

11224  
(2e).

# Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Superiores



## CARACTERIZACION Y PERFIL HEMODINAMICO DEL EDEMA AGUDO PULMONAR NO CARDIOGENICO

*Dr. Arturo Gómez González*

*[Firma]*

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
Especialista en Medicina del Enfermo en Estado Critico

P R E S E N T A:

**Dr. ARTURO GOMEZ GONZALEZ**

Jefe del curso: Dr. Mario Shapiro  
Director de tesis: Dr. Jesús Martínez Sánchez

MEXICO, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1982



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INTRODUCCION

Hace un billón de años los vertebrados dejaron el agua y comenzaron a respirar aire, esta transición enfrentó al huésped a nuevos problemas, uno de ellos fué el de mantener las vías aéreas relativamente secas que previamente era necesario el -- mantenerlas con un flujo de agua suficiente para que las unidades de intercambio gaseoso se encontraran persistentemente húmedas; por lo que fueron necesarias una serie de adaptaciones tanto como estructurales como anatómicas para prevenir el paso de agua a las vías aéreas y preservar la integridad de las unidades de intercambio gaseoso (1). Fallas de estos mecanismos -- causan edema agudo pulmonar, el cual se define como una acumulación anormal de líquido y solutos en el tejido intersticial y espacios del pulmón (1,2,3.); y es una causa común de morbilidad y mortalidad en las unidades de terapia intensiva (4,5) siendo secundario a unas diversas patologías tanto cardíacas -- como pulmonares (6) y sí no se le diagnostica y se le trata de una manera apropiada precede a la muerte (7).

Starling fué uno de los primeros investigadores que definieron las fuerzas que regulan el paso de fluido a través de una membrana capilar (8). Dos de los 6 componentes de la ecuación de Starling se pueden medir en la clínica rutinariamente; la --

presión capilar pulmonar y la presión coloidosmótica plasmática, y en algunos casos con edema pulmonar florido la presión coloidosmótica del líquido de edema, que se puede inferir como la presión oncótica del espacio intersticial (9,10,11,12,13).

De acuerdo con esta ley, dos tipos principales de edema pulmonar se han descrito (3): edema pulmonar de presiones hidrostáticas elevadas o cardiogénico, y sin la elevación de la presión hidrostática o no cardiogénico, secundario a una alteración de la permeabilidad capilar pulmonar (15,16).

Desde hace una década con el advenimiento del cateter de flotación (17) se ha podido cuantificar la presión del llenado del ventrículo izquierdo (17,18) y un aumento de la presión capilar pulmonar por arriba de 26 mmHg, que refleja la presión diastólica del ventrículo izquierdo es el hallazgo habitual del edema pulmonar de presiones elevadas o cardiogénico, sin embargo sabemos que hay edema pulmonar con presiones capilares inferiores a 25 mmHg (100,99), y se ha podido caracterizar su patrón hemodinámico con el cateter de flotación en este grupo de pacientes, motivo del siguiente trabajo.

#### HISTORIA

durante la primera guerra mundial mucho se escribió acerca del estado de choque refractario y se encontró que durante su

manejo sobre todo en pacientes severamente lesionados un -  
síndrome pulmonar cuya característica principal fué un co--  
lapso pulmonar masivo.

Durante la segunda guerra mundial se introdujó por primera  
vez el uso de sangre de banco para el manejo de pacientes -  
con perdida masiva de sangre que permitió el de salvarles -  
la vida, por lo que la causa principal del estado de choque  
refractario y de mortalidad tardía fué la insuficiencia re-  
nal (19) como se encuentra descrito en el artículo clásico  
de Bywaters sobre el síndrome de insuficiencia renal secun  
daria a lesiones por aplastamiento durante el bombardeo so-  
bre Londres (20).

No fué sino hasta el final de la segunda guerra mundial -  
cuando publicaron varios artículos Burford y Burbank que -  
llamaron la atención a la aparición de un síndrome cuya ca  
racterística principal era el "pulmón húmedo" secundario a  
lesiones traumáticas torácicas (21).

Al mismo tiempo por otros autores se comenzó a describir es  
te síndrome pero secundario a lesiones abdominales y cranea  
les. Sin embargo la identificación del papel de la insufi-  
ciencia respiratoria como causa de mortalidad a consecuencia  
del estado de choque y traumatismo, se desarrollo lentamente  
durante el periodo comprendido entre la segunda guerra mun-  
dial y el conflicto de VietNam.

El estudio clásico de Moon en donde describió los cambios - patológicos que encontró en pacientes que fallecieron después de presentar traumatismo y quemaduras, llamó la atención a que frecuentemente observó lesiones pulmonares (22,23) ya que las halló en casi todas las autopsias (24).

En 1950 Jenkins, Jones y Mayer describieron 8 pacientes con insuficiencia respiratoria 3 de los cuales eran por traumatismo y acuñaron el término de pulmón de choque (25), este término no se modificó hasta el final de los 50s y principios de los 60s cuando Bear y Osborn reportaron 41 paciente que fallecieron después de la cirugía de corazón abierto en los que encontraron lesión pulmonar en un 70% de los casos (26) y eran similares a los descritos por Jenkins.

La documentación de problemas pulmonares durante la cirugía cardiaca propago el uso de gasometría arterial para monitorizar a los pacientes, y durante el primer período de los 60s - fué posible el de tomar gases arteriales de una manera económica y práctica, esto permitió identificar a pacientes con problemas pulmonares en otro tipo de intervenciones quirúrgicas.

En 1956 Guyton y Lindsey hicieron los primeros estudios cuantitativos sobre la acumulación de líquido y fluido en relación a la presión hidrostática intravascular (27) realizándose durante los 60s mayores avances en el entendimiento de la

fisiopatología del edema agudo pulmonar con los trabajos de Levin y cols. (5) y de Nagno, Staub y Pearce (29); los primeros fueron una continuación de los trabajos de Guyton y los segundos describieron la secuencia de la acumulación del fluido pulmonar durante esta patología.

Estudios como los de Perry y Sanislow encontraron "atelectasias congestivas" en pacientes que presentaron complicaciones quirúrgicas después de la cirugía ~~compleja~~ prolongadas que requirieron transfusiones, incluyendo a traumatizados (30), el término de atelectasia congestiva fué propuesto de Flegler y Bannister en los animales de investigación y en el humano por E. E. Muirhead (25), sugiriendo el uso de respiradores de presión positiva, reportando una sobrevivencia con este método. Paulatinamente el uso de respiradores con presión positiva se fué generalizando lo que desarrollo unidades especiales de Terapia Intensiva con equipo sofisticado para el manejo de este tipo de pacientes.

A medida que continuo el conflicto de VietNam durante el lapso de tiempo comprendido entre 1960 y 1968 se requirió de una mayor cantidad de unidades de terapia intensiva ya que la rápida evacuación de los heridos en helicópteros a los hospitales así como el uso de soluciones parenterales, transfusiones masivas permitió que muchos pacientes que previamente fallecían sobrevivieran.

En 1965 en el hospital general de Walter Reed se creó una Unidad de Terapia Intensiva para el manejo de pacientes en estado de choque irreversible (31), inicialmente reportaron 19 casos con estado de choque refractario de los cuales 9 presentaron insuficiencia respiratoria después de la corrección de su estado hemodinámico. En 8 pacientes la insuficiencia respiratoria fué considerada la causa principal de muerte tanto por autopsia como por clínica, además todos los casos que inicialmente sobrevivieron a el estado de choque y que posteriormente fallecieron fué por insuficiencia respiratoria, de los 19 pacientes solo 2 tenían enfermedad pulmonar previa.

En 1967, Ashbaugh y Petty reconocieron la importancia de la insuficiencia respiratoria en la población civil que tenían un traumatismo mayor (32), el comportamiento clínico y los cambios patológicos que encontraron fueron iguales a los descritos por Jenkins, además enfatizaron el uso de respiradores con presión positiva para mejorar la sobrevida de los casos, así mismo mencionaron que el uso de corticosteroides podría contribuir a la sobrevivencia de algunos pacientes e introdujeron la terminología de Insuficiencia Respiratoria del Adulto. Después de los reportes de la unidad de choque del Hospital Walter Reed aparecieron con mayor frecuencia reportes de pacientes que sobrevivían a el estado de choque y la mayoría de ellos fallecían por insuficiencia respiratoria, estos re-

portes provenían de soldados heridos severamente en la guerra - del sur de Asia.

La magnitud del conflicto de VietNam se acentuó lo que permitió una mayor documentación de este síndrome (33) y en 1968 - El National Research Council patrocinó una reunión para discutir los efectos pulmonares secundarios a traumatismos no toráxicos. Previamente en 1966 Robert C. Lim Jr. pudo reproducir un modelo del estado de choque en el perro utilizando un método para ocluir la aorta, encontrando en la autopsia cambios pulmonares parecidos a los descritos en atelectasia congestiva (34); también demostró que el uso de respiradores con presión positiva reduce la mortalidad y modifica los cambios pulmonares (35) esto permitió que se generalizara el uso de estos en pacientes que tenían alto riesgo de presentar insuficiencia respiratoria.

En 1970 Swan y Ganz (17) diseñaron un cateter de flotación de fácil manejo y que no ameritaba el uso de fluoroscopia para colocarlo en la arteria pulmonar, permitiendo medir la presión de llenado del ventrículo izquierdo mediante la medición de la presión capilar pulmonar, en los años siguientes su uso se generalizó en las unidades de terapia intensiva, descubriéndose que gran número de pacientes con edema pulmonar no cardiogénico tenían el síndrome de Insuficiencia Respiratoria Progresiva del Adulto (36).

Uno de los mayores avances de la última década es el de poder reproducir edema pulmonar secundario a un aumento de la permeabilidad capilar con varios modelos específicos. Se ha visto que este tipo de edema se asocia a diferentes condiciones clínicas (53) cuya mortalidad es muy alta (3); entre de ellas las más frecuentes son: disminución del gradiente presión coloidosmótica plasmática - presión capilar pulmonar - (28), choque hemorrágico (38), microembolismo (40,41,42), -- septicemia (39), toxicidad por oxígeno (46), edema neurológico (47,48,49), aspiración de ácido clorídrico (43), secundario a algunas drogas (44,45), de las grandes alturas (55), - paludismo (56), embolia gaseosa (57), disminución de la presión coloidosmótica plasmática (58), etc.; siendo un tema -- que actualmente se encuentra en boga por lo que continuamente aparecen artículos en la literatura con nuevas causas de lesión de la membrana alveolo-capilar.

## BASES ESTRUCTURALES PARA EL INTERCAMBIO DE FLUIDOS Y PROTEINAS EN EL PULMON.

Inicialmente para explicar el edema pulmonar se dividió el pulmón en dos compartimentos, los cuales se encontraban separados por una sola capa de células siendo: la red vascular y los espacios aéreos, la formación de edema pulmonar consistía en el paso de líquido del compartimento vascular a el alveolar (I), considerandose a la unión de estos dos compartimentos más o menos homogéneas (la membrana alveolo-capilar).

Sin embargo estudios recientes de las unidades pulmonares alveolo-capilar indican una estructura más compleja (50,51) El transporte de líquido a través de los sitios terminales de intercambio gaseoso en el pulmón se lleva a cabo por 4 compartimentos anatómicos diferentes, y estos eventos son casi similares para el edema pulmonar cardiogénico y no cardiogénico (29).

### COMPARTIMENTO VASCULAR.

Este compartimento incluye a todos los vasos que participan en el intercambio de líquido con el espacio intersticial del pulmón, comprendiendo no solo a los capilares pulmonares sino también a pequeñas arteriolas y venulas (59,60).

El compartimento vascular se encuentra separado del espacio intersticial por las células endoteliales de los capilares pulmonares, que a su vez se encuentran separadas del tejido conectivo intersticial por la membrana basal, que está constituida por fibrillas finas que contiene un material amorfo de mucopolisacáridos (61).

Los microvasos del pulmón del hombre y de los animales que usualmente se usan en los laboratorios de investigación se componen de una íntima y de una adventicia con unos diámetros menores a 75 $\mu$ m en el lado arterial y de 200 $\mu$ m en el lado venoso (60,62).

Estudios ultraestructurales de las uniones endoteliales han dividido a los capilares en dos tipos principalmente (63): capilares musculares que tienen una unión endotelial continua con uniones intercelulares apretadas (64) que representan probablemente el sitio principal de intercambio de líquido y solutos (65).

Capilares viscerales los cuales tienen una unión intercelular discontinua o fenestraciones (63,51) que sugieren que estos vasos son más permeables a los solutos, ejemplo, los capilares del hígado y los del riñón.

Los capilares pulmonares parecen ser más del tipo muscular pero las extensiones citoplasmáticas son más aplanadas (51, 57), por lo tanto, estos vasos son más permeables que los -

capilares musculares.

Los vasos de intercambio de líquido se pueden dividir principalmente en dos categorías funcionales; vasos alveolares y extra alveolares (60,68,69).

Los vasos alveolares se localizan dentro del septum alveolar, por lo que se encuentran expuestos a los efectos de la presión alveolar (70,71), usualmente un lado del capilar se encuentra unido estrechamente al lado alveolar, en este lugar el endotelio alveolar y el endotelio capilar solamente se encuentran separados por una sola membrana basal ya que las dos se unen, por lo tanto, la distancia que tiene, que recorrer el gas es solamente de  $1\mu\text{m}$  (72,51) y es llamada la parte delgada de la barrera alveolo-capilar, el lado opuesto de los capilares se comunica con lo que se ha llamado la parte gruesa de la barrera y contiene fibrillas de tejido conectivo, células, etc., y es el sitio en donde principalmente se acumula el líquido de edema inicialmente como veremos más adelante (73,74).

Los vasos extra alveolares se encuentran localizados en el intersticio pulmonar entre el alveolo y los sacos alveolares proximales, se comportan como si estuvieran protegidos de la presión alveolar (75) y su membrana basal se divide en dos hojas que rodean a una célula plana especial que se llama pericito, que se cree puede regular el paso de fluido a través

de los vasos capilares (76).

La microvasculatura bronquial parece ser importante en la reabsorción de fluido del espacio intersticial del pulmón ya que se ha implicado en algunos tipos de edema pulmonar intersticial (66).

Estos vasos son de tipo visceral, tienen fenestraciones en las uniones intercelulares (51), además las células endoteliales tienen abundantes fibrillas en el citoplasma, que parecen tener la facultad de contraerse (66) y al hacerlo producen un aumento en la permeabilidad capilar por agrandamiento de las uniones intercelulares.

Los posibles mecanismos mediante los cuales las proteínas y el fluido pasan a través del endotelio de los capilares pulmonares tanto en condiciones normales como patológicos son: (84):

A) Celular; es el paso directo a través de la membrana endotelial y del citoplasma de la célula, como podría ser para solutos liposolubles, agua y solutos no polares.

B) Vesiculares; se han observado aún en condiciones basales y constituyen un 25% del volumen celular endotelial (92) y actuarían transportando solutos y fluido entre ambos lados de la membrana endotelial.

C) Difusión lateral; es el paso de sustancias entre las --

uniones intercelulares principalmente lípidos insolubles - en agua.

D) A través de las uniones intercelulares apretadas que - actuarían como mecanismo de ultrafiltración y difusión para el intercambio de agua y solutos insolubles en lípidos con un tamaño menor al de las proteínas plasmáticas.

E) Uniones intercelulares anchas que actúan principalmente permitiendo el paso de proteínas plasmáticas y otras moléculas grandes.

F) La abertura de canales de una manera transitoria, algunos se pueden formar por la unión de varias vesículas.

La estructura de las uniones parecen modificarse de acuerdo a su localización, ya sea del lado venoso o arterial.

Todos los mecanismos anteriormente señalados parecen estar implicados de alguna u otra manera en el edema pulmonar - por alteración de la membrana alveolo capilar.

#### COMPARTIMENTO INTERSTICIAL.

El compartimento intersticial se compone principalmente del tejido conectivo liso, que contiene además de los vasos alveolares y extra alveolares, linfáticos que como veremos más adelante juegan un papel importante para la prevención del edema pulmonar, arteriolas, vénulas, vías aéreas terminales y diferente población celular.

Se encuentra localizado entre el compartimento alveolar y el vascular por lo que juega un papel primordial en el balance de fluido y solutos entre estos dos compartimentos.

El tejido conectivo liso extra alveolar actua como drenaje para evacuar el fluido y solutos del espacio intersticial de la pared alveolar (29), principalmente mediante los siguientes mecanismos: su presión intersticial es menor que la del espacio intersticial alveolar (52,57), además se refiere que el tejido conectivo liso es más distensible que el de la pared alveolar, por lo que permite una mayor acumulación de fluido sin que se eleve considerablemente su presión intersticial y de esta manera no afecta el funcionamiento de los elementos que contiene.

Otro hecho que se debe de tomar en cuenta es el de que en el tejido conectivo extra alveolar es en donde se localizan principalmente los linfáticos.

Por lo señalado anteriormente permite mantener a los espacios alveolares y las vías aereas terminales relativamente secas.

Hay que mencionar que en el tejido conectivo tenemos elementos celulares que pueden tener un papel en la producción de edema pulmonar como son: Neumocito granular (tipo II), células cebadas, monocitos, macrofago alveolar, leuco

citos, fibroblasto intersticial, células plasmáticas, y -- que dependiendo del agente agresor, de su naturaleza, de -- la severidad del edema pulmonar así como de la duración de la acumulación del líquido de edema los activará (51).

Finalmente se ha señalado que los receptores J y C de las fibras del espacio intersticial cuando se estimulan por aumento del fluido en el tejido intersticial produce polip--nos y faquipnea y pueden tener un papel en la producción -- de edema pulmonar (1).

#### COMPARTIMENTO LINFÁTICO.

Es de vital importancia para el pulmón el prevenir la -- acumulación de fluido en el tejido intersticial para mante--ner un buen intercambio gaseoso, y los linfáticos pulmona--res juegan un papel muy importante para lograr esto.

Los linfáticos se encuentran localizados en el tejido -- conectivo de las vainas peribroncovasculares, en los espa--cios interlobares, en la pleura y posiblemente en las zo--nas no vascularizadas de la pared alveolar (linfáticos yux--ta-glomerulares) (79,80).

Los linfáticos, vasos capilares y fibras del tejido co--nectivo se encuentran en paralelo entre ellos y en serié -- en relación a las fibras del tejido conectivo de la pared

alveolar, además se sabe que hay una estrecha relación entre los linfáticos y el tejido intersticial ya que su comunicación es abierta (81,82), sin embargo las propiedades precisas del transporte de fluido y proteínas a través de las células endoteliales linfáticas no es muy claro en el momento actual, probablemente influya la endocitosis y - que sean más permeables al paso de fluido y proteínas que las células endoteliales vasculares, como ocurre en el endotelio linfático de otras regiones de la economía (91), - por otro lado sabemos que la presión intersticial del compartimento linfático es sub-atmosférica lo cual facilitaría el drenaje del líquido en los linfáticos terminales. .

\* Cuando fallan los linfáticos pulmonares puede producirse edema pulmonar

#### COMPARTIMENTO ALVEOLAR.

Se encuentra formado tanto por el epitelio de las células alveolares como por el de las vías aéreas terminales - (83), normalmente esta barrera produce una protección completa a el paso de fluido a el alveolo, porque tiene una - baja permeabilidad a todos los solutos, no así a las proteínas (78) ya que algunos autores han encontrado albúmina dentro del lado aéreo del alveolo (88,89), el mecanismo exacto de como alcanza este lugar se desconoce, probablemente sea secretado por el neumocito tipo II, y sabemos que -

su vida media es de 36 Hrs.

El epitelio alveolar se compone de dos tipos de células que se explicarán con mayor detalle a continuación.

Neumocito tipo I, también es llamado neumocito membranoso, -- y constituye la célula de reestimiento de la pared alveolar (93), tiene la forma de un "huevo frito", un núcleo central y con múltiples extensiones citoplasmáticas delgadas que forman la pared alveolar, dentro de su citoplasma contiene numerosas vesículas pinocitarias (50,51). No parece que tenga actividad enzimática, cuando se produce edema intra celular -- pueden producir diferentes formas de edema pulmonar no cardiogénico. (50,52,94).

Neumocito tipo II, se le llama también neumocito granular, -- células septales alveolares (50,51,93), es redondeado, granular, teniendo en el citoplasma cuerpos laminares y con actividad enzimática ya que secretan un fosfolípido que contiene el surfactante, que es una sustancia que reduce la tensión superficial del alveolo (86,95,96), la unión entre ambos neumocitos es apretada.

Quando el neumocito tipo I es lesionado y destruido, rápidamente es substituido por el neumocito tipo II que paulatinamente se transforma en el neumocito tipo I (86,97) y de esta manera no se pierde completamente la integridad de la membrana

na alveolar.

El papel principal de la membrana alveolar es el de impedir el paso de fluido y proteínas a el espacio alveolar - aereo aun y cuando se haya acumulado una gran cantidad de líquido en el compartimento intersticial (90), se ha observado que aunque el agua extra vascular haya aumentado hasta un 20%, se mantendrá en el compartimento intersticial - si es que no hay lesión en la membrana alveolar, sin embargo el conocimiento fisiológico de esta barrera no se comprende con exactitud en el momento actual ya que parece -- ser que la membrana capilar juega un papel de mayor importancia para regular el paso de fluido y proteínas a el espacio intersticial, sin embargo la ecuación de Starling y la fórmula que rige el paso de proteínas a el espacio intersticial tambien es aplicable a la membrana alveolar (52), - la única diferencia será cuantitativa en donde las presiones que tenderían a sacar líquido del espacio intersticial a el espacio alveolar serían la presión hidrostática perimicrovascular y la presión oncótica perimicrovascular, las fuerzas que se opondrían serán la presión alveolar y de las vías aereas terminales.

Un factor importante es el coeficiente de reflexión ya -- aquí tambien es cercano a 1, jugando un papel importante al

ECUACION DE STARLING

$$Q_f = K_f [(P_{mv} - P_{pmv}) - \sigma (\pi_{mv} - \pi_{pmv})]$$

FORMULA DE KEDEM - KATCHALSKY

$$Q_p = w(C_{mv} - C_{pmv}) (1 - \sigma) Q_f \bar{C}$$

igual que en la membrana capilar vascular para medir el paso de fluido y proteínas a el espacio alveolar, pero el mecanismo exacto de como actua se desconoce en el momento actual.

#### FISIOLOGIA DE EDEMA PULMONAR

Para entender cualquier tipo de edema es necesario revisar la ecuación de Starling (8) la cual nos explica todos los factores que gobiernan la filtración transvascular. Fig. I En donde  $Q_f$  es el grado de filtración neto,  $K$  es la conductancia de la barrera microvascular.  $P_{mv}$  representa la presión hidrostática microvascular, que no es igual a la de la aurícula izquierda, como se describio originalmente (27) - ya que la presión microvascular varia de acuerdo a la altura del pulmón, siendo mayor en las bases (6), por lo que - Staub desarrolló una fórmula para obtener un valor aproximado de la  $P_{mv}$  que se encuentra rigiendo en el pulmón en un momento dado (se le suma a la presión de la aurícula izquierda un 40% del resultado obtenido al restarle a la presión pulmonar media la presión de la aurícula izquierda), - esto se baso en estudios experimentales en pulmón de perro aislado y perfundido, se medía con micropuntura la presión pulmonar a diferentes alturas del pulmón (101).

P<sub>mv</sub> representaba la presión oncótica microvascular y se a  
sume que es igual a la encontrada en los grandes vasos ---  
(52). La P<sub>pmv</sub> es la presión hidrostática perimicrovascular  
(presión intersticial) el valor real de esta presión es mo-  
tivo de grandes controversias, ya que no es posible de me-  
dirlo directamente en los sitios de intercambio de fluido -  
en el pulmón, por lo que se ha reportado como igual (70,71)  
inferior (102) o superior (103) a la presión alveolar tanto  
en condiciones normales como en el edema pulmonar.

Como se describió previamente hay dos tipos de tejido conec-  
tivo liso, en el tejido extra alveolar ha sido posible el -  
medir la presión intersticial con micropuntura y se encon-  
tro que es inferior a la presión alveolar y más negativa -  
que la presión pleural (77), en cambio la presión intersti-  
cial alveolar es igual o muy similar a la presión alveolar,  
por lo que se deduce que el grado de filtración del fluido  
disminuye cuando se aumenta la presión alveolar por arriba  
de la presión microvascular en experimentos de pulmón de pe-  
rro aislado (70). Esta diferencia de presiones es la que ha  
ce que el tejido intersticial extra alveolar actúe como dre-  
naje del tejido intersticial alveolar como se explicó pre-  
viamente; sin embargo el valor real de las presiones inter-  
sticial en los sitios de filtración del fluido no se sabe --

con certeza en el momento actual.

$\Pi_{pmv}$  representa la presión osmótica perimicrovascular (presión osmótica intersticial) datos experimentales han demostrado que tiene una presión osmótica similar a la presión osmótica linfática (I04) y se encuentra influenciada por la cantidad de agua que se localiza en el tejido intersticial, por el drenaje de las proteínas plasmáticas por el tejido intersticial extra alveolar, y por la contribuición de sustancias con actividad osmótica como sería el ácido hialurónico (I05). Staub ha estimado que la  $\Pi_{pmv}$  es tan alta que puede ocurrir movimiento de fluido desde el espacio intravascular a pesar de que se tenga una presión positiva en el espacio intersticial (37, I04).

Q es el coeficiente de reflexión que determina la diferencia efectiva entre las presiones coloidosmóticas transvasculares, se sabe que la membrana alveolo-capilar es una membrana semipermeable perfecta por lo que se deduce que su valor es cercano a la unidad (0.9).

Para un entendimiento más completo del movimiento del fluido y de las proteínas es necesario el de conocer la fórmula de Kedem Katchalsky (I07). Fig I.

Se refiere a el movimiento de las proteínas a través de la membrana microvascular y asume los 2 modelos de transporte

de proteínas: difusión de las proteínas a través de un gra diente de concentración y la convección de las proteínas - por el flujo del fluido, en donde  $Q_p$  representa el flujo - de proteínas a través de la membrana microvascular,  $W$  es + el coeficiente de difusión,  $C_{mv}$  y  $C_{pmv}$  son las concentra-- ciones microvascular y perimicrovascular de las proteínas,  $(I - \sigma)$  es el coeficiente de sieving,  $C$  es el porcentaje - de la concentración de las proteínas en la membrana micro- vascular.

En condiciones normales la suma de todas las fuerzas ya - descritas anteriormente es discretamente positiva por lo - que permite una pequeña salida de líquido que es rapidamente drenada por los linfáticos.

#### FACTORES DE SEGURIDAD

Guyton y Col. han referido varios factores de seguridad - para prevenir el edema pulmonar, como por ejemplo del la- do de la barrera microvascular tenemos: 1.- el sistema - linfático ya discutido previamente. 2.- baja conductancia para moléculas pequeñas y fluido, lo que no permite una - acumulación excesiva en el tejido intersticial. 3.- baja - conductancia a las proteínas. 4.- presión hidrostática pe- rimicrovascular que en un momento dado se opondría a la -

T A B L A I.

CAUSAS DE I GRESO A U.T.I.

PALUDISMO (Falciparum)	1 caso.
QUEMADURAS + SEPSIS	3 casos.
POLITRAUMA + TEP	3 casos.
SANGRENO MASIVO	1 caso.
SEPSIS + TEP	4 casos.
SEPSIS + IRA	3 casos.
SEPSIS	5 casos.
TEP	3 casos.
IRA	2 casos.

la presión hidrostática microvascular. 6.- presión oncótica microvascular.

Los factores de seguridad con los que cuenta la barrera alveolar serán:

I.- El sistema linfático ya discutido previamente, solamente se recalca su importancia ya que se puede producir edema pulmonar aunque se encuentre normal la barrera alveolar y microvascular por fallas de este sistema. 2.- Una muy baja conductancia a las moléculas pequeñas y fluido. 3.- Ultra - baja conductancia a las proteínas. 4.- Presión hidrostática intersticial negativa o discretamente positiva. 5.- Tensión superficial y la presión del gas alveolar (I08).

#### MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 25 pacientes internados en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital A B C durante 1980- 1981. 13 - pacientes eran del sexo masculino y 12 del sexo femenino, - con una edad media de  $59 \pm 15$  años.

Las causas principales de su ingreso se describen en la tabla I.

A todos ellos se les diagnóstico edema agudo pulmonar tanto por clínica como radiologicamente, por dos observadores diferentes y según los criterios de Turner y cols. (I06).

En todos los casos, excento en tres se les practicó cateterismo pulmonar, por punción de la vena subclavia, yugular, femoral o bien venodisección; se les colocó un cateter de Swan-Ganz 7 french, dentro de las primeras 5 horas en que se les diagnóstico edema agudo pulmonar, siendo medidas -- las presiones cada hora por 48 a 72 hrs., obteniendose el promedio de estas, la referencia cero fué la línea axilar media al nivel del tercer espacio intercostal, en decúbito dorsal a 180 grados, las presiones se registraron en un osciloscopio de canal múltiple y en todos se logró posicionar el cateter de una forma adecuada, quedando la punta -- del cateter en el tronco de la arteria pulmonar o bien en alguna de sus ramas principales, siendo confirmada la posición por una radiografía anteroposterior del tórax, además se obtuvo al inflar el globo del cateter las ondas características de los capilares pulmonares y al desinflarlo el -- de la arteria pulmonar.

Se registraron las siguientes presiones: sistólica, diastólica, media y capilar pulmonar siendo esta última la que -- más interesó para motivos de este trabajo.

En 21 casos se les tomaron proteínas totales al mismo tiempo que se les midieron las presiones capilares pulmonares, para calcularles el gradiente de la presión coloidroestática, que es la diferencia entre la presión coloidosmótica --

## GRAFICA DE PRESIONES

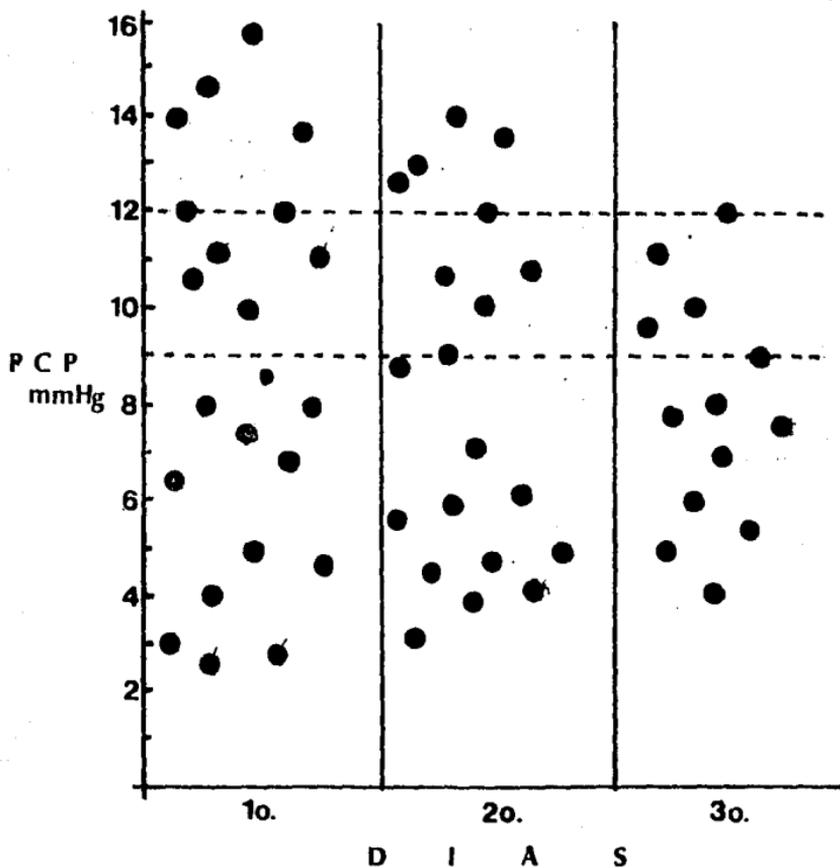


FIG.2.- Se representa en el eje de las ordenadas la presión capilar pulmonar expresada en milímetros de mercurio y en el eje de las abscisas las horas en que fueron monitorizadas los pacientes. Cada uno de los puntos negros representa un paciente. Las líneas longitudinales discontinuas representan el rango normal de la presión capilar pulmonar

plasmática y presión capilar pulmonar.

En 9 pacientes que tenían edema pulmonar de tal severidad que nos fué posible el de tomar una muestra de líquido de edema a través del tubo endotraqueal (más de 5ml de un líquido asalmonelado) al mismo tiempo que una muestra de proteínas plasmáticas totales, para calcular la relación entre la presión coloidosmótica plasmática y la presión capilar pulmonar.

Las presiones coloidosmóticas fueron calculados con la fórmula de Landis y Pappenheimer (54).

#### RESULTADOS

A los 22 pacientes que les colocamos el cateter de flotación en el tronco de la arteria pulmonar o en alguna de sus ramas principales, encontrando que solo en 4 de ellos tenían una  $\bar{Y}$  PCP mayor de 13 mmHg, el resto se encontraban dentro de la normalidad o bien baja, el 2<sup>o</sup> día de nuestro estudio 4 pacientes tenían una PCP  $\bar{Y}$  mayor de 13 mmHg pero inferior a 16 mmHg, el 3<sup>er</sup> día que fué el último de nuestro estudio de todos los casos (13 pacientes) tenían la  $\bar{X}$  de la PCP dentro de la normalidad o bien baja, nunca fué mayor de 16 mmHg en todos los pacientes estudiados (Fig.2) a pesar de que se encontraban en franco edema pulmonar tanto clínica como radiológicamente.

## GRADIENTE PCoP-PCP

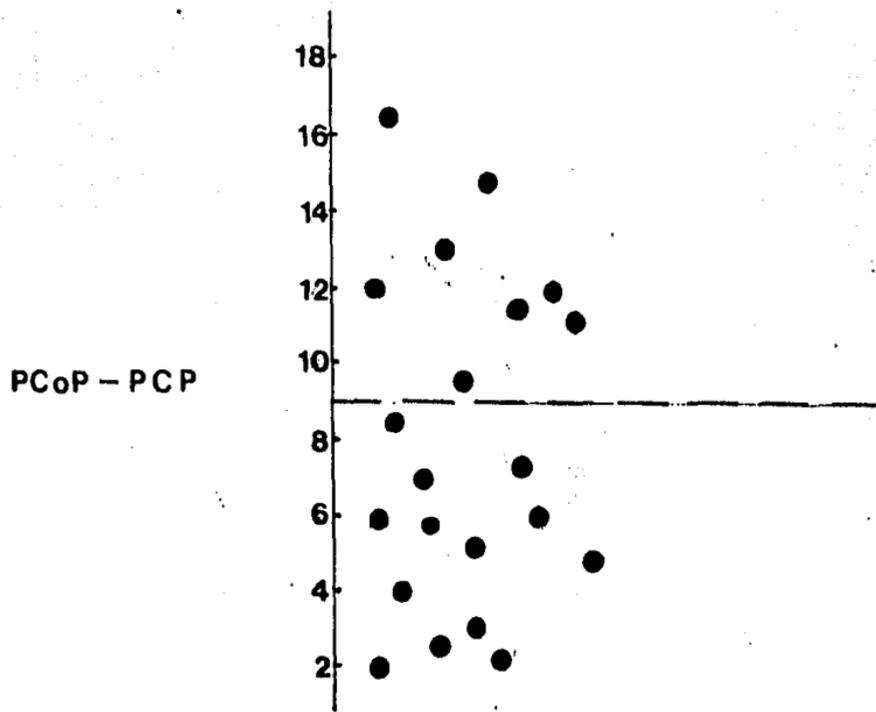


FIG.3.- Se representa en el eje de las ordenadas el gradiente presión coloidosmótica plasmática- presión capilar pulmonar expresada en milímetros de mercurio. Cada uno de los puntos negros - representa un paciente. La línea longitudinal discontinua representa el rango normal del gru diente (existen pacientes dentro y fuera del límite normal).

# RELACION PLE - PP

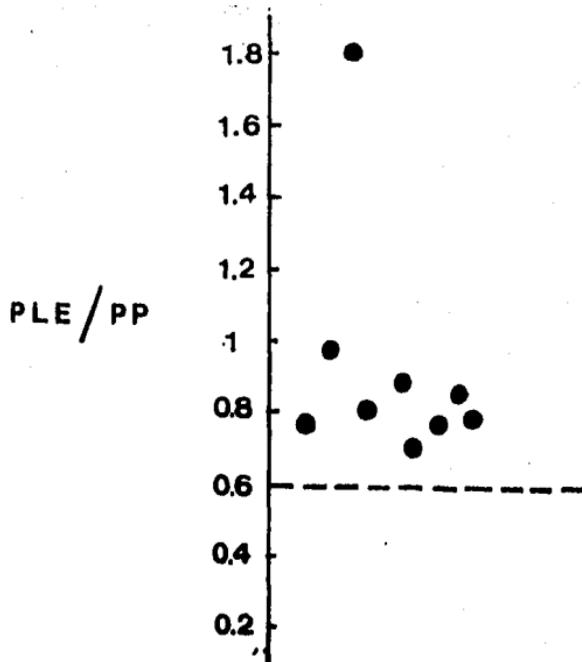


FIG.4.- Se representa en el eje de las ordenadas la relación que existe entre las proteínas plasmáticas. Cada uno de los puntos negros representa un paciente. La línea longitudinal discontinua representa el límite inferior de la relación proteínas del líquido de edema/ proteínas plasmáticas que caracteriza a el edema pulmonar no cardiogénico, observando que todos los pacientes se encuentran dentro de este límite.

De los 21 pacientes que se les calculó el gradiente PCOP-PCP, solo en 5 de ellos se encontró por debajo de 4 mmHg, estos cambios se esquematizan en la fig.3. En cambio de los 9 pacientes a los que les calculamos la relación que existe entre las proteínas del líquido de edema con las proteínas plasmáticas encontramos que en todos ellos dicha relación se encontraba por arriba de .75 (Fig.4).

### DISCUSION

El edema pulmonar se deben principalmente a 3 tipos, 2 de ellos explicados por la ecuación de Starling que son: - edema pulmonar por aumento de la presión hidrostática o - cardiogénico y edema pulmonar por alteración de la permeabilidad capilar pulmonar o no cardiogénico y el tercero se por obstrucción de los linfáticos (31) y puede ser localizado (crecimiento tumoral con obstrucción linfática localizada), generalizada (37) o bien por insuficiencia linfática primaria (linfagiectasia pulmonar), siendo secundario a supresión de los mecanismos de defensa del pulmón, tanto - alveolar como intersticial.

Nosotros tomamos la PCP como índice de la Pmv, la PCOP de las proteínas plasmáticas y la calculamos con la fórmula - previamente señalada como la  $T_{1mv}$  y la presión coloidosmótica del líquido de edema como la  $T_{1pmv}$ , la  $P_{pmv}$  es impo

ble de medir pero la estimamos cercana a cero como se encuentra descrito en la literatura para el humano (54.109). Analizando las dos ecuaciones encontramos que  $\sigma$  es el factor principal que se altera y diferencia a el edema pulmonar de presiones elevadas o cardiogénico del de bajas presiones o no cardiogénico.

En el edema pulmonar cardiogénico el coeficiente de reflexión se encuentra normal por lo que constituye una barrera efectiva para el equilibrio de las proteínas, por lo tanto las fuerzas principales que pueden producir un aumento del fluido y proteínas serán: la presión hidrostática, la diferencia entre las presiones oncótica y alteración en  $K_f$ .

Estudios experimentales han podido demostrar que un aumento de la presión hidrostática permite un aumento mayor del flujo de fluido que de proteínas (103) por lo que la relación de la presión coloidosmótica plasmática y presión coloidosmótica del líquido de edema será menor a .45 (9), además esto nos produce una disminución de la concentración de las proteínas del espacio intersticial por consiguiente una caída de la  $\Pi_{pmv}$  aumentando el gradiente de las presiones oncóticas ( $\Pi_{mv} - \Pi_{pmv}$ ), actuando como mecanismo de retroalimentación negativa por lo que impide que continúe saliendo líquido del espacio intravascular. En ninguno de

Los pacientes estudiados encontramos este índice inferior a .45, por otro lado el edema pulmonar por alteración de la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar el coeficiente de reflexión es cercano a cero por lo que la membrana ya no ofrece una barrera muy efectiva a el paso tanto de proteínas como de líquido, además la diferencia entre las 2 presiones oncóticas se encuentra reducida a expensas de un aumento de las proteínas en el espacio intersticial, por lo que la presión hidrostática sería el factor principal que regulará el flujo de fluido y proteínas, ya que en muchos casos  $K_f$  se encontrará alterado ya que depende de la integridad de la membrana alveolo-capilar, por lo tanto con pequeños cambios de la presión hidrostática se producirá un aumento importante en el flujo de fluido y proteínas a través de la membrana alveolo-capilar dañada (2) esto nos producirá un índice presión coloidosmótica plasmática, presión coloidosmótica del líquido de edema superior a .7 (9,10,11,12,13), en todos nuestros pacientes a los que les calculamos este índice se encontraba por arriba de la cifra previamente señalada.

Por otro lado todos los pacientes estudiados tenían unas presiones capilares pulmonares inferiores a 25 mmHg o bien dentro de la normalidad lo que nos indica que el edema pulmonar no es por una falla del ventrículo izquierdo sino -

por alteración de la permeabilidad capilar pulmonar (100, 99).

La disminución de la presión coloidosmótica plasmática puede producir teóricamente edema agudo pulmonar ya que reduce el gradiente PCOP-PCP, sin importar si la reducción es secundaria a un estado hipooncótico o bien por un aumento de la presión hidrostática; cuando el gradiente fué menor a 3mmHg la mayoría de los pacientes tendrán edema agudo pulmonar (28), sin embargo los reportes en la literatura son contradictorias (14), pues en animales de laboratorio se ha encontrado que disminuyendo solamente la PCOP y cerrando el gradiente no se producirá edema agudo pulmonar, sino que se agregue un factor que altere la membrana alveolo-capilar, todos nuestros pacientes que tenían una reducción de este gradiente presentaban además factores que por si solos producen edema agudo pulmonar por alteración de la membrana alveolo-capilar, por lo que consideramos que en estos pacientes la reducción del gradiente no es la causa principal aunque contribuye a producir edema agudo pulmonar no cardiogénico ( TABLA II ).

TABLA II

CAUSAS PRINCIPALES DE ALTERACION DE LA MEMBRANA ALVEOLO\_CAPILAR

DIAGNOSTICO PALUDISMO	PGP 4	PCOP	PLE/PP	PCOP-PCP	FISIOPATOLOGIA ALT DE LA MEMBRANA A-C LESION DIRECTA DEL ENDOTELIO CAPILAR.
QUEMADURAS + SEPSIS	10	23		13	ALT DE LA MEMBRANA A-C
QUEMADURAS + SEPSIS	12	16.7		4.7	ALT DE LA MEMBRANA A-C + ↓ PCOP-PCP, + ↓ PCOP.
QUEMADURAS + SEPSIS	4.5	9.5		5	ALT DE LA MEMBRANA A-C + ↓ PCOP-PCP; + ↓ PCOP.
POLITRAUMA + TEP + POLITRANS	8	24.2	0.7	16.2	ALT DE LA MEMBRANA A-C
POLITRAUMA + TEP + POLITRANS	5	16		11	ALT DE LA MEMBRANA A-C + ↓ PCOP.
POLITRAUMA + TEP + POLITRANS	12				ALT DE LA MEMBRANA A-C
GANGRADO MASIVO + POLITRANS	12	23.6	0.9	11.6	ALT DE LA MEMBRANA A-C
SEPSIS + TEP	11	23		12	ALT DE LA MEMBRANA A-C
SEPSIS + TEP	2.7	6.7		4	ALT DE LA MEMBRANA A-C + ↓ PCOP-PCP + ↓ PCOP.
SEPSIS + TEP	6.8	16.8		6	ALT DE LA MEMBRANA A-C + ↓ PCOP-PCP + ↓ PCOP.

TEP = Tromboembolia pulmonar; IRA = Insuficiencia renal aguda; POLITRANS = Politransfundido; ALT DE LA MEMBRANA A-C = Alteración de la membrana alveolo-capilar. Observamos que la mayoría de los pacientes tenían más que una causa capaz de producir edema agudo pulmonar no cardiogénico.

TABLA II

## CAUSAS PRINCIPALES DE ALTERACION DE LA MEMBRANA ALVEOLO-CAPILAR

DIAGNOSTICO	PCP	PCOP	PSE/PP	PCOP-PCP	FISIOPATOLOGIA
SEPSIS + TEP	12	15	0.83	3	ALT DE LA MEMBRANA A-C + ↓ PCOP-PCP + ↓ PCOP.
SEPSIS + IRA + TEP	13.5	23		9.5	ALT DE LA MEMBRANA A-C
SEPSIS + IRA	7.3				ALT DE LA MEMBRANA A-C
SEPSIS + IRA	2.5	4.8	0.76	2.3	ALT DE LA MEMBRANA A-C + ↓ PCOP-PCP + ↓ PCOP.
SEPSIS	8	22.5	1.8	14.5	ALT DE LA MEMBRANA A-C
SEPSIS	3	5.5	0.77	2.5	ALT DE LA MEMBRANA A-C + ↓ PCOP-PCP + ↓ PCOP.
SEPSIS	6.2	10.2	0.85	4	ALT DE LA MEMBRANA A-C + ↓ PCOP-PCP + ↓ PCOP.
TEP	16	23		13	ALT DE LA MEMBRANA A-C
TEP	10.5				ALT DE LA MEMBRANA A-C
TEP			0.8		ALT DE LA MEMBRANA A-C
IRA	14.5	17.5		3	ALT DE LA MEMBRANA A-C + ↓ PCOP-PCP + ↓ PCOP.
SEPSIS			0.79		ALT DE LA MEMBRANA A-C
SEPSIS	11.0	17.4		6.4	ALT DE LA MEMBRANA A-C
IRA	13.5	20.5		7.0	ALT DE LA MEMBRANA A-C

TEP = Tromboembolia pulmonar; IRA = Insuficiencia renal aguda; POLITRANSFUSIDO = Politransfundido; ALT DE LA MEMBRANA A-C = Alteración de la membrana alveolo-capilar. Observamos que la mayoría de los pacientes tenían más que una causa capaz de producir edema agudo pulmonar no cardiogénico.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Robin E. D., Carrol E. C., Zeil R.: Pulmonary edema --  
(First of Two parts). N Engl J Med I: 239-245, 1973.
- 2.- Carrison R.W., Scheafer R.G., Michaels S. G., Weil -  
M.H.: Pulmonary edema fluid spectrum of features in -  
37 patients. Circ 60:5, 1161-1169, 1979.
- 3.- Hurley J.V.: Current views on the mechanisms of pulmo-  
nary edema. J Pathol 125:2, 59-79, 1976.
- 4.- Visscher M.B., Haddy F.J., Stephens G.: The fisiology  
and pharmacology of lung edema, Pharmacol Rev 8:389- -  
434, 1956.
- 5.- Levin O.R., Mellis R.B., Senior R.M.: The application  
of Starling law of capillary exchange to the lung. J -  
Clin-Invest 46:934-944, 1967.
- 6.- West J.B.: Vascular disease, Chaper 6, 112-132. Pulmo-  
nary patho-physiology. The essentials, Williams and -  
Wilkins.
- 7.- Cameron G.R.: Pulmonary edema. Brit Med J I:965-972, -  
1948.
- 8.- Starling E.H.: On the absorption of fluid from the conec-  
tive tissue spaces. J Physiol 19:312, 1896.

- 9.- Fein A.I., Grossman R.P., Overland P. y cols: The value of edema fluid proteins measurement in patients with pulmonary edema. Am J Med 67:32-38, 1979.
- 10.- Vreim C.E., Staub N.C.: Protein composition of lung fluid in acute alloxane edema in dogs. Am J Physiol 230:376, 1976.
- 11.- Vreim C.E., Snashall D.P., Staub N.C.: Protein composition of lung fluid in anesthetized dog, with acute cardiogenic edema. Am J Physiol 231:I466, 1976.
- 12.- Vreim C.E., Snashall D.P., Dembling D.H., Staub n.C.: Lung lymph and free interstitial fluid protein composition in sheep with edema. Am J Physiol 230: I650, 1976.
- 13.- Edimann J.A., Vaughan T.R., Brigham K.L.V, Woolverton W C., Staub N.C.: Effect of increased vascular pressure on lung fluid balance in unanesthetized sheep. Circ - Resp 37:271, 1975.
- 14.- Virgilio R., Henning R.J., Rice C. y Cols.: Effect of colloid osmotic pressure and pulmonary capillary wedge pressure on intrapulmonary shunt. Surg Forum, 57:I68, 1978.
- 15.- Weil M.H., Henning R.J., Vinad K.P.: Colloid oncotic pressure: clinical significance. Crit Care Med 7:3, - 113-116, 1979.

- 16.- Dierce A.K.: Insuficiencia respiratoria aguda. Capitulo 5, I56-I89, Pulmón, Guntery y Welch, Ed. Médica - Panamericana 1979.
- 17.- Swan H.J.C., Ganz W., Forrester J., y cols: Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed ballon-tipped catheter. N Engl J Med 283:447-451, - 1970.
- 18.- Weil M.H. y cols.: Colloid Osmotic Pressure and pulmonary edema. Chest 72:6,692-693, 1977.
- 19.- Blaidessl F.W., Lewis F.R. Jr.: Recognition of the respiratory distress syndrome of shock and trauma. - Chaper I, I-8. Respiratory Distress Syndrome of Shock and Trauma. Vol 2I, MPCS. Saunders.
- 20.- Bywaters E.G.L.: Ischemic muscle necrosis: A type of injury seen in air raid casualties following burial - beneath debrids. J.A.M.A., I24:II03, 1944.
- 21.- Burford T.H. y Burbank B. : Traumatic wet lung: Observation on certain physiologic fundamentals in thoracic trauma. J Thor Card Surg I4:4I5, 1945.
- 22.- Moon V.H. y Kennedy P.J.: Pathology of shock. Arch - Path. I4:360, 1932.
- 23.- Moon V.H.: The pathology of secondary shock. Amer J Pathol. 24:235, 1948.

- 24.- Mallory T.B., cols: The general pathology of traumatic shock. Surg 27:629, 1950.
- 25.- Jenkins M.T., Jones R.F., Wilson B. y Meyer C.A.: Congestive atelectasia: A complication of fluid. Ann Surg 133:327, 1950.
- 26.- Baer D.M. y Osborn J.J.: The post perfusion pulmonary congestion syndrome. Amer J Clin Path., 32:442, 1960.
- 27.- Guyton A.C., Lindsey A.W.: Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. Circ Res 7:649-657, 1959.
- 28.- Weil M.H., Henning R.J., Merisette M. y cols: Relationship between colloid osmotic pressure and pulmonary artery wedge pressure in patients with acute respiratory failure. Am J Med. 84:643, 1978.
- 29.- Staub N.C., Nagane H., Pearce M.L.: Pulmonary edema in dogs, especially the sequence of fluid accumulation in the lungs. J Appl Physiol 22:227-240, 1967.
- 30.- Berry R.E.L. y Sanislow C.A.: Clinical manifestations and treatment of congestive atelectasia. Arch Surg - 87:153, 1963.

- 31.- Hardaway R.M. y cols; Intensive study and treatment -  
of shock in man. J.A.M.A. 199:799, 1967.
- 32.- Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L. y Levin B.E.:  
Acute respiratory distress in adults. Lancet 2:319, -  
1967.
- 33.- Eisman B. y Ashbaugh D.G.: Pulmonary effects of non-  
thoracic trauma. Proceedings of a Conference Conduc--  
ted by Committee on Trauma Division of Medical Scien--  
ces, National Academy of Sciences, National Reseach -  
Council, Washington, D.C., 29 February- 2 March, 1968  
Published in Journal of Trauma, 8: september, 1968.
- 34.- Liu R.C. Jr. y Cols.: Massive pulmonary microembolism  
in regional shock. Surg Forum, 12:13, 1966.
- 35.- Stallone R.J. y cols.: Pulmonary changes following -  
ischemia of the lower extremities and their treatment.  
Am Rev Dis, 100:819, 1969.
- 36.- Penttoppidan H., Geffin B., Lewenstein E.: Acute res-  
piratory failure in the adult (First of Three parts)  
N Engl J Med 287:14, 690-697, 1972.
- 37.- Cowan G.S.M., Staub N.C. y Edmunds L.H.: Changes in -  
fluid compartments and dry weights of reimplanted dog

- lungs. J Appl Physiol 40:962-970, 1976.
- 38.- Demling R.H., Niehaus G. Will J.A.: Pulmonary microvascular response to hemorrhagic shock, resuscitation and recovery. J. Appl Physiol 46:498-503, 1979.
- 39.- Briham K.L., Woolverton W.C., Blake L.H., Staub N.C.: Increased sheep lung vascular permeability caused by pseudomonas bacteremia. J Clin Invest 54:792-804, 1974
- 40.- Malkin A.B., Lee B.C., van der Zee H., Johnson A.: - Role of fibrin in the genesis of pulmonary after embolization in dog, Cir Res 45:120-25, 1979.
- 41.- Okuda K., Nakahara K., Wiedner W.J., Binder A., Staub N.C.: Lung fluid exchange after uneven pulmonary artery obstruction in sheep. Cir Res 43:152-61, 1978.
- 42.- Flik M.R., Perel A., Staub N.C.: Leucocyte are required for increased lung microvascular permeability after microemboli in sheep. Cir Res in press 1980.
- 43.- Toug T.J.K., Berdos D., Benson D.W., Carter D., Zuidema G.D., Permutts S., Cameron J.L.: Aspiration pneumonia: experimental evaluation of albumin and steroid therapy. Ann Surg 183:179-84, 1976.
- 44.- Bowers R.E., Brigham K.L., Owens P.J.: Salicylate

- pulmonary edema: mechanism in sheep and review of the clinical literature. *Am Rev Resp Dis* II5:261-68, 1977.
- 45.- Millen J.E., Glauser F.L., Smeltzer D., Egan P., Propert K., Fischer P., Dearden L., Otis P.: The role of leucocytes in ethchlorvynol induced pulmonary edema. *Chest* 73:75-78, 1979.
- 46.- Bressack M.A., McMillan D.D., Bland R.D.: Pulmonary oxygen toxicity: increased microvascular permeability to protein in unanesthetized lamb. *Lymphology* 12:133-39, 1979.
- 47.- Bowers R.E., McKeen O.R., Park B.E., Brigham K.L.: Increased pulmonary vascular-permeability follows intracranial hypertension in sheep. *Am Rev Resp Dis* II9:637-41, 1979.
- 48.- Van der Zee H., Malkin A.B., Lee B.C., Hakim T.S.: Lung fluid and protein exchange during intracranial hypertension and role of sympathetic mechanism. *J Appl Physiol* 48:273-80, 1980.
- 49.- Wray N.P. y Nicotra M.B.: Pathogenesis of neurogenic pulmonary edema. *Am Rev Resp Dis* II8:783-86, 1978.
- 50.- Schulz H: Die submikroskopische Anatomie und pathologie der lunge. Berlin, Springer-Verlag, 1959.

- 51.- Sorokin S.P.: The cells of the lung, Morphology of experimental respiratory carcinogenesis: Proceeding of biology division, Oak Ridge National Laboratory, conference held in Gatlingbur, Tennessee, May 13:16, - 1970 (AEC Symposium Series No 212. Edited by Plettesheim, M.T. Hanna Jr., J.W. Deatherage Jr., Springfield Virginia U.S. Department of Commerce, 1970, pp 3-13.
- 52.- Staub N.C.: Pulmonary edema. *Physiol Rev* 54:678-811, - 1974.
- 53.- Shancies H.M.: Noncardiogenic pulmonary edema. *Med Clin North Am.* 61:131-37, 1977.
- 54.- Landis E.M., Papenheimer J.R.: Exchange of substances thoug the capillary walls. *Handbook of Physiology* sec 2, vol 2 (Fiel J ed.) Baltimore, Williams y Wilkins CO., 1963, p 961.
- 55.- Scoggin C.H., Hyers T.M., Reeves J.T., Grover R.F.: High-altitude pulmonary edema in children and youngs adults of Leadville, Colorado. *N Engl J Med* 297:1269-72, 1977.
- 56.- Fein A., Rackom E.C., Jawerence G.: Acute Pulmonary edema in plasmodium falciparum malaria; *Am Rev Resp Diseases* 118,425-29, 1977.

- 57.- Isak B.A., Seleny P.L., Noah Z.L.; Venous air-embolism, a possible cause of acute pulmonary edema. *Anesthesiology* 45:453-55, 1976.
- 58.- Stein L., Beraud J., Cavanilles J., de Luz P., Weil - M.H., Shubin H.: Pulmonary edema during fluid infusion in the absence of heart failure. *J.A.M.A.* 229:1,65-68, 1974.
- 59.- Sackner H.A., Faisal K.A., Dubois A.B.: Determination of tissue volumes and carbon dioxide dissociation slope of the lung in man. *J Appl Physiol* 19:374-80, 1969.
- 60.- Iliff L.D.: Extra alveolar vessels and edema development in excised dog lungs. *Cir Res* 28:524-32, 1971.
- 61.- Low F.N.: Extracellular component of pulmonary alveolar wall. *Arch Intern Med* 127:847-52, 1971.
- 62.- Reid L.: Structural and functional reappraisal of the pulmonary artery system. *Scientif Basis Med Ann Rev* pp 280-307, 1968.
- 63.- Fawcett D.W.: Comparative observation on the fine structure of blood capillaries, the peripheral blood vessels (International Academy of Baltimore, Williams and Wilkins Co., 1963. pp 17-44.

- 64.- Karnovsky M.J.: Morphology of capillaries with especial reference to muscle capillaries, IIO pp 34I-350
- 65.- Grone G.: Capillary permeability-Techniques and problems, (IIO) pp 15-3I.
- 66.- Pietra G.G., Szidon J.P., Leventhal M.M. y cols.: -- Histamine and interstitial pulmonary edema in the dog. *Cir Res* 29:323-37, 197I.
- 67.- Scheeberger E.E., Karnovsky M.J.: The influence of intravascular fluid volumen on the permeability of newborn and adult mouse lungs to ultrastructural protein tracers. *J Cell Biol* 49:3I9-34, 197I.
- 68.- Howell J.B.E., Parmutts S., Proctor D.F. y cols.; -- Effect of inflation of the lung on different parts of pulmonary vascular bed. *J Appl Physiol* 16:7I, 196I.
- 69.- West J.B., Dollorey L.T., Heard B.E.: Increased pulmonary vascular resistance in the dependant zone of the isolated dog lung caused by perivascular edema. *Cir Res* 17:191-206, 1965.
- 70.- B.G., Hauge A., Nicotaysen G.: Alveolar pressure and lung volumen as determinants of net transvascular fluid filtration. *J Appl Physiol* 42:476-82, 1977.

- 71.- Woolverton N.C., Brigham K.L., Staub N.C.; Effect of passive pressure breathing on lungs lymph flow and water content in sheep. *Cir Res* 42:550-57, 1978.
- 72.- Weibel E.R.: The ultrastructure of the alveolar-capillary membrane or barrier, the pulmonary circulation and interstitial space. Edited by A.P. Fishman, H.H. Hecht. Chicago, University of Chicago Press, 1969 pp 9-27.
- 73.- Weibel E.R., Bachofen H.: Structural design of the alveolar septum and fluid exchange, in Fishman A.P., --  
 Rrkin E.M. (eds): Pulmonary edema. Bethesda, American Physiology Society, 1979, pp I-20.
- 74.- Low F.N.: The extracelular position of the human -- blood-air barrier and its relation to tissue space. - *Anat Rec* I39:I05-I23, 1961. .
- 75.- Mead J., Whittenberger J.L.: Lung inflation and hemodynamics, in; Handbook of Physiology, Bethesda, Ameri  
 can Physiology Society, 1963, pp 477-486.
- 76.- Lung morphology: continuation of Lung Morphology Work  
 shop, first part of wich was held in Denver on June -  
 Io and II, 1968. Current Reseach in Chorinc Respirato  
 ry Disease: Proceeding of the eleventh Aspen Emphysema  
 Conference, Aspen, Colorado, June I2-I5, 1968.

Washington D.C., Government Printing Office, 1969. pp  
I99-212.

- 77.- Goshy M., Lai-Fook S.J., Hyatt R.E.: Perivascular -  
pressure measurement by wick-catheter technique in -  
isolated dog lobes. J Appl Physiol 46:950-55, 1979.
- 78.- Staub N.C.: The pathogenesis of pulmonary edema. Prog  
in cardiovasc Diseases; 0:23,53-80, 1980.
- 79.- Lauweryns D.M.: The yuxta-alveolar Lymphatics in the  
human adult lung: histologic studies in 15 cases of -  
drowning. Am Rev Resp Dis 102:877-85, 1970.
- 80.- Pump K.K.: Lymphatics of the human pulmonary alveoli:  
preliminary report. Chest 58:140-46, 1970.
- 81.- Kato F.: The fine esturcture of the lymphatics and -  
the passage of china inje particles throug their walls  
Nagoya Med J 12:221-46, 1966.
- 82,- Ryan S.F.: The structure of the intraalveolar septum -  
of the mammalian lung. Anat Rec 165:467-83, 1969.
- 83.- Staub N.C.: Pathways of fluid and solute fluxes in --  
pulmonary edema in Fisham A.P., Renkin E.M. (eds): Pul  
monary edema. Bethesa, American physiol and Society, -  
1979,pp 113-24.

- 84.- Renkin E.M.: Multiple Pathways of capillary permeability. *Cir Res* 41:735-43, 1977.
- 85.- Breeze R.G., Weeldom E.B.: The cells of pulmonary airways. *Am Rev Resp Dis* 116:705-77, 1977.
- 86.- Bachifen M., Weibel E.R.: Alteration of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia, *Am Rev Resp Dis* 116:589-615, 1977.
- 87.- Georke J.: Lung surfactant. *Biochim Biophys Acta* 334: 241-261, 1974.
- 88.- Bignon J., Jaurand M.C., Pinchon M.L. y cols.: Immunoelectron microscopic and immunochemical demonstration of serum protein in the alveolar lining material of the rat lung. *Am Rev Resp Dis* 113:109-120, 1976.
- 89.- Gorin A.B., Stewart P.: Differential permeability of endothelial and epithelial barriers to albumin flux. *J Appl Physiol* 47:1315-24, 1979.
- 90.- Smashall P.D., Weidner M.J., Staub W.C.: Extravascular lung water after extracellular fluid volume expansion in dogs. *J Appl Physiol* 42:624-29, 1977.
- 91.- Casley-Smith Jr.: The fine Structure and permeability of lymphatics under some pathological conditions, New

Trends in Basic Lymphology. Edited by J.M. Collete, G Janet, E Schoffeniels. Basel, Birkhäuser verlag, 1967, pp I24-I37.

- 92.- DeFouw D.O., Berendsen P.B.: Isolated Perfused dog - lungs: A comparative stereologic comparison with normal dog lungs. Am J Anat I5I:337-344, 1978.
- 93.- Bertalanffy F.D.: Respiratory tissue: structure, histologic, cytedynamics. Part 2. New approaches and interpretations. In Rev Cytol I7:2I3-97, 1964.
- 94.- Kisch B.: Electron microscop of the lung in acute pulmonary edema. Exp Med Surg I6:I7-28, 1958.
- 95.- Klaus M., Reiss O.K., Tooley W.H. y cols.: Alveolar epithelial cell mitochondria as source of the surfactive lung lining. Science I37:750-5I, 1962.
- 96.- Sard S.I., Klein R.M., Morrell L.W. y cols.: Metabolism of alveolar cells: histochemical evidence and relation to pulmonary surfactant. Science I52:657-59, 1966.
- 97.- Carrington C.B., Green T.J.: Granular pneumocytes in early repair of diffuse alveolar injury. Arch Intern Med I26:264-465, 1970.

- 98.- Simanr A.S., Ineves S., Hogg J.C.: Penetration of respiratory epithelium of guinea pigs following exposure to cigarette smoke. Lab Invest 31:75-81, 1974.
- 99.- Nixon P.G.F.: Pulmonary edema with low left ventricular diastolic pressure in acute myocardial infarction. - Lancet 2:146-47, 1968.
- 100.- Croos C.E., Shaver J.A., Wilson R.J. y cols.: Mitral stenosis and pulmonary edema and lung lymphatic function. Arch Intern Med 125:248-54, 1970.
- 101.- Gaar K.A., Taylor A.E., Owens L.J. y cols.: pulmonary capillary pressure and filtration coefficient in the isolated perfused lung. Am J Physiol 213:910-14, 1967.
- 102.- Parker J.C., Guyton A.C., Taylor A.E.: Interstitial and capillary pressure estimated from intra-alveolar fluid pressures. J Appl Physiol 44:267-76, 1978.
- 103.- Mirtzener W., Robothan J.L.: Distribution of interstitial compliance and filtration coefficient in canine lung. Lymphology 12:140-48, 1979.
- 104.- Staub N.C.: Steady state pulmonary transvascular water filtration in unanesthetized sheep. Cir Res 28/29 (suppl 1): 135-39, 1971.

- IO5.- Guyton A.C., Granger H.J., Taylor A.E.: Interstitial fluid pressure. *Physiol Rev* 51: 527-63, 1971.
- IO6.- Turner A.F., Lau F.Y.K., Jacobson G.: A method for the estimation of pulmonary venous and arterial pressure from the routine chest roentgenogram *Am J Roentgeno Rad Nucl Med* 116:97, 1972.
- IO7.- Kedem O., Katchalsky A.: Thermodynamic analysis of the permeability of biological membranes to non-electrolytes, *Biochim Biophys Acta.* 27:229, 1958.
- IO8.- Gibson H., Taylor A.E., Guyton A.C.: Edema "safty factors". *Physiologist* 14:150, 1971.
- IO9.- Gaar K.A., Taylor A.E., Guyton A.C.: Effect of lung edema on pulmonary capillary pressure. *Am J Physiol* 216:1370, 1969.
- IO10.- Capillary permeability: The transfer of molecules and Ions between capillary blood and tissue: Proceedings of the Alfred Benzon Symposium II, Copenhagen, 22-26 June, 1969, held at the premises of the Royal Danish Academy of Sciences and Letters. Edited by C Crone, NA Lasen, New York, Academic Press, 1970.