

11262
2 y 6



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**ESTUDIO DE LA CIRCULACION ARTERIAL PULMONAR EN
MODELO DE LOBULO AISLADO IN SITU, SU HISTORIA
NATURAL, EMBOLISMO CON GELFOAM Y EFECTO DE
LA DOPAMINA.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL

GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS

PRESENTA

DRA. MA. ELENA YURIKO FURUYA MEGURO.

**DIRECTOR DE TESIS : DR. EULO LUPI HERRERA
COASESOR : DR. HECTOR GUISCAFRE GALLARDO.**

MEXICO, D.F.

1987

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

INDICE

INTRODUCCION Y ANTECEDENTES HISTORICOS	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
HIPOTESIS	7
OBJETIVOS	8
METODO	8
RESULTADOS	15
DISCUSION	26
CONCLUSIONES	38
RESUMEN	39
BIBLIOGRAFIA	41

INTRODUCCION

Existen múltiples interrogantes en el comportamiento de la circulación pulmonar (CP). En forma ideal, la respuesta vascular pulmonar a diferentes estímulos debe medirse bajo un número de condiciones controladas que difícilmente pueden llevarse a cabo en los modelos experimentales (1). Razón por la que el interés se ha centrado en diseñar preparaciones que semejen y reproduzcan más fielmente los mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos observados en la clínica. Algunos pacientes con insuficiencia respiratoria aguda desarrollan aumento en la postcarga del ventrículo derecho (VD) debido a la disminución del área de sección transversal del lecho vascular pulmonar consecuencia de vasoconstricción activa, edema intersticial y microembolización (2). De ahí que los modelos experimentales más utilizados son aquellos en los que se logra elevar las resistencias vasculares pulmonares (RVP) a través de vasoconstricción pulmonar hipóxica o bien con tromboembolia pulmonar (TEP).

Este estudio se diseñó con el fin de contar con un modelo experimental en donde se pueda analizar la RVP mediante el análisis de curvas que establecen la relación del flujo y de la presión (QL/P).

En primera instancia se obtuvo la relación QL/P normal. Posteriormente se modificó esta relación mediante TEP con gelfoam y a seguir se valoró el efecto de la dopamina (Dopa) en este modelo de circulación pulmonar.

ANTECEDENTES HISTORICOS.

Con el fin de conocer mejor la fisiología y la hemodinamia pulmonar normal, así como la fisiopatología de diversas entidades clínicas se han diseñado modelos experimentales en donde se reproducen estas situaciones patológicas. Así inicialmente se estudió la CP en animales intactos encontrándose la dificultad de poder controlar todas las variables hemodinámicas y gasométricas ante una intervención dada. Otro obstáculo fue el poder diferenciar e individualizar cuáles cambios correspondían exclusi

fenómeno hemodinámico por el cual capilares previamente no perfundidos dan cabida al flujo sanguíneo; otro mecanismo ocurre cuando los capilares ya perfundidos se distienden (distensión), es decir amplían su diámetro y aumentan su capacitancia a medida que las presiones intravasculares se incrementan. Estos mecanismos son considerados como los principales responsables de RVP bajas aún cuando las presiones vasculares estén relativamente altas.

Algunas de las patologías que afectan al aparato respiratorio de manera aguda o crónica pueden determinar el aumento de las RVP al sobrepasar los mecanismos ántes señalados. Esta condición hemodinámica resulta en incremento de la postcarga del VD y disminución del QT afectando la sobrevida de estos enfermos (15-17).

Interés prioritario en la investigación ha sido generar modelos experimentales que reproduzcan estas situaciones patológicas con el fin de conocer mejor la fisiopatología del porqué se incrementan las RVP y por lo tanto el trabajo del VD y como mejorarlas a través de intervenciones farmacológicas. Uno de los problemas más frecuentemente analizados en la clínica y en el ámbito experimental ha sido el de la tromboembolia pulmonar aguda (TEP) entidad altamente letal y frecuente. En este terreno los resultados han sido inconsistentes y/o controvertidos. Una de las razones es que estos estudios se encuentran en situaciones parcialmente alejadas a las de la clínica y también obedecen a factores metodológicos como lo son la formación del trombo (qué tipo de material se eligió y su tamaño); al tiempo de observación postembolia y a la variabilidad de la respuesta de la CP en las diferentes especies estudiadas. Por otro lado resulta difícil la interpretación de los estudios realizados en humanos ya que frecuentemente se desarrollan en pacientes en estado crítico o con otros problemas médicos asociados tales como la enfermedad obstructiva pulmonar crónica o la insuficiencia cardíaca las que de por sí alteran el intercambio gaseoso y la hemodinamia pulmonar (17). Pese a lo anterior, los estudios clínicos y experimentales concuerdan en que el estado hemodinámico post TEP está determinado por la magnitud del evento embólico y por el estado cardiopulmonar previo (16).

Hasta el momento la mayoría de los estudios de la CP realizados en ani

males han sido preparaciones que son inestables por existir complicaciones como el estado de choque, el edema pulmonar, la hipertensión pulmonar o la hipotensión sistémica (16,18,19) hechos todos que conducen con relativa rapidez a la muerte de los animales sin poder llegar a evaluar los hallazgos hemodinámicos producto de intervenciones farmacológicas. Así cuando se analizan drogas es difícil precisar y separar cuales efectos son los secundarios a las mismas y cuales al estado crítico de la preparación. En TEP aguda existen informes en donde se analiza la acción de fármacos vasoactivos y de expansores de colúmen (2, 20). Las conclusiones de estos estudios son con frecuencia controvertidas, posiblemente por derivarse de métodos que evalúan indirectamente a la CP.

Por las limitaciones de las preparaciones ántes mencionadas se originó la inquietud de diseñar un modelo con aumento de RVP secundario a TEP el cual debería ser estable y reproducible. Para tal fin se eligió la preparación de lóbulo aislado in situ y en forma original se produjo tromboembolia con gelfoam. Este modelo permite la medición directa del flujo y la presión hidrostática loar datos con los que se pueden construir curvas de QL/P (22), y con ello evaluar directamente a la CP.

El análisis de las RVP mediante estas curvas se utiliza desde 1963, sin embargo es hasta 1983 en que se describen sus características en forma detallada en un modelo canino de lóbulo aislado bajo condiciones en donde el flujo y las presiones transmuralas y vascular fueron cuidadosamente controladas. Las curvas de QL/P (Fig.1) estan formadas por: 1) una porción rectilínea que representa la relación flujo-presión a flujos en condiciones fisiológicas con un área vascular constante. El análisis de la pendiente refleja "conductancia" y la inversa de la misma representa las RVP y traduce el costo en mmHg de presión necesarios para movilizar x cantidad de flujo; 2) la parte baja de la curva corresponde a una porción curvilínea que se obtiene a flujos bajos no fisiológicos y refleja el reclutamiento y la distensibilidad del lecho vascular cuando se inicia el flujo o cuando éste disminuye progresivamente; 3) el intercepto es el sitio en donde se cruza el eje de presión al prolongar la porción rectilínea de la curva. Este punto parece corresponder a la "presión

crítica media de cierre (P_{cmc}) " y expresa la presión promedio intravascular requerida para abrir un número determinado del total de los vasos colapsados e iniciar el flujo a través de ellos y 4) la presión crítica de cierre a cero flujo (P_{cc}) que es la presión que se obtiene en ausencia de flujo sanguíneo arterial pulmonar y que puede estar relacionada al tono vascular basal (en la gráfica el flujo lobar no cae a cero ya que el flujo bronquial se conserva).

Este tipo de análisis de las RVP supera con mucho al simple empleo de la fórmula $RVP = P_p/QT \times 80$ basada en la ley de Ohm para circuitos eléctricos y adaptada a circuitos vasculares por Poiseuille. Esta conlleva la limitante de estar diseñada para tubos rígidos y con flujo continuo y laminar, condiciones que no se encuentran en la circulación pulmonar. Para el análisis de este trabajo se decidió estudiar inicialmente solo a la porción rectilínea para obtener en forma directa las RVP en condiciones basales, es decir sin ninguna intervención, posteriormente conocer el comportamiento de la CP en TEP experimental y por último valorar la respuesta del lecho vascular a diferentes intervenciones farmacológicas. En el humano normal la relación Q/P muestra una curva hiperbólica en la cual con grandes cambios de flujo sanguíneo se presentan pequeñas variaciones en la presión arterial pulmonar. Esta relación da como resultado que los aumentos de flujo pulmonar se acompañan de disminución de las RVP, de tal manera que por los mecanismos de reclutamiento y/o distensión vascular se mantiene un circuito de baja presión con flujos altos lo que evita la sobrecarga de presión del VD. En las curvas de QL/P cada punto de esta relación define la RVP en un punto específico. Así el construir curvas nos permite conocer de manera directa cuales son los cambios ocurridos en la vasculatura pulmonar. Cuando la presión está en el eje de horizontal (x) y el flujo en el vertical (eje de las y) la curva se desplazará hacia abajo y a la derecha en los casos de vasoconstricción, habrá menos flujo con aumento de presión y por lo tanto gráficamente expresa un aumento de la RVP. En caso de vasodilatación la curva se desplazará hacia arriba y a la izquierda. Las desviaciones en esta relación curvilínea expresan entonces el efecto de factores (pasivos o activos) que modifican el tono vascular pulmonar tales como el pH, la temperatura, la hipoxia y las intervenciones farmacológicas.

La razón de utilizar dopamina en este experimento se basó en que sus efectos sobre la CP han sido poco estudiados y son controvertidos (23). Estudios realizados en 1961 y 1969 demostraron acción vasopresora pulmonar, posteriormente otros le han conferido efectos opuestos (24-27). Actualmente su uso está muy extendido en el manejo de QT bajo y del estado de choque que ocurre en pacientes cardiopulmonares con hipertensión arterial pulmonar.

La dopamina causa vasodilatación en el lecho arterial renal, mesentérico, coronario y cerebral fenómeno vasomotor que es mediado por receptores específicos (26). La presencia o ausencia de estos receptores en la CP no ha sido aún determinada (28). La Dopa al estimular a los receptores beta adrenérgicos miocárdicos incrementan la frecuencia cardíaca y la contractilidad (29). A dosis alfa causa vasoconstricción periférica (30). La complejidad de esta sustancia hace difícil predecir la dirección, la magnitud y la naturaleza de los posibles cambios vasculares pulmonares. Si bien es usada por ser inotrópica y una sustancia vasoactiva potente en el territorio sistémico, no sabemos si así acontece en la vasculatura. Por esta razón y por ser los hallazgos controvertidos se analizó este fármaco en un modelo de circulación pulmonar post TEP.

HIPOTESIS

NULA: - El modelo experimental de TEP con gelfoam en el lóbulo aislado in situ es una preparación inestable y no reproducible.

- No permite el estudio de la circulación pulmonar a través del análisis de las curvas de flujo y presión.

- No es factible evaluar el efecto de las drogas en la circulación pulmonar con esta preparación.

ALTERNA: - El modelo experimental propuesto de TEP con gelfoam en el lóbulo aislado in situ resulta una preparación estable y reproducible.

- Por sus características es factible estudiar directamente la circulación pulmonar a través del análisis de las curvas de flujo y presión.

- Permite conocer los efectos de la dopamina en la circulación pulmonar después de ser modificada por la obstrucción mecánica embólica.

OBJETIVOS.

- a) Diseñar un modelo de experimentación animal en lóbulo pulmonar aislado in situ, estable y reproducible.
- b) Conocer su historia natural durante suficiente tiempo lo que garantizará su estabilidad.
- c) Producir embolismo pulmonar con gelfoam.
- d) Analizar el comportamiento de la circulación pulmonar post-tromboembolia hasta obtener equilibrio de la misma, lo que permitirá hacer manipulaciones farmacológicas ulteriores.
- e) Analizar los efectos de la dopamina en este modelo.

METODO

Se estudiaron 21 perros mestizos de ambos sexos, cuyo peso fue de 20 a 28 Kg. Se separaron en tres lotes: a) Grupo I.- Cinco perros se utilizaron para conocer la historia natural de la preparación (HNLA), b) Grupo II.- En ocho canes se analizó el efecto de TEP lobar durante 90' y c) Grupo III.- En ocho animales más se investigó el efecto de la Dopa una vez realizada y estabilizada la TEP. Todos los animales se anestesiaron con fenobarbital sódico por vía intravenosa a dosis de 30 mg/Kg. Este efecto se sostuvo con dosis suplementarias de 4.5 mg/Kg cada dos horas. La ventilación se asistió mecánicamente a través de intubación orotraqueal (cánula de Rush con globo) con un ventilador volumétrico (C.F. Palmer, London). En todos los estudios se dió una fracción inspirada de oxígeno (FiO2) de más de 50% mediante un mezclador de gases (Bird Corp.7525) con el fin de eliminar la hipoxia alveolar como factor activo capaz de

generar hipertensión arterial pulmonar. Se administró un volúmen corriente de 15 ml/Kg y la frecuencia del ventilador se ajustó para mantener la presión parcial de bióxido de carbono (P_{aCO_2}) alrededor de $30 \pm$ mmHg para evitar acidosis hipercápnica.

Durante todo el estudio se registró la presión de la vía aérea la cual se obtuvo en la porción del tubo endotraqueal (porción externa) más cercana al perro, a través de un catéter de polietileno lleno de aire, conectado a un transductor de presión diferencial Statham (PM 131 TC; Oxhard, Cal 93030). Al trabajar a tórax abierto se puede considerar que la presión de la vía aérea es igual a la presión alveolar (P_{alv}), misma que se mantuvo entre 6 y 7 cm. de H₂O. Con el objeto de evitar el colapso alveolar se usó presión positiva al final de la exhalación (PEEP) de 1 a 2 cm de H₂O.

Con los animales en posición de decúbito dorsal se colocaron cuatro catéteres (Figs. 2 y 2A). Uno de Swan Ganz 7F (S-G) en la aurpicula derecha para la inyección de solución salina helada y poder determinar el QT por el método de termodilución el que se midió con una computadora Electronics for Medicine (TCC-10, Lyons). Otro catéter S-G se colocó en el tronco de la arteria pulmonar con el fin de tener el registro continuo de la presión pulmonar (p_{ap}) a través de un transductor de presión Statham (P23 Db), de la temperatura y para las tomas de sangre venosa mezclada y determinación del QT.

El tercer catéter se colocó en la arteria femoral derecha para obtener el muestreo de sangre arterial sistémica y el registro continuo de la presión a través de un transductor de presión Statham (P23Db). El cuarto catéter se ubicó en la vena femoral derecha para administrar medicamentos y soluciones. Las presiones fueron registradas y graficadas en un polígrafo Electronics for Medicine (VR6, White Plains N.Y.). Acto seguido los animales se colocaron en posición de decúbito lateral derecho y por toracotomía izquierda se localizó el lóbulo superior izquierdo (LSI) el cual posee dos ramas, por su rama arterial proximal se introdujo un catéter venoso de Fogarty 8F (32-080, Edwards La. California) cuyo extremo distal se colocó en la rama derecha de la arteria pulmonar. Este catéter posee un globo con el cual es factible ocluir total o par-

DIAGRAMA DE LA PREPARACION

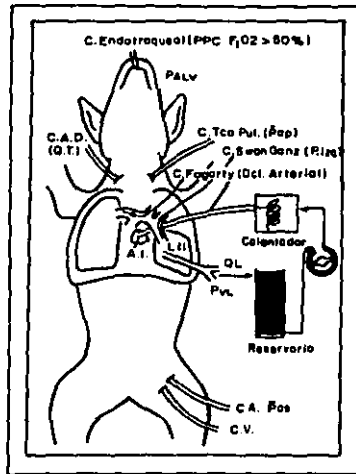


Fig. 2. Representación esquemática de la preparación experimental. Las flechas indican la dirección del flujo en el circuito extracorpóreo. Ver descripción en el texto.

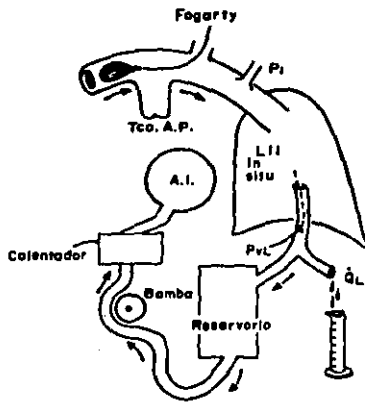


Fig. 2 A. Acercamiento de La preparación.

cialmente a la rama derecha, con estas maniobras se eleva la Pap y se desvía el flujo pulmonar hacia la rama izquierda de la arteria pulmonar. La magnitud del flujo desviado depende del grado de distensión del globo del catéter de Fogarty. Esto permite tener diferentes niveles de flujo y presión lobares para así construir las curvas de flujo-presión. El flujo pulmonar basal era el que drenaba sin intervención alguna, del lóbulo inferior izquierdo (LII) y el flujo máximo se limitó en 600 ml/min. En la segunda rama lobar se colocó un catéter de SG dirigido a la rama del LII, el cual se utilizó para el registro continuo de la presión arterial lobar inferior izquierda (Pizq). La preparación requirió de un circuito de circulación extracorpórea para el LII. Este se formó de la manera siguiente: a través de la orejuela izquierda se introdujo una cánula que se dirigió a la vena del LII, sujetándose con una ligadura para evitar su desplazamiento, (la presencia de anomalías en el drenaje venoso que impidieran realizar la colección aislada del flujo lobar fue una determinante para excluir algunos perros del estudio).

El drenaje venoso lobar se colectó y derivó en un reservorio, de este sitio la sangre se impulsó con una bomba de rodillos (varistaltic, monostat New York) hacia un sistema de calentamiento con el fin de mantener la temperatura constante. El circuito se cerró al retornar la sangre a la circulación sistémica a través de una cánula previamente colocada en la aurícula izquierda. Cánula que se introdujo por una de las venas del LSI. La cánula de drenaje del LII tenía un sistema en Y que permitía hacer cuantificaciones cronometradas del flujo lobar (QL). En la luz de la cánula se colocó un catéter de S-G con el que se obtuvo registro continuo de la presión de la vena lobar (PVL) mediante un transductor de presión Statham (P23Db) y de donde se tomó la muestra sanguínea venosa lobar. El circuito extracorpóreo pasaba por un sistema de calentamiento con el fin de mantener la temperatura dentro de los límites deseados.

Por existir un circuito de circulación extracorpórea y tener varios sitios canulados, los perros se mantuvieron anticoagulados con heparina a partir de la introducción de la cánula que se utilizaba para retornar la sangre a la urícula izquierda. La dosis de heparina fue de 100 U.

l/Kg, la que se repitió cada dos horas hasta antes de la TEP.

De manera sistemática, con el objeto de verificar la estabilidad de la preparación se analizaron las muestras de sangre arterial sistémica(a), de la venosa mezclada (v) y de la vena lobar (VL).

Las muestras de la sangre se tomaron de manera anaeróbica y simultánea en jeringas de cristal heparinizadas. Estas se procesaron en un analizador de gases (Instrumentation Laboratory Gas Analyzer 213, baño 127, Lexington Ma 02173) para la determinación inmediata de las presiones parciales de oxígeno (PO₂) y del pH. El volúmen de cada muestra fue de 3 ml y siempre se midió el hematocrito.

La saturación de O₂ (SaO₂) se obtuvo del nomograma de Rossing y Cain (31) el cual corrige la PO₂ para el pH y la temperatura de la muestra sanguínea.

El cálculo del cortocircuito Q_s/Q_T se realizó con la siguiente ecuación:

$$Q_s/Q_T = C_{cO_2} - C_{aO_2} / C_{cO_2} - C_{vO_2}$$

Para determinar la presión alveolar de oxígeno (PAO₂) se utilizó la ecuación del aire alveolar :

$$PAO_2 = PB - PVA \times FIO_2 - PaCO_2$$

En donde la PB es la presión barométrica (587 mmHg) y PVA es la presión de vapor de agua (47 mmHg).

Las curvas de QL/P se realizaron al inflar el globo del catéter de Fogarty cuya capacidad líquida es de 2.3 cc de agua. La magnitud del flujo desviado hacia el LII y la elevación de la Pizq dependía del volúmen de líquido infundido al globo del catéter.

Después de obtener el flujo lobar máximo deseado el globo del catéter de Fogarty se desinfló paulatinamente con el fin de obtener un mínimo de cuatro tomas simultáneas de diferentes flujos y de presiones. En cada una de las mediciones de flujo se midió simultáneamente la Pizq y la PvL para verificar que la construcción de cada curva se efectuara siempre en la zona II de West, es decir con presión arterial pulmonar mayor que la alveolar y esta a su vez superior a la venosa.

Esta situación fue verificada colocando el reservorio venoso 50 cm por debajo de la porción más declive del LII, obteniendo valores de PvL fue independiente de los incrementos del flujo lobar, de tal manera que el factor venoso vascular nunca fue limitante para el flujo lobar.

La porción rectilínea de cada curva de QL/P se construyó con cinco o más puntos coordinados, el equilibrio hemodinámico entre cada paso se obtuvo en un tiempo aproximado de 4 segundos y las mediciones de QL se realizaron en un minuto.

Con el fin de evitar cambios en la geometría del lóbulo aislado, éste permaneció siempre dentro del tórax.

Concluida la preparación, para poder iniciar el estudio, se exigieron las siguientes condiciones: Temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 1$; Intercambio gaseoso con una PaO₂ mayor de 90 mmHg, PCO₂ de 30 ± 5 mm Hg, pH arterial de 7.3 a 7.5 U y una Pap basal de menos de 25 mmHg

Concluida la preparación del lóbulo aislado el Grupo I se siguió durante tres horas con el fin de conocer el comportamiento del modelo sin efectuar se ninguna intervención y determinar la historia natural.

En esta fase se llevaron a cabo gasometrías en el tiempo basal, a los 60', a los 120' y a los 180'. Las mediciones hemodinámicas y curvas de QL/P se realizaron cada 30'.

En el Grupo II la TEP se efectuó inyectando trombos de gelfoam. Este material (0.05 g) fue diluido en 30 ml de solución salina calentada a baño María el cual se inyectó a través del catéter de S-G colocado en la rama izquierda de la arteria pulmonar. Se consideró que se había efectuado obstrucción mecánica significativa cuando el flujo lobar había caído 50% o más del flujo basal conservando el animal QT estable.

En este grupo el protocolo de muestras de sangre arterial y venosa y las mediciones de presiones se llevaron a cabo a los 0, 15', 30', 45', 60' y 90' post TEP.

Al grupo III se le infundió Dopa después de realizada la TEP. Para ello se preparó una dilución de 400 mg de Dopa en 500 ml de solución salina (8 mcg/ml). Esta dilución se administró hasta obtener un incremento del 25% o más de la frecuencia cardíaca (FC) lo cual se logró con una dosis promedio de 4 mcg/Kg/min. En este grupo de animales estudiados las tomas de muestras y las mediciones hemodinámicas se llevaron a cabo en los tiempos basal, 15', post TEP y durante el efecto de Dopa.

Una vez concluido el orden establecido del experimento, se retiró el LII manteniendo inflado a la misma presión transpulmonar a la que se efectuó

el estudio con el fin de realizarle arteriografía mediante la inyección de 2 ml de medio de contraste a través de el catéter de S-G localizado en el hilio del LII con el fin de corroborar la TEP. La que además se verificó por análisis anatomopatológico teniendo los cortes de una fracción del LII con hematoxilina y eosina y posteriormente observados bajo microscopía de luz.

El estudio estadístico de los datos se realizó con regresión lineal, análisis de varianza de una vfa y Tukey (50).

RESULTADOS.

GRUPO I HMLA.- Los cinco animales mantuvieron un comportamiento gasométrico y hemodinámico estable. Véase las tablas I y IA.

No hubo cambios significativos (pns) en el QT, QL y en la Pizq durante las tres horas en que se siguió la preparación (Tabla IA y gráfica 1). La pendiente tuvo un valor inicial de 38.5 ± 14.1 ml/min/mmHg y se man tuvo sin cambios hasta los 180' (Tabla II). El intercepto de las curvas de QL/P basal fue de 7.67 ± 2.2 mmHg y no se modificó con el transcurso del tiempo. En la Fig. 3 se ejemplifican las curvas de QL/P obtenidas en uno de los animales del grupo de HMLA.

GRUPO II HISTORIA NATURAL DE TEP.- Los hallazgos gasométricos y hemodinámicos con excepción del QL y la pendiente (Tabla III y IIIA) no tuvie ron cambios significativos durante los 90' después de haberse efectuado la obstrucción mecánica. El QL disminuyó 63.5% post TEP en relación al basal de 308 ± 71 a 112 ± 75 ml/min ($p < 0.01$) y se mantuvo sin cambios significativos el resto del estudio (gráfica 2). La pendiente disminuyó de 46.4 ± 4.8 a 29.7 ± 16.8 ml/min/mmHg inmediatamente después de la em bolización ($p < 0.01$) manteniéndose así durante todo el tiempo observado. Es decir que por cada mmHg de presión se manejaron 16.7 ml menos de flu jo lobar, continuando así hasta los 90'. (Tabla IV). Las curvas obteni das en un animal de este grupo se ejemplifican en la Fig. 4.

TABLA I
 HISTORIA NATURAL DEL LOBULO AISLADO IN SITU
 PARAMETROS GASOMETRICOS n = 5
 GRUPO I

TIEMPO min	BASAL	60'	120'	180'
PaO2 mmHg	204 ± 28	188 ± 41	163 ± 10	158 ± 29
PvO2 mmHg	40.2 ± 8.1	33.1 ± 5.4	32.2 ± 4.5	33 ± 3.4
PaCO2 mmHg	24.1 ± 6.8	29.7 ± 3.3	24.2 ± 2.5	24.6 ± 3.4
PvCO2 mmHg	29.6 ± 5.4	29 ± 3.3	29.1 ± 2.5	31.7 ± 6.8
pHa U	7.45 ± .06	7.44 ± .01	7.42 ± .03	7.39 ± .04
pHv U	7.40 ± .06	7.39 ± .02	7.37 ± .02	7.33 ± .2
Qs/QT %	4 ± 1	7 ± .6	5 ± 2	5 ± 2
PvL02 mmHg	217 ± 23	191 ± 33	206 ± 30	204 ± 23
PvLCO2 mmHg	13.4 ± 3.4	17.8 ± 5.7	17.1 ± 6.2	18.3 ± 4.4
pHL U	7.57 ± .09	7.57 ± .04	7.53 ± .06	7.51 ± .08
Qs/QL %	5 ± 1	8 ± 2	4 ± 1	5 ± 1

Los resultados se expresan como $\bar{x} \pm 1$ DEM. PaO2, PvO2, PvL02 presiones parciales de O2 arterial, enosa mezclada y venosa lobar. PaCO2, PvCO2, PvLCO2 presiones parciales de CO2 arterial, venosa mezclada y venosa lobar. pHa, pHv, pHL pH arterial, venoso mezclado y venoso lobar. Qs/QT corto circuito arteriovenoso total. Qs/QL cortocircuito arteriovenoso intralobar.

p ns

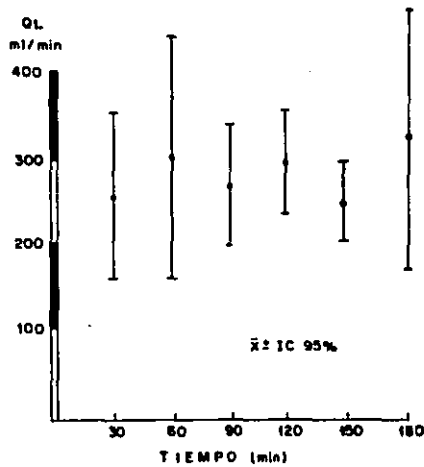
TABLA I A
 HISTORIA NATURAL DEL LOBULO AISLADO IN SITU
 PARAMETROS HEMODINAMICOS n=5

GRUPO I

TIEMPO min	30'	60'	90'	120'	150'	180'
QT L/min	3.7 ± 1.4	3.2 ± 1.3	3.7 ± 1.6	3.0 ± .85	3.4 ± 1.7	3.5 ± 1.5
QL ml/min	259 ± 106	299 ± 121	271 ± 81	277 ± 66	251 ± 54	328 ± 154
Pizq mmHg	16.1 ± 2.1	16.8 ± 3.7	16.2 ± 3.3	16.2 ± 2.6	16.5 ± 3.5	17.6 ± 3.5
Pvl mmHg	1.1 ± 1.5	.8 ± 1.6	1.6 ± 1.8	1.2 ± 1.2	.8 ± 1	.4 ± .8
Pcmc mmHg	7.6 ± 2.2	6.2 ± 3.7	6.8 ± 2.3	8.4 ± 2.8	8.3 ± 3.6	7.4 ± 3.1

Los resultados se expresan como $\bar{X} \pm 1$ DEM (p ns). QT gasto total, QL gasto lobar, Pizq presión arterial lobar izquierda, Pvl presión venosa lobar izquierda y Pcmc presión crítica media de cierre o intercepto.

HISTORIA NATURAL
LOBULO AISLADO
IN SITU FLUJO LOBAR



Gráfica 1. Efecto del tiempo sobre el flujo lobar (QL). Se aprecia que a través de los 180' en que se siguió la preparación de lóbulo aislado in situ el QL no sufrió cambios significativos.

TABLA II
HISTORIA NATURAL DEL LOBULO AISLADO IN SITU
RELACION FLUJO / PRESION
GRUPO I n = 5

	30'	60'	90'	120'	150'	180'
QL (ml/min)/ P mmHg	38.5 ± 14.1	35.3 ± 13.4	33.1 ± 11.3	38.1 ± 5.2	36.2 ± 7.2	30.2 ± 5.3
r	.93 ± .03	.96 ± .01	.96 ± .004	.87 ± .9	.92 ± .04	.95 ± .03

$\bar{X} \pm 1 \text{ DEM}$

p ns Análisis de varianza y Tukey

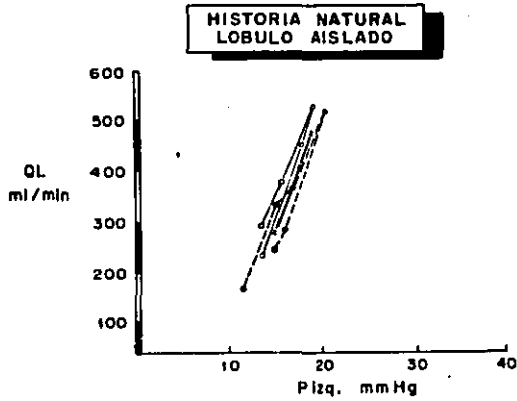


Fig. 3. Ejemplo de las curvas de flujo Lobar (QL) presión (Pizq) obtenidas en un perro seguido durante 180' sin intervención alguna.

TABLA III
HISTORIA NATURAL DE TEP EN LOBULO AISLADO IN SITU

PARAMETROS GASOMETRICOS n = 8

GRUPO II

TIEMPO min	BASAL	15'	30'	45'	60'	90'
PaO2 mmHg	402 ± 628	395 ± 50	380 ± 47	390 ± 30	348 ± 90	349 ± 65
PvO2 mmHg	47.1 ± 11.6	44.5 ± 8.5	41.8 ± 8.2	45.8 ± 4.5	41.5 ± 5.5	42.1 ± 7.1
PaCO2 mmHg	26.9 ± 5.8	28.4 ± 5.2	30.3 ± 5.5	32.6 ± 5.9	31.9 ± 5.7	32.1 ± 8.1
PvCO2 mmHg	37.2 ± 4.8	34.9 ± 7	36.7 ± 6.2	36.8 ± 7.8	38.2 ± 6.1	37.1 ± 7
pHa U	7.44 ± .03	7.41 ± .03	7.38 ± .05	7.39 ± .04	7.44 ± .03	7.39 ± .09
pHv U	7.38 ± .03	7.35 ± .04	7.46 ± .06	7.34 ± .05	7.38 ± .03	7.32 ± .07
Qs/QT %	6 ± 3	6 ± 3	6 ± 3	6 ± 1	7 ± 4	7 ± 2
PvLO2 mmHg	386 ± 41	367 ± 73	341 ± 52	371 ± 58	364 ± 47	370 ± 60
PvLCO2 mmHg	27.9 ± 6.9	27.5 ± 4.9	26.4 ± 5.7	25.9 ± 6.2	27.8 ± 5.7	25.7 ± 8.2
pHvL U	7.43 ± .06	7.44 ± .06	7.43 ± .07	7.45 ± .06	7.47 ± .04	7.48 ± .05
Qs/QL %	6 ± 1	6 ± 1	7 ± 4	7 ± 4	5 ± 1	7 ± 7

Los resultados se expresan como $\bar{X} \pm 1$ DEN. PaO₂, PvO₂, PvLO₂ presiones parciales de O₂ arterial, venosa mezclada y venosa lobar. PaCO₂, PvCO₂, PvLCO₂ presiones parciales de CO₂ arterial, venosa mezclada y venosa lobar. pHa, pHv, pHvL pH arterial, venoso mezclado y venoso lobar. Qs/QT cortocircuito arteriovenoso total. Qs/QL cortocircuito arteriovenoso intralobar.

p ns

TABLA III A

HISTORIA NATURAL DE TEP EN LOBULO AISLADO IN SITU

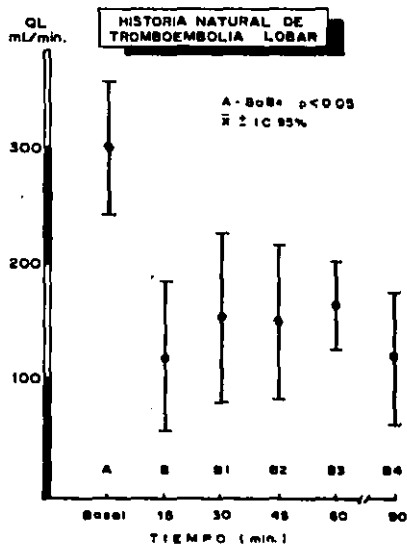
PARAMETROS HEMODINAMICOS n=8

GRUPO II

TIEMPO min	BASAL	15'	30'	45'	60'	90'
QT L/min	2.2 ± .62	2.2 ± .55	2.5 ± .38	2.2 ± .48	2.3 ± .37	1.9 ± .42
QL ml/min	308 ± 71	112 ± 75 *	145 ± 87 *	141 ± 76 *	136 ± 66 *	113 ± 63 *
Pizq mmHg	10.5 ± 4.8	13.1 ± 5.2	12.2 ± 3.6	11.6 ± 3.7	12.6 ± 3.9	10.0 ± 3.2
PvL mmHg	.4 ± 1	-1.7 ± 2.2	-1.1 ± 1.9	-0.7 ± 2.6	-0.8 ± 1.7	-1.3 ± 2
Pcmc mmHg	2.0 ± 3.4	9.2 ± 4.1	6.3 ± 2.5	4.8 ± 3.6	6.5 ± 4.9	6.1 ± 4

Los resultados se expresan como $\bar{X} \pm 1$ DEM. QT gasto total, QL gasto lobar, Pizq presión arterial lobar izquierda, PvL presión venosa lobar izquierda y Pcmc presión crítica media de cierre o inter_{cepto}.

* p < 0.05 en relación al basal. Análisis de varianza y Tukey.



Gráfica 2. Posterior a la realización de tromboembolia, el flujo lobar (QL) cayó en forma significativa ($p < 0.05$), manteniéndose sin cambios durante 90'.

TABLA IV

HISTORIA NATURAL DE TROMBOEMBOLIA LOBAR

RELACION FLUJO / PRESION

GRUPO II n = 8

	BASAL	15'	30'	45'	60'	90'
QL (ml/min)/						
P mmHg	46.4 ± 4.8	29.7 ± 16.8	29.6 ± 13.6	27.1 ± 13.4	27.1 ± 12.4	25.3 ± 14.3
r	.95 ± .03	.96 ± .03	.95 ± .04	.95 ± .06	.98 ± .01	.95 ± .06
p	<.05*	ns	ns	ns	ns	

$\bar{X} \pm 1 \text{ DEM}$

* Análisis de varianza y Tukey.

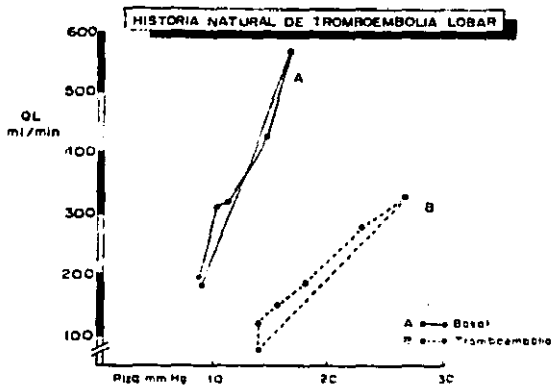


Fig. 4. Se muestra un ejemplo de los cambios ocurridos en la porción rectilínea de las curvas de flujo lobar (QL), presión (Pizq) al realizar tromboembolia. Nótese que la curva basal sufre un desplazamiento hacia abajo y a la derecha con un cambio en su pendiente, traduciendo aumento en las resistencias vasculares pulmonares.

GRUPO III TEP Y DOPAMINA.- Los parámetros gasométricos así como la Písq, el QT y el intercepto no tuvieron cambios significativos (Tabla V y VA), El QL disminuyó después de la TEP de 312 ± 80 a 126 ± 54 ml/min (59.6% con respecto al basal) ($p < 0.01$); con Dopa el QL aumentó a 192.7 ± 63.9 ml/min ($p < 0.01$) (gráfica 3). La pendiente disminuyó en forma significativa post TEP de 39.1 ± 7.1 a 28.8 ± 11.4 ml/min/mmHg ($p < 0.01$) y no se modificó durante el efecto de Dopa (Tabla VI). En la Fig.5 se muestra el comportamiento de la relación QL/P de uno de los animales de este grupo.

La Fig.6 muestra los hallazgos angiográficos en uno de los LII estudiados en donde se aprecia como el medio de contraste dibuja el árbol vascular lobar, mostrando amputación de los vasos en los sitios de embolizno por gelfoam.

El estudio de los cortes de LII mostró (Fig.7): parénquima pulmonar sano. En los vasos embolizados se apreció trombos de gelfoam que atrapaban en su luz leucocitos, eritrocitos y plaquetas. Rodeando a la zona embolizada había extravasación eritrocítica en el tejido conectivo entre el vaso y el tejido pulmonar.

DISCUSION

La determinación real de las RVP al flujo circulatorio es trascendente ya que nos acerca al conocimiento del estado físico de los vasos pulmonares. Así si la RVP está incrementada, el fenómeno presente es el de obstrucción vascular o el de vasoconstricción y si está disminuida habla mos de vasodilatación. Sin embargo este " cálculo " cuyo fundamento es la ley de Poiseuille es solo una aproximación, ya que no toma en cuenta la viscosidad de la sangre, la característica pulsátil del flujo sanguíneo y la capacidad de la vasculatura pulmonar para distenderse y contraerse. De ahí que este método encierra algunos conceptos que asumimos como verdaderos para la CP que pueden no ser reales. De esta manera las RVP calculadas resultan de: 1) una medición aislada de flujo y presión medias

TABLA V

TROMBOEMBOLIA PULMONAR MAS DOPAMINA EN EL LOBULO AISLADO IN SITU

PARAMETROS GASOMETRICOS n = 8

GRUPO III

TIEMPO min		BASAL	15' POST TROMBOEMBOLIA	DOPAMINA
PaO2	mmHg	402.7 \pm 628.9	402.5 \pm 36.38	329.3 \pm 96.4
PvO2	mmHg	47.1 \pm 11.9	46.2 \pm 7	49.3 \pm 6.4
PaCO2	mmHg	22.4 \pm 4.4	24.3 \pm 5.4	32.1 \pm 8.9
PvCO2	mmHg	28.1 \pm 4.7	30.2 \pm 6.7	36.3 \pm 10.4
pHa	U	7.42 \pm .03	7.38 \pm .04	7.36 \pm .08
pHv	U	7.38 \pm .03	7.32 \pm .06	7.32 \pm .07
Qs/QT	%	6 \pm 2	5 \pm 1	9 \pm 5
PvLO2	mmHg	379 \pm 69	423 \pm 65	371 \pm 36.5
PvLCO2	mmHg	21.4 \pm 5.8	20.9 \pm 5.9	27.2 \pm 7.4
pHvL	U	7.44 \pm .07	7.42 \pm .07	7.41 \pm .07
Qs/QL	%	7 \pm 2	7 \pm 5	7 \pm 3

Los resultados se expresan como $\bar{X} \pm 1$ DEM. PaO2, PvO2, PvLO2 presiones parciales de O2 arterial, de sangre venosa mezclada y venosa lobar. PaCO2, PvCO2, PvLCO2 presiones parciales de CO2 arterial, venosa mezclada y venosa lobar. pHa, pHv, pHvL pH arterial, venoso mezclado y venoso lobar. Qs/QT cortocircuito arteriovenoso total. Qs/QL cortocircuito arteriovenoso intralobar.

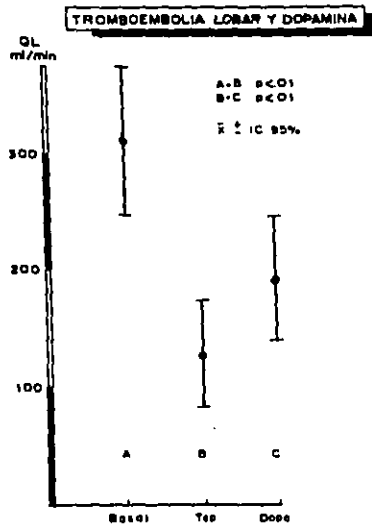
p ns

TABLA V A
 TROMBOEMBOLIA PULMONAR MAS DOPAMINA EN EL LOBULO AISLADO IN SITU
 PARAMETROS HEMODINAMICOS n=8
 GRUPO III

TIEMPO min	BASAL	15' POST TROMBOEMBOLIA	DOPAMINA
QT L /min	2.7 \pm .73	2.5 \pm .69	2.8 \pm .52
QL ml/min	312 \pm 80	126 \pm 54 *	192 \pm 63 &
Pizq mmHg	13.9 \pm 4.9	14.5 \pm 4.6	19.5 \pm 6.8
PvL mmHg	.1 \pm 1.3	-1.3 \pm 2.1	-0.4 \pm 1.2
Pcmc mmHg	4.6 \pm 4.2	9.6 \pm 4.8	8.7 \pm 6.5

Los resultados se expresan como $\bar{X} \pm 1$ DEM. QT gasto total, QL gasto lobar, Pizq presión arterial lobar izquierda, PvL presión venosa lobar izquierda y Pcmc presión crítica media de cierre o intercepto. * p < 0.01 en relación al basal.

& p < 0.01 en relación a 15' post tromboembolia. Análisis de varianza y Tukey.



Gráfica 3. AL administrar dopamina posterior al evento embólico se apreció un incremento significativo ($p < 0,01$) del flujo lobar (QL).

TABLA VI

TROMBOEMBOLIA Y DOPAMINA
 RELACION FLUJO / PRESION
 GRUPO III n = 8

	BASAL	15' POST TROMBOEMBOLIA	DOPAMINA
QL (ml/min)/ P mmHg	39.1 ± 7.1	28.8 ± 11.4	28.8 ± 11.4
r	.92 ± .07	.93 ± .08	.94 ± .08
p		<0.01*	ns

$\bar{x} \pm 1$ DEM

* Análisis de varianza y Tukey

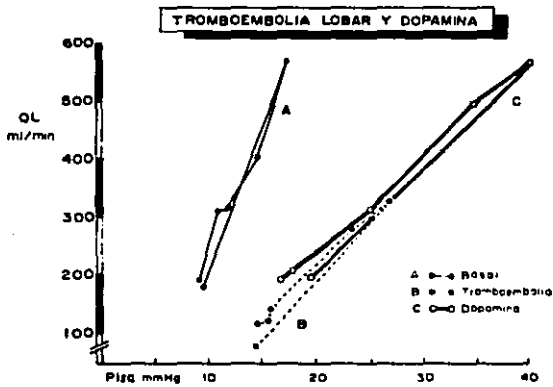


Fig. 5. Se muestra un ejemplo de los cambios ocurridos en la porción rectilínea de las curvas de flujo lobar (QL, presión (Pizq). A en el estado basal, B posterior a tromboembolia con caída de la pendiente, la cual no se modifica bajo los efectos de dopamina C, sin embargo el QL aumentó.



Fig. 6. Angiografía del lóbulo aislado in situ en donde apreciamos amputación de los vasos embolizados con gelfoam.



Fig. 7. A través de microscopía de luz apreciamos un corte de lóbulo aislado, embolizado con gelfoam teñido con hematoxilina y eosina. En la luz del vaso el gelfoam atrapa eritrocitos, leucocitos y plaquetas. La flecha indica extravasación eritrocítica. El tejido pulmonar es normal.

que por lo general no es instantánea; 2) de aceptar que la relación flujo - presión es lineal; 3) que los vasos pulmonares son tubos rígidos y rectos y 4) de ignorar el papel que juega la presión alveolar en la hemodinamia de la circulación pulmonar (21). Habitualmente aceptamos que el flujo arterial se inicia cuando la presión de la arteria pulmonar (P_{ap}) (presión proximal) es superior a la de la aurícula izquierda o su equivalente (P_{ai}) (presión distal), $P_{ap} > P_{ai} > P_{alv} = \text{Flujo pulmonar}$, es decir que las RVP se calculan siempre en zona III de West, sin embargo desafortunadamente la P_{ai} no siempre es mayor que la P_{alv} . Si bien hoy día este es el procedimiento más utilizado para obtener las RVP, existe otro análisis para conocerlas, en el cual se establece la relación de dos puntos coordinados, el de flujo y el de presión, realizando mediciones instantáneas a diferentes valores de ambos parámetros dentro de los límites fisiológicos. Al obtener y graficar estos puntos coordinados se encuentra una relación lineal (una pendiente) (Ver Fig.1) que refleja la conductancia de los vasos. La recíproca de esta relación presión - flujo es la resistencia vascular.

La finalidad de este estudio fue aplicar este concepto en un modelo animal experimental y determinar directamente las RVP a través de la construcción de curvas de QL/P.

Valorar la presencia física de vasoconstricción o de vasodilatación pulmonar es complejo ya que múltiples variables pueden modificarlas sin que exista directamente alteración vascular pulmonar primaria. Tales condiciones incluyen a la presión intratorácica, la de la aurícula izquierda, el QT (32), la presión sistémica (33), los cambios en la oxigenación (34), el estado ácido base (35), los niveles circulantes endógenos de sustancias vasoactivas (46) y las influencias neurológicas (7). Por estas razones utilizamos un modelo que nos permitiera construir curvas de QL/P instrumento de medición útil y directo de las RVP y en donde se pudiera controlar el mayor número posible de variables.

Debemos señalar que el modelo utilizado cumplió con algunas premisas que se establecen para estudiar a la CP en condiciones cercanas a lo ideal (1). En esta preparación se controló la presión de la vía aérea, la presión y el flujo de la arteria pulmonar y la presión venosa lobar, realizándose el experimento en condiciones predeterminadas de zona II de West. Es decir en

donde $La \gg P_{alv} \gg P_{vL}$. La temperatura, el pH y el intercambio gaseoso se mantuvieron dentro de límites fisiológicamente normales, evitando así su participación activa. Se conservó intacta la inervación lobar y el carácter pulsátil del flujo sanguíneo pulmonar, condiciones que se pierden en otros modelos como por ejemplo el de lóbulo aislado ex-vivo.

Las limitantes de nuestra preparación fueron el uso de la anestesia general, el trabajar a tórax abierto y suprimir por lo tanto los efectos de la presión pleural y al eventual daño en el endotelio y la adventicia pulmonar al introducir catéteres (36).

Para conocer su historia natural, en primera instancia se siguió la preparación durante 180', ya que esta no había sido descrita con antelación. El análisis de las curvas de flujo-presión en modelo de lóbulo aislado in situ se usó por primera vez en 1985 (11,12) en estos trabajos no se mencionan los valores de las pendientes e interceptos analizados secuencialmente a lo largo de su historia natural.

La medición directa del QL y de la P a diferentes valores dentro de límites fisiológicos nos permitieron contruir la porción rectilínea de las curvas. Los valores obtenidos para la pendiente fueron en promedio de 35.2 ± 3.1 ml/min/mmHg lo que representa que por cada mmHg de presión se manejaron 35 ml de QL. La pendiente se mantuvo sin cambios a través del tiempo por lo que podemos decir que la resistencia al flujo fue constante durante las 3 horas en las que se observó la preparación. Esta constancia en la pendiente permitirá interpretar los desplazamientos paralelos o no de las curvas, como resultado de diversas intervenciones y no como resultado de variaciones en el tiempo. Cuando se analizaron flujos altos (por arriba del doble del basal) la P_{vL} se incrementó, pero sin sobrepasar la P_{alv} , así se tuvo la certeza de trabajar siempre en zona II de West ($P_a \gg P_{alv} \gg P_{vL}$) lo que garantiza reclutamiento vascular constante una vez obtenida la pendiente. Para evitar el deterioro de la preparación en el orden hemodinámico sistémico, el flujo pulmonar desviado hacia el LII nunca sobrepasó a dos veces su valor control (de 288 ± 28 a 500 ± 12.8 ml/min).

Debemos de puntualizar que este modelo mostró reproducibilidad de los datos y estabilidad de la preparación.

En la segunda fase de nuestro estudio se inyectó gelfoam selectivamente

al lóbulo inferior izquierdo, logrando en forma rápida la obstrucción vascular del lóbulo a diferentes niveles, lo que produjo una caída significativa del QL (a más del 50%) y aumento de las RVP como lo demostró la desviación de la relación QL/P abajo y hacia la derecha y los cambios en la pendiente con un valor promedio de 29.7 ± 16 ml/min/mmHg. Durante los 90' en que se observó esta preparación se constató que ulterior al evento de TEP no hubo cambios significativos en las RVP. El intercambio gaseoso global se mantuvo estable debido a lo limitado del evento oclusivo lo que explica el porqué de no observar los cambios gasométricos frecuentes de hipoxemia arterial sistémica (7,27). En este modelo tampoco se produjo elevación de la Pap ya que la obstrucción vascular fue menor del 50% del lecho vascular pulmonar total, condición en donde se aprecia hipertensión arterial pulmonar (obstrucción > del 50%). La ausencia de anomalías del intercambio gaseoso sistémico, hemodinámicos pulmonares y en especial los sistémicos representa una ventaja de nuestra preparación ya que obtenemos RVP aumentada localmente y evitamos el deterioro hemodinámico que se deriva en otras preparaciones al realizar oclusiones embólicas.

Se han diseñado estudios agudos y subagudos en animales de experimentación con el fin de explicar la fisiopatología en TEP (19), pudiéndose definir que el mecanismo fundamental en el desarrollo de los cambios hemodinámicos es la obstrucción mecánica vascular (OMV) y más discutible, la vasoconstricción secundaria a respuestas reflejas por factores neurogénicos, neurohumorales o humorales lo que participa en menor grado. En humanos se ha llegado a conclusiones semejantes -40) observando una relación lineal significativa en re el grado de obstrucción vascular y la Pap en sujetos que eran previamente sanos. Tomando en cuenta estos hallazgos debemos mencionar que el modelo creado produce aumento de las RVP por obstrucción mecánica y que con la metodología empleada no podemos definir el grado en el que participa la vasoconstricción secundaria (41).

El hecho de que el QL y las RVP no se modifiquen durante los 90' post TEP permite asegurar que el factor tiempo no determina cambio alguno en la preparación. Pensamos que la magnitud de la TEP se mantiene gracias a las características del gelfoam, lo que no ocurre en otros modelos experimenta-

les de embolización, como aquellos en los que se eligen trombos autólogos y que sufren trombolisis desde el momento en que se infunden (42). Otra ventaja con el uso de esta preparación es la rapidez con la que se logra la TEP (máximo 15') y su estabilización que es casi inmediata. Cuando la embolización se lleva a cabo con cuentas de vidrio (43), con trombos san guíneos (24) y con otros materiales diversos la instalación y estabiliza ción del evento embólico ocurre entre los 60 y 80'.

Las variaciones hemodinámicas de las RVP en este modelo pre y post-TEP son de suficiente magnitud lo que permite valorar con clara objetividad los cambios producidos por diferentes maniobras. La pendiente basal sufrió un desplazamiento cuando se efectuó la TEP indicando un incremento en las resistencias al paso del flujo sanguíneo con un mayor costo de presión para el mismo nivel del flujo lobar. Al mantenerse la caída de la pendiente durante 90' logramos sustentar la estabilidad del cambio producido por el evento embólico.

Hasta donde pudimos investigar, el estudio de TEP por gelfoam en lóbulo aislado in situ en zona II no ha sido comunicado.

En la tercera fase del estudio se investigó el efecto de la dopamina en el modelo de TEP y RVP lobar aumentada logrado mediante el embolismo con gelfoam.

Hay evidencia suficiente de que la Dopa es un vasodilatador selectivo a nivel renal y mesentérico (26) lo que ha impulsado las investigaciones que pretenden conocer su acción en otros territorios vasculares. Los informes de sus efectos a nivel de la CP son hoy día controvertidos. En los humanos (48,49) se ha encontrado que las RVP no cambian y que la Pap en algunos pa cientes se eleva, mientras que en otros no sufre modificaciones. En animales de experimentación (20,43,45,47) se han documentado respuestas variadas. Concretamente en el lóbulo aislado (23,44,51) el medicamento se ha comporta do como vasoconstrictor. Por lo anterior se puede afirmar que a la fecha no existe una opinión sólida sobre los efectos de la Dopa en la vasculatura pulmonar. Por tal motivo fue que decidimos profundizar sobre su posible efecto en la CP.

Cuando analizamos las curvas de QL/P para conocer las propiedades vasoacti vas de una droga, valoramos en esta relación los cambios en la pendiente y

en el intercepto. Con la intervención farmacológica se puede producir modificaciones en la pendiente con desplazamientos hacia la derecha (vasoconstricción) o hacia la izquierda (vasodilatación), o bien pueden ocurrir desplazamientos en paralelo de la curva sin que se cambie el valor de la pendiente, lo que sugeriría cambios en la presión crítica de cierre o de apertura de los vasos (51).

Así, al evaluar los efectos de la Dopa sobre la porción rectilínea de la curva de QL/P la expresión gráfica de la relación de ambos parámetros nos habla del estado de los vasos que ofrecen principalmente la resistencia al paso del flujo. Así mismo nos da el costo de la presión requerida para mantener estos vasos abiertos.

Al administrar Dopa no demostramos cambio alguno en la pendiente ni en el intercepto (Post TEP 28.8 ± 11.4 ml/min/mmHg y 28.8 ± 11.4 ml/min/mmHg con Dopa) hechos que indican que en el lecho vascular embolizado con gelfoam la Dopa no fue capaz de cambiar la resistencia vascular al paso del flujo. De lo anterior se infiere que el radio del vaso y la tensión de la pared del mismo no cambiaron, es decir que no hubo vasodilatación, quizá porque en nuestro modelo no ocurre vasoconstricción y el incremento en las RVP es fundamentalmente secundario a la obstrucción vascular. De tal forma que la Dopa no parece tener efecto vasomotor en la población anatómica vascular estudiada. Dado que solo se analizó la porción rectilínea de la curva de QL/P ignoramos cual pueda ser su acción en los vasos de menor radio y que manejan flujos menores o bien el que puede tener este medicamento sobre el tono y radio de los vasos a cero flujo (Pcc).

CONCLUSIONES.

Las diferentes fases de este estudio nos permiten concluir que el modelo experimental del lóbulo aislado resulta de utilidad para conocer mejor la circulación pulmonar, ya que nos permite analizar de manera directa las resistencias vasculares pulmonares mediante la construcción de curvas de flujo-presión. La relación QL/P normal, encontrada en el lóbulo canino aislado in situ fue de 35.2 ± 3.1 ml/min/mmHg.

Se le puede considerar un diseño experimental estable y reproducible por un periodo de tres horas. Con la inyección de gelfoam se logró crear un modelo estable de resistencias vasculares aumentadas, el que tiene substrato primordialmente mecánico de obstrucción vascular pulmonar, queda por aclarar si además posee o no un componente funcional. Al analizar los efectos vasculares de la dopamina en este modelo no demostramos ninguna acción vasomotora en la circulación estudiada.

ESTA TESIS NO DEBE
- 39 - SALIR DE LA BIBLIOTECA

RESUMEN

Se diseñó un modelo canino experimental de lóbulo aislado in situ con el fin de estudiar a la circulación pulmonar mediante la construcción de curvas de flujo (QL) presión (P) lo que permite el análisis directo de las resistencias vasculares pulmonares (RVP).

Se procedió a conocer la historia natural de la preparación (HNLA) durante 180' (Grupo I n=5); su comportamiento durante 90' de tromboem bolla pulmonar (HNTEP) (Grupo II n=8) y el efecto de la dopamina (Dopa) en este modelo (Grupo III n=8). Se estudiaron 21 perros mestizos anestesiados y ventilados. Se aisló el lóbulo inferior izquierdo (LII) independizándose la circulación de retorno venoso con el fin de medir directamente el QL; simultáneamente se registraron las presiones del tronco de la pulmonar, rama izquierda y la alveolar. Se colocó un catéter de fogarty en la rama derecha pulmonar, al inflarse desviaba el flujo hacia el LII. De esta manera se construyeron curvas de QL/P: inicialmente durante 180' para conocer la HNLA; durante 90' de TEP, la cual se llevó a cabo mediante la inyección de gelfoam diluido a través de la arteria pulmonar izquierda hasta lograr la caída del QL a 50% o menos y por último, durante el efecto beta de Dopa. Se analizó la porción rectilínea de la curva, cuya pendiente nos indica cuántos mililitros de QL por minuto se manejan por cada milímetro de Hg de presión. Su inversa representa a las RVP.

La temperatura, pH y gases sanguíneos se mantuvieron normales en todas las fases del estudio. Para el grupo I HNLA las condiciones hemodinámicas estuvieron estables con un QL de 280.8 ± 28.4 ml/min. El valor de la pendiente fue de 38.5 ± 14.1 ml/min/mmHg y se mantuvo sin cambios durante 180'. En el Grupo II HNTEP el QL cayó un 63.5% post TEP en relación al basal (de 308 ± 71 a 112 ± 75 ml/min ($p < 0.01$)) y la pendiente cambió de 46.4 ± 4.8 a 29.7 ± 16.8 ml/min/mmHg ($p < 0.01$) manteniéndose estable durante 90'. Para el Grupo III TEP y Dopa, el QL disminuyó un 59.6% después de la TEP, de 312 ± 80 a 126 ± 54 ml/min ($p < 0.01$) y la pendiente disminuyó post TEP de 39.1 ± 7.1 a 28.8 ± 11.4 ml/min/mmHg; con Dopa el QL aumentó a 192.7 ± 63.9 ml/min ($p < 0.01$), sin embargo la pendiente no se modificó durante el efecto de la droga.

Los hallazgos para el Grupo I y II demuestran la estabilidad de la preparación durante el tiempo estudiado tanto para la HNLA como para la HNTEP. Los resultados obtenidos en el Grupo III muestran ausencia de efecto vasomotor de la Dopa en este modelo

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lock JE, Hamilton F, Luide H, Coceani F, Olley PM: Direct pulmonary vascular responses in the conscious newborn lamb. *J Appl Physiol* 1980; 48:188-196.
- 2.- Molloy DW, Lee KY, Jones D, Penner B, Prewitt RM: Effects of norepinephrine and isoproterenol on cardiopulmonary function in a canine model of acute pulmonary hypertension. *Chest* 1985; 88:432-435.
- 3.- West JB, Dollery CT, Naimark A: Distribution of blood flow in isolated lung: relation to vascular and alveolar pressures. *J Appl Physiol* 1969; 19:713-724.
- 4.- Sandoval J, Long GR, Skoog C: Independent influence of blood flow rate and mixed venous PO₂ on shunt fraction. *J Appl Physiol* 1983; 55:1128-1133.
- 5.- Grimm DJ, Linehan JH, Dawson CA: Longitudinal distribution of vascular resistance in the lung. *J Appl Physiol* 1977; 43:1093-1101.
- 6.- Szidon JP, Ingram RH, Fishman AP: Origin of the pulmonary venous flow pulse. *Am J Physiol* 1968; 214:10-14.
- 7.- Ingram RH, Szidon JP, Skalak R, Fishman AP: Effects of sympathetic nerve stimulation on the pulmonary arteriolar tree of the isolated lobe perfused in situ. *Circ Res* 1968; 22:801-815.
- 8.- Grimm DJ, Dawson Ch A, Hakim TS, Linehan JH: Pulmonary vasomotion and the distribution of vascular resistance in a dog lung lobe. *J Appl Physiol* 1978; 45:545-550.
- 9.- Hakim TS, Michel RP, Cheng HK: Partitioning of pulmonary vascular resistance in dogs by arterial and venous occlusion. *J Appl Physiol* 1982; 52:710-715.
- 10.- Albert RK, Lakshminarayan S, Charan NB, Kirk W, Butler J: Extra-alveolar vessel contribution to hydrostatic pulmonary edema in situ dog lungs. *J Appl Physiol* 1983; 54:1010-1017.
- 11.- Mink SN, Unruh HW, Oppenheimer L: Vascular and interstitial mechanics in canine pulmonary emphysema. *J Appl Physiol* 1985; 59:1704-1715.
- 12.- Rock PG, Patterson A, Permutt S, Sylvester JT: Nature and distribution of vascular resistance in hypoxic pig lungs. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1891-1901.

- 13.- West JB: Respiratory Physiology. Williams and Wilkins Co. Baltimore 2 Ed. 1980. Caps.1,4.
- 14.- Maseri A, Caldini P, Haward P, Joshi R, Permutt S, Zierler KL: Determinants of pulmonary vascular volume recruitment versus distensibility. *Circ Res* 1972; 31:218-228.
- 15.- Alpert JS, Smith R, Carlson J, Oskene IS, Dexter L, Dalen JE: Mortality in patients treated for pulmonary embolism *JAMA* 1976; 286:1477-1480.
- 16.- Molloy DW, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt R: Treatment of shock in canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:870-874.
- 17.- D'Alonzo GE, Dantzker DR: Gas exchange alterations following pulmonary thromboembolism. *Clin Chest Med* 1984; 5:411-419.
- 18.- Sharma GVRK, Mc Intyre KM, Sharma S, Sasahara AA: Clinical and hemodynamic correlates in pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1984; 5:421-437.
- 19.- Parmley LF, North RL, Ott BS: Hemodynamic alterations of acute pulmonary thrombolism. *Circ Res* 1962; 9:450-465.
- 20.- Paetkau D, Kettner J, Girling L, Slykerman L, Prewitt R: What is the appropriate therapy to maintain cardiac output as pulmonary vascular resistance increases? *Anesthesiology* 1982; 57:A56.
- 21.- Permutt S, Bromberger-Barnea B, Bane HN: Alveolar pressure, pulmonary venous pressure and the vascular waterfall. *Med Thorac* 1960; 19:239-263.
- 22.- Mitzner W: Resistance of the pulmonary circulation. *Clin Chest Med* 1983; 4:127-137.
- 23.- Mentzer RM, Alegre CA, Nolan SP: The effects of dopamine and isoproterenol on the pulmonary circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 71:807-814.
- 24.- Holloway EL, Polumbo RA, Harrison DC: Acute circulatory effects of dopamine in patients with pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1975; 37:482-485.
- 25.- Drummond WH, Gregory GA, Heymann MA, Phibbs RA: The independent effects of hyperventilation, tolazoline, and dopamine on infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1981; 98:603-611.
- 26.- Goldberg LI: Cardiovascular and renal actions of fopamine: potential clinical applications. *Pharmacol Rev* 1972; 24:1-30.

- 27.- Drummond WH, Williams BJ: Effect of continuous tolazoline infusion on cardiopulmonary response to dopamine in unanesthetized newborn lambs. *J Pediatr* 1983; 103:278-284.
- 28.- Drummond WH, Williams BJ, Kelly KC: Pulmonary and systemic vascular effects of SKF-82526-J, a new specific peripheral dopamine receptor agonist in unanesthetized neonatal lambs. *Dev Pharmacol Ther* 1983; 6:1-8.
- 29.- Driscoll DJ, Guillette PC, Ezrailson EG, Schwartz A: Inotropic response of the neonatal canine myocardium to dopamine. *Pediatr Res* 1978; 12: 42-45.
- 30.- Williams BJ, Drummond WH: The effect of alpha adrenergic blockade on the pulmonary vascular response to dopamine in neonatal lambs. *Pediatr Res* 1983; 17:464-467.
- 31.- Rossing RG, Cain S: A nomogram relation P02, temperature and hemoglobin saturation in the dog. *J Appl Physiol* 1966; 21:195-201.
- 32.- Rudolph AM, Auld PAM: Physiological factors affecting normal and serotonin-constricted pulmonary vessels. *Am J Physiol* 1960; 198:864-872.
- 33.- Daly I de B, Daly M de B: The effects of stimulation of the carotid sinus baroreceptors on the pulmonary vascular bed in the dog. *J Physiol London* 1959; 148:220-226.
- 34.- Von Euler US, Liljestrand G: Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand* 1946; 12: 301-309.
- 35.- Malik AB, Kidd BSL: Independent effects of changes in H^+ and CO_2 concentrations on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 1973; 34:318-323.
- 36.- Lesage AMH, Tsuchioka WG, Young J, Sealy WC: Pathogenesis of pulmonary damage during extracorporeal perfusion. *Arch Surg Chicago* 1966; 93:1002-1008.
- 37.- Benotti JR, Dalen JE: The natural history of pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1984; 5:403-410.
- 38.- Mc Intyre KM, Sasahara AA: Hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971; 28: 228-294.
- 39.- McDonald IG, Hirsh J, Hale GS, O' Sullivan EF: Major pulmonary embolism; a correlation of clinical findings, hemodynamics, pulmonary angiography and pathological physiology. *Brit Heart J* 1972; 34: 356-364..
- 40.- Miller GAH, Sutton GC: Acute massive pulmonary embolism. Clinical and

- hemodynamic findings in 23 patients studied by cardiac catheterization and pulmonary arteriography. *Brit Heart J* 1970; 32:518-523.
- 41.- Mc Fadden R, Braunwald E: Corazón pulmonar y tromboembolia pulmonar. Tratado de Cardiología Vol.II, E.Braunwald WB. Saunders Co. Philadelphia, 1980 pag.1812-1816.
- 42.- Moser KM, Guisan M, Bartimmo EE, Longo AM, Harsanyi PG, Chiorazzi N: In vivo and post mortem dissolution rate of pulmonary emboli and venous thrombi in the dog. *Circulation* 1973; 48:170-178.
- 43.- Mathru N, Ubenus B, Smith RA, Shirakawa Y, Suguir A: Treatment of low cardiac output complicating acute pulmonary hypertension in normovolemic goats. *Crit Care Med* 1986; 14:120-124.
- 44.- Waaler BA: Effect of dopamine on the isolated perfused lung lobe of the dog. *Br J Pharmac* 1961; 16:195-202.
- 45.- Harrison DC, Pirages S, Robinson ShC, Wintroub BU: The pulmonary and systemic circulatory response to dopamine infusion. *Br J Pharmac* 1969; 37:618-626.
- 46.- Higgins CB, Millard RW, Braunwald E, Vatner SF: Effects and mechanics of action of dopamine on regional hemodynamics in the conscious dog. *Am J Physiol* 1973; 225:432-437.
- 47.- Kaumann AJ, Ochoa E: Similar receptors mediating the norepinephrine and dopamine contraction in the main pulmonary artery of the dog. *Acta Physiol Lat Am* 1970; 20:451-452.
- 48.- Polumbo RA, Harrison DC: Response of the pulmonary circulation to dopamine infusion in man. *Circulation* 1972; 45:56-61.
- 49.- Bergovitch J, Bianchi C, Rubler S, Lomnitz E, Cagin N, Levitt B: Dose related hemodynamic and renal effects of dopamine in congestive heart failure. *Am Heart J* 1974; 87:550-557.
- 50.- Zar JH: Biostatistical analysis. 2 ed. New Jersey Ed. Prentice Hall. 1984 pags. 185-197.
- 51.- Graham R, Skoog C, Hacedo W, Carter J, Oppenheimer L, Rabson J, Goldberg HS: Dopamine, dobutamine and phentolamine effects on pulmonary vascular mechanics. *J Appl Physiol* 1983; 54:1277-1282.