



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Facultad de Medicina  
División de Estudios  
de Posgrado

11228  
30  
CIUDAD DE MEXICO  
Servicios de Salud  
DDF



Dirección General de Servicios de Salud del Departamento  
del Distrito Federal.

Dirección de Enseñanza e Investigación

Subdirección de Enseñanza

Departamento de Posgrado

Curso Universitario de Especialización en: Medicina Legal

**EDEMA AGUDO PULMONAR NEUROGENICO EN EL TRAUMATISMO  
DE CRANEO EXPERIMENTAL.**

**TRABAJO EXPERIMENTAL BASICO**

Presenta

**Médico Cirujano: GIL PEREA RIVERA**

Para obtener el Grado de

**ESPECIALISTA EN MEDICINA LEGAL**

Asesores de Tesis: M. C. Patólogo Francisco Villalobos Romero  
M. C., M. en C. José Luis Figueroa-Hernández

1990 - 1992

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1993



## **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.

## I N D I C E

## I. RESUMEN

## II. INTRODUCCION

- 2.1. ANTECEDENTES GENERALES
- 2.2. CONSIDERACIONES ANATOMICAS, FISIOLÓGICAS Y PATOLÓGICAS
  - 2.2.A. SISTEMA VENTRICULAR
    - 2.2.A.a. VARIABLES PATOLÓGICAS DEL SISTEMA VENTRICULAR
  - 2.2.B. APARATO RESPIRATORIO (NIVEL BRONCOALVEOLAR)
    - 2.2.B.b. VARIABLES PATOLÓGICAS DEL APARATO RESPIRATORIO

## III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- 3.1. HIPOTESIS
- 3.2. OBJETIVOS

## IV. METODOS

- 4.1. TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO POR EL METODO DE SANGRE AUTOLOGA Y EDEMA PULMONAR NEUROGENICO
  - 4.1.A. RESULTADOS PRELIMINARES
- 4.2. TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO POR EL METODO DE SANGRE AUTOLOGA VERSUS CRIOPRECIPITADO Y EDEMA PULMONAR NEUROGENICO

## V. RESULTADOS

- 5.1. FOTOGRAFIAS

## VI. DISCUSION

## VII. CONCLUSIONES

## VIII. BIBLIOGRAFIA

## I. RESUMEN

Después de los informes iniciales acerca de la relación entre el traumatismo craneoencefálico y el edema pulmonar neurogénico, y de edema pulmonar por encefalitis, se ha seguido descubriendo la asociación entre hemorragia cerebral, por traumatismo o sin el, y edema pulmonar. Así mismo, se ha intentado reproducir experimentalmente en animales el traumatismo craneoencefálico para inducir edema pulmonar neurogénico, con la idea de confirmar su etiopatogénia y la fisiopatología en encéfalo y pulmón, los cuales no han tenido el éxito esperado. Cameron y ScMelb en 1948, suponen que el responsable sea la trombina, el fibrinógeno o ambos, ya que su inyección intracisternal en ratas, induce edema pulmonar neurogénico. Sin embargo, los informes recientes de traumatismo craneoencefálico y edema pulmonar neurogénico no han sido corroborados experimentalmente. El propósito de este trabajo fue inducir edema pulmonar neurogénico mediante la producción experimental del traumatismo craneoencefálico en el ratón por el método de "Sangre autóloga"; caracterizar el perfil macro y microscópico de las modificaciones que induce el traumatismo craneoencefálico y el edema pulmonar neurogénico, y tratar de determinar si el fibrinógeno ICV ( en forma de crioprecipitado, CPC ) reproduce los mismos fenómenos que el método de Sangre autóloga (SA), realizando curvas de dosis respuesta para diferentes volúmenes, en grupos de 20 animales. Se logró producir edema agudo pulmonar mediante la inyección ICV de sangre autóloga; Por otro lado, macroscópicamente el encéfalo y los pulmones no mostraron datos patológicos ( Por ejemplo, edema). Además, microscópicamente 85% de los ratones que recibieron SA o CPC mostraron edema pulmonar neurogénico en grados variables, siendo más intenso para CPC ( 75-100%, por campo) que para la SA (25-50%). Las características microscópicas en el encéfalo fueron: Hemorragia focal y laminar en aracnoides y vasos subaracnoideos con edema y congestión; en el neuropilo hubo congestión, edema, hemorragia focal y multifocal; en vasos cerebrales se encontró congestión en grados variables; en el sistema ventricular hubo congestión, edema, hemorragia focal y laminar. En los pulmones se encontró: patrón alveolar conservado o zonas de atelectasia; vasos congestionados; en bronquiolos: congestión, edema y hemorragia focal; los tabiques interalveolares: congestión, edema y hemorragia focal y en pleuras hubo congestión y hemorragia focal. Luego de la inyección ICV, murieron inmediatamente el 65% y 70% de los ratones que recibieron 25 o 50 mcl de CPC, el 10% y 30% de los que recibieron 25 o 50 mcl de SA y 10% de los controles que recibieron agua destilada con 10 o 25 mcl. El CPC produce daños similares a los de la SA; a igual volumen CPC induce la muerte inmediata en proporción mucho mayor que SA; asimismo, el edema encefálico y pulmonar fue mayor con CPC.

## II. INTRODUCCION

## 2.1. ANTECEDENTES GENERALES

Uno de los primeros informes acerca de que la muerte en los pacientes con traumatismo craneo encefálico se debe a los efectos de la epinefrinemia neurogénica fue hecho por Moutier en 1918 (1). Asimismo, es conocido el hecho de que durante la primera guerra mundial fueron numerosos los casos de edema agudo pulmonar (EAP) ocasionados por heridas supratentoriales. En 1925, Meurers mediante la inyección suboccipital de veratrina en el perro provoca EAP (2); por otro lado, Vicent y Bernard en 1926 describieron casos de encefalitis complicada con EAP y un año después, en 1927, Antonini y Biancaloni reportaron numerosos casos de traumatismos con daño del cerebro y la columna cervical, los cuales se acompañaron de EAP (1). Además, en 1933 Brown-Séguard produce EAP en el conejo y ratas mediante la estimulación eléctrica del ganglio estrellado (8). Farberer en 1937 supuso que los cambios pulmonares seguidos a la vagotomía cervical eran debidos a la pérdida de vasoconstrictores simpáticos, privando a los vasos pulmonares de la dinámica vascular adecuada (3); en ese mismo año, Cooke reporta los conflictivos usos de los salicilatos y de la fisogstigmina en sujetos sanos con cólico ureteral y poco después con edema pulmonar (1). En 1939, Jarrish, Richter y Thomas reproducen los

experimentos de Meurers utilizando otras sustancias que aumentan la presión intracraneana y producen también edema pulmonar (2). En el mismo año Weissman presenta datos de la recopilación de 586 autopsias en donde manifiesta que el 70% de los pacientes con traumatismo de cráneo o con hemorragia cerebral espontánea murieron en edema pulmonar (4).

Entre los procedimientos experimentales para provocar edema agudo pulmonar neurogénico (EAPN), destacan: a) la inducción de la elevación inespecífica de la presión endocraneana en el cerdo (5) y el perro (6); b) la inyección intracisternal de trombina y fibrinógeno en ratas y conejos (2); c) mediante discretas lesiones bilaterales en el hipotálamo anterior o en los núcleos paraventriculares en ratas (7-9); d) por lesión bilateral del vago o por sección medular a nivel de la séptima vértebra cervical en conejillos de indias (10); e) por estimulación hipotalámica (11) o lesionando al hipotálamo por radiofrecuencia, termocoagulación o electrolisis (12) y provocando traumatismo cráneo-encefálico (13). De lo anterior se desprende la consideración de que los estímulos que originan la producción del EAPN son originados en el Sistema Nervioso Central y por consiguiente es muy probable que la permeabilidad capilar pulmonar pueda ser modificada por hipoxia ya que no es de pensarse en que exista modificación en el calcio iónico circulante ni factores determinantes de plaquetopenia (14).

En la literatura reciente se ha informado de varios casos de EAP neurogénico. Por ejemplo, Yabumoto y cols. en 1986 informan de un caso como consecuencia de la ruptura de un aneurisma intracraneano (15); Schell y cols en 1987, otro caso debido a hemorragia subaracnoidea en un enfermo cardiaco (16); Klein en 1987, informó de una neoplasia cerebello-pontina y neurinoma del nervio acústico (17); Dettbarn y Davidson en 1989, informaron del tratamiento de la enfermedad endocraneana con diuréticos y fármacos anti edema pulmonar (18). Touho y cols en 1989, en un estudio prospectivo de 25 pacientes con hemorragia cerebrovascular en los que se valoró la presión venosa central (PVC), el índice cardiogénico y el índice de resistencia vascular, encontraron que el EAPN se asociaba con mayor frecuencia a la falla ventricular de origen cardiaco (19). Bekemeyer y Pinstein en 1989, señalan al EAPN como un problema de diagnóstico diferencial en urgencias (20). El factor común en los casos mencionados, es la presencia de sangre en el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, ninguno de ellos ha sido corroborado experimentalmente en animales de laboratorio.

Por otro lado, la elevada morbimortalidad causada por la sobrepoblación y el abuso de la tecnología automotriz caracterizada porque lanzan a la venta automotores con mayor potencia y velocidad, determinan un incremento notable en los casos de politraumatizados, en especial de traumatismo

cráneocencefálico, cuya complicación más grave es el EAPN.

Además, el ingreso a los Hospitales de Concentración del Departamento del Distrito Federal de individuos con traumatismo de cráneo es muy elevado, ya que de cada mil pacientes encamados, aproximadamente el 15% es a consecuencia de lesiones de cráneo. Se estima que cerca de 120 (70%) pacientes tienen la posibilidad de desarrollar EAPN, que los llevaría a la insuficiencia respiratoria aguda y finalmente a la muerte (21).

## 2.2. CONSIDERACIONES ANATOMICAS, FISIOLÓGICAS Y PATOLÓGICAS

Los aspectos básicos que se deben considerar parten del conocimiento de las estructuras anatómicas normales, respecto al Sistema Ventricular y el Aparato Respiratorio (nivel bronco-alveolar).

### 2.2.A. SISTEMA VENTRICULAR-LIQUIDO CEFALORAQUIDEO

#### FISIOLOGIA

El líquido cefalorraquídeo, cristalino e incoloro, llena las cavidades internas del sistema nervioso central y los espacios que lo rodean. Es isotónico con el plasma sanguíneo y de

composición muy semejante a el; sin embargo, es diferente ya que posee proteínas en concentración insignificante. Los sitios donde se produce el líquido cefalorraquídeo son los plexos coroideos de los ventrículos laterales, principalmente, así como en los plexos del ventrículo medio y del cuarto ventrículo; su volumen aumenta debido al líquido que resuma en toda la superficie cerebral, el cual probablemente provenga de los espacios perineuronales. En general, se considera que de los ventrículos laterales el líquido cefalorraquídeo pasa por los agujeros interventriculares de Monro al ventrículo medio, luego al acueducto de Silvio hacia el cuarto ventrículo, del cual sale por los agujeros medio de Magendie y los laterales de Luschka a la cisterna subaracnoidea. Desde la región basal, circula alrededor de la médula espinal hasta la cisterna lumbar y asciende sobre la superficie del cerebelo y circula por el foramen oval y sobre la superficie del cerebro hasta la bóveda craneana. El líquido regresa a la corriente venosa al ser reabsorbido por las vellosidades y las granulaciones aracnoideas, sobre todo en el seno longitudinal superior, una parte importante drena hacia los espacios del tejido conjuntivo relacionados con los nervios.

El bloqueo de la libre comunicación entre los sistemas ventriculares y el espacio subaracnoideo, en el agujero interventricular de Monro, el acueducto de Silvio o el cuarto

ventriculo, puede originar hidrocefalia que es la dilatación de las cavidades que causa atrofia por compresión de la corteza cerebral(22).

El exámen del liquido cefalorraquídeo casi ha llegado a ser método sistemático en neurologia clínica, para descubrir sustancias anormales o variaciones de los componentes y para estimar la presión, cuyo valor normal es entre 60 y 180 mm de agua en decúbito lateral. Es posible introducir una aguja en el espacio subaracnoideo a cualquier nivel de la médula espinal (verbigracia, al inyectar un anestésico para producir bloqueo espinal), o bien por el agujero occipital hacia la cisterna bulbocerebelosa e inclusive a través del cerebro hasta alcanzar los ventriculos laterales (22).

#### 2.2.A.a. VARIABLES PATOLOGICAS DEL SISTEMA VENTRICULAR

- 1) Presencia de fibrinógeno en el líquido cefalorraquídeo.
- 2) Hematomas subaracnoideos, intraparenquimatosos o ambos.
- 3) Edema cerebral.
- 4) Hemorragia multifocal perivascular (anular) por hipoxia.
- 5) Alteraciones degenerativas neurogliales por hipoxia.

## 2.2.B. APARATO RESPIRATORIO

## ANATOMIA

El pulmón es un órgano par en forma de semicono que ocupa las cavidades laterales del tórax, los pulmones están separados por el corazón y los órganos del mediastino, presentando cada uno tres caras: una externa convexa adaptada a la concavidad de la parrilla costal, una inferior concava en íntima relación con la convexidad diafragmática y una interna que mira hacia el mediastino y tiene una muesca vertical llamada hilio, por donde pasan las estructuras que forman el pedículo pulmonar (arteria y venas pulmonares, bronquio y ramos nerviosos); en el pulmón izquierdo, sobre la cara interna por debajo y hacia adelante se aprecia una concavidad donde asienta la viscera cardiaca y por ello se le llama concavidad cardiaca, la cual también existe en el pulmón derecho aunque en menor porción.

El pulmón derecho tiene un peso de 375 a 550 gramos, es de mayor tamaño que el izquierdo, pero dos o tres centímetros más corto debido a la elevación que el hígado hace sobre el hemidiafragma en ese lado; está dividido por medio de fisuras en tres lóbulos: superior, medio e inferior. El pulmón izquierdo tiene un peso de 325 a 450 gramos, es más pequeño, más estrecho y más largo que el opuesto y está dividido en dos lóbulos; superior e inferior.

Cada lóbulo pulmonar, a su vez se halla dividido en lobulillos llamados primarios y secundarios, estos últimos tienen forma piramidal cuyas bases miden desde poco menos de un centímetro hasta dos centímetros y están dirigidas hacia la periferia del lóbulo aplicadas contra la pleura, donde pueden observarse las áreas poligonales que limitan cada base. El vértice de los lobulillos recibe un bronquiolo que se ramifica en su interior. Por otro lado, el lobulillo primario es una unidad pequeña formada por un conducto alveolar, un saco alveolar y un alveolo acompañado de nervios, vasos sanguíneos y linfáticos, pudiendo contener un lobulillo cincuenta o más de ellos.

Cuando el bronquiolo penetra en el lobulillo produce varias ramas y se extiende en todas direcciones del mismo a modo de un árbol ramificado; a ese nivel, presenta un diámetro menor de un milímetro, son faltos de cartilago, sus paredes no poseen glándula alguna y contienen un alto porcentaje de músculo liso en relación con los bronquios, ya que a medida que disminuye su diámetro aumenta su musculatura. Presentan también un revestimiento epitelial, no tan grueso como el de los bronquios, que en las ramas mayores es de tipo cilíndrico ciliado y en las terminales cúbico no ciliado. Con frecuencia, el epitelio ciliado está ausente en los bronquiolos normales que tienen un diámetro menor de 0.35 milímetros, pudiendo estar presente como resultado de un proceso inflamatorio o de una condición degenerativa. Las ramas finales de los bronquiolos en el interior de un lobulillo

reciben el nombre de "bronquiolo respiratorio", cada bronquiolo termina ensanchándose a modo de largos pasadizos que reciben el nombre de conductos alveolares, estos a su vez se ramifican permitiendo que tres o seis de ellos sean abastecidos por un solo bronquiolo.

A cada lado de estos pasadizos quedan unas cámaras abiertas que reciben el nombre de alveolos, de los que se ha calculado que existen 750 000 000 o más. Cada alveolo tiene forma globular, con un diámetro aproximado de 100 micras y una gran superficie expuesta al aire. La superficie respiratoria total se aproxima a 90 metros cuadrados, lo que equivale a 100 veces la superficie cutánea corporal de una persona adulta.

A lo largo del curso de los conductos alveolares y sobre todo cerca de su terminación, los conductos pueden abrirse también en espacios a modo de rotondas, que a su vez desembocan en alveolos separados. A estos espacios se les ha denominado sacos alveolares. Por consiguiente los alveolos se encuentran a lo largo de los conductos alveolares y alrededor de los sacos alveolares (23).

2.2.B.b. VARIABLES PATOLOGICAS DEL APARATO RESPIRATORIO  
(NIVEL BRONCO-ALVEOLAR).

En el edema agudo pulmonar se ha descrito una gran variedad de datos patológicos, entre los que destacan:

- 1) Edema y congestión pulmonar difuso, zonal o multizonal.
- 2) Coagulación intravascular con o sin infarto pulmonar hemorrágico, que puede ser zonal o masivo. Y se puede acompañar de actividad macrofágica por histiocitos (fagocitos), en especial en presencia de hemosiderina.
- 3) Descamación de células alveolares y bronquiales.
- 4) Colapso bronquio-alveolar (actelectasias).
- i) Complicaciones bacterianas.
  - a) Bronquitis
  - b) Neumonitis (intersticial)
  - c) Neumonía lobar
  - d) Bronconeumonía
  - e) Abscesos piógenos.

6) Sufusiones hemorrágicas subpleurales (Manchas de Tardieu) (24,35,25).

Se ha reconocido la asociación entre diferentes tipos de lesiones producidas en el encéfalo y el desarrollo de edema agudo pulmonar (edema pulmonar neurogénico). Se ha propuesto una redistribución del flujo sistémico hacia el pequeño circuito como consecuencia de la descarga autonómica secundaria, pero no ha sido comprobada (24).

Así mismo, se ha mencionado un aumento de la permeabilidad inducida por mediadores neurohormonales (probablemente bradicininas), y a pesar de ser clara la asociación trauma encefálico y edema pulmonar los mecanismos no son bien conocidos. De la misma forma, poco se conoce sobre los mecanismos por los cuales se desarrolla edema pulmonar mediante el embolismo pulmonar, la cardioversión eléctrica, la eclampsia y la anestesia (24).

El paciente que se presenta en el servicio de urgencias refiriendo disnea o insuficiencia respiratoria, deberá ser objeto de estudio minucioso tomando en cuenta las causas de tales alteraciones. Las posibilidades pronósticas y de tratamiento de estos pacientes depende de la prontitud con la que se establezca el diagnóstico del edema en cualquiera de sus variedades, así se evitará el avance del proceso y resultará menor el deterioro del

paciente. El médico tratante deberá conocer e identificar los procesos capaces de desencadenar el edema y de diagnosticarlo en sus etapas tempranas (25, 26).

Desde el punto de vista clínico, se pueden distinguir tres fases en el curso del edema agudo pulmonar: congestión, edema intersticial y edema alveolar.

Durante la fase de congestión los cambios son muy sutiles, puede no haber manifestaciones clínicas o encontrarse disnea de grandes esfuerzos. Al aumentar la congestión vascular pulmonar, las alteraciones se hacen más manifiestas, la disnea se torna de medianos a pequeños esfuerzos y la angustia lleva al paciente a solicitar atención médica. Se encuentra tos seca o con expectoración escasa y aireada; también se puede encontrar disnea paroxística nocturna. Tratándose de edema de origen hemodinámico, se podrán encontrar cambios radiológicos sugerentes de congestión vascular pulmonar, como son: distensión de las venas hiliares e inversión en la relación del diámetro de los vasos entre la base y los vértices de los pulmones (redistribución del flujo).

Las presiones parciales de oxígeno y bióxido de carbono se mantienen normales, así como la resistencia de las vías aéreas; la distensibilidad del pulmón, por el contrario, está disminuida, la presión capilar pulmonar está aumentada, hallazgo que marca la pauta para diagnosticar el edema pulmonar de origen hemodinámico.

Las manifestaciones mencionadas persisten y se agravan cuando el proceso se encuentra en la fase de edema intersticial. Puede aparecer disnea de reposo y ortopnea, aumenta la angustia y se hacen evidentes los signos de insuficiencia respiratoria, taquipnea y taquicardia. En el caso de insuficiencia cardiaca se podrá encontrar ingurgitación yugular. Es común el hallazgo de estertores crepitantes y subcrepitantes, de predominio en las porciones subescapulares; las sibilancias denotarán la presencia de broncoespasmo agregado. Así, también se auscultará presencia del tercero o cuarto ruido, o galope de suma en el caso de edema hemodinámico.

Desde el punto de vista radiológico, la fase de edema intersticial se caracteriza por borramiento de los bordes de los vasos en las regiones hiliares y por la presencia de las denominadas líneas B de Kerley (distensión de los vasos linfáticos originados en los tabiques que siguen a las venas pulmonares) en la periferia, paralelas a la superficie pleural y las líneas A de Kerley (cortas, de los hilios a la periferia en las regiones perihiliares) más comunes en los estados agudos. La PaO<sub>2</sub> se mantiene en límites normales gracias al aumento del trabajo respiratorio, pero la PaCO<sub>2</sub> disminuye; las resistencias de las vías aéreas aún se mantienen normales.

Durante las fases de edema agudo la expectoración aumenta y se vuelve abundante, es fluida, espumosa y puede adquirir un

color rosado (asalmonado) de tono variable. La insuficiencia respiratoria es muy evidente mediante tiros intercostales, supraesternales y supraclaviculares, taquicardia, taquipnea, cianosis y mal estado general del paciente. La piel se torna marmórea y de continuar el proceso se acentúa la cianosis, la hipoxia induce estupor y finalmente se puede presentar la muerte.

En la radiografía del tórax, además de los signos mencionados, se observan infiltrados abundantes de bordes poco nítidos localizados en el segmento del pulmón más afectado. El análisis de los gases en sangre revela hipoxia e hipercapnea; la capacidad vital y la distensibilidad pulmonar se encuentran muy bajas y la resistencia de las vías aéreas se eleva (27).

#### ETIOLOGIA

Es práctica común clasificar al edema pulmonar en cardiogénico y no cardiogénico. Esto se debe a que la insuficiencia cardiaca congestiva es una causa importante de aumento en la presión hidrostática pulmonar capaz de llevar al edema. La connotación "cardiogénico" tiene significado fisiopatológico, pero la definición del edema pulmonar "no cardiogénico" es poco clara pues engloba varias categorías de alteraciones, no tiene un sustrato fisiopatológico y por lo tanto

no se recomienda su aplicación.

Actualmente, la clasificación más aceptada es aquella que toma en cuenta las variables descritas en la ecuación de Starling para el intercambio de líquidos. Así, podemos encontrar alteraciones de la presión hidrostática (edema de presión), del coeficiente de reflexión de macromoléculas (alveotóxico o aumento de la permeabilidad), disminución del drenaje linfático, disminución de la presión coloidosmótica intracapilar y otras (27).

#### CAUSAS DE EDEMA AGUDO PULMONAR

1.- HIPERTENSION CAPILAR PULMONAR debido a:

- a) Problemas cardiovasculares.
- b) Exceso en la administración de líquidos.
- c) Obstrucción venosa pulmonar

2.- AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA ALVEOLO-CAPILAR debido a:

- a) Síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto.
- b) Neumonía por aspiración.

- c) Infecciones (bacterianas o virales).
- d) Síndrome de daño capilar difuso.
- e) Tóxicos (fósforo, humo, veneno de víbora, aspirina y otros).
- f) Sustancias vasoactivas (cininas y prostaglandinas).
- g) Coagulación intravascular diseminada (sepsis).
- h) Reacciones inmunes.

### 3.- OTRAS CAUSAS:

- a) Bloqueo linfático
- b) Disminución de la presión coloidosmótica intravascular.
- c) Edema pulmonar por reexpansión.
- d) Edema pulmonar neurogénico.
- e) Edema pulmonar poselectroversión.
- f) edema pulmonar barométrico.
- g) Aumento de la presión superficial alveolar (24,28)

### EDEMA PULMONAR AGUDO

La acumulación anormal de líquidos en el espacio extravascular pulmonar, incluyendo tanto el espacio intersticial (EI), como el alveolar (EA), da como resultado edema del pulmón. Cualquiera que sea la etiología, se produce un cuadro de insuficiencia respiratoria, disminuye la adaptabilidad pulmonar y

se altera el intercambio gaseoso con la consecuente hipoxemia arterial.

La unidad alveolo-capilar está constituida por el espacio aéreo alveolar (EAA), el epitelio alveolar, el espacio intersticial (EI) , el endotelio capilar y el espacio intravascular (EV) , fisiológicamente se puede dividir al EI en dos porciones continuas, el intersticio de la pared alveolar y el intersticio de las porciones interlobulares, perivascular y peribronquial, compuesto de tejido conectivo laxo.

A su vez, en el intersticio de la pared alveolar se pueden encontrar dos interfases, una membrana muy delgada relacionada con la hematosis denominada interfase de intercambio gaseoso y otra más gruesa, con mayor cantidad de líquido intersticial que preserva la hematosis.

Por otra parte, el tejido conectivo laxo se encuentra un poco más alejado de la unidad alveolo-capilar, tiene menor cantidad de líquido y por lo tanto menor presión hidrostática que el intersticio alveolar. Este tejido contiene los vasos linfáticos pulmonares que favorecen la remoción y movilización del exceso de líquido acumulado, de esta forma es posible establecer el flujo de líquido a través del intersticio pulmonar.

El líquido intersticial pulmonar se encuentra en forma de gel y es capaz de absorber el líquido extravasado, que difunde por gradiente de presión hacia el tejido conectivo laxo donde finalmente drena por los vasos linfáticos. La mayor parte del

espacio extravascular (EE) pulmonar constituye el espacio aéreo alveolar; el epitelio alveolar, a diferencia del endotelio capilar, es relativamente impermeable a líquidos y a solutos. Por tanto, la dinámica normal de los líquidos en el pulmón tiene dos bases importantes: 1) El pulmón contiene normalmente cantidades constantes de líquido intersticial y 2) Este líquido fluye sin entrar al alveolo y es eficientemente drenado a través de los vasos linfáticos (24, 27, 28).

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde 1918 existe información sobre el EAPN, desde entonces se siguen proporcionando informes confiables con datos sobre su fisiopatología. Así mismo, debido a la importancia del traumatismo craneoencefálico por la frecuencia elevada con que se presenta en nuestra población, se pretende corroborar la relación que existe entre el traumatismo de cráneo y el EAPN; es decir, la etiopatogenia y la fisiopatología del EAPN experimentalmente, entre la presencia de sangre (en especial del fibrinógeno) en el líquido cefalorraquídeo y la aparición del EAPN, lo que permitirá reforzar el uso de medidas preventivas comunes (uso de cinturón de seguridad y otras) y proporcionar una orientación sobre las bases para su manejo terapéutico, a fin de disminuir la morbilidad y la mortalidad por TCE y EAPN.

#### 3.1. HIPOTESIS

Si se libera sangre o fibrinógeno en el líquido cefalorraquídeo, con o sin traumatismo craneoencefálico, se producirá edema agudo pulmonar de origen neurogénico.

## 3.2. OBJETIVOS

1. Inducir el desarrollo de EAPN mediante la producción experimental de TCE en el ratón.
2. Caracterizar el perfil de modificaciones histopatológicas, macro y microscópicas, que el EAPN inducido origine en algunos órganos vitales para fundamentar el diagnóstico. Y de ser posible para dar una orientación en el manejo terapéutico de las alteraciones hemorrágicas.

## IV. METODOS

## 4.1. TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO POR EL METODO DE SANGRE AUTOLOGA. EDEMA PULMONAR NEUROGENICO.

Para el desarrollo del trabajo experimental, fue necesario diseñar un método para reproducir el traumatismo craneoencefálico en los ratones e inducir la hemorragia intracraneana, que permitiera la observación adecuada del fenómeno. El método se denominó SANGRE AUTOLOGA y en su desarrollo se utilizaron ratones de la cepa taciónic, machos, adultos, de 25 a 35 gramos de peso corporal, por su disponibilidad, facilidad de manejo y tiempo de sobrevida relevante a la inyección intracerebroventricular (ICV). Los animales se mantuvieron en condiciones ambientales a  $22 \pm 2$  grados centígrados de temperatura, periodos de luz oscuridad de 12/12 horas, acceso libre al agua y alimento. Se colocaron en jaulas de acrílico de 36x26x16 cm, en grupos de 10 ratones, ya sea para recibir sangre los animales tratados y agua bidestilada los controles.

El método denominado SANGRE AUTOLOGA (29) consistió en amputar los cinco mm de la parte distal de la cola del ratón, para tomar una muestra de sangre por capilaridad en un tubo capilar sin heparina, en el que antes se había medido y colocado

una marca a los 10, 25, y 50 microlitros (cuando se utilizó el volumen de 100 mcl, se llenaron dos tubos capilares), enseguida, se aspiró el volumen contenido en el capilar mediante una microjeringa, con la que se inyectó el volumen correspondiente en el cráneo del ratón, en un punto situado por delante de las orejas, aproximadamente a cinco mm a ambos lados de la línea media y a tres mm de profundidad, maniobra con la que se deposita el líquido en los ventrículos cerebrales (30).

Tanto de los animales que murieron espontáneamente como de los que fueron sacrificados, se obtuvieron algunos órganos vitales a saber: encéfalo, corazón, pulmones y riñones. Enseguida, se colocaron en frascos con una solución de formol al 10% para su fijación durante un periodo de tres a cinco días, al cabo de los cuales, con la ayuda de un bisturí, se procedió a tomar una muestra de aproximadamente dos a tres mm de espesor. Estas se colocaron en cápsulas metálicas apropiadas para someterlos a la deshidratación en el procesador de tejidos durante 12 horas continuas. Una vez deshidratado, se incluyeron en parafina líquida y al solidificar en bloques se colocaron en el microtomo para realizar los cortes microscópicos de cinco micras de espesor, aproximadamente. Enseguida, se pusieron durante cerca de 30 segundos en el baño de flotación con agua tibia, luego se acomodaron en portaobjetos de cristal; se sometieron a un proceso estándar de rehidratación y finalmente a

un proceso de tinción con hematoxilina y eosina. Después de agregar una gota de resina sintética, se colocó el cubreobjetos y la preparación quedó lista para ser observada al microscopio de luz y para la toma de microfotografías.

Las preparaciones de los diferentes órganos fueron analizadas por el patólogo, para emitir un dictámen acerca de las modificaciones histopatológicas macro y microscópicas.

#### 4.1.1. RESULTADOS PRELIMINARES

Luego de la inyección ICV murieron inmediatamente el 100% de los ratones que recibieron 100 mcl de agua bidestilada o de sangre autóloga; de los animales que recibieron 50 mcl de agua bidestilada o de sangre autóloga, murieron 0 y 30% respectivamente. Ninguno de los animales que recibieron los volúmenes más pequeños de agua bidestilada o de sangre autóloga (25 y 10 mcl) murieron.

Los animales que sobrevivieron a la inyección ICV de agua o de sangre, fueron sacrificados cinco días después. En todos los casos se tomaron las muestras tisulares como antes se mencionó.

El estudio macroscópico y microscópico, mostró ausencia de patología relevante en encéfalo (fotos 1 y 9) y pulmones (fotos 3 y 4), en los ratones inyectados con agua (70%), excepto en

aquellos (30%) en que el traumatismo del procedimiento de inyección causó una hemorragia intracraneana (foto 7).

Por otro lado, todos los ratones (100%) a los que se administró sangre por vía ICV sólo mostraron datos patológicos al ser analizados microscópicamente; a nivel del encéfalo, consistieron en edema, congestión y hemorragia subaracnoidea (foto 8); en los pulmones fueron: congestión vascular, edema alveolar con patrón conservado y hemorragia en bronquiolos (foto 6).

Sin embargo, no hubieron diferencias importantes entre los diferentes volúmenes inyectados de 25 y 50 mcl.

En cambio con el volumen de 10 mcl, las alteraciones fueron mínimas.

Además, los ratones que sobrevivieron a la administración de sangre ICV y que posteriormente fueron sacrificados, mostraron mayor grado de edema pulmonar neurogénico que aquellos que murieron inmediatamente (foto 6).

Este método ofrece las siguientes ventajas:

- 1) el animal está en condiciones naturales.
- 2) No se requiere anestesiar a los ratones ni reciben medicamentos

- 3) el daño directo al tejido nervioso es mínimo o no existe
- 4) los volúmenes iguales o menores de 50 ml, inducen la muerte inmediata de los animales en baja proporción (<30%)
- 5) El traumatismo no induce incapacidad motora en los ratones, de manera que pueden llevar a cabo sus actividades habituales de consumo de agua y alimento
- 6) El bajo costo y su gran accesibilidad, permiten el uso de amplios grupos de ratones.
- 7) El tiempo de sobrevivencia es óptimo, ya que permite seguir la evolución del daño que en el encéfalo producen la sangre autóloga hasta por 15 días, en que los sobrevivientes fueron sacrificados.

#### 4.2. TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO POR EL METODO DE SANGRE AUTOLOGA VS CRIOPRECIPITADO. EDEMA PULMONAR NEUROGENICO.

Una vez que se demostró la eficacia, confiabilidad y reproducibilidad del método de sangre autóloga, se procedió a llevar a cabo el siguiente diseño con la idea de corroborar experimentalmente la hipótesis.

Se utilizaron 120 ratones de la cepa taconic, machos, adultos, de 25 a 35 gramos de peso, mantenidos en condiciones ambientales constantes ( $22 \pm 2$  °C de temperatura y ciclos de luz-oscuridad de 12/12); se asignaron en forma aleatoria a uno de tres grupos. Al primer grupo se le administró por vía ICV "sangre total", al

segundo se le inyectó crioprecipitado ICV (el que contiene principalmente fibrinógeno, factor VIII, y fibrinolectina)(31) y al tercero se le suministró agua destilada por vía ICV, en todos los casos en el líquido cefalorraquídeo. Con base en los resultados del método de sangre autóloga, en los tres grupos se realizaron curvas de dosis respuesta para dos niveles de dosis (calculada en volumen, de 25 y 50 mcl), en subgrupos de 20 animales.

Inmediatamente después de la administración ICV de las sustancias en estudio o del control, los ratones fueron colocados en las jaulas de acrílico para su observación, anotándose la latencia para la presentación de la muerte espontánea o el tiempo en que fueron sacrificados. En todos los casos, se procedió a practicarles la Necropsia y a efectuar al estudio macro y microscópico del encéfalo, el corazón, los pulmones y los riñones, mediante el procedimiento descrito en el método de sangre autóloga (fotos 1,2 y 3).

## V. RESULTADOS

Como antes se mencionó, la administración de agua destilada por vía ICV, no indujo edema pulmonar neurogénico, excepto en los casos en que la inyección produjo hemorragia. En cambio, el edema pulmonar neurogénico apareció en 75% de los ratones que recibieron 25 mcl y 65% con 50 mcl de crioprecipitado; los ratones que recibieron sangre mostraron edema pulmonar neurogénico en 60% con 25 mcl y en 85% con 50 mcl (Tabla I).

Respecto a la latencia de la muerte, con la administración de sangre murieron inmediatamente después de la inyección 12 de 40 animales que la recibieron (30%) y con crioprecipitado lo hicieron 21 de 40 ratones (52.5%). Respecto a los dos volúmenes utilizados, ocasionaron la muerte inmediata en 6 de 20 ratones (30%) tanto con 25 mcl de sangre como con 50, y en 9 de 20 ratones (45%) inyectados con 25 mcl, así como en 12 de 20 ratones (60%) con 50 mcl de crioprecipitado (Tabla II).

Los animales que sobrevivieron se mantuvieron en las jaulas respectivas, en las condiciones ambientales propias del experimento. Y fueron asignados en forma aleatoria para ser sacrificados a los cinco, 10 y 15 días posteriores a la inyección ICV. Para CPC de 25 mcl se asignaron tres, cuatro y cuatro ratones, respectivamente; para 50 mcl se asignaron tres, tres y

dos, respectivamente. Para sangre de 25 mcl se asignaron seis, cinco y tres animales, respectivamente; para 50 mcl fueron asignados tres, cuatro y siete, respectivamente. Sin embargo, algunos de ellos murieron espontáneamente dentro del lapso de 15 días que duró el experimento. Con 25 mcl de CPC murieron tres ratones (15%), cada uno a los dos, tres y cuatro días después de la inyección ICV; con 50 mcl murieron dos (10%) animales, uno a los seis días y otro a los nueve días. Con 25 mcl de sangre murieron seis ratones (30%), uno a los dos días, dos a los tres días y tres a los cuatro; con 50 mcl murieron dos (10%) animales uno a los ocho y otro a los 14 días.

Los animales sacrificados conforme al plan, a los cinco, 10 y 15 días fueron con 25 mcl de CPC dos, tres y tres ratones, respectivamente; con 50 mcl dos, dos y dos, respectivamente. Con sangre de 25 mcl fueron sacrificados cuatro, tres y un ratón, respectivamente; y con 50 mcl fueron tres, tres y seis, respectivamente. (Tabla III).

El análisis macroscópico no reveló ningún tipo de lesión. Mediante el estudio histológico, al microscopio de luz, cualitativamente el tipo de lesiones observadas tanto en el encéfalo como en los pulmones no mostró diferencias importantes en los animales que murieron inmediatamente respecto a los que se sacrificaron a los cinco, 10 o 15 días, ni en los que murieron

espontáneamente durante los 15 días de observación. Desde el punto de vista cuantitativo, las diferentes lesiones encontradas en ambos tejidos, fueron más intensas en los animales que murieron inmediatamente respecto a los que murieron o fueron sacrificados después. Así mismo, en aquellos animales muertos inmediatamente las lesiones parecieron ser mayores con crioprecipitado respecto de las lesiones que ocasionó la sangre.

En la tabla IV, se muestran comparativamente el tipo y proporción de lesiones pulmonares encontradas en los ratones que murieron inmediatamente y en los que fueron sacrificados 15 días después. Entre los primeros, las lesiones pulmonares relevantes producidas por CPC con 25 y 50 mcl respectivamente, se caracterizaron por:

- A) en bronquiolos: edema 40% y 25% , hemorragia 50% y 15% y congestión 0% y 20%;
- B) en alveolos: congestión 5% y 10%, edema 25% y 35%, y hemorragia focal 35% y 30%;
- C) en vasos congestión 45% y 60%;
- D) en tabiques interalveolares: congestión 55% y 40%, edema 0% y 25%, y hemorragia focal 30% y 25%;
- E) en pleuras: congestión 10% y 5%, y hemorragia focal 25% y 25% (Tabla IV).

Así mismo, en los animales muertos inmediatamente las lesiones pulmonares producidas por la administración de sangre en 25 y 50 mcl respectivamente, se caracterizaron por:

- A) en bronquiolos: edema 10% y 5%, hemorragia 25% y 10%, y congestión ausente en ambos casos;
- B) en alveolos: congestión 5% y 10%, edema 10% y 30%, y hemorragia focal 10% y 20%;
- C) en vasos congestión 30% en ambos;
- D) tabiques interalveolares: congestión 15% y 25%, edema 0% y 20%, y hemorragia focal 5% en ambos;
- E) en pleuras: congestión 0% y 5%, y hemorragia focal 10% y 5% (Tabla IV).

En cambio, las lesiones pulmonares producidas a los 15 días de la administración ICV de 25 o de 50 mcl de CPC, se caracterizaron respectivamente por:

- A) en bronquiolos: edema 5% en ambos, hemorragia focal 5% en ambos y congestión 5% y 0%;
- B) en alveolos: congestión 5% en ambos volúmenes, edema 10% en ambos casos y hemorragia focal 10% y 0%.
- C) en vasos: congestión 15% y 10%.
- D) en tabiques interalveolares: congestión 10% en ambos, edema 10% en los dos, y hemorragia focal 5% y 0% (foto 4).

E) en pleuras; congestión 5% y 10%, hemorragia focal 10% y 0%. (Tabla IV).

A los 15 días las lesiones pulmonares producidas por 25 o 50 mcl de sangre ICV, se caracterizaron respectivamente por:

- A) en bronquiolos: congestión 0% y 30%, edema 0% en ambos, y hemorragia 5% y 0%.
- B) en alveolos: congestión 5% y 0%, edema 0% y 30 %, y hemorragia focal 5% en ambos.
- C) en vasos: congestión 5% y 30%,
- D) tabiques interalveolares: congestión 5% y 30%, edema 0% y 30% y hemorragia focal 0% en los dos (foto 4).
- E) en pleuras: congestión 5% y 15%, y hemorragia focal 0% y 15%. (Tabla IV).

Además, en la tabla V se muestran comparativamente el grado de lesiones encefálicas producidas en los animales que murieron inmediatamente respecto de los que se sacrificaron a los 15 días después de la administración ICV.

Las lesiones relevantes producidas inmediatamente después de administrar 25 y 50 mcl de CPC se caracterizaron respectivamente por:

- A) en aracnoides y vasos subaracnoideos: congestión 5% y 35%, edema 0% y 35%, hemorragia laminar 15% y 30% y hemorragia focal 15% y 30%;
- B) en neuropilo: edema 10% y 35%, congestión 40% y 45%, y hemorragia 0 y 35%;
- C) en vasos: congestión 45% y 60%;
- D) en sistema ventricular: congestión 0 y 15%, edema ausente en ambos volúmenes, hemorragia laminar 25% y 20%, y hemorragia focal 25% y 20% (foto 7).

En la misma tabla, se muestra el porcentaje de lesiones encefálicas producidas inmediatamente por 25 o 50 mcl de sangre respectivamente y se caracterizaron por:

- A) en aracnoides y vasos subaracnoideos: congestión 0% y 10%, edema 0% y 10%, hemorragia laminar 15% y 10%, y hemorragia focal 10% y 5%;
- B) en neuropilo: edema 10% y 15%, congestión 55% y 15%, hemorragia 20% y 5%;
- C) en vasos: congestión 20% y 25%;
- D) en sistema ventricular no hubo ni congestión ni edema con ambos volúmenes, pero sí hubo hemorragia laminar 10% con ambos y hemorragia focal 20% y 10% (foto 8).

Además, dicha tabla muestra el tipo de lesiones que se

presentaron en el encéfalo de los animales sacrificados a los 15 días después. Con los volúmenes de 25 y 50 mcl de CPC las lesiones se caracterizaron respectivamente por:

- A) en aracnoides y vasos subaracnoideos: congestión 5% y 10 %, edema 0% y 10%, hemorragia laminar 5% y 0%, y hemorragia focal 10% y 0%.
- B) en neuropilo: edema 10% en ambos, congestión 5% en los dos, y hemorragia 0% y 5%.
- C) en vasos: congestión 15% y 10%.
- D) en sistema ventricular no hubo congestión ni edema con los dos volúmenes; hemorragia laminar y hemorragia focal 5% con ambos.

Con los volúmenes de 25 y 50 mcl de sangre las lesiones se caracterizaron respectivamente por:

- A) en aracnoides y vasos subaracnoideos: congestión 0% y 30%, edema 0% y 25%, hemorragia laminar 0% y 15%, y hemorragia focal 5% y 10%
- B) en neuropilo: edema 0% y 30 %, congestión 5% y 10%, y no hubieron datos de hemorragia.
- C) en vasos: congestión 5% y 30%.
- D) en sistema ventricular tampoco hubo congestión ni edema con ambos volúmenes; hemorragia laminar 0% y 15%, y hemorragia

focal 0% y 15%.

Dado que los resultados obtenidos en los ratones muertos inmediatamente así como en los sacrificados a los 5, 10 y 15 días no mostraron diferencias cuantitativas ni cualitativas relevantes, se decidió reunir los resultados en un solo gran grupo, con el propósito de analizar, mediante la prueba estadística de Chi cuadrada, si había alguna diferencia importante, significativa, entre las dos sustancias de prueba (sangre y CPC) y entre los dos volúmenes utilizados en el estudio (25 y 50 mcl).

En la tabla VI se muestran comparativamente los resultados globales del experimento respecto a las lesiones pulmonares. El bloque A, se refiere a las alteraciones histopatológicas que se producen con la administración de 25 mcl ICV de CPC (barras claras) o de sangre (barras oscuras), respectivamente y se caracterizaron por:

- A) en bronquiolos: congestión 10% y 5%, edema 60% y 25%, y hemorragia 85% y 60%.
- B) en alveolos: congestión 15% y 25%, edema 75% y 60%, y hemorragia focal 65% y 25%.
- C) en tabiques interalveolares: congestión 90% y 65%, edema 15% y 20%, y hemorragia focal 30% y 20%.

- D) en vasos: congestión del 100% con los dos volúmenes.
- E) en pleuras: congestión 15% y 25%, ausencia de edema con ambos, hemorragia focal 50% y 35%, y normales 60% y 45%.

El bloque B se refiere a las alteraciones histopatológicas que se produjeron con la administración de 50 mcl de CPC y de sangre, respectivamente y se caracterizaron por:

- A) en bronquiolos: congestión 10% y 5%, edema 10% y 0%, y hemorragia 15% y 25%.
- B) en alveolos: congestión 0% y 10%, edema 65% y 85% y hemorragia focal 35% y 45%.
- C) en tabiques interalveolares: congestión 65% y 85%, edema 60% y 70%, y hemorragia focal 20% y 15%.
- D) en vasos: congestión 85% y 95%.
- E) en pleuras: congestión 5% en ambos volúmenes, edema ausente en los dos casos, hemorragia focal 30% y 10%, y normales 50% y 80%.

En la tabla VII, se muestran comparativamente las lesiones ocasionadas en el encéfalo. El bloque A se refiere a las alteraciones histopatológicas producidas por la administración ICV de 25 mcl de CPC o de sangre, respectivamente y se caracterizaron por:

- A) en aracnoides y vasos subaracnoideos: congestión 25% en ambos volúmenes, edema 15% y 25%, normales 40% y 20%, hemorragia laminar 25% y 45%, y hemorragia focal 20% y 25%.
- B) en neuropilo: edema 30% y 40%, congestión 80% y 45%, hemorragia 10% y 30% y normales 20% con los dos.
- C) en vasos: congestión 95% y 75% y normales 5% y 20%.
- D) en sistema ventricular: congestión 5% y 10%, edema ausente con ambos volúmenes, hemorragia laminar 40% y 20%, hemorragia focal 60% y 50%, y normales 20% en los dos volúmenes.

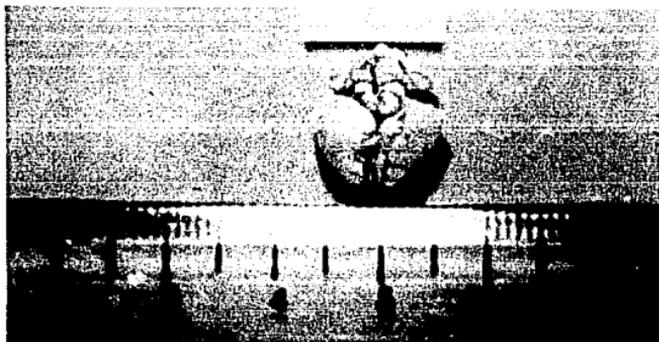
El bloque B se refiere a las lesiones histopatológicas producidas por la inyección de 50 mcl de CPC o de sangre respectivamente y se caracterizaron por:

- A) en aracnoides y vasos subaracnoideos: congestión 60% en ambos volúmenes, edema 60% y 55%, normales 0% y 5%, hemorragia laminar 35% en ambos, y hemorragia focal 35% y 30%.
- B) en neuropilo: edema 65% en ambos casos, congestión 40% y 30%, hemorragia 25% y 15% y normales 0% y 5% (foto 7 y 8).
- C) en vasos: congestión 85% y 90% y normales 0% y 5%.
- D) en sistema ventricular: congestión 5% en ambos, edema 10% en ambos volúmenes, hemorragia laminar 10% y 0%, hemorragia focal 10% y 15%, y normales 50% y 65% (foto 7 y 8).

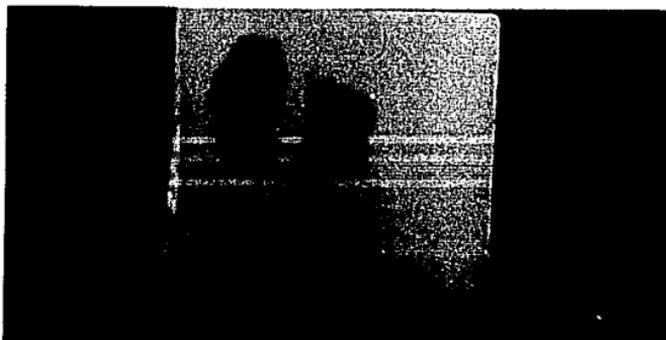
Respecto a los otros órganos estudiados, corazón y riñones,

es importante destacar que desde el punto de vista macroscópico no se observaron ningún tipo de alteraciones. De igual manera, el estudio histopatológico solo mostró congestión vascular en grado uniforme, independientemente tanto de la sustancia inyectada como de los diferentes volúmenes administrados. Así mismo, el grado de congestión no mostró diferencias importantes entre los animales que murieron inmediatamente respecto de los que fueron sacrificados en los diferentes tiempos.

## 5.1. FOTOGRAFIAS



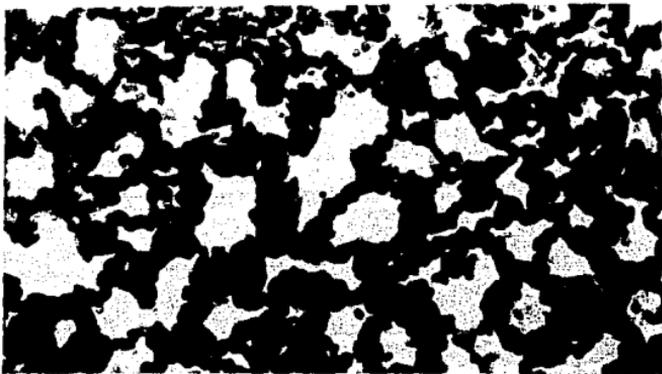
Fotografia 1. Aspecto macroscópico normal del encéfalo en el ratón.



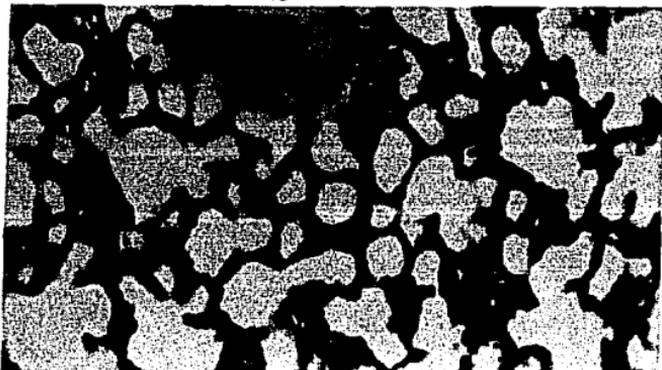
Fotografia 2. Aspecto macroscópico del encéfalo. Corte sagital a nivel de los hemisferios derecho e izquierdo, incluido en parafina. Destaca la presencia de sangre en los ventriculos cerebrales y tejido neuronal.



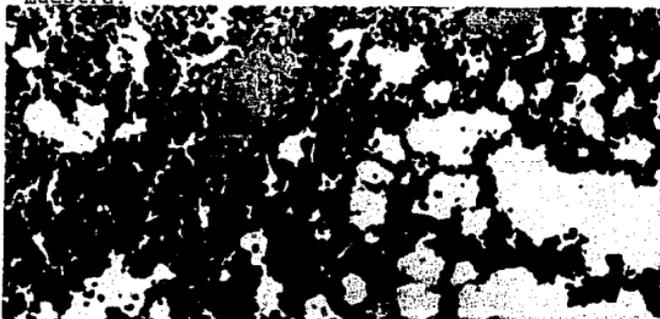
Fotografía 3. Aspecto macroscópico normal de los pulmones, en los que predomina el color rojizo.



Fotografía 4. Aspecto microscópico anormal de los pulmones. Destaca el engrosamiento, la congestión y el edema de los tabiques interalveolares con extravasación de eritrocitos.



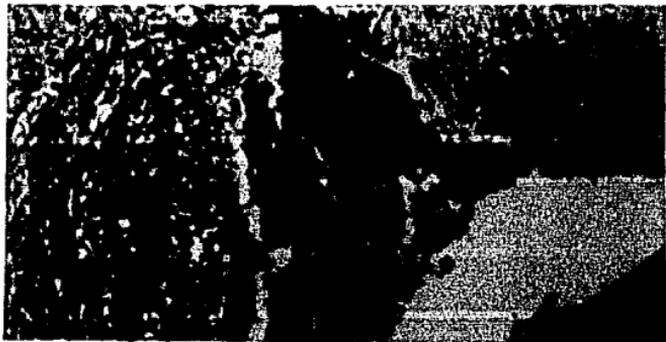
Fotografía 5. Aspecto microscópico normal de los pulmones a mayor aumento. Se observan los alveolos bien delimitado y congestión vascular mínima. Hay ruptura de algunos tabiques interalveolares debido probablemente a su manipulación al tomar la muestra.



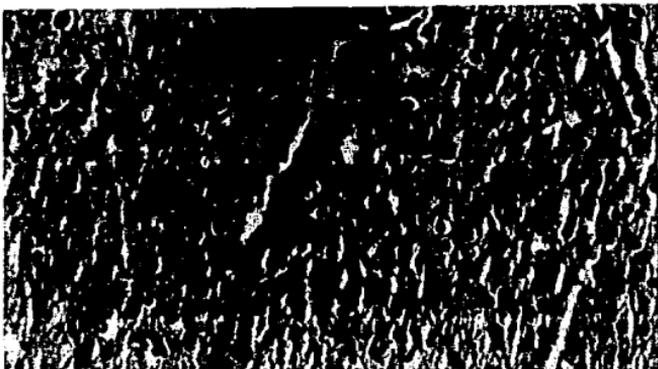
Fotografía 6. Aspecto microscópico anormal de los pulmones a mayor aumento. Destaca la presencia de edema intraalveolar, ruptura de tabiques interalveolares engrosamiento y congestión de los mismos, extravasación de eritrocitos y bronquiolos libres.



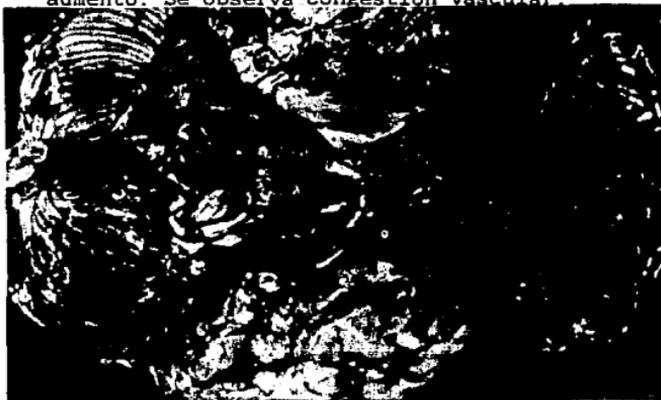
Fotografía 7. Aspecto microscópico anormal del encéfalo, por la administración de CPC ICV. Es relevante la presencia de hemorragia subaracnoidea y edema del neuropilo.



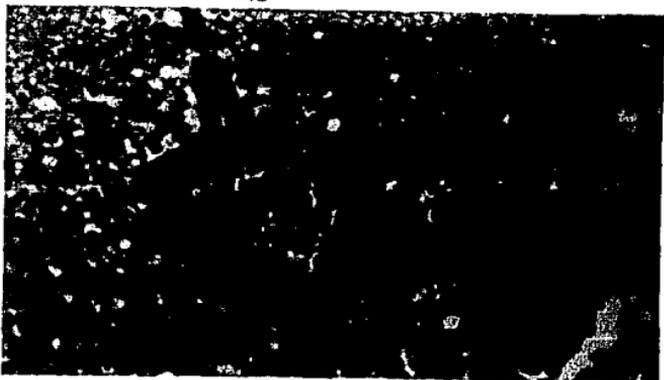
Fotografía 8. Aspecto microscópico anormal del encéfalo, producido por la administración de sangre ICV. Nótese la aparición de autólisis de eritrocitos, lisis del revestimiento ependimario, edema del neuropilo y depoblación neuroglial.



Fotografía 9. Aspecto microscópico del encéfalo normal a mayor aumento. Se observa congestión vascular.



Fotografía 10. Vista panorámica del encéfalo por su cara basal, en donde encontramos hemorragia subaracnoidea, laceración y hematoma del lóbulo frontal izquierdo.



Fotografía 11. Corte microscópico de encéfalo con zona de contusión, hemorragia intraparenquimatosa y extravasación de eritrocitos.



Fotografía 12. Corte macroscópico de los pulmones. Se observan de color rojizo asalmonado con salida de secreción de aspecto espumoso.



Fotografía 13. Corte microscópico de pulmónes. Nótese la congestión de tabiques interalveolares, ruptura de alveolos, edema intraalveolar (material acidófilo en los alveolos) y congestión venular.

Tabla I. Proporción de edema pulmonar neurogénico que se induce con la administración intracerebroventricular (ICV) de agua destilada (AD), crioprecipitado (CPC) o sangre autóloga (SA).

## EDEMA PULMONAR NEUROGENICO

VOLUMEN (microlitros)	25		50	
AD	(0)	0 %	(0)	0 %
CPC	(15)	75 %	(13)	65 %
SA	(12)	60 %	(17)	85 %

( ) = número de casos.

Tabla II. Efecto letal inmediato inducido por la administración ICV de AD, CPC o SA.

## EFECTO LETAL

VOLUMEN (microlitros)	25		50	
AD	(0)	0 %	(0)	0 %
CPC	(9)	45 %	(12)	60 %
SA	(6)	30 %	(6)	30 %

( ) = número de casos.

Tabla III. Proporción de animales que murieron o que fueron sacrificados durante los 15 días del experimento.

	MUERTE		SACRIFICADOS		
	I	E	5d	10d	15d
CPC 25 mcl	45	15	10	15	15
CPC 50 mcl	60	10	10	10	10
SA 25 mcl	30	30	20	15	5
SA 50 mcl	30	10	15	15	30

I= inmediata, E= espontánea, durante el período de 15 días de observación. d= días. Las cifras se refieren a por ciento de animales (respecto a n= a 20 ratones, 100%).

Tabla IV. Alteraciones pulmonares observadas en los ratones tras la administración ICV de CPC o SA.

		MUERTE INMEDIATA				SACRIFICADOS 15 días			
		CPC	SA	CPC	SA	CPC	SA	CPC	SA
Volumen		25	25	50	50	25	25	50	50 mcl
I	E	40	10	25	5	5	0	5	0
I	H	50	25	15	10	5	5	5	0
I	C	0	0	20	0	5	0	0	30
II	C	5	5	10	10	5	5	5	0
II	E	25	10	35	30	10	0	10	30
II	HF	35	10	30	20	10	5	0	5
III	C	45	30	60	30	15	5	10	30
IV	C	55	15	40	25	10	5	10	30
IV	E	0	0	25	20	10	0	10	30
IV	HF	30	5	25	5	5	0	0	0
V	C	10	0	5	5	5	5	10	15
V	HF	25	10	25	5	10	0	0	15

I= Bronquiolos. II= Alveolos. III= Vasos. IV= Tabiques interalveolares. V= Pleuras.

E= Edema, H= Hemorragia, HF= Hemorragia focal, C= Congestión.

Las cifras se refieren a porcentajes (n= 20 ratones, 100%).

Tabla V. Alteraciones encefálicas observadas en los ratones tras la administración ICV de CPC o SA.

		MUERTE INMEDIATA				SACRIFICADOS 15 días			
		CPC	SA	CPC	SA	CPC	SA	CPC	SA
Volumen		25	25	50	50	25	25	50	50 mcl
I	C	5	0	35	10	5	0	10	30
I	E	0	0	35	10	0	0	10	25
I	HL	15	15	30	10	5	0	0	15
I	HF	15	10	30	5	10	5	0	10
II	E	10	10	35	15	10	0	10	30
II	C	40	5	45	15	5	5	5	10
II	H	0	20	35	5	0	0	5	0
III	C	45	20	60	25	15	0	10	30
IV	C	0	0	15	0	0	0	0	0
IV	E	0	0	0	0	0	0	0	0
IV	HL	25	10	20	10	5	0	5	15
IV	HF	25	20	20	10	5	5	5	15

I= Aracnoides y vasos subaracnoideos. II= Neuropilo. III= Vasos. IV= Sistema ventricular.  
 E= Edema, HL= Hemorragia laminar, HF= Hemorragia focal, C= Congestión. Las cifras son porcentajes (n= 20 ratones, 100%).

Tabla VI. Alteraciones pulmonares globales observadas en los ratones durante los 15 días del experimento, tras la administración IVC de CPC o SA.

Volumen		CPC 25 mcl	SA 25 mcl	CPC 50 mcl	SA 50 mcl
I	E	60	25	10	0
I	H	85	60	15	25
I	C	10	5	10	5
II	C	15	25	0	5
II	E	75	60	65	85
II	HF	65	25	35	45
III	C	90	65	65	85
III	E	15	20	60	70
III	HF	30	20	20	15
IV	C	100	100	85	95
V	C	15	25	5	5
V	HF	50	35	30	10

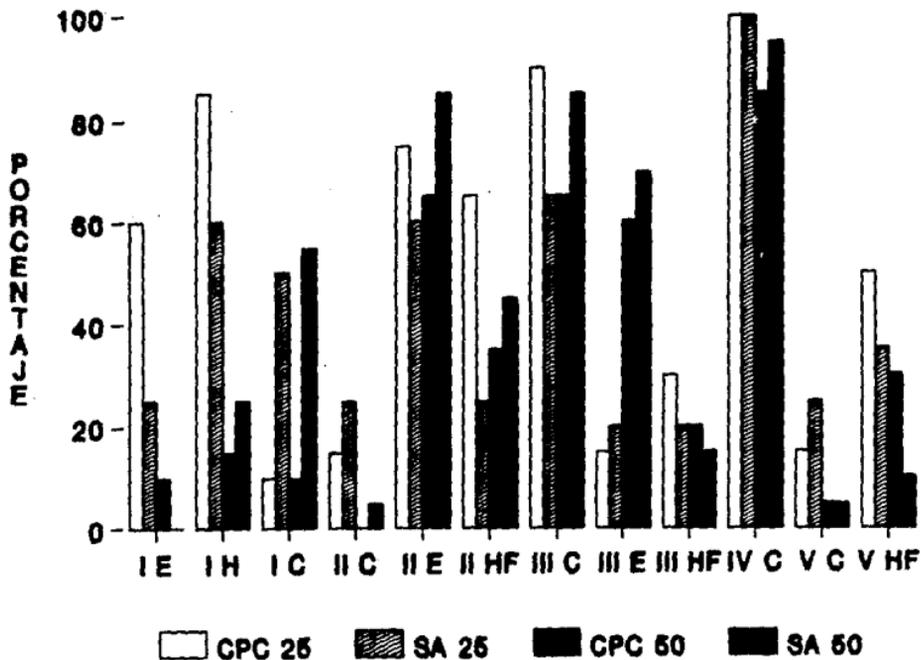
I= Bronquiolos. II= Alveolos. III= Tabiques interalveolares.

IV=Vasos. V= Pleuras.

E= Edema, H= Hemorragia, HF= Hemorragia focal, C= Congestión.

Las cifras se refieren a porcentajes (n= 20 ratones, 100%).

# ALTERACIONES PULMONARES GLOBALES



I-BRONQUIOS; II-ALVEOLOS; III-TRISQUES INTERALVEOLARES; IV-MBOS; V-PLURAS  
 E-EDEMA; N-HEMORRABIA; HF-HEMORRABIA FOCAL; C-CONGESTION

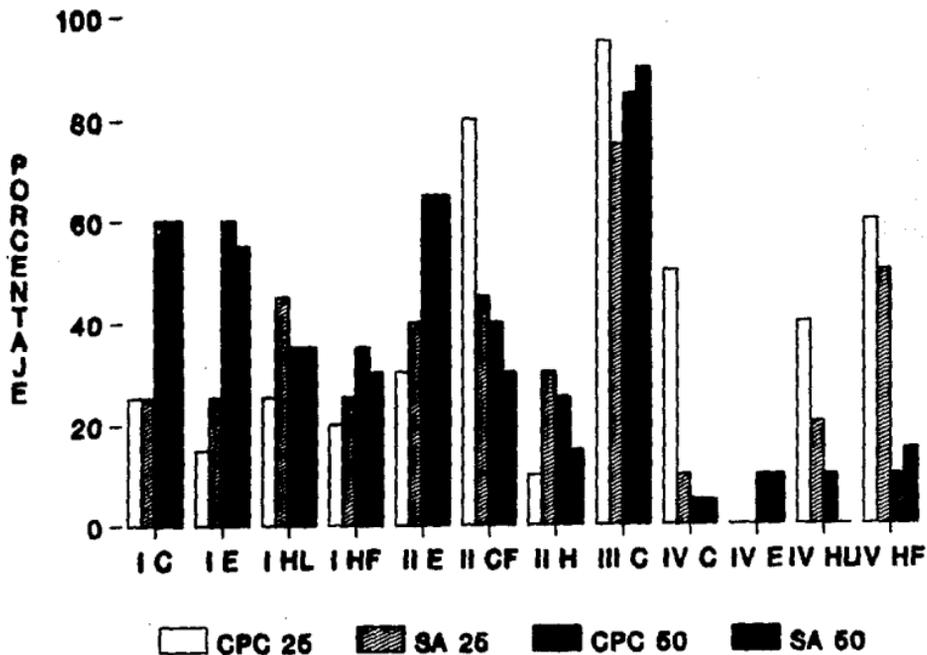
Tabla VII. Alteraciones encefálicas globales observadas en los ratones durante los 15 días de duración del experimento, tras la administración ICV de CPC o SA.

	Volumen	CPC 25 mcl	SA 25 mcl	CPC 50 mcl	SA 50 mcl
I C		25	25	60	60
I E		15	25	60	55
I HL		25	45	35	35
I HF		20	25	35	30
II E		30	40	65	65
II C		80	45	40	30
II H		10	30	25	15
III C		95	75	85	90
IV C		5	10	5	5
IV E		0	0	10	10
IV HL		40	20	10	0
IV HF		60	50	10	15

I= Aracnoides y vasos subaracnoides. II= Neuropilo. III= Vasos. IV= Sistema ventricular.

E= Edema, HL= Hemorragia laminar, HF= Hemorragia focal, C= Congestión. Las cifras se refieren a porcentajes (n= 20 ratones, 100%).

# ALTERACIONES ENCEFALICAS GLOBALES



I-ARACNOIDES Y ESPACIOS SUBARACNOIDEOS; II-NEUROPILO; III-VENTRÍCULO; IV-SISTEMA VENTRICULAR  
 E-EDEMA; HL-HEMORRAGIA LAMINAR; HF-HEMORRAGIA FOCAL; C-CONGESTION

## VI. DISCUSION

Para desarrollar un modelo apropiado acorde a nuestras necesidades, fue necesario probar diversos volúmenes de sangre ICV. Los resultados demostraron que los volúmenes pequeños (10 mcl) no fueron suficientes para desarrollar las lesiones típicas del TCE y menos aún de EAPN; en cambio los volúmenes mayores (100 mcl) resultaron mortales (100 %) y aunque si reproducen las lesiones de TCE y EAPN, no fué útil, ya que parte de la idea era desarrollar un modelo que dejara vivos a los animales durante cierto tiempo con el fin de intentar posteriormente su manipulación terapéutica. Los volúmenes de 25 y 50 mcl cumplieron con este cometido (mortalidad inmediata 30%) (32).

Por otra parte, el análisis macroscópico específico del encéfalo y los pulmones, tal como se muestra en las fotos 1-2 y 3, respectivamente, no mostraron manifestaciones ostensibles de daño tisular, excepto la lesión correspondiente al sitio por el que la aguja ingresó en el encéfalo. Estos resultados están de acuerdo con los hallazgos en humanos, en aquellos casos en que hay TCE sin hundimiento de la bóveda craneana (13,21 y 33). En los casos (30%) en que la aguja cayó sobre tejido encefálico, indujo una hemorragia que se pudo apreciar sólo al momento de hacer el corte sagital para separar los dos hemisferios (foto 2).

Además, la presencia de sangre autóloga fue capaz de desarrollar, desde el punto de vista macroscópico y microscópico, las lesiones encefálicas típicas del TCE en el humano (foto 10 y 11)) al igual que las lesiones pulmonares macro y microscópicas del EAPN (foto 12 y 13), lo cual está acorde con lo descrito en la literatura (14, 16, 34, 35).

El análisis estadístico (prueba de Chi cuadrada) de los efectos producidos por 25 y 50 mcl de sangre autóloga no mostró diferencias significativas en encéfalo ni en los pulmones ( $p > 0.05$ ).

En cuanto al CPC, los resultados muestran que es capaz de inducir lesiones típicas de TCE en encéfalo y de EAPN en pulmones y que respecto a las lesiones inducidas por sangre autóloga, el análisis estadístico (prueba de Chi cuadrada) no mostró diferencias significativas entre los efectos producidos con 25 ni con 50 mcl de cualquiera de las dos sustancias (tabla I). Esto no coincide con lo informado por Cameron y De (14), respecto a que la inyección intracisternal de fibrina con y sin heparina en ratas y conejos produjo EAPN. Sin embargo, en todos sus experimentos, los animales fueron sometidos a un procedimiento quirúrgico bajo anestesia con éter o con nembutal (14). Dado que el tipo de fibrinógeno que utilizamos no es puro (crioprecipitado), suponemos que a ello se debió la falta de

diferencia significativa entre CPC y SA. Por tanto, nuestros resultados no descartan la idea de que el fibrinógeno pudiera ser el desencadenante principal del mecanismo que origina las lesiones del EAPN; sin embargo, esta consideración requiere estudios adicionales con fibrinógeno puro para confirmar o descartar tal supuesto, así como de algún tipo de manipulación farmacológica para tratar de impedir o de revertir sus efectos.

Dado que en los estudios preliminares se encontró que el grado de lesión en encéfalo y pulmones fue mayor en los animales que se sacrificaron cinco días después de la inyección ICV de sangre respecto de los que murieron inmediatamente, tal como sucede en los humanos con TCE en que la evolución es tórpida (17-19, 21, 31, 36) o incluso en que se recuperan del EAPN asociado a hemorragia subaracnoidea (16), se trató de averiguar la latencia de muerte con las dos sustancias. El CPC al igual que la sangre inducen la muerte inmediata después de la inyección ICV, sin embargo, el porcentaje de muerte es mayor para el CPC; tal diferencia no resultó ser estadísticamente significativa ( $X^2, p > 0.05$ ). A pesar de esto, no podemos descartar la idea de que sea el fibrinógeno el causante del EAPN (tabla II) (37). Por otro lado, el tipo de lesión microscópica no varió durante los 15 días que duró el experimento y tampoco hubieron diferencias importantes cualitativas entre las lesiones observadas a los cinco, 10 y 15 días posteriores a la inyección ni en los que

murieron espontáneamente entre ese lapso.

Además, las diferencias en las lesiones pulmonares y cerebrales (tablas IV y V) por muerte inmediata con CPC y sangre, 25 y 50 mcl, no muestran un predominio hacia uno de los dos volúmenes, ya que en ocasiones 25 mcl parecen ser más lesivos, pero en otros casos lo es 50 mcl; por lo que no hay diferencia significativa entre los dos volúmenes, cualquiera puede inducir un grado similar de lesiones.

Al comparar las lesiones pulmonares y encefálicas producidas por CPC contra las de sangre, en 25 y 50 mcl, a pesar de que porcentualmente son mayores no fueron estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ , prueba de Chi cuadrada).

El tipo de lesiones pulmonares y encefálicas (tablas IV y V) a los 15 días, es cualitativamente similar con CPC y sangre, sin embargo, desde el punto de vista cuantitativo, parece no haber diferencias importantes entre CPC y sangre.

Al comparar cuantitativamente las lesiones inmediatas versus las de los animales sacrificados 15 días después, en términos generales resultó que son mayores las primeras, tanto con CPC como con sangre, sin embargo no fueron estadísticamente significativas ( $X^2$ ,  $p > 0.05$ ), lo que sugiere que las lesiones

van desapareciendo con el tiempo, probablemente por un mecanismo de adaptación, tal como sucede con algunos humanos que de no morir inmediatamente, pueden llegar a recuperarse (31,36,38). En todo caso, para la manipulación farmacológica y experimental del TCE y del EAPN, es conveniente utilizar el volumen de 25 mcl. para que el animal sobreviva algunos días y haya tiempo a la instalación de un tratamiento.

Con el propósito de corroborar la sospecha de que el CPC produce cuantitativamente mayor grado de lesiones encefálicas y pulmonares que la sangre, al analizar los resultados globales del experimento, el análisis estadístico no confirmó que el CPC sea más lesivo que la sangre, si bien porcentualmente hay diferencias entre 25 y 50 mcl. Por lo que se requiere utilizar en vez de CPC fibrinógeno puro, para corroborar la hipótesis de que sea éste el responsable del EAPN.

EL mecanismo de adaptación a las lesiones que produce el CPC es más eficaz que el mecanismo de adaptación a las lesiones que produce la sangre, esto pudiera deberse a que el CPC contiene principalmente tres sustancias, en tanto que la sangre contiene los mismos ingredientes que el CPC además de muchos otros elementos como son las proteínas, los elementos formes, etc (39,40). Por lo que la menor eficacia de este mecanismo hace que las lesiones sean mayores a los 15 días con sangre que con CPC,

si bien no llegaron a ser estadísticamente significativas.

Es necesario que la sangre contamine el LCR, con o sin daño bulbar a través de hipertensión intracraneana, para que cause un conflicto en el piso del cuarto ventrículo, específicamente en los centros neumotáxicos y cardiovasculares autónomos, e induzca el EAPN (2,41).

Por otra parte, los vasos interalveolares son capilares de una sola capa de células endoteliales que asientan en una banda delgada de fibras conjuntivas de la pared semipermeable, capa que se modifica porque al dañarse las células endoteliales no producen cemento intercelular y se vuelven permeables a líquidos, solutos, proteínas, coloides y células, eritrocitos primero y luego polimorfonucleares, todo ello debido a la hipoxia. Por tanto, nos inclinamos a pensar que en los experimentos realizados, sobretodo en los que las lesiones inducen la muerte inmediatamente, es difícil que existan modificaciones del calcio iónico, ni plaquetopenia aguda como una respuesta al TCE inducido y que la causa principal sea la hipoxia.

## VII. CONCLUSIONES

El método desarrollado ofrece ventajas definitivas sobre otros métodos de referencia encontrados en la literatura. Por otro lado, se confirmó la hipótesis de trabajo ya que tanto la administración de sangre como la de fibrinógeno (en forma de crioprecipitado), ambos por vía ICV, indujeron la aparición de daño similar al TCE y el EAPN.

Así mismo, se logró caracterizar macroscópica y microscópicamente las lesiones típicas que induce la administración de sangre autóloga y el CPC, tanto a nivel del encéfalo (TCE) como de los pulmones (EAPN).

Parece ser que el volumen crítico necesario para inducir las lesiones y que a la vez permita sobrevivir durante un tiempo prudente a los animales de laboratorio, se encuentra entre 25 y 50 microlitros.

Respecto al manejo terapéutico, se requieren experimentos adicionales para tratar de modificar la evolución tanto del TCE como del EAPN, mediante fármacos que contrarresten la actividad del fibrinógeno endógeno. Sin embargo, dado que uno de los problemas que conducen a la muerte en este tipo de pacientes es

el Edema Agudo Pulmonar Neurogénico, se recomienda extremar las precauciones y limitar el volúmen de líquidos exógenos que en la actualidad se administran comúnmente para tratar de mantener el equilibrio hidroelectrolítico en dichos pacientes. De no ser así, aún la administración de líquidos en un volumen que en otras enfermedades se considerarían insuficientes para mantener la homeostasis, en estos pacientes por el edema pulmonar neurogénico volúmenes pequeños podrían ser fatales.

Por otro lado, es pertinente destacar que las medidas del cuidado general de enfermería son de vital importancia para estos casos, por lo que el médico deberá poner énfasis especial en medidas como: movilización continua, puño percusión, aspiración de secreciones bronquiales, oxígeno humedecido y en volúmenes adecuados.

## VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Paine, R., Smith, J.: Pulmonary edema in patients dying with disease of the central nervous system. JAMA. Vol. 149:643, 1952.
2. Cameron, G. R., Sc.Melb, D.: Pulmonary edema. Brit. Med. J. Vol 1: 964, 1948.
3. Baker, A.B.: Poliomyelitis satudy of pulmonary edema. Neurology. Vol. 7, No. 11: 743, 1957.
4. Richards, P.: Pulmonary edema and intracranial lesions. Brit. Med. J. Vol. 5349: 80, 1963.
5. Campell, G.S. and Visscher, M.B.: Pulmonary lesions in guinea pigs with incresded intracranial pressure, and the effect of bilateral cervical vagotomy. Amer. J. Physiol. Vol. 157: 130, 1949.
6. Harrison, W., Liebow, A.A.: The effects increased intracranial pressure on the pulmonary circulation in relation to pulmonary edema. Circulation. Vol. 5: 824, 1952.
7. Gamble, J.E. and Patton, H.D.: Pulmonary edema and hemorrhage from preoptic lesioms in rats. Amer. J. Physiol. Vol. 172: 623, 1953.
8. Maire, F.W. and Patton, H.D.: Hyperactivity and pulmonary edema from rostral hypothalamic lesions in rats. Amer. J. Physiol. Vol. 178: 315, 1954.
9. Maire, F.W. and Patton, H.D.: Neural structures involved in the genesis of "preoptic pulmonary edema", gastric erosions and behavior changes. Amer. J. Physiol. Vol. 184: 345, 1956.
10. Borison, H.L., Kovacs, B.A.: Central mechanism in pulmonary edema of nervous origin in guinea pigs. Amer. J. Physiol. Vol. 145: 374, 1959.
11. Elliot, A.: Hyperchloremia, azotemia and pulmonary edema of cerebral origin. Acta Med. Scand. Vol. 150: 467, 1955.
12. Reynolds, R. N.: Pulmonary edema as a consequence of hypothalamic lesions in rats. Science. Vol. 141: 930, 1963.
13. MacKay, E.M.: Experimental pulmonary edema. IV. Pulmonary edema accompanying trauma to the brain. Proc. Soc. Exp. Biol and med. N.Y. Vol. 74: 695, 1952.
14. Cameron, G.R., De, S.N.: Experimental pulmanary edema of nervous origin. J. of Path and Bact. Vol. 61: 375, 1949.
15. Yabumoto, M., Kuriyama, T., Iwamoto, M., Kinoshita, T.: Neurogenic pulmonary edema associated with ruptura intracranial aneurysm: Case report. Neurosurgery. Vol. 19 No.2: 300, 1986.
16. Schell, A.R., Shenor, M.M., Friedman, S.A., Patel, A.R.: Pulmonary edema associated with subarachnoid hemorrhage. Evidence for a cardiogenic origin. Arch. Intern. Med. Vol. 147 No. 3:591, 1987.
17. Klein, M.D.: Neurogenic pulmonary edema. Am. Fam. Physician. Vol. 36 No.3: 141, 1987.
18. Dettbarn, C.L. and Davidson, L.J.: Pulmonary complications in the patient with acute head injury: neurogenic pulmonary edema.

Heart and Lung. Vol. 18 No. 6:583, 1989.

19. Touho, H., Karasawa, J. and Shishido, H.: Neurogenic pulmonary edema in the acute stage of hemorrhagic cerebral vascular. Neurosurgery. Vol. 25 No. 5:752. 1989.

20. Bekemerer, W.B. and Pinstein, M.L.: Neurogenic pulmonary edema: new concepts of an old disorder. South Med. J. Vol. 82 No. 3: 380, 1989.

21. Tena, M.L., Valencia, B.A. y Perea, R.G.: Edema pulmonar y traumatismo craneoencefálico. IX reunión Nacional de Morfología. Morelia, Michoacán. 20 al 23, Noviembre, 1991.

22. Lockhart, R.D., Hamilton, G.F. y Fyfe, F.W.: Anatomía Humana. Ed. Interamericana. México, D.F., 1979, pp 449-455.

23. Quiroz Gutierrez, F., Acosta, E., Bandera, B., Camacho, R., Larios, I. y Quiroz, P. F.: Tomo III. Aparatos respiratorio, digestivo y genitourinario. Glándulas de secreción interna y órganos de los sentidos. En: Tratado de anatomía humana. Ed. Forrua. México, D.F., 1990, pp 27-62.

24. Tranbaugh, R.F. and Lewis, F.R.: Mechanism and etiologic factors of pulmonary edema. Surgery, gynecology and obstetrics. 158:193-206, 1984.

25. Loyd, J.E., Newman, J.H. and Brigham, K.L.: Permeability pulmonary edema. Diagnosis and management. Arch. Intern. Med. 144: 143-147. 1984.

26. Goldberger, J.F., Peled, H.B., Stroh, J.A., Cohen, M.N. and Frishman, W.H.: Prognostic factors in acute pulmonary edema. Arch. Intern. Med. 146:489-493, 1986.

27.- Martínez Quiroz Alejandro: Tesis "Edema Agudo del Pulmón": México D.F. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México: 1990. 28p. Tesis para obtener el grado de especialista en Urgencias Médico-Quirúrgicas.

28.- Ybarra Macbeath Ricardo Aurelio: Tesis "Alteraciones bronquioalveolares en el traumatizado de cráneo. México D.F.: Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México: 1966. 77p. Tesis recepcional para obtener el título de Médico Cirujano y Partero.

29. Figueroa-Hernández, J.L., Villalobos, R.F., Perea, R.G. y Valencia, B.A.: Un método novedoso para inducir hemorragia intracraneana por traumatismo craneoencefálico. XXXV Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Veracruz, México. 2-6 agosto, 1992. O, 29.

30. Haley, T.J. and McCormick, W.G.: Pharmacological effects produced by intracerebral injection of drugs in the conscious mouse. Brit. J. Pharmacol. 12: 12-15, 1957.

31. Sánchez, M.P.E.: Estandarización de la determinación de la actividad del F VIII:C en crioprecipitados mediante los métodos cromogénico y de una etapa. México, D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México, 1991. 45 p. Tesis para obtener la especialidad en Bioquímica Clínica.

32. Perea, R.G., Figueroa-Hernández, J.L., Villalobos, R.F. y

- Valencia, B.A.: Edema pulmonar neurogénico en el traumatismo craneoencefálico experimental. Resultados preliminares. XXXV Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Veracruz, México. 2-6 agosto, 1992. 0,123.
33. Miller, D.J., Murray, S.L. and Teasdale, M.G.: Development of a traumatic hematoma after a "minor" head injury. *Neurosurgery*. 27(5):669-673, 1990.
34. Javad Hekmatpanah and Cameron R. Hekmatpanah.: Microvascular alterations following cerebral contusion in rats light, scanning and electron microscopy study. *J. Neurosurgery*. 62:888-897, 1985.
35. McClellan, D.M., Dauber, I.M. and Weil, J.V.: Elevated intracranial pressure increases pulmonary vascular permeability to protein. *J. Appl. Physiol.* 87(3):1185-1191, 1989.
36. Yamaki, T., Hirakawa, K., Veguchi, T., Tenjin, H., Kuboyama, T. and Nakagawa, Y.: Chronological evaluation of acute traumatic intracerebral haematoma. *Acta Neurochir.* 103:112-115, 1990.
37. Sarnoff, S.J. and Sarnoff, L.Ch.: Neurohemodynamics of pulmonary edema. II. The role of sympathetic pathways in the elevation of pulmonary and systemic vascular pressures following the intracisternal injection of fibrin. *Circulation*. 6:51-62, 1952.
38. Fein, I.A. and Rackow, E.C.: Neurogenic pulmonary edema. *Chest*. 81 (3):318-320, 1982.
39. Sprung, Ch. L., Long, W.M., Marcial, E.H., Schein, R. M. H., Parker, R.E., Shomer, T. and Brigham, K.L.: Distribution of proteins in pulmonary edema. The value of fractional concentrations. *Am. Rev. Respir. Dis.* 136:957-963, 1987.
40. Marom, M.B.: Effect of elevated vascular pressure transients on protein permeability in the lung. *J. Appl. Physiology*. 67(1):305-310, 1989.
41. Hoff, J.T., Nishimura, M., García-Uría, J. and Miranda, S.: Experimental neurogenic pulmonary edema. Part I: The role of systemic hypertension. *J. Neurosurg.* 54: 627-631, 1981.