paso eritrocitario de 1 a 2 segundos (superior al del pulmón normal).

La mayoría de los oxigenadores tienen un flujo de gas por la columna por lo menos igual al flujo sanguíneo, para mantener un intercambio gaseoso y flujo sanguíneo adecuado. El intercambio de gases es más eficaz para la eliminación del CO₂ que para la captación de O₂ por eso, durante la CEC el conseguir una PaO₂ satisfactoria comporta hipocapnia y en ocasiones hay que añadir CO₂ para mantener una PCO₂ normal.

La hipotermia aumenta la caída de la PaCO₂ y esto puede producir una marcada desviación a la izquierda de la curva de disociación de la oxihemoglobina y reducir, de forma importante, el valor de la P₅₀. Tensiones de CO₂ bajas son peligrosas, afectando al estado metabólico, secreción de catecolaminas, sistema nervioso autónomo y flujo sanguíneo; a nivel cerebral produce disminución del flujo con caída de la presión del O₂ histórico. Por todas estas razones, es muy importante controlar

la presión parcial del CO_2 durante la CEC, efectuando los ajustes necesarios para mantenerlo a niveles aceptables.

2) *Oxigenador de membrana*; no tiene una verdadera interfase sangre-gas, en su lugar la sangre pasa entre las capas de la membrana, al otro lado de las cuales se encuentran los gases. Las membranas se disponen en hojas aplanadas, enrolladas, apiladas o con una distribución tubular. Existen varios tipos pero, básicamente hay: membranas sólidas y membranas microporosas. Las de tipo sólido se fabrican con goma de silicona y las de tipo microporoso (simple o expandido) son de polipropileno, teflon o poliacrilamida. Las membranas tienen gran número de poros, con un diámetro de 0'1-0'5 μ que, al contacto inicial con la sangre, producen una desnaturalización de las proteínas y agregación plaquetaria. Se forma una especie de capa biológica recubriendo la membrana que, actúa como un buen sistema difusor. La tensión de la superficie membrana-proteína aísla con efectividad las fases hemática y gaseosa.

Los avances, en los diseños más modernos, van encaminados a mejorar la características de transferencia de gases de la membrana.

El saco oxigenador se ceba con una solución salina equilibrada a la que se añade Manitol y otras sustancias, la composición varía de una institución a otra pero, básicamente es la misma, se mantiene un pH de alrededor de 7'35 y ligeramente hiperosmolar. Para el oxigenador de burbuja en el adulto, se usan volúmenes de 1500-2000 cc., siendo menores con el oxigenador de membrana y en los pacientes pediátricos.

En un principio se cebaba el oxigenador y el circuito con sangre pero esto acarreaba malos resultados además de un costo elevado, hoy en día el cebado se hace con solución salina transfundiéndose, al final de la intervención o en el postoperatorio inmediato, el sobrante del saco oxigenador. En casos de hematocrito preoperatorio bajo, inferior a 30%, se añade 1 ó 2 unidades de sangre en el saco. Actualmente se tiene tendencia a usar el mínimo de sangre durante la CEC y a ser posible ninguna, manteniendo a los enfermos en el postoperatorio con hematocritos de alrededor de 25%, siendo generalmente bien tolerados. Otra medida de uso creciente en la actualidad es el producir una sangría al enfermo una vez realizadas las canulaciones y antes de entrar en CEC, para así poder disponer de sangre autóloga una vez finalizado el procedimiento.

La hemodilución se ha demostrado que es altamente beneficiosa ya que, mejora la perfusión a nivel de la microcirculación y por lo tanto mejora igualmente la oxigenación a nivel tisular. Aunque la hipotermia aumenta la viscosidad de la sangre, como la hemodilución rebaja las proteínas plasmáticas (menor presión oncótica) y el hematocrito, el resultado final es de menor viscosidad y mejor perfusión a nivel hístico.

La falta de donantes de sangre, altas necesidades de la misma y la posibilidad de transmisión de enfermedades ha estimulado a los investigadores a buscar un sustituto de la sangre o "sangre artificial".

El perfluorocarbón líquido tiene la propiedad de ser inerte químicamente y poseer una capacidad muy alta de solubilidad de

O₂, Engelmany cols. (81) han demostrado su utilidad como sustituto de la sangre durante la CEC.

- Tubos y otros componentes del circuito.

Los demás componentes del circuito incluyen los tubos (línea arterio-venosa, aspiradores, descarga ventricular), intercambiador de temperatura, filtros, conectores y sensores.

Los tubos que se utilizan deben de ser resistentes a la presión, aplastamiento y tromborresistentes, según se trate de adultos o niños tienen un diámetro diferente.

Se utilizan filtros a lo largo del circuito para atrapar los restos tisulares aspirados, materiales artificiales que se pueden desprender (plástico), trombos y agregados de plaquetas y leucocitos. Son especialmente útiles en el reservorio de cardiostomía, que es un dispositivo donde se colecciona la sangre procedente de los aspiradores y vent, que una vez filtrada pasa al saco oxigenador; también el filtro es muy importante en la línea arterial. Recientemente han aparecido en el mercado analizadores continuos polarográficos o cromatográficos que proporcionan la presión parcial de los gases en sangre.

El intercambiador térmico es un componente esencial en cualquier by-pass cardiopulmonar. Durante muchos años se han utilizado los modelos Brown-Harrison, Sarns, Sprovieri y otros; consiste en unos cilindros de acero por los que circula la sangre y el agua a la temperatura adecuada, son eficaces pero pueden producir problemas relacionados con la esterilización y

limpieza de los mismos. Los oxigenadores de burbuja modernos tienen incluido en el bloque del saco oxigenador el intercambiador de temperatura y solamente hay que conectar los tubos de agua al mismo, para hacerla circular y subir o bajar la temperatura de ésta forma. Para la hipotermia se hace circular por el intercambiador de temperatura agua a bajas temperaturas y lo contrario para el recalentamiento. Es importante el mantener un gradiente de temperatura entre el agua del intercambiador y la sangre venosa del oxigenador, éste gradiente debe de ser de alrededor de 10 °C; otro detalle de interés es el no recalentar demasiado ya que, se puede producir una desnaturalización de las proteínas y otras alteraciones; la temperatura del agua no se deja subir de los 42 °C.

Cuando se comienza a recalentar siempre sube antes la temperatura esofágica que la rectal, se acostumbra a discontinuar la CEC cuando la temperatura rectal es de 36'5 °C.

Las curvas de calentamiento no son lineales respecto al tiempo. Conforme desciende el gradiente térmico entre el agua del intercambiador y la sangre venosa, disminuye la transferencia de calor hacia el paciente y por tanto las curvas de calentamiento muestran una elevación exponencial.

Los conectores que unen los diferentes componentes del circuito deben de tener un acabado que permita el flujo laminar y no turbulento.

- Flujos y consumo de oxígeno.

Según el peso y la talla del enfermo se calculan los flujos de

perfusión teóricos, éstas son unas cifras orientativas ya que, durante la CEC, una serie de circunstancias pueden hacer variar los flujos.

En el adulto se aconseja un flujo de 2'2-2'5 l/min/m² ó 50-80 cc/kg/min, y en niños de 2'2-2'6 l/min/m².

Al reducir la temperatura con la hipotermia los flujos se pueden reducir ya que, el consumo de oxígeno es menor. Se considera que durante la CEC hay que mantener una presión parcial de oxígeno (PaO₂) de alrededor de 250 mm de Hg, presiones más altas son innecesarias y pueden dar lugar a cuadros de toxicidad por el O₂. La determinación de la presión del oxígeno de la sangre venosa o saturación, se ha considerado y es uno de los mejores parámetros para saber si la perfusión es óptima.

Durante la CEC, la oxigenación venosa está inversamente relacionada con el consumo de oxígeno y ésto puede ser evaluado con la ecuación de Fick:

$$V_o = Q(CaO_2 - CvO_2)$$

Siendo: V_o = consumo de O₂

Q = flujo de perfusión

CaO₂ = contenido arterial de O₂

CvO₂ = contenido venoso de O₂

A menor contenido venoso de oxígeno corresponde un mayor consumo de oxígeno y a mayor contenido venoso de oxígeno un menor consumo de oxígeno.

El consumo venoso de oxígeno (CvO₂), la presión o tensión del O₂ venoso (PO₂) y la saturación venosa (SO₂), los tres refle-

jan el nivel de O_2 Venoso. El CvO_2 se mide en ml/dl, la SvO_2 sin decimales y la PvO_2 en mm de Hg:

$$CvO_2 = 1.38 \times SvO_2 \times \text{Conc. Hgb} + PvO_2 - 0.003$$

Una SvO_2 o PvO_2 alta, aunque el flujo y la presión de perfusión sean las adecuadas, indica una pobre utilización del oxígeno a nivel tisular y por el contrario, valores bajos de la SvO_2 o PvO_2 son indicativo de aumento del consumo de oxígeno a nivel tisular. Los valores normales de la PvO_2 son de 30-40 mm de Hg y la SvO_2 de 70-75%.

El hematocrito afecta el consumo de oxígeno. A 37 °C y con un hematocrito de 40-50%, el transporte de oxígeno es óptimo y la oxigenación adecuada, proporcionando una oxigenación mitocondrial con un PO_2 de 5 mm de Hg, esto se refleja en una PvO_2 de alrededor de 40 mm de Hg y una SvO_2 de 75%.

Cuando el hematocrito es muy alto el contenido de oxígeno es también alto pero, como esto comporta un aumento de la viscosidad, se produce una disminución del flujo sanguíneo y como consecuencia una disminución en la utilización celular del O_2 . La hipotermia aumenta la viscosidad de la sangre por eso, durante la CEC y a temperaturas bajas es mejor trabajar con hematocritos bajos. un hematocrito bajo durante la CEC rebaja la viscosidad hemática y mejora la perfusión a nivel de la microcirculación. En caso de hipotermia moderada se recomienda un hematocrito de 25% y en hipotermia profunda de 20%. Durante el recalentamiento, como hay una demanda de oxígeno aumentada, es aconsejable tener un hematocrito de alrededor de 30%.

- Hemodilución e hipotermia,

La hemodilución es mejor y superior al uso de sangre total durante la CEC. El uso de soluciones cristaloides y hemodilución durante la CEC, con un hematocrito de 20% se ha demostrado altamente beneficioso.

La hemodilución, como ya se ha apuntado, disminuye la viscosidad hemática, mejorando las condiciones hemoreológicas y por lo tanto la perfusión de los tejidos.

La hemodilución produce una caída en el pool de proteínas circulantes y éste efecto, además de otros, conduce a la acumulación de agua en el espacio extravascular. Este hecho además está producido por un exceso de secreción de aldosterona que conlleva a la retención de agua y sodio y a la pérdida de potasio. El potasio también puede estar bajo durante la CEC por la alcalosis respiratoria y porque a nivel renal hay una retención de sodio y excreción de potasio.

La hemodilución también produce hipocalcemia, hipofosforemia, hipomagnesemia y menor cantidad de zinc.

La CEC con hemodilución, al bajar el hematocrito hace disminuir la capacidad de transporte de oxígeno, pero al parecer, hace aumentar la llamada fracción de extracción del mismo. Durante procedimientos con CEC en normotermia, se ha comprobado que hay un suministro de oxígeno muy bajo pero sin consecuencias.

Como ya se ha señalado en párrafos anteriores, la hipotermia disminuye el consumo de oxígeno y aunque aumenta la viscosidad de la sangre, la asociación hipotermia-hemodilución es altamente beneficiosa en la perfusión tisular.

La hipotermia produce vasoconstricción renal con disminución de la filtración glomerular y de la función tubular pero, si se asocia a hemodilución, como ésta última desciende la viscosidad, el resultado final es de una buena perfusión renal. La hipotermia estabiliza la sangre y los lípidos séricos, reduciendo el número de anomalías hematológicas tras la CEC, también desvía hacia la izquierda la curva de disociación de la oxihemoglobina, ésta también se desvía a la izquierda por la alcalosis y por la caída en el nivel del sustrato 2-3 difosfoglicerato; la desviación hacia la izquierda de la curva de disociación de la oxihemoglobina aumenta la saturación de O_2 , disminuyendo el oxígeno disponible y dificultando la actividad respiratoria de los tejidos.

La P_{50} se define como la tensión de O_2 presente cuando la hemoglobina está saturada en un 50%. La desviación a la izquierda de la curva de la oxihemoglobina puede hacer descender el valor teórico de la P_{50} hasta la mitad.

- Presiones de perfusión.

Durante la CEC se trabaja lógicamente con la presión arterial media, se mantiene durante todo el procedimiento entre 60-100 mm de Hg, se puede actuar farmacológicamente desde la bomba para mantener la presión dentro de los límites normales.

La presión arterial media es igual al gasto cardiaco multiplicado por la resistencia arterial periférica; como el gasto cardiaco es fijo, la presión media varía en relación directa con las resistencias periféricas.

La presión venosa central debe de ser de alrededor de 0 durante la CEC, elevaciones de la misma suelen ser debidas a problemas técnicos de incorrecta posición de las cánulas de retorno venoso.

La presión auricular izquierda (media), que es la presión de llenado equivalente a la presión diastólica pulmonar, capilar pulmonar o telediastólica del ventrículo izquierdo, deben mantenerse, durante el by-pass cardiopulmonar, alrededor de 0; presiones elevadas indican distensión ventricular izquierda y esto se debe de evitar.

El gasto cardiaco durante la CEC es el flujo de la bomba, que como se ha señalado, en el adulto es de 2'2-2'5 l/min/m²; puede variarse +/- 20, según la temperatura y gases sanguíneos.

La resistencia periférica total es igual a la presión arterial media menos la presión venosa central, dividido por el gasto cardiaco y multiplicado por 80;

$$RPT = (PAM - PVC/GC)80$$

Siendo RPT = resistencia periférica total

PAM = presión arterial media

PVC = presión venosa central

GC = gasto cardiaco

La resistencia periférica total, una vez corregida y teniendo en cuenta la viscosidad, debe mantenerse en límites normales:

$$RPT_{\text{corregida}} = (3'5 \times RPT)/v$$

v = viscosidad

- Heparina.

La anticoagulación completa con heparina es imprescindible durante el tiempo de CEC. Además del efecto perjudicial de la bomba en las plaquetas y factores de coagulación, la anticoagulación con heparina se suma habiendo una tendencia al sangrado postoperatorio en un número considerable de pacientes.

La dosis de heparina y su neutralización con sulfato de protamina varían según los Hospitales pero, quizás una pauta común y utilizada es dar 3 mg/kg peso ó 300 UI/kg peso, para obtener así una concentración de 2-4 U/ml de sangre total. Posteriormente se mide el tiempo de coagulación activado (TCA), que se mantiene por encima de 350 seg. durante toda la operación. A intervalos de 30 minutos se van haciendo determinaciones del TCA y se van añadiendo dosis extra de heparina según sea necesario. De ésta forma y teniendo en cuenta el TCA pre-dosis heparina, se va construyendo una curva dosis-respuesta.

La heparina se neutraliza al final de la intervención con protamina, hay que dosificar bien ésta y no darla en exceso ya que, además de sus acciones depresoras de la contracción ventricular, hipotensión, vasoconstricción pulmonar y otros, puede producir anticoagulación probablemente por coagulopatía de consumo. La protamina se neutraliza con la heparina miligramo a miligramo. Se aconseja la administración de éste fármaco en un gotero de 50-100 cc. y en un tiempo de 10-20 minutos.

- Protección miocárdica.

Desde los primeros tiempos de la cirugía cardíaca se vió que la incidencia de infarto de miocardio, durante las operaciones, era alta y no estaba relacionada con la enfermedad o manipulación de las arterias coronarias. Los cirujanos e investigadores interesados en el tema, pronto se dieron cuenta de que se producía infarto subendocárdico o transmural y esto era debido a una mala protección del corazón. La capa subendocárdica del ventrículo izquierdo es la más vulnerable a la isquemia y a éste nivel es donde más episodios de necrosis se registraban.

Los métodos de protección y manejo del corazón durante la CEC son los siguientes:

- Corazón vacío, latiendo y en normotermia. Hay estudios que demuestran normal función ventricular después de 30 minutos con éste método. Actualmente se acepta que este procedimiento no es ideal y la distribución de la sangre por las coronarias es anormal.
- Perfusión coronaria con canulación directa. Acarrea muchos problemas de regulación de flujo, acodamiento de las cánulas y sobre todo el hecho de que se administre el flujo de forma intermitente y esto se ha demostrado que es perjudicial para el miocardio. En la actualidad éste método está abandonado.
- Fibrilación ventricular con aorta desclampada. De ésta forma se mantiene una perfusión coronaria continua. Tiene el inconveniente de poder producir distensión ventricular y de

trabajar con un corazón lleno y relativamente dilatado, no siendo éstas situaciones óptimas para la cirugía cardíaca.

- Hipotermia moderada con clampaje de aorta intermitente. Este método fue el más usado a finales de los 60 años y primera mitad de los 70. Consiste en clampar la aorta durante 15-30 minutos, tiempo durante el cual el cirujano aprovecha para realizar la corrección quirúrgica, pasados los cuales, se desclampa durante 1-3 minutos para perfundir las coronarias y posteriormente se vuelve a clampar para proseguir la intervención. Durante los desclampajes se dejaba el corazón fibrilando o mejor, muchos cirujanos subían la temperatura y desfibrilaban dejando latir el corazón durante ese periodo corto de tiempo. Esta técnica todavía es utilizada pero, tiene desventajas como son campo quirúrgico relativamente incómodo debido a la fibrilación ventricular, peligro de lesionar la aorta debido a los clampajes y protección miocárdica intermitente.
- Hipotermia tónica con suero helado. Muy utilizado en la década anterior, consistía en bajar la temperatura con la máquina de CEC y clampar la aorta, después se irrigaba continuamente el saco pericárdico con suero salino a 4 °C. Los corazones con hipertrofia del ventrículo izquierdo no se refrigeran bien con éste método y se ha detectado una alta incidencia de infarto subendocárdico en éste subgrupo de enfermos. De todas formas se acepta que un tiempo de isquemia de 40-60 minutos puede ser bien tolerado con éste sistema.

Todos estos métodos producen isquemia miocárdica en mayor o menor grado y ésta, está presente siempre que se clampa la aorta y se impide el flujo coronario. Con la protección miocárdica con cardioplejia la isquemia es menor y mejor tolerada pero, también está presente. La isquemia miocárdica se exhibe en el corazón en forma de:

- Edema miocárdico: la isquemia induce edema en el espacio intersticial y además edema celular, debido a una deplección de los reservorios de energía celular y a un fracaso en el transporte transmembrana de sodio, potasio y cloro. El edema reduce la distensibilidad ventricular.
- Depresión de la función ventricular sin daño estructural.
- Necrosis miocárdica: la isquemia del miocardio produce la necrosis del mismo. Estudios a microscopio óptico han demostrado pérdida de glicógeno tras periodos de isquemia (82, 83). El microscopio electrónico muestra cambios en forma de relajación miofibrilar, presencia de bandas I prominentes, ausencia de glicógeno y marginación de la cromatina nuclear. Además se acumula lactato en los tejidos, bajando el PO_2 tisular y el pH intracelular (84). Conforme el tiempo de isquemia transcurre, el nivel de adenosin trifosfato (ATP) cae, de forma que situaciones de daño miocárdico irreversible se asocian a niveles muy bajos de ATP (85).

La incidencia y extensión de necrosis miocárdica guarda estrecha relación con el tiempo global de isquemia. Estudios experimentales de **Jenning** (86) y **Blumgart** (87) así lo demostraron y esto se ha visto en clínica; a mayor tiempo de

clampaje de aorta mayor incidencia de necrosis miocárdica, si hay hipotermia la proporción de células que se necrosan es menor.

Buckberg (88) demostró que después de la isquemia miocárdica algunas células, alteradas por la misma, se pueden recuperar con una reperfusión adecuada, otras no, ocasionando una muerte celular o necrosis.

Otro problema importante es la reperfusión (desclampaje) tras el periodo de isquemia miocárdica. Se ha demostrado que la reperfusión produce cambios irreversibles en las células miocárdicas, con interrupción del patrón miofibrilar normal y presencia de bandas de contracción prominentes (indicador de muerte celular). El Síndrome del "corazón de piedra" o "stone heart" es un problema de reperfusión y ocurre al reperfundir miocardios con gran hipertrofia ventricular y mal protegidos, el resultado final es un infarto subendocárdico extenso.

Hoy en día hay un acuerdo unánime en considerar a la protección miocárdica con solución de cardioplejia el mejor método existente. Se asocia siempre (excepto operaciones muy cortas) a hipotermia general con la máquina de CEC e hipotermia tópicamente con suero helado.

La cardioplejia fue introducida en el campo de la cirugía cardíaca por **Melrose** (89) y **Bretschneider** (90). **Kirsch y cols.** (91), en 1972, la utilizaron en una serie clínica. Posteriormente han aparecido ciento de trabajos indicando el beneficio y la superioridad de éste método frente a los tradicionales,

en términos de protección del corazón.

Estudios experimentales y clínicos permiten afirmar que la hipotermia asociada a la infusión de cardioplejia a 4 °C, si se realiza de forma correcta, permite hasta 120 minutos de clampaje de aorta sin evidencia de necrosis miocárdica. En los enfermos con un ventrículo izquierdo muy enfermo y clase funcional avanzada, es más prudente el realizar un periodo de isquemia de no más de 80 minutos.

La hipótesis que sustenta el uso de la cardioplejia fría es que ésta reduce la demanda de oxígeno del miocardio, de forma que durante el tiempo de clampaje aórtico, los reservorios miocárdicos celulares son suficientes para mantener la estructura celular y preservar los gradientes trascelulares de sodio, potasio, calcio y magnesio; de ésta forma la viabilidad y función celular se conservan (92, 93, 94).

La solución cardiopléjica se inyecta en la raíz de aorta o directamente en los ostium coronarios (caso de válvula aórtica incompetente o necesidad de aortotomía) desde la bomba de CEC y a un flujo inicial de 500 ml/min/m² que, a los pocos segundos se pasa a 450 ml/min/m² (300 ml/min/m² en niños menores de 15 años). Lo esencial es que esté fría a 4 °C y que contenga potasio en una concentración de 15-35 mEq/l.; el potasio bloquea la fase rápida de despolarización.

Una vez pinzada la aorta se administra la cardioplejia hasta obtener la parada cardiaca electromecánica y una temperatura intramiocárdica de 12-15 °C, posteriormente, cada 20-30 minutos se dan dosis adicionales de forma que, durante el procedi-

miento, la temperatura miocárdica esté entre 15 y 20 °C.

La solución cardiopléjica lleva potasio y se prepara relativamente alcalina e hiperosmolar; aunque básicamente es una solución salina rica en potasio, hay una gran variabilidad de un Hospital a otro y así hay grupos que le adicionan Albúmina, Procaina, Verapamil, Nifedipina, Lidoflazina, Propanolol, Corticoides, Glutamato, etc., por citar los principios más frecuentemente añadidos.

El uso de sangre fría con cardioplejia (95) y las soluciones salinas de cardioplejia oxigenada (96) parece que producen una mejor protección miocárdica pero, dados los buenos resultados que en general se obtienen con la cardioplejia salina, éstos métodos no han alcanzado una gran difusión.

En la actualidad, el uso de agentes contra los radicales libres de oxígeno está tomando una gran importancia. Durante el clampaje de aorta y en la reperfusión se producen radicales libres altamente tóxicos del tipo del radical superóxido y el radical hidroxilo. Normalmente el organismo elimina los radicales libres de O_2 por una serie de reacciones complejas moduladas por la enzima superoxidodismutasa y las peroxidasas (glutathion-peroxidasa). Los radicales libres lesionan la membrana celular e inician una reacción en cadena, conocida como peroxidación lipídica. A nivel de la membrana de los lisosomas la peroxidación puede ocasionar la muerte celular por la llegada de hidrolasas al citoplasma. Los radicales libres además, pueden producir mutaciones en el DNA, despolimerización del ácido hialurónico y otras macromoléculas y producción

de ciertas prostaglandinas y tromboxanos; también conducen a la producción de prostanoides y leucotrienos, que aumentan la permeabilidad de la membrana y facilitan la aparición de un factor quimiotáctico.

El empleo de agentes como la superóxido-dismutasa y manitol, que eliminan los radicales libres de oxígeno, está en vías de desarrollo e investigación para a su aplicación sistemática en clínica (97, 98).

b). Técnica de la CEC (78, 79, 80).

El enfermo, previamente rasurado, preparado y sedado, es conducido al área quirúrgica y en el antequirófano se realiza la premedicación anestésica, revisión y comprobación de la historia clínica, órdenes preoperatorias y grupo sanguíneo.

Una vez en la mesa operatoria se conectan los electrodos y éstos al monitor para tener control del ECG, después se canula la arteria radial y por medio de una cápsula se nivela el cero de forma adecuada y se conecta a un canal del monitor para tener registro continuo de la presión arterial.

El siguiente paso es la inducción anestésica, intubación y conexión al ventilador; éste paso debe ser efectuado con suavidad y evitando cambios bruscos de la presión arterial que pueden ser peligrosos, especialmente en los pacientes coronarios.

Con el enfermo conectado al ventilador, se realiza el sondaje vesical, rectal con un termómetro y colocación de una sonda

nasogástrica y termómetro esofágico, El anestésista realiza una punción en la yugular interna y por medio de un introducción y sistema especial, coloca un cateter de Swanz-Ganz en la arteria pulmonar para tener control de la presión capilar pulmonar, que dá el grado de llenado ventricular izquierdo.

De forma paralela, el equipo de perfusión, desde el principio, estará preparando y montando el dispositivo de CEC, realizando el cebado del saco oxigenador y los cálculos pertinentes de heparinización, tipo de cánulas a emplear, etc.,...; la enfermera instrumentista estará montando la mesa con todo el material necesario según el tipo de intervención a realizar.

Es importante una buena comunicación entre instrumentista y equipo de perfusión y entre éstos y el anestésista, para intercambiarse información; ni que decir tiene que la comunicación de éstos con el cirujano es imprescindible para un buen desarrollo de la intervención.

La enfermera circulante y la auxiliar de enfermera ayudan a la instrumentista a preparar el material y además, pueden colaborar con anestesia y perfusión.

El enfermo es lavado con jabón de povidona yodada, de forma eficaz y estéril, por la enfermera circulante mientras los cirujanos (generalmente tres cirujanos por intervención) se lavan y preparan para entrar al quirófano. Posteriormente, los cirujanos pintan, con una solución de iodo, el campo operatorio y lo cubren con paños y tallas estériles.

Más del 95% de las operaciones con CEC se hacen por esternotomía media y ésta se realiza con una sierra eléctrica especial,

posteriormente se abre el pericardio y se presenta el corazón y grandes vasos, suspendiendo el pericardio con unos puntos de seda gruesa. En éste momento se examina bien el corazón y se evalúa el llenado y la calidad de la dinámica ventricular.

Se realizan unas suturas en bolsa de tabaco para la canulación de la aorta ascendente y aurícula derecha (o se canulan ambas cavas por separado en caso de cirugía mitral o necesidad de abrir cavidades cardíacas derechas). La canulación se hará previa heparinización sistémica por inyección directa en la aurícula derecha o bien a cargo del anestesiista. Si se han colocado dos cánulas venosas, se pasan dos cintas-torniquete alrededor de las cavas para poder apretarlas y realizar exclusión total de cavas, maniobra que obliga a que todo el retorno venoso de la circulación sistémica pase al saco oxigenador. Una vez canulado al enfermo se conectan las cánulas a la línea arterial y venosa del circuito de CEC, hay que tener especial atención al realizar este paso, de forma que las cánulas en el campo sean absolutamente estériles y evitar completamente la presencia de aire en la línea arterial. Después se realiza una sutura en forma de bolsa de tabaco en la aorta y se introduce una aguja especial para la inyección de cardioplejia (ésta maniobra se omite si se va a abrir la aorta ascendente y la infusión de cardioplejia va a ser por canulación directa de los ostium coronarios); a continuación ya se puede entrar en CEC para la realización de la operación.

Se pone al enfermo en posición de Trendelenburg (sólo unos segundos, hasta la obtención del flujo teórico), se sueltan

los clamps de la línea arterial y venosa y se indica al anestesista y perfusionista que se puede entrar en CEC. El equipo de perfusión acciona el rodillo de la bomba arterial y posteriormente abre paulatinamente el freno o dispositivo regulable de la línea venosa, para de forma uniforme tomar por completo la circulación y perfundir al flujo teórico. Una vez alcanzado éste se para el ventilador y el perfusionista comienza a hacer circular agua fría por el intercambiador de temperatura, hasta conseguir la hipotermia deseada.

Justo al inicio de la CEC o incluso antes, se puede introducir la descarga ventricular izquierda (medida opcional, aconsejable en situaciones de hipocontractibilidad ventricular izquierda, hiperflujo a la aurícula izquierda por la circulación bronquial y sobre todo si hay distensión ventricular izquierda), que se realiza a través de una sutura en bolsa de tabaco efectuada en la vena pulmonar superior derecha, se introduce un tubo flexible de plástico a través de la válvula mitral en el ventrículo izquierdo o se deja éste en la propia aurícula izquierda. Posteriormente se clampa la aorta y se administra la primera dosis de cardioplejia hasta lograr una hipotermia cardiaca de 14-16 °C y parada electromecánica, esto se acompaña de irrigación abundante con suero frío a 4 °C en el saco pericárdico para refrigerar el epicardio ventricular y tener el corazón apoyado sobre un medio frío. Con el corazón parado, frío y flácido el cirujano realiza la operación, teniendo la precaución de administrar solución cardiopléjica cada 20-30 minutos y no permitir temperaturas miocárdicas por

encima de los 20 °C.

Cuando se está terminando la intervención quirúrgica y no se preveen más dosis de cardioplejia, se ordena al perfusionista comenzar a recalentar al enfermo.

Una vez finalizada la reparación quirúrgica se purga de aire el corazón izquierdo (se para el vent ventricular y se ordena al anestesiista que hiperinsufle los pulmones, para así llenar la aurícula y ventrículo izquierdos y arrastrar el aire que se aspirará por la aguja de la cardioplejia, convertida ahora en aspirador al conectarse a un rodillo de la bomba que produce aspiración) y derecho (se permite el rebosamiento de sangre antes de cerrar el último punto del corazón derecho); se coloca de nuevo al paciente en posición de Trendelemburg y se suelta despacio el clamp de la aorta, en éste momento hay que aspirar con efectividad por la aguja de la raíz de la aorta (vent de raíz de aorta) para evacuar las burbujas de aire que pudieran haber quedado atrapadas. Es útil el realizar hiperinsuflación periódica del pulmón, masaje suave del apéndice auricular izquierdo y ventrículo izquierdo, además de llenar el corazón para arrastrar todo el aire y evitar embolias aéreas. Al desclampar la aorta, el corazón pasará espontáneamente a ritmo sinusal o bien a fibrilación ventricular, aconsejándose desfibrilar con las palas del desfibrilador interno lo antes posible. Es importante en ésta fase el evitar la distensión ventricular izquierda para lo cual se hace servir el vent ventricular o auricular.

Con el enfermo a corazón latiendo y completamente recalentado,

se está en situación de discontinuar el by-pass cardiopulmonar, para lo cual se conecta de nuevo el ventilador y se comienza con lentitud a llenar el corazón y a dejarlo que de forma progresiva se haga cargo de la circulación. Cuando se objetiva que el ventrículo izquierdo eyecta adecuadamente (onda de presión en la pantalla de registro del monitor), se saca el vent ventricular. Posteriormente se acaba de llenar el corazón y de disminuir los flujos de la bomba, hasta llegar a una circulación de asistencia de 500 cc/min/m²; si a éste flujo el corazón mantiene buenas presiones, se para la bomba de CEC y se dá por finalizada la extracorpórea. Luego se retira el vent de la raíz aórtica y si el enfermo está estable se comienza la protaminización y retirada de cánulas.

El anestesista ha de estar especialmente atento al desarrollo de la intervención y vigilar la diuresis, presión venosa, presión de llenado, tensión arterial, gasometria arterial, ionograma, saturación de O₂ y otras constantes, actuando médica o farmacológicamente cuando sea necesario.

La salida de la CEC es un momento especialmente delicado donde más de un 50% de las veces son necesarias ayudas con fármacos inotrópicos, vasodilatadores, antiarrítmicos, etc....

El realizar la intervención con un cateter de Swan-Ganz es extraordinariamente útil ya que nos indica el llenado del corazón y la necesidad o no de volumen, inotrópicos o vasodilatadores. Si por cualquier motivo no se dispone de sonda de Swan-Ganz hay que dejar un cateter en la aurícula izquierda para tener un control de su presión media.

Trás la administración de protamina y retirada de cánulas, se procede a la hemostasia, revisión de las suturas, aspirado de sangre y suero (saco pericárdico y cavidades pleurales) y a la colocación de drenajes torácicos y mediastínicos.

En pacientes con trastornos en la conducción o si hay peligro de bloqueo, se dejan unos alambres de marcapaso temporal que se insertan en el ventrículo derecho y se exteriorizan por la pared torácica o abdomen.

Se cierra sólidamente el esternón con puntos sueltos de alambre y los planos blandos de la toracotomía con suturas resistentes, pasando el enfermo intubado y con la máxima monitorización disponible a la Unidad de Cuidados Intensivos o postoperatorios.

C). Otros tipos de Asistencia Circulatoria

C.1) Balón de Contrapulsación.

El concepto de contrapulsación, que fue la base para el balón de bombeo intraaórtico, fue ideado por **Harken** (99) en 1958; consistía en la extracción de sangre por la arteria femoral en la sístole ventricular para reinfundirla rápidamente en la diástole y así, aumentar la presión de perfusión coronaria.

Moulopoulos (100), en 1962, sugirió el uso de la contrapulsación por balón en la aorta torácica descendente. Finalmente, **Kantrowitz** (101), en 1968, lo utilizó por primera vez en humanos.

De forma resumida consiste en la introducción por vía femoral de un balón de poliuretano en la aorta torácica descendente, colocando su extremo distal justo por debajo de la salida de la subclavia izquierda. El balón va conectado con una consola exterior que tiene un dispositivo neumático para el hinchado y deshinchado del balón. En el adulto se utilizan balones de 40 cc. Se ajusta el inflado y desinflado con unos dispositivos especiales, de forma que el inchado se realice en la diástole (punta de la onda T del ECG, onda dicrótica de la curva de presión arterial) y el desinchado en la sístole (comienzo del complejo QRS del ECG, comienzo de la curva de presión arterial).

Se ha demostrado que el balón de contrapulsación disminuye la precarga y postcarga además de aumentar el flujo por las arterias coronarias, mejorando de ésta forma la función miocárdica del ven-

trículo izquierdo.

Los principales efectos hemodinámicos del balón de contrapulsación son:

- aumento del flujo coronario.
- " de la presión diastólica aórtica.
- " del flujo arterial cerebral y renal.
- " del gasto cardíaco.
- " de la fracción de eyección.
- disminución de la presión sistólica aórtica.
- " de la tensión de pared del VI.
- " de la precarga (diastólica 2 del VI, PCP, presión AI).
- " de la postcarga.
- " de la frecuencia cardíaca.
- " del índice tensión-tiempo.

Su principal indicación es los estados de shock cardiogénico, bajo gasto cardíaco y situaciones de disfunción ventricular izquierda con hipococontractilidad y fallo de bomba.

Buckeley (102), en 1973, fue el que primero lo utilizó en pacientes con imposibilidad de salir de la CEC tras operaciones cardíacas. Desde entonces su uso en éste campo ha aumentado de forma espectacular, siendo hoy en día parte del utillaje imprescindible en un quirófano de cirugía cardíaca.

C.2) By-pass izquierdo.

Indicado en la cirugía de la aorta torácica descendente que se realiza por toracotomía izquierda (aneurismas, rotura traumática aorta torácica descendente, coartaciones complejas) y durante el tiempo de clampaje de la misma. Por medio del by-pass izquierdo se descarga y alivia la presión en el corazón izquierdo y se perfunde la médula espinal y vísceras intraabdominales.

a). By-pass aurícula izquierda-arteria femoral;

A través de la orejuela se canula la aurícula izquierda y por un sistema de tubos se lleva a una bomba de rodillo (con o sin reservorio, no se precisa de oxigenador) para reinyectarla por la arteria femoral.

b). By-pass arco aórtico-arteria femoral;

Por medio de unas suturas en forma de bolsa de tabaco, se canula el arco aórtico y de forma idéntica al apartado anterior, se perfunde por la arteria femoral. Este método puede realizarse también sin la bomba de rodillo, por medio de la colocación de un shunt externo pulsado (shunt heparinizado de Gott).

c). By-pass fémoro femoral;

Se canulan vena y arteria femoral que se conectan a una bomba

de CEC con oxigenador. La sangre venosa de la vena femoral es oxigenada en el oxigenador y reinyectada a través de la arteria femoral. Es un método de by-pass parcial y precisa anticoagulación completa.

C.3) Asistencia Ventricular.

A la salida de la CEC y tras la reparación de las lesiones, el músculo cardiaco puede fracasar y en alrededor del 1% de los casos, los enfermos no pueden ser desconectados de la máquina de CEC, a pesar de un llenado adecuado, drogas vasopresoras y colocación del balón de contrapulsación; en éstas situaciones se puede considerar la colocación de un sistema de asistencia ventricular.

Según **Pierce** (103) y **Turina** (104), las indicaciones de insercción de un sistema de asistencia ventricular izquierda son los pacientes en los que fallan los métodos conveccionales de tratamiento y que tienen: 1) presión de aurícula izquierda mayor de 25 mm de Hg, 2) presión arterial sistólica menor de 90 mm de Hg y 3) índice cardiaco menor de 1.8 l/min/m². Si fracasa el ventriculo derecho y no se recupera a pesar de una efectiva función ventricular izquierda, llenado adecuado y uso de isoproterenol (y otros vasopresores), se recurrirá a la colocación de una asistencia ventricular derecha, si se cumplen los siguientes requisitos: 1) índice cardiaco menor de 1.8 l/min/m², 2) presión arterial sistólica menor de 90 mm de Hg, 3) presión de aurícula izquierda menor de 15 mm de Hg y 4) presión de aurícula derecha mayor de 20 mm de Hg.

Hay varios sistemas de asistencia ventricular y básicamente lo que realizan es excluir el ventrículo responsable del shock cardiogénico para permitir así su recuperación.

Los principales sistemas hoy en uso son los siguientes:

a), Sistema de Litwak;

Desarrollado por el grupo de **Litwak** (105) en el Hospital Monte Sinaí de Nueva York. Es sencillo y se utiliza como asistencia ventricular izquierda.

En esquema consta de una cánula especial que se introduce en la aurícula izquierda y otra que se sutura en la aorta ascendente; ambas cánulas se exteriorizan fuera de la esternotomía y por unos tubos se conectan a una bomba de rodillo. La sangre extraída de la aurícula izquierda se trasfunde a la aorta, dejando en fase de reposo y recuperación al ventrículo izquierdo.

b), Sistema de Spencer;

Diseñado por el equipo de **Spencer** (106) en la Universidad de Nueva York.

Es similar al anterior pero más sencillo, ya que no realiza suturas y sólo canulación de aurícula izquierda y aorta, conectándose ambas por unos tubos y realizándose la asistencia con una bomba de rodillo.

c). Bomba impulsora:

En vez de una bomba con rodillo utiliza una bomba impulsora especial, capaz de generar un flujo de 5 l/min., Se ha empleado clínicamente por el grupo de **Golding** (107) de la Cleveland Clinic y por **Pennington** y asociados (108) en la Universidad de S. Louis. Se utiliza como asistencia ventricular izquierda y la sangre se extrae por canulación directa del apex ventricular izquierdo o de forma retrógrada desde la aorta y se reinfunde por la aorta ascendente.

d). Sistema de Bernhard:

Bernhard y cols., (109) de la Universidad de Harvard, diseñaron una bomba paracorpórea cuyo sistema de impulsión de la sangre es un cilindro de poliuretano, capaz de generar un flujo de 7 l/min.; ésta bomba extratorácica se interpone entre el apex y la aorta ascendente, que son canuladas con unas cánulas especiales. El cilindro neumático se hincha y deshincha de forma especial, impulsando así la sangre, es activado por una bomba neumática.

e). Sistema de Pierce:

Diseñado por **Pierce y cols.**, (103) de la Universidad de Pensilvania. Consta de un sistema de cánulas (auricular, aorta o arteria pulmonar y apex ventricular), que se conectan a una

bomba paracorpórea que en su interior tiene una especie de membrana o saco de poliuretano y que por un sistema de válvulas cardíacas unidireccionales, permite la entrada y la salida de sangre en la bomba. El saco de poliuretano se infla y desinfla de forma programada, permitiendo así la impulsión de la sangre desde dentro de la bomba. El sistema de inflado se realiza por una unidad neumática en una consola aparte. Se puede utilizar como asistencia ventricular izquierda, por canulación de apex ventricular o aurícula izquierda y aorta ascendente; asistencia ventricular derecha, por canulación de orejuela derecha y arteria pulmonar y como asistencia biventricular, utilizando los dos sistemas.

Actualmente muchos equipos quirúrgicos realizan asistencia ventricular utilizando principalmente los sistemas descritos, o para casos de asistencia izquierda, canulando la aurícula izquierda y la aorta y conectando ambas por un sistema de tubos a una bomba centrífuga (Biomedicus).

C.4) Corazón Artificial.

Desde hace más de dos décadas que los investigadores trabajan en la idea de reemplazar el corazón por una prótesis artificial.

Los principales grupos de trabajo, en esta línea, están en la Universidad de Utah (Kolff, Jarvik, DeVries), Cleveland Clinic (Nosé) y Universidad de Texas (Akutsu).

En la actualidad el modelo de Jarvik VII es el de más difusión, estando comercializado (110). Este tipo de corazón artificial consta de dos ventrículos independientes cuya superficie, en contacto con la sangre, está recubierta de poliuretano. Cada ventrículo está separado por un diafragma de láminas de Biomer que lo comunica con una cámara de aire; ésta cámara a su vez se conecta a una fuente neumática que, de forma sincronizada, introduce aire en las cámaras, empujando al diafragma y haciendo circular la sangre. Cada ventrículo tiene una válvula de entrada y otra de salida, que actúan como válvulas aurículo-ventriculares y sigmoideas respectivamente. Los ventrículos se suturan al casquete posterior de cada aurícula, una vez realizada la cardiectomía. Por el extremo que corresponde a la cámara de salida se sutura a los extremos seccionados de la aorta y arteria pulmonar. Ambos ventrículos son independientes y una vez realizadas las suturas, se purga cuidadosamente el aire de ambos y se unen por un sistema de adosamiento tipo velcro. Los tubos que van a las cámaras neumáticas de cada ventrículo se exteriorizan y se conectan a una consola con una unidad neumática, para ajustar de forma sincronizada el llenado, vaciado y la frecuencia.

Se está investigando mucho en éste campo y además de las mejoras en los materiales de construcción, se están ensayando unidades con baterías portátiles.

Actualmente está indicado este tipo de asistencia circulatoria en pacientes terminales y como método de preservar la circulación y la vida mientras se encuentra un corazón para trasplantar.

D). Complicaciones de la Circulación Extracorpórea

La CEC es una situación absolutamente anormal para el organismo y sus sistemas, comportando una serie de alteraciones y cambios a muchos niveles. Actualmente es un procedimiento seguro y sin complicaciones en la gran mayoría de los casos, sin embargo, cierto grado de disfunción multisistémica ocurre, aunque suele ser leve y no tiene traducción clínica.

El corazón es el órgano que más sufre la CEC ya que durante un periodo de tiempo está sin aporte de sangre (clampaje de aorta), comportando ésta situación una disfunción miocárdica.

Desde los primeros años de la cirugía cardíaca extracorpórea se vió, que tras las intervenciones, era frecuente una situación de depresión miocárdica o Síndrome de bajo gasto cardíaco.

Los investigadores observaron que los enfermos operados bajo CEC desarrollaban necrosis miocárdica (infarto subendocárdico o transmural), en intervenciones que no interesaban a las arterias coronarias o en operaciones en individuos jóvenes y con coronarias normales; éstos hechos estimularon el desarrollo de las técnicas de protección miocárdica, habiendo mejorado en la actualidad las cifras de infarto peroperatorio.

La situación de isquemia miocárdica conlleva al edema celular y a la necrosis; como la capa subendocárdica del ventrículo izquierdo es la más pobremente perfundida, el infarto subendocárdico es más frecuente que el transmural.

La disfunción ventricular tras la CEC se puede evaluar por el

aspecto de la contracción ventricular, medición del Índice y Gasto Cardíaco y por la necesidad en el uso de drogas vasopresoras o métodos de asistencia circulatoria para mantener la presión arterial.

La necrosis miocárdica se objetiva por las alteraciones electrocardiográficas, estudio con isótopos radioactivos y subida de enzimas cardíacas (CPK-MB). Actualmente, con las mejoras en técnica quirúrgica y de protección miocárdica, la incidencia de infarto de miocardio peroperatorio es más baja que hace años pero todavía oscila alrededor del 5% en cirugía coronaria.

D.1) Complicaciones Pulmonares.

Desde los inicios de la cirugía cardíaca a corazón abierto, se observó que los pacientes operados bajo CEC, desarrollaban más complicaciones respiratorias y disfunción pulmonar que los postoperados de cirugía torácica no-extracorpórea o cirugía general (111, 112, 113). En un principio, a ésto se le llamó "Pulmón postperfusión" o "Pulmón de Bomba" (114) y desde el punto de vista microscópico (115, 116), se apreciaba edema intersticial, hemorragias perivasculares y atelectasias miliares. Posteriormente se vió que cambios estructurales parecidos estaban presentes en los enfermos con shock o politraumatizados (117). La causa de la disfunción pulmonar tras CEC es multifactorial, aunque un porcentaje de los enfermos, desarrollan edema pulmonar lesional, que es debido a un aumento de la permeabilidad capilar pulmonar. Este hecho se acepta en la ac-

tualidad que es una forma de Síndrome de Distres Respiratorio del Adulto (SDRA) (118), encontrándose en aproximadamente un 2% de los postoperados.

A pesar de los actuales avances en tecnología, manejo anestésico y circulación artificial las complicaciones pulmonares tras CEC, todavía son frecuentes, siendo una de las principales causas de mortalidad y morbilidad tras éste tipo de cirugía (74, 76-80, 119-122),

Cierto grado de disfunción pulmonar se produce siempre y hay una serie de situaciones o factores de riesgo de insuficiencia pulmonar postoperatoria que son los siguientes (123):

- *Manejo de la CEC durante la operación:* es muy importante monitorizar la presión capilar pulmonar durante la intervención y evitar subidas de la misma. La distensión ventricular al inicio o final de la CEC, es altamente perjudicial ya que, además de distender y dañar la fibra miocárdica, produce hipertensión pulmonar. Se debe de mantener el ventrículo izquierdo vacío y sin presión, recomendándose la colocación de un vent cuando no se puede conseguir esto.

- *Protección miocárdica:* es un detalle esencial y clave en cirugía cardíaca, actualmente la protección miocárdica se realiza, en la gran mayoría de centros, con infusión intracoronaria de solución cardiopléjica hiperpotasémica a 4 °C además de hipotermia general por la bomba de CEC y la aplicación de suero helado tópico para refrigerar el epicardio y saco pericárdico. Una protección miocárdica inadecuada, conduce a disfunción

ventricular izquierda, con el consiguiente edema pulmonar e insuficiencia a éste nivel,

- *Composición del cebado del saco oxigenador:* el realizar la CEC con hemodilución se ha aceptado universalmente como altamente beneficioso , mejorando la perfusión tisular y disminuyendo la viscosidad sanguínea. Al inicio de la Cirugía Cardíaca, se acostumbraba a realizar el cebado con sangre, y ésto producía congestión y edema pulmonar; actualmente el cebado se realiza con soluciones cristaloides. Es importante evitar la hipervolemia postoperatoria y los balances positivos en líquidos, ya que se produce un acúmulo de líquido en el pulmón con insuficiencia respiratoria. Además, la sangre, sobre todo en transfusiones considerables, puede ocasionar microembolismos pulmonares (124).

- *Manejo del pulmón durante la operación:* parece ser más ventajoso el mantener una cierta presión de insuflación durante el tiempo de parada cardio-respiratoria, para así prevenir las atelectasias. Igualmente es útil el realizar alguna expansión pulmonar antes de la restitución de la ventilación mecánica. Otro detalle de interés es el evitar, si es posible, la apertura de las pleuras ya que puede dar lugar a derrame pleural o neumotorax postoperatorio. La manipulación excesiva del parénquima pulmonar también puede ser perjudicial.

- *Enfermedad del paciente:* los enfermos con enfermedades pulmo-

nares preoperatorias, desarrollan más complicaciones respiratorias, la asociación alteración ventilatoria restrictiva-insuficiencia ventricular izquierda, es relativamente frecuente. Los enfermos con enfermedad obstructiva precisan de tratamiento preoperatorio con drogas broncodilatadoras. En la actualidad sólo se realizan pruebas funcionales respiratorias en casos seleccionados, ya que se ha visto que la correlación y predicción con éste método no es eficaz.

Anderson y Ghia (125) demostraron como había una correlación entre la disfunción cardiaca y pulmonar preoperatoria, y así los enfermos con peor clase funcional de su cardiopatía, tenían una peor función pulmonar, éstos hechos también fueron observados por **Bates** (126) y **Mc Credie** (127).

Como ya se ha señalado, cierta disfunción pulmonar siempre está presente tras la CEC y se manifiesta en forma de un aumento del trabajo respiratorio, hipoxemia al respirar en condiciones basales y aumento de las secreciones traqueobronquiales.

Mc Clenahan, Young y Sykes (128), encontraron mayor diferencia en la tensión alveolo-arterial de oxígeno [(A-a)DO₂] en los enfermos operados con CEC que en los operados de cirugía torácica no extracorpórea; **Eltringham y cols.** (129), encontraron hallazgos similares y ésto es una expresión de shunt intrapulmonar.

Trabajos de **Boldt** (77, 130) y otros investigadores (131-133), han demostrado que el aumento de la permeabilidad capilar pulmonar, aunque no llegue a ocasionar edema pulmonar lesional, produce un aumento de agua extravascular en el pulmón (extravascular lung

water, ELW), responsable de la hipoxemia y disminución de la compliance o distensibilidad pulmonar.

El acúmulo de agua en el pulmón y otros factores, pueden llevar al alveolo pulmonar al colapso, compresión por el líquido del intersticio o a la inundación y llenado alveolar con el consiguiente fracaso respiratorio y en el coeficiente ventilación perfusión (V_A/Q). Según los segmentos pulmonares colapsados habrá áreas variables del pulmón perfundidas pero no ventiladas, y ésto es causa de shunt intrapulmonar con hipoxemia.

Estudios de **Peters** (118), en postoperados de coronarias, han demostrado que el shunt intrapulmonar es mayor el 2º y 3º día postoperatorio y ésto es debido al aumento del agua pulmonar, inmovilidad, menor volumen pulmonar y dificultad para toser por el dolor postoperatorio. Estos hechos, unidos a la paresia diafragmática inducida por el suero helado que se utiliza como método de hipotermia tópicca, son los responsables, en parte, de las frecuentes atelectasias postoperatorias en lóbulos inferiores.

Los enfermos con presiones de llenado altas y que requieran reemplazo valvular, generalmente tienen un pulmón con menor capacidad de distensibilidad ("stiff lung") y tienen más tendencia a desarrollar microatelectasias en el postoperatorio.

Downs (134) encontró mayor riesgo de complicación pulmonar postoperatoria en los niños con hipertensión pulmonar. **Gomes** (135) vió una mayor tendencia al edema pulmonar en los niños y ésto especuló que era debido a la inmadurez del desarrollo pulmonar y a otros factores aún no aclarados; lo que sí se sabe es que en condiciones similares, los niños pueden desarrollar edema pulmonar con presio-

nes de capilar pulmonar más bajas,

Barratt-Boyes, Simpson y Neutze (136), encontraron menor incidencia de complicaciones pulmonares postoperatorias cuando se realizaba la cirugía cardíaca pediátrica con hipotermia profunda y parada circulatoria. La explicación a esto podría ser un menor tiempo operatorio total, disminuyendo así factores de riesgo pulmonar y de otros órganos.

Asada (115), Connell (137), Ratliff (116) y Jenevein (138), encontraron microagregados en el pulmón, compuestos de leucocitos, plaquetas, restos tisulares, grasa y otras sustancias, pudiendo producir disfunción pulmonar postoperatoria. En la actualidad, con el uso de filtros (139), la incidencia de esta complicación ha disminuido. Parece que el oxigenador de membrana preserva mejor las plaquetas y leucocitos, con menor posibilidad de formación de microagregados.

La deplección del surfactante pulmonar, con el consiguiente colapso del alveolo, ha sido argumentado como una teoría de la hipoxemia tras CEC, habiendo trabajos en la literatura médica que apoyan este concepto (140, 141). Recientemente **Phang y cols. (142)** demostraron que la CEC no aumenta la producción de inhibidores del surfactante. Broncoespasmo severo, ha sido reportado por **Shiroka (143), Tuman (144), Vanetti (145)** y más recientemente por **Kyösola y cols. (146)**, probablemente es más frecuente de lo que se piensa ya que, se especula que hay muchos casos, aunque no publicados en la literatura. Sus causas no se saben y podría tratarse de reacciones alérgicas con fármacos anestésicos, ingredientes del cebado del saco oxigenador o cardioplejia. **Kyösola (146)** argumenta la idea de que la

anafilatoxina C3a, derivada de la activación del complemento, podría ser la responsable.

El edema pulmonar es probablemente el hallazgo pulmonar más importante tras la CEC, puede ser edema pulmonar cardiogénico o edema pulmonar lesional, siendo éste último característico de la extracorpórea. Por su importancia serán descritos con más detalle.

a), Edema pulmonar no cardiogénico.

Alrededor de un 2% de los postoperados bajo CEC desarrollan edema pulmonar no cardiogénico y como ya se ha señalado, las formas graves y evolucionadas de éste tipo de edema, se consideran una forma de SDRA (118).

La clasificación del edema en cardiogénico o no cardiogénico, está basada en los mecanismos homeostáticos de flujo transvascular, definidos por la ecuación de Starling:

$$\text{Flujo a través de una membrana} = K_f (P_c - P_i) - (\pi_c - \pi_i)$$

Siendo: K_f = coeficiente de filtración

P_c = presión hidrostática en el capilar

P_i = presión hidrostática en el espacio intersticial

π_c = presión capilar oncótica

π_i = presión intersticial oncótica

Así pues, el flujo a través de una membrana es igual a la diferencia de la presión hidrostática entre el capilar y el espacio intersticial menos la diferencia de la presión oncóticas entre el capilar y el espacio intersticial. El edema pulmonar cardiogénico es el resultado de un aumento de la presión

hidrostática en el capilar pulmonar mientras que, el edema pulmonar no cardiogénico es el resultado de un aumento en la permeabilidad del capilar pulmonar (147-150). La expresión clínica del edema pulmonar no cardiogénico es similar a la del cardiogénico, en forma de insuficiencia respiratoria, hipoxemia causada por shunt intrapulmonar y líquido intraalveolar, menor distensibilidad pulmonar, estertores a la auscultación y una imagen pulmonar, en la radiografía, de infiltración generalizada. Sin embargo, el edema no cardiogénico, de forma especial, cursa con una presión capilar pulmonar (presión media de aurícula izquierda o presión de llenado) normal y no elevada; además, característicamente, el análisis del líquido da un alto contenido en proteínas.

Causas:

- **Reacción con los leucocitos:** anticuerpos antileucocitos o leucoaglutininas pueden producir edema pulmonar no cardiogénico. Esto se ha visto tras transfusiones de sangre con leucoaglutininas y también tras la administración experimental de leucoaglutininas (151-154). El mecanismo exacto no se sabe pero, se piensa, que es por adosamiento del anticuerpo en el granulocito que le induce a agregarse y a producir sustancias tóxicas y enzimas proteolíticas que dañarían el capilar pulmonar. Además, el adosamiento Antígeno-Granulocito, podría crear un complejo antígeno-anticuerpo capaz de activar el complemento y generar productos de degradación del complemento (155). Otro mecanismo podría ser por vasculitis a nivel pulmonar, producida por los leucocitos (154, 156).

Endotoxinas: las endotoxinas producen un aumento de la permeabilidad capilar con edema pulmonar. La sepsis y las enfermedades bacterianas, está demostrado que inducen a edema pulmonar no-cardiogénico (147, 157-160).

- **Protamina:** se ha descrito edema pulmonar tras la administración de protamina (161, 162), ésto es distinto a reacciones alérgicas, que se pueden dar en pacientes con administración previa de éste medicamento, además, la protamina produce hipotensión, vasodilatación periférica y reacción cutánea. El mecanismo fisiopatológico se cree que es el siguiente (149, 161): la protamina actúa como un antígeno e interactúa con la IgG o IgM circulante, ésta interacción Protamina-Anticuerpo inicia un proceso en cascada activando el complemento C1.

- **Bomba de CEC:** componentes de la bomba extracorpórea, especialmente el oxigenador, mallas de los filtros y tubos, se ha demostrado que activan tanto la vía clásica como la alternativa del complemento, generando especialmente las anafilotoxinas C3a y C5a (163-167).

El C3a y C5a estimulan la liberación de histamina por los mastocitos, producen contracción en el músculo liso y aumentan la permeabilidad vascular (168, 169). El aumento de la capacidad de agregación y adherencia de los leucocitos se cree que es responsable de la neutropenia periférica y del secuestro de polimorfonucleares por el pulmón (168, 170, 171). Mc Donald y cols. (172) postularon la idea de que el aumento de polimorfonucleares, aglutinados en la microcircu-

lación pulmonar, distorsionan o dañan las células endoteliales, de forma que éstas sintetizan Tromboxano A₂, prostaglandina que actúa como potente vasoconstrictor, produciendo vasoconstricción pulmonar e hipoxemia.

Otra teoría dice que la anafilotoxina C5a estimula la agregación de polimorfonucleares, que acaban secuestrándose en el pulmón (173), éstos leucocitos liberan el lisosoma que dañaría la membrana basal del pulmón y las células endoteliales. **Wilson** (174), en biópsias pulmonares tras CEC, encontró acúmulo de polimorfonucleares adheridos al endotelio y sin lisosomas, además de áreas endoteliales y alveolares con células edematosas. Estos hechos, además de la isquemia pulmonar producida por la CEC, pueden generar una disminución del surfactante, con la consiguiente producción de atelectasias (175). **Tsiao** (176) ha reportado hallazgos similares a los descritos.

Las plaquetas también afectan la función pulmonar y durante la CEC, se producen agregados de plaquetas activadas, que se alojan en el endotelio pulmonar, dañándolo e induciendo a disfunción pulmonar postoperatoria (177).

Publicaciones de **Ellison** (178), **Friedli** (179) y **Pang** (180) han demostrado aumento de bradiquinina durante la CEC y ésta produce un aumento de la permeabilidad vascular, pudiendo conducir a disfunción pulmonar postoperatoria.

b), Edema pulmonar cardiogénico:

Se genera por un aumento de la presión en la aurícula izquierda, que de forma retrógrada se transmite al capilar pulmonar, pudiendo producir un edema hidrostático o de presión. Es relativamente frecuente tras la CEC y a veces, se da por la excesiva administración de líquidos al enfermo o más comunmente, en casos de disfunción ventricular izquierda. El límite de presión hidrostática, al que comienza el paso del líquido del espacio vascular al intersticial, es variable, aunque se estima que por encima de 20-25 mm de Hg puede haber edema pulmonar. La presión oncótica capilar pulmonar juega su papel y así, según la ecuación de Starling, a menor presión oncótica capilar pulmonar menor presión auricular izquierda será necesaria para para producir edema pulmonar. Como la CEC se hace en la actualidad con hemodilución, las proteínas circulantes bajan y la presión oncótica capilar lo hace igualmente, habiendo pues, teóricamente, mayor tendencia al edema pulmonar. De todas formas hoy se acepta que mientras la presión capilar pulmonar media no supere los 15 mm de Hg, la hipoproteïnemia, inducida por la hemodilución, no conlleva a edema pulmonar.

Desde el punto de vista clínico muchas veces hay un edema mixto, hemodinámico o intersticial y alveolar o de permeabilidad.

La acumulación de líquido en los espacios intersticial y alveolar, produce disminución de la compliance pulmonar, con mala distribución de la ventilación; el resultado, superponible a los hechos ob-

servados en el SDRA, son un empeoramiento de la relación ventilación-perfusión, con aumento del corto-circuito veno-arterial (Q_s-Q_t) y del gradiente alveolo-arterial de oxígeno y la subsiguiente aparición de hipoxemia,

D.2) Complicaciones Hematológicas y Coagulación.

a). Leucocitos.

La CEC produce cambios en la función mielopoyética y eritropoyética de la médula ósea. Se produce una leucopenia al inicio de la CEC y los leucocitos suben si la perfusión se alarga más de 1-2 horas, permaneciendo una variable leucocitosis alrededor de una semana,

Kvarsteins y cols. (181) han demostrado mayor leucopenia con el uso de oxigenadores de burbuja que con los de membrana,

Hammerschmidt y cols. (165) observaron neutropenia durante la CEC y ésta se cree que es producida por una activación del complemento.

El recuento de polimorfonucleares disminuye y además, éstos muestran cambios al microscopio en forma de vacuolización, lisis celular y granulaciones patológicas (182).

Kusserow (183) demostró tras la CEC, disminución de los polimorfonucleares y mononucleares, siendo más acusada la caída en éstos últimos.

Actualmente se sabe que la CEC produce una activación del

complemento y que la fracción C5a es una anafilotoxina, con un efecto de agragación-adherencia de los granulocitos y un efecto quimiotáctico que se cree que son importantes en la génesis del SDRA. Por otro lado, y como ya se ha señalado, en algunas formas de disfunción pulmonar tras CEC, se produce edema pulmonar lesiona.

La etiología del SDRA no se conoce, **Tate y Repine** (184) postularon la hipótesis de que el acúmulo y activación de los neutrófilos en el pulmón podría ser el causante del cuadro clínico.

La activación de los neutrófilos se puede producir por estímulo químico o biológico y es un fenómeno mediado por el complemento; como resultado de la activación de los neutrófilos se produce en ellos una liberación de enzimas proteolíticos, metabolitos del ácido araquidónico y formación de radicales libres de oxígeno que, potencialmente, pueden dañar al pulmón. Los radicales libres son especialmente tóxicos por su capacidad de oxidar la membrana lipídica y producir peroxidasas e hidroperoxidasas.

Antonsen y cols. (185) han observado como en los enfermos operados de CEC hay una activación del complemento, que conduce a una liberación de enzima lisosomal por parte de los neutrófilos. **Fleming y cols.** (186) han demostrado una activación de los neutrófilos en la CEC (aumento de la fracción PMN-malonilaldehído).

Recientemente, un trabajo de **Fosse** (187), indica que la administración de corticoides a postoperados bajo CEC no altera la

activación del complemento, pero si produce aumento de granulocitos en sangre periférica, a expensas de inhibir el fenómeno de agregación de PMN y aumentar la liberación de PMN a la sangre,

Trabajos de **Morrisset** (188), **Silva** (189), **Schildt** (190) y **Taguchi** (191), demuestran que la CEC produce una depresión en la función de los leucocitos; por el contrario, un trabajo reciente de **Conroy y cols.**, (192), muestra como la CEC no deprime la función leucocitaria.

b). *Eritrocitos.*

La bomba de CEC y el fenómeno de interacción gas-célula, producen una fragilidad en el eritrocito, con liberación de hemoglobina libre al plasma. Esta hemólisis es variable y depende de los siguientes factores: 1) duración de la CEC, 2) uso prolongado del aspirador cardiaco y 3) tipo de oxigenador, los oxigenadores de membrana producen menos hemólisis. El efecto mecánico de pasar sangre por el circuito de CEC y los cambios bruscos en el diámetro de éste, producen un trauma en las células llamado "shear effect". Según **Blackshear, Dorman y Steinback** (193), el shear stress debe de alcanzar por lo menos el valor de 10^4 dinas/cm² para que se produzca una hemólisis significativa; **Berstein** (194) además ha demostrado el efecto perjudicial, en éste sentido, de las presiones negativas.

Aparece hemoglobinuria cuando el sistema reticuloendotelial no puede eliminar la hemoglobina libre del plasma, normalmente es

capaz de realizar esta función cuando el nivel de hemoglobina es inferior a 100 mg/100 ml, cuando sube hasta 3000 mg/100 ml, se produce daño renal.

c), Coagulación.

La CEC produce una alteración importante en el sistema de coagulación (73, 75-80). Por un lado, la anticoagulación con heparina que se precisa para la intervención quirúrgica y por otro, el efecto mecánico del paso de la sangre por el sistema de cánulas y tubos de la bomba de CEC, alteran las plaquetas. Los principales indicadores de riesgo de coagulopatía tras la CEC son : 1) duración de la CEC, 2) estado del sistema de coagulación preoperatorio, 3) hepatopatía, 4) cardiopatías congénitas cianóticas, 5) trasfusión masiva de sangre conservada y 6) modo de neutralizar la heparina con sulfato de protamina.

Actualmente, con las mejoras y avances técnicos (cánulas y circuitos, hemodilución, oxigenadores), las complicaciones hemorrágicas han disminuido pero siguen siendo un problema significativo de forma que, el sangrado postoperatorio, es todavía una realidad y precisa de reexploración quirúrgica en alrededor de un 2-5% de los casos.

Las alteraciones más importantes son:

- Reducción de los factores de la coagulación I (fibrinógeno), II (protrombina), V (proacelerina) y VIII (antihemofílico) (73).
- Activación de la fibrinólisis (73).

- Efecto hemorrágico de la protamina. La neutralización correcta de la heparina con sulfato de protamina es esencial ya que la protamina tiene un efecto hemorrágico demostrado, y administrada en exceso o incorrectamente, puede conducir a una diátesis hemorrágica; además de su efecto hematológico, están demostrados sus acciones colaterales, induciendo a hipotensión, reducción del gasto cardiaco y menor contractilidad ventricular (76, 78).
- Plaquetopenia: durante la CEC hay una caída del número de plaquetas, que se ha estimado en un 30-50% del valor inicial (195). Los factores que influyen en esta plaquetopenia son: 1)hemodilución, 2)efecto cizalla o "shear strees", 3)interacción de las plaquetas con los materiales artificiales del circuito de CEC, 4)interacción de la plaqueta con las burbujas del gas, 5)heparina y 6)protamina.

Se ha demostrado que durante la CEC hay un secuestro de las plaquetas en los tejidos, especialmente en el hígado y bazo (196).

Otro hecho importante es la formación de agregados celulares compuestos por plaquetas, leucocitos, proteínas desnaturalizadas y grasa, que pueden producir microembolias.

Estudios de Kalter (195) y Han (197), demuestran menor recuento de plaquetas tras la CEC.

- Disfunción plaquetar: además de la reducción en el número de plaquetas, la CEC produce una alteración de la función

de las mismas, de forma que el recuento, no refleja en ocasiones su efectividad en el mecanismo de la coagulación. Por una serie de mecanismos se activan las plaquetas y hay una secreción, a partir de sus gránulos densos, de Serotonina (5HT), Ca^{++} , ADP y ATP; factor plaquetario 4, β -tromboglobulina y fibrinógeno de los α -gránulos y ciertas hidrolasas ácidas, especialmente la β -N acetilglucosaminidasa (β -N) y β -glucoronidasa (β -Glu), a partir de los gránulos del lisosoma (77).

La falta de función plaquetar unido a la plaquetopenia, es un factor de riesgo para hemorragia postoperatoria.

Estudios de **Addonizio** (198, 199) recomiendan "recubrir" el oxigenador de membrana para evitar la adherencia y agregación de las plaquetas a los materiales no biológicos del circuito de CEC, éste mismo autor, de forma experimental, ha demostrado la utilidad de la infusión de prostaglandinas PGE y prostaciclina en la conservación de las plaquetas.

D,3) Inmunidad y CEC.

La CEC produce una depresión en la inmunidad y éste hecho se ha invocado como un factor de riesgo para las infecciones tras cirugía cardíaca. La inmunidad adquirida puede ser celular o humoral. La inmunidad celular viene determinada por los linfocitos (linfocitos T y linfocitos B), con su capacidad para reaccionar contra los

antígenos, formando anticuerpos a partir de las inmunoglobulinas de su membrana y mediante la reacción antígeno-anticuerpo-complemento, neutralizando la agresión. También por el fenómeno de fagocitosis celular, las células capaces de fagocitar son los leucocitos polimorfonucleares, monocitos y los macrófagos, que están ampliamente distribuidos por el organismo como las células Kupffer del hígado, macrófagos alveolares del pulmón, bazo, médula ósea, ganglios linfáticos, glándula adrenal y las células gliales del cerebro. La función fagocitaria elimina las toxinas y factores nocivos o extraños al organismo, actuando en forma de ingestión, opsonización, quimiotaxis, destrucción o concentración.

La inmunidad humoral está ligada a las inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, siendo las más importantes en la resistencia a las infecciones la IgG, IgM e IgA. La IgG representa el 70-80% de los anticuerpos en el humano y es responsable casi exclusivamente de los anticuerpos frente a las bacterias Gram +, virus y toxinas.

El complemento es un sistema de 14 proteínas séricas que actúan como mediadores en el biológico sistema de antígeno-anticuerpo. La vía clásica del complemento está compuesta por 9 proteínas y la vía alternativa (propérdina) por 5. La activación del complemento tiene un efecto especial (Kinin-like activity) y es responsable de un aumento de la permeabilidad capilar, edema, contracción del músculo de fibra lisa y aumento de la agregación y adherencia plaquetaria; además, ciertos componentes del complemento actúan como opsoninas. La activación del complemento produce lisis de los eritrocitos, plaquetas, bacterias, virus con cápsula de lipoproteínas y linfocitos. También el complemento interactúa con el sistema de coagula-

ción y sistema Kinina, a través del factor XII de Hageman (182). Otras sustancias solubles juegan un papel en la defensa del organismo como las α -2glicoproteínas de superficie, lisozima, β -lisina, espermina, hematina, factor Tillet, factor Tuccin e Interferón (182).

Diversos trabajos (73-80) han demostrado una depresión de la inmunidad tras la CEC. Publicaciones de **Hairston** (200) en 1969 y de **Parker** (201) en 1972, demostraron una caída del complemento durante la CEC y una activación y aumento de los productos de degradación del mismo, las anafilotoxina C3a y C5a (163). Además la CEC, por efecto de la hemodilución, entre otros factores, produce una disminución de las proteínas séricas (albúmina y globulina), especialmente de la IgA, IgM e IgG.

Larmi (202) demostró durante la CEC que las plaquetas se desnaturalizan creándose macroagregados, además observó una disminución de las α_2 -globulinas y γ -globulinas, con un aumento de las α_1 -globulinas y β -globulinas. **Lee** (203) y **Wright** (204) vieron una desnaturalización de las proteínas, con aumento de la viscosidad sanguínea. **Wallace** (205) mostró que la CEC producía un aumento de las α_2 -globulinas y una disminución de las α_2 -macroglobulinas.

Pruitt (206) vió como se formaban complejos de albúmina- γ globulina, que en contacto con el oxigenador precipitaban, **Pretti** (207) observó anticuerpos antiglobulina y **Dwens** (208), embolias de grasa en los capilares, tras operaciones bajo CEC.

En 1975, trabajos de **Gewurz y cols.** (209), mostraron que durante la CEC se activaba el complemento a partir de la vía clásica (C4a). **Muller-Eberhard** (210), ese mismo año, demostró un aumento de las

fracciones C3a y C5a, hecho probado años más tarde por **Chenoweth** (163) y **Hammerschmidt** (165).

Chiu y Samson (211) y **Cavarocci y cols.** (167), demostraron aumento de las fracciones C3a y C4a y **Kirklin** (166) de la C3a.

En nuestro país, estudios de **Casillas y cols.** (212) muestran una activación del complemento a partir de la vía clásica, con aumento de C1q, C5, C9, CT (C100) y disminución de C3 y C4.

Se ha visto que el complemento se activa durante la hemodiálisis, y al igual que tras la CEC, parece que es por el contacto de la sangre con las membranas de celofán, nylon y otras sustancias artificiales.

Actualmente los trabajos procedentes de la Universidad de Alabama (163, 166) son los más importantes de forma que, siguiendo sus teorías, se admite que durante la CEC el complemento se activa por la vía alternativa y tras la administración de protamina por la vía clásica. Los efectos adversos de la activación del complemento son dobles, por un lado la deplección de un componente (complemento) esencial para la normal inmunorespuesta del organismo y por otro lado, el secuestro de polimorfonucleares en el pulmón, con daño en la membrana capilar pulmonar.

Brinsfield y cols. (213) vieron que las perfusiones largas producían una leucopenia. **Kusserow** (183) vió una mayor destrucción de leucocitos con menor actividad de los mismos y **Lundstrom** (214) observó una menor capacidad de función de fagocitosis y oxidación celular fagocítica por parte de los leucocitos. **Ryhanen** (215) publicó como tras la CEC, disminuyen los linfocitos T y B. Trabajos de **Subramanian** (216), demostraron cierto grado de supresión del

sistema retículo endotelial, especialmente una menor capacidad de fagocitosis.

D.4) Infecciones y CEC.

La CEC se ha visto que predispone a una situación de riesgo infeccioso especial, hay una serie de situaciones que vamos a enumerar (74):

- *Síndrome postpericardiotomía:* fue descrito hace años y al principio se denominó Síndrome postcomisurotomía ya que aparecía tras la comisurotomía mitral a cielo cerrado. Parece que se presenta exclusivamente cuando se realiza incisión en pericardio y estructuras intrapericardiacas, actualmente se observa muchas veces tras las operaciones bajo CEC y recibe el nombre de Síndrome postperfusión. Consiste en un cuadro de fiebre, leucocitosis, derrame pleural y pericardico, VSG alta, alteraciones en la repolarización del electrocardiograma, esplenomegalia y linfocitos anormales. Los casos que desarrollan esta eventualidad clínica tienen más incidencia de taponamiento cardiaco y constricción pericárdica, pudiendo haber oclusión temprana de by-pass aorto-coronario, caso de estar operado de revascularización miocárdica el enfermo.

La génesis puede ser por activación de una enfermedad vírica (Parainfluenza, Mononucleosis) o por un mecanismo autoinmune. La teoría inmunológica es la más aceptada y parece ser que se crean anticuerpos anticorazón que afectan al miocardio, cau-

sando alteraciones celulares a éste nivel.

Se ha visto que los enfermos con anticuerpos anticorazón y anticuerpos contra virus como Adenovirus, virus Coxsackie y Citomegalovirus, tienden o desarrollan un Síndrome postperfusión; también se ha visto una correlación entre la enfermedad causada por el virus Eptein-Barr y el Síndrome postperfusión.

- *Infecciones bacterianas y por hongos*; la infección por gérmenes habituales está incrementada tras el by-pass cardiopulmonar y la importancia de las mismas hace que la profilaxis infecciosa sea un tema de gran importancia en cirugía cardíaca. La causa de ésta predisposición frente a las infecciones es multifactorial, pero la depresión inmunitaria tras la CEC es un factor importante. Hay muchos factores de riesgo como son la presencia de una osteotomía, prótesis, suturas y material artificial, bomba de CEC, catéteres y la aspiración continua de aire, potencialmente contaminado, por el aspirador de cardiectomía. El tiempo o duración de la intervención se ha demostrado ser un factor de riesgo, además de los estados de bajo gasto cardíaco, operaciones de urgencia, reoperaciones y transfusiones de sangre repetidas.

El germen más común es el *Stafilococo aureus* pero, además, son frecuentes las infecciones por gérmenes Gram negativos como la *Klebsiela*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Eschericha Coli*, *Serratia* y *Salmonella*. Las infecciones por hongos tienen una alta mortalidad (*Candida*, *Aspergillus*).

D,5) Alteraciones Renales,

Cierta disfunción renal es muy frecuente tras la CEC y oscila entre el 1'5 y 13% de los postoperados (73), Las formas severas y que precisan hemodiálisis tienen una mortalidad alta que oscila entre el 25 y 100%.

Hay una serie de factores que pueden considerarse de riesgo en el desarrollo de insuficiencia renal postoperatoria, los más importantes son:

- Insuficiencia renal preoperatoria: los enfermos con insuficiencia renal preoperatoria acostumbran a agravar su cuadro con la extracorpórea, Actualmente los pacientes en programa de hemodiálisis se pueden intervenir con un riesgo aceptable, utilizando un hemodializador durante la intervención,
- Los pacientes con cardiopatía valvular avanzada, grado funcional IV, cardiopatías congénitas cianóticas y esclerosis vascular (vasos renales), tienen mayor riesgo de insuficiencia renal postoperatoria,
- Tiempos largos de operación y de CEC,
- Clampaje aórtico largo,
- Flujo lineal, se ha demostrado que el flujo pulsátil mejora la perfusión renal,
- Presión y flujo de perfusión bajo y por debajo de los valores calculados,
- Abuso del uso de aspirador y vent que producen hemólisis,
- Administración de drogas nefrotóxicas,

La asociación hipoperfusión renal y microembolia son los responsa-

bles de gran parte de los déficits renales postoperatorios.

La hemodilución tiene un efecto especialmente beneficioso ya que, disminuye la viscosidad sanguínea, mejorando la microcirculación y además, según la ecuación de Starling, al disminuir la presión oncótica (hemodilución) la filtración glomerular se mantiene o conserva con una presión de filtración más baja. La hemodilución mejora el flujo cortical renal, aumentando el flujo renal, aclaramiento de la creatinina y de sodio. La asociación hipotermia-hemodilución es altamente beneficiosa ya que, la vasoconstricción que produce la hipotermia se compensa con el aumento del flujo renal, resultando una mejor perfusión y función renal.

La CEC produce un aumento de la secreción de Adiuretina o Vasopresina y también en el cortisol circulante, siendo responsable de una retención de sodio y pérdida de potasio por la orina (73).

Una de las complicaciones renales más importantes de la CEC es la hemólisis, producida por la destrucción de los eritrocitos y liberación de hemoglobina. La hemólisis se produce por el trauma de la sangre al pasar por la bomba de CEC (rodillos) y flujo turbulento, siendo los principales factores causales la duración de la CEC y sobre todo el uso del aspirador de cardiotorax. La hemoglobina se combina en el plasma en forma de haptoglobina, hemopexina y metemalbúmina. El complejo hemoglobina-haptoglobina no es filtrable a nivel del glomérulo renal. El tetrámero hemoglobina se disocia en dímeros que son más fácilmente filtrables, la hemoglobina se absorbe a nivel del túbulo proximal y se disocia en hierro, globina y porfirina. Cuando la capacidad de reabsorción del túbulo es rebasada, aparece hemoglobinuria que se precipita en forma de cristales

en el túbulo distal a un pH de alrededor de 7, por ésta razón, en casos de hemoglobinuria, hay que alcalinizar la orina.

D.6) Alteraciones Endocrinas.

El by-pass cardiopulmionar produce alteraciones endocrinas que están influenciadas por el procedimiento en sí (situación de stress) y por la hipotermia, hemodilución, interacción con drogas, tipo de procedimiento y composición del cebado en el saco oxigenador. Las alteraciones más importantes son las siguientes:

a), Catecolaminas,

Hay un aumento en la secreción de catecolaminas, elevándose más la adrenalina que la noradrenalina. La hipotermia aumenta la secreción de catecolaminas y éstas producen vasoconstricción periférica. También es responsable de éstos cambios la presencia de flujo lineal durante la CEC (217).

b), Vasopresina,

La CEC induce un aumento en la secreción de vasopresina (adiurétina u hormona antidiurética) (218, 219), éste aumento es debido a varias causas:

- , anestesia general y stress quirúrgico,
- , caída de la presión en la aurícula izquierda al inicio de

- . la CEC (receptores de tensión auricular),
- . menor presión en el ventrículo izquierdo (vent).
- . hipotensión al inicio de la CEC,
- . flujo lineal y no pulsátil,
- . dolor,
- . aumento de las catecolaminas, ya que éstas y la vasopresina se potencian mutuamente,

c). Metabolismo de los hidratos de carbono.

La CEC produce hiperglucemia y alteraciones en la respuesta a la insulina, con disminución de la insulinemia. La utilización de la insulina a nivel celular es anormal. La vasoconstricción, hipotermia, aumento de las catecolaminas y alteraciones en el transporte de la glucosa a nivel de la membrana celular, son los principales factores causales.

La hiperglicemia produce una diuresis osmótica con el consiguiente arrastre de potasio e hipopotasemia.

d). Metabolismo de los lípidos.

El trastorno en el metabolismo de los carbohidratos conlleva a la activación del catabolismo lipídico, con un aumento de los ácidos grasos libres circulantes. El incremento de las catecolaminas circulantes, heparinización y el aumento de las hormonas circulantes durante la CEC, activan la lipólisis con mayor producción de ácidos grasos circulantes; éstos, se ha demos-

trado que son arritmogénicos y además, contribuyen a la formación de microémbolos grasos en el pulmón.

e), Glándulas suprarrenales.

La CEC produce una disminución importante en la tasa de cortisol circulante, parece ser que el fallo es a nivel de la hipófisis, con falta de producción de ACTH.

La presencia de flujo lineal es un factor decisivo ya que se ha demostrado, que la administración de ACTH en pacientes bajo CEC standard, produce un aumento en el cortisol circulante y sin embargo, si se efectúa la misma maniobra en CEC con flujo pulsátil, el cortisol no se eleva. Esta hipofunción adrenocortical puede llevar a insuficiencia suprarrenal aguda postoperatoria, que es un cuadro inespecífico de astenia, fiebre, alteraciones mentales y dolor-distensión abdominal que pueden acabar en shock. El diagnóstico se confirma por la objetivación de niveles bajos de cortisol circulante y por la falta de respuesta a la inyección de 25 UI de ACTH.

La incidencia es baja y así, **Alford** y cols (220), en una revisión de 4.364 pacientes en control un 0'1%.

f), Tiroides.

La extracorpórea hace aumentar la tiroxina (T_4) libre mientras la tiroxina (T_4) total permanece sin cambios. Por otro lado, la triyodotironina libre (T_3) y la triyodotironina (T_3) total

disminuyen de forma sustancial. El aumento de la T_4 libre es debido a la heparinización, desplazamiento de T_4 por el hígado, hemodilución y situación de flujo no-pulsátil.

La caída de la T_3 puede ser debida a una menor secreción de la misma o a una alteración en su conversión a partir de la T_4 .

El mecanismo central de regulación de la hormona tiroidea es el eje TRH (thyrotropin-releasing hormone)-TSH (thyroid-stimulating hormone). Se ha visto que durante la CEC, la administración de TRH es seguida de una respuesta subnormal de TSH, pero si la CEC es con flujo pulsátil, la respuesta de TSH es normal. Estas observaciones inducen a pensar que la hipofunción hipofisaria, durante la CEC, está relacionada con una inadecuada perfusión de la glándula pituitaria.

Estas alteraciones endocrinas pueden tener implicaciones importantes ya que, las hormonas tiroideas tienen efectos en el miocardio. Se sabe que en el músculo cardiaco hay dos sistemas adenilciclasa, uno estimulado por las catecolaminas y el otro por la hormona tiroidea y el glucagón. Estos sistemas enzimáticos son responsables de la regulación del calcio intracelular y de la contractilidad miocárdica. En algunos enfermos la hipocontractilidad miocárdica tras la CEC puede estar relacionada con disminución de la T_3 circulante (221).

g). Calcio.

El ión calcio es muy importante en la regulación de la contractilidad miocárdica y del sistema músculo-esquelético, del

calcio total, la fracción ionizada es el componente fisiológicamente activo. La presencia de calcio ionizado en el retículo endoplasmático determina el flujo de calcio durante las despolarización miocárdica, además, el calcio es necesario para la activación enzimática, permeabilidad capilar y mecanismo de excitación-contracción de la fibra miocárdica.

Durante la CEC hay profundos cambios en la calcemia y metabolismo del Ca, que están en relación con la composición del cebado del saco oxigenador, administración de sangre y suplementos de calcio.

En la CEC y sobre todo en el tiempo de clampaje de aorta, una cierta hipercalcemia puede ser beneficiosa, puesto que el calcio acelera el proceso de degradación del ATP. Sin embargo una vez acabada la CEC, concentraciones plasmáticas de calcio suficientes o incluso elevadas, son beneficiosas por su efecto inotrópico positivo.

h). Magnesio.

Se ha demostrado que el magnesio en sangre disminuye durante y después de la CEC y hay menor excreción urinaria del mismo. Esto es debido a la hemodilución, transferencia intracelular y transfusiones de sangre conservada con agentes quelantes.

El magnesio es el segundo catión intracelular más importante y es esencial como cofactor en los sistemas enzimáticos, especialmente el de la fosforilización oxidativa.

La deplección del magnesio puede inducir a arritmias ventricu-

lases graves, además, el magnesio y calcio son sinérgicos, de forma que caídas del magnesio pueden provocar hipocalcemia, refractaria a la infusión de Ca y sin embargo, corregible con la administración de magnesio.

i), Potasio,

Durante la CEC hay una caída del potasio sérico, en el tiempo de recalentamiento sube un poco para después volver a bajar y permanecer así durante el postoperatorio. Durante las operaciones hay que controlar el nivel de potasio de forma regular y generalmente es necesario añadir suplementos.

Las causas de la hipopotasemia son varias, siendo las más importantes las siguientes:

- Diuresis: la CEC produce una diuresis osmótica con la consiguiente pérdida de potasio pero, además, se ha demostrado que éste ión se acumula a nivel del espacio intersticial intracelularmente.
- Hemodilución: la hemodilución baja la concentración sérica del potasio, éste factor parece ser poco decisivo en la génesis de la hipopotasemia.
- Equilibrio ácido-base: la alcalosis respiratoria es habitual durante la CEC y ésta y la metabólica, pueden tamponarse de forma fisiológica, produciéndose a nivel celular una salida de iones hidrógeno y entrada de potasio, con la consiguiente hipokaliemia.
- Metabolismo de los carbohidratos: la interacción glucosa-

insulina-potasio es necesaria para la entrada a nivel celular de la glucosa y potasio; los cambios producidos en la glucemia (hiperglucemia) e insulina (hipoinsulinemia), no parece que afecten de forma importante a la potasemia,

- Catecolaminas: el aumento en la secreción de las mismas durante la CEC induce, por un mecanismo β -adrenérgico, a la hipopotasemia; por ello, éste efecto se anula con la administración de un bloqueante β -adrenérgico como el Propanolol,

D.7) Alteraciones del Sistema Nervioso,

La disfunción cerebral es una posibilidad tras la cirugía extracorpórea, puede ser debida principalmente a una inadecuada perfusión cerebral o bien a embolismo.

Se acostumbra a mantener los flujos de perfusión teóricos, así como la presión de perfusión y no permitir la caída de esta por debajo de 50 mm de Hg; así mismo el uso de filtros, especialmente en la línea arterial, ha disminuido la incidencia de fenómenos microembólicos y su repercusión cerebral.

Hay una serie de situaciones que aumentan el riesgo de alteración cerebral tras la CEC y éstas son las siguientes:

- Edad:* los enfermos mayores de 60 años tienen mayor riesgo de tener una trombosis o hemorragia cerebral, debido a la mayor incidencia de esclerosis vascular. También los enfermos ancianos y con antecedentes de ingesta de alcohol, pueden tener problemas funcionales tras la operación.

- *Enfermedades previas:* especialmente la arteriosclerosis, hipertensión arterial y sobre todo la enfermedad vascular cerebral (vasos extracraneales o intracraneales); estos enfermos tienen un riesgo más elevado de desarrollar un accidente vascular cerebral durante o después de la CEC. En los enfermos que precisan cirugía cardíaca extracorpórea y revascularización de troncos supraaórticos, se acostumbra a realizar la intervención en el mismo acto quirúrgico.

- *Conducta y tipo de CEC:* parece que el uso de oxigenadores de membrana reduce la incidencia de embolismo y por consiguiente de alteraciones cerebrales.

Las CEC con episodios de hipotensión, flujo subnormal y presiones de perfusión baja, también aumentan el número de complicaciones neurológicas.

- *Hipotermia:* por cada grado de hipotermia, se reduce el consumo de oxígeno en un 10%, por ésta razón y otras, se utiliza cierta hipotermia en casi todas las intervenciones cardíacas.

Se ha demostrado que a nivel cerebral el flujo no se altera en situación de hipotermia superficial, a partir de los 22 °C el flujo cerebral sólo es un 15% del observado en normotermia, pero sin embargo, no hay ninguna reducción en el metabolismo cerebral.

En situaciones de hipotermia profunda y parada circulatoria se han visto alteraciones neurológicas, con una temperatura esofágica de 16-18 °C se admite que, una parada de 30-45 minutos, está casi libre de riesgos de disfunción cerebral imputables al procedimiento

en sí. Se han visto alteraciones neurológicas en el sentido de convulsiones, movimientos coreo-atetóxicos, retardo en el desarrollo psicomotor e intelectual, hipotonía y alteraciones de la conciencia. Parece ser que la causa es multifactorial y además del período de interrupción del flujo, el fenómeno de reperfusión puede jugar un papel etiológico importante. Durante la parada circulatoria en hipotermia profunda, el electroencefalograma presenta numerosas alteraciones y además se aplana, pero no se ha podido demostrar una correlación entre las alteraciones electroencefalográficas y el desarrollo posterior del postoperatorio.

Al principio de la cirugía cardíaca extracorpórea, las alteraciones cerebrales eran muy frecuentes y así **Javid (222)** y **Gilman (223)** describen un 30%; más recientemente, **Kolkka (224)** y cols, en una serie de 450 pacientes, tienen una incidencia menor del 3%.

D.8) Complicaciones Abdominales.

Las complicaciones abdominales tras la CEC son poco frecuentes, aconteciendo en menos de 1% de los operados.

Wallwork y Davidson (225) en una serie de 1000 operados, tienen un 0'85% de complicaciones abdominales postoperatorias, **Lawhorne y cols, (226)** un 0'6% y **Lucas y cols, (227)** un 0'25%. Parece haber cada vez una menor incidencia y esto es debido a un mejor estudio preoperatorio y manejo per y postoperatorio.

Los enfermos con antecedentes de enfermedades abdominales o/y cirugía abdominal, tienen más posibilidades de presentar complicaciones

de éste tipo, especialmente los ulcerosos. Por otro lado, el stress producido por la intervención, puede inducir en cierto modo la aparición de sangrado gastro-intestinal o pancreatitis. La edad avanzada y la hipoperfusión relativa, se ha argumentado que favorecen la aparición de éste tipo de complicaciones, pero no hay ningún estudio convincente que lo demuestre.

Las principales complicaciones son:

- Sangrado gastrointestinal; es la más frecuente, aparece generalmente en enfermos con historia de ulcus gastroduodenal previo; lo más habitual es por ulcus duodenal y después por gastritis hemorrágica y ulcus de stress. Los enfermos con valvulopatía aórtica calcificada pueden tener angiodisplasia intestinal con melenas.
- Ileo paralítico y distensión abdominal.
- Pancreatitis aguda.
- Isquemia e infarto intestinal.
- Colecistitis.
- Perforación de divertículos de colon.
- Apendicitis.
- Oclusión intestinal por vólvulo o bridas.
- Lesión traumática de hígado, bazo o intestino, al colocar el drenaje torácico.
- Esofagitis.
- Diarrea.
- Ictericia.

II). JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS E HIPÓTESIS DE TRABAJO

Desde la introducción de la CEC en la cirugía cardíaca, los investigadores observaron una alta incidencia de complicaciones pulmonares postoperatorias (111, 112, 113).

Actualmente, con el uso de la hemodilución, filtros y mejoras tecnológicas en el diseño de los aparatos y materiales, el número de complicaciones pulmonares ha decrecido pero todavía son frecuentes e importantes, conllevando a una alta morbilidad e incluso mortalidad.

Para evaluar de una forma directa el impacto de la CEC en el aparato respiratorio, se ha realizado un protocolo clínico, incluyendo dos métodos objetivos de estudio del pulmón (antes y después de la CEC) que son:

- A) Biopsia pulmonar,
- B) Lavado broncoalveolar.

A) Biopsia Pulmonar y Estudios Anatómo-Patológicos del Pulmón

El gran número de complicaciones pulmonares tras la cirugía cardiaca extracorpórea, estimuló a los investigadores a realizar estudios anatomopatológicos en los pulmones de los enfermos operados o que fallecían tras la intervención.

Son de reseñar los trabajos pioneros de Mueller (113), Dodrill (112), Neville (228), Baer (111), Miller (229), y Asada (115) y más recientemente de Wilson (174), Sabonya (230), Moura-Barros (231) y Costa-Auler (232).

En nuestro país, Casillas y cols. (238) y Cerdan y cols. (234), han estudiado histológicamente el pulmón tras la CEC, hallando cambios histológicos ligeros con el uso de corticoides.

La hipótesis de la disfunción pulmonar postoperatoria se especulaba que era debida a:

- problemas mecánicos (113),
- microembolismo (235),
- hipotensión durante la CEC (111),
- desnaturalización de las proteínas (203),
- liberación de sustancias vasoactivas (236),
- alteraciones del surfactante (140, 141),
- destrucción de los elementos formes de la sangre (228),
- reacciones por la sangre del cebado del saco oxigenador (237),

En 1973 Rabel y cols. (238), en un estudio clínico, realizando biopsias pulmonares tras la CEC, demostraron el efecto perjudicial del hecho de usar sangre en el cebado del saco oxigenador.

Observaron como los pacientes con cebado con sangre homóloga presentaban un secuestro de PMN en el pulmón (capilares, septo, alveolo), descamación de las células alveolares y vacuolización de los neumocitos II. Estos autores, al ver mayor alteración pulmonar en éste grupo de pacientes, proclamaron el efecto beneficioso sobre el pulmón de las técnicas de CEC con hemodilución.

Ratliff (116), en un estudio clínico en 32 enfermos operados bajo CEC, encontró secuestro pulmonar de neutrófilos en la biopsia pulmonar post-CEC en 23 casos; además, observó cambios microscópicos y ultraestructurales consistentes en edema de las células endoteliales, hemorragia intersticial, congestión vascular y edema a nivel del retículo endoplasmático. Este autor apreció como éstos cambios eran más acusados cuando la biopsia de control preoperatorio presentaba cambios patológicos.

Swank (239) y Connell (240) vieron menor número de complicaciones respiratorias con el uso de filtros en el sistema de CEC y Hill (241), en 1975, en un trabajo experimental en perros, demostró en estudios histológicos post-CEC menor acúmulo de agregados de plaquetas-fibrina y leucocitos, en los animales intervenidos con un filtro de Dacron.

Básicamente, las alteraciones histológicas observadas en los estudios histológicos postoperatorios eran edema de las células endoteliales, alteración en los neumocitos, edema intersticial y alveolar, hemorragia intersticial perivascular, microatelectasias y secuestro celular (PMN, plaquetas). Estos cambios histológicos se vió que eran similares a los observados en pacientes en shock, quemados y politraumatizados (117, 242, 243).

Es un hecho demostrado que la CEC induce a secuestro de neutrófilos en el pulmón (73, 76, 77, 80, 168, 170, 171) y ésto, en relación con una activación del complemento, produce un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar. No se sabe si el secuestro pulmonar de neutrófilos, siempre y en todos los casos, induce a daño pulmonar ya que, **Brigham** (244) ha demostrado aumento de los neutrófilos en el pulmón tras la CEC y sin embargo, ausencia de repercusión en éste parénquima.

Los neutrófilos activados en el pulmón producen principalmente tres sistemas capaces de inducir alteración pulmonar: 1) radicales libres de oxígeno, 2) enzimas proteolíticas y 3) derivados del ácido araquidónico.

Los radicales libres de oxígeno perjudican o dañan al pulmón, entre otras razones, por acción de peroxidación de la membrana lipídica celular. Los productos resultantes de ésta peroxidación, especialmente el malonil-aldehído, pueden cuantificarse en sangre por medio de la reacción del ácido tiobarbitúrico, **Fleming** (245) ha comprobado en el animal de experimentación sometido a CEC la presencia de radicales libres de oxígeno, mediante la comprobación de un aumento de la reactividad del ácido malonil-aldehído; **Royston** (264) ha demostrado éste mismo hecho en humanos.

Braude y cols. (247), realizando CEC en perros, encontraron un secuestro de neutrófilos en el pulmón y aumento de los productos de peroxidación de los lípidos. Estos autores hallaron una correlación entre los productos de peroxidación de los lípidos y el aumento de la permeabilidad vascular pulmonar.

Como ya se ha señalado, alrededor del 1-2% de los postoperados con

CEC, desarrollan una disfunción pulmonar severa en forma de edema pulmonar lesional y, actualmente, se considera que esto es una forma de SDRA (118, 248); es posible que ciertas formas más atenuadas de insuficiencia y disfunción pulmonar postoperatoria, tengan una estrecha relación con este Síndrome.

B). Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto (S.D.R.A.)

B.1) Conceptos Fisiopatológicos.

El SDRÁ es una situación de insuficiencia respiratoria aguda a la que se llega por una multitud de etiologías. Su diagnóstico incluye la presencia de ciertos criterios clínicos (248, 249) que son:

- hipoxemia grave por shunt intrapulmonar: PaO_2 menor de 50-75 mm de Hg, con una FiO_2 menor o igual de 0'5; $PaO_2/PaCO_2$ menor de 0'2 o relación PaO_2/FiO_2 menor de 150.
- clínica de taquipnea, disnea y cianosis.
- presencia de infiltrados difusos bilaterales en la Rx de tórax.
- disminución de la distensibilidad o compliance pulmonar: compliance total torácica menor de 50 ml/cm H_2O .
- aumento del espacio muerto.
- ausencia de insuficiencia ventricular izquierda: PCP menor de 12-18 mm de Hg.
- ausencia de EPDC.

Ashbaugh y cols. (250) fueron los primeros en denominar al Síndrome de ésta forma y Petty (251) acuñó el nombre de forma definitiva.

Se puede llegar a un SDRÁ por múltiples causas (tabla 1), siendo las más frecuentes la sépsis, neumonía y politraumatismos; tras la CEC se ha descrito desde los primeros tiempos (252, 253) y más recientemente por Llamas y cols. (254).

El SDRÁ evoluciona generalmente en tres fases: a) fase inicial de

Tabla 1

Situaciones que predisponen al SDRA

- Shock (séptico, hemorrágico, anafiláctico).
- Infecciones graves (peritonitis).
- Sepsis (Gram negativos).
- Pancreatitis.
- Infarto intestinal.
- Politraumáticos.
- Quemaduras extensas.
- Coagulación intravascular diseminada.
- Fármacos (barbitúrticos, salicilatos).
- Heroína.
- Hipertermia.
- Eclampsia.
- Politransfusiones.
- Leucoaglutininas.
- Leucoferesis, Plasmaferesis.
- Productos de contraste para radiografías.
- Cetoacidosis diabética.
- Circulación extracorpórea.
- Inhalación líquido gástrico.
- Embolia pulmonar de líquido amniótico.
- Embolia pulmonar grasa.
- Quemadura pulmonar.
- Radioterapia.
- Ahogamiento.
- Hiperoxia.
- Gases tóxicos.
- Intoxicación por Paraquat.
- Pulmón urémico.
- Fibrosis medicamentosa.
- Inyección subcutánea de silicona.
- Neumopatías víricas (citomegalovirus, gripe, varicela).
- Neumopatías Bacterianas (Neumococo, Legionela).
- Neumopatías oportunistas (Neumocistis Carinii).
- Tuberculosis miliar
- Linfangitis carcinomatosa.
- Hemopatía por repercusión pulmonar.
- Vasculitis pulmonar.
- Síndrome de Goodpasture.

Fuente: F. Lemaire y A. Artigas. El Síndrome del distress respiratorio del adulto. Masson SA. 1985.

edema lesional pulmonar bilateral, b) fase intermedia de formación de membranas hialinas y c) fase tardía de fibrosis pulmonar,

a). *Fase de edema pulmonar:*

El pulmón se halla en un estado de equilibrio dinámico en el que el líquido pasa, normalmente, de los capilares al intersticio donde es drenado por los linfáticos.

En un pulmón normal, el intersticio es una estructura laxa y distensible, habiendo unos espacios estrechos, donde la membrana alveolar está en contacto directo con la membrana capilar, siendo aquí donde se realiza el intercambio gaseoso y espacios más laxos que llegan hasta el nivel de los bronquiolos, y que es donde se encuentran la mayoría de los vasos linfáticos. El líquido filtrado a nivel de los vasos pasa por éstos espacios antes de ser reabsorbido por los canales linfáticos.

La membrana alveolar está formada por un epitelio cerrado e impermeable, presentando uniones intercelulares estrechas.

El endotelio vascular pulmonar es una membrana semipermeable que presenta espacios intercelulares relativamente amplios (80 y 200 Å), que pueden ser atravesados eventualmente por las proteínas.

En el SDRÁ se produce un aumento de la permeabilidad capilar pulmonar, con gran fuga de líquido hacia el intersticio, no pudiendo los vasos linfáticos reabsorberlo. El intersticio puede hincharse, comprimir y colapsar los alveolos pulmonares,

produciéndose microatelectasias. Finalmente el edema intersticial rompe la membrana alveolar, pasando liquido al alveolo (edema alveolar).

Las causas del aumento en la permeabilidad capilar pulmonar no se conocen pero, actualmente, se acepta que lo más relevante e importante al respecto es el fenómeno de acúmulo de leucocitos en el pulmón (248), éste hecho se ha observado siempre y sea cual sea la causa del distress respiratorio.

Los leucocitos (neutrófilos) son activados en el pulmón, tendiendo a la adhesión y agregación en el capilar pulmonar. La activación de los neutrófilos está mediada o depende de la fracción C5 del complemento activado.

Trabajos de Sacks (255) y Till (256) demuestran el papel quimiotáctico del C5a sobre el leucocito, así como el carácter citotóxico del conjunto C5a-leucocito. Publicaciones de Jacobs (257), Craddock (258) y Lee (259), también demuestran la activación del complemento en el SDRA.

Los leucocitos normalmente fabrican en el interior de su citoplasma una serie de productos tóxicos que les permiten destruir intracelularmente a las partículas fagocitadas. En ciertas circunstancias, como en el SDRA, los leucocitos podrían liberar estas sustancias tóxicas al medio extracelular, destruyendo estructuras orgánicas vecinas. Varios tipos de tóxicos o venenos se han aislado de los leucocitos como los radicales libres de oxígeno, las proteasas y ciertos derivados del ácido araquidónico.

Los radicales libres de oxígeno, especialmente el radical

superóxido y el radical hidroxilo, son altamente tóxicos y se ha probado su presencia en pulmones de enfermos con SDRA (255, 260, 261). Su mecanismo de toxicidad no está claro, podrían actuar a través de la producción de radicales hidroxil o por la formación de lípidos insaturados o radicales lipídicos peroxidados, destruyendo las membranas celulares. También podrían actuar modificando el metabolismo de las prostaglandinas.

Las proteasas o enzimas proteolíticas son liberadas igualmente por los leucocitos; éstos productos tóxicos son capaces de destruir las proteínas estructurales como el colágeno, elastina y fibronectina, ésta última sirve como cemento intercelular y entre células y membranas basales. La destrucción producida por la proteasa explica muy bien el edema lesional por . La liberación de proteasas en el espacio intersticial está asociado a una inhibición de las antiproteasas como la α_1 -antitripsina, facilitando así su toxicidad.

La elastasa es una proteasa y se ha visto que está aumentada en el LBA de los pacientes con SDRA (262).

Otras enzimas de origen lisosómico, se ha demostrado que se liberan en el espacio intersticial pero, su mecanismo exacto no está claro (263), parece ser que son más una consecuencia que una causa en el aumento de la permeabilidad vascular pulmonar. Podrían actuar además de forma indirecta, activando el complemento, plasminógeno o las kininas. Los leucocitos también pueden liberar productos capaces de aumentar la agregación plaquetaria (tromboxano A_2 , factor plaquetario 4, β -tromboglobulina), liberar histamina o activar el factor VII

de Hageman (263). Por otro lado, se ha visto que los macrófagos podrían activar a los leucocitos (264, 265).

Los derivados del ácido araquidónico, por la vía de la lipooxigenasa, llamados leucotrienos, pueden tener un papel importante en la inducción de lesiones en la membrana (266); a éste grupo pertenece el "slow reacting substance" (SRS-A). Los leucotrienos se comportan como potentes factores quimiotácticos de los leucocitos, pueden estar liberados por los leucocitos, macrófagos activados y plaquetas.

Las plaquetas atrapadas en el pulmón juegan un papel importante en la activación de los leucocitos, sea por la vía de liberación de leucotrienos, liberación de factor plaquetario 4, activación del complemento o por activación de la fibrinólisis. En el SDRA suele haber una CID concomitante con atrapamiento de fibrina en el pulmón; ésta fibrina o sus productos de degradación, en particular el antígeno D, podrían tener un papel importante en la estimulación de los leucocitos.

Las prostaglandinas, especialmente la PGF_2 y el tromboxano A_2 , que son vasoconstrictoras y la prostaciclina (PGI_2) juegan un papel en el tono vascular pulmonar y además pueden modificar el comportamiento de los leucocitos y las plaquetas (248).

La histamina, serotonina y catecolaminas también se ha visto que están aumentadas, teniendo un papel en la génesis del edema pulmonar lesional (248).

En la actualidad, de las múltiples teorías y factores etiopatogénicos en el aumento de la permeabilidad de la membrana capilar pulmonar (edema lesional), parece ser que los leucoci-

los atrapados en el pulmón y la liberación de radicales libres de oxígeno es el hecho fundamental (248). Además hay una serie de reacciones o círculos viciosos, más o menos complejos, de interacción entre los leucocitos, plaquetas, complemento y prostaglandinas que se activan mutuamente.

Por otro lado se ha visto que el SDRA cursa con hipertensión pulmonar. Se ha observado que en éstos enfermos hay microembolias pulmonares que pueden ser de grasa, restos tisulares y agregados de plaquetas, fibrina y leucocitos. Como en el SDRA hay una disminución de la fibronectina y ésta es una glucoproteína opsonizante que facilita la fagocitosis de detritus celulares por el sistema retículo-endotelial, al haber pues una caída de la fibronectina, esto favorecerá la acumulación en el pulmón de los microagregados celulares. De todas formas, actualmente se cree que la hipertensión pulmonar y el edema, en éstos enfermos, tiene poco que ver con fenómenos trombóticos y parece más relacionada con la producción de tromboxano A_2 y PGF_2 .

Otra teoría del edema pulmonar es la disminución del surfactante ya que, se ha visto a nivel experimental, que administrando inhibidores del surfactante se produce edema lesional. Otros autores han puesto en evidencia anomalías cuantitativas aisladas del surfactante, con pérdida de la capacidad tensoactiva por pérdida del ácido palmítico de la dipalmitoil-lectina, que es su principal componente. Es un hecho demostrado que hay alteraciones en el surfactante aunque no se sabe si son la causa o consecuencia del edema lesional, actualmente

se acepta que las alteraciones a este nivel no son importantes o determinantes en la génesis del edema lesional.

Haynes (267) y otros investigadores, han estudiado el hecho frecuente de los DPF aumentados en el SDRA y éste autor cree que actúan como mediadores (marcadores) de la lesión endotelial, siendo capaces de aumentar la permeabilidad capilar pulmonar.

Bone (268) y Schneider (269) han demostrado una trombopenia por disminución de la vida media de las plaquetas y atrapamiento de las plaquetas por el pulmón.

b), Fase intermedia de formación de membranas hialinas:

Es una fase de transición entre la fase exudativa o de edema y la proliferativa o de fibrosis.

Se forman unos depósitos hialinos sobre la zona aérea de los alveolos, éstos depósitos son el resultado de la unión de proteínas provenientes del exudado plasmático (albúmina, globulina y fibrina), proteínas alveolares procedentes de la destrucción de las células alveolares (neumocitos I y II) y proteínas resultantes de fragmentos del complemento.

La presencia de fragmentos de complemento hizo pensar en una patología ligada a los inmunocomplejos, pero esto no se ha podido demostrar con estudios de inmunofluorescencia pulmonar. Las membranas hialinas impiden el normal intercambio gaseoso, contribuyendo a la hipoxemia y además, parece que ejercen una función en la puesta en marcha de la fibrosis pulmonar.

c), Fase de fibrosis (248):

Se inicia en las membranas hialinas y acaba invadiendo el intersticio aunque también, en ocasiones puede empezar más a nivel vascular que alveolar.

La fibrosis comporta un aumento del colágeno y de la elastina de las fibras musculares lisas y de las glucoproteínas. Da lugar a una reducción de la superficie alveolar y vascular, comportando ésta última una hipertensión pulmonar fija que es característico de las fases finales del SDRA. La proliferación de colágeno se produce sobre todo sobre las fibras tipo I, más que sobre las tipo III. La fibrosis está producida por los fibroblastos y también por los leucocitos, macrófagos, linfocitos, miofibroblastos y células mesenquimatosas. Los fibroblastos son los principales responsables de la fabricación de células de colágeno, también se ha visto que las células epiteliales (neumocitos II) y endoteliales son capaces de producir colágeno a partir de las membranas basales sobre las que descansan. La elastina está fabricada predominantemente por el endotelio vascular mientras que los miofibroblastos son los responsables del aumento de miofibrillas que hay en el intersticio.

Los leucocitos, al liberar radicales libres de oxígeno, parece que facilitan la formación de fibrosis; por contra, las proteasas secretadas por ellos, con su acción de lisis sobre las fibras I, tendrá un cierto papel protector o beneficioso en el SDRA.

El que los radicales tóxicos de oxígeno inducen a la fibrosis, es un hecho demostrado y ocurre en el SDRA y en las fibrosis secundarias al ozono, bleomicina o paraquat. Su acción patógena está demostrada porque la administración de inhibidores de los radicales libres de oxígeno, frena o inhibe la producción de fibrosis.

El complemento tiene una gran importancia en la génesis de la fibrosis y parece que la fracción C5a, aumenta la producción de radicales libres de oxígeno por los leucocitos o inhibe las proteasas leucocitarias.

Los linfocitos aparecen en fases algo más tardías de la fibrosis pulmonar y activan los fibroblastos, secretando un factor quimiotáctico y otro de crecimiento; además los linfocitos tienen una acción estimulante sobre los macrófagos.

Los macrófagos, aparte de su acción fagocitaria, tienen un efecto de activación de los leucocitos y además de segregar un factor de crecimiento sobre los linfocitos, también segregan fibronectina, que tiene una acción quimiotáctica sobre los fibroblastos; por ésta triple vía contribuyen pues a la fibrosis pulmonar.

Las plaquetas, fibrina y productos de degradación de las fibras de colágeno segregan un factor activador de los fibroblastos.

En resumen, la génesis de la fibrosis pulmonar es múltiple, siendo fundamental el papel tóxico de los radicales libres de oxígeno; quizás hay factores genéticos que podrían intervenir ya que, se ha visto que pacientes del grupo HLA-B27, están más

expuestos que otros.

B.2) Anatomía Patológica.

Las tres fases de exudación (edema), proliferación y fibrosis, se acompañan de cambios estructurales en el pulmón (270, 271). En las fases precoces de exudación y proliferación hay sobre todo edema pulmonar, localizado en el intersticio y dentro del alveolo.

Los neumocitos I presentan cambios degenerativos en forma de edema citoplasmático, fragmentación de la membrana y cambios en el núcleo. Algunos neumocitos I muestran un retículo endoplasmático prominente, indicativo de aumento de su actividad metabólica. A partir de las 24-48 horas, los neumocitos I se van sustituyendo por neumocitos II.

Ya en las primeras fases se pueden ver membranas hialinas, compuestas de proteínas plasmáticas, fibrina y restos celulares, además se ven cambios en las fibras elásticas. Las paredes alveolares presentan fenómenos de congestión. Se aprecia proliferación capilar, con presencia de microtrombos en los capilares y arteriolas.

Al microscopio óptico se ve, a nivel del capilar pulmonar, edema y hemorragia con trombos en la microvasculatura. Al microscopio electrónico se aprecia evidencia de daño endotelial con edema de las células endoteliales, alteraciones en el citoplasma y retículo endoplasmático dilatado. Se ven células necróticas, leucocitos, plaquetas y fibrina. También se aprecia distorsión y alteración en la membrana basal del endotelio capilar.

En fases más avanzadas del SDRA y en la fase crónica hay gran cantidad de tejido fibroso, que distorsiona y oblitera los alveolos y bronquiolos. Se ve, al igual que en estadios precoces, edema intersticial y alveolar. Hay una acumulación de PMN, células plasmáticas, histiocitos y linfocitos.

Se aprecia a nivel del epitelio pulmonar una sustitución de los neumocitos I por neumocitos II y éstos con unos cuerpos laminares pobremente desarrollados, lo que explica la presencia de menor surfactante.

Conforme el proceso va desarrollándose, los capilares muestran al microscopio electrónico engrosamiento de la membrana basal. Las arteriolas y venas intraacinares presentan fenómenos de obstrucción, debidos a la compresión extrínseca de las fibrosis. Los linfáticos presentan dilatación canalicular, con obstrucción de la luz por fibrinas y material edematoso. Si hay infección concomitante, pueden aparecer fenómenos de vasculitis necrotizante.

En las fases tardías del Síndrome, se observa un engrosamiento de las arteriolas y vénulas, con menor cantidad de capilares; las arterias sufren un proceso de muscularización, que es típico de la fase final del SDRA.

En el SDRA hay trombopenia con acúmulo de los productos de degradación del fibrinógeno (PDF) (267, 268, 269) y éstos, se ha visto de forma experimental, que pueden inducir a aumento de la permeabilidad capilar pulmonar y edema (272). Se pueden encontrar agregados de plaquetas secuestradas en el pulmón y éstas pueden producir serotonina, que causa vasoconstricción arterial y venosa pulmonar.

Se ha constatado una disfunción o bloqueo del sistema reticulo-

endotelial, con una menor capacidad para eliminar prostaglandinas del tipo PGE₂, PGF₂ y tromboxano A₂, que son vasoconstrictores a nivel vascular y bronquial, además de tener un efecto en la agregación plaquetaria. También se ha visto una liberación de histamina por los mastocitos, que produce vasoconstricción en las vénulas pulmonares y aumento de la permeabilidad venular.

Como ya se ha señalado en párrafos anteriores, al microscopio óptico, hay un acúmulo de polimorfonucleares neutrófilos en el capilar pulmonar y éstos, activados por mediación del complemento (C5a), producen un aumento de la permeabilidad capilar pulmonar. Los neutrófilos, activados en el capilar pulmonar, inducen a daño o lesión a nivel del endotelio capilar pulmonar por vía de tres mecanismos principalmente: 1) radicales libres tóxicos de oxígeno, 2) enzimas proteolíticas y 3) ciertos derivados del ácido araquidónico.

C). Lavado Broncoalveolar (LBA)

El LBA nació con el broncoscopio rígido, ideado por Chevalier Jackson (273) en 1904. En un principio se utilizó para limpiar de secreciones purulentas a los enfermos con infección broncopulmonar. En 1970, Ikeda (274) diseñó el broncoscopio flexible, que tuvo una gran difusión mundial. Cantrell y cols. (275) fueron los primeros en realizar LBA, para hacer determinaciones enzimáticas en los fumadores. Actualmente, el LBA es un procedimiento que se realiza en muchos centros especializados, constituyendo un método adicional o complementario de diagnóstico, con muchas posibilidades de desarrollo futuro (276). El LBA se realiza conjuntamente con una exploración fibrobronoscópica y esencialmente consiste en introducir 150-300 cc de solución salina, que se administra en bolus de 50 cc y que posteriormente son aspirados. El líquido obtenido se centrifuga (500 g durante 10 minutos) y las células se lavan dos veces y resuspenden en una solución especial (PBS, Hanks). Las preparaciones celulares se someten a una centrifugación y posteriormente se fijan para ser interpretadas al microscopio. Con el LBA se pueden estudiar principalmente los siguientes elementos:

- número de células
- polimorfonucleares (neutrófilos, basófilos, eosinófilos)
- macrófagos
- linfocitos
- monocitos
- hematias

- albumina
- globulinas (inmunoglobulinas)
- enzimas proteolíticas
- mediadores (interleukina 1 y 2)
- histamina

A través del LBA se ha visto neutrofilia en la asbestosis, aumento de los linfocitos T en la enfermedad intersticial inflamatoria, sarcoidosis y neumocitis de hipersensibilidad. Linfocitosis en la linfagitis carcinomatosa, cancer de pulmón, sarcoidosis, alveolitis alérgica, enfermedades linfoproliferativas del pulmón, fibrosis intersticial idiopática y neumonitis por radiación. Eosinofilia en la asbestosis pulmonar, asma, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática y enfermedades del colágeno. PMN aumentados en la asbestosis, silicosis, beriliosis y también en el asma, esclerodermia y enfermedades del colágeno (276-278). En el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) se encuentran neumocitosis carini, micobacterium avium intracelulares y citomegalovirus (276).

Trabajos de **Lee** (259), **Mc Guire** (279), **Parsons** (280), **Rinaldo** (281), **Petty** (282), **Andrews** (283), **Demarest** (284), **Idell** (285) y **Weiland** (286), demuestran mayor número de PMN y aumento de enzimas proteolíticas, en los LBA de pacientes con SDRA. **Damling y cols.** (262), encontraron aumento de las enzimas proteolíticas. **Greif y cols.** (287) de la Universidad de Tel Aviv, realizando LBA en 9 pacientes operados de CEC, encontraron una neutrofilia en el LBA, con neutropenia en la sangre periférica y argumentaron la idea de que el secuestro pulmonar de PMN durante la CEC, podría desencadenar un cuadro de SDRA-postperfusional.

III). MATERIAL Y MÉTODOS

A). Consideraciones Generales

Entre el 22-10-86 y el 15-07-87, 31 enfermos consecutivos fueron seleccionados e intervenidos quirúrgicamente, constituyendo la población de estudio del presente trabajo. Para la evaluación de la repercusión pulmonar tras la CEC, se trató de escoger un grupo, relativamente homogéneo de pacientes, de tal forma que todos han sido adultos, de raza blanca y sin antecedentes de enfermedades pulmonares o graves de otro tipo, excepto la cardiológica que les motivó la intervención quirúrgica. Todos procedieron del Servicio de Cardiología, donde fueron estudiados clínicamente y sometidos a las exploraciones complementarias convenientes. Se trató de intervenciones quirúrgicas de tipo electivo o semielectivo, para así poder cumplimentar el protocolo de estudio (tabla 2).

Todos los pacientes fueron operados por el mismo equipo de cirujanos, siguiendo una técnica quirúrgica y procedimiento similar, asimismo fueron tratados y manejados por el mismo equipo de anestesiólogos, perfusores y cirujanos, en la intervención y en el periodo postoperatorio.

En 21 pacientes se realizó un LBA con el enfermo dormido e intubado antes de la CEC y otro LBA tras la CEC, la técnica, proceso e interpretación de los resultados del LBA fue realizado por el mismo equipo de neumólogos. De los 21 casos, se perdieron 2 por razones técnicas, resultando 19 x 2 LBA para estudio.

En todos los pacientes se hizo una biopsia pulmonar una vez realizada la esternotomía y antes de entrar en CEC, y otra al finalizar

	EDAD	SEXO	FECHA INTERV.	COMPLICACIONES
Caso 1 (JPG)	60	v	22.10.86	
" 2 (PLP)	69	v	6.11.86	MCP (Tardío)
" 3 (JOC)	66	v	12.11.86	Insuf. respiratoria
" 4 (LSP)	70	v	18.11.86	
" 5 (AGS)	58	v	26.11.86	IAM peroperatorio
" 6 (LLGP)	69	v	2.12.86	
" 7 (ECT)	70	v	3.12.86	
" 8 (JPS)	49	v	18.12.86	
" 9 (PGC)	47	v	29.01.87	Neumotórax
" 10 (ZSM)	53	v	13.02.87	Re-ingreso por IAM inferior
" 11 (SPS)	61	H	2.03.87	
" 12 (FSM)	56	v	4.03.87	
" 13 (LCM)	66	v	6.03.87	Mediastinitis, 2 reoperaciones
" 14 (JMLL)	70	v	9.03.87	Reingreso por infec. sup.herida operatoria
" 15 (PSB)	62	v	13.03.87	
" 16 (APC)	45	v	18.03.87	
" 17 (AMA)	58	H	16.03.87	
" 18 (JMM)	55	v	6.04.87	Neumotórax
" 19 (JDM)	42	v	9.04.87	
" 20 (RRS)	59	v	21.04.87	
" 21 (TRV)	65	v	22.04.87	
" 22 (EPF)	70	H	29.04.87	
" 23 (PLA)	64	v	13.05.87	
" 24 (JVS)	64	v	19.05.87	
" 25 (RFE)	77	v	25.05.87	
" 26 (MFM)	61	v	29.06.87	Hipertermia
" 27 (GST)	69	v	8.07.87	
" 28 (ESC)	55	v	30.03.87	
" 29 (MGA)	45	H	23.03.87	
" 30 (FDC)	39	v	15.07.87	
" 31 (SBC)	55	v	23.02.87	Exitus a las 16 h. inf. cerebral

Tabla 2. Relación de enfermos, fecha de intervención y complicaciones.

la CEC previo al cierre de la esternotomía. De cada biopsia pulmonar se tomaron dos muestras, una para microscopía óptica y la otra para electrónica; éstas piezas fueron preparadas y procesadas de forma idéntica y fueron estudiadas e interpretadas por dos Anatómopatólogos.

B) Criterios de Inclusión y Exclusión en el Protocolo

Se incluyeron en el estudio los pacientes adultos sin antecedentes de enfermedades crónicas terminales, neoplasia o neumopatía (tabla 3). Dada la gran incidencia del hábito de fumar, los enfermos fumadores fueron incluidos en el protocolo, al igual que los que tenían antecedentes de bronquitis aguda esporádica y los que referían antecedentes de enfermedades pulmonares curadas y sin secuela (neumonía, pleuritis).

Se prestó especial atención a la presencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), los pacientes con criterios de éstas enfermedades fueron naturalmente excluidos. Siguiendo a H. Kuida (288), la HAP se define como un estado en el que la presión en la arteria pulmonar en una situación determinada, está por encima de su valor normal o habitual. Se clasifica en HAP primaria o esencial y secundaria, dentro de ésta última, puede ser: 1) postcapilar (estenosis de venas pulmonares, cor triatriatum, enfermedad de la válvula mitral, trombos en la AI, tumores cardiacos del corazón izquierdo, enfermedad muy evolucionada de la válvula aórtica y enfermos con grave y avanzada disfunción del VI); 2) cardiopatías congénitas, especialmente las que cursan con shunt izquierda-derecha, como la CIA, CIV, ductus, ventana aorto-pulmonar y otras más complejas como el truncus arterioso, ciertas trasposiciones, doble salida ventricular, etc. y 3) cor pulmonare.

Según R.H Ingram (289), EPOC fue definido como una condición

Tabla 3. Enfermedades torácicas (criterio de exclusión)

- Enfisema pulmonar
- Bronquitis crónica
- EPOC
- HAP
- TEP
- Asma
- Distres Respiratorio del adulto
- Bronquiectasias
- Absceso de pulmón
- Neoplasia bronco-pulmonar
- TBC pulmonar
- Neumonías
- Neumonitis
- Vasculitis pulmonar
- Eosinofilia pulmonar
- Sarcoidosis
- Neumoconiosis
- Fibrosis pulmonar
- Enf. del mediastino, pleura, diafragma y caja torácica.

crónica de obstrucción al flujo aéreo debido a bronquitis crónica o/y enfisema pulmonar. Siguiendo a éste autor, la bronquitis crónica se definió como un proceso de excesiva hipersecreción bronquial de moco con tos y expectoración de tres meses de duración al año durante más de dos años consecutivos. Enfisema es una condición caracterizada por la distensión de los espacios aéreos distales de los bronquiolos, con destrucción de los septos alveolares.

C). Libreta de Recogida de Datos y Proceso de Datos

Se confeccionó un dossier compuesto de 10 hojas, para recoger los datos de interés de la historia clínica, intervención quirúrgica, anestesia, CEC, postoperatorio, LBA, biopsia pulmonar y evolución. Conforme los pacientes eran admitidos en el protocolo y operados, se anotaban todos los datos correspondientes; para el LBA, biopsia pulmonar y revisión postoperatoria se confeccionaron unas hojas especiales.

Una vez completada la libreta de recogida de datos en todos los pacientes, se realizaron unas plantillas para introducir estos datos en un ordenador y poder disponer de un análisis descriptivo de los mismos.

El estudio estadístico se llevó a cabo en el Departamento de Bioestadística de la División de Ciencias de la Salud de la Universidad de Barcelona, con un ordenador IBM 30-83, sistema operativo MV/CMS, paquete estadístico SPSS-X.

E). Estudio de la Muestra de Enfermos

- *Edad*: la edad ha oscilado entre 31 años el paciente más joven y 77 años el mayor, siendo la media de edad de 59'64 años.
- *Sexo*: han sido 27 del sexo masculino (87'1%) y 4 del sexo femenino (12'9%).
- *Talla*: ha oscilado entre 150 cms., y 188 cms., siendo la media de estatura de 168'83 cms.,.
- *Peso*: el peso medio ha sido de 71'51 Kgs., con un peso máximo de 134 Kgs. y un mínimo de 51 Kgs.,.
- *Días de hospitalización*: se consideran los 30 pacientes que sobrevivieron ya que el caso nº 31 falleció a las 16 horas de la intervención. El máximo de días fue de 147 y el mínimo de 7, con una media de hospitalización de 33'40 días, una mediana de 25'5 días y una moda de 18 días, siendo la desviación standad de 27'24 y la varianza de 742'17.

Los casos nº 3 y nº 14 presentaron como complicación postoperatoria una infección pulmonar con insuficiencia respiratoria y una infección de la herida operatoria, lo que provocó que se alargara de forma notable la hospitalización.
- *Antecedentes generales*: como ya se ha señalado, los pacientes con

criterios clínicos de EPOC o hipertensión arterial pulmonar, no se incluyeron en el protocolo. Se prestó especial atención a la presencia de hipertensión arterial, diabetes, dislipemia y enfermedad vascular periférica. En 13 pacientes (41'9%) había historia de hipertensión arterial; 4 enfermos (12'9%) eran diabéticos, de los cuales 3 eran insulino-dependientes y 1 se controlaba con dieta y fármacos antidiabéticos orales. Se consideraron dislipémicos aquellos con unas cifras de colesterol por encima de 260 mg/dl, o/y de triglicéridos mayor de 150 mg/dl., había 13 pacientes con dislipemia, lo que representa un 41'9%. Se etiquetó de enfermedad vascular periférica a los enfermos con historia de claudicación intermitente a la marcha, asociada a ausencia o disminución de los pulsos en las extremidades inferiores y también los pacientes con antecedentes de accidente vascular cerebral, por enfermedad oclusiva en las carótidas o sin ella. Siguiendo éste criterio, resultaron 4 enfermos (12'9%) con enfermedad vascular periférica, de los cuales 3 tenían antecedentes de accidente vascular cerebral y 1 de claudicación intermitente a la marcha. Otras enfermedades e intervenciones quirúrgicas realizadas con anterioridad, se reflejan en la **tabla 4**.

- **Consumo de alcohol:** se consideró bebedor ligero al que refería una ingesta habitual menor de 80 gr/día, moderado entre 80-120gr/día y severo de más de 120 gr/día. Había 18 no bebedores (58'1%), 4 bebedores ligeros (12'9%), 6 bebedores moderados (19'4%) y 3 bebedores severos (9'7%).

Tabla 4. Enfermedades asociadas e intervenciones quirúrgicas.

- Hernia de hiatus	3
- Ulcus gastro-duodenal	5
- Obesidad	1
- Cólicos nefríticos	4
- Insuficiencia renal ligera	3
- Hiperuricemia	1
- Varículas	1
- Hepatitis	1
- Síndrome prostático	1
- Síndrome depresivo	1
- Otitis	1
- Pleuritis tuberculosa	1
- Amigdalectomía	5
- Herniorrafia inguinal	3
- Apendicectomía	3
- Colectomía	2
- Histerectomía	1
- Vasectomía	1
- Op. oclusión intestinal	1
- Interv. menisco	1
- Rep. estenosis meato urinario	1

- *Tabaco*: los que habían dejado de fumar hacía más de doce meses se incluyeron arbitrariamente como exfumadores y los fumadores de más de 1 cigarrillo/día como fumadores. Teniendo en cuenta esta observación, resultaron 10 enfermos no fumadores (32'3%), 12 exfumadores (38'7%) y 9 fumadores (29%).

- *Determinaciones analíticas*: en todos los enfermos se realizó una analítica en sangre que incluía hemograma, glicemia, lípidos, perfil hepático y renal, además de pruebas completas de coagulación. Todas las determinaciones eran básicamente normales, no contraindicando la cirugía en ninguno de los pacientes. El hemograma era normal en 27 casos (87'1%) y anormal en 4 (12'9%), considerándose éstos últimos como tales, cuando había una leucocitosis por encima de 10,000 y sin desviación a la izquierda.

- *Tensión arterial*: se tomó la cifra de tensión arterial del día anterior a la intervención, oscilando la presión sistólica entre 170 y 100 mm de Hg, con una media de 123'71 mm de Hg. La diastólica estaba entre 95 y 60 mm de Hg, con una media de 74'51 mm de Hg.

- *Radiología torácica*: se tomaron radiografías simples de torax en proyección antero-posterior y perfil izquierdo en todos los enfermos, escogiendo las últimas practicadas antes de la intervención quirúrgica. Todas las lecturas e interpretaciones fueron hechas por el mismo médico y de forma subjetiva, siguiendo con

variaciones los criterios de Felson (290).

Se escogieron las variables de: presencia o no de cardiomegalia, patrón pulmonar normal o anormal (patrón intersticial, alveolar o alveolo-intersticial), atelectasia, derrame pleural y neumotorax. Para las lecturas de las radiografías postoperatorias se añadió la variable de mediastino ensanchado, ya que es un hallazgo frecuente tras la cirugía cardiaca extracorpórea realizada por esternotomía media.

En la lectura de la Rx de torax preoperatoria había cardiomegalia en 10 pacientes (32'3%), patrón pulmonar normal en 23 (74'1%), patrón intersticial en 5 (16'1%), alveolar en 0, alveolo-intersticial en 3 (9'7%); ningún caso con atelectasia, derrame pleural y neumotorax.

- **Electrocardiograma:** se realizaron electrocardiogramas de superficie en los 31 enfermos, escogiendo un trazado completo practicado antes de la intervención quirúrgica. Estaban en ritmo sinusal 26 de los casos (83'8%) y 5 no, de los cuales 3 estaban en arritmia completa por fibrilación auricular y 1 llevaba un Mar-capaso permanente en régimen fijo.

Se hallaron onda Q de necrosis y criterios de infarto antiguo en 16 (51'6%), cambios en el segmento ST u onda T sugestivos de lesión o isquemia en 20 (64'5%), signos de hipertrofia ventricular izquierda en 4 (12'9%), trastornos en la conducción (bloqueo de rama o hemibloqueo) en 7 (22'6%) y bloqueo auriculo-ventricular en 3 (9'7%), encontrándose en 2 de ellos un segmento PR largo y superior a 0'21 segundos (bloqueo A-V 1º grado) y en 1, un

bloqueo A-V completo, siendo éste portador de un Marcapaso,

- *Gasometría arterial:* se realizó una determinación de gases en sangre por punción directa de la arteria radial en todos los enfermos y en condiciones basales (tabla 5). Los valores medios obtenidos fueron:

- . pH = 7'41
- . PO₂ = 83'71
- . PCO₂ = 37'35
- . E.B. = +0'72
- . Bic. Actual = 24'34

- *Medicación:* no se incluyeron en la recogida de datos fármacos como la Insulina, Diazepan, etc..., en éste tipo de enfermos es de resaltar el hecho de que ningún paciente tomaba drogas anti-arrítmicas antes de la intervención. Se consideraron los siguientes grupos de fármacos en el preoperatorio:

- . Digital
- . Diuréticos
- . Antagonistas del calcio
- . Bloqueantes β
- . Hipotensores (nitroprusiato)
- . Nitroglicerina (intravenosa o en gel).

Estaban a tratamiento con digoxina 6 casos (19'4%), diuréticos del tipo de la furosemida 6 (19'4%), antagonistas del calcio 23 (74'2%), hipotensores 2 (6'5%) y nitroglicerina 8 (25'8%). En el postoperatorio se incluyeron también, en la recogida de datos,

	mínimo	máximo	medio	moda	mediana	D St.	Varianza
pH	7.34	7.47	7.41	7.38	7.41	0.03	0.001
pO2	63	111	83.71	72	83	11.98	143.74
pCO2	31.2	47.1	37.35	38	38	3.35	11.25
E.B.	-2.5	+5.4	0.72	2	0.90	1.89	3.40
Bic.Act.	20.40	28.60	24.39	22.8	24.4	1.79	3.20

Tabla 5. Gasometría arterial preoperatoria.

los fármacos antiarritmicos y vasopresores,

- *Diagnóstico cardiológico;* de los 31 enfermos 27 (87'1%) tenían cardiopatía isquémica de los cuales, 25 eran enfermos con cardiopatía coronaria exclusivamente y 2 cardiopatía coronaria asociada a valvulopatía aórtica; cardiopatía valvular aislada la padecían 4 enfermos (12'9%).

De los 25 coronarios "puros" 8 tenían angor estable (25'8%) y 17 angor inestable (54'8%). Había antecedentes de uno o más infartos en 21 enfermos (67'7%), siendo el infarcto reciente (menos de 30 días) en 8 (25'8%) y remoto en 13 (41'9%).

Desde el punto de vista clínico y siguiendo la Clasificación Funcional de la enfermedad arterial coronaria Canadiense (291), de los 27 enfermos con cardiopatía isquémica se encontraban en:

, Grado Funcional I	+ 2 (7'4%)
, " " II	+ 1 (3'7%)
, " " III	+ 13 (48'1%)
, " " IV	+ 11 (40'7%),

De los 4 pacientes con valvulopatía aórtica aislada el 50% estaba en Grado III y el otro 50% en grado IV (New York Heart Association Classification) (292).

- *Ecocardiograma;* con un ecocardiografo-2D tipo IREX III-B se practicó un ecocardiograma 2D preoperatorio en 9 enfermos (29%) de los cuales 4 (44'4%) tenían valvulopatía aórtica aislada, 2 (22'2%) valvulopatía aórtica asociada a coronariopatía y 3 (33'3%) eran enfermos con cardiopatía isquémica exclusivamente.

Se detectó una estenosis aórtica significativa con gradiente transaórtico superior a los 50 mm de Hg en 5 casos (55'6%) e insuficiencia aórtica de grado variable en 4 (44'1%), la función ventricular izquierda era anormal en 5 (55'6%). En 1 paciente se visualizó una imagen de trombo intraventricular izquierdo.

- *Prueba de esfuerzo:* de los 8 pacientes coronarios con angina estable en 6 se realizó una prueba de esfuerzo, siendo clínica y eléctricamente positiva en los 6, asimismo se realizó una ventriculografía isotópica de esfuerzo con Talio en un enfermo que resultó positiva.

- *Exploración hemodinámica:* en 30 pacientes (96'7%) se realizó un cateterismo cardiaco con coronariografía selectiva. En 4 casos (13'3%) había una estenosis aórtica significativa, con un gradiente transvalvular aórtico superior a 50 mm de Hg. En la aortografía se detectó insuficiencia valvular aórtica significativa en 3 enfermos (10%). La ventriculografía izquierda detectó insuficiencia mitral ligera en 4 (13'3%); la función ventricular estaba alterada de forma variable en 21 casos, lo que representa un 70%. De los 27 pacientes con enfermedad arterial coronaria había enfermedad de un vaso en 5 (19'2%), de dos vasos en 10 (34'6%) y de tres en 12 (46'2%).

Todas las exploraciones hemodinámicas se realizaron en la sala de Hemodinámica dependiente del Servicio de Cardiología con un aparato de marca Siemens.

- *Intervención quirúrgica:* todos los enfermos fueron intervenidos por el mismo equipo quirúrgico y usando técnicas standard de cirugía cardiaca extracorpórea. Igualmente todos los pacientes fueron programados de forma electiva o semiurgente para así, permitir la realización del protocolo de estudio.

Se trató de una primera intervención cardiaca en todos los casos excepto en uno (Caso nº 16), que había sido operado en otro hospital de comisurotómia mitral más recambio valvular aórtico con prótesis de pericardio bovino el 21-9-81, posteriormente se reintervino de recambio de prótesis aórtica el 24-4-86, implantándose una prótesis mecánica Omnicarbón nº 21 y finalmente el 18-3-87 fue intervenido por tercera vez en nuestro centro, colocándose una prótesis mecánica en posición aórtica, Duromedics nº 21, más implantación de un marcapaso definitivo.

De los 25 pacientes con cardiopatía isquémica aislada en dos (Casos nº 2 y 23) se había realizado con anterioridad una angioplastia transluminal coronaria (PTCA), en otro un intento sin éxito de PTCA (Caso nº 21) y en un cuarto un tratamiento trombolítico con rt-PA (Caso nº 30).

En los 25 pacientes con coronariopatía aislada se realizaron 4 revascularizaciones simples a una arteria, 11 dobles, 7 triples y 3 cuádruples, efectuando un total de 54 anastomosis distales, lo que corresponde a 2'36 por enfermo. Se utilizó como conducto la safena interna y la mamaria interna. Los by-pass con safena se efectuaron en término-lateral a la coronaria a revascularizar excepto en 2 enfermos que se hicieron injertos secuenciales. La arteria mamaria interna se utilizó en 15 pacientes y de éstos en

uno se usaron ambas mamarias, lo que representa un total de 16 mamarias, con esta arteria se revascularizó la arteria descendente anterior en todos los casos menos en dos que se pontegó la obtusa marginal. Como procedimientos asociados se realizó una endarterectomía de la coronaria derecha en un caso y una endarterectomía de la descendente anterior en otro y además una plicatura de un aneurisma apical en un tercer enfermo (tabla 6).

- *Circulación extracorpórea:* se utilizó una bomba de CEC modelo STOKERT que fue manejada por el mismo equipo de perfusión, compuesto por cuatro A.T.S.-perfusionistas (foto 1 y 2). El retorno venoso del corazón se realizó con una cánula única en la aurícula derecha y el arterial con una cánula arterial en la aorta ascendente. Se utilizó descarga ventricular izquierda a través de un vent por la vena pulmonar superior derecha en 9 casos (29%), en ningún enfermo se precisó de asistencia circulatoria mecánica con balón de contrapulsación. Se utilizó un oxigenador de membrana en 7 casos (22'6%) y de burbuja en 24 (77'4%). En todos los enfermos se realizó anticoagulación con heparina antes de las canulaciones, a dosis de 3 mg/kg peso y se fueron añadiendo dosis extras durante la intervención de forma que el ATC (activated clotting time) estuviera por encima de 400 seg. (medido con un Hemocrom). Una vez finalizada la intervención la heparina fue neutralizada con sulfato de protamina, calculado a razón de 1:1 (mgs). La dosis de protamina osciló entre 115 y 500 mg., con una media de 229'93 mg., se administró protamina extra en 8 pacientes (25'8%), siendo el mínimo de 6 mg y el máximo de 115 mg, con una

Caso	Fecha Intervención	Procedimiento
1	22.10.86	PAC x 1 (RI) + PMC x 1 (DA)
2	6.11.86	PMC x 1 (OM) mamaria derecha
3	12.11.86	PAC x 3 (DA, OM, CD)
4	18.11.86	PAC x 2 (OM, Cx) secuencial + PMC x 1 (DA)
5	26.11.86	PAC x 3 (Diag., OM, CD) + PMC x 1 (DA)
6	2.12.86	PAC x 2 (OM, CD) + PMC x 1 (DA) + endarterec. CD
7	3.12.86	PAC x 2 (Diag, OM)
8	18.12.86	RVAo (Duromedics 23)
9	29.01.87	PAC x 1 (CD) + PMC x 1 (DA)
10	13.02.87	PAC x 2 (CD, DA)
11	02.03.87	PAC x 3 + plicatura aneurisma apical
12	04.03.87	PAC x 2 (DA, OM)
13	06.03.87	PAC x 2 (Diag, OM) + PCMCx 1 (DA)
14	09.03.87	RVAo (Liotta 28) + PAC x 1 (CD)
15	13.03.87	PAC x 2 (DA, OM)
16	18.03.87	RVAo (Duromedics 21) + MCP Intermedics Prima
17	16.03.87	RVAo (Duromedics 21) + PAC x 1 (CD)
18	06.04.87	PAC x 1 (CD)
19	09.04.87	PAC x 1 (Desc. Post) + PMC x 1 (DA)
20	21.04.87	PAC x 2 (DA, OM) + endarterect. (DA)
21	22.04.87	PAC x 1 (DA)
22	29.04.87	PAC x 1 (OM) + PMC x 1 (DA)
23	13.05.87	PMC x 1 (DA)
24	19.05.87	PAC x 2 (OM1, OM2) + PCM x 1 (DA)
25	25.05.87	RVAo (Carpentier-Edw. 23)
26	29.06.87	PAC x 3 (OM1,OM2,Desc.post)secuencial + PMC x 1(CD)
27	08.07.87	PAC x 1 (OM) + PMC x 1 (DA)
28	30.03.87	PAC x 2 (DA, OM)
29	23.03.87	RVAo (Duromedics 21)
30	15.07.87	PAC x 2 (OM2, Desc.Post.) + PMC x 2 (DA, OM1)
31	23.02.87	PAC x 2 (OM, CD) + PMC x 1 (DA)

Tabla 6

Foto 1. Bomba de CEC preparada para la intervención quirúrgica.

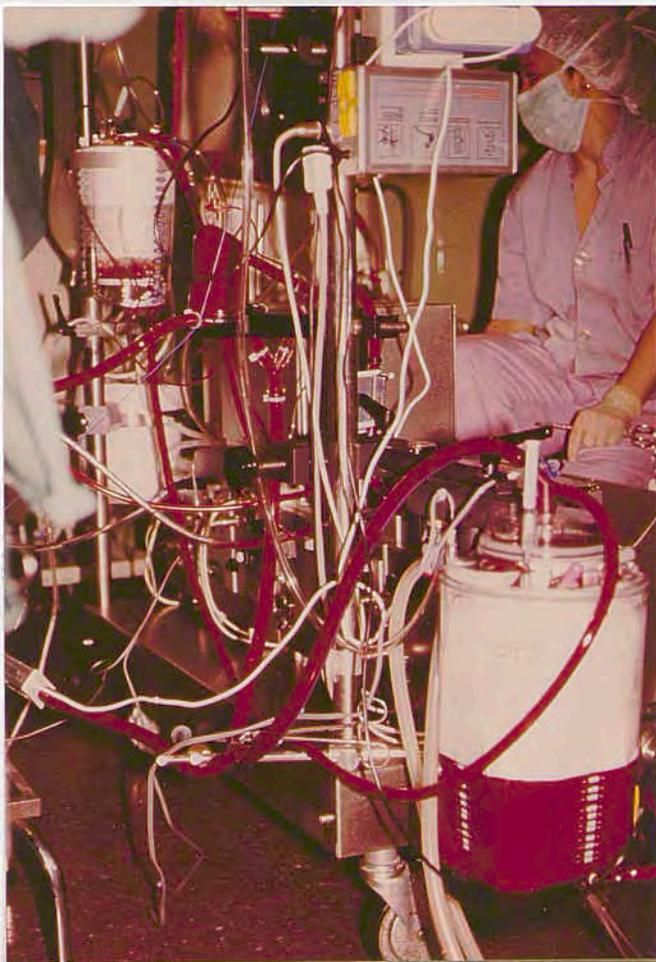
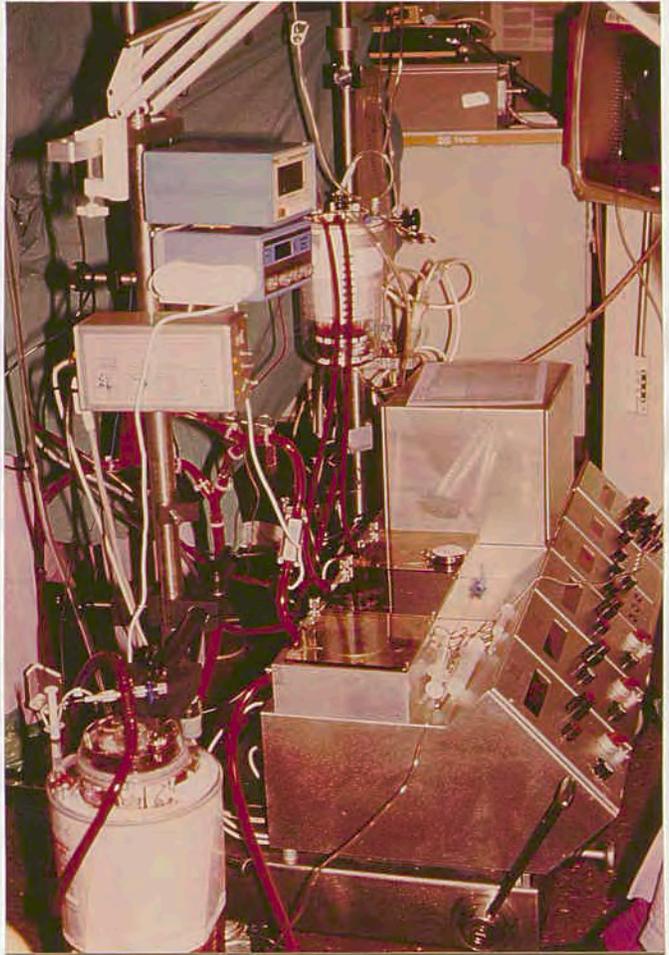


Foto 2. Bomba de CEC durante la intervención, en primer plano está el oxigenador.

media de 44'62 mg.,.

Todos los pacientes se intervinieron bajo hipotermia general moderada y además, durante el clampaje aórtico, la protección miocárdica se hizo con suero fisiológico frío tópico en el saco pericárdico y con inyecciones intermitentes en la raíz de la aorta, de dosis de 500 cc. de solución cardiopléjica a 4 °C. La temperatura cardiaca fue monitorizada y cuando subía de 20 °C se administraba cardioplejia hasta llevar la temperatura miocárdica por debajo de los 18 °C. La hipotermia general, monitorizada por un termómetro esofágico, osciló entre 26'9 °C y 34'9 °C, con una media de 30'37 °C.

El tiempo de clampaje aórtico (isquemia miocárdica) estuvo comprendido entre 19 minutos el más corto y 100 minutos el más largo, con un tiempo medio de 51 minutos. La duración total del tiempo de CEC varió entre 51 y 189 minutos, con una media de 94'51 minutos. La duración total de la intervención osciló entre 180 y 315 minutos, siendo la media de 261'93 minutos (tabla 7).

- **Anestesia;** la técnica anestésica fue homogénea y similar en todos los casos y la protocolizada para éste tipo de pacientes por el Departamento de Anestesia y Reanimación. La premedicación se administró por vía oral la noche antes de la intervención y por vía intramuscular la misma mañana de la operación. Consistió en benzodiazepinas (Glunitracepán 2 mg. o Diazepán 10 mg., según la edad y peso del paciente). La inducción anestésica se hizo previa monitorización del ECG y presión arterial, canulando la arteria radial izquierda. Se realizó con Fentanil a dosis que oscilaron

	min.	max.	media	moda	mediana	D. st	varianza
1. Tiempo total de intevervención	180	315	261,93	240	255	37,74	1424,46
2. Duración de la circ. extracorpórea	50	189	94,51	60	90	34,66	1201,72
3. Duración del drenaje de aorta	19	100	51	40	49	21,61	467,38
4. Dosis de protamina	115	500	229,93	250	235	75,82	5749,66
5. Protamina extra (8 casos)	115	6	44,62	6	40	38,39	1474,26

Tabla 7

entre 0'15 y 0'35 mg/kg peso, suplementada con Glunitracepan o Diatepan según la premedicación recibida y Dihydrobenzoperidol 0'1 mg/kg peso. La relajación muscular para la intubación traqueal y la cirugía se obtuvo con Bromuro de pancuronio a dosis de 0'1mg/kg peso. Sólo se administró Atropina en 9 pacientes (29%) por presentar bradicardia sinusal con una frecuencia cardiaca inferior a 50 lat/min. Posteriormente en todos los pacientes se cateterizó la vena yugular interna derecha, introduciendo un cateter de Swanz-Ganz en 20 de ellos, de los cuales sólo en 16 se pudo utilizar en la primera hora del pos-operatorio.

La anestesia se mantuvo en todos los pacientes con inyecciones repetidas y a demanda de Fentanil y Bromuro de pancuronio, complementada con anestésicos inhalatorios: N₂O al 50% en 13 casos (41'9%), Isoflurano al 0'5% en 12 (38'7%) y Halotano al 0'25% en 3 (9'7%).

La ventilación mecánica fue suministrada con un ventilador volumétrico SF-4, a una frecuencia entre 12 y 16 resp./min. y un volumen corriente de 15 ml/kg., variando estos parámetros de acuerdo con los valores gasométricos. La Fi O₂ fue del 60% excepto en los episodios cardiovasculares críticos que fue del 100%; no se humidificaron ni calentaron los gases respiratorios.

Durante toda la anestesia se monitorizaron de forma continua el ECG en D₂ o V₆ modificada, la TA directa, PVC, PAF, temperaturas rectal y esofágica.

Antes de entrar en CEC hubo 2 pacientes (6'5%) que precisaron Nitroglicerina intravenosa pre y durante el tiempo de CEC, 4

(19'9%) recibieron Nitroprusiato por episodios de hipertensión. Durante el transcurso de la CEC se siguieron administrando dosis intermitentes de Fentanil y Pancuronio y los pulmones se mantuvieron ligeramente insuflados con O₂ al 50% y presión positiva continua de + 5 cm. de H₂O. La ventilación controlada se reanudó tras el desclampaje aórtico, previas maniobras de hiperinsuflación pulmonar.

A la salida de la CEC precisaron apoyo farmacológico con inotrópicos del tipo de la Dopamina o Dobutamina 13 pacientes (41'9%) y 12 (38'7%) recibieron Cl₂Ca a dosis de 10 mg/kg peso. A 2 pacientes (6'5%) se les administró Nitroglicerina, a 11 (35'5%) Lidocaina, a 1 (3'2%) Amiodarona y a 3 (9'7%) Furosemda. No se revirtieron los efectos residuales de la anestesia y relajación en ningún paciente.

El traslado a la Unidad de Cuidados Postoperatorios se realizó con el paciente intubado y respiración asistida, en dicha Unidad los pacientes fueron conectados a un ventilador volumétrico Servo 900, permaneciendo sedados con Diacepan, Pancuronio y Morfina las primeras horas.

En el quirófano se transfundió sangre para reponer la volemia y recuperar el hematocrito, siendo la procedencia de la misma de cuatro fuentes; 1)autotrasfusión; previa a la entrada en CEC y a través de la cánula de perfusión aórtica se extrajo sangre para reinfusión de sangre autóloga tras la CEC, éste procedimiento se realizó en 19 casos, la media de reinfusión fue de 371'08 cc, con una máxima de 550 cc, y una mínima de 250 cc,; 2)sangre del saco oxigenador; en 16 enfermos, con una media de 612'5 cc., siendo la

máxima de 1200 cc, y la mínima de 300 cc.; 3)procedente de un aspirador que centrifuga y permite la trasfusión de sangre (Hemonetics Corp, Massachussetts 02481, USA); 5 casos con un valor medio de 730 cc., máximo de 1000 cc, y mínimo de 400 cc, y 4)sangre conservada procedente del Banco de Sangre: en 8 pacientes, con un valor medio de 587'5 cc., máximo de 1650 cc, y mínimo de 300 cc.

- *Postoperatorio:* los pacientes realizaron el postoperatorio inmediato en la Unidad de Cuidados Postoperatorios (UCP) del Servicio de Cirugía Cardiovascular y posteriormente, pasaron a la Sala de Hospitalización. En 2 pacientes surgieron complicaciones, precisando de traslado al Area de Vigilancia Intensiva (AVI) y Unidad de Vigilancia Intensiva Respiratoria (UVIR). En el Box de la UCP se mantuvieron monitorizados a los pacientes, controlando la TA (sistólica, diastólica y media), ECG, temperatura axilar y presión de arteria pulmonar por el cateter de Swanz-Ganz (sistólica, diastólica y presión de enclavamiento o capilar pulmonar) o presión media de aurícula izquierda. Los pacientes se trataron y vigilaron según el protocolo de postoperatorio de la Unidad, a efectos del estudio objeto del presente trabajo, se tomaron datos el 1º, 2º, 3º y día del alta hospitalaria, posteriormente se controlaron los 30 enfermos en el Consultorio externo de Cirugía Cardiovascular.

. **1º día del postoperatorio:** se tomaron los siguientes datos a la 1ª, 6ª, 12ª y 24ª hora: 1)condiciones ventilatorias (tipo de ventilación, Fi O₂, FR, Vm); 2)gasometría arterial; 3)TA;

4) temperatura axilar; 5) presión de llenado (Swanz-Ganz o AI) y 6) medicación.

1ª HORA POSTOPERATORIO:

1) *Condiciones ventilatorias:* todos los pacientes estuvieron con ventilación mecánica (VM); Fi O₂ al 60% en 30 casos (96'8%) y al 80% en 1 (3'2%), siendo la media de 60'64%; el Vm medio fue de 9'38 l, y la FR media de 16'03 resp/ min.

2) *Gasometria arterial:* los valores medios fueron:

pH = 7'41

PO₂ = 191'51

PCO₂ = 34'08

E.B. = -1'08

Bic, Actual = 22'48

3) *TA:* los valores medios de la TA sistólica, en mm, de Hg, fueron de 122'25, con un máximo de 175 y un mínimo de 75, para la diastólica el valor medio fue de 65 mm de Hg, con un máximo de 90 y un mínimo de 50.

4) *Temperatura axilar:* el valor medio obtenido fue de 35'35 °C, con un máximo de 37 y un mínimo de 35 °C.

5) *Presión de llenado:* llevaban cateter de Swanz-Ganz 16 pacientes, con un valor medio registrado de PCF de 7'5 mm Hg, siendo el valor máximo de 13 y el mínimo de 4. Cateter de AI llevaban 9 pacientes, con un valor medio de presión media de AI de 7'22 mm Hg, que osciló entre un valor máximo de 18 y un mínimo de 3.

6) *Medicación:* se administraron antiarritmicos en 6 casos (19'4%), vasopresores en 10 (32'3%), hipotensores en 1 (3'2%)

y nitroglicerina en 2 (6'5%),

6ª HORA POSTOPERATORIO:

1) *Condiciones ventilatorias:* estaban con VM 30 pacientes (96'8%) y 1 con VK al 40%; Fi O₂ al 40% en 26 casos (83'9%), al 50% en 2 (6'5%) y al 60% en 3 (9'7%), siendo la media del 42'58%, el Vm medio de 9'25 l, y la FR media de 15'83 resp./min.,

2) *Gasometría arterial:* los valores medios fueron:

$$\text{pH} = 7'41$$

$$\text{PO}_2 = 154'83$$

$$\text{PCO}_2 = 34'49$$

$$\text{E.B.} = -1'19$$

$$\text{Bic. Actual} = 22'16$$

3) *TA:* el valor medio de la sistólica fue de 117'74 mm Hg, con un máximo de 175 y un mínimo de 90, La diastólica media fue de 63 mm Hg, con un valor máximo de 95 y un mínimo de 50.

4) *Temperatura axilar:* el valor medio fue de 36'43 °C, con un máximo de 38'5 y un mínimo de 35 °C.

5) *Presión de llenado:* cateter de Swanz-Ganz en 15 casos, con una media de PCP de 6'93 mm Hg, máximo de 11 y mínimo de 2, Cateter de AI en 9 enfermos, con un valor medio de presión media de AI de 9 mm Hg que osciló entre un máximo de 18 y un mínimo de 5.

6) *Medicación:* llevaban drogas antiarritmicas 4 enfermos (12'9%), vasopresores 9 (29%), hipotensores 1 (3'2%) y nitroglicerina 2 (6'5%),

12ª HORA POSTOPERATORIO;

1) *Condiciones ventilatorias*; estaban con VM 26 enfermos (83'9%) y con VK 5 (16'1); Fi O₂ al 40% en 28 casos (90'3%), al 50% en 2 (6'5%) y al 60% en 1 (3'2%), siendo la media de 41'29%; el Vm medio fue de 9'54 l. y la FR media de 16'25 resp./min.,.

2) *Gasometría arterial*; los valores medios fueron:

pH = 7'42

PO₂ = 139'41

PCO₂ = 35'78

E.B. = -0'13

Bic. Actual = 23'46

3) *TA*; el valor medio de la TA sistólica fue de 118'87 mm Hg, con un máximo de 150 y un mínimo de 90, para la TA diastólica el valor medio fue de 64 mm Hg, siendo el valor máximo de 80 y el mínimo de 60.

4) *Temperatura axilar*; la media fue de 36'93 °C, con una máxima de 38'6 y una mínima de 36 °C.

5) *Presión de llenado*; cateter de Swanz-Ganz en 14 casos, con un valor medio de la PCP de 8'57 mm Hg, máximo de 14 y mínimo de 2. Cateter en Ai en 9 enfermos, con un valor medio de 10'8 mm Hg, un máximo de 18 y un mínimo de 7.

6) *Medicación*; antiarrítmicos en 4 casos (12'9%), vasopresores en 8 (25'8%), hipotensores en 1 (3'2%) y nitroglicerina en 2 (6'5%).

24^{as} HORAS POSTOPERATORIO:

1) *Condiciones respiratorias:* estaban con V_k 27 enfermos (87'1%) y con VM 3 (9'7%). La Fi O₂ media fue de 39'22%, el V_m medio de 11'21 l. y la FR media de 19'48 resp./min.,

2) *Gasometría arterial:* los valores medios obtenidos fueron:

$$pH = 7'40$$

$$PO_2 = 113'87$$

$$PCO_2 = 37'46$$

$$E.B. = +0'25$$

$$Bic. Actual = 23'91$$

3) *TA:* el valor medio de la sistólica fue de 126'06 mm Hg, con un máximo de 170 y un mínimo de 90, La media de la diastólica fue de 65'48 mm Hg, con un máximo de 90 y un mínimo de 55,

4) *Temperatura axilar:* la media fue de 36'82 °C, con una máxima de 38'2 y una mínima de 35 °C,

5) *Presión de llenado:* cateter de Swanz-Ganz en 10 enfermos, con una presión media de PCP de 10'4 mm Hg, habiendo un valor máximo de 15 y un mínimo de 4, Cateter de AI en 9 enfermos, con un valor medio de presión media de AI de 14'88, con un máximo de 20 y un mínimo de 10,

6) *Medicación:* se administraron antiarritmicos en 5 casos (16'7%), vasopresores en 5 (16'7%), digital en 1 (3'3%), B-bloqueantes en 1 (3'3%) y nitroglicerina en 1(3'3%),

. 2^o día postoperatorio: se tomaron los siguientes datos:

1)condiciones ventilatorias (tipo ventilación, Fi O₂, V_m,

FR); 2) gasometría arterial; 3) TA; 4) temperatura axilar; 5) presión de llenado (Swanz-Ganz o AI); 6) hemograma; 7) Rx de torax (cardiomegalia, ensanchamiento de mediastino, patrón intersticial, patrón alveolar, patrón alveolo-intersticial, atelectasia, derrame pleural, neumotorax, patrón pulmonar normal) y 8) medicación. Se obtuvieron los siguientes datos:

1) *Condiciones ventilatorias*; estaban con VM 2 pacientes (6'6%) y con VK 28 (93'4%). La Fi O₂ media fue del 40%, el VM medio de 11'33 l, y la FR media de 20'46 resp./min.,.

2) *Gasometría arterial*; los valores medios fueron:

pH = 7'43

PO₂ = 104'06

PCO₂ = 38'18

E.B. = +2'24

Bic. Actual = 25'89

3) *TA*; la TA media sistólica fue de 119'67 mm Hg, con una máxima de 150 y una mínima de 90, para la diastólica la media fue de 64'83 mm Hg, con una máxima de 80 y una mínima de 45,

4) *Temperatura axilar*; la media fue de 36'93 °C, con una máxima de 38 y una mínima de 35,

5) *Presión de llenado*; llevaban cateter de Swanz-Ganz 9 pacientes, con una presión media de PCP de 10'88 mm Hg, una máxima de 17 y una mínima de 8. Llevaban cateter de AI 8 pacientes, con una media de presión media de AI de 12'37 mm Hg, máxima de 29 y mínima de 5.

6) *Hemograma*; solamente 16 pacientes tuvieron un hemograma el 2º día del postoperatorio de los cuales, era normal en 6.

(36'5% de los 16) y patológico en 10 (62'5% de los 16).

7) *Rx de torax:* en los 30 pacientes (100% de los supervivientes) se dispuso de radiografía torácica el 29 día y días subsiguientes del postoperatorio. Los hallazgos fueron los siguientes:

cardiomegalia; 9 (30%)

mediastino ensanchado; 17 (56'7%)

patrón pulmonar intersticial; 6 (19'8%)

patrón pulmonar alveolar; 1 (3'3%)

patrón pulmonar alveolo-intersticial; 1 (3'3%)

atelectasia; 4 (13'3%)

derrame pleural; 7 (23'3%)

neumotorax; 1 (3'3%)

patrón pulmonar normal; 14 (46'6%)

8) *Medicación:* antiarritmicos 5 (16'7%), vasopresores 5 (16'7%), digital 4 (13'3%), hipotensores 2 (6'6%), nitroglicerina 1 (3'3%),

. *39 día postoperatorio:* se anotaron los siguientes datos, extraídos de la gráfica e historia clínica: 1) condiciones ventilatorias (tipo ventilación, $F_i O_2$, V_m , FR); 2) gasometria arterial; 3) TA; 4) temperatura axilar; 5) presión de llenado (Swanz-Ganz o AI); 6) hemograma; 7) Rx de torax; 8) medicación y 9) trasfusión total de sangre, hemoderivados y protamina extra, durante los tres primeros días de UCP.

1) *Condiciones ventilatorias:* solamente 1 paciente (3'3%) estaba con VM, 28 (93'4%) con VK y 1 respirando en condicio-

nes basales, La $F_i O_2$ media fue del 40%, el V_m medio de 9'89 l, y la FR media de 21'31 resp./min.,

2) *Gasometria arterial*: los valores medios obtenidos fueron:

pH = 7'43

PO_2 = 95'3

PCO_2 = 38'19

E.B. = +2'51

Bic. Actual = 26'57

3) *TA*: la media sistólica fue de 120'33 mm Hg, con una máxima de 140 y una mínima de 95, la diastólica media fue de 65'5 mm Hg, con un valor máximo de 80 y mínimo de 50.

4) *Temperatura axilar*: el valor medio obtenido fue de 36'93 °C, con una temperatura máxima de 38 y mínima de 36 °C.

5) *Presión de llenado*: solamente 4 enfermos permanecían con la sonda de Swan-Ganz, la presión media hallada de PCP fue de 13'75 mm Hg, con una máxima de 19 y mínima de 10. Cateter de AI estaba presente en 4 casos, con una media de presión media de AI de 11'5 mm Hg, encontrándose un valor máximo de 15 y mínimo de 8.

6) *Hemograma*: se dispuso de hemograma en 9 enfermos, siendo normal en 6 casos (66'7% de éstos 9) y patológico en 3 (33'3% de los 9).

7) *Rx de torax*: se realizó en los 30 enfermos y los hallazgos fueron:

cardiomegalia: 9 (30%)

mediastino ensanchado: 18 (60%)

patrón pulmonar intersticial: 5 (16'7%)

patrón pulmonar alveolar: 1 (3'3%)
patrón pulmonar alveolo-intersticial: 1(3'3%)
atelectasia: 4 (13'3%)
derrame pleural: 12 (40%)
neumotorax: 1 (3'3%)
patrón pulmonar normal: 12 (40%)

8) *Medicación*: vasopresores en 1 enfermo (3'3%), antiaritmicos en 3 (10%), digital en 6 (20%) e hipotensores en 2 (6'7%).

9) *Trasfusiones*: se transfundió sangre total, procedente del Banco de Sangre, en 24 enfermos (77'42%), la media de sangre transfundida fue de 670'83 cc., con un máximo de 1200 cc. y un mínimo de 400 cc.; plasma en 7 enfermos (22'58%), con una media de 585'71 cc., siendo el valor máximo 1000 cc. y el mínimo de 500 cc.; plaquetas, 10 unidades en 1 enfermo (3'2%) y protamina extra en 1 (3'2%) enfermo y en una dosis de 100 mg.

. *Alta hospitalaria*: el día del alta se contabilizaron los datos siguientes: 1)condiciones ventilatorias; 2)gasometría arterial; 3)TA; 4)temperatura axilar; 5)Rx de torax; 6)medicación; 7)cateterismo cardiaco de comprobación; 8)ecocardiograma postoperatorio; 9)horas de intubación; 10)días de hospitalización.

1) *Condiciones ventilatorias*: todos los pacientes fueron dados de alta sin oxigenoterapia suplementaria de ningún tipo.

2) *Gasometría arterial*: los valores medios obtenidos fueron;

pH = 7'42

PO₂ = 80'71

PCO₂ = 36'91

E.B. = +1'07

Bic, actual = 24'11

3) *TA*: la TA sistólica media fue de 125'83 mm Hg, con una máxima de 150 y una mínima de 105, para la diastólica la media fue de 73'33 mm Hg, con una máxima de 95 y una mínima de 60.

4) *Temperatura axilar*: la media fue de 36'85 °C, con un valor máximo de 37'2 y mínimo de 36'5 °C.

5) *Rx de torax*: se obtuvieron los siguientes hallazgos:

cardiomegalia: 10 (33'5%)

mediastino ensanchado: 12 (40%)

patrón pulmonar intersticial: 5 (16'7%)

patrón pulmonar alveolar: 0

patrón pulmonar alveolo intersticial: 1 (3'3%)

atelectasia: 0

derrame pleural: 8 (26'7)

neumotorax: 0

patrón pulmonar normal: 17 (56'7%)

6) *Medicación*: estaban a tratamiento con digital 7 enfermos (23'3%), diuréticos 2 (6'7%), hipotensores 1 (3'2%), B-bloqueantes 2 (6'7%), antagonistas del Ca 1 (3'3%) y antiarrítmicos 1 (3'3%).

7) *Cateterismo cardiaco*: se realizó cateterismo cardiaco en 4 pacientes antes del alta hospitalaria debido a que éstos,

estaban incluidos en un protocolo de estudio sobre permeabilidad de injertos aortocoronarios. El primer caso (Caso nº 1) intervenido de un PAC x I a el ramus intermedius más PMC x I a la descendente anterior, tenía los dos injertos permeables; el segundo enfermo (Caso nº 12) tenía realizados un PAC x I a la descendente anterior que estaba abierto y PAC x I a la obtusa marginal que estaba ocluido; el tercero (Caso nº 26) estaba operado de un triple pontaje aortocoronario a la obtusa marginal 1, obtusa marginal 2 y descendente posterior, además de un PMC x I a la descendente anterior, estando todos los injertos abiertos y funcionantes; el último enfermo (Caso nº 28) había sido operado de un doble by-pass aortocoronario a la descendente anterior y obtusa marginal, estando permeables ambos pontajes.

8) *Ecocardiograma postoperatorio*: fue realizado en 2 enfermos (Casos nº 14 y 29), demostrándose en ambos una prótesis en posición aórtica normofuncionante.

9) *Horas de intubación*: la media fue de 32'33 h, con un máximo de 480 h, (Caso nº 3) y un mínimo de 8 h, (Caso nº 11), la media y mediana fueron de 16 h., con una desviación standard de 84'71 y una varianza de 7155'95.

10) *Días de hospitalización*: la media fue de 33'40 días, con un máximo de 147 y un mínimo de 7 días. La moda fue de 18 días.

- *Complicaciones durante la hospitalización*: aparte de las complicaciones habituales, tras la cirugía cardiaca bajo CEC, hubo las

siguientes complicaciones dignas de mención: 1) infección pulmonar con insuficiencia respiratoria que obligó a ventilación mecánica prolongada durante 480 horas (Caso nº 3); 2) infarto peroperatorio, detectado por criterios electrocardiográficos y subida de enzimas (CPK-MB), el caso nº 5; 3) neumotorax, que requirió la inserción de un drenaje torácico en dos enfermos (Casos nº 9 y 18); 4) infección de la herida operatoria y mediastinitis por *Stafilococo epidermis* (Caso nº 13), que precisó de dos intervenciones, una primera el 14-3-87 para limpieza e irrigación continua del mediastino anterior y una segunda el 5-6-87, dejando el esternón abierto para cierre por segunda intención y fue dado de alta el 8-6-87; 5) hipotermia durante unos días con hemograma normal y hemocultivos negativos (Caso nº 26) y 6) trombosis carotídea derecha con descerebración y muerte a las 16 horas de la intervención, se practicó donación de órganos para trasplante y necropsia, encontrándose un infarto cerebral extenso (Caso nº 31).

- **Complicaciones tardías:** las principales complicaciones tras el alta hospitalaria han sido: 1) trastorno de la conducción A-V, que obligó a la implantación de un marcapaso cardiaco permanente DDD en otro centro hospitalario el 4-5-87 (Caso nº 2); 2) re-infarto inferior, que motivó el ingreso en la Unidad Coronaria (Caso nº 10) y alta ulterior el 14-5-87; 3) reingreso por fiebre, infección de herida operatoria y hemocultivo positivo a *Pseudomona aureginosa* (Caso nº 14), que se trató con antibioticoterapia por vía parenteral, retirada de alambres de esternotomía (27-4-87) y

alta curado el 6-5-87.

- *Lavado Broncoalveolar (LBA)*: en 21 casos se realizó un LBA una vez intubado el paciente y un tiempo variable antes de entrar en CEC y un segundo LBA después de la CEC y durante el cierre de la toracotomía (fotos 3 y 4). En 2 pacientes, por razones técnicas, la muestra no sirvió por lo cual hay un total de 19 enfermos con estudio de LBA.

Para la realización del mismo se utilizó un fibrobroncoscopio Olympus (BF-83, 1T), enclavado en el bronquio del lóbulo pulmonar correspondiente (el 1º LBA antes de la 1ª biopsia y el 2º LBA en el pulmón contralateral al biopsiado).

Se utilizaron 150 cc. de solución salina estéril al 0'9%, que se introdujeron a través del tubo endotraqueal hasta el sector bronquial deseado. El líquido obtenido después de la inyección de los primeros 50 cc. se desechó; con el restante y en frascos especiales, se envió al Laboratorio a centrifugar (500 g. durante 10 minutos) en una centrifuga Centricon H-401. El sedimento celular se resuspendió en una solución sin Ca^{++} ni Mg (PBS, Hank).

Las extensiones celulares se realizaron con una citocentrifuga Cytospin (Shandon) a 500 r.p.m. durante 10 minutos y posteriormente se tifieron con Giemsa-Mc Grunwald.

En los 19 enfermos se hizo el estudio citológico por duplicado (antes y después de la CEC), lo que da un total de 38 estudios.

En cada LBA se cuantificaron los siguientes datos:

- cantidad de líquido,



Foto 3. Fibrobroncoscopia para la realización del LBA.



Foto 4. Momento de la inyección de suero a través del fibrobronoscopio, para la realización del LBA.

- número de células por 10^6 /ml,
- macrófagos,
- linfocitos
- neutrófilos,
- eosinófilos,
- basófilos,

Todos los LBA fueron realizados, procesados e interpretados por el mismo equipo de Neumólogos del Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria del Hospital.

- *Biopsia pulmonar:* en los 31 enfermos se realizó una biopsia pulmonar antes de entrar en CEC y otra después de la misma. Una vez realizada la esternotomía y antes de entrar en by-pass cardiopulmonar, se tomaba una biopsia de pulmón, generalmente de la llingula del pulmón izquierdo ya que, la pleura izquierda es abierta frecuentemente en éste tipo de intervenciones; al finalizar la CEC se volvía a tomar otra muestra de biopsia. Para la realización de las mismas se disponía de una pinza y unas tijeras, que sólo se hacían servir para éste procedimiento y así, evitar diseminaciones bacterianas. Al finalizar la 2ª biopsia pulmonar se efectuaba un cierre del parénquima pulmonar con sutura continua doble de material reabsorbible (fotos 5 y 6). Las muestras de cada biopsia eran de alrededor de 1x1 cm, y envueltas en una gasa empapada en suero fisiológico, eran enviadas en fresco al Departamento de Anatomía Patológica, donde se dividían y un 50% era destinado a microscopía óptica y el otro 50% a microscopía electrónica. Así pues de cada enfermo se



Foto 5. Técnica de la biopsia pulmonar (pre-CEC).



Foto 6. Realización de la 2ª biopsia pulmonar (post-CEC).

estudiaban dos preparaciones de pulmón antes de la CEC (M/D, M/E) y otras dos después de la CEC (M/D, M/E), lo que corresponde a cuatro por paciente, representando un total de 124.

a). *Microscopía óptica (M/D):*

Para el estudio con M/D se siguieron los siguientes pasos:

- 1) fijación en formolaldehído al 10%
- 2) inclusión en parafina
- 3) corte con microtomo
- 4) tinción con:
 - . Hematoxilina-eosina
 - . Tricrómico de Masson
 - . Tinción para fibras elásticas
- 5) observación con un M/D de marca Leitz

Todas las lecturas e interpretaciones de las piezas fueron realizadas por el mismo anatómo-patólogo y a efectos del estudio, se valoraron los siguientes parámetros:

- congestión vascular, vasos mediano calibre
- congestión vascular, capilares
- inflamación aguda
- inflamación crónica
- descamación alveolar
- vía aérea
- arterias, inflamación
- arterias, engrosamiento
- septo, edema
- septo, células

- septo, hematíes
- diámetro alveolar
- otros datos

Seguendo a Kissane y Anderson (293), se definió el septo como el espacio comprendido entre las membranas basales del epitelio alveolar incluido el capilar; intersticio es el septo pero sin el capilar.

Congestión vascular de vasos medianos es el acúmulo de elementos normales de la sangre en el interior de arterias y arteriolas, congestión vascular en capilares es el acúmulo de elementos de la sangre en el interior de los capilares.

Inflamación aguda se consideró ante la presencia de PMN o/y macrófagos, inflamación crónica ante la presencia de linfocitos o/y células plasmáticas.

Destamación alveolar cuando había células alveolares o/y macrófagos libres en el espacio alveolar.

Vía aérea normal o anormal, se consideró ésta última cuando se vió signos inflamatorios, hipertrofia muscular o engrosamiento fibromuscular.

Inflamación en las arterias al hallazgo de células inflamatorias en la pared del vaso y engrosamiento de las arterias a la presencia de fibrosis o hipertrofia muscular de la pared del vaso.

Edema en el septo al acúmulo de líquido intersticial; células en el septo a la presencia de PMN y hematíes en el septo a la presencia de éstos pero por fuera de los capilares.

El diámetro alveolar se evaluó por la distancia entre septos

alveolares, el diámetro aumentado es un signo de enfisema. Para todos los parámetros excepto para la vía aérea y el diámetro alveolar se clasificó en 0 = ausencia, + = leve, ++ = moderado, +++ = severo. La vía aérea y el diámetro alveolar se anotaron como normal (N) o anormal (A). La vía aérea, arbitrariamente y a efectos de rellenar la hoja final de recogida de datos, se consideró normal (N) cuando había bronquiolos y anormal (A) cuando éstos no estaban presentes. El diámetro alveolar se consideró normal (N) cuando no estaba aumentado y anormal (A) cuando sí lo estaba, siendo éste un signo de enfisema.

b) Microscopía electrónica (M/E):

Los dos fragmentos de pulmón por enfermo que se estudiaron con M/E sufrieron un complejo procesamiento que seguidamente se describe:

1) Fijación: tras el corte del fragmento de pulmón se procedió a su fijación con glutaraldehído ($\text{OHC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHO}$) al 2'5% (Fluka) en tampón fosfato (fosfato disódico PO_4HNa_2 y fosfato monopotásico $\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}$) a un pH de 7'4. El fijador debe estar a 4 °C para evitar en lo posible alteraciones estructurales. El tamaño de la muestra no debe sobrepasar los 3 mm, ya que, el glutaraldehído es un fijador de lenta penetración. El tiempo de fijación es de 30 minutos a 24 horas en nevera.

Después de la fijación con glutaraldehído se realizaron

varios lavados con el mismo tampón fosfato utilizado en la preparación del fijador pero al que se le añadió sacarosa (3'76 grs. para 50 ml. de solución tampón), para conservar la osmolaridad, En éste paso se pueden almacenar las piezas una semana o más, siempre en nevera.

A continuación se hizo postfijación con tetraóxido de osmio (OsO_4) al 2% (Sigma), el cual se obtiene de mezclar ésta proporción con ferricianuro potásico [$\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$] al 1'8% con H_2O bidestilada. El tiempo de ésta postfijación es de 90 minutos a temperatura ambiente. Hay que tener precauciones con los vapores tóxicos que desprende el OsO_4 y mantener la solución en un frasco oscuro y bien cerrado.

2) Deshidratación: se realizaron varios lavados con tampón fosfato-sacarosa. A continuación, la deshidratación de la muestra se efectuó en grados crecientes de concentración de acetona, siguiendo éstos pasos:

- Acetona al 30% en H_2O bidestilada durante 10 minutos.
- Acetona al 50% durante 10 minutos.
- Acetona al 70% con acetato de uranilo (Merck); dicha solución se obtiene mezclando acetona al 70% en H_2O bidestilada y se va añadiendo el acetato de uranilo hasta la saturación, este preparado se conserva también en la nevera y en el momento de su utilización, se extrae con pipeta Pasteur para no dar lugar a precipitados de cristales de uranilo. La biopsia se deja en ésta solución 24 horas en la nevera.
- Acetona al 90% durante 10 minutos.

- Tres cambios de 30 minutos cada uno de ellos con acetona pura al 100%.

- Oxido de propileno (C_3H_6O) puro durante 10 minutos, Es un deshidratante muy potente y muy volátil.

3) Inclusión: se efectúa con impregnaciones progresivas en una resina plástica como es la Araldita (Durcupan ACM, Fluka) de la siguiente forma:

-Oxido de polipropileno al 100% con mezcla I de Araldita, en proporción 3:1 durante 30 minutos. La mezcla está formada por componente A/M 10 ml., componente B 10 ml. y componente D (Dibutil-ftalato) entre 0'1 y 0'2 ml.

- Oxido de propileno al 100% con la mezcla I a partes iguales durante 30 minutos.

- Oxido de propileno al 100% con la mezcla I en proporción 1:3, durante 30 minutos.

- Impregnación del tejido con mezcla I pura durante 24 horas en estufa a 37 °C.

- Impregnación de las muestras en mezcla II: se trata de añadir un componente acelerador C en proporción 0'3-0'4 ml., durante 4 horas en estufa a 37 °C.

- Etapa de polimerización: se hacen los bloques con la mezcla II en unos moldes de sicona adecuados para tal fin y se dejan polimerizar durante 48 horas en estufa a 60 °C.

4) Corte de biópsias: una vez obtenidos los bloques, se seccionaron y para ello se utilizó un ultramicrotomo Sorwall MT-5000. Esta etapa consta de las siguientes fases:

- Piramidación del bloque: con una hoja de bisturí se trata

de retirar la Araldita que circunda el tejido hasta obtener un tronco de pirámide. Una buena piramidación nos permitirá conseguir mejores cortes y un menor desgaste del filo de la cuchilla.

- Elaboración de cuchillas de vidrio; se obtienen haciendo de una barra de vidrio de 400x25x6 mm, varios cuadrados, de los cuales hay que conseguir sus respectivos triángulos. Estas operaciones se realizaron con un aparato Glass Knife Maker Sorvall, que lleva incorporado un diamante y un peso, los cuales provocan el trazo y la posterior ruptura y formación de la cuchilla de vidrio. Una vez obtenida la cuchilla, se le adosa una tira de aluminio adhesiva de extremo a extremo y encolada con esmalte de uñas, que hará las funciones de bolsa de H₂O para facilitar la entrada de los cortes.

- Obtención de cortes semifinos, de alrededor de 1 μ de grosor, que se colocan en un portaobjetos con unas gotas de H₂O. Se tifen con el colorante de Richardson en una placa caliente entre 80 y 90 °C; dicho colorante está elaborado de la siguiente manera:

- . azul de metileno 1 gr,
- . azur II 1gr,
- . agua bidestilada 100 ml,

Los cortes semifinos se visualizan en el microscopio óptico y sirven para localizar las estructuras que posteriormente se estudiarán en el microscopio electrónico.

- Obtención de cortes ultrafinos, de alrededor de 60 nanó-

metros de grosor y que tienen una coloración dorada. Los cortes así obtenidos tienen que recogerse del baño con una rejilla de cobre de 3 mm de diámetro, ayudado para tal fin con una pinza de punta fina y curva,

- tanto los cortes semifinos como los ultrafinos tienen que estirarse con un papel de filtro impregnado con unas gotas de tolueno y pasarlo por encima de los cortes para evitar las arrugas.

5) Tinción de los cortes ultrafinos; se realiza con citrato de plomo [$\text{Pb}(\text{C}_2\text{O}_4)_2$], realizando una mezcla de 2 gr. de hidróxido sódico (Na OH) con 300 ml. de agua bidestilada, una vez disuelta la mezcla, se añade 1 gr. de citrato de plomo y se completa con agua bidestilada hasta 500 ml., El material de cristal que se utiliza para realizar la tinción (vasos de precipitado y cápsulas de Petri), sólo servirá para ésta función. Se lavará muy bien con agua y jabón y posteriormente se enjuagará con agua bidestilada; con una pipeta Pasteur se succionará el colorante y se introducirá en una cápsula de Petri. Luego se sumerge la rejilla de cobre que se quiere teñir y se deja 3 minutos; pasado éste tiempo se lava la rejilla con sumo cuidado en los vasos de precipitado con agua bidestilada.

En la manipulación del citrato de plomo, es muy importante no mover la solución ni respirar encima ya que, tiene una elevada susceptibilidad de formar precipitados.

Finalmente las rejillas obtenidas, pasarán a estudiarse con el microscopio electrónico, marca Zeiss 109 Turbo, a un

voltaje de aceleración de 80 Kv. De las áreas más representativas se obtuvieron microfotografías electrónicas en carretes Kodak Technicolpan Film G 415, que fueron reveladas y positivadas en papel Agfa.

De las 31 muestras para estudio ultraestructural, se perdieron 2 por razones técnicas, quedando de ésta manera 29 casos para estudio.

- *Revisión postoperatoria:* los 30 pacientes que sobrevivieron a la intervención, se controlan de forma periódica en el Consultorio externo de Cirugía Cardiovascular. Un tiempo variable comprendido entre 3 y 12 meses tras la operación, han sido evaluados siguiendo un protocolo de recogida de datos (revisión postoperatoria, hoja de recogida de datos), dónde se ha anotado el resultado, TA, medicación, gasometría arterial, Rx de torax y comentarios. Además, a los 6 pacientes portadores de prótesis valvular aórtica, se les ha realizado un Ecocardiograma 2-D de control, estando la prótesis normofuncionante en los seis.

Todas las revisiones postoperatorias han sido realizadas por el mismo médico y los datos cumplimentados, siguiendo criterios similares a los del estudio preoperatorio.

, Resultado: se consideraron tres variables: bueno o mejorado, sin cambios y malo (peor que en el preoperatorio). En los 30 pacientes el resultado clínico ha sido catalogado de bueno o mejorado (100%), habiendo reducido su escala en la clase funcional y estando una gran parte asintomáticos.

, TA: la media de la TA sistólica ha sido de 137 mm de Hg, con

una máxima de 170 y una mínima de 110 mm de Hg. La TA diastólica media ha sido de 78 mm de Hg, con una máxima de 90 y una mínima de 60 mm de Hg.

- . Medicación: estaban tomando digital 11 pacientes (36'7%), diuréticos 4 (13'3%), broncodilatadores 1 (3'3%), antagonistas del Ca 2 (6'7%), β -bloqueantes 4 (13'3), hipotensores, nitroglicerina, antiarrítmicos y vasopresores ninguno.
- . Gasometría arterial: los valores medios obtenidos han sido los siguientes:

pH = 7'39

PO₂ = 87'5

PCO₂ = 36'48

E.B. = -0'72

Bic. Actual = 23'29

- . Rx de torax: cardiomegalia: 10 (33'3%)
 - mediastino ensanchado: 1 (3'3%)
 - patrón pulmonar intersticial: 9 (30%)
 - patrón pulmonar alveolar: 0
 - patrón pulmonar alveolo-intersticial: 0
 - atelectasia: 1 (3'3%)
 - derrame pleural: 3 (10%)
 - neumotorax: 0
 - patrón pulmonar normal: 18 (60%)

IV) . RESULTADOS

A). Consideraciones Generales

Los datos más destacables en la recogida de datos han sido los siguientes:

A.1) Sintomatología Clínica.

De los 27 enfermos con cardiopatía isquémica, estaban antes de la intervención, en grado funcional I = 2 (7'4%), II = 1 (3'7%), III = 13 (48'1%) y IV = 11 (40'7%).

De los 4 pacientes con valvulopatía aórtica aislada, estaban preoperatoriamente en grado funcional III = 2 y IV = 2.

Descontando el Caso nº 31, que falleció en el postoperatorio y que era un enfermo coronario con angor estable y grado funcional II, de los 30 supervivientes hay que señalar la mejoría o desaparición de la sintomatología en todos ellos.

A.2) Medicación.

Comparando la medicación preoperatoria con la registrada en la revisión postoperatoria, se ha comprobado que los pacientes precisan menos medicación tras la cirugía. El número de enfermos con tratamiento tónico-depletivo no ha sufrido grandes variaciones. El hecho más destacable ha sido la disminución en la toma de fármacos antagonistas del calcio, de forma que en el preoperatorio había 23 (74'2%) y en la revisión postoperatoria solamente 2 (6'7%).

A,3) Tensión Arterial,

La TA no ha presentado modificaciones significativas en la determinación a lo largo de todo el estudio (tabla 8).

A,4) Hemograma,

Desgraciadamente no se ha podido disponer de hemograma completo en las diferentes fases del periodo postoperatorio, de forma que el escaso numero de éstas determinaciones en el día del alta, obligó a sacar ésta variable del protocolo de estudio,

En el postoperatorio, el hemograma era normal en 27 (87'1%) y anormal en 4 (12'9%), en la revisión postoperatoria fue normal en los 30 enfermos,

El 2º día postoperatorio se dispuso de hemograma en 16 pacientes, siendo normal en 6 y anormal en 10,

El 3º día postoperatorio tenían hemograma 9 casos, siendo normal en 6 y anormal en 3,

A,5) Gasometría Arterial,

No han aparecido diferencias apreciables entre la gasometría arterial preoperatoria, revisión postoperatoria y alta hospitalaria,

El primer día del postoperatorio, y sobre todo la primera hora, ha aparecido un valor de la PO_2 alto y ésto ha sido debido a que el 100% de los enfermos permanecían intubados y con una FiO_2 media del 60%. Este valor de la PO_2 decreció paulativamente en las

	preoperat.	1ª h.	6ª h.	12ª h.	24 h.	2º día	3º día	alta hosp.	rev. hosp.
TA. sistólica									
máxima	170	175	175	150	170	150	140	150	170
mínima	100	75	90	90	90	90	95	105	110
media	123,71	122,25	117,74	118,87	126,06	119,67	120,33	125,83	137
TA. diastólica									
máxima	95	90	95	80	90	80	80	95	90
mínima	60	50	50	60	55	45	50	60	60
media	74,51	65	63	64	65,48	64,83	65,5	73,33	78

Tabla 8. Datos de la TA.

determinaciones de las horas y días subsiguientes (tablas 9 y 10).

A.6) Radiología Torácica (tabla 11).

Llama la atención la presencia de ensanchamiento del mediastino en la 1ª Rx de torax del postoperatorio (2º día), que está presente en 17 casos (56'7%), además aparece atelectasia en 4 (13'3%) y derrame pleural en 7 (23'3).

El tercer día del postoperatorio (2ª Rx de torax postoperatoria) el mediastino ha estado ensanchado en el 60% de los enfermos (18 casos), atelectasia en 4 (13'3%) y derrame pleural en 12 (40%).

El día del alta hospitalaria los datos más destacables han sido un mediastino ensanchado en 12 casos (40%) y derrame pleural en 8 (26'7%).

En la revisión postoperatoria tardía se registró ensanchamiento mediastínico en 1 caso (3'3%), derrame pleural en 3 (10%), patrón intersticial en 9 (30%) y cardiomegalia en 10 (33'3%).

Al contrario de lo que pudiera esperarse no se han hallado alteraciones significativas en el patrón del parénquima pulmonar a lo largo de todo el estudio radiológico, a excepción del aumento del patrón intersticial en la revisión postoperatoria tardía.

Llama la atención el hecho de hallar una disminución de la cardiomegalia en la 1ª Rx de torax postoperatoria (2º día) y ésto debe de ser debido a un error en la interpretación y lectura de las radiografías.

	preoperat.	1 ^a h.	6 ^a h.	12 ^a h.	24 h.	2 ^a dfa	3 ^a dfa	alta hosp.	rev. hosp.
pH medio	7,41	7,41	7,41	7,42	7,40	7,43	7,43	7,42	7,39
pO2 medio	83,71	191,51	154,83	139,41	113,87	104,06	95,3	80,71	87,5
pCO2 medio	37,35	34,08	34,49	35,78	37,46	38,18	38,19	36,91	36,48
EB medio	+ 0,72	- 1,08	- 1,19	- 0,13	+ 0,25	+ 2,24	+ 2,51	+ 1,07	- 0,72
Bic. act. medio	24,39	22,48	22,16	23,46	23,91	25,89	26,57	24,11	23,29

Tabla 9. Gasometria arterial.

		1ª hora	6ª hora	12ª hora	24 hora	2º día	3º día	alta
Condic resp. VM VK Bas		31(100)	30(96,8) 1(3,2)	26(83,9) 5(16,1)	3(9,7) 27(87,1)	2(6,6) 28(93,4)	1(3,3) 28(93,4) 1(3,3)	30(100)
Fi O2 media		60,64	42,58		39,22			
VM	media	9,38	9,25	9,54	11,21	11,33	10,89	
	máxima	12	11	12	12	12	12	
	mínima	9	8	8	8	8	5	
FR	media	16,03	15,83	16,25	19,48	20,46	21,31	
	máxima	20	18	20	28	28	28	
	mínima	15	14	14	12	12	12	
pH	medio	7,41	7,41	7,42	7,40	7,43	7,43	7,42
	máximo	7,56	7,50	7,50	7,50	7,50	7,51	7,48
	mínimo	7,32	7,26	7,31	7,32	7,38	7,38	7,36
pO2	medio	191,51	154,83	139,41	113,87	104,06	95,3	80,71
	máximo	311	201	187	187	187	169	100
	mínimo	80	76	92	73	58	70	65
pCO2	medio	34,8	34,49	35,78	37,46	38,18	38,19	36,91
	máximo	44	43,1	51,2	46,3	49,5	48	46
	mínimo	24	28,5	26,6	29,2	29	30	25,7
EB	medio	- 1,08	- 1,19	- 0,13	+ 0,25	+ 2,24	+ 2,51	+ 1,07
	máximo	+ 6	+ 2,28	+ 3	+ 5,5	+ 8,8	+ 5,3	+ 5
	mínimo	- 4,5	- 6,3	- 3,5	- 4,8	- 3	- 1	- 2,3
Bic	medio	22,48	22,16	23,46	23,91	25,89	26,57	24,11
	máximo	22,8	26	27,1	30	33,9	36,8	26
	mínimo	17,2	18,5	20,7	19	22	21,8	19

Tabla 10. Parámetros respiratorios del postoperatorio.

	Cardiomeg.	Mediastino ancho	Patrón p. interst.	Patrón p. alveolar	Patrón p. alv-int.	Atelectasia	Derrame pl.	Neumotórax	p.p. normal
preoperat.	56,5%	0	16,1%	0	9,7%	0	0	0	74,1%
2º día postop.	30,0%	56,7%	19,8%	3,3%	3,3%	13,3%	23,3%	3,3%	46,6%
3º día postop.	30,0%	60,0%	16,7%	3,3%	3,3%	13,3%	40,0%	3,3%	40,0%
alta hosp.	33,5%	40,0%	16,7%	0	3,3%	0	26,7%	0	56,7%
Rev. postop.	33,3%	3,3%	30,0%	0	0	3,3%	10,0%	0	60,0%

Tabla 11. Radiología torácica.

B) Biopsia Pulmonar

B.1) Microscopia Optica.

En los 31 pacientes se dispuso de material biopsico pulmonar útil para el estudio, antes y después de la CEC.

Se han evaluado las Variables: 1)congestión vascular, vasos de calibre mediano; 2)congestión vascular capilar; 3)inflamación aguda; 4)inflamación crónica; 5)descamación alveolar; 6)vía aérea; 7)inflamación arterias; 8)engrosamiento en arterias; 9)edema en el septo; 10)células en el septo; 11)hematíes en el septo; 12)diámetro alveolar y 13)otros datos.

Como ya se ha señalado con anterioridad, en todos éstos parámetros, excepto en la vía aérea y en el diámetro alveolar, se ha realizado una clasificación por grados de intensidad, de forma que ausencia = 0, ligero = +, moderado = ++ y severo = +++. La vía aérea y el diámetro alveolar se han dividido arbitrariamente en normal (N) o anormal (A) (tabla 12 y 12 bis).

a). Hallazgos en la biopsia pre-CEC (1ª biopsia):

- Congestión vascular vasos mediano calibre:

ausencia	= 13 (41'9%)	
ligero	= 12 (38'7%)	
moderado	= 5 (16'1%)	18 (58'1%)
severo	= 1 (3'2%)	

	Biopsia pre-CEC	Biopsia post-CEC
Congestión vascular vasos mediano calibre	0=13 +=12 ++=5 +++=1 18(58,1%)	0=19 (61,3%) +=11 (35,5%) ++=1 (3,2%) +++=0 12(38,7%)
Inflamación aguda	0=31 (100%)	0=31 (100%)
Inflamación crónica	0=21 (67,7%) +=7 (22,6%) ++=3 (9,7%) +++=0 10(32,3%)	0=21 (67,7%) +=9 (29%) ++=1 (3,2%) +++=0 10(32,3%)
Descamación alveolar	0=14 (45,2%) +=12 (38,7%) ++=4 (12,9%) +++=1 (3,2%) 17(54,8%)	0=8 (25,8%) +=14 (45,2%) ++=9 (29%) +++=0 23(74,2%)
Vía aérea	normal=20 (64,5%) anormal=11 (35,3%)	normal=19 (61,3%) anormal=12 (38,7%)

Tabla 12

	Biopsia pre-CEC	Biopsia post-CEC
Inflamación arterias	0=31 (100%)	0=31(100%)
Engrosamiento arterias	0=18 (58,1%) +=12 (38,7%) ++=1 (3,2%) +++=0	0=16 (51,6%) +=13 (41,9%) ++=2 (6,5%) +++=0 15(48,4%)
Edema en septo	0=31 (100%)	0=29 +=1 (3,2%) ++=1 (3,2%) +++=0 2(6,3%)
Células en septo	0=31 (100%)	0=13 (41,9%) +=14 (45,2%) ++=4 (12,9%) 18(58,1%)
Hematíes en septo	0=23 (74,2%) +=6 (19,4%) ++=2 (6,5%)	0=23 (74,2%) +=7 (22,6%) ++=1 (3,2%) 8(25,8%)
Diámetro alveolar	normal=25 (80,6%) anormal=6 (19,4%)	normal=24 (77,4%) anormal=7 (22,6%)

Tabla 12 bis

- Congestión vascular capilares:
 - ausencia = 15 (48'4%)
 - ligero = 12 (38'7%)
 - moderado = 4 (12'9%) 16 (51'6%)
 - severo = 0
- Inflamación aguda;
 - ausencia = 31 (100%)
- Inflamación crónica:
 - ausencia = 21 (67'7%)
 - ligero = 7 (22'6%)
 - moderado = 3 (9'7%) 10 (32'3%)
 - severo = 0
- Descamación alveolar:
 - ausencia = 14 (45'2%)
 - ligero = 12 (38'7%)
 - moderado = 4 (12'9%) 17 (54'8%)
 - severo = 1 (3'2%)
- Vía aérea:
 - normal = 20 (64'5%)
 - anormal = 11 (35'5%)
- Inflamación arterias:
 - ausencia = 31 (100%)
- Engrosamiento arterias:
 - ausencia = 18 (58'1%)
 - ligero = 12 (38'7%)
 - moderado = 1 (3'2%) 13 (42'9%)
 - severo = 0
- Edema en el septo;
 - ausencia = 31 (100%)
- Células en el septo;
 - ausencia = 31 (100%)

- Hematias en el septo:
 - ausencia = 23 (74'2%)
 - ligero = 6 (19'4%)
 - moderado = 2 (6'5%) 8 (25'8%)
 - severo = 0

- Diámetro alveolar:
 - normal = 25 (80'6%)
 - anormal = 6 (19'4%)

b), Hallazgos en la biópsia post-CEC (2ª biópsia):

- Congestión vascular vasos mediano calibre:
 - ausencia = 19 (61'3%)
 - ligero = 11 (35'5%)
 - moderado = 1 (3'2%) 12 (38'7%)
 - severo = 0

- Congestión vascular capilares:
 - ausencia = 14 (45'2%)
 - ligero = 13 (41'9%)
 - moderado = 4 (12'9%) 17 (54'8%)
 - severo = 0

- Inflamación aguda:
 - ausencia = 31 (100%)

- Inflamación crónica:
 - ausencia = 21 (67'7%)
 - ligero = 9 (29%)
 - moderado = 1 (3'2) 10 (32'3%)
 - severo = 0

- Descamación alveolar:
 - ausencia = 8 (25'8%)
 - ligero = 14 (45'2%)
 - moderado = 9 (29%) 23 (74'2%)

- severo = 0
- Vía aérea:
 - normal = 19 (62'3%)
 - anormal = 12 (38'7%)
 - Inflamación arterias:
 - ausencia = 31 (100%)
 - Engrosamiento arterias:
 - ausencia = 16 (51'6%)
 - ligero = 13 (41'9%)
 - moderado = 2 (6'5%) 15 (48'4%)
 - severo = 0
 - Edema en el septo:
 - ausencia = 29 (93'5%)
 - ligero = 1 (3'2%)
 - moderado = 1 (3'2%) 2 (6'5%)
 - severo = 0
 - Células en el septo:
 - ausencia = 13 (41'9%)
 - ligero = 14 (45'2%)
 - moderado = 4 (12'9%) 18 (58'1%)
 - severo = 0
 - Hematíes en el septo:
 - ausencia = 23 (74'2%)
 - ligero = 7 (22'6%)
 - moderado = 1 (3'2%) 8 (25'8%)
 - severo = 0
 - Diámetro alveolar:
 - normal = 24 (77'4)
 - anormal = 7 (22'6%)

Si los grados ligero, moderado y severo los agrupamos y los consideramos como positivos, la cifra y el porcentaje viene expresado tras una llave en los resultados.

De las 12 variables estudiadas, en 6 hay más cambios en la 2ª biopsia respecto a la 1ª, 4 permanecen igual y en 1 hay menor alteración. Así pues, si consideramos los casos con cambios:

	1ª Biopsia	2ª Biopsia
, Congestión vascular capilares	16 (51'6%)	17 (54'8%)
, Descamación alveolar	17 (54'8%)	23 (74'2%)
, Vía aérea anormal	11 (35'5%)	12 (38'7%)
, Engrosamiento arterias	13 (41'9%)	15 (48'4%)
, Edema en septo	0	2 (6'5%)
, Células en septo	0	18 (58'1%)

Como se puede apreciar, los cambios a nivel de congestión vascular capilares y vía aérea anormal, son ligeros; engrosamiento de arterias y edema de septo algo mayores; descamación alveolar más considerable y la presencia de células en el septo más significativo, pasando de 0 en la biopsia pre-CEC a 18 (58'1%) en la biopsia post-CEC (tabla 13).

Las variables que han permanecido igual han sido las siguientes:

	1ª Biopsia	2ª Biopsia
, Inflamación aguda	0	0
, Inflamación crónica	10 (32'3%)	10 (32'3%)
, Inflamación arterias	0	0
, Hematíes en septo	8 (25'8%)	8 (25'8%)

El dato de congestión vascular en vasos de calibre mediano ha salido con más alteraciones en la biopsia pre-CEC (18 casos, 58'1%) respecto a la biopsia post-CEC (12 casos, 38'7%).

Aumento (↑), invariabilidad (→) y disminución (↓) de las alteraciones halladas en la 2ª biopsia con respecto a la 1ª (M/O).

Congestión vascular capilar	↑
Descamación alveolar	↑
Vía aérea anormal	↑
Engrosamiento arterias	↑
Edema en septo	↑
Células en septo	↑
Diámetro alveolar anormal	↑

Inflamación aguda	→
Inflamación crónica	→
Inflamación arterias	→
Hematíes en septo	→

Congestión vascular vasos medio calibre	↓
---	---

Tabla 13

c), Otros hallazgos en la biopsia pulmonar

Además de los datos expuestos, se han encontrado las siguientes alteraciones:

- caso 3: indicios de microembolia grasa,
- caso 5: pigmento en intersticio,
- caso 8: hemorragia intraalveolar,
- caso 10: engrosamiento crónico de las arterias,
- caso 18: antracosis,
- caso 22: edema intraalveolar,
- caso 24: antracosis severa,
- caso 25: signos de neumonitis localizada,
- caso 30: fibrosis en intersticio,

d), Comparación entre los datos de la 1ª y 2ª biopsia pulmonar

Aplicando un test de homogeneidad para datos apareados (Mac Nemar) y la determinación de Chi cuadrado con un grado de confianza de 1 (DF = 1), todas las variables comparadas han salido con cambios no estadísticamente significativos excepto la presencia de células (PMN) en el septo (fotos 7 a 16),

- Congestión vascular vasos mediano calibre,

1ª Biopsia: ausencia = 13 (41'9%)

 presencia = 18 (58'1%)

2ª Biopsia: ausencia = 19 (61'3%)

 presencia = 12 (38'7%)

Mc Nemar test (binomial) (P = 0,179)



Foto 7. M/O pre-CEC (Caso nº 31), (Hematoxilina-Eosina, 250x). Estructura alveolar normal, con espacios aéreos libres y septo de características normales.

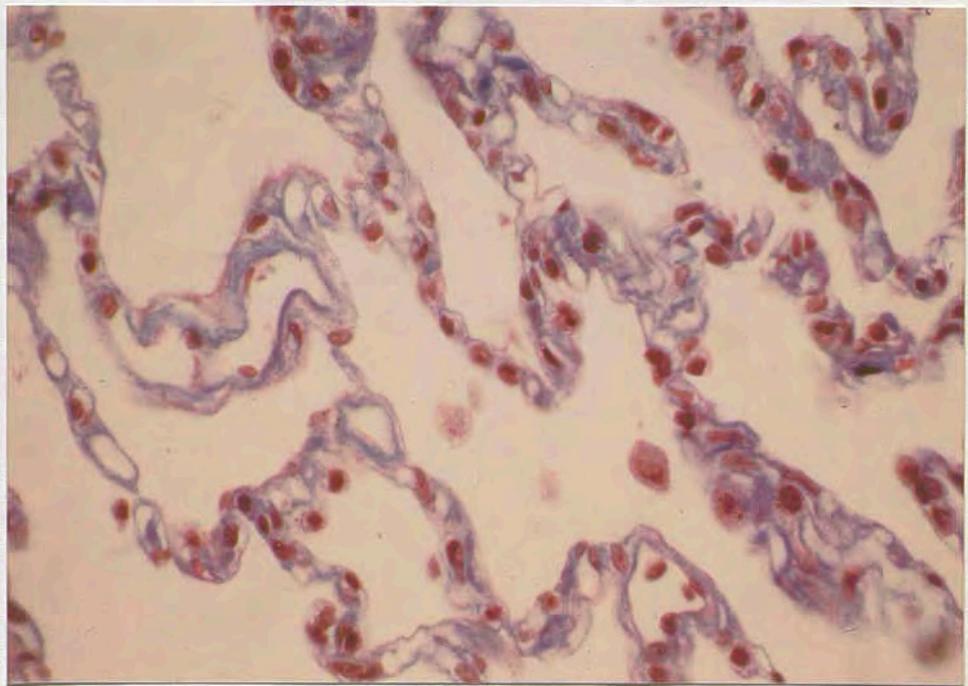


Foto 8. M/O pre-CEC (Caso nº 2), (Masson, 250x). Estructura alveolar normal, espacios aéreos normales, capilares vacíos, presencia de una célula de descamación.



Foto 9. M/O post-CEC (Caso nº 27), (Hematoxilina-Eosina, 400x). Presencia de células descamadas en el espacio alveolar y dilatación capilar con acúmulo de PMN, hallazgo típico tras la CEC.

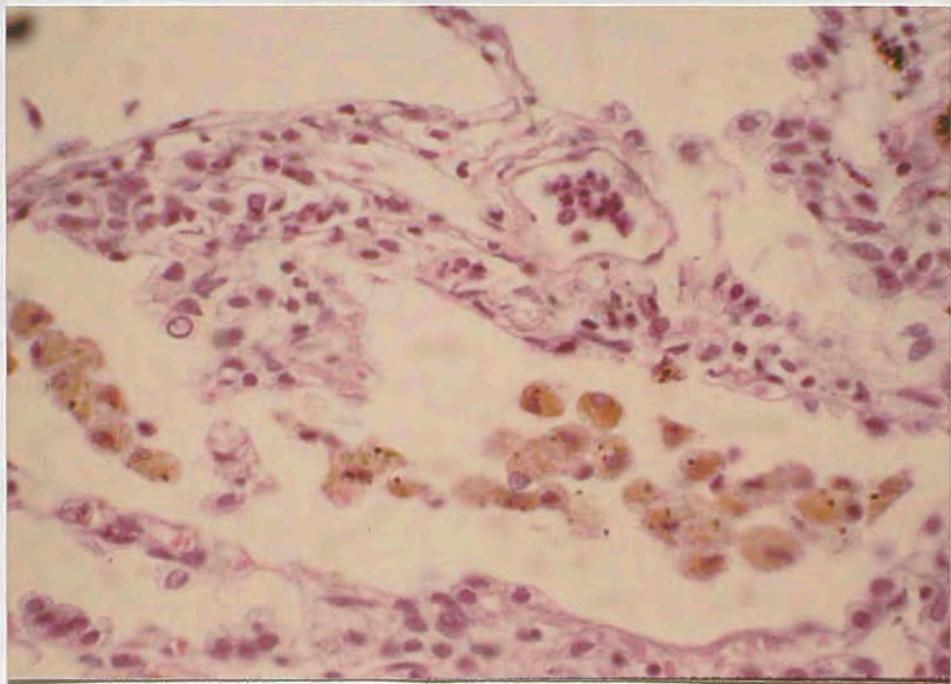


Foto 10. M/O post-CEC (Caso nº 30), (Hematoxilina-Eosina, 250x). Gran aumento de macrófagos, capilar dilatado y con PMN en su interior.

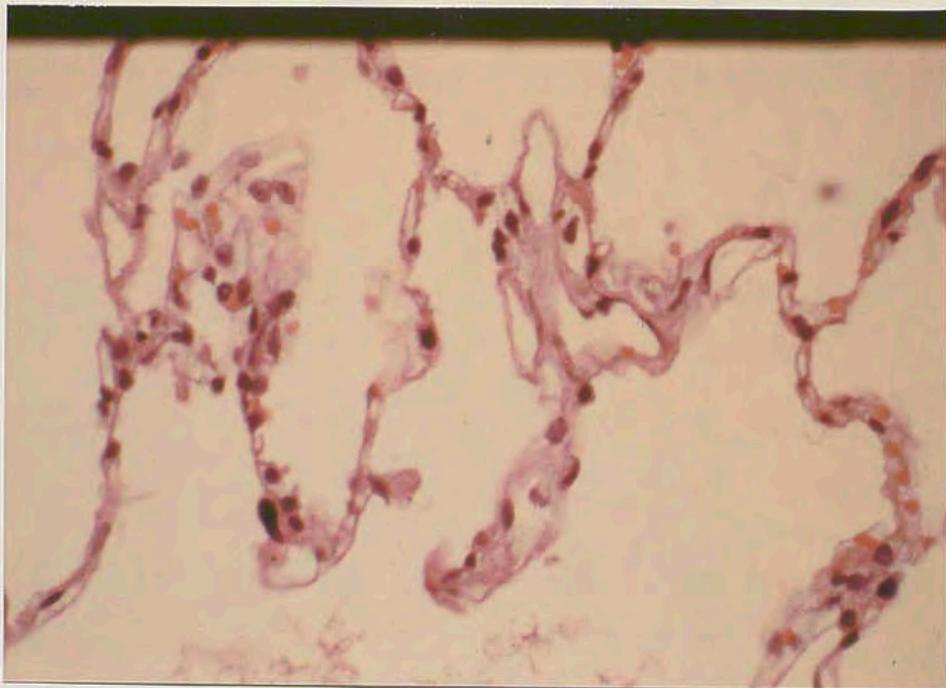


Foto 11. M/O pre-CEC (Caso nº 3), (Hematoxilina-Eosina, 250x). Antes de la CEC capilares vacíos, ausencia de descamación alveolar.

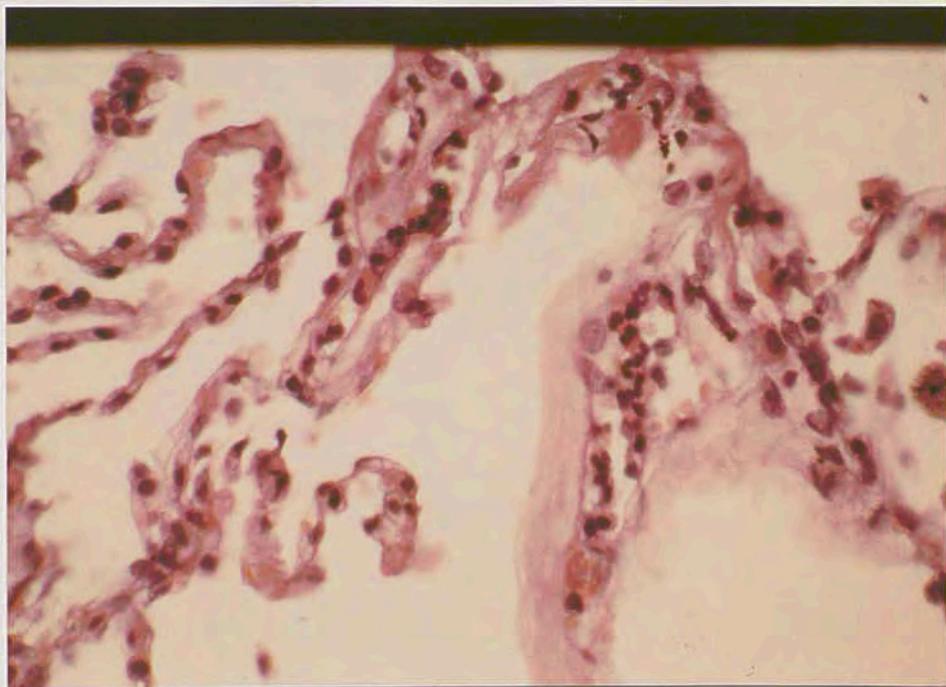


Foto 12. M/O post-CEC (Caso nº 3), (Hematoxilina-Eosina, 250x). Después de la CEC se ve como el capilar está ocupado por PMN.

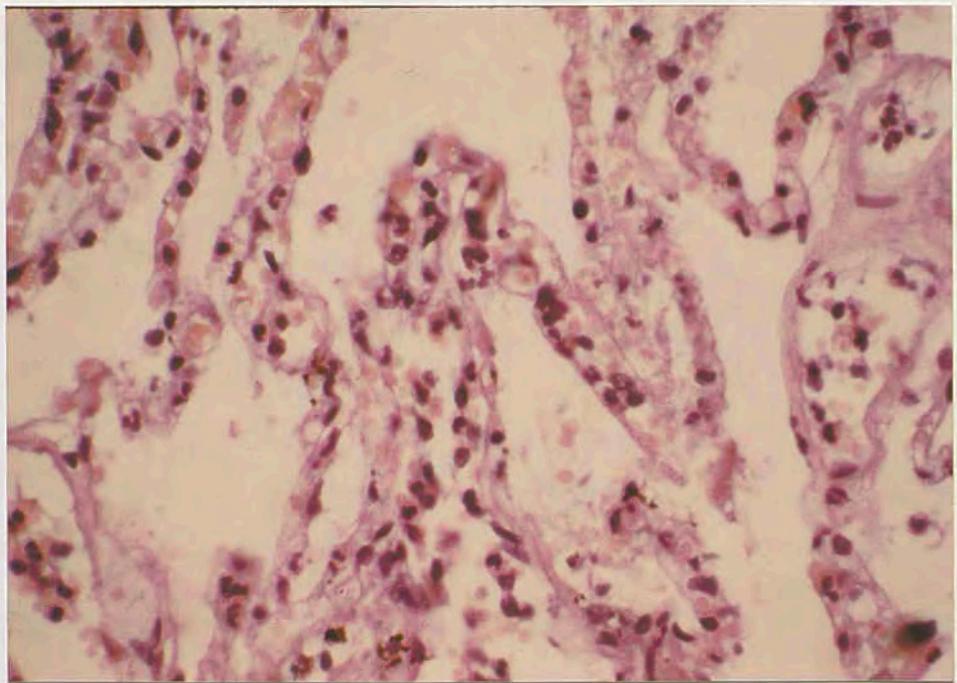


Foto 13. M/O post-CEC (Caso nº 22), (Hematoxilina-Eosina, 250x). Todos los septos muestran infiltración con PMN. Se aprecia congestión vascular.

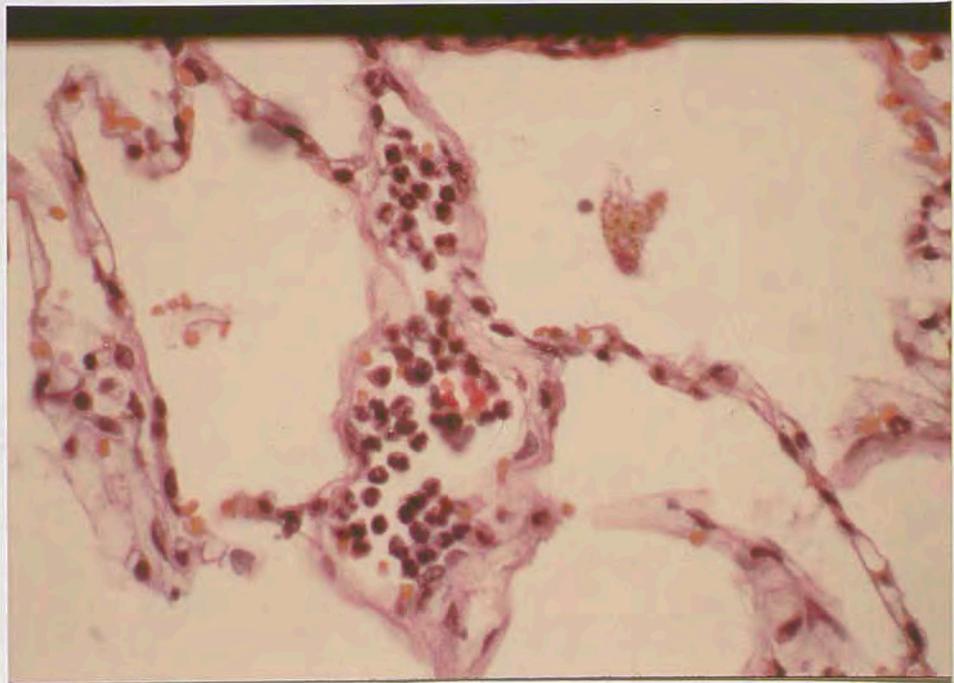


Foto 14. M/O post-CEC (Caso nº 29), (Hematoxilina-Eosina, 400x). Importante secuestro de PMN en el capilar, algo de descamación alveolar.

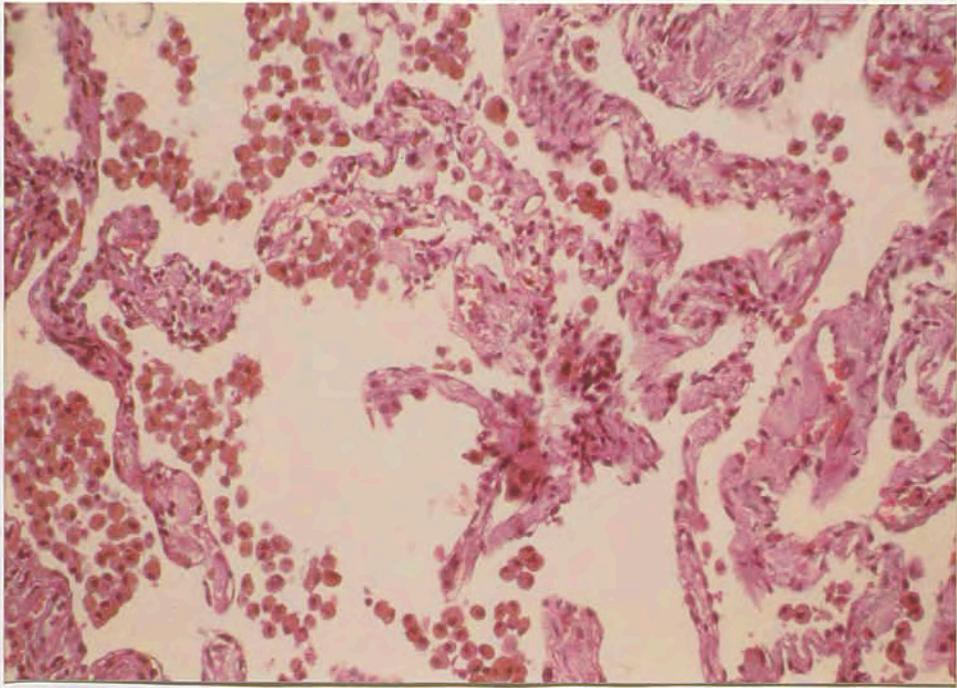


Foto 15. M/O post-CEC (Caso nº 4), (Hematoxilina-Eosina, 100x). Importante descamación alveolar.

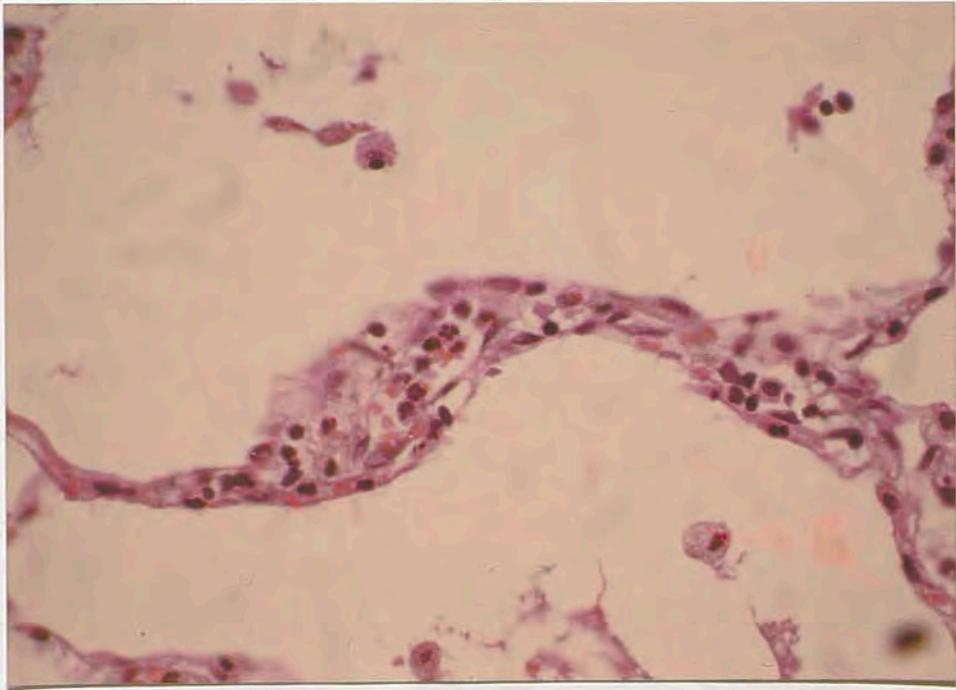


Foto 16. M/O post-CEC (Caso nº 16), (Hematoxilina-Eosina, 250x). PMN atrapados en el interior del capilar pulmonar.

Chi cuadrado = 0,594 (P = 0,440)

- Congestión vascular capilares,

1ª Biopsia: ausencia = 15 (48'4%)

presencia = 16 (51'6%)

2ª Biopsia: ausencia = 14 (45'2%)

presencia = 17 (54'8%)

Mc Nemar test (binomial) (P = 1,000)

Chi cuadrado = 2,583 (P = 0,108)

- Inflamación crónica,

1ª Biopsia: ausencia = 21 (67'7%)

presencia = 10 (32'3%)

2ª Biopsia: ausencia = 21 (67'7%)

presencia = 10 (32'3%)

Mc Nemar test (binomial) (P = 1,00)

Chi cuadrado (Yates)= 7,241 (P=0,007)

- Descamación alveolar,

1ª Biopsia: ausencia = 14 (45'2%)

presencia = 17 (54'8%)

2ª Biopsia: ausencia = 8 (25'8%)

presencia = 23 (74'2%)

Mc Nemar test (binomial) (P = 0,07)

Chi cuadrado (Yates)= 5,670 (P=0,173)

- Vía aérea,

1ª Biopsia: normal = 20 (64'6%)

anormal = 11 (35'5%)

2ª Biopsia: normal = 19 (61'3%)

anormal = 12 (38'7%)

Mc Nemar test (binomial) (P = 1,00)

Chi cuadrado (Yates)= 2,985 (P=0,084)

- Engrosamiento arterias,

1ª Biopsia: ausencia = 18 (58'1%)

presencia = 13 (41'9%)

2ª Biopsia: ausencia = 16 (51'6%)

presencia = 15 (48'4%)

Mc Nemar test (binomial) (P = 0,72)

Chi cuadrado = 7,300 (P = 0,006)

- Edema en septo,

1ª Biopsia: ausencia = 31 (100%)

presencia = 0

2ª Biopsia: ausencia = 29 (93'6%)

presencia = 2 (6'5%)

Mc Nemar test (binomial) (P = 0,50)

- Células en septo,

1ª Biopsia: ausencia = 31 (100%)

presencia = 0

2ª Biopsia: ausencia = 13 (41'9%)

presencia = 18 (58'1%)

Mc Nemar test (P = 0,00)

- Hematíes en septo,

1ª Biopsia: ausencia = 23 (74'2%)

presencia = 8 (25'8%)

2ª Biopsia: ausencia = 23 (74'2%)

presencia = 8 (25'8%)

Mc Nemar test (P = 1,00)

- Diámetro alveolar,

1ª Biopsia: normal = 25 (80'6%)

anormal = 6 (19'4%)

2ª Biopsia: normal = 24 (77'4%)

anormal = 7 (22'6%)

Mc Nemar test (P = 1,00)

Chi cuadrado (Yates)=11,694 (P=0,006)

e). *Relación entre ciertos parámetros clínicos y la presencia de células (PMN) en el septo de la 2ª biopsia pulmonar.*

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, relacionando las variables consumo de tabaco, TA, diabetes insulino dependiente, cardiopatía isquémica, función ventricular izquierda, angor estable, angor inestable, historia previa de infarto de miocardio reciente, infarto remoto, grado funcional de la cardiopatía isquémica, duración de la CEC, duración del calpaje de aorta y tipo de oxigenador,

Es posible que algunos de los datos no tengan significación estadística por tratarse de una muestra reducida. El resto de las variables, incluidas en la base de datos, no se han analizado por ser menos importantes y por presuponerse que las diferencias saldrían igualmente no significativas, desde el punto de vista estadístico,

- Consumo de tabaco,

no fumadores = 10 (32'3%)

exfumadores = 12 (38'7%)

fumadores = 9 (29%)

ausencia de células = 13 (41'9%)

presencia de células = 18 (58'1%)

Chi cuadrado = 3,210 (P = 2,20)

- TA,

TA normal = 29 (93'5%)

Hipertensos = 2 (6'5%)

ausencia de células = 13 (41'9%)

presencia de células = 18 (58'1%)

Chi cuadrado (Yates) = 0,251 (P = 0,61)

- Diabetes,

diabéticos = 4 (12'9%)

no diabéticos = 27 (87'1%)

Chi cuadrado (Yates) = 0,000 (P = 1,00)

- Cardiopatía isquémica,

presencia = 27 (87'1%)

ausencia = 4 (12'9%)

Chi cuadrado (Yates) = 0,037 (P = 0,84)

- Función ventricular izquierda (hemodinámica),

función VI conservada = 9 (30%)

función VI alterada = 21 (70%)

Chi cuadrado (Yates) = 0,232 (P = 0,62)

- Angor estable,

presencia = 8 (25'8%)

ausencia = 23 (74'2%)

Chi cuadrado (Yates) = 0,505 (P = 0,47)

- Angor inestable,

presencia = 17 (54'8%)

ausencia = 14 (45'2%)

Chi cuadrado = 1,872 (P = 0,17)

- Historia de infarto de miocardio reciente,

sí = 8 (25'8%)

no = 23 (74'2%)

Chi cuadrado (Yates) = 0,014 (P = 0,90)

- Historia de infarto de miocardio remoto,

sí = 13 (41'9%)

no = 18 (58'1%)

Chi cuadrado = 0,163 (P = 0,68)

- Grado funcional de la cardiopatía isquémica,

grado I = 2 (7'4%)

grado II = 1 (3'7%)

grado III = 13 (48'1%)

grado IV = 11 (40'7%)

- Duración de la CEC,

se ha realizado un análisis de varianza que no ha detectado diferencias significativas en las medias,

F = 0,621

P = 0,54

- Duración del clampaje de aorta,

análisis de la varianza sin diferencias significativas,

$$F = 0,631$$

$$P = 0,539$$

- Tipo de oxigenador,

oxigenador de membrana = 7 (22'6%)

oxigenador de burbuja = 24 (77'4%)

$$\text{Chi cuadrado (Yates)} = 1,561 \text{ (P} = 0,21)$$

B.2) Microscopio Electrónico,

De los 31 casos para microscopio electrónico, han sido válidos para el estudio 29, habiéndose perdido 2 casos por razones técnicas,

De cada pieza se estudió la biopsia pre-CEC y la post-CEC, evaluándose las alteraciones sobre todo en la 2ª muestra en comparación con la primera,

Al estudio ultraestructural, los hechos más importantes han sido los siguientes:

- Presencia de PMN (neutrófilos) en la 2ª biopsia (post-CEC), hallazgo presente en todos los estudios, esto ha sido el hecho más destacable. Los PMN adoptaban una disposición en acúmulos, hecho que se ha constatado en 15 de los estudios post-CEC, también aparecieron de forma aislada y esto se observó en 2 de las preparaciones pre-CEC. Los PMN se han visto siempre en el interior del capilar pulmonar, a veces acompañados de otros

elementos,

- Plaquetas, en algunos casos se han visto en el interior del capilar pulmonar de la 2ª biopsia, éstas han sido más evidentes cuando los PMN mostraban la disposición en acúmulos.
- La barrera alveolo-capilar no ha presentado alteraciones remarcables, en el sentido de adelgazamiento o engrosamiento de la zona comprendida entre ambas membranas basales.
- El epitelio alveolar ha presentado cambios, habiéndose observado más neumocitos tipo II en las biopsias post-CEC, y éstos aparecían con las características inclusiones multilaminares y microvellosidades en su superficie.
- Macrófagos, han sido observados frecuentemente en las biopsias post-CEC y sin embargo, muy raramente en la 1ª biopsia.
- Respecto a las células endoteliales del capilar pulmonar, se ha visto en todos los casos una gran cantidad de vesículas de micropinocitosis en su citoplasma. Estas células endoteliales están unidas por desmosomas que no muestran alteraciones entre la 1ª y 2ª biopsia.

En el interior del citoplasma se han visto fibras, algunos microfilamentos y, aisladamente, algún cuerpo de Weibel y Palade.

En algunos de los casos (2ª biopsia), se ha objetivado, además

de PMN intravasculares, restos celulares fragmentados y éste hecho se ha constatado en 2 enfermos (casos 13 y 14), que corresponden a operaciones con CEC larga,

- A nivel del intersticio, se ha visto la presencia de macrófagos (2ª biopsia) y éstos con fagosomas y cuerpos residuales de antracosis, en ocasiones típicamente cristalinos, No se han observado variaciones morfológicas en las fibras elásticas intersticiales comparando la 1ª con la 2ª biopsia.

- No se han objetivado cambios a nivel de las membranas basales (fotos 17 a 26).

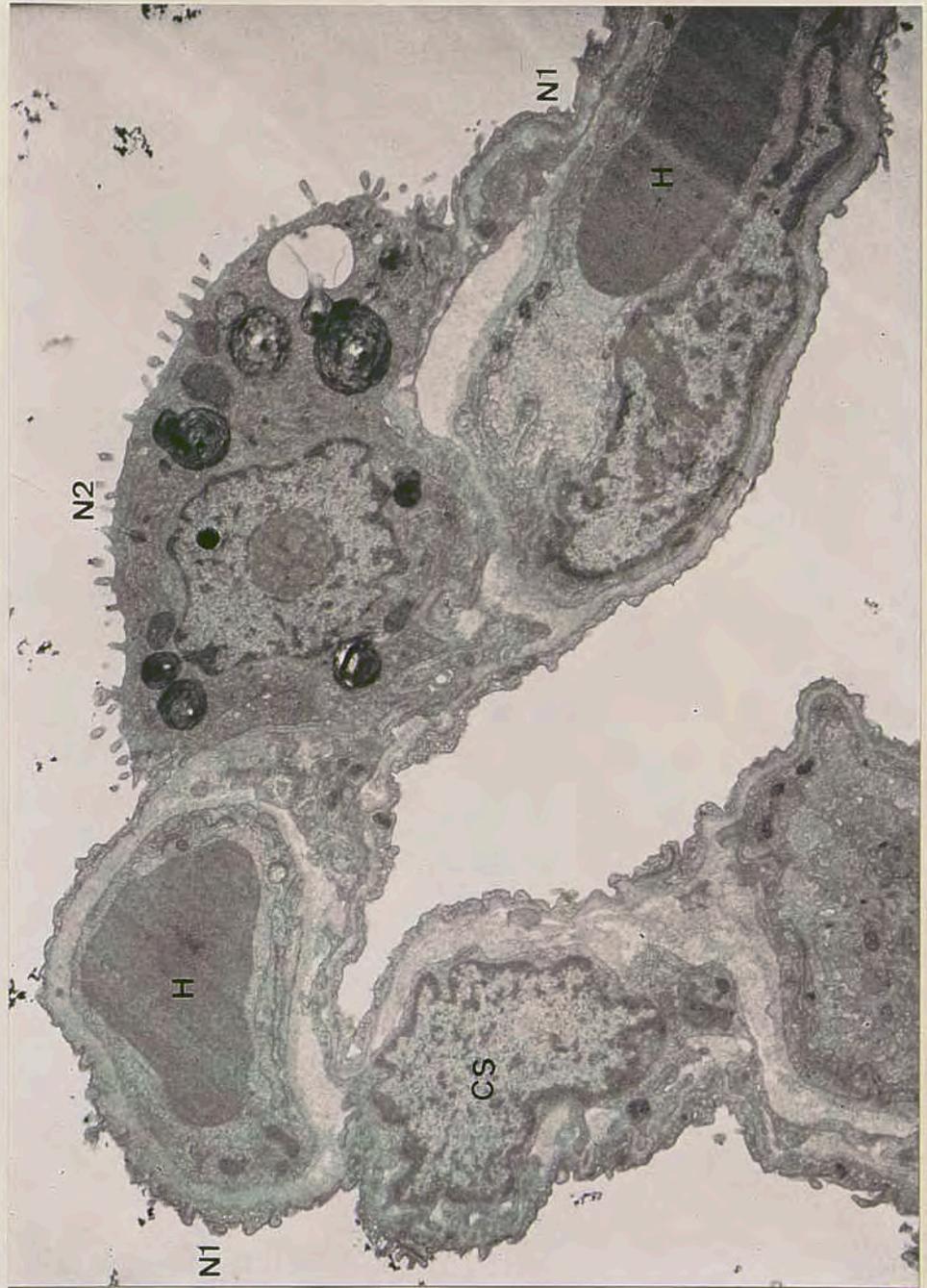


Foto 17. Caso nº 5. Biopsia pre-CEC (M/E 7.500x). Septo alveolar en el que se distinguen dos luces capilares con un hematie en su interior (H). El revestimiento alveolar con neumocitos tipo I (N1) y tipo II (N2). CS corresponde a una célula septal.



Foto 18. Caso nº 6. Biopsia pre-CEC (M/E 17.500x). Capilar alveolar con un hematíe (H) en su interior. MB = membrana basal, N1 = neumocito tipo I y CS = célula septal.

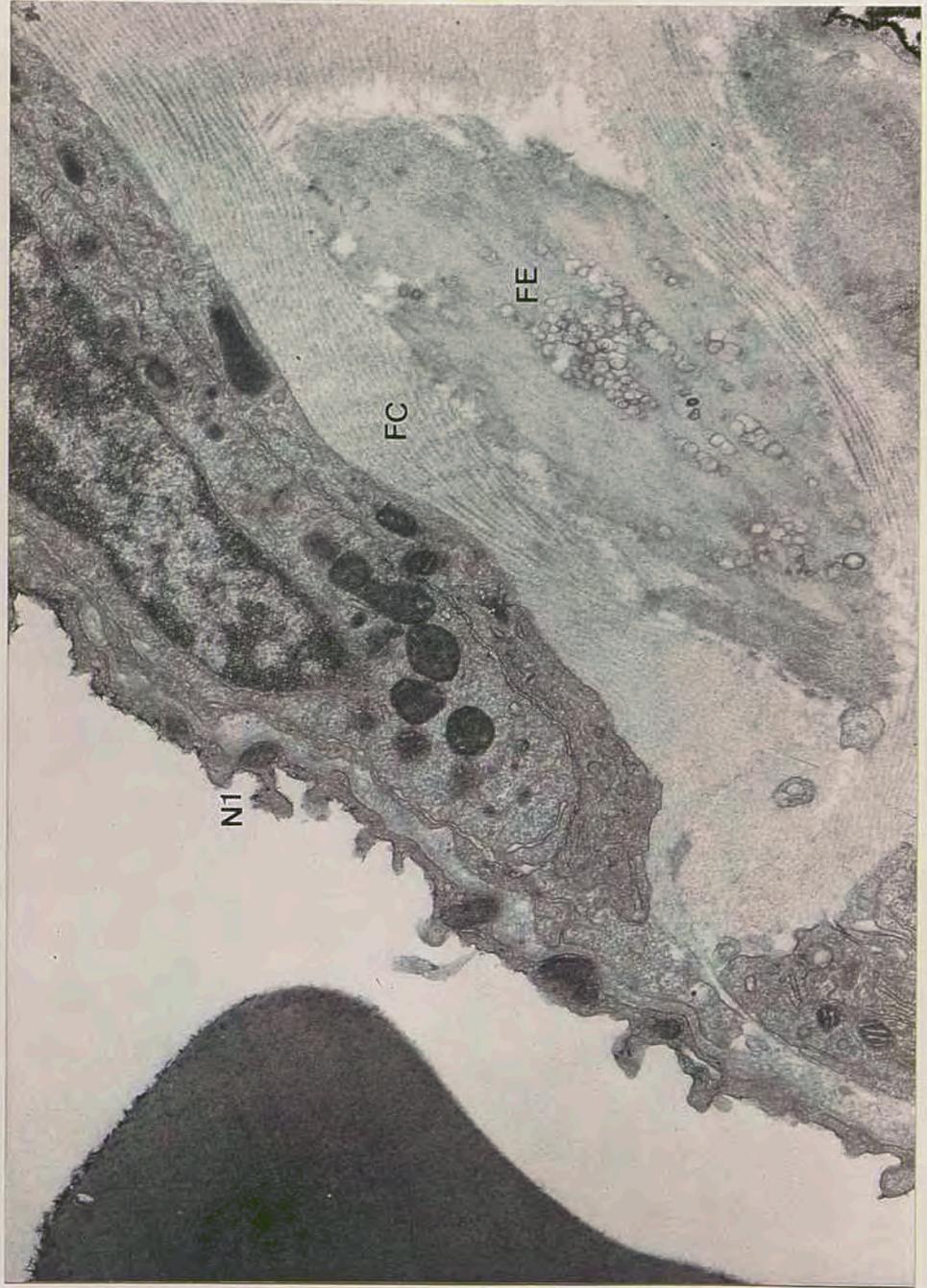


Foto 19. Caso nº 5. Biopsia pre-CEC (M/E 15.000x). Septo alveolar revestido por un neumocito tipo I (N1) por debajo del cual, se evidencia la membrana basal y células del estroma. FC = fibras colágenas y FE = fibras elásticas.

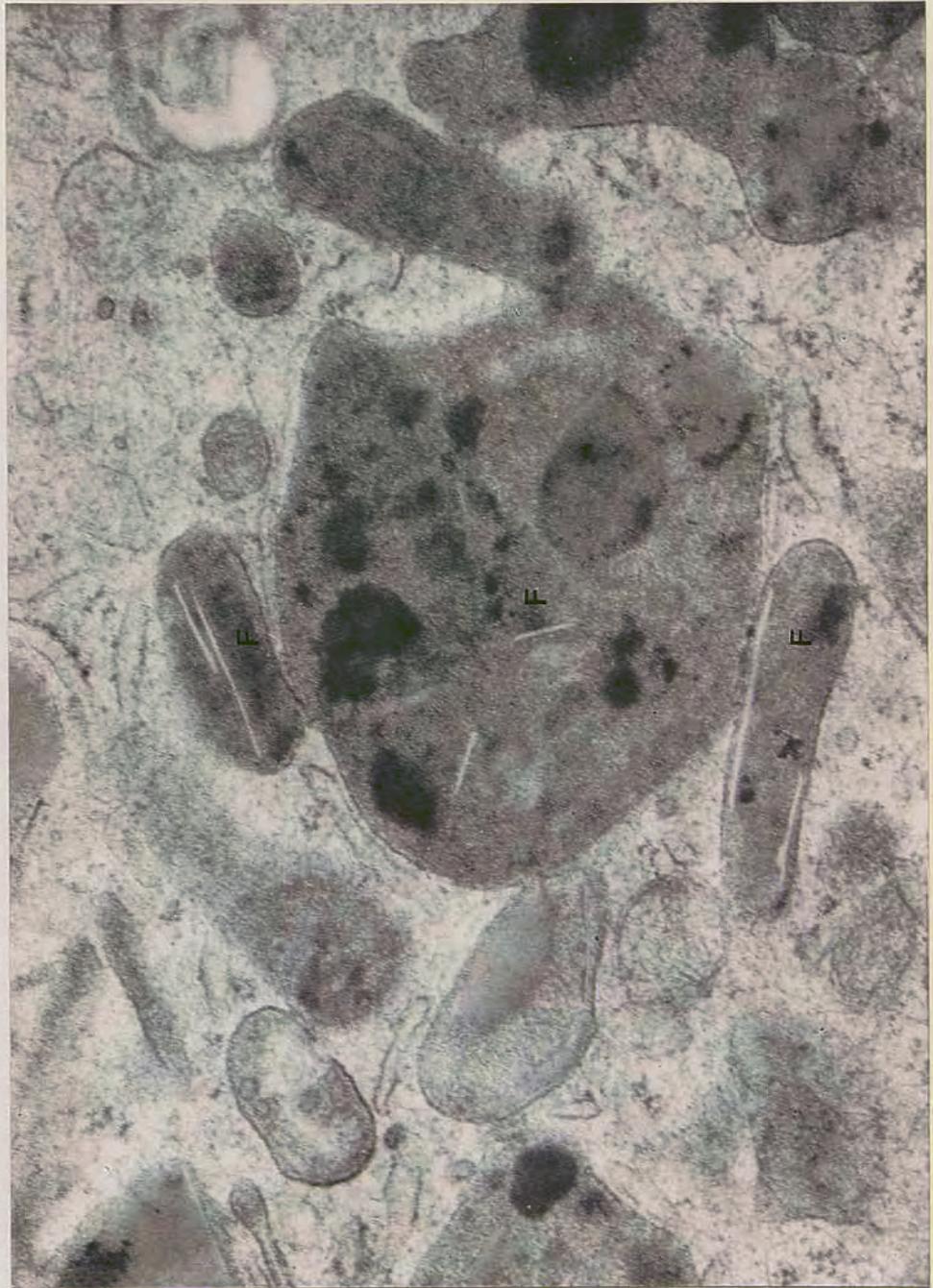


Foto 20. Caso nº 28. Biopsia post-CEC (M/E 30.000x). Fragmento de citoplasma de un macrófago septal, en el que se observan fagosomas (F) con estructuras cristalinas de antracosis.

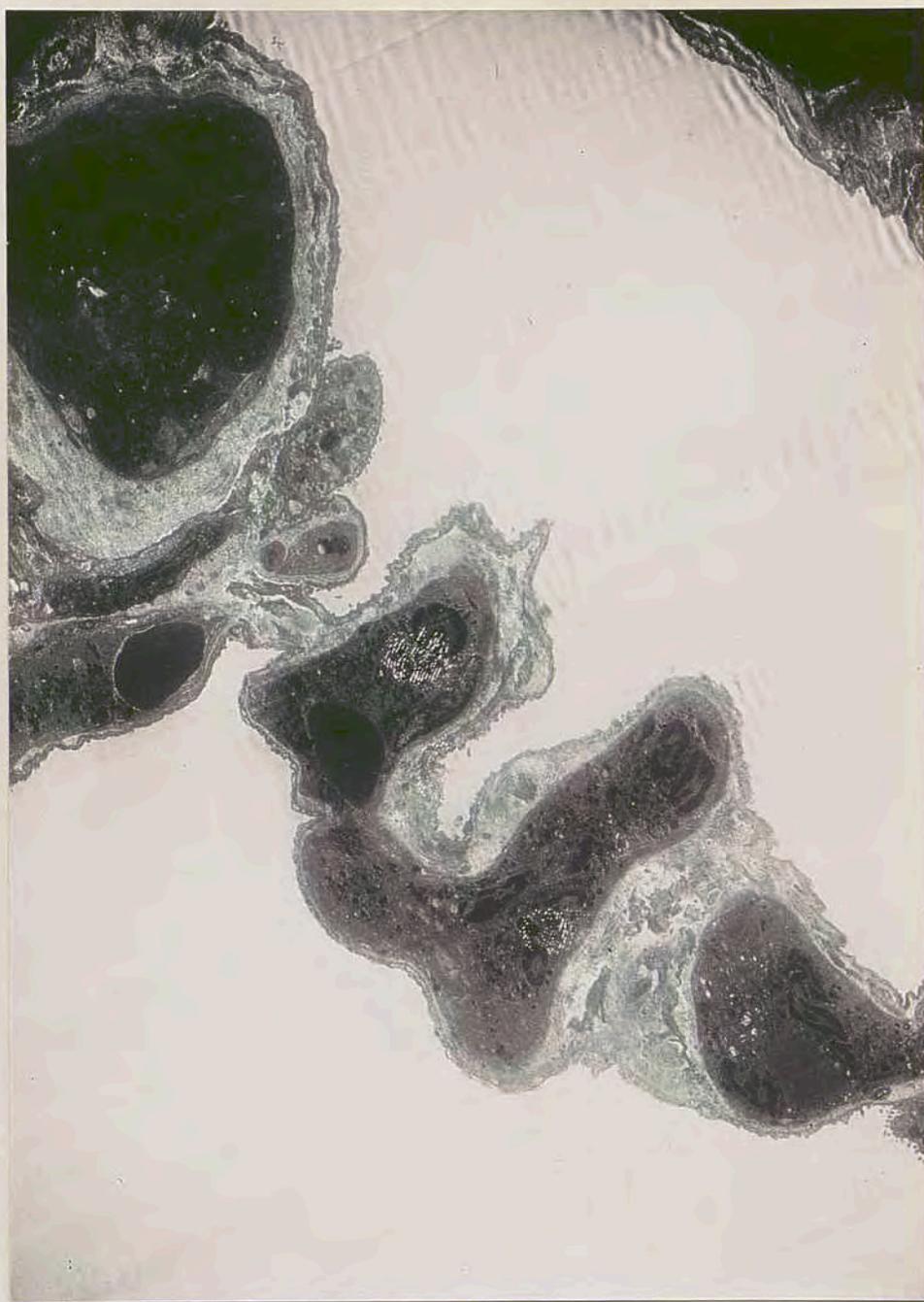


Foto 21. Caso nº 26. Biopsia post-CEC (M/E 2.700x). Septo alveolar con las luces capilares llenas de PMN.

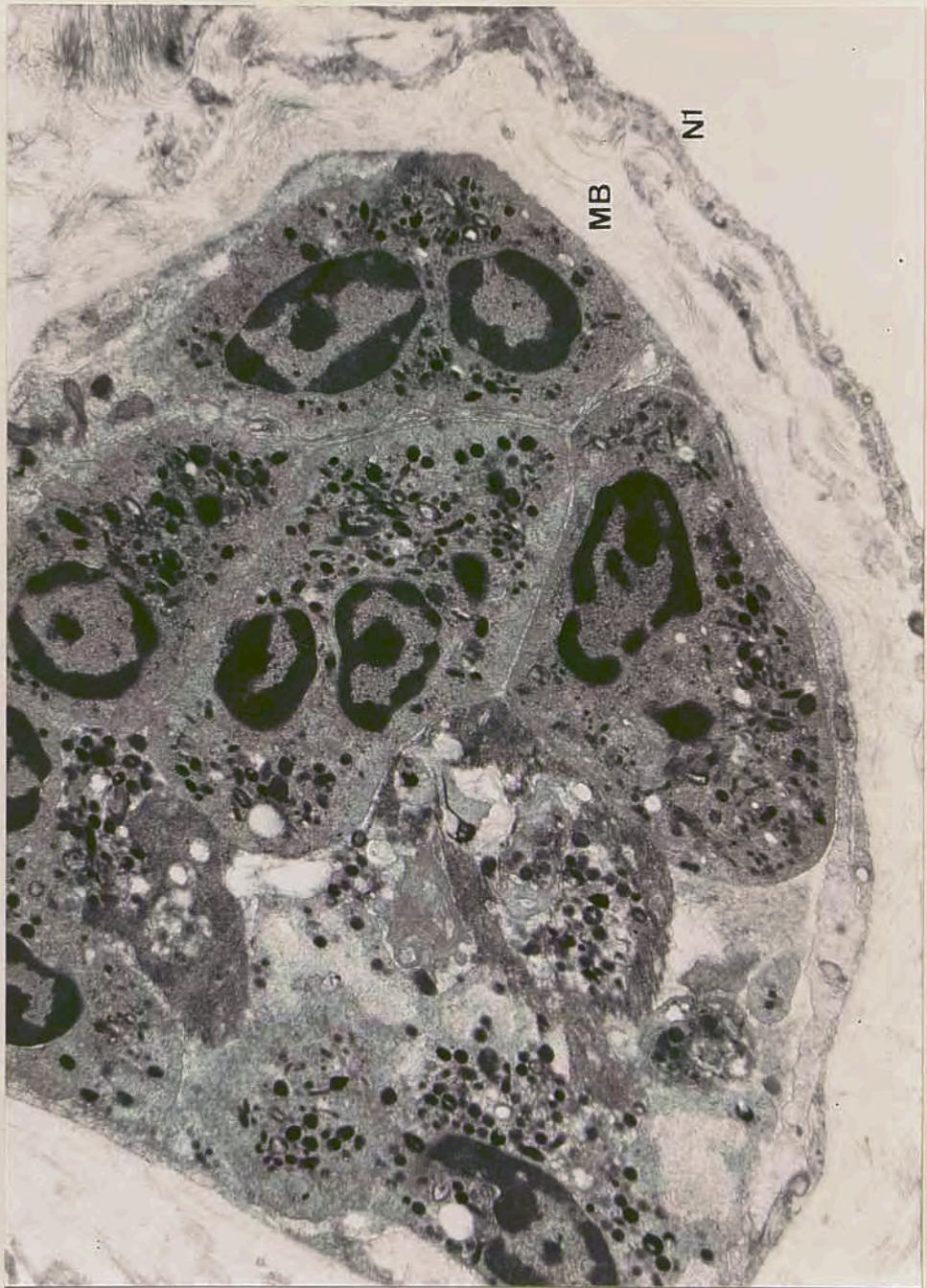


Foto 22. Caso nº 26. Biopsia post-CEC (M/E 7.500x). Detalle a mayor aumento de la foto anterior, en la que se ve un capilar lleno de neutrófilos. MB = membrana basal y N1 = neumocito tipo I.

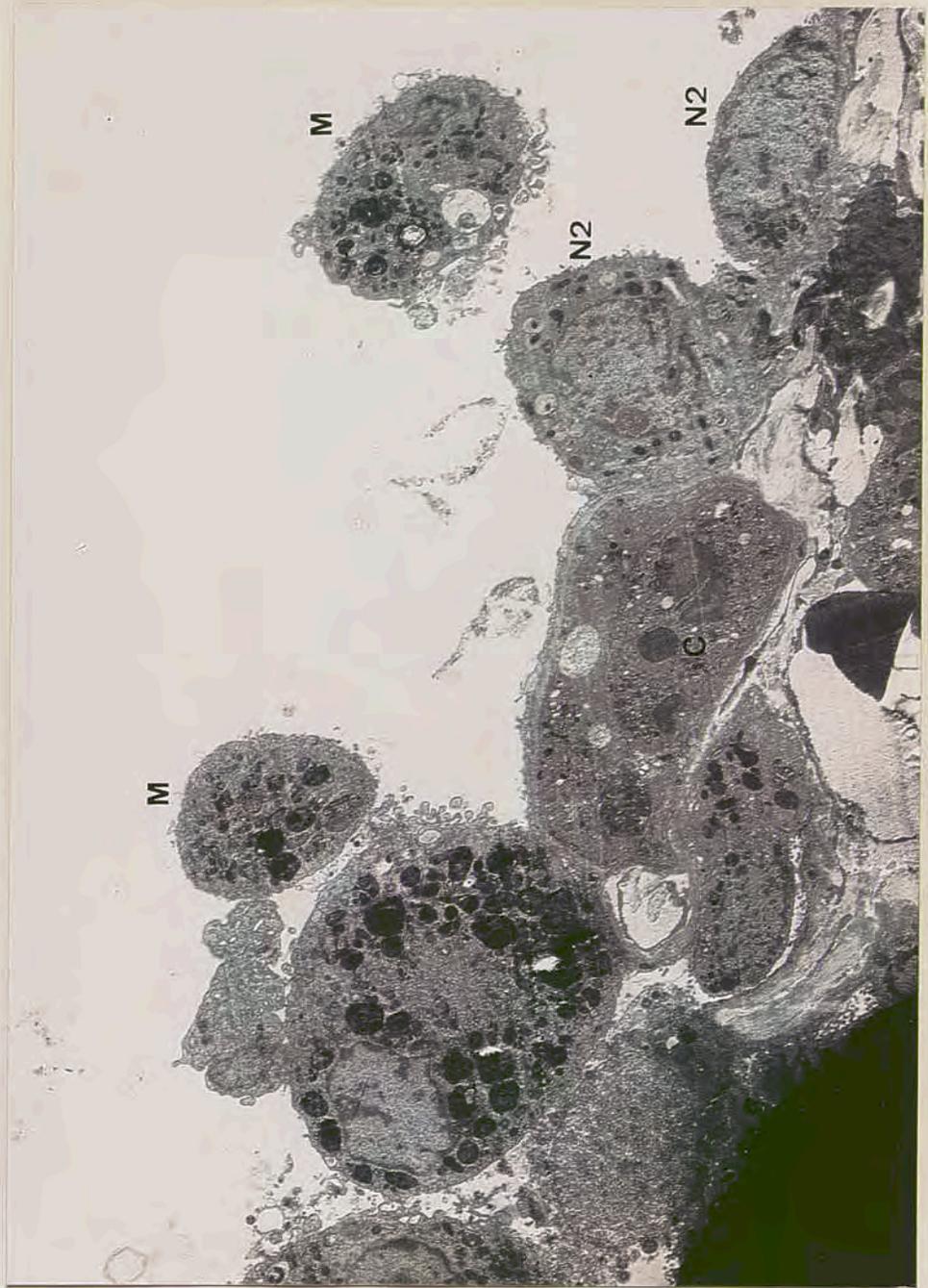


Foto 23. Caso nº 30. Biopsia post-CEC (M/E 5.500x). Pared alveolar con neumocitos II (N2), macrófagos (M) y una luz capilar (C) con PMN.

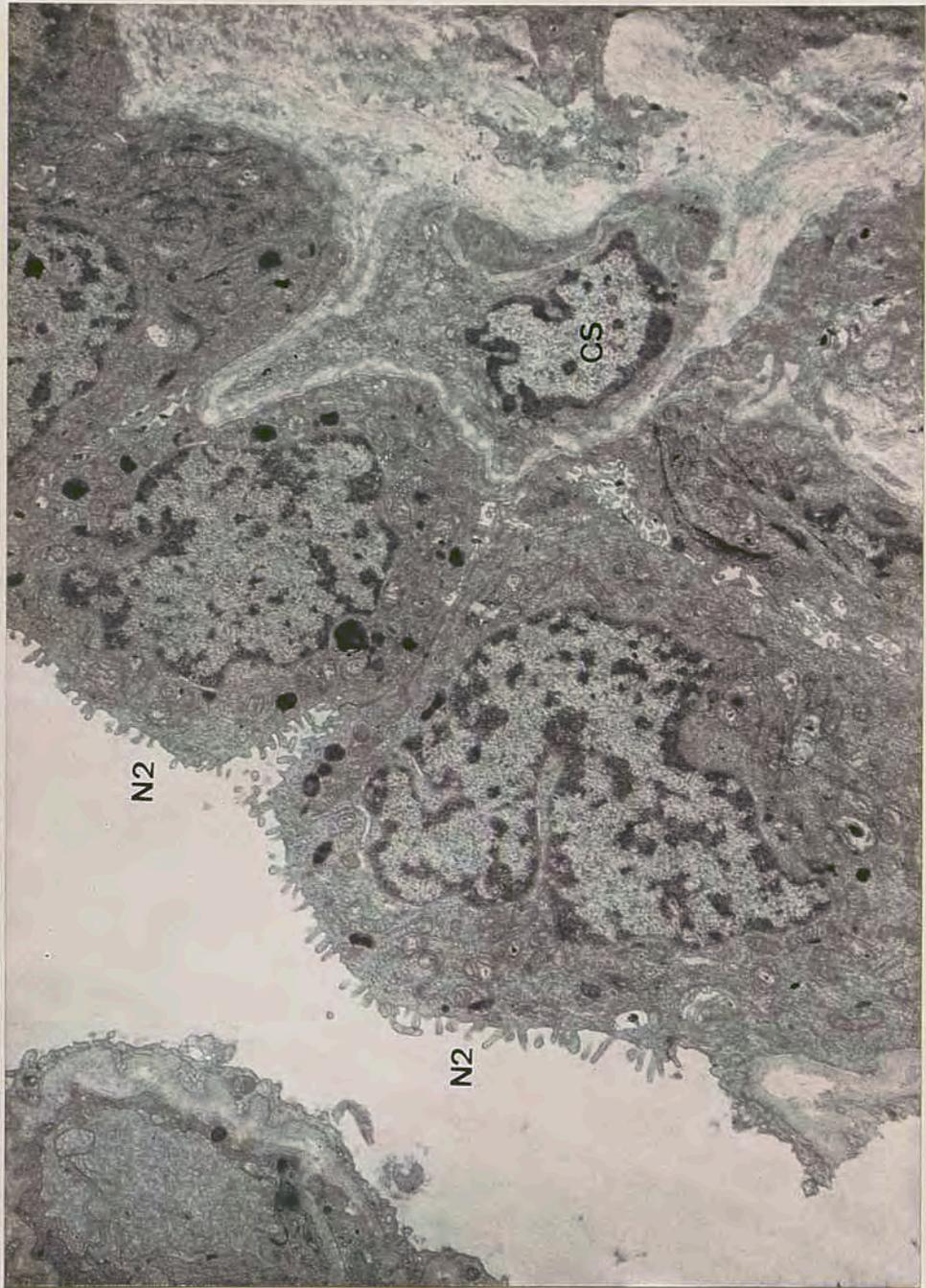


Foto 24. Caso nº 9. Biopsia post-CEC (M/E 7.500x). Fragmento alveolar con abundantes neumocitos II (N2). CS = célula septal.



Foto 25. Caso nº 9. Biopsia post-CEC (M/E 17.500x). Detalle a mayor aumento de la foto anterior, en la que se observa un neumocito II con sus características microvellosidades en la superficie (MV), CL = cuerpos laminares y M = mitocondrias.

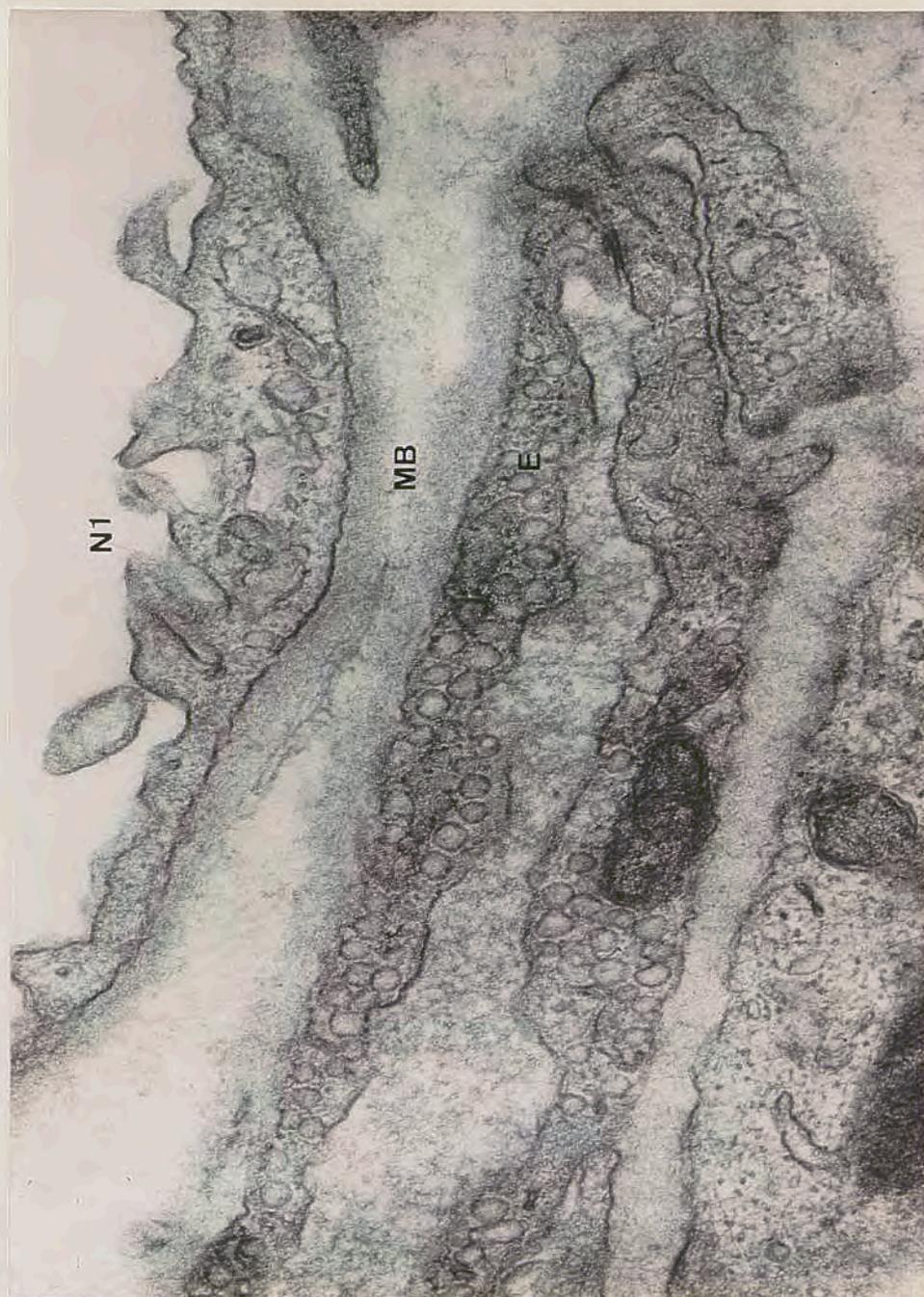


Foto 26. Caso nº 12. Biopsia post-CEC (M/E 30.000x). Pared alveolo-capilar con un neumocito tipo I (N1), membrana basal doble alveolo-capilar (MB) y célula endotelial (E), con abundantes vesículas de micropienocitosis.

C) Lavado Broncoalveolar

Se realizó LBA en 19 pacientes, disponiéndose de líquido para el análisis celular, antes y después de la CEC, en los 19 casos.

Tanto en el 1º LBA (pre-CEC) como en el 2º (post-CEC), se contabilizó: 1) líquido en cc, 2) células (10^9 ml), 3) macrófagos, 4) linfocitos, 5) neutrófilos, 6) eosinófilos y 7) basófilos (tabla 14).

Los valores de referencia del LBA han sido calculados en el Laboratorio del Servicio de Neumología por *Xaubet y cols* (277) y son: número de células en controles normales = $280 \pm 220 \times 10^9$ ml, macrófagos = $94 \pm 2\%$, linfocitos = $4'8 \pm 3\%$, neutrófilos = $1'3 \pm 0'8\%$ y eosinófilos = $0'1 \pm 0'2\%$.

C.1) Hallazgos en el 1º LBA,

- Líquido: la cantidad de líquido en cc osciló entre 20 y 95, con una media de 58'31 y una desviación standard de 21'44.

- Células: el número de células ($\times 10^9$ ml) osciló entre 115 y 962, con una media de 375'81 y una desviación standard de 201'94.

- Macrófagos: hubo un mínimo de 71 y un máximo de 98, con una media de 87'57 y una desviación standard de 9'29.

1ª. LBA

2ª LBA

Caso	Líquido	10 ml cél.	M	L	N	E	B	Líquido	10 ml. cél.	M	L	N	E	B
1	20	142	84	11	5	0	0	57	212	89	7	4	0	0
2	33	115	78	21	1	0	0	46	150	81	17	2	0	0
3	50	192	98	2	0	0	0	20	250	96	2	2	0	0
4	40	365	72	22	6	0	0	70	404	67	29	4	0	0
5	80	547	94	4	1	1	0	59	492	84	10	5	1	0
6	76	525	97	3	0	0	0	70	667	85	13	2	0	0
7	22	247	78	9	11	1	0	74	370	76	19	5	0	0
8	80	422	92	8	0	0	0	92	367	87	10	3	0	0
9	60	432	88	9	0	1	2	80	537	88	9	1	0	2
13	33	177	97	3	0	0	0	26	360	30	1	69	0	0
14	58	350	97	2	1	0	0	56	455	98	1	1	0	0
19	46	215	93	6	1	0	0	51	383	91	6	3	0	0
21	66	250	95	4	1	0	0	53	170	92	4	3	1	0
22	95	540	90	6	4	0	0	71	455	88	6	5	0	1
24	82	475	94	6	0	0	0	96	513	94	5	1	0	0
26	76	962	74	25	1	0	0	86	1050	77	21	2	0	1
27	60	250	78	22	0	0	0	55	255	87	22	0	0	0
28	63	535	93	7	0	0	0	70	455	93	7	0	0	0
31	68	40	72	18	10	0	0	62	610	79	13	8	0	0

Tabla 14. Datos del LBA.

- Linfocitos: se contabilizó un mínimo de 2 y un máximo de 25, con una media de 19'89 y una desviación standard de 7'67.
- Neutrófilos: oscilaron entre un mínimo de 0 y un máximo de 11, con una media de 2'21 y una desviación standard de 3'42.
- Eosinófilos: un mínimo de 0 y un máximo de 1, con una media de 0'15 y una desviación standard de 0'37.
- Basófilos: un mínimo de 0 y un máximo de 2, con una media de 0'10 y una desviación standard de 0'45.

C.2) Hallazgos en el 2º LBA.

- Líquido: osciló entre 20 cc y 96 cc, con una media de 62'84 cc y una desviación standard de 19'71.
- Células: el número de células osciló entre 150 y 1050, con un valor medio de 429'21 y una desviación standard de 206'68.
- Macrófagos: el valor mínimo fue de 30 y el máximo de 98, con una media de 82'78 y una desviación standard de 15'02.
- Linfocitos: se contabilizaron un mínimo de 1 y un máximo de 29, con un valor medio de 10'63 y una desviación standard de 7'83.

- Neutrófilos: hubo un mínimo de 0 y un máximo de 69, con una media de 6'31 y una desviación standard de 15'31.
- Eosinófilos: un mínimo de 0 y un máximo de 1, con un valor medio de 0'1 y una desviación standard de 0'3.
- Basófilos: un mínimo de 0 y un máximo de 2, con una media de 0'15 y una desviación standard de 0'40.

C.3) Comparación entre los hallazgos del 2º LBA frente al 1º LBA.

En la comparación entre el 1º y el 2º LBA, llama la atención la elevación de los neutrófilos en el 2º LBA (de 19 casos suben en 12) y el aumento de células en éste 2º LBA, siendo aquí la diferencia estadísticamente significativa ($P = 0,02$) (fotos 27, 28 y 29).

- Líquido: hay una diferencia entre las medias de +4'52, con una desviación standard de 20'95 (t de Student para datos apareados) ($P = 0,35$).
- Células: se ve un aumento considerable en el número de células en el 2º LBA, de forma que la diferencia entre las medias es de +53'36, con una desviación standard de 92'89. (t de Student para datos apareados) ($P = 0,02$); estadísticamente significativo. De los 19 casos, aumentan las células en el 2º LBA en 15 y disminuyen en 4.
- Macrófagos: hay una caída de los macrófagos en el 2º LBA, de

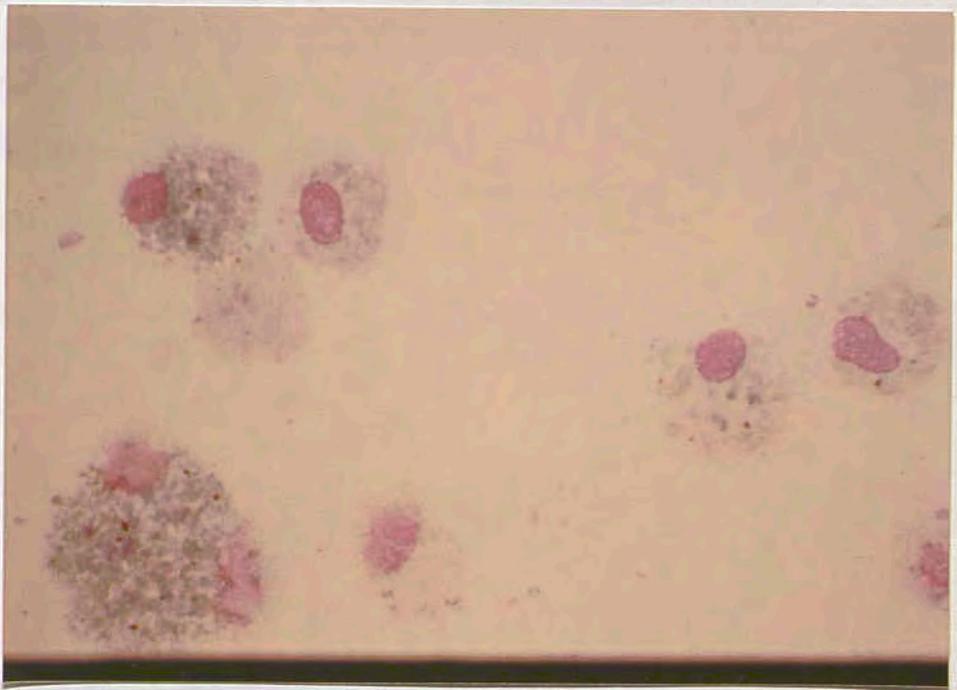


Foto 27. LBA pre-CEC (Caso nº 6), (Giemsa-Mc Grunwald, 400x). Se aprecia la escasa celularidad antes de la CEC, algunos macrófagos y ausencia de PMN.

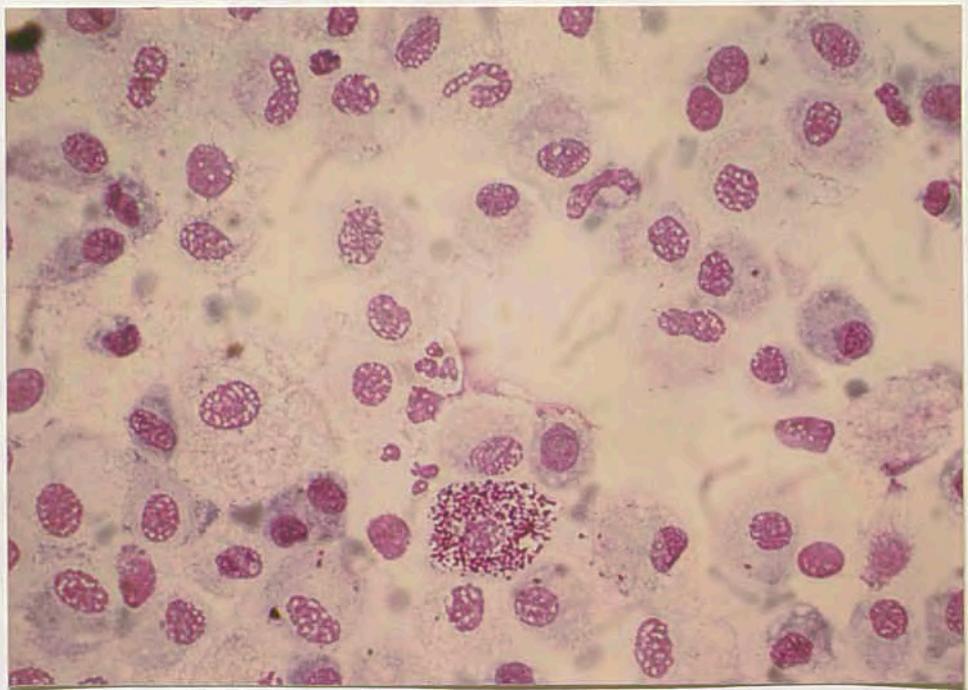


Foto 28. LBA post-CEC (Caso nº 5), (Giemsa-Mc Grunwald, 400x). Trás la CEC, aumento del número de células y presencia de PMN (hechos característicos), presencia de abundantes macrófagos y una célula cebada.

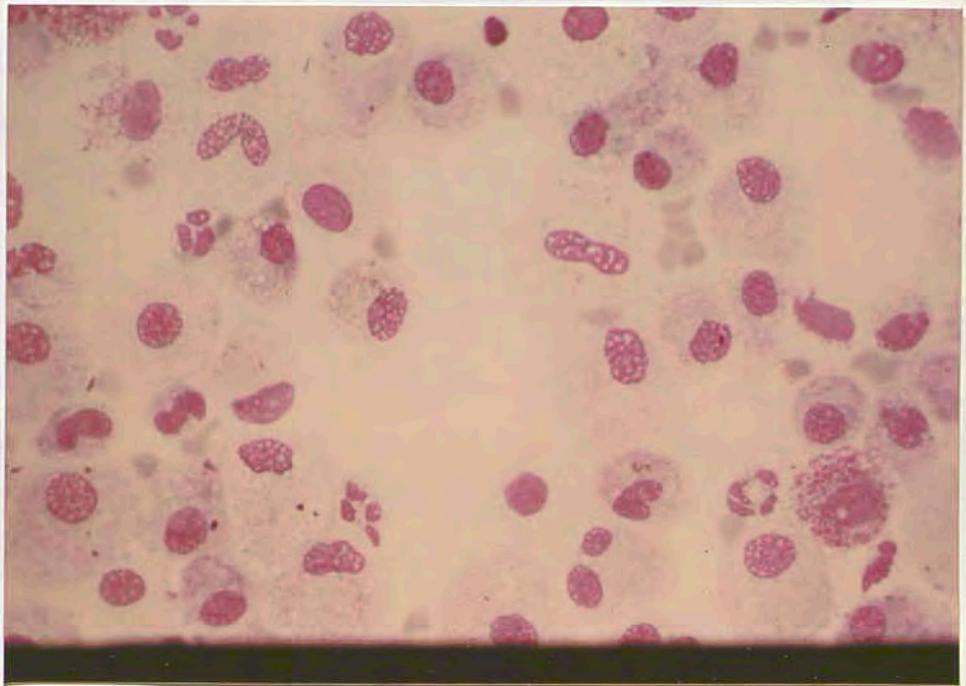


Foto 29. LBA post-CEC (Caso nº 22), (Giemsa-Mc Grunwald, 400x). Celularidad muy abundante después de la CEC, presencia de PMN.

forma que en éste disminuyen en 10 pacientes, permanece igual en 4 y aumentan en 5.

La diferencia en las medias es de $-4'78$, con una desviación standard de $15'75$. (t de Student para datos apareados) ($P = 0,20$).

- Linfocitos: aparecen cambios poco significativos, de forma que se ve un aumento de los mismos en el 2º LBA en 5 casos, 7 permanecen igual en el 1º y 2º LBA y 7 bajan.

La diferencia entre los valores medios obtenidos es de $+0'73$, con una desviación standard de $4'45$. (t de Student para datos apareados) ($P = 0,48$).

- Neutrófilos: los cambios más considerables aparecen a este nivel, de forma que en 2º LBA se aprecia un incremento de los neutrófilos en 12 casos, 3 permanecen igual y en 4 descienden.

test de Wilcoxon $Z = -1,57$ ($P = 0,11$)

- Eosinófilos: junto con los basófilos, se ven pocos cambios. En 1 enfermo suben, en 2 casos disminuyen y en 16 permanecen igual (de los cuales 15 corresponden a 0 ó ausencia de eosinófilos).

test de Wilcoxon $Z = -0,53$ ($P = 0,59$)

- Basófilos: en 1 caso suben y en los otros 18 permanecen igual, de éstos últimos, 17 casos corresponden a valor 0 ó ausencia de basófilos.

test de Wilcoxon $Z = -1,00$ ($P = 0,31$)

C.4) Relación entre ciertos parámetros clínicos y la presencia de neutrófilos en el 2º LBA,

No se han demostrado diferencias estadísticamente significativas relacionando la presencia de neutrófilos en el 2º LBA con las variables de consumo de tabaco, diabetes, cardiopatía isquémica, función ventricular izquierda, angor estable, angor inestable, historia de infarto de miocardio reciente, infarto remoto y tipo de oxigenador.

- Consumo de tabaco:

no fumadores = 4

exfumadores = 9

fumadores = 6

Por no cumplir los criterios de aplicación de los test de varianza, se utilizó el test de Kuskar-Wallis y se obtuvo un Chi cuadrado = 2,19 ($P = 0,33$)

- Diabetes:

de los 4 pacientes diabéticos se hizo LBA en 3

U-Mann-Witney ($P = 0,42$)

- Cardiopatía isquémica:

18 casos con LBA

U-Mann-Witney ($P = 0,85$)

- Función ventricular izquierda (hemodinámica):

conservada = 6

alterada = 13

U-Mann-Witney (P = 0,96)

- Angor estable:

si = 5

no = 14

U-Mann-Witney (P = 1,00)

- Angor inestable:

si = 12

no = 7

U-Mann-Witney (P = 0,66)

- Historia de infarto de miocardio reciente:

si = 4

no = 15

U-Mann-Witney (P = 0,83)

- Historia de infarto de miocardio remoto:

si = 10

no = 9

U-Mann-Witney (P = 0,45)

- Tipo de oxigenador:

membrana = 4

qurduja = 15

U-Mann-Witney (P = 0.57)

V>. DISCUSSION

A). Generalidades

Es un hecho demostrado que las intervenciones cardiacas con CEC producen una alteración a nivel del aparato respiratorio, con disfunción pulmonar de mayor o menor grado (111, 112, 113, 122).

Por un lado, tras la CEC, son frecuentes las atelectasias y derrames pleurales, que están en relación, en parte, con la falta temporal de la mecánica respiratoria y con la apertura pleural tras la esternotomía.

Por otra parte, la CEC conlleva a un aumento del acúmulo de líquido en el pulmón, la llamada agua extravascular pulmonar (77, 118, 131-133, 170), en forma de edema intersticial, que se manifiesta radiológicamente por un velamiento difuso en ambos campos pulmonares y clínicamente con hipoxemia variable. Esta situación es muy común en el postoperatorio de cirugía cardiaca y generalmente se corrige con diuréticos y creación de balances negativos en el aporte de líquidos. El mecanismo etiopatogénico de éste trastorno es por un aumento de la permeabilidad microvascular (294).

Distinto al hecho anteriormente descrito es el SDRA que, afortunadamente, sólo aparece en alrededor de un 2% de los pacientes operados bajo CEC (118, 242) y que, como ya se ha expuesto, para llegar a éste diagnóstico tienen que concurrir una serie de factores (248, 249) como son: 1)hipoxemia con PO_2 % de 50 mm de Hg y FiO_2 % de 0'5; 2)taquipnea, disnea y cianosis; 3)menor compliance pulmonar (menor de 50 ml/cm H_2O); 4)PCP menor de 12-18 mm de Hg; 5)aumento del espacio muerto y 6)ausencia de EPDC.

Es importante discernir entre las diferentes situaciones y no incluir todos los casos de insuficiencia respiratoria post-CEC que cursan con hipoxemia como SDRA.

En la década anterior, con frecuencia se confundían los términos y los denominados pulmón de bomba, pulmón postperfusión, pulmón húmedo, pulmón de shock, atelectasia postoperatoria, Síndrome postperfusión y SDRA (254), se imbricaban y entremezclaban con otras complicaciones pulmonares habituales tras la cirugía intratorácica.

El porqué unos pacientes desarrollan más complicaciones pulmonares tras la CEC es un hecho aún debatido. Se sabe que los enfermos fumadores, con antecedentes de enfermedades respiratorias, disfunción Vi, tiempo de CEC largo y transfusiones múltiples son más propensos a desarrollarlas (118-126, 137-139, 155). Por otro lado, el papel nocivo, a nivel del pulmón, de la heparina, protamina y otras sustancias también está demostrado (161, 162).

El porqué unos enfermos desarrollan SDRA tras la CEC y otros no tampoco se sabe con exactitud, aunque los factores de riesgo pulmonar, anteriormente citados, se ha argumentado que contribuyen a su presentación.

Hasta el momento actual, no se han encontrado unos indicadores o factores predictivos fiables de la disfunción pulmonar tras la CEC. Todos los cirujanos son conscientes de que las perfusiones largas, múltiples transfusiones de sangre y enfermos con disfunción pulmonar preoperatoria pueden padecer insuficiencia respiratoria con más facilidad, pero también saben que ésto no es la regla y que pacientes con supuesto alto riesgo pulmonar no desarrollan complicaciones mientras que, otros casos de intervenciones cortas con poco tiempo

de CEC, desarrollan insuficiencia respiratoria severa e incluso un SDRA.

El intentar buscar unos marcadores, indicadores o factores predictivos de la evolución pulmonar tras la CEC mediante la biopsia pulmonar y el LBA realizado inmediatamente antes y después del tiempo de CEC, puede dar una información útil, pero sobre todo a nivel morfológico. Un aspecto importante a tener en cuenta es el poco espacio de tiempo que media entre una exploración y otra, que probablemente no permite tiempo a que se produzcan muchas alteraciones estructurales. Es razonable el pensar que pueden haber casos con muchas alteraciones a nivel funcional y sin embargo con poca repercusión morfológica.

Una forma más real e integral de evaluar la disfunción pulmonar tras la CEC sería la realización de biopsia pulmonar y LBA seriados, antes y a las horas y días subsiguientes a la intervención, para así ver los cambios y evaluarlos con los parámetros clínicos; naturalmente esto no se ha realizado por el alto riesgo que comportaría.

Otro problema que se añade a la hora de valorar la función pulmonar y evaluar aislada e individualmente la repercusión pulmonar de la CEC, es la presencia de complicaciones o eventualidades sobreañadidas como la sobreinfección pulmonar, atelectasia, neumotorax, derrame pleural, fracaso ventricular izquierdo, hiperhidratación con aumento de la PCP y otros factores. También el efecto tóxico del O₂ a altas concentraciones, hecho común durante la CEC y en el postoperatorio inmediato y la administración de drogas, pueden influir en éste sentido.

Es un hecho probado que el someter a un enfermo a una operación con CEC le puede comportar una alteración pulmonar. Así pues, durante la CEC, se han visto microagregados pulmonares compuestos de leucocitos, plaquetas, detritus celulares y grasa (115, 116, 137, 138); éstos agregados, se ha demostrado que producen aumento de la permeabilidad capilar pulmonar con edema pulmonar. Este hecho también se ha demostrado como efecto de la bradikina, sustancia que se ha comprobado, aumenta con la CEC (178-180).

La CEC conlleva a una disminución del surfactante (140, 141, 174, 175), con tendencia al colapso pulmonar, shunt intrapulmonar e hipoxemia. Otro aspecto interesante es el hecho de que la CEC provoca una agregación de plaquetas en el pulmón (177, 268, 269), éstas plaquetas atrapadas se cree que activan a los leucocitos y éstos activados producen edema pulmonar lesional; no se sabe con exactitud el mecanismo de acción de las plaquetas, pero podría ser por liberación de leucotrienos, liberación de factor plaquetario 4, activación del complemento o/y activación de la fibrinólisis (248). De las muchas teorías argumentadas en la génesis de la disfunción pulmonar tras CEC (excluido el edema pulmonar cardiogénico y las complicaciones habituales de la cirugía torácica) como: 1) problemas mecánicos de la bomba de CEC (113), 2) microembolismo (235), 3) hipotensión (111), 4) desnaturalización de las proteínas (203), 5) liberación de sustancias vasoactivas (236), 6) alteraciones del surfactante (140), 7) destrucción de los elementos formes de la sangre (228) y 8) reacciones transfusionales (237). Hoy en día se acepta que el acúmulo y secuestro de PMN en el pulmón es el hecho primordial. Estos PMN se activan por mediación del sistema del complemento y

pueden alterar la membrana capilar pulmonar, provocando disfunción pulmonar y edema.

Se ha demostrado que la CEC produce un acúmulo y agregación de los PMN (neutrófilos) en el pulmón (73, 76, 77, 80), a éste respecto son de mencionar los trabajos de **Ratliff** (116), **Stimler** (168), **O'Flaherty** (170), **Craddock** (171), **Mc Donald** (172), **Wilson** (174), **Fleming** (186) y **Rabelo** (238). En el presente trabajo éste dato también se confirma, apreciándose éste hecho en el 100% de las observaciones al microscopio electrónico (28 biópsia), 58'1% de las lecturas al microscopio óptico (28 lectura) y en LBA se ha visto que de 19 casos estudiados, en 12 aumentan los neutrófilos (29 LBA).

Los neutrófilos se pueden activar en el pulmón por la acción de la propia CEC (186), complemento, plaquetas y prostaglandinas,

que la CEC activa el complemento es un hecho probado y así lo demuestran los trabajos de **Chenoweth** (163), **Jones** (164), **Hammerschmidt** (165), **Kirklin** (166), **Cavarocchi** (167), **Stimler** (168), **Gewurz** (209), **Muller-Eberhard** (210), **Chiu** (211) y **Casillas** (212).

Por otra parte, se ha visto que en el SDRA hay un secuestro de PMN en el pulmón (248) y esto se ha comprobado en el LBA de pacientes afectos de éste Síndrome, por **Lee** (259), **Mc Guire** (279), **Parsons** (280), **Rinaldo** (281), **Petty** (282), **Andrews** (283), **Demarest** (284) y **Idell** (285). Además, en el SDRA se produce una activación del complemento, hecho demostrado por **Jacob** (257), **Craddock** (258) y **Lee** (259).

Por lo anteriormente expuesto se aprecia que en la génesis de la

alteración del capilar pulmonar, en la situación post-CEC y en el SDRA, hay mecanismos fisiopatológicos parecidos y esto ha hecho considerar a Tate (184), Norwood (295), Jacob (296), Westaby (297) y Tennenberg (298), que ambas situaciones clínicas responden a un mecanismo etiopatogénico común.

Partiendo del hecho de que los PMN (neutrófilos) atrapados en el pulmón se activan y producen aumento de la permeabilidad capilar pulmonar, lo que no se sabe es porqué en unos enfermos se producen alteraciones mínimas, en otros aumento del agua extravascular pulmonar y finalmente en otros casos edema lesional franco con SDRA. Al respecto es de señalar el trabajo de Brigham y Meyrick (244), que demuestran un aumento de neutrófilos en el pulmón y sin embargo ausencia de repercusión en el mismo. En el estudio aquí presentado también se constata éste extremo y la alta incidencia de PMN agregados en el pulmón no se acompaña de alta incidencia de disfunción pulmonar. El enfermo correspondiente al caso nº 3 desarrolló un SDRA y presentó, en la biopsia pulmonar y LBA tras la CEC, aumento de neutrófilos, por tratarse de un solo caso no se pueden sacar conclusiones al respecto.

El mecanismo íntimo del daño capilar pulmonar por parte de los PMN, se argumenta que es el siguiente: los PMN activados fabrican en su interior una serie de productos tóxicos para neutralizar y eliminar a las partículas que fagocitan, en ciertas circunstancias (CEC) éstas sustancias tóxicas podrían liberarse, dañando estructuras vecinas como el capilar pulmonar. Hay tres tipos de sustancias tóxicas que se han aislado de los PMN que son: 1) radicales libres de oxígeno, 2) derivados del ácido araquidónico y 3) proteasas.

B) Sustancias Liberadas por los PMN en el Pulmón

B.1) Radicales Libres de Oxígeno.

Los PMN, macrófagos alveolares y eosinófilos, cuando se activan en el pulmón, pueden generar radicales tóxicos libres de oxígeno (299, 300, 301).

Fisiológicamente, los radicales libres se generan en el interior de los PMN y sirven para destruir las sustancias fagocitadas. Normalmente se produce una pequeña cantidad de radicales libres y cuando éstos aumentan, las células tienen unos mecanismos enzimáticos de defensa (superóxido-dismutasa, catalasa y peroxidasa) que los neutralizan. Cuando aumentan los radicales libres (capacidad oxidante) o disminuyen los sistemas de neutralización (capacidad antioxidante), se rompe el llamado equilibrio oxidación-antioxidación.

Los radicales libres actúan directamente dañando las células y también indirectamente, causando una liberación de los metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos) (301).

Los agentes oxidantes o radicales libres de oxígeno alteran los lípidos, proteínas y carbohidratos, cambiando su composición y su función; en éste sentido, actúan sobre las células endoteliales y epiteliales del pulmón (302, 303), tejido conectivo extracelular (304) y además, disminuyen la antiestreptolisina, permitiendo a la elastasa de los neutrófilos destruir el intersticio alveolar (300).

En el SDRA se ha demostrado un acúmulo de PMN en el pulmón (248, 259, 279, 280-285) y que éstos pueden alterar el endotelio vascular pulmonar, causando disfunción pulmonar (301). Como en el pulmón, tras la CEC, se acumulan PMN (73, 76, 77, 80, 116, 168, 170, 171, 172, 174, 186, 238), si asociamos éste hecho a la similitud en el mecanismo etiopatogénico del SDRA y del pulmón, tras la CEC (184, 295-298), se puede deducir el papel de los PMN acumulados en el pulmón en la génesis de la disfunción pulmonar tras la extracorpórea.

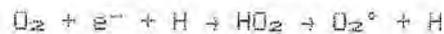
a). Génesis de los radicales tóxicos.

Los radicales libres de oxígeno son moléculas con un número impar de electrones y por tanto, con un único electrón en el orbital más externo, éste electrón impar les confiere una gran actividad química. En la relación entre un radical libre y una molécula (sin electrón impar), el radical libre empareja su electrón impar con otro robado a la molécula, lo que resulta en un nuevo radical libre, que a su vez puede atacar a otra molécula; es decir, una reacción en cadena que puede prolongarse en miles de pasos y que constituye el mecanismo de acción de lesión celular por radicales libres (305).

Los principales radicales libres son el radical superóxido (O_2^\bullet), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), radical hidroxilo (OH^\bullet) y oxígeno singlet.

- Radical superóxido (O_2^\bullet).

Se produce la reducción del O_2 con un solo electrón de forma que:



Se forma inicialmente el radical perhidroxilo (HO_2) que se ioniza para formar el radical superóxido (O_2^\bullet).

El radical superóxido es relativamente inestable, con una vida media de algunos milisegundos, puede transformarse en H_2O_2 o radical hidroxilo (OH^\bullet). Este radical puede formarse en reacciones catalizadas por muchas enzimas (xantina-oxidasa, dehidroorotato-oxidasa, aldehído-oxidasa, purina-oxidasa, diamino-oxidasa, galactosa-oxidasa, triptofano-2,3, deoxigenasa, citocromo P-450, lactoperoxidasa y otras), también puede producirse en reacciones no enzimáticas del oxígeno con la cistina, riboflavina o activada por la luz (306).

- Peroxido de hidrógeno (H_2O_2).

Se forma por adición de dos electrones a las moléculas de O_2 de forma que:



También por la reacción de dos radicales superóxido con $2H$:



El H_2O_2 es poco tóxico pero tiene la capacidad de transformarse y producir radical hidroxilo (OH^\bullet) y anión hipoaldehído (OH^-), ambos con gran capacidad oxidante.

Existen muchas enzimas en los medios biológicos capaces de producir H_2O_2 a partir del O_2 como la glucosa-oxidasa,

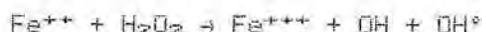
uricasa, α -dehidroxiácido-oxidasa o sulfidril-oxidasa. También puede producirse por reacciones químicas como la autooxidación del ácido ascórbico catalizada por el cobre (306).

- Radical hidroxilo (OH^\bullet).

Se genera a partir del radical superóxido y peróxido de hidrógeno de la siguiente forma:



Además se forma a partir del H_2O_2 en presencia del ión ferroso (Fe^{++}), que es aportado por la ferritina, transferrina, lactoferrina y hemoglobina. El Fe inicialmente en forma de iones férricos reaccionaría con el radical peróxido y el ión ferroso formado lo haría con el H_2O_2 de forma que:



La formación de hidroxilo (OH^\bullet) a partir del H_2O_2 y Fe^{++} se conoce como reactivo de Fenton (307) y el proceso completo se llama reacción de Haber-Weiss (308).

El radical OH^\bullet es una de las especies químicas más reactivas que se conocen, siendo altamente tóxico y reaccionando de una u otra forma con gran parte de las sustancias orgánicas.

- Oxígeno singlet.

Se diferencia de la forma normal triplete en que los electrones del orbital π antienlazante tienen espines opuestos. Es mucho más reactivo que la forma triplete.

En los sistemas biológicos, su principal sistema de producción

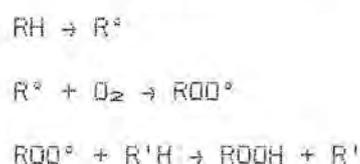
es por la oxidación del NADPH (nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfatasa) en los microsomas y la actividad de varias enzimas como la lactoperoxidasa, xantina-oxidasa, lipooxigenasa, prostaglandin-sintetasa y otras (306).

b). Acciones de los radicales tóxicos.

Las especies activadas del oxígeno y especialmente el radical hidroxilo (OH^\bullet) son altamente reactivas, pudiendo dar lugar a reacciones secundarias con muchos compuestos biológicos. Los productos de éstas reacciones secundarias son los que producen mayores efectos de citotoxicidad. Las reacciones más importantes son las siguientes:

- Peroxidación de los lípidos.

El mecanismo de oxidación de los lípidos consiste en la propagación en cadena de la siguiente reacción:



y así de forma indefinida. La primera reacción en la que se forma un radical libre (R^\bullet) es la de iniciación, las otras en las que se forma un hidroperóxido (ROOH) son las de propagación. Por otra parte, la rotura del hidroperóxido puede dar lugar a nuevas reacciones de iniciación; ésta reacción está catalizada por metales como el cobre, hierro o proteínas (306).

Otra forma de iniciación de la cadena de peroxidación de los lípidos insaturados se produce por la adición directa de oxígeno singlet a un desaturado para formar hidroperóxido (ROOH) y un diene conjugado.

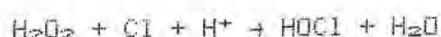
Las reacciones que se propagan a través de esta cadena peroxidativa dan lugar a reacciones peroxidativas de los lípidos de las membranas celulares, produciendo aumento de su permeabilidad y ocasionando la inactivación de enzimas tales como la glucosa-6-fosfatasa.

El resultado final de la cascada peroxidativa, desde el ácido graso poliinsaturado inicial (PUFA), es la degradación de los hidroperóxidos de los ácidos grasos a múltiples productos con grupos carbonilos, entre los que está el malonilaldehído, que a su vez puede reaccionar con las proteínas desnaturalizándolas.

Los indicadores de daño pulmonar agudo, producido por los radicales libres de oxígeno, son los dienes conjugados, hidroperóxidos lipídicos, malonilaldehído y amino-inmino-propenos (306).

- Formación de oxidantes citotóxicos.

En presencia de ciertas peroxidasas (con grupo hemo), el H_2O_2 es capaz de oxidar halogenuros como el ión cloruro, según la reacción:



El ácido hipocloroso es un producto muy tóxico para las células, pudiendo reaccionar además con las aminas:



dando lugar a las cloraminas, responsables directas de la toxicidad celular (309).

c). Mecanismos contra los radicales tóxicos.

Hay unos sistemas antioxidantes con capacidad para destruir los radicales libres de oxígeno (capacidad "scavenger"), que se encuentran en el interior de las células, membrana celular y en el medio extracelular.

- **Enzimas intracelulares.**

- *Superóxido-dismutasas (SOD).*

Su función fisiológica es la eliminación de los radicales libres, producidos en las reacciones del metabolismo aerobio.

Hay cuatro tipos, una que se encuentra en el citosol y en el espacio intermembranoso mitocondrial, que contiene cobre y zinc (Cu-Zn SOD), un ejemplo de éste grupo es la eritrocupreína de los eritrocitos. Dos SOD que contienen manganeso (Mn SOD) y que se encuentran en la matriz mitocondrial; finalmente, una cuarta que se sitúa en el espacio periplasmático y que contiene hierro (Fe SOD).

La función de las SOD es catalizar la conversión del anión superóxido en peróxido de hidrógeno:



el H_2O_2 formado, es expuesto o presentado a la acción de la catalasa y peroxidasa para su ulterior neutralización.

Según Oberley (310), la intensa relación causa-efecto entre las SOD y el ión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), se manifiesta en las siguientes situaciones:

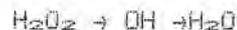
- . ruptura de los eritrocitos durante la autooxidación del ácido dihidroxifumárico,
- . función peroxidativa de la catalasa durante la oxidación del NADH,
- . carboxilación de la protrombina dependiente de la vitamina K,
- . ruptura del DNA,
- . formación de enlaces covalentes de distintos metabolitos de catecolaminas con las proteínas,
- . fotodestrucción de la feomelanina,
- . auto-inactivación de la xantina-oxidasa,

- *Glutathion-peroxidasa,*

Se encuentra en el citosol y en la matriz mitocondrial. Es una macromolécula cuyo peso molecular se estima alrededor de los 85,000. Su lugar activo es la terminación seleno-cisteína y ésta terminación es esencial para la actividad de la glutathion-peroxidasa sobre el sustrato, induciendo cambios de naturaleza redox. Parece ser que el grupo que contiene selenio es oxidado reversiblemente durante la catálisis y aparece una cinética de vaiven (311).

La glutathion-peroxidasa es altamente específica para el glutathion, pero también para muchos hidroperoxidos como el H_2O_2 , es responsable de la eliminación del H_2O_2 e hidroperoxí-

dos en los lugares con bajo contenido en catalasa.



Su acción sobre los hidroperóxidos es la siguiente:

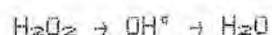
- . eliminación ("scavenger") del H_2O_2 de los compartimentos bajos en catalasa,
- . mutagénesis inducida por hidroperóxidos,
- . protección de los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares,
- . biosíntesis de prostaglandinas,
- . regulación de la síntesis de prostaciclina,

Además de actuar contra el peróxido de hidrógeno, la enzima glutación- H_2O_2 -óxido-reductasa, es capaz de reducir varios hidroperóxidos a alcoholes como el etil-hidroperóxido, t-butil-hidroperóxido, cumeno-hidroperóxido, tiamina-hidroperóxido, hidroperóxidos de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) y correspondientes ésteres, hidroperóxidos de ácidos nucleicos e hidroperóxidos de la prostaglandina PGG_2 (311).

- Catalasa,

La catalasa se encuentra en los microsomas, peroxisomas, núcleo y microcuerpos celulares, pero no en la matriz mitocondrial.

Al igual que la glutación-peroxidasa, la catalasa actúa en el paso de H_2O_2 a OH^\bullet y H_2O :



de ésta forma se elimina el radical tóxico H_2O_2 y se impide la formación del todavía más tóxico OH^\bullet ; por otra vía se bloquea

la formación del anión hipohalido,

- **Antioxidantes de la membrana celular.**

Las células poseen antioxidantes en la parte externa de su membrana, como la vitamina E, y ésta se ha demostrado que previene la peroxidación in vitro. Como la deficiencia de vitamina E, en animales, se ha observado que aumenta las lesiones pulmonares relacionadas con los agentes oxidantes, se ha deducido que ésta vitamina pueda jugar un papel en la defensa de las células pulmonares (300).

- **Antioxidantes del medio extracelular.**

En el medio extracelular hay moléculas antioxidantes, las principales son la catalasa y glutation-peroxidasa, que por un mecanismo desconocido, atraviesan las membranas celulares pasando al espacio extracelular.

La ceruloplasmina, que es una glicoproteína que contiene cobre, es un antioxidante extracelular, ejerciendo su protección a nivel de las paredes alveolares del pulmón. Su mecanismo de acción es manteniendo el Fe en su estado férrico (Fe^{+++}) y así, reduciendo el Fe ferroso (Fe^{++}), que podría generar H_2O_2 y OH^{\bullet} .

La vitamina A transforma el oxígeno singlet en oxígeno nativo y la metionina y bilirrubina inactivan el oxígeno singlet (300).

La vitamina C ($C_6H_8O_6$) también es un antioxidante y actúa en conexión con la transferrina y el citocromo P450. Tanto la

vitamina C como la E, están estrechamente relacionadas con la síntesis del Hemo, que a su vez forma parte del sistema anti-oxidante enzimático de la catalasa.

B,2) Derivados del Acido Araquidónico.

Los metabolitos del ácido araquidónico son unos mediadores lípidos que incluyen las prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, ácidos grasos y fosfo-glicerol-eter PAF (1-O-alkil-2-acetil-SN-gliceril 3-fosforilcolina).

Es difícil el adscribir una respuesta específica para una determinada prostaglandina, ya que se pueden obtener respuestas diametralmente opuestas de dos metabolitos de la misma vía metabólica y generados por la misma célula. Por eso, el aumento de la síntesis de una prostaglandina determinada, puede tener más importancia que el aumento absoluto de uno de sus metabolitos (312).

a), Vía de la ciclooxigenasa, (tabla 15)

El ácido araquidónico liberado de los fosfolípidos pasa a prostaglandina G_2 (PGG_2) por acción de la enzima ciclooxigenasa (prostaglandin-peroxido-sintetasa), ésta reacción puede ser inhibida por la aspirina, indometacina y antiinflamatorios no-esteroides. La PGG_2 , en presencia de triptofan, pasa a PGH_2 , ésta es una prostaglandina intermedia en la producción de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano. La PGH_2 , por

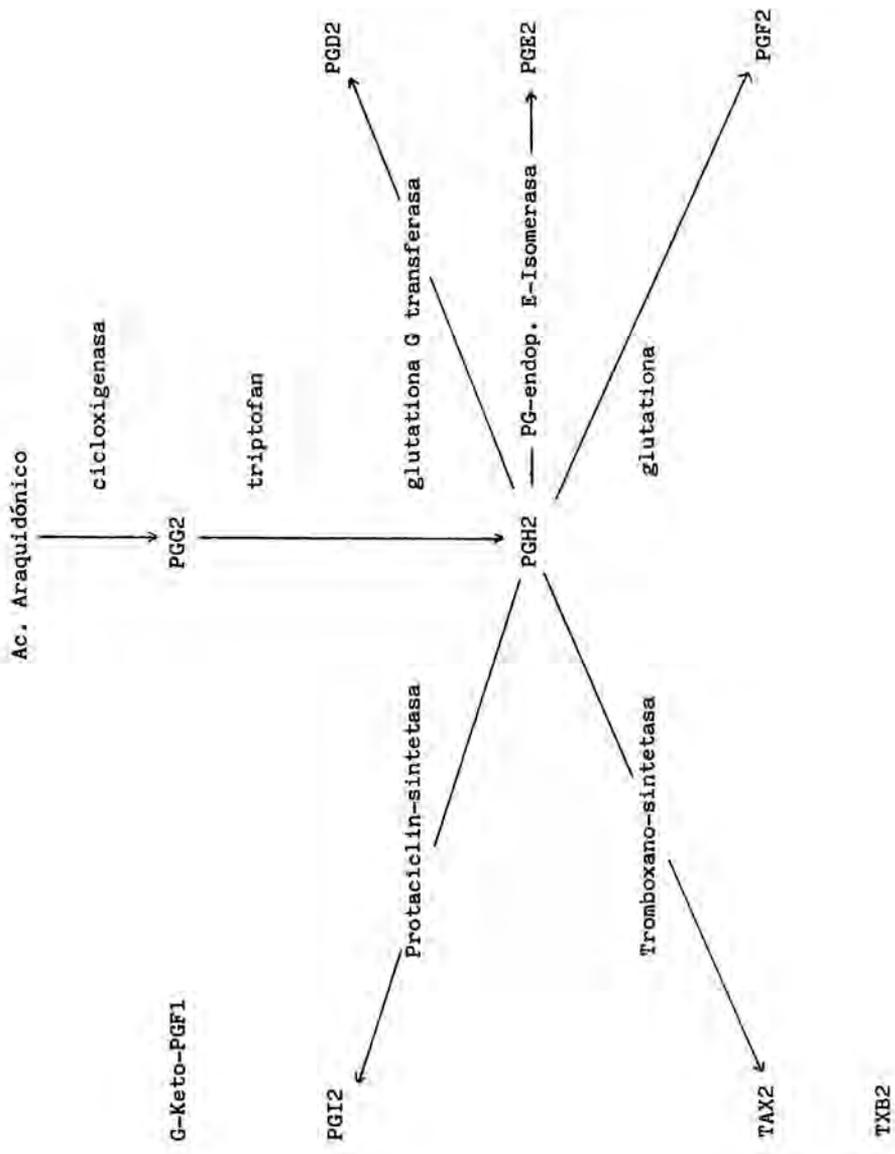


Tabla 15. Vía de la ciclooxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico. Formación de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano.

acción de la prostaglandin-endoperoxido-E-isomerasa, se transforma en PGE_2 , por acción de la glutatióna-S-transferasa, en PGD_2 y por la glutatióna en $PGF_{\alpha 2}$.

Por otra parte, por efecto de la tromboxano-sintetasa, se transforma en **tromboxanos** (TXA_2 y TXB_2) y por la prostaciclín-sintetasa en PGI_2 o **prostaciclina** (312).

Las prostaglandinas deben de considerarse como efectores o moduladores de la función celular. Intervienen en múltiples efectos biológico y esto hay que tenerlo en cuenta a la hora de su estudio, ya que una cosa son sus efectos in vitro y otra es su acción real en los complejos sistemas biológicos. Las prostaglandinas son rápidamente metabolizadas y sus diferentes metabolitos tienen una acción diversa y variada (312, 313).

La PGG_2 produce una liberación y agregación de las plaquetas. Las prostaglandinas de la serie E son potentes vasodilatadores y la PGE_2 y PGD_2 potencian los efectos de la histamina y bradikina, produciendo un marcado aumento de la permeabilidad vascular (314, 315).

La $PGF_{\alpha 2}$ y la PGD_2 causan broncoconstricción y la PGE_2 broncodilatación.

La PGH_2 es el precursor del tromboxano y el TXA_2 es un potente vasoconstrictor in vitro o in vivo, además de un energético inductor de la agregación plaquetaria (316).

La PGI_2 o prostaciclina produce vasodilatación e inhibe la agregación plaquetaria; fisiológicamente se opone a los efectos del TXA_2 . La PGI_2 se sintetiza en el endotelio vascular y en el parénquima pulmonar. Se mide por el metabolito 6-keto-

PGF_{1α}; tiene muchos efectos contradictorios y al parecer, depende en parte de la especie animal estudiada. La PGI₂ inhibe la histamina,

b), Vía de la lipoxigenasa, (tabla 16)

Por ésta vía, en los PMN y a partir del ácido araquidónico, se forman los leucotrienos. El ácido araquidónico se convierte en 5-HPETE (5S-hidroperoxi 6, 8, 11, 14 ácido eicosatetraenoico) por medio de la Δ-5lipoxigenasa. La 5-HPETE se reduce por una peroxidasa y se transforma en 5-HETE (5S-hidroxi 6, 8, 11, 14, ácido eicosatetraenoico); además la 5-HPETE se convierte en leucotrieno A₄ (LTA₄). El LTA₄ se convierte en LTC₄ (glutathiona-S-trasferasa) o LTB₄. El LTC₄, por medio de la γ-glutamyl-traspetidasa, pasa a LTD₄ y éste, por medio de una peptidasa, a LTE₄ (312, 313).

Por una segunda vía y a partir de la Δ-15-lipoxigenasa, el ácido araquidónico pasa a 15-HPETE (15-hidro-peroxi-ácido eicosatetraenoico). El 15-HPETE es el precursor del 15-HETE (15-hidroxi-ácido eicosatetraenoico) y por otra parte, del 14-15LTB₄ (14, 15-dihidroxi 5, 8, 10, 12 ácido eicosatetraenoico) y 8-15LTB₄ (8, 15-dihidroxi 5, 9, 11, 13 ácido eicosatetraenoico); posiblemente también da origen al 14-15LTC₄, 14-15LTD₄ y 14-15LTE₄ (312, 313).

Por una tercera vía, el ácido araquidónico, por medio de la Δ-12 lipoxigenasa se transforma en 12-HPETE (12-hidroxi-peroxi-ácido eicosatetraenoico), que es rápidamente conver-

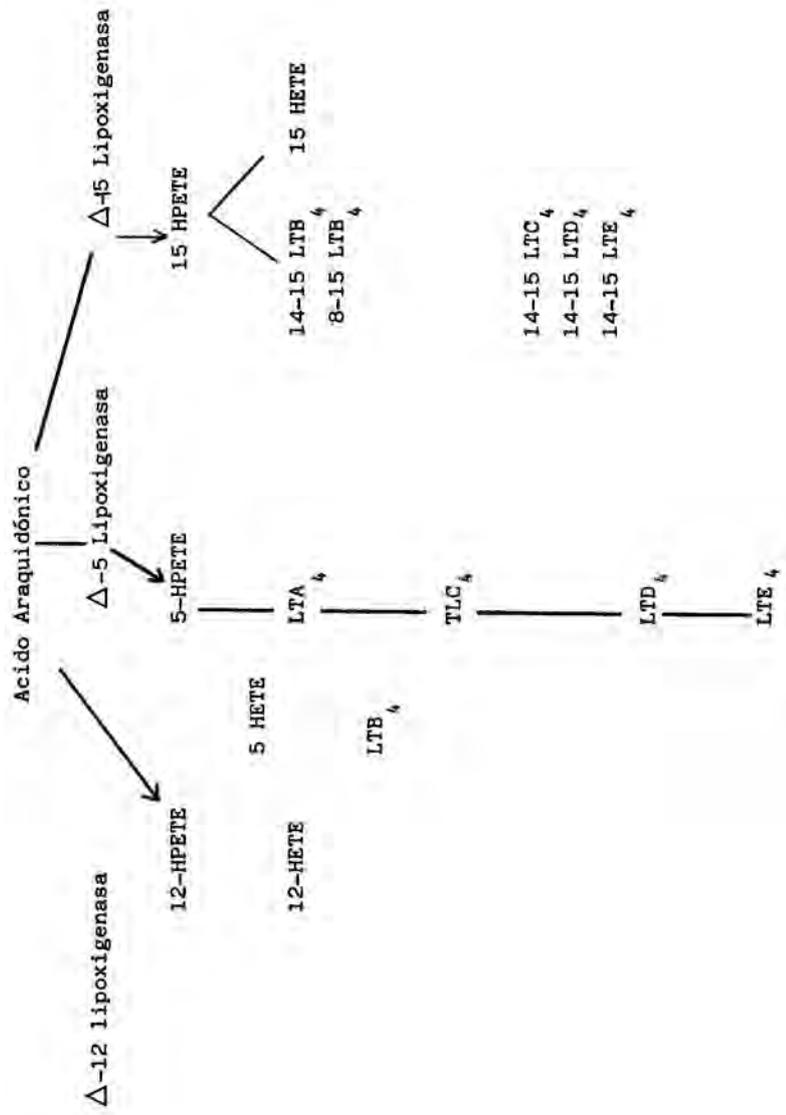


Tabla 16. Vía de la lipoxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico. Formación de los leucotrienos.

tido en 12-HETE (12-hidroxi-ácido eicosatetraenoico) (312, 318).

El "slow reacting substance of anaphylaxis" (SRS-A) fue descrito por Brocklehurst (317) y es una sustancia que se obtuvo del pulmón del cerdo tras un estímulo antigénico. En un principio se pensó que era un metabolito específico del ácido araquidónico, pero hoy en día se ha demostrado que es idéntico a los leucotrienos LTD₄ y LTC₆.

Los leucotrienos tienen una acción quimiotáctica intensa, el LTB₄ es uno de los más potentes quimiotácticos identificados (318). En el animal de experimentación, se ha comprobado que la inyección de LTB₄ produce una acumulación intensa de PMN neutrófilos y eosinófilos (319, 320). También se ha comprobado que los inhibidores de la lipoxigenasa reducen el acúmulo de PMN. Los leucotrienos son agentes broncoconstrictores, pero sobre todo a nivel periférico más que central (traquea), el LTB₄ es un potente broncoconstrictor (321) y lo mismo el LTC₄, LTD₄ y LTE₄ (322, 323).

Los leucotrienos LTD₄ y LTC₄ se antagonizan por el factor FPL-55712 y en el animal de experimentación se ha visto que añadiendo ésta sustancia, sólo se inhibe el LTD₄ a nivel del parénquima pulmonar; esto hace suponer que hay múltiples receptores de los leucotrienos (312).

A nivel cardiovascular, la acción de los leucotrienos, produce un efecto multifásico y así se ha observado, de forma experimental, que la inyección de LTD₄ produce primero un aumento de la TA y luego una disminución (324). A nivel del lecho capilar

cutáneo, la inyección de LTD₄ y LTE₄, causan un aumento de la permeabilidad y la LTC₄, una constricción en la zona de la inyección, rodeada por un halo de vasodilatación (325).

Se ha observado que los eosinófilos estimulados con phorbol-myristate-acetate metabolizan el LTC₄ a LTD₄ y a los estereoisómeros del LTB₄ (326). De la misma forma, con PMN estimulados, se ha visto una transformación metabólica parecida del LTC₄ (327).

c), Factor activador de las plaquetas (PAF).

El factor activador de las plaquetas (PAF) es el 1-O-alkil 2-acetil-SN-gliceril 3 fosforicolina. Se libera de los macrófagos (alveolares), PMN y eosinófilos. El PAF produce la agregación plaquetaria en el hombre y en muchas especies animales. El mecanismo de agregación plaquetaria está mediado por la vía de la ciclooxigenasa (312, 313).

Los PAF actúan sobre los PMN, induciendo a su agregación, degranulación, aumento de la adherencia y quimiotactismo (328, 329). Parece que los PAF son estimuladores selectivos de la vía de la lipooxigenasa, ya que se ha comprobado como neutralizando ésta, la agregación plaquetar, inducida por los PAF, disminuye. Los PAF tienen además otros efectos como son broncoconstricción, hipotensión y trombocitopenia, también produce un aumento en la permeabilidad capilar, intensa y duradera.

d). Otros mediadores químicos.

- Histamina.

La histamina se forma a partir de la L-histidina por descarboxilación enzimática, catalizada por la 5-piridoxil-fosfato-L-histidín-descarboxilasa. Se almacenan en las células cebadas del pulmón, principalmente, su liberación puede ser inducida por la interacción antígeno-anticuerpo, compuesto 48/80 (un polímero de bajo peso molecular de p-metoxi-N-metilfeniletilamina), fosfolipasa A (se encuentra dentro de los gránulos de los PMN), toxinas, kininas, sustancia P, fracciones del complemento C3a y C5a y dextranos. Los efectos farmacológicos de la histamina son mediados por dos receptores, subtipos H₁ y H₂. Los receptores H₁ se activan, preferentemente, con 2-metilhistamina e inactivan con los clásicos antihistamínicos pirilamina y difenilhidramina. Los receptores H₂ se estimulan con la 4-metilhistamina e inactivan con cimetidina y burinamida.

El efecto más importante de la histamina es a nivel de la microcirculación, causando relajación de las arteriolas y esfínteres precapilares con hipotensión, además, produce broncodilatación y efecto inotrópico y cronotrópico positivo sobre el corazón. La histamina es también un potente inductor de la síntesis de prostaglandinas (320).

En los enfermos asmáticos, situaciones de depresión pulmonar y tras la CEC, se ha visto un aumento de la histamina circulante (312).

- Serotonina.

La serotonina (5-HT, 5 hidroxitriptamina) se concentra en las células cromafines del aparato digestivo, sistema nervioso y plaquetas. Gran parte se adquiere por la dieta pero otra se sintetiza a partir del triptofan por sucesiva hidroxilación (triptofan 5-hidroxilasa) y descarboxilación (aromatic-1-ácido-decarboxilasa); una vez formada se almacena en los gránulos con el ATP. Cuando se libera la 5-HT, se metaboliza por la monoamino-oxidasa y aldehído-deshidrogenasa en ácido 5-hidroxiindolacético, que es eliminado por la orina. La 5-HT tiene un efecto inotrópico y cronotrópico sobre el corazón, a nivel pulmonar produce constricción bronquial y lo mismo a nivel del músculo liso de los bronquiolos, pudiendo comprimir los alveolos y el capilar pulmonar (312).

- Kininas.

Son un grupo de polipéptidos, los más importantes son la bradikinina, lisil-bradikinina y metionil-bradikinina; en conjunto se denominan kininas plasmáticas.

Las kininas se generan de unos precursores plasmáticos por una vía compleja que esquemáticamente es la siguiente: los kininógenos (hay dos, uno de alto peso molecular 200,000 y otro de bajo peso molecular 50,000), por acción de una enzima kininogénasa (kalicreína), se transforman en kininas. La kalicreína, a su vez, proviene de la prokalicreína y ésta conversión es realizada por el factor XII de Hageman activado. Este factor XII se activa por acción de inmunocomplejos, colágeno, cristales

monosódicos de urato y en el laboratorio por el contacto con vidrio.

Las kininas se inactivan por acción de las kininasas, habiéndose aislado dos, la kininasa I (carboxipeptidasa N) y la kininasa II (peptidil-dipeptidasa).

Los efectos de las kininas son la dilatación de las arteriolas, disminución de la resistencia vascular y efecto quimiotáctico sobre los leucocitos. En el pulmón producen constricción a nivel bronquiolar (312).

- **Complemento.**

El sistema del complemento es una cascada de secuencias que resultan en una variedad de reacciones inmunológicas. El proceso consiste en dos vías de activación, una reacción de amplificación y un efecto común. La activación de la vía clásica comprende 9 proteínas llamadas: C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8 y C9. La C1 se subdivide en tres subunidades C1q, C1r y C1s.

La proteína C5 tiene una gran afinidad por las membranas celulares e inicia la reacción o complejo de ataque C5-C9. La vía clásica de activación del complemento es iniciada por la IgM y el sistema del complemento activado se adhiere a la superficie de las membranas celulares, causando la lisis de las mismas.

La C3 y C5 se pueden activar por la vía alternativa y, además de éstas dos proteínas, ésta vía usa cinco proteínas adicionales que son el factor B, factor D, factor H, factor I y propendina. Esta vía es activada por múltiples mecanismos,

incluidos inmunocomplejos, polisacáridos, lipopolisacáridos, bacterias y virus (212).

Diversos trabajos han demostrado como la CEC activa el complemento (163-168, 209-212). Según *Chenoweth* (163) y *Kirklín* (166), la CEC activa el complemento por la vía alternativa y la protamina que se añade al final de la intervención, lo activa por la vía clásica.

- Factor quimiotáctico eosinofílico.

Este factor (ECF-A) se forma a partir de las células cebadas y se ha aislado en el pulmón. Hay dos ECF-A con una secuencia de aminoácidos Val-Gli-Ser-Glu y Ala-Gli-Ser-Glu; además, se ha descubierto otro de un peso molecular intermedio, llamado ECF-As.

Ambos, los dos tetrapéptidos ECF-A y ECF-As, tienen una actividad quimiotáctica sobre los eosinófilos, aumentando además la actividad C3b y mejorando por ende la efectividad del sistema del complemento. Los de más alto peso molecular tienen también un efecto quimiotáctico sobre los neutrófilos (312).

B,3) Enzimas Proteolíticas.

Las proteasas son enzimas proteolíticas que, fisiológicamente, actúan en la destrucción de sustancias nocivas en el pulmón y otros órganos. También son capaces de romper y destruir las fibras elásticas del pulmón, incluidas las membranas basales del endotelio

capilar y epitelio alveolar,

Hay unos sistemas antiproteasas o antienzimas proteolíticos (α -1 inhibidor de la proteasa o α -1 antitripsina) que están en equilibrio en condiciones normales y que modulan el sistema proteasa-antiproteasa. Del desequilibrio de éste sistema se atribuye la destrucción del parénquima pulmonar en algunos procesos pulmonares y en enfermedades como el enfisema,

Se ha demostrado que en el enfisema, procesos inflamatorios pulmonares, inhalación de tabaco y SDR, hay un aumento de elastasas en el pulmón (259, 262, 279, 286, 331) y se ha postulado la idea de su papel importante en la génesis de éstas situaciones clínicas, a través de la lisis que producen en el soporte conectivo del pulmón. Dentro de las proteasas, la elastasa, producida especialmente en los neutrófilos y macrófagos alveolares, es el enzima más importante y produce degradación de la elastina, colágeno tipo IV, colágeno tipo III, proteoglicanos y fibronectina,

a) *Elastasas,*

Se encuentran en los neutrófilos, monocitos, macrófagos, plaquetas, fibroblastos y células musculares lisas,

- **Elastasa de los neutrófilos,**

Es la más importante en la producción del enfisema pulmonar. Es una glicoproteína (serin-proteasa) de alrededor de 30,000 daltons de peso molecular, que se encuentra en los gránulos azurofilos, es liberada de los neutrófilos cuando la célula

encuentra sustancias para ser fagocitadas o después de la muerte celular. La elastasa puede producir una hidrólisis de la matriz de las macromoléculas, afectando de ésta forma a proteínas y glicoproteínas.

Sus principales acciones son la destrucción de la elastina, proteoglicanos (componentes del tejido conectivo de la sustancia fundamental), colágeno tipo III (componente fundamental del tejido conectivo del pulmón y vasos), colágeno tipo IV (compuesto esencial en el mantenimiento de la integridad de las membranas basales del epitelio alveolar y endotelio capilar) y fibronectina (molécula de adhesión intercelular y verdadero cemento intercelular e intermembranas). Otros efectos son hidrólisis de inmunoglobulinas, factores de coagulación (incluido el fibrinógeno) y del complemento; además, afecta a los sistemas de activación de los linfocitos y plaquetas. Así pues, la presencia de elastasa, en grandes cantidades, es altamente perjudicial debido a su acción de destrucción sobre los sistemas mencionados.

- **Elastasa de los monocitos.**

Es muy parecida a la elastasa de los neutrófilos, pero a diferencia de ésta, se puede localizar en la membrana de la célula.

Los monocitos contienen menos elastasa que los neutrófilos, pero se ha demostrado que cuando los monocitos se alojan en el tejido conectivo pueden liberar su elastasa, causando alteraciones importantes.

La elastasa de los monocitos es capaz de atacar la elastina, fibronectina y degradar el amiloide,

- Elastasa de los macrófagos.

Esta proteinasa (metalo-enzima) se libera en el medio extracelular. Los macrófagos, a través de las elastasas y del factor activador del plasminógeno, producen una degradación de la matriz del tejido conectivo. El factor activador del plasminógeno es un producto liberado por los macrófagos, que también se halla en su membrana; parece ser que es el responsable de una destrucción pericelular cuando el macrófago se encuentra en relación con la matriz del sustrato. Este factor es responsable de la conversión del plasminógeno en plasmina y a través de ésta reacción puede activar la elastinólisis.

Otra proteasa generada por los macrófagos es el catepsin B, enzima que se ha demostrado responsable de gran parte de la actividad elastinolítica de los mismos.

Los macrófagos, además, pueden inducir a los neutrófilos a liberar la enzima elastasa en una forma activa, contribuyendo de ésta forma a la elastólisis (331).

-Elastasa de las plaquetas, fibroblastos y células del músculo liso.

Las plaquetas liberan una elastasa que altera el endotelio capilar pulmonar, además el factor plaquetario 4 liberado por las plaquetas, es un potente estimulador de la suelta de elastasa por parte de los neutrófilos.

Los fibroblastos también liberan una elastasa similar a la de los neutrófilos. Las células del músculo liso de la pared aórtica, liberan una elastasa que se diferencia de la elastasa de los neutrófilos por la composición de sus aminoácidos.

b), Antiproteasas,

Hay tres sustancias, principalmente, capaces de neutralizar las proteasas que son la α -1 antitripsin-inhibitor (α -1 antitripsina), α -2 macroglobulina y el inhibidor broncomucoso de bajo peso molecular. La α -1 antitripsina es la más importante y estudiada (321).

- α -1 antitripsina.

Es una glucoproteína de 54,000 daltons de peso molecular. Es secretada por los macrófagos alveolares. Su mecanismo de acción es por inhibición irreversible de las enzimas proteolíticas elastasa de los neutrófilos, elastasa del páncreas, tripsina, quimiotripsina, Catépsin G, renina, uroquinasa y colagenasa cutánea. Puede ser detectada por medio del LBA (322).

- α -2 macroglobulina.

Tiene un amplio espectro, fijándose y neutralizando un gran número de proteasas incluida la elastasa de los neutrófilos y macrófagos.

- Inhibidor broncomucoso de bajo peso molecular.

Es una proteína sintetizada por las glándulas seromucosas de la tráquea y bronquios. No se puede detectar en el LBA. Su mecanismo de acción exacto no se conoce, pero se piensa que puede jugar un papel importante en la protección de la mucosa bronquial, producida por las elastasas y otras enzimas.

C). Comentario final

En la literatura médica aparecen muchas publicaciones en relación con las complicaciones respiratorias tras la CEC (73-80, 118, 122) y sin embargo, llama la atención los pocos trabajos existentes sobre estudios histológicos del pulmón y CEC (111, 112, 113, 115, 174, 228, 230, 231, 232).

Respecto al LBA, sólo se ha encontrado una publicación (287) de realización de ésta técnica diagnóstica, en pacientes operados de cirugía cardiaca extracorpórea.

En el trabajo aquí presentado llama la atención, por un lado, la presencia de PMN en el capilar pulmonar en las biopsias post-CEC y por otro lado, el escaso edema (M/O), observado tras la extracorpórea. Este último dato está en contraposición con los hallazgos de Neville (228), Miller (229) y otros (115, 116, 238) y probablemente influya en parte el hecho de que éstas investigaciones se realizaron en los primeros tiempos de la cirugía cardiaca a cielo abierto, con materiales y técnicas hoy en día muy mejorados.

A la vista de los resultados obtenidos, en la serie de pacientes estudiados, hay que resaltar el efecto beneficioso de la cirugía, ya que todos los enfermos en la revisión postoperatoria tardía están asintomáticos o han mejorado su grado funcional y además precisan de menor cantidad de fármacos. Esto está en acorde con los resultados actuales, tras la cirugía, en grupos de enfermos similares a los aquí tratados (80). La TA y la gasometría arterial no han presentado cambios destacables y referente a los resultados

de la radiología, llama la atención los pocos cambios observados en el patrón pulmonar.

No se ha encontrado una correlación entre el acúmulo de PMN en la 2ª biopsia pulmonar y las variables de consumo de tabaco, hipertensión, diabetes insulínica, grado de cardiopatía isquémica, disfunción ventricular izquierda, historia de infarto de miocardio reciente o remoto, duración de la CEC, duración del clampaje de aorta y tipo de oxigenador.

En cuanto a los datos obtenidos con la biopsia pulmonar y estudio con microscopio óptico, es de señalar que las variables congestión vascular capilar, descamación alveolar, vía aérea anormal, engrosamiento arterias, edema en septo y células en el septo, aumentaron en la biopsia post-CEC con respecto a la biopsia pre-CEC. Dada la muestra pequeña de enfermos, las diferencias no han sido muy importantes excepto en la presencia de neutrófilos en la 2ª biopsia. Estos hallazgos son similares a los encontrados por **Rabelo y cols.** (238) que objetivaron, al igual que en el presente estudio, mayor acúmulo de PMN y descamación alveolar en la biopsia pulmonar tras la CEC. Estos autores, en una serie de 24 enfermos operados, objetivaron como el secuestro de PMN y otras alteraciones, eran mayores cuando se utilizaba sangre en el cebado del saco oxigenador, deduciendo que las transfusiones de sangre conservada, tenían un efecto perjudicial.

Neville y cols. (228), en estudios histológicos del pulmón tras la perfusión, encontraron como hecho más significativo el acúmulo de PMN. Asimismo, **Hill** (241), en un estudio experimental en perros sometidos a CEC, encontró alteraciones histológicas pulmonares,

siendo el secuestro de leucocitos en el pulmón el hallazgo más importante.

Por el contrario, en el estudio de **Casillas y cols.** (233), realizando biopsia pulmonar pre y post-CEC en 33 pacientes sometidos a by-pass aorto-coronario, no encontraron secuestro de PMN en el capilar pulmonar y el estudio muestra unos hallazgos distintos a los encontrados en éste trabajo, en el sentido de objetivar cambios como dilatación alveolar, rotura y atrofia de tabiques alveolares, fibrosis y engrosamiento de los septos alveolares, hipertrofia muscular e hiperplasia de la íntima de las arteriolas; además, éstos autores, no hallaron cambios morfológicos significativos entre las biopsias antes y después de la CEC.

Cerdan y cols. (234), en un estudio experimental en perros sometidos a CEC, encontraron en la biopsia pulmonar post-CEC (M/O) congestión vascular, microatelectasias, hemorragia alveolar y edema (intersticial y alveolar); a nivel del M/E, alteraciones a nivel de las células epiteliales y endoteliales. Estos autores tampoco hallaron cambios a nivel de los PMN.

Sabonya y cols. (230), en un experimento agudo, realizando estudios al M/O de los pulmones de 9 perros sometidos a CEC, observaron alteración en los neumocitos II como hecho más significativo.

En 1984, **Moura-Barros** (231), en un grupo heterogéneo de 20 pacientes que fallecieron tras operaciones diversas con CEC, encontró al M/O alteraciones pulmonares inespecíficas y poco concluyentes como edema, congestión pulmonar, hemorragia, atelectasia e infección.

Respecto a los hallazgos del microscopio electrónico, el hecho más importante ha sido la presencia de PMN en el interior del capilar

pulmonar en la biopsia post-CEC. Además, en ésta segunda biopsia se han visto alteraciones en las células epiteliales, con mayor número de neumocitos tipo II. En las células endoteliales de la 2ª biopsia, se han observado cambios ultraestructurales, con presencia de vesículas de picnocirosis en su citoplasma. Asimismo se ha observado en algunos casos la presencia de plaquetas y macrófagos (2ª biopsia). A nivel del intersticio, se han visualizado macrófagos y éstos, con fagosomas y en algunos casos con cristales de antracosis. Las fibras colágenas y elásticas no han presentado cambios comparando la 1ª con la 2ª biopsia. No se han apreciado alteraciones a nivel de las membranas basales.

Estos hallazgos coinciden con los publicados por **Rabelo** (239), que en su estudio clínico, también encontró tras la CEC secuestro de PMN y cambios en los neumocitos tipo II.

Ratliff (116), en un estudio ultraestructural en 32 pacientes operados, apreció como en 23 casos había un aumento de PMN en la biopsia post-CEC. Además vió cambios estructurales en las células endoteliales y epiteliales tras la CEC. A nivel de las células endoteliales, encontró edema en el citoplasma y retículo endoplásmico, en las células epiteliales cambios en los neumocitos I y II con edema en el retículo endoplásmico y alteraciones mitocondriales. Este autor observó el hecho significativo que los cambios y alteraciones a nivel de las células endoteliales y epiteliales, aparecían cuando había acúmulo de PMN en el capilar pulmonar.

Asada y Yamaguchi (115), en un estudio clínico de 60 pacientes, en los que en 38 casos realizaron estudios a M/E antes y después de la CEC, vieron como los enfermos con perfusiones largas, presentaban

cambios ultraestructurales importantes con mayor edema, vacuolización de las células endoteliales y sobre todo, al igual que en el estudio aquí presentado, alteraciones a nivel de las células epiteliales (neumocitos II),

En un trabajo publicado en 1986, **Costa-Auler** (232), en un grupo de 5 pacientes con SDRA post-CEC, realizó una biopsia pulmonar por toracotomía izquierda (5º día de media) y encontró en el estudio de microscopía óptica secuestro de PMN en el capilar pulmonar, edema importante, membranas hialinas, hiperplasia de células epiteliales y aumento de las fibras colágenas. En el estudio ultraestructural, comprobó como hechos más destacables edema y acúmulo de PMN en el capilar pulmonar. El hallazgo significativo de PMN atrapados en el pulmón (M/D y M/E), coincide con los resultados del trabajo aquí presentado.

En el LBA se han hallado cambios comparando los hallazgos del 1º y 2º lavado, en éste último (post-CEC), se ha encontrado mayor número de neutrófilos (de 19 enfermos en 12 ha habido aumento de los neutrófilos) y de recuento celular, siendo éste dato estadísticamente significativo ($P=0,02$). Estos hallazgos están plenamente en consonancia con los resultados del trabajo de **Greif y cols.** (287), que realizaron LBA a 9 postoperados de by-pass aorto-coronario y a 8 de cirugía no torácica y comparando ambos grupos de enfermos, vieron como en el grupo post-CEC, había mayor número de neutrófilos, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($P<0,01$).

VI. CONCLUSIONES

1.- A pesar de los avances tecnológicos en el diseño, construcción y manejo de los diversos componentes de la circulación extracorpórea, ésta técnica conlleva a una agresión y alteración a nivel pulmonar, que se ha podido demostrar en éste trabajo, por estudios microscópicos del pulmón y lavado broncoalveolar.

2.- Comparando las biopsias pulmonares (microscopio óptico y electrónico) y el lavado broncoalveolar antes y después de la circulación extracorpórea, se ven cambios morfológicos considerables, hecho que indica que éste procedimiento comporta una lesión y daño a nivel pulmonar.

3.- Desde el punto de vista clínico, en la serie estudiada, llaman la atención los siguientes hechos:

- mejoría clínica después de la cirugía,
- menor necesidad de fármacos tras la operación,
- pocas oscilaciones de la gasometría arterial y TA,
- desde el punto de vista de la radiografía de torax, pocas alteraciones a nivel del parénquima pulmonar y la presencia de ensanchamiento mediastínico y derrame pleural, tras la cirugía.

4.- Respecto a los hallazgos del estudio a microscopio óptico, los hechos más relevantes han sido la presencia de cambios en la biopsia post-circulación extracorpórea en los siguientes parámetros:

- congestión vascular capilares,
- descamación alveolar,
- alteración de la vía aérea,
- engrosamiento arterias,
- edema en el septo,
- polimorfonucleares en el septo.

Siendo el acúmulo de polimorfonucleares en el septo (interior del capilar pulmonar) y la descamación alveolar (macrófagos), hallazgos característicos tras la circulación extracorpórea.

5,- A nivel del microscopio electrónico, los hechos más significativos en la biopsia tras la circulación extracorpórea, han sido los siguientes:

- presencia de polimorfonucleares en el interior del capilar pulmonar (100)%, adoptando éstos una disposición característica en acúmulos (50%),
- presencia de plaquetas y macrófagos en el capilar pulmonar,
- a nivel de las células endoteliales, alteraciones en todos los casos, con presencia de gran cantidad de vesículas de micropinocitosis en su citoplasma,
- las células epiteliales alveolares han mostrado cambios con mayor cantidad de neumocitos tipo II,
- no ha habido alteración a nivel de las membranas basales,
- las fibras colágenas y elásticas no han presentado alteraciones,

6.- En el lavado broncoalveolar los hechos más importantes han sido:

- mayor recuento de células en el lavado broncoalveolar post-circulación extracorpórea,
- aumento de neutrófilos en el lavado broncoalveolar post-circulación extracorpórea,

7.- No se ha encontrado una correlación entre el acúmulo de polimorfonucleares en la biopsia y lavado broncoalveolar post-circulación extracorpórea y los parámetros de:

- consumo de tabaco,
- hipertensión arterial,
- diabetes insulín dependiente,
- grado funcional de la cardiopatía isquémica,
- disfunción ventricular izquierda,
- tipo de angor (estable o inestable),
- historia de infarto de miocardio (reciente o remoto),
- duración de la circulación extracorpórea,
- duración del clampaje de aorta,
- tipo de oxigenador,

8.- No se ha hallado una correlación entre los hallazgos morfológicos y la repercusión clínica, en el sentido de que los cambios estructurales significativos hallados tras la circulación extracorpórea (acúmulo de polimorfonucleares en el capilar pulmonar, descamación alveolar, presencia de neumocitos tipo II, etc...), en la mayoría de enfermos, no se ha acompañado de

gran disfunción pulmonar postoperatoria.

9.- Parece ser que el hecho fundamental es que la circulación extracorpórea induce a un atrapamiento de polimorfonucleares en el interior del capilar pulmonar, y que éstos, por algún mecanismo aún sin demostrar, en algunos casos se activan y pueden producir aumento de la permeabilidad capilar pulmonar y lesión a nivel del tejido pulmonar. El porqué, cuando y en qué casos se activan, de una manera determinada, como para inducir edema lesional, SDRA o alteración severa a nivel del pulmón no se conoce actualmente.

Es un hecho demostrado, que los polimorfonucleares, una vez activados en el pulmón pueden liberar ciertas sustancias nocivas para el mismo (radicales libres tóxicos de oxígeno, enzimas proteolíticas y determinados derivados del ácido araquidónico) y es razonable el pensar, que la circulación extracorpórea, en determinados casos y situaciones, pueda actuar activando los polimorfonucleares, lo que conllevaría a disfunción y daño pulmonar. El estudio de éstas sustancias químicas nocivas, en estadios precoces (al finalizar la circulación extracorpórea), podría ser un factor predictivo de edema pulmonar lesional y disfunción pulmonar postoperatoria.

VII) BIBLIOGRAFIA

- 1.- Schröder W.: Über die Bildungsstätte des Harnstoffs. Arch. Exp. Path. u. Pharm. 15: 364, 1882.
- 2.- Frey M., Gruber M.: Untersuchungen über den Stoffwechsel isolierter organe. Ein Respirationsapparat für isolierte organe. Arch. Anat. Physiol. 9: 519, 1885.
- 3.- Jacobj G.: Apparat zur Durchblutung isolierter überlebender organe. Arch Exp. Path. u. Pharm. 26: 386, 1890.
- 4.- Jacobj G.: Eein Beitrag zur technik der künstlichen Durchblutung überlebender organe. Arch. Exp. Path. v. Pharm. 36: 331, 1895.
- 5.- Brukhonenko S.: Circulation artificielle du sang dans l'organisme entier d'un chien avec coeur exclu. J. Physiol. Path. Gen. 27: 17, 1929.
- 6.- Brukhonenko S., Tchetschuline S.: Experiences avec la tete isolée du chien. J. Physiol. Path. Gen. 27: 31, 1929.
- 7.- Gibbon J.H.: Artificial maintenance of circulation during experimental occlusion of pulmonary artery. Arch. Surg. 34: 1105, 1937.
- 8.- Gibbon J.H.:The maintenance of life during experimental occlusion of the pulmonary artery followed by survival. Surg. Gyn. Obst. 69: 602, 1939.
- 9.- Miller B.J., Gibbon J.H., Gibbon M.H.: Recent advances in the developement of a mechanical heart and lung apparatus. Ann. Surg. 134: 694, 1951.
10. Miller B.J, Gibbon J.H., Fineberg, C.H.: An improved mechanical heart and lung apparatus. Med. Clin. North. Am, 37: 1603, 1953.

- 11.- Gibbon J.H.: Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn. Med.* 37: 171, 1954.
- 12.- Jones R.E., Donald D.E., Swan H.J.C., Harshbarger H.G., Kirklin J.W., Wood E.H.: Apparatus of the Gibbon type for mechanical bypass of the heart and lungs. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.* 30: 105, 1955.
- 13.- Kirklin J.W., Dushane J.W., Patrick R.T., Donald D.E., Hetzel P.S., Harshbarger H.G., Wood E.H.: Intracardiac surgery with the aid of a mechanical-pump oxygenation system (Gibbon type): Report of eight cases. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.* 30: 201, 1955.
- 14.- Kirklin J.W., McGoon D.C., Patrick R.T., Theye R.T.: What is adequate perfusion? In: *Extracorporeal circulation* Hrsg: F.D. Moore, A.G. Morrow, H. Swan. Springfield, 1958.
- 15.- Crafoord C., Norberg B., Senning A.: Clinical studies in extracorporeal circulation with a heart-lung machine. *Acta Chir. Scand.* 112: 200, 1957.
- 16.- Senning A.: Ventricular fibrillation during extracorporeal circulation; used as a method to prevent air embolisms and to facilitate intracardiac operations. *Acta. Chir. Scand.* 171 (suppl.) 1, 1952.
- 17.- Bjork V.D.: Brain perfusion in dogs with artificially oxygenated blood. *Acta. Chir. Scand.* 96 (suppl), 137, 1948.
- 18.- Hooker D.R.: The perfusion of the mammalian medulla. The effect of calcium and of potassium on the respiratory and cardiac centers. *Am. J. Physiol.* 38: 200, 1915.
- 19.- Melrose D.G.: A mechanical heart-lung for use in man. *Br. Med. J.* 2: 57, 1953.

- 20.- Cross E.S., Berne R.M., Hirose J., Jones D.R., Kay E.B.; Evaluation of a rotating disc type reservoir oxygenator. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 93: 210, 1956.
- 21.- Dennis C., Spreng D.H, Nelson G.E., Karlson K.E., Nelson R.M., Thomas J.V., Eder W.P., Varco R.L.; Development of a pump oxygenator to replace the heart and lungs; an apparatus applicable to human patients and application to one case, Ann. Surg. 134: 709, 1951.
- 22.- Campbell G.S., Crisp N.W., Brown E.B.; Total cardiac bypass in humans utilizing a pump and heterologous lung oxygenator (dog lungs), Surgery 40: 364, 1956.
- 23.- Dodrill F.O., Hill E., Gerish R.A., Johnson A.; Pulmonary valvuloplasty under direct vision using the mechanical heart for a complete bypass of the right heart in a patient with congenital pulmonary stenosis, J. Thorac. Surg. 26: 584, 1953.
- 24.- Mustard W.T., Chute A.L., Keith J.D., Sirak A., Rowe R.R., Viad P.; A surgical approach to transposition of the great vessels with extracorporeal circuit, Surg. 36: 39, 1954.
- 25.- Cohen M., Warden H.E., Lillehei C.W.; Physiologic and metabolic changes during autogenous lobe oxygenation with total cardiac bypass employing the azygos flow principle, Surg. Gyn. Obst. 98: 523, 1954.
- 26.- Andreasen A.T., Watson F.; Experimental cardiovascular surgery, Br. J. Surg. 34: 548, 1952.
- 27.- Southworth J.L., Peirce E.C.; Cross circulation for intracardiac surgery, Arch. Surg. 64: 58, 1952.
- 28.- Fredericq L.; Sur la circulation cephalique croisee on echange de sang carotidien, Arch. de Biol. 10: 127, 1890.

- 29.- Bazzett H.C., Quimby W.C.: A new method for crossed circulation experiments with some observations on the nature of pressor reflexes, *Quart. J. Exp. Physiol.*, 12: 199, 1919.
- 30.- Firor W.M.: Experiments in cross circulation, *Am. J. Physiol.*, 96: 146, 1931.
- 31.- Blum L., Megibow S.J.: Exclusion of the dog heart by parabiosis, *J. Mt. Sinai, Hosp.*, 17: 38, 1950.
- 32.- Lillehei C.W., Cohen M., Warden H.E., Ziegler N.R., Varco R.L.: The results of direct vision closure of ventricular septal defects in eight patients by means of controlled cross circulation, *Surg. Gyn. Obst.*, 101: 447, 1955.
- 33.- Lillehei C.W., Cohen M., Warden H.E., Varco R.L.: The direct-vision intracardiac connection of congenital anomalies by controlled cross circulation, *Surgery*, 38: 11, 1955.
- 34.- Warden H.E., Cohen M., Read R.C., Lillehey C.W.: Controlled cross circulation for open intracardiac surgery, *J. Thorac. Surg.*, 28: 331, 1954.
- 35.- Warde H.E., Read R.C., De Wall R.A., Aust J.B., Cohen M., Ziegler N.R., Varco R.L., Lillehei C.W.: Direct vision intracardiac surgery by means of a reservoir of arterialized venous blood, *J. Thorac. Surg.*, 30: 649, 1955.
- 36.- Clark L.C., Gollan F., Grupta V.B.: The oxygenation of blood by gas dispersion, *Science* III: 85, 1950.
- 37.- Clark L.C., Hooven F., Gollan F.: A large capacity all-glass dispersion oxygenator and pump, *Rev. Scien. Inst.*, 23: 748, 1952.
- 38.- Dogliotti A.M.: Clinical use of the artificial circulation with

- a note on intra-arterial trasfusion, Bull. Johns Hopkins Hosp, 90: 131, 1951.
- 39.- Helmsworth J.A, Clark L.C, Kaplan S., Sherman R.T.; An oxygenator pump for use in total bypass of heart and lungs. J. Thorac. Surg, 26: 617, 1953.
- 40.- Clowes G.H.A., Neville W.E., Hopkins A.L., Auzola J., Simeone F.A.; Factors contributing to succes of failure in the use of a pump oxygenator for complete bypass of the heart anf lung; experimental and clinical. Surgery 36: 557, 1954.
- 41.- De Wall R.A., Warden H.E., Lillehei C.W.; The helix reservoir bubble oxygenator and its clinical application. In: Extracorporeal circulation, Hrsgs. F.D. Moore, A.G. Morrow, H. Swan, Springfield, 1958.
- 42.- Rygg I.H., Kyvsgaard E.; A disposable polyethylene oxygenator system applied in a heart-lung machine, Acta Chir. Scand, 112: 433, 1956.
- 43.- De Wall R.A., Warden H.E., Read R.C., Gott V.L., Ziegler N., Varco R.L., Lillehey C.W.; A simple expendable artificial oxygenator for open heart surgery, Surg. Clin. North. Am, 36: 1025, 1955.
- 44.- Gott V.L., De Wall R.A., Paneth M., Zuhdi M., Weirich W., Varco R.L., Lillehey C.W.; A self-contained disposable oxygenator of plastic sheet for intracardiac surgery. Thorax 12: 1, 1957.
- 45.- Kammermeyer K.; Silicone rubber as a selective barrier. Eng. Chem, 49: 1685, 1957.
- 46.- Thomas J.A.; Coeur-poumon a membrane pulmonaire artificielle. C.R. Acad. Sci. (Paris) 246: 1084, 1958.

- 47.- Marx T.J., Snyder W.E., St. John A.D. et al.: Diffusion of oxygen into a film of whole blood. *J. App. Physiol.* 15: 1123, 1960.
- 48.- Kolobow T., Bowman R.L.: Construction and evaluation of an alveolar membrane artificial heart lung. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 9: 238, 1963.
- 49.- Day S.W., Crystal D.K., Wagner C.L. et al.: Properties of syntentic membranes in extracorporeal circuits. *Am. J. Surg.* 114: 214, 1967.
- 50.- Bramson M.L., Osborn J.J., Main F.B. et al. A new disposable membrane oxygenator with integral heat exchanger. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 50: 391, 1965.
- 51.- Peirce, E.C.: Modification of the Clowes membrane lung. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 39: 438, 1960.
- 52.- Landé A.J., Dos S.J., Carlson R.G. et al: A new membrane oxigenation dialyzer. *Surg. Clin. Noth. Am.* 47: 1461, 1967.
- 53.- De Filippi R.P., Tompkins F.C., Porter J.H. et al.: The capillary membrane blood oxigenator: In vitro and in vivo gas exchange measurements. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 14: 236, 1968.
- 54.- Katsuhara K., Yokosuka T., Sakakibara S. et al.: The swing-type membrane oxygenator: Gas exchange performance of the swing motion system. *J. Surg. Res.* 8: 245, 1968.
- 55.- Zyngg W.: Membrane oxygenator for infants. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 13: 334, 1967.
- 56.- Bigelow W.G., Lindsay W.K., Greenwood W.F.: Hypothermia, its possible role in cardiac surgery: An investigation of factors

- governing survival in dogs at low body temperatures, *Ann. Surg.* 132: 849, 1950.
- 57.- Boerema J., Wildschut A., Schmidt W.J.H., Broekhuysen L.; Experimental researches into hypothermia as an aid in the surgery of the heart, *Archivum Chirurgicum Neerlandicum.* 3: 25, 1951.
- 58.- Bigelow W.G., Callaghan J.C., Hopps J.A.; General hypothermia for experimental intracardial surgery, *Ann. Surg.* 132: 531, 1950.
- 59.- Lewis F.S., Taufic M.; Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia; Experimental accomplishments and the report of one successful case, *Surgery* 33: 52, 1953.
- 60.- Swan H., Zeavin I., Blount S.G., Virne R.W.; Surgery by direct vision in the open heart during hypothermia, *JAMA*, 153: 1081, 1953.
- 61.- Sealy W.C., Brown J.W., Young W.G.; A report of the use of both extra corporeal circulation and hypothermia for open heart surgery, *Ann. Surg.* 147: 603, 1958.
- 62.- Drew C.E., Keen G., Benazon D.B.; Profund hypothermia, *Lancet* I: 745, 1959.
- 63.- Weiss M., Piwnica A., Lenfant C., Sprovieri L., Laurent D., Blondeau P., Dubost C.; Deep hypothermia with total circulatory arrest, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 6: 227, 1960.
- 64.- Horiuchi T., Koyamada K., Matano I., Mohri H., Komatsu T., Honda T., Abe T., Ishitoya T., Sagawa Y., Matzurawa K., Matsumura M., Tauda T., Ishizawa S., Suzuki H., Saito Y.; Radical operation for ventricular septal defects in infancy,

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 46: 180, 1963.

- 65.- Dillar D.H., Mohri H., Hessel E.A., Anderson H.N., Nelson R.J., Crawford E.W., Morgan B.C., Winterscheid L.C., Merendino K.A.; Correction of total pulmonary venous drainage in infancy utilizing deep hypothermia with total circulatory arrest. *Circulation* 35,36 (suppl. I) 1: 105, 1967.
- 66.- Hikasa Y., Shirotani H., Sotomuna K., Muraoka R., Abe K., Tsushimi K., Tokota Y., Miki S., Kawai J., Mori A., Okamoto Y., Koie H., Ban T., Kouzaki Y., Yokata M.; Open heart surgery in infants with the aid of hypothermic anesthesia. *Archiv. Japan. Chirurgie* 36: 495, 1967.
- 67.- Kirklin J.W., Dwason B., Devloo R.A., Theye R.A.; Open intracardiac operations: Use of circulatory arrest during hypothermia induced by blood cooling. *Ann. Surg.* 154: 769, 1961.
- 68.- Wakusawa R., Shibata S., Saito H., Chiba T., Hosoi N., Sasaki T., Okada K., Hosoi Y.; Clinical experience in 525 cases of open heart surgery under simple profound hypothermia. *Japan. J. Anesth.* 18: 240, 1968.
- 69.- Barratt-Boyes B.G., Simpson M.M., Neutze J.M.; Intracardiac surgery in neonates and infants using deep hypothermia. *Circulation* 61-62 (suppl. III) 3: 73, 1970.
- 70.- Hamilton D.I., Shackleton J., Rees G.J., Abbot T.; Experience with deep hypothermia in infancy using core cooling. In B.G. Barratt-Boyes, J.M. Neutze and E.A. Harris (eds.); *Heart disease in infancy*. Baltimore, Williams-Wilkins, 1973.
- 71.- Bregman D., Paradi E.N., Bowman F.G, et al.; Clinical experience with a new cardiac assist device—the pulsatile assist device (PAD). *Clin. Res.* 24: 211, 1976.

- 72.- Bregman D., Bailin M., Bowman F.O. et al.; A pulsatile assist device (PAD) for use during cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 24: 574, 1977.
- 73.- Utley J.R.; Pathophysiology and techniques of cardiopulmonary bypass. Vol I. J.R. Utley (ed.) Williams-Wilkins, 1982.
- 74.- Utley J.R.; Pathophysiology and techniques of cardiopulmonary bypass. Vol II. J.R. Utley (ed.) Williams-Wilkins, 1983.
- 75.- Utley J.R.; Pathophysiology and techniques of cardiopulmonary bypass. Vol III. J.R. Utley (ed.) Williams-Wilkins, 1985.
- 76.- Ionescu M.I.; Techniques in extracorporeal circulation. M.I. Ionescu (ed.) Butterworths, 1981.
- 77.- Hagl S., Klovekorn W.P., Mayr N., Sebening F.; Thirty years of extracorporeal circulation. S. Hagl (ed.), Deutsches Herzzentrum München, 1984.
- 78.- Kaplan J.A.; Anestesia en Cardiología. J.A. Kaplan (ed.) Ediciones Doyma, 1983.
- 79.- Ream A.K., Fogdall R.P. et al; Acute cardiovascular management. Anesthesia and Intensive Care. A.K. Ream, R.P. Fogdall (eds), J.B Lippincott Co. 1982.
- 80.- Kirklin J.W., Barrat-Boyes B.G.; Cardiac Surgery. Morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results and indications. J.W. Kirklin, B.G. Barrat-Boyes (eds). John-Wiley, 1986.
- 81.- Engelman R.M., Rousou J.H., Dobbs W.A.; Fluosol D-A, an artificial blood for total cardiopulmonary bypass. Program Abstract. Society for Thoracic Surgery, 1981.

- 82.- Jennings R.B., Sommers H.M., Herdson P.B., Kaltenback J.P.: Ischemic injury of myocardium, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 156: 61, 1969.
- 83.- Moulder P.B., Blackstone E.H., Eckner F.A.G., Lev M.: Pressure derivative loop for left ventricular resuscitation, *Arch. Surg.* 96: 323, 1968.
- 84.- Neely J.R., Liedtke A.J., Whitman J.T., Rovetto M.J.: Relationship between coronary flow and adenosine triphosphate production from glycolysis and oxidative metabolism. D.E. Roy, P. Harris (eds.) *The cardiac sarcoplasm*, Vol. 8, University Park Baltimore, 1975.
- 85.- Schaper J., Mulch J., Winkler B., Schaper W.: Ultrastructural, functional and biochemical criteria for estimation of reversibility of ischemic injury: A study of the effects of global ischemia on the isolated dog heart, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 11: 521, 1979.
- 86.- Jennings R.B., Sommers H.M., Smyth G.A., Flack H.A., Linn H.: Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 70: 82, 1970.
- 87.- Blumgart H.L., Gilligam D.R., Schlesinger M.J.: Experimental studies on the effect of temporary occlusion of coronary arteries, *Am. Heart. J.* 22: 374, 1941.
- 88.- Foillette D.M., Fey K., Livesay J., Nelson R., Maloney J.V., Buckberg G.D.: Reducing reperfusion injury with hypocalcemic hyperkalemic alkalotic blood during reoxygenation, *Surgical Forum*, 29: 284, 1978.
- 89.- Melrose D.G., Dreyer B., Bentall H.H., Baker J.B.E.: Elective

- cardiac arrest. Preliminary communication. *Lancet* 2: 21, 1955.
- 90.- Bretschneider J., Hubner G., Knoll D., Lohr B., Nordbeck H., Spiekerman P.G.: Myocardial resistance and tolerance to ischemia: Physiological and biochemical basis. *J. Cardiovasc. Surg.* 16: 241, 1975.
- 91.- Kirsch V., Robewald G., Kalmar P.: Induced ischemic arrest: Clinical experience with cardioplegia in open heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 63: 121, 1972.
- 92.- Buckberg G.D.: A proposed solution to the cardioplegic controversy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 77: 803, 1979.
- 93.- Bretschneider J.: Myocardial protection. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 28: 295, 1980.
- 94.- Kirklin J.W., Conti V.R., Blackstone E.H.: Prevention of myocardial damage during cardiac operations. *N. Engl. J. Med.* 301: 135, 1979.
- 95.- Bing D.H.L., La Rai P.J., Stroughton F.J., Wintraub R.M.: Mechanism of myocardial protection during blood potassium cardioplegia: A comparison of crystalloid red cell and methemoglobin solutions. *Circulation* 70 (suppl. 1) 1: 84, 1984.
- 96.- Bodenhamer R.M., DeBoer L.W.V., Geffin G.A., O'Keefe D.D., Falton J.T., Aretz T.H., Hass G.S., Daggett W.M.: Enhanced myocardial protection during ischemic arrest: Oxygenation of a crystalloid cardioplegic solution. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 85: 769, 1983.
- 97.- Gardner T.J., Steward J.R., Casale A.S., Downey J.M., Chambers D.E.: Reduction of myocardial ischemic injury with oxygen-derived free radical scavengers. *Surgery.* 94: 423, 1983.

- 98.- Stewart J.R., Blackwell W.H., Clute S.L., Loughlin V., Greenfield L.J., Hess M.L.; Inhibition of surgically induced ischemia reperfusion injury by oxygen free radicals scavengers. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 86: 262, 1983.
- 99.- Harken D.E.; Presentation at the International College of Cardiology Meeting, Brussels, 1958.
- 100.-Moulopoulos S.D., Topaz S., Kolff W.J.; Diastolic balloon pumping (with carbon dioxide) in the aorta. A mechanical assist to the failing circulation. *Am. Heart. J.* 63: 669, 1962.
- 101.-Kantrowitz A., Tjonnelared S., Freed P.S., et al. Initial clinical experience with intra-aortic balloon pumping in cardiogenic shock. *JAMA*, 203: 113, 1968.
- 102.-Buckley M.J., Craver J.M., Gold H.K., et al.; Intraaortic balloon assist for cardiogenic shock after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 47-48 (suppl. III) 90, 1973.
- 103.-Pierce W.S., Parr G.V.S., Myers S.L. et al.; Ventricular assist pumping in patients with cardiogenic shock after cardiac operations. *N. Engl. J. Med.* 305: 1606, 1981.
- 104.-Turina M.T., Bosio R.K, Senning A.; Paracorporeal artificial heart in postoperative heart failure. *Artif. Organs.* 2: 273, 1978.
- 105.-Koffski R.M., Litwak R.S., Mitchell B.L. et al.; A simple left heart device for use after intracardiac surgery; Development, deployment and clinical experience. *Artif. Organs.* 2: 257, 1978.
- 106.-Rose D.M., Colvin S.B., Culliford A.T. et al; Long-term survival with partial left heart bypass following perioperati-

- ve myocardial infarction and shock, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 83: 483, 1982.
- 107.-Golding L.R., Jacobs G., Groves L.K., et al.: Clinical results of mechanical support of the failing left ventricle, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 83: 597, 1982.
- 108.-Pennington D.G., Merjavy J.P., Swartz M.T., et al.: Clinical experience with a centrifugal pump ventricular assist device, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 28: 93, 1982.
- 109.-Bernhard W.F., Poirier V., La Farge C.G., et al.: A new method for left ventricular bypass, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 70: 880, 1975.
- 110.-Jarvik R.K.: The total artificial heart, *Sci. Am.* 244: 74, 1981.
- 111.-Baer D.B., Osborn J.J.: The postperfusion pulmonary congestion syndrome, *Am. J. Clin. Pathol.* 34: 442, 1960.
- 112.-Dodrill F.D.: The effects of total body perfusion upon the lungs, *Extracorporeal circulation*, J.G. Allen (ed.), Springfield, 1958.
- 113.-Mueller W.H., Littlefield J.B., Damman F.J.: Pulmonary parenchymal changes associated with cardiopulmonary bypass, *Extracorporeal circulation*, J.G. Allen (ed.) Springfield, 1958.
- 114.-Kirklin J.W.: Open heart surgery at the Mayo Clinic: the 25 anniversary, *Mayo Clin. Proc.* 55: 339, 1980.
- 115.-Asada S., Yamaguchi M.: Fine structural change in the lung following cardiopulmonary bypass, Its relationship to early postoperative course, *Chest* 59: 478, 1971.

- 116.-Ratliff N.B., Young W.G., Hackel D.B., Mikat E., Wilson J.W.; Pulmonary injury secondary to extracorporeal circulation. An ultrastructural study, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 65: 425, 1973.
- 117.-Orell S.R.; Lung pathology in respiratory distress following shock in the adult, *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 79: 65, 1971.
- 118.-Peters R.M.; Effects of cardiopulmonary bypass on lung function. Pathophysiology and techniques of cardiopulmonary bypass, Vol. II, J.R. Utley (ed.) Williams-Wilkin, 1982.
- 119.-Ellison R.G.; Respiratory complications of extracorporeal circulation. Complications of intrathoracic Surgery. A.R. Cordell, R.G. Ellison (eds.), Little Brown, 1979.
- 120.-Turbull K.W., Myagishima R.F., Gerein A.M.; Pulmonary complications and cardiopulmonary bypass; A clinical study in adults, *Can. Anaesth. Soc. J.* 21: 181, 1974.
- 121.-Webb W.R., Moulder P.V.; Postoperative pulmonary complications. Complications in surgery and their management, J.D. Hardy (ed.) Saunders, 1981.
- 122.-Gómez-Arnau J., Criado A., Avelló F.; Complicaciones pulmonares en cirugía cardíaca. *Clínica. Cardiovascular.* 4: 112, 1986.
- 123.-Lowenstein E.; Pulmonary consequences of cardiopulmonary bypass. Thirty years of extracorporeal circulation, S. Hagl (ed.) Deutsches Herzzentrum, Munchen, 1984.
- 124.-Ruel G.J., Greeberg S.D., Lefrck E.A. et al.; Prevention of posttraumatic pulmonary insufficiency. Fine screen filtration of blood, *Arch. Surg.* 106: 386, 1973.

- 125.-Andersen N.B., Ghia J.; Pulmonary function, cardiac status and postoperative course in relation to cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 59: 474, 1970.
- 126.-Bates D.V., Christie R.V.; *Respiratory function in disease*, Saunders, 1964.
- 127.-McCredie M.; Measurement of pulmonary edema in valvular heart disease. *Circulation* 36: 381, 1967.
- 128.-McClenahan J.B., Joung W.E., Sykes M.K.; Respiratory changes after open heart surgery. *Thorax*, 20: 545, 1965.
- 129.-Eltringham W.K., Schroder R., Jenny M., Matloff J.R., Zollinger R.M.; Pulmonary arteriovenous admixture in cardiac surgical patients. *Circulation*, 37-38 (supp. II) 207, 1968.
- 130.-Boldt J., Bormann B., Kling D., Scheld H.H., Hempelmann G.; The influence of extracorporeal circulation on extravascular lung water in coronary surgery patients. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon*, 34: 110, 1986.
- 131.-Brick R.J., Kay J.C., Noble W.H.; Extravascular lung water accumulation in patients following coronary artery surgery. *Can. Anaesth. Soc. J.* 24: 332, 1977.
- 132.-O'Connor N.E., Sheh J.M., Bartlett R.H., Gazzaniga A.B.; Changes in extravascular water volume following mitral valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 61: 342, 1971.
- 133.-Parker D.J., Karp R.B., Kirklin J.W., Bedard P.; Lung water and capillary volumes after intra cardiac surgery. *Circulation* 1: 139, 1972.
- 134.-Downs J.J., Nicodemus H.F., Pierce W.S., Waldhausen J.A.; Acute respiratory failure in infants following cardiovascular

- surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 59: 21, 1970.
- 135.-Gomes M.H.R., Feldt R.H., McGoon D.C., Danielson G.K.: Total anomalous pulmonary venous connection. Surgical considerations and results of operation, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 60: 116, 1970.
- 136.-Barratt-Boyes B.G., Simpson M., Neutze J.M.: Intracardiac surgery in neonates and infants using deep hypothermia with surface cooling and limited cardiopulmonary bypass. *Circulation* 43-44 (suppl. 2) 25, 1971.
- 137.-Connell R.S., Swank R.L.: Pulmonary microembolism after blood transfusion: An electron microscopic study. *Ann. Surg.* 177: 40, 1973.
- 138.-Jenevein E.P., Weiss D.C.: Platelet microemboli associated with massive blood transfusion. *Am. J. Pathol.* 45: 313, 1964.
- 139.-Ashmore P.G., Swank R.L., Gallery R., Ambrose P., Pritard K.H.: Effect of Dacron wool filtration on the microembolic phenomenon in extracorporeal circulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 63: 240, 1972.
- 140.-Gardner R.E., Finley T.M., Tooley W.H.: The effect of cardiopulmonary bypass on surface activity of lung extracts. *Bull. Soc. Internat. Chir.* 21: 542, 1962.
- 141.-Mandelbaum I., Giammona S.T.: Extracorporeal circulation, pulmonary compliance and pulmonary surfactant. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 48: 881, 1964.
- 142.-Phang P.T., Keough M.W.: Inhibition of pulmonary surfactant by plasma from normal adults and from patients having cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 91: 248, 1986.

- 143.-Shiroka A., Rah K.H., Keenan R.L.; Bronchospasm during cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.* 61: 538, 1982.
- 144.-Tuman K.J., Ivankovich A.D.; Bronchospasm during cardiopulmonary bypass. Etiology and management. *Chest.* 90: 635, 1986.
- 145.-Vanetti A., Andrivet S., Razafinombana A., Teniere P., Pasquier P., Doyssy M., Doumet P.H.; Bronchospasme grave au cours d'une intervention cardiaque sous circulation extracorporelle. *Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.* 12: 163, 1973.
- 146.-Kyösola K., Takunen O., Maamies T., Sipponen J., Viljanen T.; Bronchospasm during cardiopulmonary bypass. A potentially fatal complication of open heart surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon.* 35: 375, 1987.
- 147.-Robin E.D., Carey L.C., Grenvic A. et al.; Capillary leak Syndrome with pulmonary edema. *Arch. Intern. Med.* 130: 66, 1972.
- 148.-Robin E.D., Cross C.E., Zelis R.; Pulmonary edema. *N. Engl. J. Med.* 288: 239, 1973.
- 149.-Staub N.C.; Pulmonary edema. Pulmonary edema due to increased microvascular permeability to fluid and protein. *Cir. Resp.* 43: 143, 1978.
- 150.-Maggart M., Steward S.; The mechanism and management of non-cardiogenic pulmonary edema following cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 43: 231, 1987.
- 151.-Brittingham T.E.; Immunologic studies of leucocytes. *Vox. Sang.* 2: 242, 1957.
- 152.-Ward H.N.; Pulmonary infiltrates associated with leucoaggluti-

- non transfusion reactions, *Ann. Intern. Med.*, 73: 689, 1970.
- 153.-Thompson J.S., Severson C.D., Palmely M.J., et al.: Pulmonary hypersensitivity reactions induced by transfusion of non-HLA leukoagglutinins, *N. Engl. J. Med.*, 284: 1120, 1971.
- 154.-Dubois M., Lotze M.T., Diamond W.J., et al.: Pulmonary shunting during leukoagglutinin-induced noncardiac pulmonary edema, *JAMA*, 244: 2186, 1980.
- 155.-Hammerschmidt D.E., Jacob H.S.: Adverse pulmonary reactions to transfusion, *Adv. Intern. Med.*, 27: 511, 1982.
- 156.-Anuras J., Cheng F.H.F., Richerson J.B.: Experimental leucocyte-induced pulmonary vasculitis with inquiry into mechanism, *Chest*, 71: 383, 1977.
- 157.-Brigham K.L., Woolverton W.C., Blake L.H., Staub N.C.: Increased sheep lung vascular permeability caused by pseudomonas bacteremia, *J. Clin. Invest.*, 54: 792, 1974.
- 158.-Finley R.J., Holliday R.L., Lefcoe M., Duff J.H.: pulmonary edema in patients with sepsis, *Surg. Gynecol. Obstet.* 140: 851, 1975.
- 159.-Anderson R.R., Holliday R.L., Driedger A.A., et al.: Documentation of capillary permeability in the adult respiratory distress syndrome accompanying human sepsis, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 119: 869, 1979.
- 160.-Vito L., Dennis R.C., Weisel R.D., Hechtman H.B.: Sepsis presenting as acute respiratory insufficiency, *Surg. Gynecol. Obstet.*, 138: 896, 1974.
- 161.-Olinger G.N., Becker R.M., Bonchek L.J.: Noncardiogenic pulmonary edema and peripheral vascular collapse following

- cardiopulmonary bypass: Rare protamin reaction?. *Ann, Thorac. Surg.* 29:20, 1980.
- 162.-Justo-Viera J.O., Fisher C.R., Gago O., Morris J.D.: Acute reaction to protamine. *Am. Surg.* 50: 52, 1984.
- 163.-Chenoweth D.E., Cooper S.W., Hugli T.E., Stewart R.W., Blackstone E.H., Kirklin J.W.: Complement activation during cardiopulmonary bypass, evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N. Engl. J. Med.* 304: 497, 1981.
- 164.-Jones H.M., Matthews N., Vaughan R.S., Stark J.M.: Cardiopulmonary bypass and complement activation. *Anaesthesia.* 37: 629, 1982.
- 165.-Hammerschmidt D.E., Stroncek D.F., Bowers T.K., et al.: Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 8: 370, 1981.
- 166.-Kirklin J.K., Westaby S., Blackstone E.H., Kirklin J.W., Chenoweth D.E., Pacifico A.D.: Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 86: 845, 1983.
- 167.-Covarocchi N.C., Pluth J.R., Schaff H.V., Orszulak T.A., Hamburger H.A., Solis E., Kaye M.P., Clancy M.S., Kolff J., Deeb G.M.: Complement activation during cardiopulmonary bypass. Comparison of bubble and membrane oxygenators. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 91: 252, 1986.
- 168.-Stimler N.P., Hugli T.E., Bloor C.M.: Pulmonary injury induced by C3a and C5a anaphylatoxins. *Am. J. Pathol.* 100: 327, 1980.
- 169.-Glovsky M.M., Hugli T.E., Ishizaka T. et al.: Anaphylatoxin-induced histamine release with human leukocytes. *J. Clin.*

Invest, 54: 804, 1979.

170.-O'Flaherty J.T., Kreutzer D.L., Ward P.A.: Neutrophil aggregation and swelling induced by chemotactic agents. J. Immunol, 119: 232, 1977.

171.-Craddock P.R., Hammerschmidt D., White J.G., et al.: Complement-induced granulocyte aggregation in vitro: A possible mechanism of complement mediated leukostasis and leukopenia. J. Clin. Invest, 60: 260, 1977.

172.-McDonald J.W.D., Ali M., Morgan E., et al.: Thromboxane synthesis by sources others than platelets in association with complement-induced pulmonary leukostasis and pulmonary hypertension in sheep. Circ. Res, 52: 1, 1983.

173.-Martin R.R.: Alterations in leukocyte structure and function due to mechanical trauma. N.H.G. Hwang, D.R. Gross, D.J. Patel (eds.), Quantitative Cardiovascular Studies: Clinical and research applications of engineering principles. University Park, 1979.

174.-Wilson J.W.: Pulmonary morphologic changes due to extracorporeal circulation: A model for the shock lung at cellular level in humans. B.R. Forscher, R.C. Lillehey, S.S. Stubbs (eds.), Shock in low and High-Flow states: Proceeding of a Symposium at Brook Lodge, Augusta, Michigan, Excerpta Medica, 1972.

175.-Panossian A., Hagstrom J.W.C., Nealsen S.L., Veith F.S.: Secondary nature of surfactant changes in postperfusion pulmonary damage. J. Thorac. Cardiovasc. Surg, 57: 628, 1969.

176.-Tsiao C., Lin C.Y., Gigov S., Reploge R.L.: Disseminated Leucocyte injury during open heart surgery. Arch. Pathol, 95: 357, 1973.

- 177.-Jorgensen L., Hovig T., Towsell S.C., Mustard J.F.: Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation and vascular injury in swine and rabbit. *Am. J. Pathol.* 61: 161, 1970.
- 178.-Ellison N., Behar M., Mac Vaughn H., Marshall B.E.: Bradykinin plasma protein fraction and hypotension. *Ann. Thorac. Surg.* 29: 15, 1980.
- 179.-Friedli B., Kent G., Dille P.M.: Inactivation of bradykinin in the pulmonary vascular bed of newborn and fetal lambs. *Cir. Res.* 33: 421, 1973.
- 180.-Pang L.M., Stalcup S.A., Lipset J.S., Hayes C.J., Bowman F.O., Mellins R.B.: Increased circulation bradykinin during hypothermia and pulmonary bypass in children. *Circulation*, 60: 1503, 1979.
- 181.-Kvarstein B., Cappelen C., Osterud A.: Blood platelets and leukocytes during cardiopulmonary bypass. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 8: 142, 1974.
- 182.-Utley J.R.: The immune-response to cardiopulmonary bypass. *Pathophysiology and techniques of cardiopulmonary bypass*, Vol I. J.R. Utley (ed.) Williams-Wilkins, 1982.
- 183.-Kusserow B., Larrow R., Nichols J.: Perfusion and surface-induced injury in leukocytes. *Fed. Proc.* 30: 5, 1971.
- 184.-Tate R.M., Repine J.E.: Neutrophils and the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Resp. Dis.* 128: 552, 1983.
- 185.-Antonsen S., Brandslund J., Clemensen S., Sofeldt S., Madsen T., Alstrup P.: Neutrophil lysosomal enzyme release and complement activation during cardiopulmonary bypass. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 21: 47, 1987.

- 186.-Fleming J.S., Royston D., Westaby S., Desai J.B., Taylor K.M.: Short communication: Neutrophil malonaldehyde content as an indicator of activation during cardiopulmonary bypass, *Life Supp. Syst.*, 4: 257, 1986.
- 187.-Fosse E., Mollnes T., Osterud A., Aasen A.: Effects of methylprednisolone on complement activation and leukocyte counts during cardiopulmonary bypass, *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 21: 255, 1987.
- 188.-Morrisset R., Agbaba O., Beaudet R., Adnen A.: Effect of open heart surgery on the defense mechanisms again bacterial infections, *Can. Med. Assoc. J.*, 116: 279, 1977.
- 189.-Silva J., Hoeksema H., Fakety F.R.: Transient defects in phagocytic function during cardiopulmonary bypass, *J. Cardiovasc. Surg.*, 67: 175, 1974.
- 190.-Schildt B., Berghem L., Holm G., Jarstrand O., Lahnbrog G., Palmblad J., Radegnam K.: Influence of cardiopulmonary bypass of some host defense functions in man, *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 14: 207, 1980.
- 191.-Taguchi K., Takamura K., Mochizuki T., Kishi D., Yokoyama T.: Alteration of the phagocytic function in cardiopulmonary bypass, *Hiroshima. J. Med. Sciences.*, 25: 7, 1976.
- 192.-Conroy F.T., Elliot M.J., Platt P.N., Pearson D.T., Holden M.: Neutrophil function and cardiopulmonary bypass in humans. The effects of glucose and non-glucose containing bypass-pump priming fluids, *Perfusion*, 1: 103, 1986.
- 193.-Blackshear P.L., Dorman R., Steinback J.: Some mechanical effects that influence hemolysis, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, 11: 112, 1965.

- 194.-Bernstein E., Indeglia R., Shea M., Varco R.; Sublethal damage to the red blood cell from pumping. *Circulation* 4(suppl 1), 226, 1967.
- 195.-Kalter R.D., Saul C.M., Wetstein L.; Cardiopulmonary bypass associated hemostatic abnormalities. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 77: 427, 1977.
- 196.-Harding S.A., Shakoor M.A., Guidon A.J.; Platelets support for cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 70: 350, 1975.
- 197.-Han G., Turpie A.G.G., Butt R., Le Blanc P., Genton E., Gunstensen S.; The use of B-tromboglobulin release to assess platelet damage during cardiopulmonary bypass. Combined meeting of the Royal Australian College of Surgeons and Royal Australasian College of Physicians. Sydney, 1980.
- 198.-Addonizio V.P., Macarak E.J., Nicolau K.C., Edmunds L.H., Colman R.W.; Effects of prostaglandin and albumin on platelets loss during in vitro simulation of extracorporeal circulation. *J. Am. Soc. Hema.* 53: 1033, 1979.
- 199.-Addomizio V.P., Strauss J.F., Macarak E.J., Colman R.W., Edmunds L.H.; Preservation of platelets number and function with prostaglandin E₁ during total cardiopulmonary bypass in rhesus monkeys. *Surgery.* 83: 619, 1978.
- 200.-Hairston P., Manos J.P., Graber C.D., Lee W.H. Depression of immunologic surveillance by pump-oxygenation perfusion. *J. Surg. Res.* 9: 587, 1969.
- 201.-Parker D.J., Cantrell J.W., Karp R.B., Stroud R.M., Digerness S.B.; Changes in serum complement and immunoglobulins following cardiopulmonary bypass. *Surgery.* 71: 824, 1972.

- 202.-Larimi T.K.J., Karkola P.; Plasma protein-electrophoresis during a three hours cardiopulmonary bypass in dogs. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 8: 152, 1975.
- 203.-Lee W.H., Krumbaar D., Fonkalsrud E.W., Schejeide O.A., Maloney J.V.; Denaturation of plasma proteins as a cause of morbidity and death after intracardiac operations. *Surgery* 50: 29, 1961.
- 204.-Wright E.S., Sarkozy E., Harpur E.R., Dobell A.R.C., Murphy D.R.; Plasma protein denaturation in extracorporeal circulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 44: 550, 1962.
- 205.-Wallace H.W., Arai K., Blakemore W.S.; Comparison of postoperative glycoprotein responses in open heart and non-open heart patients. *J. Appl. Physiol.* 28: 433, 1970.
- 206.-Pruitt K.M., Stroud R.M., Scott J.W.; Blood damage in the heart-lung machine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 137: 714, 1970.
- 207.-Pretti H.M., Fudenberg H.H., Perkins H.A., Gerbode F.; Anti γ -globulin antibodies after open heart surgery. *Blood*, 32: 205, 1968.
- 208.-Owens G., Adams J.E., McElhannon F.M., Youngblood R.W.; Experimental alterations of certain colloid properties of blood during cardiopulmonary bypass. *J. Appl. Physiol.* 14: 947, 1959.
- 209.-Gewurz H., McLeod B., Baron J., Yachnin S.; Nonimmune activation of complement. Two new phenomena (abstr.) *Clin. Res.* 20: 794, 1972.
- 210.-Müller-Eberhard H.J.; Complement. *Ann. Rev. Biochem.* 44: 697, 1975.

- 211.-Chiu R.C., Samsom R.: Complement (C₃,C₄) consumption in cardiopulmonary bypass, cardioplegia and protamine administration, *Ann. Thorac. Surg.* 37: 229, 1984.
- 212.-Casillas J.A., Fernández J., Llorens R., Herreros J, Arcas R.: Activación de la vía clásica del complemento durante circulación extracorpórea, Estudio cuantitativo, *Rev. Esp. Cir. CTV*, 2: 317, 1984.
- 213.-Brinsfield D.E., Hopf, Geering R.B., Galletti P.M.: Hematological changes in long-term perfusions, *J. Appl. Physiol.* 17: 531, 1962.
- 214.-Lundstrom M., Olsson P., Unger P., Ekestrom S.: Effect of extracorporeal circulation on hematopoiesis and phagocytosis, *J. Cardiovasc. Surg.* 4: 664, 1963.
- 215.-Ryhanen P., Herva E., Hollmen A., Nuntinen L., Philajaniemi R., Saalera E.: Changes in peripheral blood leucocyte counts, lymphocyte subpopulations and in vitro transformation after heart valve replacement, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 77: 1259, 1979.
- 216.-Subramanian V., Lande A.J., Gans H., Lowman J.T., Lillehei C.W.: Depression of host-defense mechanism following extracorporeal circulation, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 15: 165, 1969.
- 217.-Landimore R.W., Murphy D.A., Kinley C.E., Parrott J.C., Moffitt E.A., Longley W.J., Qirbi A.A.: Does pulsatile flow influence the incidence of postoperative hypertension?, *Ann. Thorac. Surg.* 28: 261, 1979.
- 218.-Wu W., Zubulek V.K., Bellevue C.: Vasopressin release during cardiac operation, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 79: 83,

1980/

- 219.-Philbin D.M., Levine F.H., Emerson C.W., Coggins C.H., Buckley M.J., Austin W.G.: Plasma vasopressin levels and urinary flow during cardiopulmonary bypass in patients with valvular heart disease, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 78: 779, 1979.
- 220.-Alford W.C., Meador C.K., Mihalevich J., Burrus G.R., Glassford D.M., Stoney W.S., Thomas C.S.: Acute adrenal insufficiency following cardiac surgical procedures, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 78: 489, 1979.
- 221.-Swain, J.A.: Endocrine responses to cardiopulmonary bypass, *Pathophysiology and techniques of cardiopulmonary bypass*, Vol I, J.R. Utley (ed.) William-Wilkins, 1982.
- 222.-Javid H., Tufo H.M., Najafi H., Dye W.S., Hunter J.A., Julian D.C.: Neurological abnormalities following open heart surgery, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 58: 502, 1969.
- 223.-Gilman S.: Cerebral disorders after open heart operation, *N. Engl. J. Med.* 272: 489, 1965.
- 224.-Kolkka R., Hilberman M.: Neurologic dysfunction following cardiac operations with low-flow, low-pressure cardiopulmonary bypass, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 79: 432, 1980.
- 225.-Wallwork J., Davidson K.G.: The acute abdomen following cardiopulmonary bypass surgery, *B. J. Surg.* 67: 410, 1980.
- 226.-Lawhorne T.W., Davis J.L., Smith G.W.: General surgical complications after cardiac surgery, *Am. J. Surg.* 136: 254, 1978.
- 227.-Lucas A., Max M.H.: Emergency laparotomy immediately after coronary bypass, *JAMA*, 244: 1829, 1980.

- 228.-Neville W.E., Kontaxis A., Gavin T., Clowes G.H.A.: Postperfusion pulmonary vasculitis its relationship to blood trauma. Arch. Surg. 86: 126, 1963.
- 229.-Miller D.R., Kuenzig M.C.: Pulmonary changes following normothermic and profound hypothermic perfusion in dogs. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 56: 717, 1968.
- 230.-Sabonya R.E., Kleinerman J., Primiano F., Chester E.H.: Pulmonary changes in cardiopulmonary bypass. Short-term effects on granular pneumocytes. Chest, 61: 154, 1972.
- 231.-Moura-Barros M.: Aspectos anatomopatológicos del pulmón no pos operatorio de cirugía cardíaca. Arq. Bras. Cardiol. 43 (3): 195, 1984.
- 232.-Costa-Auler J.D., Fernández-Calheiros D., Brentani M.M., Santello J.L., Piantino-Lemos P.C., Nascimento Saldiva P.H.: Adult respiratory distress syndrome: evidence of early fibrogenesis and absence of glucocorticoid receptors. Eur. J. Resp. Dis. 69: 261, 1986.
- 233.-Casillas J.A., Marigil M., Fernández J., Llorens R., Herrerós J., Arcas R.: Patrón estructural pulmonar tras circulación extracorpórea. Influencia de los corticoides. Revista Esp. CTV. 3(5): 269, 1985.
- 234.-Cerdán F.J., Azpiroz E., Furio V., Buencuerpo J., Nuñez J.: Acción de los corticoides sobre las alteraciones ultraestructurales pulmonares tras circulación extracorpórea. Cir. Esp. 36: 198, 1982.
- 235.-Allardyce D.B., Yoshida S.H., Ashmore P.G.: The importance of thromboembolism in the pathogenesis of organ dysfunction caused by prolonged used of the pump oxygenator. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 52: 706, 1966.

- 236.-Hollenberg M., Pruett R., Thal A.: Vasoactive substances liberated by prolonged bubble oxygenation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 45: 402, 1963.
- 237.-Gadboys H.L., Sionim R., Litwak R.S.: Homologous blood syndrome I. Preliminary observations on its relationship to clinical cardiopulmonary bypass. *Ann. Surg.* 156: 793, 1962.
- 238.-Rabelo R.C., Oliveira S.A., Tanaka H., Weigi D.R., Verginelli G., Zerbini E.J.: The influence of the nature of the prime on postperfusion changes. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 66(5): 782, 1973.
- 239.-Swank R.L., Connell R.S., Webb M.: Dacron wool filtration and hypotensive shock: an electron microscopic study. *Ann. Surg.* 179: 427, 1974.
- 240.-Connell R.S., Page U.S., Bartley T.D., Bigelow J.C., Webb M.C.: The effect of pulmonary ultrastructure of Dacron wool filtration during cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 15: 217, 1973.
- 241.-Hill D.G., Lanerolle P., Heiden D., Aguilar M.J., Gerbode F.: Protection from lung damage by blood filtration during deep hypothermia in puppies. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 70(1): 133, 1975.
- 242.-Veith F.J., Panossian A., Nehlsen S.L., Wilson J.W., Hagstrom J.V.C.: A pattern of pulmonary vascular reactivity and its importance in the pathogenesis of postoperative and posttraumatic pulmonary insufficiency. *J. Trauma.* 8: 728, 1963.
- 243.-Murakama T., Stennin D.W., Webb W.R.: Pulmonary microcirculation in hemorrhagic shock. *Surg. Forum.* 21: 25, 1970.
- 244.-Brigham K.L., Meyrick B.: Interactions of granulocytes with

- the lungs. *Circ. Res.* 54: 623, 1984.
- 245.-Fleming J.S.: Production of thiobarbituric acid reactive material during experimental cardiopulmonary bypass in cows. *Artif. Organs*, 8: 91, 1984.
- 246.-Royston D., Fleming J.S., Desai J.B., Westaby S., Taylor K.M.: Increased products associated with open heart surgery: evidence for free radical generation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 91: 759, 1986.
- 247.-Braude S., Nalop K.B., Fleming J.S., Krausz T., Taylor K.M., Royston D.: Increased pulmonary transvascular protein flux after canine cardiopulmonary bypass. Association with lung neutrophil sequestration and tissue peroxidation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 134: 867, 1986.
- 248.-Lemaire F., Artigas A.: *El síndrome de distress respiratorio del adulto*, Masson, Paris, 1985.
- 249.-Artigas A.: Definición y pronóstico del síndrome de distress respiratorio del adulto. *Med. Clin.* 87: 850, 1986.
- 250.-Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty L.T., Levine B.E.: Acute respiratory distress syndrome in adults. *Lancet* 2: 319, 1967.
- 251.-Petty T.L.: The adult respiratory distress syndrome (Confessions of a "lumper"). *Am. J. Resp. Dis.* 111: 713, 1975.
- 252.-Nahas R.A., Melrose D.G., Sykes M.K., Robinson B.: Post-perfusion lung syndrome: role of circulatory exclusion. *Lancet*, 1: 251, 1965.
- 253.-Awad J.A., Lemieux J.V., Lou W.: Pulmonary complications following perfusion of the lungs. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 51: 767, 1966.

- 254.-Llamas R., Forthman H.J.: Respiratory distress syndrome in the adult after cardiopulmonary bypass. *JAMA*. 225: 1183, 1973.
- 255.-Sacks T., Moldow C., Craddock P.: Oxygen radicals mediate endothelial cell damage by complement-stimulated granulocytes: an in vitro model of immune vascular damage. *J. Clin. Invest.* 61: 1161, 1978.
- 256.-Till G.O., Johnson K.L., Kunkel R., Ward P.A.: Intravascular activation of complement and acute lung injury. Dependency on neutrophils and toxic oxygen metabolites. *J. Clin. Invest.* 69: 1126, 1982.
- 257.-Jacobs H.S., Craddock P.R., Hammerschmidt D.E., Meldow C.F.: Complement induced granulocyte-aggregation: an unsuspected mechanism of disease. *N. Engl. J. Med.* 302: 789, 1980.
- 258.-Craddock P.R., Fehr J., Brigham K.L., Kronenberg R.S., Jacob H.S.: Complement and leucocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 296: 769, 1977.
- 259.-Lee C.T., Fein A.M., Lipmann M., Holtzman H., Kimbel P., Weinbaum G.: Elastolytic activity in pulmonary lavage fluid from patient with adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 304: 192, 1981.
- 260.-Shasby D.M., Shasby S.S., Peach M.J.: Granulocytes and phorbol myristate acetate increase permeability to albumin of cultured endothelial monolayer and isolated perfused lungs: role of oxygen radicals and granulocyte adherence. *Am. Rev. Respir. Dis.* 127: 72, 1983.
- 261.-Tate R., Shasby D., Vanbenthuyzen K., McMurtry I., Repine J.: Hydroxyl radical scavengers dimethylsulfoxide (DMSO) or dimethylthiourea (DMTU), block oxygen radical induced acute edematous lung injury in an isolated perfused lung. *Chest* 81

(suppl) 415, 1982.

- 262,-Domling R.H., Proctor R., Grossman J., Duy N., Starling J.R.; Comparison of the systemic and pulmonary vascular response to endotoxin with plasma and lymph lysosomal enzyme release; effect of steroid pretreatment. *Circulatory Shock* 7: 317, 1980.
- 263,-Repine J.E., Bowman L.M., Tata R.M.; Neutrophils and lung edema. State of the art. *Chest* 81 (suppl) 47: 50, 1982.
- 264,-Harada R.N., Bowman C.M., Fox R.B., Repine J.E.; Alveolar macrophage secretions: initiators of inflammation in pulmonary oxygen toxicity. *Chest* 81 (suppl) 52: 54, 1982.
- 265,-Henson P.M.; Mechanisms of exocytosis in phagocytic inflammatory cells. *Am J Pathol* 101: 494, 1980.
- 266,-Bjork J., Hedquist P., Arfors K.E.; Increase in vascular permeability induced by leukotriene B4 and the role of polymorphonuclear leucocytes. *Inflammation* 6: 189, 1982.
- 267,-Haynes J.B., Hyers T.M., Giclas P.C., Franks J.J., Petty T.L.; Elevate fibrin (ogen) degradations products in the adults respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 122: 841, 1980.
- 268,-Bone R.C.; Adult respiratory distress syndrome. *Clin. Chest Med.* 3: 1, 1982.
- 269,-Schneider R.C., Zapol W., Carvalho A.; Platelet consumption and sequestration in severe acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 112: 445, 1980.
- 270,-Hasleton P.S.; Adult respiratory distress syndrome: a review. *Histopathology* 7: 303, 1983.

- 271.-Tomashefski J.F., Davies P., Boggis C., Greene R., Zapol W.M., Reid L.M.: The pulmonary vascular lesions of the adult respiratory distress syndrome, *Am. J. Path.*, 112: 112, 1983.
- 272.-Laterman A., Manwaring D., Curreri P.W.: The role of fibrinogen degradation products in the pathogenesis of the respiratory distress syndrome, *Surgery* 82: 703, 1977.
- 273.-Jackson C.: Bronchoscopy: past, present and future, *N. Engl. J. Med.*, 199: 759, 1928.
- 274.-Ikeda S., Yanai N., Ishikawa S.: Flexible bronchofiberscope, *Keio. J. Med.*, 17: 1, 1968.
- 275.-Cantrell E.T., Warr G.A., Burbee D.L., Martin C.: Production of aryl hydrocarbon hydroxylase in pulmonary alveolar macrophages by cigarette smoking, *J. Clin. Invest.*, 52: 1881, 1973.
- 276.-Reynolds N.Y.: Bronchoalveolar lavage, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 135: 250, 1987.
- 277.-Xaubet A., Rodriguez-Roisin R., Bombi J.A., Marin A., Roca J., Agusti-Vidal A.: Correlation of bronchoalveolar lavage and clinical and functional findings in asbestosis, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 133: 848, 1986.
- 278.-Agusti C., Xaubet A., Marin A., Montserrat J.M., Pirado C., Agusti-Vidal A.: Linfocitosis en el lavado broncoalveolar de la linfangitis carcinomatosa, *Arch. Bronconeumol.*, 23 (4): 169, 1987.
- 279.-McGuire W.W., Spragg R.G., Cohen A.B., Cochrane C.G.: Studies on the pathogenesis of the adult respiratory distress syndrome, *J. Clin. Invest.*, 69: 543, 1982.
- 280.-Parsons P.E., Fowler A.A., Hyers T.M., Henson P.M.: Chemotac-

- tic activity in bronchoalveolar lavage fluid from patients with adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 132: 490, 1985.
- 281.-Rinaldo J.E., Rogers R.M.: Adult respiratory distress syndrome; changing concepts of lung injury and repair. *N. Engl. J. Med.* 306: 900, 1982.
- 282.-Petty T.L., Reiss D.K., Paul G.W., Silvers G.W., Elkins N.D.: Characteristics of pulmonary surfactant in adult respiratory distress syndrome associated with trauma and shock. *Am. Rev. Respir. Dis.* 115: 531, 1977.
- 283.-Andrews C.P., Coalson J.J., Smith J.D., Johanson W.G.: Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute diffuse lung injury. *Chest* 80: 254, 1981.
- 284.-Demarest G.B., Hudson L.M., Altman L.C.: Impaired alveolar macrophage chemotaxies in patients with acute smoke inhalation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 119: 278, 1979.
- 285.-Idell S., Krich V., Fein A. et al: Neutrophil elastase-releasing factors in bronchoalveolar lavage from patients with adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 132: 1098, 1985.
- 286.-Weiland J.E., Davis W.B., Holter J.F., Mohammed J.R., Dorinsky P.M., Gadek J.E.: Lung neutrophils in the adult respiratory distress syndrome clinical and pathophysiologic significance. *Am. Rev. Respir. Dis.* 133: 218, 1986.
- 287.-Greif J., Hillel J., Geller E., Vidne B., Topilsky M.: Changes in Bronchoalveolar lavage after cardiopulmonary bypass and general surgery. *Am. Rev. Respir. Dis.* 129: A 113, 1984.
- 288.-Kuida H.: Pulmonary hypertension: mechanism and recognition.

- En The Heart, J.W. Hurst (ed), McGraw-Hill Book Co., New York 1986.
- 289.-Ingram R.H.; Chronic bronchitis, emphysema and chronic airways obstruction, En Harrison's Principles of Internal Medicina, McGraw-Hill Book Co, New York, 1977.
- 290.-Blajot Pena J.; Radiologia del tórax, Ed Toray, Barcelona, 1977.
- 291.-Campeau L.; Letter to the editor, Circulation 54: 522, 1976.
- 292.-The criteria comitee of the New York Heart Association; Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and blood vessels, 8th ed, New York Ass, Inc, New York, 1979.
- 293.-Kissane J.M., Anderson W.A.D.; Anderson's Pathology, J.M. Kissane and W.A.D. Anderson (eds), C V Mosby Co, S. Louis, 1985.
- 294.-Smith E.E., Naftel D.C., Blackstone E.H., Kirkling J.W.; Microvascular permeability after cardiopulmonary bypass. An experimental study, J. Thorac, Cardiovasc, Surg, 94: 225, 1987.
- 295.-Norwood S.H., Civetta J.M.; The adult respiratory distress syndrome, Surg, Gynecol. Obstet, 161: 497, 1985.
- 296.-Jacob H.S.; Complement mediated leucoembolization; a mechanism of tissue damage during extracorporeal perfusions, myocardial infarction and shock, A Review, Q. J. Med, 207: 289, 1983.
- 297.-Westaby S.; Editorial; Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass, Thorax 38: 321, 1983.

- 298.-Tennenberg S.D., Bailey W.W., Cotta L.A., Brodt JK, Solomkin JS; The effects of methylprednisone on complement-mediated neutrophil activation during cardio pulmonary bypass. *Surgery* 100: 134, 1986.
- 299.-Bodwey J.A., Karnovsky M.L.; Active oxygen species and the functions of phagocytic leukocytes, *Ann. Rev. Biochem.* 49: 695, 1970.
- 300.-Franceschinis R., Macciocchi A., Perruchoud A.P.; Tobacco smokes respiratory tract defense mechanisms and therapeutic implications. *Eur. J. Resp. Dis.* (suppl 139) 66: 7, 1985,.
- 301.-Snapper J.R., Bernanrd G.R.,Brigham K.L.; In vivo oxidants and pulmonary inflammation. *Bull. Eur. Phusiopathol. Respir.* 22: 257, 1986.
- 302,Johson K.J.K., Fantone J.C., Kaplan S., Ward P.I.; In vivo damaged rat lung by oxigen metabolites. *J. Clin. Invest.* 67: 983, 1981,.
- 303.-Martin W.J., Gadek J.E., Hunninghake G.W., Crystal R.G.; Oxi-dant injury of lung parenchimals cells. *J. Clin Invest.* 68: 1277, 1981.
- 304.-Kerr. J.S., Chae C.V., Bey R.A., Riley D.J.; Hyperoxia causes degradation of lung collagen in tissue slices. *Am. Rev. Respir. Dis.* 129: 319, 1984.
- 305.-García-Dorado D., Fernandez-Avilés F.; Mecanismos fisiopator-lógicos de la isquemia y reperfusión miocárdica. *Rev. Esp. Cardiol.* 41: 109, 1988.
- 306.-Romero Avila D., Calvo Rebollar M., Villalba Martin M.P., Amiguet García J.A., Bueno Gómez J.; Radicales libres y especies activadas del oxígeno. *Química, Biología e implica-*

- ciones en patología médica (Primera Parte), An. Med. Intern. (Madrid) 4: 672, 1987.
- 307.-Walling C.H.; Fenton's reagent revisited, Acc. Chem. Res. 8: 125, 1975.
- 308.-Haber F., Weis J.; The catalytic decomposition of hydrogen peroxide by iron salts, Proc. Roy. Soc, Ser. A. 147: 332, 1934.
- 309.-Grisham M.B., McCord J.M.; Chemistry and cytotoxicity of reactive oxygen metabolites, Physiology of oxygen radicals, Clinical physiology series, American Physiology Society, Bethesda, Maryland, 1-18, 1986.
- 310.-Oberley L.W.; Assays of oxygen radicals, methods and mechanism, CRC, Press Inc, Florida, 1982.
- 311.-Romero Alvira D., Villalba Martin M.P., Amiguet Garcia J.A., Liso Irunzun P., Bueno Gómez J.; Radicales libres y especies activadas del oxígeno, Química, Biología e implicaciones en patología médica, Sistemas defensivos ante los radicales libres, Sistemas antioxidantes enzimáticos, (Segunda Parte), An. Med. Intern. (Madrid) 5: 95, 1988.
- 312.-Anderson W.H.; Biochemical mediators: release, chemistry and function, Em Bronchial Asthma, Mechanisms and Therapeutics, E.B. Weiss, M.S. Segal, M. Stein (eds.) Little Brown Co, Boston, 1985.
- 313.-Morris H.G.; Physiology and pharmacology of prostaglandins and leucotrienes in bronchial asthma, E.B. Weiss, M.S. Segal, M. Stein (eds.) Little Brown Co, Boston, 1985.
- 314.-Moncada S., Ferreira S.H., Vane J.R.; Prostaglandins, aspirine-like drugs and the edema of inflammation, Nature 246:

217, 1973.

- 315.-Thomas G., West G.B.; Prostaglandins, kinin and inflammation in the rat, *Br. J. Pharmacol.* 50: 231, 1974.
- 316.-Hamberg M., Svensson J., Samuelsson B.; Thromboxanes; a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 72: 2994 1975.
- 317.-Brocklehurst W.E.; Occurrence of an unidentified substance during anaphylactic shock in cavy lung, *J. Physiol.* 120: 16, 1953.
- 318.-Goetzi E.J., Pickett W.C.; The human PMN leukocyte chemotactic activity of complex hydroxy-eicosatetraenoic acids (HETES), *J. Immunol.* 125: 1789, 1980.
- 319.-Goetzi E.J., Valone F.H., Reinhold V.N.; Specific inhibition of the PMN leukocyte chemotactic response to hydroxy-fatty acid metabolites of arachidonic acid by methyl ester derivatives, *J. Clin. Invest.* 63: 1181, 1979.
- 320.-Smith M.J.H., Ford-Hutchinson A.W., Bray M.A.; Leukotriene B₄: a potential mediator of inflammation, *J. Pharm. Pharmacol.* 32: 517, 1980.
- 321.-Sirois P.; The action of leukotriene B₄ (LTB₄) on the lung, *Prostaglandins Med.* 5: 429, 1980.
- 322.-Hanna C.J.; Slow reacting substances (Leukotrienes) contract human airway and pulmonary vascular smooth muscle in vitro, *Nature* 290: 343, 1981.
- 323.-Jones T.R., Davis C., Daniel E.; Pharmacological study of the contractile activity of leukotriene C₄ and D₄ on isolated

- human airway smooth muscle, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 60: 638, 1982.
- 324.-Drazen J.M.; Comparative airway and vascular activities of leukotrienes C₁ and D in vivo and in vitro, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 77: 4354, 1980.
- 325.-Welton A.F.; Biological activities of a chemically synthesized form of leukotriene E₄, *Prostaglandins* 21: 287, 1981.
- 326.-Goetzl E.J.; The conversion of leukotriene C₄ to isomers of leukotriene B₄ by human eosinophil peroxidase, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 106: 270, 1982.
- 327.-Lee C.W.; Oxidative inactivation of leukotriene C₄ by stimulated human polymorphonuclear leukocytes, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 79: 4166, 1982.
- 328.-Goetzl E.J.; Novel effects of 1-O-hexadecyl-2-acyl-sn-glycero-3-phosphorylcholine, mediators of human leukocyte function; delineation of the specific roles of the acyl substituents, *Biochem. Biophys. Res. Commun* 94: 881, 1980.
- 329.-Ingraham L.M.; Metabolic, membrane and functional responses of human polymorphonuclear leukocytes to platelet-activating factor, *Blood* 59: 1259, 1982.
- 330.-Yen S.S., Mathé A.A., Dugan J.J.; Release of prostaglandins from healthy and sensitized guinea-pig lung and trachea by histamine, *Prostaglandins* 11: 227, 1976.
- 331.-Janoff A.; Elastases and emphysema. Current assessment of the protease-antiprotease hypothesis, *Am. Rev. Respir. Dis.* 132: 417, 1985.
- 332.-Gadek J.E., Fells G.A., Zimmerman R.L.; Antielastases of the

human alveolar structures J. Clin. Invest. 68: 889, 1981.