



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

11262
5
2EJ

FACULTAD DE MEDICINA

ESTUDIO DE LA CONDUCTANCIA VASCULAR
PULMONAR Y DE LA PRESION CRITICA DE CIERRE
EN EL MODELO CANINO DE LOBULO AISLADO
IN SITU.

FALLA DE ORIGEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS MEDICAS

P R E S E N T A :

M.C. MARIA ELENA YURIKO FURUYA MEGURO

DIRECTOR DE TESIS: DR. EULO LUPI HERRERA

MEXICO. D. F.

1995



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.

TITULO

ESTUDIO DE LA CONDUCTANCIA VASCULAR PULMONAR Y DE LA PRESION CRITICA DE CIERRE EN EL MODELO CANINO DE LOBULO AISLADO IN SITU.

- HISTORIA NATURAL
- RELACION DE LA PRESION CRITICA DE CIERRE CON LA PRESION ALVEOLAR
- RELACION DE LA PRESION CRITICA DE CIERRE CON LA PRESION VENOSA
- EMBOLISMO CON GELFOAM
- EFECTO DE LA HIDRALAZINA SOBRE LA CIRCULACION PULMONAR EN UN MODELO CANINO DE OBSTRUCCION MECANICA

Tesis que para obtener el grado de

DOCTOR EN CIENCIAS MEDICAS

presenta

M.C. MA. ELENA YURIKO FURUYA MEGURO

Director de tesis

DR. EULO LUPI HERRERA

AGRADECIMIENTO

El realizar este documento e ir vaciando en palabras los experimentos que lo conforman, me permitió recordar no solo el aspecto académico y científico, sino todos aquellos momentos humanos que acompañaron esta experiencia. Así surgieron una serie de gracias a Dios y a la vida por todo lo recibido, ha sido tanto que en ocasiones me he sentido uno de los seres más ricos.

A Amando, por no solo dejarme ser, sino por impulsarme a lograrlo. Por darme espacio, libertad y amor. Gracias por ser mi equilibrio.

A Harumi y Kenji seres extraordinarios que han aprendido el valor de recibir y la alegría de dar. Gracias por permitirme crecer junto con ustedes.

A mis queridos padres por enriquecer mi vida con tantas cosas.

Al Dr. Eulo Lupi Herrera. Difícilmente podría expresar con palabras todo aquello que marco en mi, sin embargo el lo sabe. Hombre excepcional, visionero, investigador nato que ha sembrado en los que le rodeamos su amor por la investigación. Esta tesis es parte de su obra, recíbala como una muestra pequeña de su gran cosecha.

Al Dr. Julio Sandoval Zarate. Generador de inquietudes e impulsor de jóvenes médicos. Gracias por ser motor, por enseñar y dar, por su apoyo incondicional y sobre todo por enseñarnos a ser críticos y justos.

A los doctores Mario Seoane, Elma Correa, Roberto Maxwell, Alejandro Quesada, Ma. Elena Leal, Roberto Barrios y Andres Palomar quienes con su esfuerzo participaron en la realización de este trabajo. Gracias compañeros, amigos, sus ideas y preguntas, su compañía, enriquecieron substancialmente mi vida.

ABREVIATURAS

Cv	Conductancia vascular pulmonar
H	Hidralazina
LAIS	Lóbulo aislado in situ
LAEC	Lóbulo aislado ex corporis
LII	Lóbulo inferior izquierdo
LSD	Lóbulo superior derecho
MCCP	Presión mínima crítica de cierre
PA	Presión alveolar
PL	Presión lobar
Pli	Presión lobar de intercepto = Presión mínima promedio crítica de cierre
Ppa	Presión de la arteria pulmonar = Presión de llegada
Pv	Presión venosa = Presión de salida
QL	Flujo lobar
QLB	Flujo lobar bronquial
QT	Gasto total
Qs/QL	Cortocircuito del lóbulo inferior izquierdo
Qs/QT	Cortocircuito intrapulmonar total
Rp	Resistencia pulmonar
Ps	Presión sistémica

INDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCION	5
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	
Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
HIPOTESIS	14
OBJETIVOS	15
MATERIAL Y METODOS	16
RESULTADOS	32
DISCUSION	57
BIBLIOGRAFIA	77

RESUMEN

Con el fin de conocer el comportamiento de la circulación pulmonar en el lóbulo pulmonar canino aislado in situ (LAIS) se procedió a determinar la conductancia vascular (C_v), su recíproca, la resistencia vascular pulmonar (R_p) y la presión mínima crítica de cierre (MCCP) tanto en condiciones fisiológicas, durante embolia con gelfoam y bajo el efecto de la hidralazina. Se estudiaron 45 LAIS divididos en los grupos siguientes: I) Historia natural de la preparación; II) Relación de la MCCP y la presión alveolar (PA) manteniendo constante la presión venosa (P_v) en LAIS sin pared costal (II-I) y con pared costal (II-II) con el fin de detectar los efectos de la pared torácica y del volumen aéreo sobre la MCCP; III) Relación de la MCCP y la P_v , manteniendo constante la PA para evaluar los efectos de la presión del segmento venoso sobre la MCCP; IV) Historia natural de la embolia con gelfoam, buscando tener un modelo con R_p aumentadas y V) Efecto de la hidralazina en el LAIS (V-I) y en el LAIS embolizado con gelfoam (V-II) con el objeto de analizar el efecto de una droga vasodilatadora sobre la circulación pulmonar normal y con R_p aumentadas.

En el grupo I, la C_v fue de 38.5 ± 14 (ml/min)/mmHg y la MCCP 7.9 ± 2.2 mmHg, sin cambios durante 180', demostrando que la preparación es estable y útil. En el grupo II-I se encontró independencia entre la MCCP y la PA ($\Delta MCCP/\Delta PA = 0$). En el grupo II-II cuando la PA era $<$ de 6.8 ± 2.1 mmHg sus cambios no modificaban a la MCCP ($\Delta MCCP/\Delta PA = 0$), pero cuando la PA era mayor (PA1) se encontró una pendiente de 0.25 ± 0.04 para dicha relación, concluyéndose que esta relación se ve afectada cuando la PA $>$ 4 mmHg (PA1) y con pared costal íntegra debido a cambios de distensibilidad perivascular y no a la acción directa de la PA sobre la MCCP. En el grupo III las curvas de la relación MCCP- P_v mostraron un segmento independiente cuando $P_v <$ de 8 mmHg, por arriba de este valor, se encontró una relación dependiente, con una pendiente de 1.08. Por lo tanto si la MCCP es mayor que la venosa, la presión a vencer para que exista flujo será la MCCP. En el grupo IV, los embolos de gelfoam incrementaron la Ppa a todos los niveles de flujo ($p < 0.01$), el flujo lobar (QL) y la C_v disminuyeron ($p < 0.05$) y la MCCP permaneció sin cambios durante 60' de observación. Para el grupo V-I la hidralazina determinó disminución de la Ppa y R_p en todos los niveles de flujo por arriba de 100 ml/min ($p < 0.001$), el QL y la C_v aumentaron

($p < 0.01$), la M CCP permaneció sin cambios. En el grupo V-II el gelfoam produjo los mismos cambios que en el grupo IV, y la hidralazina determinó la disminución de la Ppa a flujos de 100 a 300ml/min ($p < 0.01$), El QL y la CV aumentaron por lo tanto la Rp disminuyó ($p < 0.01$) y la M CCP no cambió, concluyéndose que la hidralazina produjo efectos benéficos de disminución de Rp por incremento en la Cv por aumento en la distensibilidad vascular y no a cambios en la M CCP.

Con los datos anteriores se concluyó que el LAIS es una preparación muy útil que permite el control de diversas variables. De esta manera se caracterizaron los factores primordiales de la circulación vascular pulmonar, sus interrelaciones, su comportamiento bajo circunstancias fisiológicas y con embolia con gelfoam; además permitió evaluar el efecto de la hidralazina.

SUMMARY

The vascular pressure-flow relationship were studied in isolates, in situ, canine, left lower lobe (LAIS) in order to characterize the vascular conductance (Cv), the total resistance (Rp) in the pulmonary vascular bed and the minimal critical closing pressure (MCCP) in normal and increased Rp produced by Gelfoam embolization (GE) and during the effect of hydralazine (H). Forty five LAIS were divided in groups: I) Natural History. II) MCCP-alveolar pressure (PA) relationship with constant venous pressure (Pv) in dogs without (II-I) and with chest wall (II-II) in order to determine the effect of the chest wall and the alveolar volume on MCCP. III) MCCP-Pv relationship while alveolar pressure was held constant and below to MCCP, to study the influence of the distal vascular compartment on MCCP. IV) Gelfoam embolization to produce a model of increased Rp, and V) Effect of hydralazine on vascular mechanics in a normal LAIS (V-I) and with embolization (V-II).

In group I the Cv and MCCP were 38.5 ± 14 (ml/min)/mmHg and 7.9 ± 2.2 mmHg, those parameters did not change through the observation of the experiment. In Group II -I PA value did not influence MCCP measurements, thus an independent relation between the pressures was found ($\Delta \text{MCCP}/\Delta \text{PA} = 0$) For group II-II, when $\text{PA} < 6.8 \pm 2.1$ mmHg (PA1) the slope was 0.25 ± 0.04 , so we conclude that, this relationship is affected when $\text{PA} > 4$ mm Hg, with costal wall, because of changes in the perivascular compliance and is not due to a direct influence of PA on MCCP. In group III the MCCP-Pv curve showed an independent segment when Pv was less than 8 mmHg. Above this value (Pv1), an slope of 1.08 was found, so if the MCCP is higher than alveolar pressure, MCCP must be the back pressure for flow. For group IV GE produced an increase in arterial pulmonary pressure (Ppa) at all levels of flow (QL) ($p < 0.05$). These changes remained stable over the 60 min of observation. For group V-I H promoted a significant decrease ($p < 0.001$) in Ppa at fixed flows of 200, 400 and 600 ml/min compared to baseline, with no changes in Ppa for flows below 100 ml/min. QL and Rp increased ($p < 0.01$), and there was not any significant change in MCCP. In group V-II the infusion of H caused a decrease in Ppa at flows between 100 and 300 ml/min ($p < 0.01$) with no change in Ppa at flows below 100 ml/min. QL and Cv increased ($p < 0.01$) and MCCP did not change compared to 15 min after GE. We conclude that the LAIS preparation is very stable and useful, it allows us the control of many parameters and characterize the

pulmonary vascular mechanics and their relationships under normal conditions and increased pulmonary resistance and the effect of hydralazine.

INTRODUCCION

El estudio de la circulación pulmonar es uno de los retos mayores en fisiología dadas las complejas interrelaciones que guarda con el resto de los factores cardiorrespiratorios.

La resistencia vascular pulmonar (Rp) es uno de los parámetros hemodinámicos mas utilizados para el mejor entendimiento de la circulación pulmonar tanto en el estado fisiológico normal, como en la fisiopatogenia y manejo clínico de entidades patológicas. Así mismo permite cuantificar de alguna manera el estadio físico de la circulación pulmonar al paso del flujo sanguíneo y equivale a una expresión semicuantitativa de la postcarga del ventrículo derecho. Los métodos mas utilizados tanto en la clinica como a nivel experimental son aquellos que calculan su valor, no los que la miden directamente.

La forma más común de calcularlas es el uso de la caída de presión a través del pulmón dividida por el flujo, cálculo análogo al de la resistencia eléctrica basado en la Ley de Ohm y que se expresa, tratándose de la circulación pulmonar con la ecuación:

$$R_p = \frac{P_L - P_v}{Q_L}$$

en donde PL es la presión intravascular media de la arteria pulmonar (o presión proximal del sistema; Pv es la presión media del extremo distal del circuito y QL representa el flujo a través del mismo. La Pv o presión de salida puede corresponder a la presión capilar pulmonar, a la de las venas pulmonares, a la de la aurícula izquierda o a la presión que se pueda generar en o entre cualesquiera de estos sitios. Por lo tanto el valor utilizado en la fórmula es asumido y puede no corresponder al valor real. De esta manera la Rp calculada no reflejará el estado fisiopatológico real de la circulación pulmonar, ni mucho menos la condición física de la misma (1,2). Múltiples modelos experimentales se han desarrollado tratando de conocer el comportamiento de la circulación pulmonar, sin embargo las múltiples variables mecánicas y fisiológicas involucradas hacen particularmente difícil el avance del conocimiento en esta área. De ahí que los resultados obtenidos estén sujetos a controversias dejando muchas preguntas aún por resolver.

El objetivo primordial de nuestro grupo de trabajo durante el desarrollo de la serie de experimentos que a continuación se presentan fue conocer el comportamiento de la circulación pulmonar tanto en condiciones fisiológicas como en modelos que tratan de replicar condiciones patológicas, así como probar el efecto de una droga vasodilatadora sistémica sobre la circulación pulmonar. Las respuestas obtenidas a las preguntas iniciales motivaron el nacimiento de nuevas incógnitas, lo que determinó el presente trabajo.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En 1846 Poiseuille hace la primera medición precisa de la presión requerida para impulsar líquidos en un sistema conformado por tubos rectos, rígidos y de boca lisa. El autor expresó sus hallazgos en forma de ecuación conocida como la ley de Poiseuille para flujo laminar y que aplicada a la circulación pulmonar exhibe la forma en que se relacionan las variables que influyen en la resistencia al flujo sanguíneo. La ecuación moderna de esta ley es:

$$QL = P \cdot r^4 / 8nl$$

en donde QL es el flujo, P es la diferencia de presión entre el extremo proximal y distal del tubo, r es el radio, l la longitud del cilindro, n el coeficiente de viscosidad y 8 es un factor numérico obtenido del proceso de integración de la derivación teórica (3). De esta manera toma en cuenta factores que se refieren a la geometría de los tubos y los relacionados a la viscosidad o fricción intrínseca de los fluidos. Mediante esta ecuación la Rp es una determinación calculada y no medida directamente y asume como válidas una serie de premisas que no corresponden a la circulación pulmonar. Para su experimento Poiseuille utilizó un flujo laminar que circulaba a través de tubos rígidos, bajo temperatura constante (factor que determina cambios en la viscosidad 2.5 veces entre 0 y 40°C). Por lo tanto en este diseño experimental la viscosidad, la geometría y por ende la resistencia fueron constantes. Situación muy diferente a lo que ocurre en el humano, en donde se presenta un flujo turbulento, pulsátil, dentro de vasos distendibles, de calibre diferente y bajo cambios de temperatura.

Con fundamento en los datos de Poiseuille, al graficar puntos coordinados de flujo y de presión, se origina una línea recta cuyo origen es el intercepto de cero de ambos parámetros. Este método corresponde al de la construcción de curvas de relación entre la presión y el flujo en un sistema de tubo rígido. Si la presión de salida es cero, la relación estará representada por una línea recta que pasa a través del origen, cuya pendiente cuantifica la conductancia vascular y su recíproca corresponde a la resistencia Rp (1/Rp). De esta manera la resistencia como la define la ley de Ohm será constante. Nótese que aún a cifras mayores

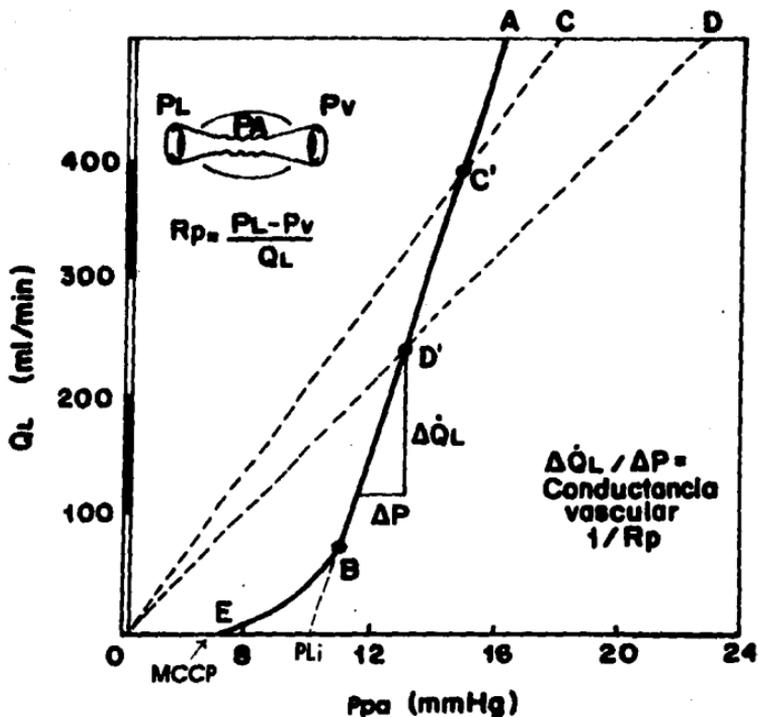


Fig. 1. La relación flujo - presión (Q_L/P_L) normal de la circulación pulmonar NO se origina en el cero (como sería el caso de O-C, O-D) . A flujos altos la relación sería rectilínea (A-B) y a flujos bajos curvilínea (B-E). La ecuación clásica para el cálculo de las $R_p = P_L - P_v / Q_L$ no toma en cuenta a la presión alveolar y por lo tanto solo puede analizar la porción rectilínea (A-B) y no la curvilínea (B-E). Si utilizamos la ecuación clásica, la conductancia vascular ($1/R_p$) de los puntos C' , D' son diferentes, lo cual no concuerda con la conductancia obtenida mediante las curvas de flujo presión en donde sus valores son los mismos.

de flujo y de presión el valor de la resistencia siempre será el mismo como lo muestra la figura 1, línea O-C y por lo tanto el cálculo de las resistencias utilizando esta ecuación (como se lleva a cabo en la clínica de manera tradicional) equivaldría y representaría siempre los cambios en la pendiente de la relación de presión-flujo (PL/QL). Todo lo anterior se aplica siempre y cuando el comportamiento total de esta relación sea lineal.

Si estos conceptos se aplican a un tubo distensible, la situación se vuelve más complicada, ya que bajo estas condiciones el diámetro del tubo incrementará tan pronto como la presión aumente. Debido a que la presión es mayor en la entrada del vaso, el diámetro en esta zona será mayor y por lo tanto se asume un diámetro decreciente vascular, esta morfología dependerá del grado de la distensibilidad vascular. Más aún, si aplicamos estos conceptos para el flujo sanguíneo a través de los vasos elásticos, el diámetro de los mismos es dependiente de la presión aplicada, dando como resultado una resistencia vascular que varía de acuerdo a los cambios de presión. La curva de flujo - presión en estas condiciones no será lineal (figura 1, línea A-E) y el grado de no linealidad dependerá de la distensibilidad de los vasos así como de la existencia de una presión crítica de cierre de esta vasculatura que corresponde a la presión de salida efectiva (1,2,4-6).

La circulación pulmonar funciona a manera de un resistor Starling por lo que el QL dependerá de la relación que exista entre las diversas presiones tanto de entrada (PL) como de salida (Pv) y de la presión que rodea a los vasos o sea la presión alveolar (PA) de ahí que en algunas condiciones tanto fisiológicas, patológicas o terapéuticas el flujo dependerá de la relación $PL > Pv$ y en otras de la relación $PL > PA$, fenómeno que puede determinar la porción curvilínea B-E de la figura 1. Así mismo esta morfología puede estar influida por la condición de distensibilidad de los vasos pulmonares, así como el fenómeno de reclutamiento en paralelo de los diferentes canales vasculares que se comportan como resistores de Starling. Estos argumentos apoyan que el intercepto de la relación PL/QL es positivo consideración fisiológica importante, que no puede ser obtenida por se utilizando la ecuación clásica ya que no incluye el estadio físico en que se encuentran los vasos pulmonares.

El razonamiento sobre el cual se basa este cálculo es que la curvatura de la porción inferior de la relación PL/QL corresponde al reclutamiento de los resistores de Starling en paralelo. Una vez que todos los canales vasculares se

encuentran reclutados la inversa de la pendiente de esta curva es igual al total de todas las resistencias en paralelo que existen por arriba del sitio en donde se encuentra localizadas las resistencias de Starling. Debido a este fenómeno, es una práctica común derivar el valor de la resistencia, de la pendiente de la curva flujo - presión.

La relación PL/QL para la circulación pulmonar se gráfica en la figura 1 con una línea continua A-E a diferencia de la relación que existe en un circuito rígido (líneas punteadas C-O, D-O). Si bien es cierto que la relación PL/QL es lineal en su mayor extensión no lo es en su porción inferior en donde es curvilinea a lo largo del segmento B-E. Al extrapolar la porción rectilínea sobre el eje de las x, siempre interceptará este eje con un valor positivo (PLi) y representará la presión media de todas las presiones críticas de cierre. La presión pulmonar medida a cero flujo corresponderá a la presión crítica mínima de cierre (MCCP), esta determinación no puede llevarse a cabo en la clínica.

En lo que concierne a la porción rectilínea en la figura 1 se puede observar que para los puntos coordinados C' y D' la pendiente es la misma y por lo tanto la conductancia vascular (PL/QL) para los dos puntos tendrá el mismo valor. En cambio, si se aplica la ecuación tradicional $R_p = (P_L - P_v)80 / Q_L$, el valor de R_p para esos mismos dos puntos es diferente. Para C', $R_p = 2.9$ y para D' = 4.1 dinas x segundo x cm^5 . Lo anterior ejemplifica lo limitado de la ecuación de Poiseuille aplicada para el estudio de las resistencias en la circulación pulmonar en toda su extensión.

Con fundamento en estas limitantes se definió como primera pregunta

¿cuál es el comportamiento de la resistencia al flujo sanguíneo pulmonar en una preparación experimental animal de lóbulo aislado in situ (LAIS) mediante el análisis de las curvas de PL/QL en toda su extensión?

Los trabajos de Banister, Permutt, West y cols (7-10) se desarrollaron con el fin de conocer la interacción entre las presiones pulmonar, la presión alveolar y la de la aurícula izquierda. Otros autores han investigado el efecto de la presión transpulmonar sobre las presiones vasculares, el volumen intravascular, la resistencia del circuito pulmonar y la presión promedio crítica de cierre (11-15). Sus observaciones permitieron definir que la distribución del flujo pulmonar ocurre idealmente bajo tres condiciones. En la zona 1, la presión de la arteria

pulmonar y la presión de la aurícula izquierda son menores que la alveolar es decir $PA > Ppa > Pv$ y por ende no hay flujo. En la zona II, la magnitud del flujo lo determina la relación $Ppa > PA > Pv$, en esta condición al ser constante la presión alveolar, el flujo aumenta de manera lineal hacia las porciones más dependientes de la zona II. El incremento de flujo es atribuido primariamente a efecto hidrostático. Para la zona III, la presión de salida de los vasos pulmonares excede a la presión alveolar y la diferencia de presiones arterial pulmonar - venosa (aurícula izquierda) determinan el flujo $Ppa > Pv > PA$.

En ausencia de flujo y bajo condiciones de zona II de West se ha demostrado la MCCP la que en vasos pulmonares caninos ha sido reportada con valores de 8.21 ± 1.5 mmHg (11). Este hallazgo hemodinámico indica que además de la presión requerida para mantener el flujo a través de un vaso, se requiere un costo de presión adicional para vencer a la MCCP e iniciar y mantener el flujo ya que ésta representa la presión positiva transmural que tiene un vaso con tono y que tiende a colapsarlo. Además el autor demostró que los cambios que ocurren en la MCCP al incrementar la presión alveolar, son absolutamente independientes cuando la PA se elevaba progresivamente de 5 a 15 cm H₂O, en un modelo de lóbulo aislado excorporis. A diferencia del modelo anterior nuestro LAIS permanece siempre dentro de la caja torácica "in situ", por lo tanto esta en condición fisiológica más cercana a la normalidad. Con estos antecedentes nació la segunda pregunta

¿cuál es la relación entre la presión alveolar y la presión crítica mínima de cierre en un modelo de lóbulo aislado in situ?

Por otro lado, si bien es cierto que la presión hidrostática de la aurícula izquierda influye directamente en la presión capilar pulmonar, solo existe hasta el momento un trabajo experimental en donde se demuestra que la MCCP se ve influenciada por la Pv cuando esta última alcanza valores aproximados de 10 - 12 cm H₂O conservando la PA en 5 cm H₂O (16).

Dada la escasa investigación experimental en relación al efecto de los cambios de Pv sobre la MCCP se originó la tercera pregunta

¿cuál es la relación entre la presión venosa y la presión crítica mínima de cierre en un modelo de lóbulo aislado in situ?

Para entender con mayor objetividad lo que ocurre en la circulación pulmonar en diversas situaciones patológicas y el efecto terapéutico de algunas drogas, se han diseñado modelos experimentales que tratan de reproducir fidedignamente estos estados clínicos, siendo el problema común controlar todas las variables involucradas, de ahí que nuestra siguiente inquietud constituyó el caracterizar un modelo canino de LAIS con resistencias vasculares aumentadas. En nuestro laboratorio se caracterizó un modelo canino de LAIS con resistencias vasculares pulmonares aumentadas mediante tromboembolia pulmonar con gelfoam, surgiendo así la cuarta pregunta

¿cuál es el comportamiento del LAIS con resistencias vasculares aumentadas?

En un esfuerzo para encontrar medidas terapéuticas útiles en estas condiciones, se han desarrollado múltiples investigaciones a cerca del efecto de las drogas vasodilatadoras sistémicas sobre la circulación pulmonar. La variabilidad en los resultados obtenidos resulta principalmente de los diversos modelos utilizados, etiología de la hipertensión arterial pulmonar, grado y progresión de la misma, metodología desarrollada, dosis, etc. También es importante evaluar si la respuesta analizada fue obtenida en fase aguda, o en estudios crónicos. Así mismo la diversidad de criterios para determinar que pacientes responden y cuales no propicia grandes dificultades para la interpretación y unificación de los datos vertidos en la literatura.

La hidralazina es una de las drogas vasodilatadoras más estudiadas tanto en modelos animales como en humanos, además es una droga que se utiliza tanto en la hipertensión arterial pulmonar (HAP) primaria como en la secundaria a patología obstructiva, restrictiva, por cortocircuitos intracardíacos o por tromboembolismo múltiple (17-22). En todos estos estudios la Rp fueron obtenidas mediante el calculo que utiliza la fórmula tradicional, y sus conclusiones han sido disímboles. A pesar de ello la mayoría de los estudios de hidralazina en el tratamiento para la HAP de causa desconocida han demostrado efectos positivos produciendo efectos hemodinámicos agudos que determinaran la disminución de las resistencias vasculares pulmonares (18,23-29).

Ducas (30) estudió el efecto de esta droga en un modelo canino de tromboembolia pulmonar construyendo cruvas de flujo/presión y concluyó que el

efecto primordial de la hidralazina era la disminución de la presión media crítica de cierre o presión de salida. El obtuvo este valor mediante la extrapolación de la porción rectilínea de sus curvas al intercepto del eje x, en ningún momento midió la presión a cero flujo . Por lo anterior el último diseño experimental se diseñó para responder a la quinta pregunta

¿ que efecto tiene la hidralazina en el LAIS tanto en situación fisiológica, como con incremento de sus resistencias vasculares pulmonares ?

HIPOTESIS

I. La preparación de lóbulo canino pulmonar, aislado in situ, es estable y útil. Permite la construcción de curvas de flujo - presión, cuyo análisis nos proporcionará la conductancia vascular, su inversa la resistencia vascular pulmonar y la medición directa de la presión mínima crítica de cierre.

II. Los cambios en la presión alveolar, manteniendo la presión venosa constante, modifican a la presión mínima crítica de cierre.

III. Los cambios en la presión venosa, manteniendo la presión alveolar constante, modifican a la presión mínima crítica de cierre.

IV. Los embolos de gelfoam en el LAIS determinan incremento en las resistencias vasculares pulmonares, la MCCP no se modifica.

V. La hidralazina aumenta la conductancia vascular, por lo tanto disminuye las resistencias vasculares aumentadas por embolia con gelfoam. No produce cambios en la MCCP.

OBJETIVOS

1.- Estudiar el comportamiento de la resistencia al flujo sanguíneo pulmonar en un modelo experimental de lóbulo aislado in situ, mediante el análisis de curvas de presión/flujo en toda su extensión, tanto en rangos fisiológicos, flujos bajos y cero flujo. Conocer la Historia Natural de la Preparación.

2.- Determinar la relación que existe entre la presión mínima crítica de cierre y la presión alveolar.

3.- Determinar la relación que existe entre la presión mínima crítica de cierre y la presión venosa pulmonar.

4.- Caracterizar un modelo canino de lóbulo aislado in situ con resistencias vasculares aumentadas mediante tromboembolia pulmonar con gelfoam. Conocer la Historia Natural de la preparación con tromboembolia.

5.- Evaluar el efecto de la hidralazina en el modelo de lóbulo aislado in situ con y sin resistencias aumentadas por tromboembolia. Determinar si la hidralazina modifica la conductancia vascular, presión media crítica de cierre y presión mínima crítica de cierre.

MATERIAL Y MÉTODO

PREPARACIÓN ANIMAL

Se aislaron 33 lóbulos inferiores izquierdos de perros mestizos sanos de ambos sexos cuyo peso varió de 20-25 kg, anestesiados por vía endovenosa con fenobarbital sódico a una dosis de 30 mg/kg y dosis suplementarias de 4.5 mg/kg cada una a dos horas. La ventilación se asistió mecánicamente a través de intubación orotraqueal con un respirador de volumen constante ciclado por tiempo (C.F. Palmer London). Una fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) de por lo menos 40% se administró mediante un mezclador de oxígeno (Bird corporation 7525) con el fin de evitar hipoxia alveolar. El volumen corriente fue de 15 ml/kg. y la frecuencia de ciclaje del ventilador se ajustó para mantener una $PaCO_2$ de 30 ± 5 mmHg. La señal de presión de la vía aérea se obtuvo mediante un catéter de polietileno que contenía aire su sensor se colocó en el tubo endotraqueal en la porción de la cánula endotraqueal más próxima al animal. Se utilizó un transductor de presión diferencial Statham (modelo PM 131 TC Oxhard, Cal. 93030).

La presión de la vía aérea se mantuvo en 6 ± 2 mmHg, la que al trabajar a tórax abierto resulta igual a la presión alveolar (PA). Para evitar el colapso pulmonar en el momento en que se abría la pared torácica se agregó una presión positiva al final de la espiración de 2 cm H_2O y la PA se elevaba a 15 cm H_2O durante 3 segundos cada hora con el fin de evitar atelectasias.

Se colocaron varios catéteres: uno en la aurícula derecha para la inyección de solución salina helada y medición del gasto cardiaco por triplicado mediante el método de termodilución (31) con la ayuda de una computadora Electronics for Medicine, (TCC-10 Lyons). Un segundo catéter con elemento térmico (Swan Ganz 7-F Honeywell, Pleasantville N.Y.) se avanzó hasta el corazón a través de la yugular izquierda y se colocó en el tronco principal de la arteria pulmonar para registrar continuamente a la presión arterial pulmonar (Ppa), la temperatura de perfusión para la determinación del gasto cardiaco y para la toma de sangre venosa mezclada. Un tercer catéter se colocó en una de las arterias femorales para obtener muestras de sangre arterial y para el registro continuo de la presión arterial sistémica media (Ps). La vena femoral ipsilateral se cateterizó para la

administración de bicarbonato de sodio, solución salina normal y medicamentos. Todas las presiones se registraron continuamente con transductores Statham (P23 Db) y se graficaron en un polígrafo Electronics for Medicine (VR-6, White Plains N.Y.). Tres ml de muestras de sangre se tomaron en forma anaeróbica y en jeringas de cristal heparinizadas para la determinación de hematocrito y de las presiones parciales de oxígeno, de bióxido de carbono y del pH en tiempos establecidos. Estas se procesaron en un analizador de gases Instrumentation Laboratory (baño 127, electrómetro 213 Lexington Mas 02173). El cortocircuito intrapulmonar total (Qs/QT) y el del lóbulo inferior izquierdo (LII) (Qs/QL) se obtuvieron de la ecuación estándar (32).

AISLAMIENTO DEL LÓBULO

En decúbito lateral derecho se llevó a cabo toracotomía izquierda a través del quinto espacio intercostal con el fin de exponer al pulmón izquierdo.

La primera rama del lóbulo superior izquierdo (LSI) se utilizó para introducir un catéter venoso de Fogarty (8F, 32080, Edwards Lab. California, capacidad del balón de 2.25 ml) cuya punta se colocó en la rama derecha de la arteria pulmonar (figura 2). La distensión progresiva del balón mediante la inyección de solución salina permitió la obstrucción total o parcial de la luz de la arteria pulmonar maniobra con la que se obtuvo elevación de la Ppa y desviación del flujo pulmonar hacia el LII. La magnitud del flujo desviado y la elevación de la presión estuvieron en relación con el volumen de líquido infundido al globo del catéter de Fogarty. De esta manera podemos obtener diferentes niveles de la relación flujo y presión lobares (PL/QL) siendo factible construir la porción superior o ascendente de la curva. El punto de origen de esta porción se prefija como el basal y de ahí se obtienen valores mayores. Con este procedimiento los flujos lobares (QL) pueden ser hasta de 1000 ± 400 ml, sin embargo a estos niveles tan altos se produce una sobrecarga del ventrículo derecho e hipotensión arterial sistémica transitoria hechos que eventualmente deterioran la preparación, por lo que se decidió trabajar con flujos menores de 900 ml por minuto, esto fue suficiente para obtener más de cuatro puntos de la relación PL/QL, construir la pendiente y calcular el valor de la conductancia vascular. El registro continuo de la presión de perfusión lobar (PL) mediante un transductor

de presión (Statham P23 Db. P.R.) se logró al introducir un catéter de polietileno (d.i. 0.6 cm y d.e. 0.7 cm) a través de la segunda rama de la arteria del LSI, dirigiendo su punta y fijándose en la luz de la arteria del LII. De este catéter se obtuvieron las muestras de 3 ml de sangre venosa mezclada en los tiempos prefijados.

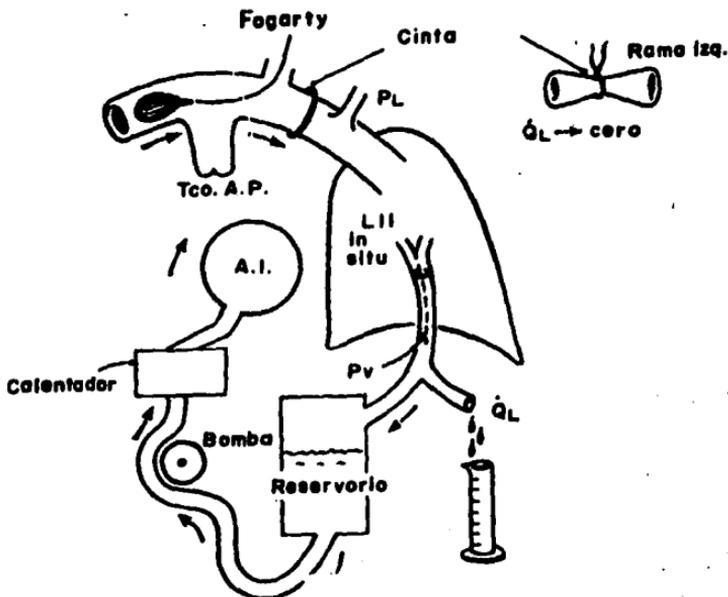


Fig. 2. Diagrama de la preparación del lóbulo inferior izquierdo aislado in situ y del circuito de circulación extracorpórea que lo alimenta. QL = flujo tobar, Pv = presión venosa, AI = aurícula izquierda y PL = presión intravascular media de la rama izquierda de la arteria pulmonar (A.P). Al inflar el globo del catéter de Fogarty ubicado en la rama derecha de la A P se produce desviación del flujo hacia el LII, maniobra que permite construir la porción ascendente de la curva de flujo - presión. El segmento inferior de la curva se logra al disminuir progresivamente la luz de la AP con la cinta.

Para construir la porción descendente o inferior de la curva PL/QL (e ir del valor basal de QL y PL hacia cero) una cinta de algodón lubricada se colocó circundando a la arteria pulmonar inmediatamente antes de la salida de la primera rama hacia el lóbulo superior izquierdo. En reposo la cinta no interfería con el libre paso del flujo sanguíneo hacia el LII, pero la constricción progresiva de esta banda nos permitía disminuir en forma progresiva tanto a la presión como al flujo lobar e inclusive interrumpir el mismo hacia el LII, con esta maniobra se obtuvo la porción curvilínea de la relación flujo presión así como la presión crítica mínima de cierre (MCCP). De esta manera se construyó la curva de relación PL/QL en toda su extensión, tanto en la porción rectilínea como en la curvilínea.

Para cuantificar el flujo que perfundía el LII se colocó una cánula venosa que colectó exclusivamente la sangre proveniente del LII (figura 3).

La preparación requirió de un circuito de circulación extracorpórea que garantizó la perfusión lobar y que al mismo tiempo permitió la medición de presiones y flujos lobares. Este sistema se construyó de la siguiente manera: se abrió el pericardio, se identificaron las dos venas procedentes del LSI, a través de una de ellas se colocó una cánula cuya punta quedó en la aurícula izquierda y que posteriormente se utilizó para recibir el retorno venoso que procedía de un reservorio. En este momento se heparinizó al animal (100 UI/kg). En la segunda vena se introdujo un catéter rígido de polietileno hasta la aurícula izquierda para el registro continuo de su presión. El LSI se retiró. Se tomó un fragmento de este lóbulo para obtener la relación peso húmedo-peso seco. Una cánula de polietileno de diámetro exterior de 1.2 cm. e interior de 0.9 cm. llena de solución salina heparinizada y sin aire se introdujo en la orejuela izquierda y se dirigió hacia la vena del LII, en este sitio el vaso se ligó alrededor de la cánula. A través de un catéter de polietileno (d.i. 0.6 cm. d.e. 0.7 cm. con múltiples orificios en su extremo distal) colocado en la porción lateral de la cánula venosa se obtuvieron muestras de sangre oxigenada proveniente del LII y se registró continuamente la presión venosa (figura 3). La sangre oxigenada venosa del LII se drenó en un

reservorio a través de un tubo colector el cual antes de entrar al depósito permitió desviar el flujo venoso mediante un sistema en Y y efectuar mediciones cronometradas del QL. EL reservorio se ubicó por lo menos a 20 cm por debajo del plano de referencia de las presiones hemodinámicas. De este sitio la sangre filtrada y calentada a $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ era impulsada por una bomba de infusión (Varistatic, Manostat, NY) hacia la aurícula izquierda, de esta manera quedó cerrado el circuito extracorpóreo.

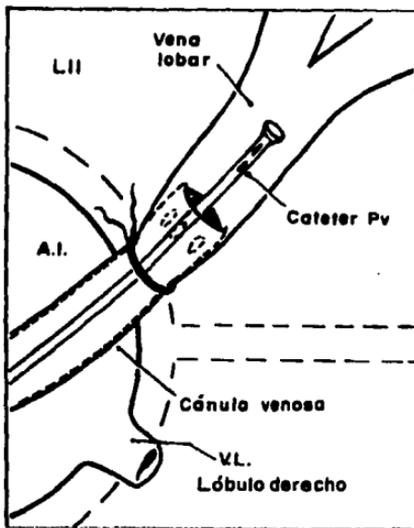


Fig. 3. Detalles de la cánula venosa, que colecta exclusivamente la sangre proveniente del lóbulo inferior izquierdo. El extremo distal del catéter utilizado para registrar la presión de la vena lobar (Pv) se ubica adelante de la cánula venosa. AI = aurícula izquierda. VL = vena lobar.

Antes de conectar al animal, se administró una carga rápida de solución salina (35 ml/kg) con el fin de prevenir hipotensión y mantener la presión de la aurícula izquierda entre 8 y 10 mmHg. Los animales permanecieron en decúbito lateral derecho durante todo el experimento, el LII se mantuvo dentro de la caja torácica, conservando así su posición anatómica, influencia humoral, nerviosa y el flujo bronquial. El cero de referencia para todas las presiones vasculares fue la porción mas dependiente del LII.

Concluida la preparación del LAIS se exigieron las condiciones siguientes de estabilidad: de orden gasométrico la PaO_2 sistémica y lobar mayor de 90 mmHg, la P_aCO_2 lobar y sistémica de 30 ± 5 , el pH arterial entre 7.30 y 7.45, la temperatura de perfusión lobar y la de retorno a la aurícula izquierda de $37 \pm 1^\circ \text{C}$, la presión alveolar de 7 ± 2 mmHg. De orden hemodinámico la presión sistémica media siempre sería superior a 90 mmHg y la presión arterial lobar basal, sin tener excluido el PEEP menor de 22 mmHg. La presión venosa lobar mayor de 10 mmHg. El gasto cardíaco de aproximadamente 150 ml /Kg. y una conductancia vascular dentro de los rangos de normalidad 40.5 ± 12 mmHg/min/ml (33,34). Estas variables corresponden a la porción rectilínea de la curva de relación presión - flujo en condiciones fisiológicas de zona II de West.

La preparación se estabilizó entre 30 y 45 minutos después de terminada la cirugía. A partir de este momento se formaron varios grupos experimentales para contestar las preguntas originales.

PROTOCOLO EXPERIMENTAL

45 PERROS
20 -25 Kg.

→

ANESTESIADOS →
Fenobarbital 30 mg/Kg

VENTILACION
MECANICA
FI_O₂ > 40%
VC 15ml/Kg
PaCO₂ 30 ± 5
mmHg

↓

TORACOTOMIA IZQUIERDA

GRUPO I

HISTORIA NATURAL
DEL LAIS
(n = 5)

GRUPO II

RELACION MCCP - PA
II-I Sin pared costal
(n = 4)
II-II Con pared costal
(n = 8)

GRUPO III

RELACION MCCP - Pv
(n = 8)

GRUPO IV

HISTORIA NATURAL DE EMBOLIA
CON GELFOAM
(n = 8)

GRUPO V

EFECTO DE LA HIDRALAZINA
V - I LAIS SIN EMBOLIA
(n = 8)
V - II LAIS CON EMBOLIA
(n = 8)

PROTOCOLO EXPERIMENTAL

GRUPO I

LA CONDUCTANCIA VASCULAR Y LA PRESIÓN CRÍTICA DE CIERRE EN EL LÓBULO CANINO AISLADO IN SITU. SU HISTORIA NATURAL.

Cinco LAIS se estudiaron en condición fisiológica de zona II de West (10) en donde la $PL > PA > Pv$. La negatividad de la Pv se logró al colocar el reservorio venoso por debajo del LII hasta lograr valores de -20 cm de H₂O. Así mismo la Pv fue independiente de los incrementos del flujo lobar de tal manera que nunca fue limitante para el mismo, y su incremento no modificó la PL. El LAIS se siguió durante tres horas con el fin de conocer su comportamiento durante el tiempo. Las mediciones gasométricas sistémicas y lobares se llevaron a cabo en condición basal, a los 60', a los 120' y a los 180', en cambio los parámetros hemodinámicos que analizan la relación flujo-presión se efectuaron al inicio, a la hora y luego cada media hora hasta completar las tres horas.

CONSTRUCCIÓN DE LA CURVA

Con los parámetros de estabilidad inicial se llevó a cabo la primera medición que consistió en cuantificar el QL en 60 segundos con la presión inicial, posteriormente se procedió a contruir la porción ascendente de la curva distendiendo el globo del catéter de Fogarty en forma progresiva, logrando un mínimo de 4 pasos; en cada paso se esperó lograr el punto de equilibrio hemodinámico que se alcanzó en un tiempo no mayor de 6 segundos, se registró la PL y se cuantificó simultáneamente el QL. Para obtener cada uno de los puntos coordinados de la porción descendente de la curva, se disminuyó progresivamente la luz de la arteria pulmonar con la cinta de algodón, nuevamente se esperó el punto de equilibrio y se cuantificó el QL siempre en 60" con excepción del flujo relacionado con la MCCP en la que se esperó hasta 5 minutos para documentarla. Con el fin de documentar el efecto de la PA sobre la MCCP, ésta se midió con PA de cero, retirando durante medio minuto la asistencia mecánica a la ventilación. Tanto en la porción rectilínea como en la

curvilínea se determinaron por lo menos 4 puntos coordinados de PL/QL. La manipulación del pulmón fue mínima y para conservar su geometría el lóbulo permaneció siempre dentro del tórax.

ANÁLISIS DE DATOS

La relación de flujo- presión del lecho vascular en zona II de West se analizó de manera similar a la reportada por otros autores (1,11,33,34). De la porción rectilínea que constituyó aproximadamente el 75% de la curva se obtuvo la pendiente $\Delta QL/\Delta PL$ que representa la conductancia vascular (C_v) en (ml.min)/mmHg y cuya recíproca corresponde a la resistencia vascular al flujo sanguíneo lobar ($1/\text{conductancia} = R_p$). Al prolongar la porción rectilínea sobre el eje de presión (eje de las x) se obtuvo el valor correspondiente al promedio de la presión crítica de cierre (PLi) o presión media crítica de cierre. La medición de la presión lobar a cero flujo corresponde a la presión crítica mínima de cierre (MCCP) que es la presión intravascular documentada en ausencia de flujo y representa a la presión que se requiere para vencer la tendencia que tienen los vasos para colapsarse. Esta presión se obtuvo al interrumpir el flujo pulmonar durante 4 minutos. A pesar de la oclusión completa de la arteria pulmonar, siempre existió un remanente de flujo sanguíneo a través del LII, el cual provenía del flujo bronquial lobar.

GRUPO II

RELACIÓN DE LA PRESIÓN ALVEOLAR CON LA PRESIÓN CRÍTICA MÍNIMA DE CIERRE.

Con el fin de analizar los cambios que determinan las variaciones de la presión alveolar sobre la presión crítica mínima de cierre (MCCP) y controlar en forma absoluta los valores de la presión alveolar, se procedió a independizar la ventilación del lóbulo inferior izquierdo en 10 LAIS (figura 4).

Para ello se colocó un tubo traqueal suave (W. Rush 6 mm, Francia) a través del bronquio superior izquierdo ipsilateral que se avanzó hasta el bronquio del LII, una vez corroborada la posición adecuada, se ató en el bronquio del lóbulo superior. La presión alveolar del LAIS se midió con un catéter de polietileno lleno de aire conectado a un transductor de presión (Statham PM 131 TC, Hato Rey PR). Con el fin de evitar microatelectasias el lóbulo se infló a 15 mmHg y posteriormente se bajó la PA a la misma presión alveolar que tenía el pulmón derecho, con un flujo constante y una FIO_2 de 40% a través de un conector en Y, dejando uno de sus brazos abierto a la atmósfera. Este extremo del tubo en Y era colapsable y tenía una abrazadera la cual permitía aumentar o reducir la luz del mismo, de esta manera la PA del lóbulo se podía fijar en el valor deseado. Para garantizar la total independencia de la ventilación del LAIS en relación con el pulmón derecho, se corroboraban las siguientes observaciones: trazo recto de PA del LAIS, sin oscilaciones de la ventilación del pulmón derecho; cuando se administraba presión positiva al final de la exhalación al pulmón derecho o al lóbulo, sólo se modificaba el registro correspondiente y finalmente, por ser la PA igual a cero al dejar abierta la cánula lobar a la atmósfera.

Este grupo fue subdividido en dos: a cuatro perros (Grupo II-I) se les resecó la pared costal del 5° al 10° arco izquierdo, de esta manera quedó totalmente libre la superficie del LII a excepción de su área mediastinal. En otros seis perros (Grupo II-II) se dejó el lóbulo en el interior de la caja torácica, y no se resecó ninguna costilla. La preparación se dejó estabilizar durante 45 minutos.

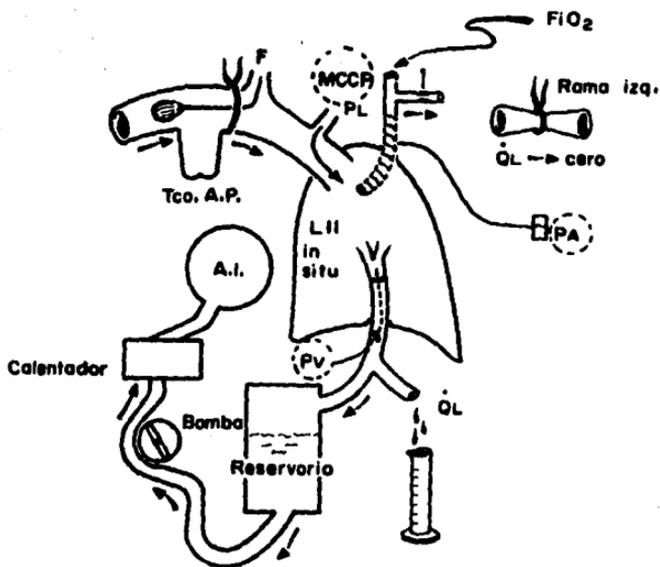


Fig. 4. Esquema de la preparación experimental para este grupo. QL = flujo lobar, F = catéter de Fogarty, MCCP = presión mínima crítica de cierre. PA = presión alveolar, Pv = presión venosa. Al = aurícula izquierda. Las flechas indican la dirección del flujo sanguíneo.

MEDICIONES DE LA RELACIÓN ENTRE LA PRESIÓN INTRAVASCULAR ABSOLUTA A CERO FLUJO DEL COMPARTIMIENTO ARTERIAL (MCCP) CON LA PRESIÓN ALVEOLAR (PA)

La secuencia para obtener esta relación fue la misma para ambos grupos. Para determinar el valor de MCCP, se cerró la rama izquierda de la arteria pulmonar (figura 4) y se dejó sin flujo el LII por espacio de cuatro minutos. Tras esta determinación, la PA del lóbulo inferior izquierdo se redujo hasta obtener valores cercanos a cero. Un valor igual a cero, solo se obtuvo al desconectar la cánula bronquial del sistema de flujo de oxígeno durante dos segundos. Una vez obtenida la porción descendente de la relación MCCP-PA, la presión alveolar se aumentó de manera escalonada por periodos de tres segundos hasta alcanzar una máxima de 20 mmHg. Cada curva de la relación MCCP-PA se construyó en aproximadamente 4 minutos, posteriormente se liberaba la cinta que constreñía la rama lobar permitiendo que el flujo sanguíneo retomara libremente a su nivel basal y la PA se situó nuevamente en 7 ± 2 mmHg.

Se construyeron 4 curvas en cada experimento obteniéndose para el grupo II-I 16 curvas y para el II-II 24. Cada una de ellas construidas de por lo menos 16 puntos que relacionaran MCCP con PA. Se analizó el intercambio gaseoso tanto sistémico como lobar en 3 condiciones: A) Al final del periodo de estabilización, B) Al finalizar la 2a curva y C) Después de la 4a curva.

GRUPO III

RELACIÓN DE LA PRESIÓN VENOSA CON LA PRESIÓN CRÍTICA MÍNIMA DE CIERRE

Con el fin de conocer la relación entre la presión mínima crítica de cierre y la presión venosa lobar (Pv) se procedió a construir curvas de relación MCCP-Pv en seis LAIS de la misma manera que el grupo I y II. La Pv se fue elevando paulatinamente al incrementar progresivamente la altura del reservorio venoso.

MEDICIONES DE LA RELACIÓN ENTRE LA PRESIÓN MÍNIMA CRÍTICA DE CIERRE (MCCP) Y LA PRESIÓN VENOSA (Pv) O CIRCUITO DISTAL

Posterior a un período de estabilización de 45 minutos y con el objeto de eliminar cualquier posible influencia de la presión alveolar en el estudio de la relación MCCP-Pv, la presión alveolar se bajó a 2.5 ± 0.5 mmHg en los seis lóbulos y se mantuvo fija durante todo el experimento.

Se construyeron 5 curvas en cada lóbulo. En primera instancia se conoció el valor de la MCCP a cero flujo en la forma que ya ha sido descrita. La Pv se situó en cero mmHg y se construyeron las curvas, con valores de Pv progresivos milímetro a milímetro lográndose a cada paso la estabilidad hemodinámica en solo 3 segundos. Al final de la construcción de cada curva, la Pv se disminuyó a su valor negativo previo (-10 cm H₂O) y la PA a su cifra control, dejando restablecer libremente el flujo sanguíneo lobar. El control gasométrico sistémico y lobar se llevó a cabo después de las siguientes condiciones: A) Al final del período de estabilización, B) Posterior a la 3a curva y c) Después de la 5a curva.

GRUPO IV

HISTORIA NATURAL DEL LÓBULO AISLADO EMBOLIZADO CON GELFOAM (EG).

Con el fin de incrementar las resistencias vasculares pulmonares se diseñó un modelo de embolia pulmonar con gelfoam en 8 LAIS. Después del periodo de estabilización, se procedió a la administración de partículas de gelfoam (Upjohn Co., Kalamazoo, MI) 0.5 g que fueron finamente cortadas y licuadas en 100 ml de solución salina durante 5 minutos a 8000 Rpm (Osterizer 10 Sc, Sunbeam Mex). Este procedimiento proporcionó partículas de muy diversos tamaños que medidas bajo microscopia de luz por seis diferentes observadores, tenían un rango de 200 a 1200 micrones. El 80% de estas partículas eran mayores de 400 micrones y se inyectaron al LAIS a través del catéter de polietileno utilizado para la medición de la presión de entrada (Ppa). A partir de este momento no se volvió a administrar heparina.

EMBOLOZACION DEL LÓBULO AISLADO IN SITU

La embolización se llevó a cabo mediante la inyección de alícuotas de 10 ml de la solución previamente descrita, calentadas a $37 \pm 1^\circ \text{C}$, inyectadas dentro de la arteria lobar pulmonar del LII durante 1 minuto. Para evitar la embolización contralateral, la luz de la arteria pulmonar izquierda se cerraba temporalmente con ayuda de la ligadura de algodón durante la inyección del gelfoam. Posteriormente se restauraba el flujo a través de la arteria pulmonar izquierda, liberando la ligadura de algodón lentamente. El criterio para embolización significativa fue la caída del flujo a través del LII por lo menos en un 40% del valor basal. Este fenómeno generalmente se obtenía después de tres inyecciones de la solución de gelfoam. A partir de este momento se siguió la preparación durante 60 minutos, llevándose a cabo curvas de relación PL-QL, análisis de gases sanguíneos y mediciones hemodinámicas sistémicas y lobares en el estado basal, a los 15 y 60 minutos. Al final del experimento, se llevó a cabo estudio angiográfico del LAIS ex corporis. Para el estudio histopatológico el lóbulo se fijó mediante la instilación intrabronquial de solución buffer de formaldehído al 10%, con una presión transpulmonar de 25 cm H₂O durante 48 horas. Se tomaron muestras lobares periféricas al azar y se fijaron con parafina,

y se tificaron con hematoxilina, eosina, tricrómico de Masson y el método de Verhoeff Van Giesson para fibras elásticas.

GRUPO V

EFFECTO DE LA HIDRALAZINA EN UN MODELO DE RESISTENCIAS VASCULARES PULMONARES AUMENTADAS.

El efecto de una droga vasodilatadora sobre la circulación pulmonar del LAIS en condiciones normales como con aumento de las resistencias vasculares secundario a embolia pulmonar se estudió en 16 lóbulos. Se tomaron mediciones basales y se formaron dos grupos.

En el grupo V-I (n=8) se estudió el efecto de la hidralazina sobre la vasculatura pulmonar normal. La hidralazina (apresolina HCl. CIBA Pharmaceutical Co.) se administró a una dosis de 0.5 a 0.7 mg/kg, vía arteria pulmonar en un período de 1 minuto, hasta lograr en forma estable alguno de los siguientes fenómenos: aumento del gasto cardíaco por lo menos en un 40%, caída de la presión sistémica en un 30% y un incremento de la frecuencia cardíaca de por lo menos 20% más que los valores basales. Bajo estas condiciones se procedió a realizar curvas de relación flujo-presión así como las determinaciones gasométricas y hemodinámicas correspondientes en una sola ocasión dada la larga vida media de la hidralazina.

En el grupo V-II (n=8) se llevó a cabo embolia lobar y se construyeron curvas de flujo-presión, mediciones hemodinámicas y el análisis del intercambio gaseoso en las siguientes condiciones: A) Estado basal, B) A los 15 minutos post embolización y C) Bajo el efecto de hidralazina 10' después de lograda la estabilización. Se llevó a cabo angiografía postmortem en todos los LII, así como el control de peso húmedo y seco de ambos lóbulos izquierdos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los valores se expresan en medias \pm una desviación estándar, el análisis de la relación flujo - presión se llevó a cabo con regresión lineal; las diferencias significativas se buscaron mediante el análisis de varianza de una vía, prueba de Tukey, T de student pareada y no pareada (68).

RESULTADOS

GRUPO I.

Algunos de los parámetros sistémicos gasométricos y el gasto cardíaco se consignan en la tabla I.

TABLA I
ALGUNOS PARAMETROS SISTEMICOS DE LA PREPARACION
HISTORIA NATURAL (n=5)

	Basal	60'	120'	180'
PaO ₂	204±28	188±41	164±10	160±30
PaCO ₂	28±2	30±3	25±2	28±4
pHa U	7.45±.06	7.44±.01	7.42±.03	7.39±.04
QT Lts .min	3.7±1.4	3.2±1.3	3.4±1.7	3.5±1.5

P = presión en mmHg, a = arterial, O₂ = de oxígeno, CO₂ = de bióxido de carbono y QT = gasto cardíaco. Los valores se expresan como $x \pm 1$ DEM.

Durante las tres horas de observación la PaO₂ permaneció siempre por arriba de 100 mmHg, el pH arterial se mantuvo dentro de la normalidad y el gasto cardíaco no mostró variaciones significativas. En la tabla II se anotan los parámetros gasométricos del LAIS. En la condición basal así como durante todo el período de seguimiento se demostró una oxigenación correcta. Durante toda la historia natural se mantuvo una PvO₂ mayor de 150 mmHg, la presión parcial del CO₂ de la vena lobar fue similar a la PaCO₂.

TABLA II
PARÁMETROS GASOMETRICOS DEL LÓBULO AISLADO IN SITU
HISTORIA NATURAL (n = 5)

PvO ₂	40±0.1	33.1±5.4	32±4.5	33±3.4
PvCO ₂	29.6±5.4	29±3.3	30.1±2.5	29.7±6.8
pHv U	7.40±.06	7.39±02	7.37±.02	7.33±.02
PLO ₂	217±23	191±33	206±30	204±23
PLCO ₂	28.4±6.4	27.8±5.7	28.1±6.2	27.3±4.4
pHL U	7.57±.09	7.57±.04	7.53±.06	7.51±.08

P = presión en mmHg, v = sangre venosa mezclada, L = de la vena lobar, O₂ = oxígeno y CO₂ = bióxido de carbono. Los valores se expresan como $x \pm 1$ DEM.

En la tabla III se presentan los parámetros hemodinámicos así como la presión alveolar de la preparación.

TABLA III
HISTORIA NATURAL DEL LÓBULO AISLADO IN SITU
 (n = 5)

QL ml.min	259±106	299±121	271±161	277±66	251±53	328±154
QLBml.min	8.6±4.1	6.4±2.1	8.3±3.5	6.8±2.1	4.2±2.3	4.1±2
PL mmHg	16.1±2.1	16.8±3.6	16.2±3.3	16.2±2.6	16.5±3.5	17.6±3.5
PA mmHg	4.7±0.9	4.9±0.8	5±0.8	5.3±1.3	5.4±1.2	5.3±1.1
1/Rp(ml.min.)	38.5±14.1	35.3±13.4	3.1±11.3	38.1±5.2	36.2±7.2	30.2±5.3
PLi 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
r	0.93±0.03	0.96±0.01	0.96±0.01	0.93±0.02	0.94±0.04	0.95±0.04
MCCP	7.99±2.2	7.9±2.7	8.5±2.7	8.7±3.1	8.8±3.2	8.7±3.8

QL= flujo lobar, QLB=flujo lobar bronquial, PL=presión de la arteria lobar, PA=presión alveolar, 1/Rp= conductancia vascular lobar o $\Delta QL/\Delta PL$, r=coeficiente de correlación, PLi=presión lobar de intercepto y MCCP= presión lobar mínima crítica de cierre.

Nótese que la presión de la arteria lobar fue mayor que la presión alveolar y esta a su vez fue mayor que la venosa, lo que garantizó la condición fisiológica de zona II de West. El resto de los parámetros no se modificaron significativamente a lo largo de las tres horas que duró el experimento. El promedio de la conductancia vascular en condiciones basales fue de 38.5 ± 14.1 (ml.min)/mmHg, cifra que no mostró diferencias estadísticamente significativas durante el tiempo de observación. Los valores de r de la pendiente fueron de 0.90 a 0.99 con una $p < 0.05$. La presión crítica de cierre vascular fue de 7.9 ± 2.2 mmHg y no se modificó durante el tiempo. A pesar de la obstrucción completa de la luz de la rama izquierda de la arteria pulmonar, siempre hubo flujo lobar mínimo (QLB) cuantificado en 8.6 ± 4.1 ml.min y que se mantuvo estable durante el curso del experimento.

En la figura 5 se muestran curvas de flujo-presión representativas en estado basal, a los 90' y a los 180', nótese la reproducibilidad de las mismas tanto en su porción superior como en su segmento curvilíneo.

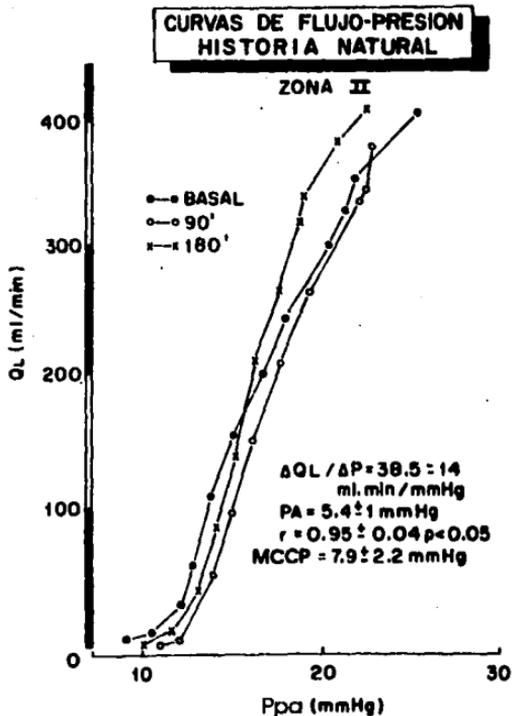


Fig. 5. Experimento representativo. Nótese como las curvas de flujo - presión muestran una porción rectilínea a flujos altos y curvilínea en los bajos. Las curvas son similares en el estado basal, 90' y 180' de observación. Los valores que se anotan para la conductancia vascular ($\Delta Q_L / \Delta P_L$), la presión alveolar (PA), r y de presión mínima crítica de cierre (MCCP) son las cifras promedio de todos los experimentos.

GRUPO II

Los valores basales de las muestras sanguíneas de la preparación en la condición A así como los obtenidos después de la primera (condición B) y segunda serie de curvas (condición C) de la relación MCCP-PA en ambos grupos se anotan en la tabla IV. Podemos apreciar que la presión parcial de oxígeno sistémica y lobar permanecieron en mas de 100 mmHg en promedio. El pH sanguíneo se mantuvo de acuerdo al protocolo. No hubo diferencias estadísticas entre los valores de los gases sanguíneos medidos en las tres condiciones dentro del mismo grupo o entre los grupos II-I y II-II.

TABLA IV

RELACIÓN PRESIÓN MÍNIMA CRÍTICA DE CIERRE / PRESIÓN ALVEOLAR
EN EL LÓBULO AISLADO IN SITU
Intercambio gaseoso sistémico y lobar.

SIN PARED COSTAL (GRUPO II-I n = 4)

PaO ₂	130.9 ±10.5	135.5±20	138±13
PaCO ₂ mmHg	29.6±2	30.1±3.8	29±3.4
pHa U	7.39±0.04	7.40±0.03	7.39±0.03
PLO ₂ mm Hg	136±15	142±14	148±10
PLCO ₂ mmHg	30±2.9	29±3	33±2
pH L U	7.37±0.03	7.39±0.03	7.40±0.02

CON PARED COSTAL (GRUPO II-II n = 6)

PaO ₂	135.5±13	140±28	129±16
PaCO ₂ mmHg	29.5±2.8	28±3	30±3.1
pHaU	7.40±0.05	7.39±0.04	7.41±0.05
PLO ₂ mmHg	144±20	159±28	143±31
PLCO ₂ mmHg	30.1±4.5	29±3.1	30.7±4
pHL U	7.37±0.03	7.40±0.04	7.42±0.03

A= estabilidad de la preparación. B y C = después del primero y segundo grupo de curvas que relacionan MCCP/PA. a = arterial y L = lobar.

RELACIÓN DE LA MCCP Y LA PA

En las 16 curvas realizadas para conocer la relación MCCP-PA en el grupo II-I (lóbulos con ausencia de la pared costal) la MCCP permaneció en 10.2 ± 0.4 mmHg, habiéndose elevado la PA de cero a 20 mmHg. Lo que indicó Δ MCCP/ Δ PA igual a cero (área independiente).

Para el grupo II-II (sin resección de la pared costal), cuando la PA fue menor de 6.8 ± 2.1 mmHg, la MCCP fue de 8.11 ± 1.6 mmHg, lo que traduce al igual que para el grupo II-I un segmento independiente (Δ MCCP/ Δ PA = 0). Sin embargo, cuando la PA se incremento por arriba de la cifra antes anotada (y que definimos como PA1) hasta 20 mmHg, se notó un aumento en la MCCP (y que llamaremos MCCP1) de 0.25 ± 0.04 mmHg por cada elevación de un mmHg de presión alveolar, lo que resulta en Δ MCCP/ Δ PA1 mayor de cero, o en un área dependiente. En este segmento el valor promedio de $r = 0.96 \pm 0.01$. En la figura 6 se muestra un ejemplo representativo del efecto de la PA sobre la presión intravascular absoluta a cero flujo del compartimento arterial cuando la Pv se mantiene constante a - 10 mmHg en un LAIS del grupo II-II.

TABLA V

VALORES DE MCCP CUANDO LA PENDIENTE ES CERO Y ARRIBA DEL PUNTO DE TRANSICIÓN ENTRE LOS DOS SEGMENTOS DE LA CURVA. (segmento oblicuo de la Δ MCCP/ Δ PA)

MCCP*	10.3±0.42	10±0.09	8±1	7.9±0.35	6.2±0.9	6.3±0.25	8.11±1.7
MCCP1*	10.7±0.14	10.4±0.98	8.56±0.9	8.52±0.36	7±0.9	7.7±0.9	8.83±1.3
PA1*	9.9±0.98	7.2±2.9	5.18±1.4	4.14±0.42	5.81±1.7	6.6±1.7	6.8±2.1
r	0.97±0.01	0.95±0.05	0.97±0.01	0.96±0.01	0.96±0.01	0.97±0.02	0.96±0.01
PENDIENTE	0.29±0.06	0.31±0.09	0.18±0.02	0.22±0.04	0.23±0.02	0.28±0.03	0.25±0.04

Los valores anotados corresponden al promedio de cuatro curvas en cada lóbulo.

MCCP= presión mínima crítica de cierre.

PA 1 = valor de la presión alveolar cuando se inicia el incremento en la MCCP = MCCP1.

r = coeficiente de correlación, b = pendiente. * = mmHg

En la tabla V se anotan los valores promedios de MCCP para cada uno de los seis lóbulos y la media de todos cuando MCCP/ PA es igual a cero y en la condición en la que PA1 provoca una elevación en MCCP (MCCP1). De igual manera se consignan los valores para PA1, para r y el de las pendientes.

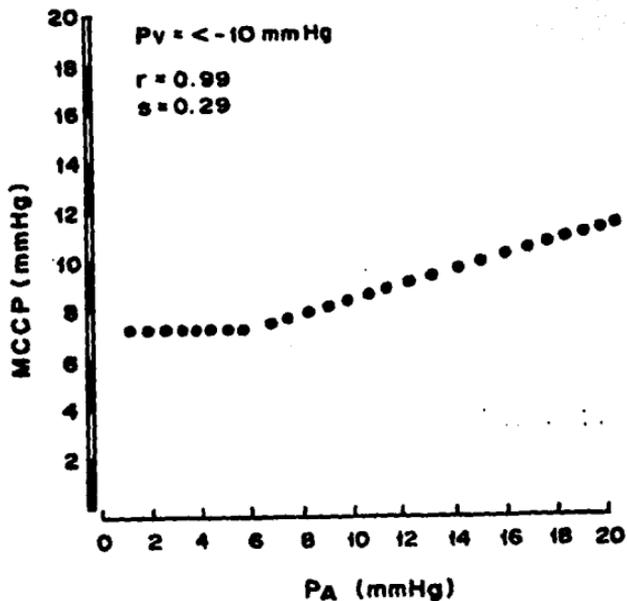


Fig.6. Experimento representativo del grupo II-II que muestra la relación encontrada entre la presión alveolar (PA) y la presión mínima crítica de cierre (MCCP), la presión venosa (P_v) se mantuvo constante. r = coeficiente de correlación y s = a la pendiente de la relación.

En el área independiente de la relación M \overline{C} CP-PA, existió una diferencia positiva entre M \overline{C} CP-PA cuando el valor de PA fue menor de 9 mm Hg. Mas allá de esta cifra de PA (PA1) apareció una diferencia negativa como lo muestra la figura 7 elaborada con las cifras promedio de PA, M \overline{C} CP y de la pendiente encontradas en los seis lóbulos del grupo II-II. Los valores de la relación peso húmedo-peso seco de los diez lóbulos inferiores izquierdos no fueron estadísticamente diferentes de los del lóbulo superior izquierdo.

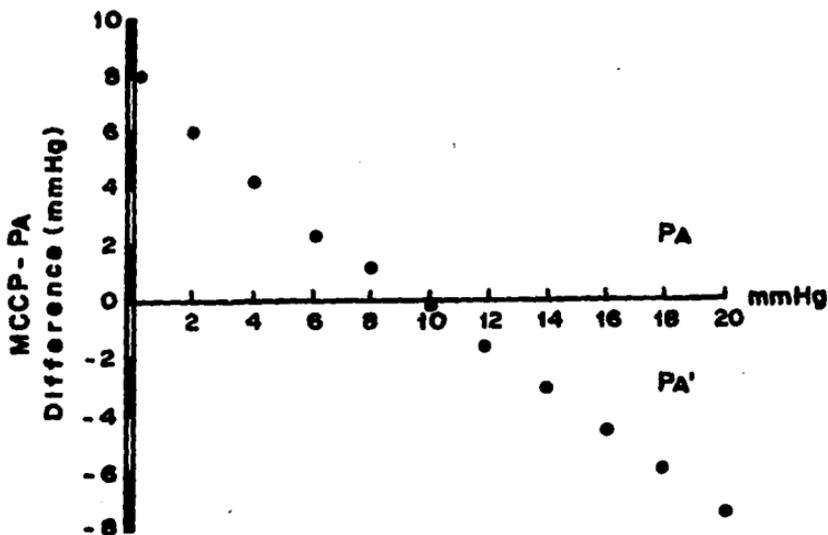


Fig.7. Una diferencia positiva entre la M \overline{C} CP y la PA se encontró cuando el valor de PA fue menor de 9 mmHg. Arriba de esta cifra de PA (PA1) se puede observar una diferencia negativa

GRUPO III

Los parámetros del intercambio gaseoso de la preparación en la condición A o basal, así como los obtenidos después de la tercera (condición B) y quinta curvas (condición C) curvas de la relación MCCP-Pv se muestran en la tabla VI.

TABLA VI

RELACIÓN DE LA PRESIÓN MÍNIMA CRÍTICA DE CIERRE / PRESIÓN VENOSA EN EL LÓBULO AISLADO IN SITU (n = 6)

INTERCAMBIO GASEOSO DE LA PREPARACIÓN

	A	B (-)	C (+)
PO ₂ mmHg	139.3±12.5	137.5±19	132±14
PCO ₂ mmHg	26.6±1.9	29.1±3.8	28.3±2.2
pH U	7.39±0.6	7.42±0.04	7.41±0.04
PO ₂ mm Hg	146±17	152±16.2	156±10.7
PCO ₂ mmHg	30.2±3.9	28±2.4	3.2±1.7
pH U	7.38±0.03	7.40±0.40	7.43±0.01

A= estabilidad de la preparación. B y C después del primero y segundo grupo de curvas de la relación MCCP-PV. (-) después de dos curvas y (+) después de tres curvas.

La presión parcial de oxígeno sistémica y lobar , después de las curvas obtenidas en la condición B y C fue mayor de 100 mmHg. El pH y la presión parcial del CO₂ se mantuvieron estables y dentro del rango previsto para la preparación. No se encontró diferencia estadística en las muestras de gases sanguíneos obtenidos en las diferentes condiciones del estudio. El valor promedio basal de MCCP para todos los lóbulos y el derivado del análisis de las 30 curvas fue de 7.9 ± 1.9 mmHg como lo muestra la tabla VII. En las curvas en donde se estudió la relación MCCP-Pv, se encontró un segmento independiente

($\Delta\text{MCCP}/\Delta\text{Pv}$ igual a cero), cuando el valor medio de la Pv fue inferior a 8.27 \pm 0.9 mmHg. Por arriba de esta cifra de presión venosa (que designaremos Pv1) hasta los 18 mmHg, se encontró un incremento en MCCP de 1.08 \pm 0.07 mmHg para cada aumento de un mmHg de Pv. Lo que corresponde a la porción dependiente de la relación $\Delta\text{MCCP}/\Delta\text{Pv}1 > 0$.

La figura 8 es un ejemplo de ambas relaciones encontradas entre las presiones intravasculares de los compartimentos arterial y del venoso.

En la tabla VII se muestran los valores individuales promedios de MCCP, Pv y de la pendiente para cada uno de los seis lóbulos estudiados. El valor de r para todas las pendientes estuvo entre 0.97 y uno. La relación peso-húmedo peso-seco de los lóbulos inferiores no fue estadísticamente diferente de los usados como control (LSI) 4.2 \pm 0.9, 5.1 \pm 0.6, respectivamente

TABLA VII

VALOR DE MCCP Y PV 1 (n = 6)

Valores de MCCP cuando la pendiente $\Delta\text{MCCP}/\Delta\text{PV} = 0$ y arriba de la transición entre los dos segmentos de la curva ($\Delta\text{MCCP}/\Delta\text{PV} > 0$)

MCCP	6.2 \pm 0.4	11.4 \pm 0.8	8.1 \pm 0.2	7.9 \pm 0.32	6.1 \pm 0.32	8.1 \pm 0.1	7.9 \pm 1.9
MCCP1	6.77 \pm 0.3	12.1 \pm 0.8	8.7 \pm 0.4	8.46 \pm 0.48	6.35 \pm 0.38	9 \pm 0.7	8.53 \pm 2
Pv1	9.42 \pm 0.1	7.6 \pm 2.0	6.8 \pm 0.5	8.3 \pm 0.7	8.5 \pm 1.8	8.9 \pm 1.1	8.26 \pm 0.9
r	0.98 \pm 0.01	0.99 \pm 0.0	0.98 \pm 0.0	0.98 \pm 0.02	0.98 \pm 0.01	0.98 \pm 0.01	0.98 \pm 0.0
PENDIENTE	1.07 \pm 0.06	1.11 \pm 0.08	1.5 \pm 0.02	1.12 \pm 0.04	0.93 \pm 0.08	1.12 \pm 0.3	1.08 \pm 0.07

Los valores anotados corresponden al promedio de cinco curvas en cada lóbulo. MCCP = presión mínima crítica de cierre. PV 1 = valor de la presión venosa cuando se inicia el incremento en MCCP.

r = coeficiente de correlación, b = pendiente. * mmHg.

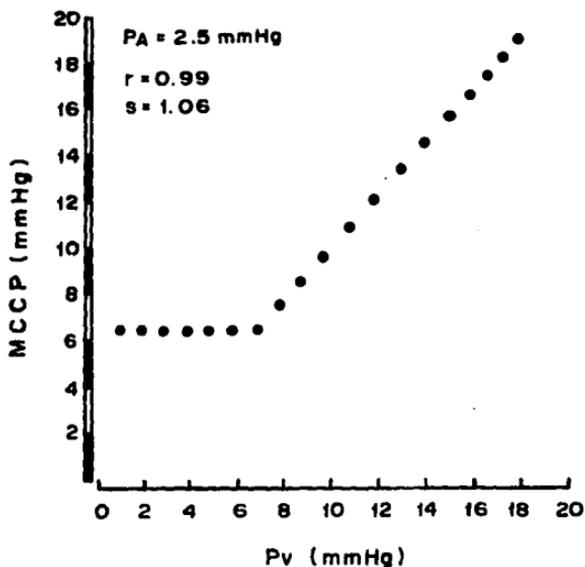


Fig.8. Experimento representativo del efecto de la presión intravascular del comportamiento distal (PV = presión venosa) sobre el segmento proximal o arterial, cuando la presión alveolar (PA) se mantuvo constante. r = coeficiente de correlación, s = pendiente de la relación. Nótese como existe un segmento independiente cuando PV es menor de 8 mmHg y otro dependiente cuando el valor de PV es mayor.

GRUPO IV

La condición gasométrica basal y la obtenida posterior al evento embólico se anotan en la tabla VIII, en donde se puede apreciar una disminución significativa de la presión parcial de oxígeno sistémico y lobar ($p < 0.05$) que se mantuvo a lo largo de todo el seguimiento, sin embargo los valores de PaO_2 siempre fueron mayores de 100 mmHg en promedio. El resto de los parámetros gasométricos no cambiaron y se mantuvieron estables durante los 60 minutos de observación.

TABLA VIII
HISTORIA NATURAL DEL LÓBULO AISLADO IN SITU
EMBOLIZADO CON GELFOAM (n = 9)

EFFECTOS GASOMETRICOS

	BASAL	DESPUÉS DE EMBOLIZACION	
		EMBOLIA 15'	60
PaO_2	152±15	112±20*	120±2*
PaCO_2	30±4	29±4	30±2
pHa	7.38±0.06	7.35±0.03	7.40±0.04
PvO_2	45±4	41±4	46±3
PvCO_2	32±5	30±5	36±4
pHv	7.31±0.03	7.34±0.05	7.37±0.07
Hct v	39±2	39±3	38±1
PLO_2	142±11	116±12*	107±15*
PLCO_2	31±3	21±2*	19±5*
pHL	7.40±0.05	7.42±0.05	7.44±0.03
Qs/QL (%)	14.8±2	15.5±2	17±1.8
Qs/QT (%)	13.9±2	16±3.1	15.7±2

P = presión en mmHg. a = arterial, v = venosa mezclada, L = lobar, Qs/QT := cortocircuito intrapulmonar total Qs/QL = cortocircuito lobar en %.

* = $p < 0.05$ en relación al basal. Los valores se expresan como $x \pm 1 \text{ DEM}$.

En la tabla IX se anotan los cambios en la Ppa a diferentes niveles de flujo en el lóbulo con embolia con gelfoam. La Ppa aumentó en todos los niveles de flujo a los 15' post embolia ($p < 0.001$) y permaneció estable durante una hora.

TABLA IX

**HISTORIA NATURAL DEL LAIS EMBOLIZADO CON GELFOAM.
EFECTOS SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL LOBAR A DIFERENTES NIVELES DE FLUJO.**

FLUJO	BASAL	Ppa POST 15' *	EMBOLIA 60' *
50	9±0.5	12±1.1	12.1±0.8
75	10±0.7	14±0.9	14.3±0.8
100	11.2±0.6	16±0.8	16.3±0.7
150	12.1±0.5	21.3±1.5	22.2±1.9
200	13.3±0.8	24.1±0.3	25.3±1.3

flujo en ml/min; Ppa presión de entrada pulmonar en mmHg

* $p < 0.001$ en relación al estado basal. La Ppa aumentó en todos los niveles de flujo a los 15 minutos postembolia ($p < 0.001$) y permaneció estable durante una hora.

La tabla X muestra los parámetros hemodinámicos antes y después de la embolización. El gasto cardíaco sistémico no disminuyó, pero a los 15' se notó una caída significativa del QL, ($p < 0.05$). La PLi o presión crítica media de cierre aumentó en forma significativa durante los primeros 15' ($p < 0.01$), manteniéndose estable en forma posterior., en cambio la conductancia vascular pulmonar ($p < 0.001$) presentó una disminución marcada lo que equivale a un incremento de las resistencias vasculares pulmonares que se mantuvieron estables durante el resto del experimento. La MCCP no cambió. El coeficiente de correlación de la porción rectilínea de la relación flujo- presión fue mayor a 0.92 en todos los experimentos de este grupo. Existió un incremento significativo

del flujo bronquial ($p < 0.001$), inmediatamente después de la embolización, que se mantuvo constante durante el resto del tiempo observado.

TABLA X
HISTORIA NATURAL DEL LÓBULO AISLADO IN SITU
EMBOLIZADO CON GELFOAM (n = 8)

EFFECTOS HEMODINAMICOS

	BASAL	POST-EMBOLIA	
		15'	60'
QT (L/min)	3.8±1.2	3.4±0.5	4.3±0.8
QL (ml/min)	352±98	147±104 a	169±55 a
PLi (mmHg)	8.8±2.5	13.5±1 b	15.4±1.5 b
1/Rp (mmHg/min/ml)	40.5±11	16.3±5 c	15.6±6 c
r	0.97±0.01	0.97±0.01	0.96±0.04
MCCP (mmHg)	6.8±1.3	8.3±0.6	7.5±2.5
QLB (ml/min)	10±2	16±1.5 c	17.3±3 c

QT=gasto cardíaco, QL=flujo lobar, PLi =presión lobar de intercepto (presión crítica de cierre promedio), 1/Rp= conductancia vascular lobar r=coeficiente de correlación, MCCP=presión lobar mínima crítica de cierre. QLB=flujo lobar bronquial

a $p < 0.05$

b < 0.01

c < 0.001 en relación con embolia

La figura 9 es un ejemplo representativo de las curvas de relación de la presión de la arteria pulmonar vs flujo lobar en el LAIS tanto en la condición basal así como a los 15', 30' y 60' post embolismo lobar. La relación peso húmedo/peso seco de los lóbulos embolizados no fue estadísticamente diferente de la del lóbulo control (LSI) 4.5 ± 0.6 , 5 ± 0.9 respectivamente.

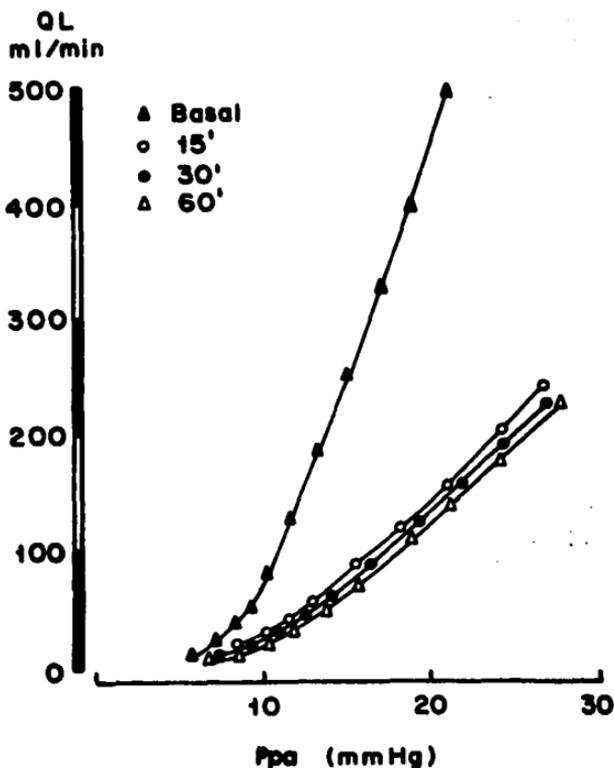


Fig.9. Experimento representativo del grupo IV en donde el flujo lobar (QL) se grafica como una función de de la presión arterial o proximal (Ppa) en el estado basal y después de 15', 30' y 60' post embolia con gelfoam. La conductancia vascular disminuyó notablemente posterior al embolismo y se mantuvo estable durante el seguimiento (basal = 42 mmHg/min/ml; durante embolia = 11.6 mmHg/min/ml).

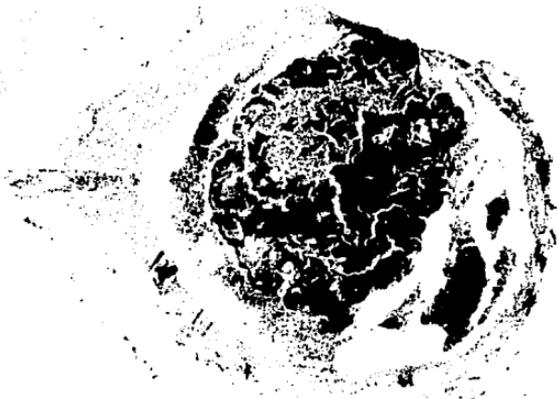
El estudio angiográfico postmortem mostró que en todos los lóbulos había evidencia de obstrucción arterial. Se detectaron signos directos de oclusión vascular en la arteria lobar, en ramas sublobares y en ramas pequeñas de hasta un milímetro de diámetro. El patrón angiográfico documentado fue diferente en todos los lóbulos estudiados.

La figura 10 muestra los hallazgos angiográficos en uno de los lóbulos embolizados. El porcentaje de oclusión vascular determinado por planimetría fue de $40 \pm 15\%$, considerando como área afectada a aquellos sitios con ausencia de llenado vascular distal, designando el total de la superficie lobar igual al 100%.



Fig.10. Angiografía postmortem del lóbulo inferior izquierdo embolizado con gelfoam. Las flechas señalan los sitios de oclusión de ramas sublobares, así como de pequeñas arterias de aproximadamente 1 mm de diámetro.

Las fotomicrografías de los cortes histológicos de fragmentos tomados al azar del LII mostró parénquima sano. En todos los cortes había arterias de 400 a 1000 micras de diámetro ocluidas por partículas de gelfoam. Los vasos embolizados mostraron su capa íntima, la media y la adventicia normales, su luz estaba ocupada por las mallas de gelfoam y en ellas se veían atrapados leucocitos, eritrocitos y plaquetas (figuras 11 y 12). Los fragmentos del lóbulo control no mostraron alteraciones histológicas.



Figs. 10 y 11 . Fotomicrografías de cortes histológicos (400x) representativas del fenómeno de embolia con gelfoam . La flecha señala partículas de gelfoam que se entremezclan con eritrocitos (tinción de hematoxilina y eosina).

GRUPO V

EFFECTO DE LA HIDRALAZINA EN LA VASCULATURA CANINA PULMONAR LOBAR NORMAL

La tabla XI muestra el efecto de la hidralazina sobre los gases sanguíneos. La sangre venosa mezclada, así como el cortocircuito lobar y sistémico se incrementaron posterior a la administración de hidralazina ($p < 0.05$) mientras que el resto de las variables gasométricas se mantuvieron estables.

TABLA XI

EFFECTO DE LA HIDRALAZINA EN EL INTERCAMBIO GASEOSO DEL LAIS. (n = 8)

	BASAL	POST HIDRALAZINA
PaO ₂ (mmHg)	170±35	180±43
PaCO ₂ (mmHg)	27±4	29±4
pHa (mmHg)	7.4±0.04	7.43±0.05
PvO ₂ (mmHg)	40±3	48±2 *
PvCO ₂ (mmHg)	31.1±3	33±4
pHv (mmHg)	7.32±0.04	7.40±0.06
Hct v	43±2	40±3
PLO ₂ (mmHg)	163±27	174±22
PLCO ₂ (mmHg)	28.3. ±3	31±3
pHL	7.41±0.01	7.37±0.03
Qs/QL (%)	12±2	15±1 *
Qs/QT (%)	14±2	16.5±2 *

P = presión en mmHg, a = arterial, v = venosa mezclada, L = lobar, Qs/QT = cortocircuito intrapulmonar total Qs/QL = cortocircuito lobar en %.

* $p < 0.05$ en relación al estado basal.

La tabla XII muestra los cambios producidos por la hidralazina en la presión arterial pulmonar a diferentes niveles de flujo. Una disminución significativa de la Ppa ocurrió posterior a la administración de hidralazina a flujos de 200, 400 y 600 ($p < 0.001$) no así en flujos menores a 200 ml.

TABLA XII

EFFECTO DE LA HIDRALAZINA SOBRE LA Ppa A DIFERENTES NIVELES DE FLUJO
(n = 32)

FLUJO	Ppa	
	BASAL	HIDRALAZINA
50	10.4±0.8	10.4±1.4
100	11.9±0.9	11.7±1.0
200	14.0±1	12.1±0.8 *
400	18.9±1.3	16.1±0.6 *
600	21.8±1.5	18.8±1.2 *

* $p < 0.001$ en relación al estado basal

La tabla XIII muestra los efectos hemodinámicos del medicamento, con un incremento del gasto cardíaco ($p < 0.002$), del flujo lobar ($p < 0.01$) y de la conductancia vascular ($1/Rp$) ($p < 0.002$), sin cambios en la PLi ni en la M CCP.

TABLA XIII

EFFECTOS HEMODINAMICOS DE LA HIDRALAZINA EN EL LAIS
(n = 8)

	BASAL	POST HIDRALAZINA
QT (L/min)	4.6±1.5	7.9±2 a
QL (ml/min)	430±110	600±122 b
PLi(mmHg)	8.7±1.9	10.2±1.9
1/Rp (mmHg/min/ml)	46±12	82±20 a
r	0.96±0.01	0.97±0.01
MCCP (mmHg)	8.3±0.6	8.6±0.4
QLB(ml/min)	10.6±3	13±5

QT = gasto cardíaco, QL = flujo lobar, PLi = presión mínima de cierre promedio, 1/Rp = conductancia vascular, r = correlación, MCCP = presión mínima crítica de cierre, QLB = flujo lobar bronquial.

a p < 0.002

b p < 0.01 en relación al estado basal

En la figura 13 se muestra un experimento representativo del efecto de la droga en un lóbulo, en ella se puede apreciar que la curva basal (B) sufrió una desviación hacia arriba y a la izquierda después de la administración de hidralazina (H). Los valores del coeficiente de correlación para la porción rectilínea de la relación presión - flujo tuvo un rango de 0.95 a 0.98 . Los estudios angiográficos de estos 8 lóbulos fueron normales y la relación peso húmedo-peso seco no fue estadísticamente diferente de la de los controles.

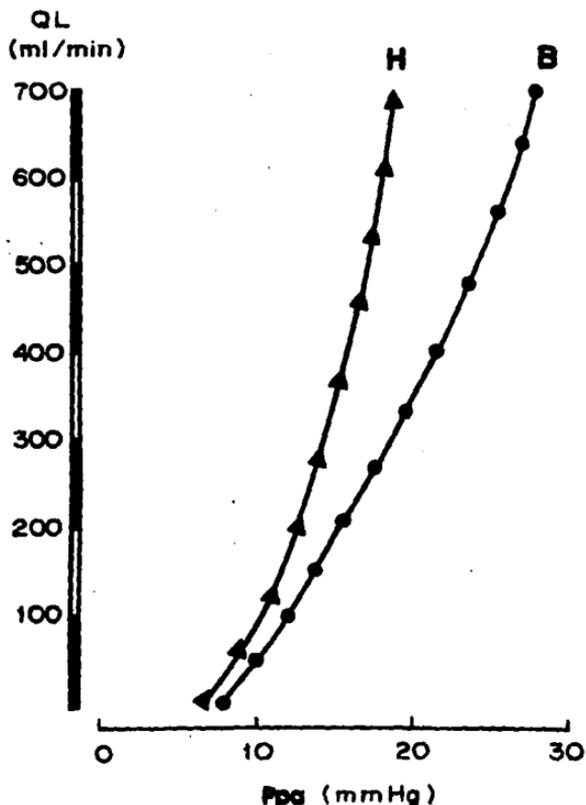


Fig.13. Experimento representativo del grupo V-I . El flujo lobar (QL) se grafica como un función de la presión arterial o proximal (Ppa) durante el estado basal (B) y después de la administración de hidralazina (H). Nótese que durante este evento la pendiente de la porción rectilínea de la curva de flujo - presión se desvió hacia arriba y a la izquierda lo que representa un incremento en la conductancia vascular (B = 42 mmHg/min/ml y H = 81.6 mmHg/min/ml).

EFFECTO DE LA ADMINISTRACION DE HIDRALAZINA EN UN LAIS CON RESISTENCIAS VASCULARES AUMENTADAS POST EMBOLISMO CON GELFOAM

La tabla XIV muestra los efectos gasométricos del embolismo con gelfoam y de la hidralazina. La embolización produjo una caída significativa de la PaO₂. Antes de la embolización (estadio A) la PaO₂ fue de 142 ± 24 mmHg y después de los estadios B y C apreciamos una marcada disminución de la oxemia (109 ± 21 y 101 ± 31 mmHg respectivamente p < 0.05 en relación al estadio A). La PLO₂ disminuyó después del evento embólico (p < 0.05) y se elevó después de la administración de hidralazina (p < 0.05). La PvO₂ se incrementó significativamente solo durante el estadio C (p < 0.05 en relación al embolismo). Se apreció disminución de la PLCO₂ posterior al evento embólico y se mantuvo así durante el efecto de la hidralazina (p < 0.05). El Qs/QT y Qs/QL aumentaron solo durante la condición C (p < 0.05).

TABLA XIV

EFFECTO GASOMETRICO DEL EMBOLISMO CON GELFOAM E HIDRALAZINA EN EL LAIS. (n = 8)

	BASAL	EMBOLIA	HIDRALAZINA
PaO ₂ (mmHg)	142±24	109±21 a	101±31 a
PaCO ₂ (mmHg)	29±3.6	30.5±4.4	33±2.8
pHa (mmHg)	7.41±0.03	7.39±0.05	7.38±0.05
PvO ₂ (mmHg)	46.8±3.6	44.8±5	49.3±2.9 b
PvCO ₂ (mmHg)	31.2±4	34.3±4.8	36±6.2
pHv (mmHg)	7.38±0.04	7.33±0.02	7.35±0.03
Hct v	41±4	40±3	39±4
PLO ₂ (mmHg)	154±12	100±20.5 a	144±14 b
PLCO ₂ (mmHg)	29.8±4	22.6±3.5	23.5±3.1 b
pHL	7.38±0.06	7.43±0.03	7.40±0.03
Qs/QL (%)	14.8±2	16±2	20±2 b
Qs/QT (%)	15±3	16±2	25±3 b

P = presión en mmHg, a = arterial, v = venosa mezclada, L = lobar, Qs/QT = cortocircuito intrapulmonar total Qs/QL = cortocircuito lobar en %.

a = p < 0.05 en relación con el estado basal y b = p < 0.05 comparando el efecto de la hidralazina en relación a embolia con gelfoam.

Los tabla XV muestra los cambios que presentó la Ppa a diferentes niveles de flujo. Posterior al embolismo la Ppa se incrementó a todos los flujos estudiados ($p < 0.01$), sin embargo ésta no se modificó después de la administración de hidralazina a flujos de 50 y 75 ml/min en relación con el estado basal. En cambio para los flujos comprendidos entre 100 y 300 ml/min la Ppa disminuyó significativamente ($p < 0.01$) sin llegar a alcanzar los niveles basales.

TABLA XV

EFFECTO DEL EMBOLISMO CON GELFOAM Y DE LA HIDRALAZINA SOBRE LA Ppa A DIFERENTES NIVELES DE FLUJO EN EL LAIS. (n = 32)

FLUJO	Ppa		
	BASAL	EMBOLISMO a	HIDRALAZINA
50	8.7 ± 0.5	14 ± 2	11.7 ± 0.8
75	10 ± 0.8	15.4 ± 1.5	12.8 ± 0.9
100	11.3 ± 0.9	18.1 ± 1.9	14 ± 0.7 ab
150	12.2 ± 0.4	21.5 ± 1.2	16.3 ± 1.1 ab
200	13.5 ± 0.8	24.2 ± 0.9	18.1 ± 1.2 ab
250	15.6 ± 1	28.3 ± 1.3	20.3 ± 0.9 ab
300	17 ± 1.2	32.1 ± 2.2	23.7 ± 0.5 ab

Flujo en ml/min; Ppa presión pulmonar de entrada en mmHg

a $p < 0.01$ en relación con el estado basal

b $p < 0.01$ en relación con embolización

En la tabla XVI se presentan los hallazgos hemodinámicos durante las diferentes maniobras. El gasto cardiaco se incrementó significativamente solo durante la administración de hidralazina ($p < 0.01$) mientras que el gasto lobar disminuyó con el embolismo ($p < 0.01$) para volverse a restaurar en forma importante bajo el efecto de la droga ($p < 0.01$). La conductancia vascular disminuyó a consecuencia de la embolización, volviéndose a incrementar bajo el efecto de la hidralazina ($p < 0.01$), pero sin alcanzar las cifras basales. Estos cambios pueden apreciarse en la gráfica de la figura 14 que representa un experimento de este grupo.

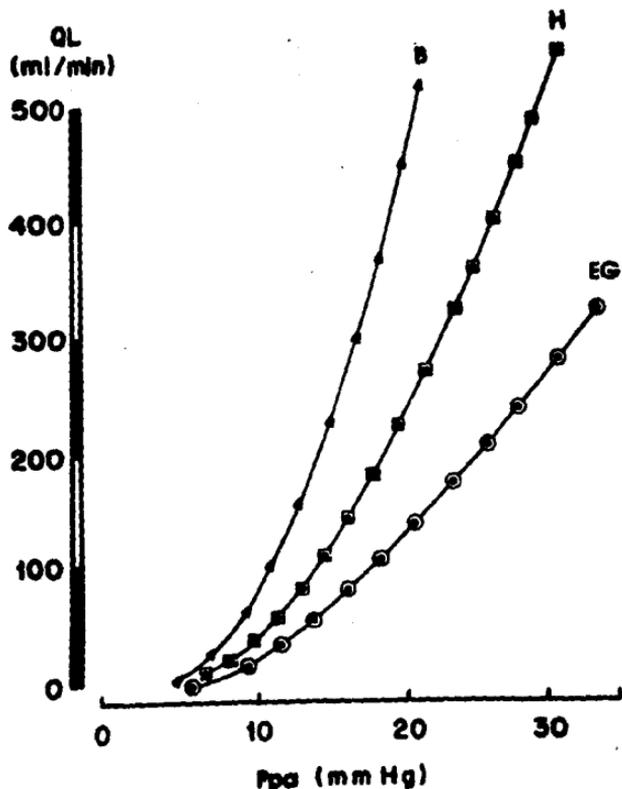


Fig.14. Experimento representativo del grupo V - II . El flujo lobar (QL) se grafica como una función de la presión arterial proximal (Ppa) durante la condición basal (B), después de la embolización con gelfoam (EG) y bajo efecto de hidralazina (H). Después de la embolia con gelfoam la conductancia vascular disminuyó. Nótese que la hidralazina determinó un incremento de la conductancia lo que representa disminución de la resistencia pulmonar (basal = 39.6 mmHg/min/ml; EG = 14.2 mmHg/min/ml; H = 29.5 mmHg/min/ml).

El coeficiente de correlación de la porción rectilínea de la relación presión - flujo fue de .92 a .98 en todas las condiciones estudiadas. La presión lobar de intercepto o presión media crítica de cierre aumento posterior a la embolización ($p < 0.01$), pero no cambio durante la infusión de hidralazina. La MCCP no cambió con ninguna de las maniobras aplicadas

TABLA XVI
EFFECTOS HEMODINAMICOS DEL EMBOLISMO CON GELFOAM Y DE LA
HIDRALAZINA EN EL LAIS
 (n = 8)

	BASAL A	EMBOLISMO B	HIDRALAZINA C
QT (L/min)	4.2±1.1	3.8±0.9	5.7± 1.3 b
QL (ml/min)	332±104	156±83 a	268±120 b
PLi (mmHg)	9.4±2	14.4±2.5 a	15.4±2.8 a
1/Rp(mmHg/min/m)	42±12	16.2±5 a	29±6 ab
r	0.97±0.01	0.95±0.03	0.96±0.02
MCCP (mmHg)	7.8±1.7	8±2.1	7.3±2.2
QLB (ml/min)	8±3	14±2	16±3 a

QT =gasto cardíaco, QL=flujo lobar, PLi =presión lobar de intercepto (presión crítica de cierre promedio), 1/Rp = conductancia vascular lobar r =coeficiente de correlación, MCCP =presión lobar mínima crítica de cierre. QLB =flujo lobar bronquial

a p <0.01 en relación con el estado basal

b p < 0.01 efecto de la hidralazina en relación al embolismo con gelfoam.

El flujo lobar bronquial incrementó posterior a la embolia ($p < 0.01$), sin modificarse bajo el efecto de la hidralazina. La relación peso húmedo/peso seco no fue estadísticamente diferente de la del control (5.1 ± 0.2 y 4.9 ± 0.3 , respectivamente).

DISCUSIÓN

La dificultad que representa el estudio directo de la circulación pulmonar determina que aún existan grandes incógnitas en cuanto a su comportamiento fisiológico y fisiopatológico. El conocimiento de lo que ocurre a este nivel, permitirá evaluar diversas maniobras terapéuticas, determinando con exactitud la magnitud y utilidad de su efecto.

Se han diseñado numerosos modelos experimentales tanto en animales como en humanos buscando idealmente aquellos que reproduzcan las condiciones que se presentan diariamente en la clínica, pero que a su vez permitan controlar el mayor número de variables. Un instrumento de gran utilidad ha sido la construcción de curvas de presión - flujo para el estudio de la circulación pulmonar, sin embargo la dificultad que ello representa determina pocos estudios experimentales tanto en el humano, como en modelos animales (5,6,11,34).

EL MODELO

El modelo canino de lóbulo aislado pulmonar "in vivo" e "in situ" tiene importantes ventajas sobre otros modelos utilizados en el estudio de la mecánica vascular pulmonar. En primer lugar debido a que el lóbulo es aislado in situ, la circulación lobar y la bronquial conservan su condición natural y su pulsatilidad, así como la influencia neurohumoral. Así mismo permite el control de casi todas las variables importantes en el estudio de la circulación pulmonar (PL, Pv, PA y QL). Mantiene en límites fisiológicos la temperatura, el pH y el intercambio gaseoso, eliminando así factores vasoactivos conocidos que modifican desfavorablemente a las preparaciones como lo son la hipotermia, acidosis e hipoxia. Como punto relevante, este modelo a diferencia de otros permite la obtención de suficientes puntos coordinados de presión - flujo de la

circulación pulmonar, lográndose generar una curva en toda su magnitud, con puntos medidos directamente, no derivados o calculados como ha sido realizado en forma parcial o total en experimentos que nos precedieron (1,33-35). Por último, la preparación mostró gran estabilidad tanto en su historia natural como durante embolia con gelfoam durante todo el tiempo analizado.

Dentro de las desventajas que presenta este modelo está el uso de anestesia general que conlleva a un efecto cardiodepresor secundario al uso de barbitúricos (25), además se suprimen los efectos de la presión pleural, dado que es una preparación a tórax abierto, lo que de alguna manera puede distorsionar la relación que existe entre las fuerzas mecánicas de la pared torácica y el lóbulo estudiado. Al utilizar ventilación mecánica se conservan presiones positivas durante todo el ciclo respiratorio, situación diferente a la nomofisiológica. Otros inconvenientes inherentes a la preparación son los efectos de la colocación de cánulas y catéteres sobre el endotelio y adventicia vascular. Por último dado que en este modelo el flujo sanguíneo proveniente del LII contiene no solo el drenaje venoso sino también el flujo bronquial, el flujo lobar total pudiera sobrestimarse y afectar la curva de presión - flujo. Sin embargo la cantidad de QLB es solamente alrededor del 2% en condiciones basales en todos los experimentos por lo que la influencia del mismo puede considerarse mínima y constante.

No obstante, posterior la embolización arterial el flujo bronquial lobar se incrementó aproximadamente un 10%, hallazgo que va de acuerdo con lo reportado por Jindal y colaboradores (37) quienes describieron que ocurría un incremento del QLB dentro de 5' posteriores a la oclusión vascular pulmonar. Bajo estas circunstancias, la cantidad de QL pudiera ser subestimado y por lo tanto sus valores absolutos, así como los de la Cv serían menores. Dado que esta técnica de medición de flujo fue siempre la misma, tanto en condiciones basales, pre y post embolia con gelfoam y pre y post efecto de H, consideraríamos a este un error sistemático y debido a que la proporción de QLB permanece constante, se puede predecir que el método afecta los valores absolutos, pero no la tendencia general de nuestros resultados. Por otro lado, ya que el QLB se mide exclusivamente bajo oclusión arterial pulmonar total del LII, el comportamiento de QLB a diferentes niveles de flujo arterial pulmonar y su influencia sobre las curvas de PL/QL permanece indeterminado.

Caracterizado el LAIS podemos concluir que si bien el LAIS no es la preparación ideal, si permite en forma experimental un control adecuado de las variables hemodinámicas de tal manera que hace posible el estudio de la conductancia vascular pulmonar, de su inversa la resistencia y de las presiones mínimas críticas de cierre, convirtiéndolo en un modelo experimental de gran utilidad.

GRUPO I

HISTORIA NATURAL DEL LÓBULO AISLADO

A pesar de que este modelo ha sido utilizado desde hace varios años por otros autores, hasta el momento de llevar a cabo el Grupo I no existía en la literatura ningún reporte a cerca de su evolución en el tiempo hecho trascendental que permite conocer la historia natural del comportamiento de la conductancia vascular y las presiones críticas de cierre. De esta forma podremos asegurar que los efectos obtenidos después de la administración de una maniobra son secundarios a la misma y no al efecto del tiempo. Por lo tanto las observaciones hemodinámicas de nuestro estudio demuestran y ratifican una curva de relación presión - flujo cuando, en presencia de P_v fija, se incrementa progresivamente la presión de la arteria pulmonar, resultando inicialmente en un incremento de flujo no lineal con un segmento curvilínea convexo al eje de las x, por arriba de este punto la relación se convierte en rectilínea. Se han postulado dos mecanismos para explicar el peculiar comportamiento de la circulación pulmonar en respuesta a los incrementos de presión; uno de ellos es el fenómeno de presión crítica de cierre (11,34,35,38,39), que existe a lo largo de múltiples vías paralelas y cuya apertura determinará la disminución progresiva de la resistencia vascular pulmonar, así como la forma curvilínea de la parte baja de la curva. Por otro lado, el segmento rectilíneo representa el rango sobre el cual los vasos están abiertos y con una resistencia vascular constante. El segundo fenómeno involucrado en esta relación es la distensibilidad vascular (35,40-45). Por lo tanto podemos concluir que la existencia de estos dos fenómenos ha sido bien documentada (39,46-49) y explican la relación no lineal distintiva de la circulación pulmonar. La medida en que cada mecanismo participa tanto en condiciones normales como patológicas no se conoce hasta el momento.

Otra importante aportación de las curvas de presión - flujo es que de la porción rectilínea se puede obtener la conductancia vascular y su recíproca la resistencia pulmonar, de la población de vasos cuyas luces están abiertas a presiones relativamente altas. Cambios en la pendiente reflejan modificaciones en la resistencia al paso del flujo arterial. Este fenómeno puede ser secundario a

la disminución del área de sección transversal de los vasos como ocurre en tromboembolia; modificaciones en la tensión de su pared; cambios en el radio de los vasos debido a fenómenos vasomotores ya sea vasoconstricción o vasodilatación, o por cambios en la distensibilidad. Por lo tanto podemos decir que la R_p representa el costo energético necesario para mantener abiertos los vasos a flujos relativamente altos y constantes.

La conductancia vascular encontrada en este grupo fue de 38.5 ± 14.1 (ml.min)/mmHg permaneciendo sin cambios significativos a lo largo de tres horas de estudio. Esto permite asegurar que bajo las condiciones experimentales, la preparación permanece estable por lo menos a lo largo de 180' y que cualquier modificación podrá ser atribuida a una variable introducida al diseño experimental como fármacos, hipoxemia, cambios de temperatura o del pH, etc.

Los modelos de Lóbulo aislado "ex corporis" han sido los más utilizados para el estudio de la conductancia vascular, cuyos valores concuerdan con los obtenidos en la historia natural del Grupo I (11,33-35) siempre y cuando se utilice como punto de referencia del cero a la base lobar es decir la porción basal o dependiente del lóbulo.

En el LAIS y en animal vivo la construcción de curvas de flujo presión se han utilizado poco, ya que determinan un mayor número de variables para su control, a diferencia del lóbulo aislado "excorporis". Las C_v reportadas en estas preparaciones fueron de 38.2 y 42 (ml.min)/cm H₂O. Siguiendo los lineamientos de la metodología integral para la construcción de curvas de PL/QL especialmente en lo relacionado a la determinación de la presión crítica de cierre, el cero debe referirse a la porción basal o sea la más dependiente del lóbulo. De esta manera las cifras reportadas son semejantes a la del Grupo I así como a las encontradas en condiciones basales de los 5 grupos experimentales (41.9 ± 3.02 (ml.min)/mmHg).

La influencia de la PA sobre la C_v también ya ha sido estudiada (11) cuantificándola con PA de 5 a 15 cm H₂O no encontrando cambios significativos en la misma. Lo anterior se apoyó en nuestro modelo en donde la C_v se mantuvo constante trabajando con PA de 5.4 a 8 cm H₂O.

Este estudio además permitió confirmar que en los vasos arteriales caninos se registra invariablemente una presión intra-arterial positiva cuando el flujo es cero, la que se ha designado presión crítica mínima de cierre. Burton fue el primer autor que introdujo el término de "presión crítica de cierre" en sus estudios de la circulación sistémica (50), concepto negado inicialmente para la circulación pulmonar, pero demostrado y confirmado por otros autores (11,34,38,39,51).

La MCCP representa la presión intravascular mas baja documentada en el circuito vascular pulmonar al suprimirse el flujo sanguíneo. En nuestro modelo, al interrumpir el flujo pulmonar y ser la presión venosa negativa, el segmento vascular arterial puede considerarse como una sección virtualmente cerrada en donde se genera la MCCP. Este valor permaneció estable durante el tiempo estudiado lo que traduce ausencia de fuga del volumen sanguíneo hacia el compartimento venos con pérdida de presión y volumen vascular. La MCCP se obtuvo después de cerrar la arteria pulmonar hasta por periodos de cinco minutos, empero podemos afirmar que la MCCP se estabiliza en periodos tan cortos como 3" y su valor promedio fue de 7.9 ± 2.9 mmHg valor similar al referido por Graham y colaboradores (8.21 ± 1.5 mm Hg) a PA de 4 y 12 mmHg (11). La MCCP refleja posiblemente cambios en el tono de los vasos que tienen la propiedad de obliterarse (a los que se denominan vasos críticos), además esta presión no necesariamente refleja la población vascular que ofrece mayor resistencia al flujo, por lo tanto los agentes vasomotores y neurohumorales podrán ejercer acción distinta sobre las diversas poblaciones vasculares es decir vasos intra y extralveolares.

El valor de la MCCP tuvo un valor mayor a la PA utilizada, lo que indica necesariamente que la presión dentro del vaso es superior a la presión que lo rodea, por lo tanto esta presión confiere a los vasos la característica de ser colapsables y con tono. Esta situación es factible en vasos que tienen capa media y por lo tanto son estructuras vasculares de 0.3 a 0.6 mm de diámetro.

El flujo bronquial también pudiera considerarse como otro factor que afecta la MCCP, para contestar esta pregunta se excluyó el flujo bronquial en 3 LAIS y se obtuvo las mismas MCCP. Esta aseveración se apoya también en el hecho

de que la M CCP documentada en LAEC (sin circulación bronquial) es similar a la encontrada en LAIS.

Para algunos autores el valor de intercepto en el eje x derivado matemático de la porción rectilínea, (PLi) representa el valor de la presión crítica media de cierre, concepto con el que no somos partícipes ya que la porción rectilínea es expresión de una población vascular que representa la mayor resistencia al flujo sanguíneo y por lo tanto su extrapolación, o un valor matemático derivado no puede ser el equivalente de los promedios de M CCP ya que este valor se origina de una población vascular diferente a la que determina principalmente la resistencia al flujo pulmonar. Al relacionar ambas presiones en condiciones normales, existe buena correlación, es decir que la presión que se necesita para impedir el cierre vascular y la que se utiliza para mantener el flujo están muy cercanas entre si lo que traduce que la energía necesaria en condiciones normales para evita colapso vascular, y la mínima requerida para vencer la resistencia al flujo están muy próximas entre si.

En situaciones patológicas, la PLi podrá no tener valores cercanos a M CCP. Pueden existir desplazamientos en paralelo de la pendiente, lo que modificara el valor de las PLi mientras que la M CCP permanece constante, o bien tener un incremento de las resistencias pulmonares, lo que aplana la pendiente, por lo tanto el intercepto y por ende PLi serian menores que M CCP. Por lo tanto la PLi por ser función de la pendiente podrá ser modificada por cambios en la conductancia, o por cambios en la presión alveolar. Dado que durante el estudio la PLi no se modifico podemos asumir que el grado de inflación o volumen pulmonar fue constante, lo que se ratifica con los valores constantes de PA.

Al no modificarse la M CCP durante 180' se excluye la posibilidad de aumento de liquido alrededor de los vasos en donde ocurre el cierre, ya que esto incrementaria la presión efectiva que rodea a los vasos. Esta aseveración se apoya además en que la relación peso húmedo - peso seco no mostró aumento del agua extravascular.

Al familiarizarse con el comportamiento de las curvas de flujo presión y una vez conocida su historia natural, se facilita la interpretación de diversos fenómenos. Así, como consecuencia de intervenciones, maniobras o estados

fisiopatológicos se podrán presentar las siguientes variantes graficadas en la figura 15 : curva A - A' normal, curva B - A' modificaciones de la conductancia vascular sin alteración de la MCCP. Cambios en la MCCP sin variación en la pendiente se muestran en la curva A - C; o bien alteraciones en ambas se grafican en la curva D - E. El desplazamiento en paralelo de la pendiente, indican aumento o disminución en la conductancia vascular, aunque la pendiente en cifras absolutas sea la misma (F - G). Estos cambios podrán acompañarse o no de modificaciones en la MCCP (G - A' o G - H). Un desplazamiento en paralelo de la pendiente, conservando la misma MCCP indicara mayor requerimiento energético para reclutar, distender y mantener abiertos los vasos y vencer la MCCP promedio del lecho vascular. Podemos concluir en este grupo que el haber demostrado en LAIS estabilidad de la conductancia vascular y de la presión crítica mínima de cierre durante tres horas hace a este modelo, una preparación muy útil que permite tener un mejor entendimiento de los conceptos fisiológicos, fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos en la circulación pulmonar.

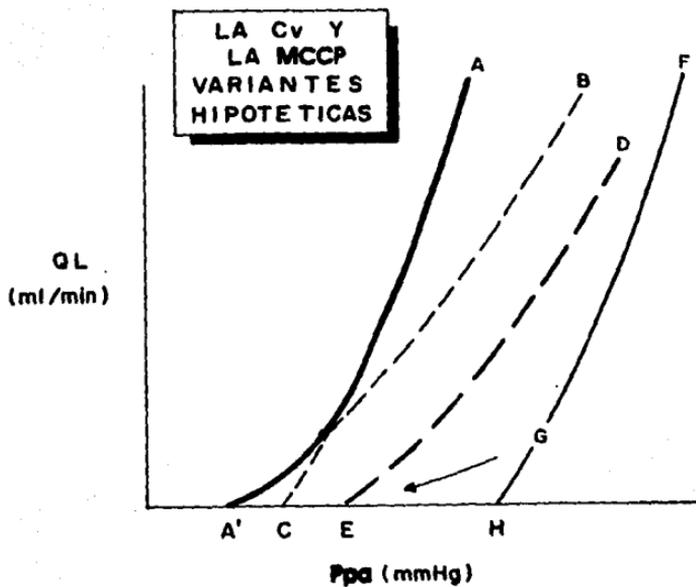


Fig.15. Representación esquemática de los cambios hipotéticos de las porciones rectilínea y curvilínea que muestran cambios en la conductancia (Cv) con o sin cambios en las presiones críticas.

GRUPO II

EFFECTOS

DE LA PARED TORÁCICA Y DE LA PRESIÓN ALVEOLAR SOBRE LA PRESIÓN CRÍTICA MÍNIMA DE CIERRE .

Existe controversia del sitio en donde ocurre la MCCP, algunos autores la sitúan en los vasos extra-alveolares (39) y otros en los alveolares (11), con la metodología utilizada en este trabajo no es posible ubicarla. La MCCP no se modificó cuando se incrementó progresivamente la PA de cero a 20 mm Hg, en ausencia de pared torácica (Grupo II-I), hallazgo que comparten publicaciones previas que consignan que la MCCP es independiente de los valores de la presión alveolar (11), no así la presión promedio crítica de cierre la cual guardó una relación directa con la PA, por lo que los autores han postulado que este fenómeno ocurra en el lecho vascular alveolar. La presión alveolar tampoco modificó la presión perivascular, ya que no se presentaron decrementos o incrementos de la misma. La presión transmural del segmento vascular arterial no se modificó pues la presión externa siempre fue igual a la atmosférica y permaneció independiente de los valores de presión alveolar. En cambio en el grupo II-II compuesto por LAIS en donde no se retiró la pared torácica los hallazgos de la relación MCCP-PA fueron iguales a los del grupo II-I solo cuando la presión alveolar fue menor de 4 mm Hg ($\Delta MCCP / \Delta PA = \text{cero}$). Por arriba de este nivel (PA), existe una influencia de la presión alveolar sobre la presión intravascular del segmento arterial a cero flujo es decir MCCP.

Por lo tanto, en las preparaciones de LAIS con integridad de la pared torácica la determinación de MCCP deberá de llevarse a cabo con PA menor a 5 mmHg para considerarlo fidedigno. En vista de que el valor de MCCP excede al de PA durante la inspiración y parte de la espiración, el flujo en condiciones de zona II estará en función de la relación $PL > MCCP > PA > Pv$ y la MCCP será la presión a vencer para poder iniciarlo y solo en el comienzo y parte media de la espiración el flujo dependerá de la relación $PL > PA > MCCP > Pv$. En este sentido otros autores han comunicado que cuando MCCP se relaciona al valor de PA la diferencia entre ambas tendrá un valor positivo cuando PA es menor de 9 cm H₂O o 6.6 mmHg, dicha conclusión esta de acuerdo con nuestros resultados (PA mayor de 6.33 ± 1.8 mm Hg igual a PA 1) y por lo

tanto, por debajo de PA 1 siempre habrá una presión diferencial positiva a favor de MCCP presión que deberá ser vencida para iniciar el flujo pulmonar.

ANÁLISIS DE LA RELACIÓN Δ MCCP/ Δ PA

El haber encontrado en el grupo II una pendiente de 0.25 ± 0.04 para la relación antes anotada es un hallazgo no comunicado previamente, el que merece una explicación. Existe evidencia experimental de que las fuerzas de tensión superficial de la interfase aire-líquido alveolar previene la transmisión directa y absoluta de la presión alveolar a los vasos pulmonares (13). Sun y colaboradores (52) estudiaron el efecto del volumen aéreo pulmonar y de las fuerzas de tensión superficial sobre la resistencia vascular pulmonar. Sus resultados sugieren que al ir incrementando paulatinamente la PA y por ende el volumen aéreo, las fuerzas de tensión superficial disminuyen progresivamente. Esto determinó que la PA se transmitiera más a los vasos alveolares después de insuflar al pulmón. Tanto para el Grupo II-I como para el II-II, la maniobra volumétrica fue idéntica es decir de desinsuflación a insuflación progresiva, de esta manera no se minimizó a la interfase aire-líquido, lo que ocurriría si las maniobras se hubiesen llevado a cabo de manera inversa. Lo anterior permite comprender que al estar conservadas las fuerzas de tensión superficial existirá independencia en la relación MCCP - PA en el grupo I y para el grupo II cuando la PA sea menor a 4 mm Hg.

La explicación de la modificación de la MCCP al alcanzar cifras mayores de 4 mm Hg es decir PA 1 en el grupo II radica en la variable diferencial entre ambos grupos, presencia o ausencia de pared torácica perilobar. A su presencia se puede atribuir la pendiente de correlación entre MCCP-PA al ponerse en contacto con la superficie lobar cuando se incrementa el volumen aéreo pulmonar por efecto de PA1. El lóbulo a volúmenes bajos está rodeado de presión atmosférica o cero, pero al alcanzar volúmenes mayores por PA mayor, la parrilla costal ofrecerá resistencia a la distensión lobar, comprimiendo el compartimiento arterial vascular lo que se refleja en incremento de presión hidrostática de dicho segmento. Por lo tanto, la pendiente encontrada, más que reflejar cambios en MCCP secundarios a incrementos de PA es resultado de la presión ejercida por la compresión de la pared torácica como limitante para la

expansión pulmonar. Este fenómeno a su vez, determinará un incremento de la presión perivascular, alterando la distensibilidad de esta porción. Aunque el valor de la pendiente $\Delta\text{MCCP}/\Delta\text{PA}$ representan cambios en la distensibilidad perivascular, su valor no cuantifica esta, ya que para ello se requeriría de otra metodología. De esta manera podemos concluir que la presión crítica mínima de cierre es independiente de la presión alveolar. Si esta relación se determina a cielo abierto con integridad de la pared torácica y con $\text{PA} > \text{de } 6 \text{ mmHg}$ existirá una relación positiva con la presión crítica mínima de cierre secundaria a efectos en la distensibilidad perivascular del segmento arterial, mas no por acción directa de la presión alveolar sobre la misma.

GRUPO III

EFFECTO DE LA PRESIÓN DEL SEGMENTO VENOSO SOBRE LA PRESIÓN CRÍTICA DE CIERRE.

En esta fase experimental se demostró una área independiente de la M CCP en relación a la P_v cuando ésta se conserva a niveles menores de 8 mmHg en cambio cuando la presión venosa es igual o mayor a esta cifra influirá sobre el valor de M CCP. Soohoo y cols (16) encontraron que a flujo pulmonar constante, PA de 5 cm H₂O (3.6 mmHg), la presión venosa no influye en la presión de la arteria pulmonar, sin embargo, al elevar la P_v a cifras mayores de 10 cm H₂O (7.3 mmHg) existió una correlación positiva con la presión de la arteria pulmonar. De sus hallazgos se concluye la independencia de la presión crítica mínima de cierre cuando la P_v es menor de 8.2 ± 0.9 mmHg hallazgo hemodinámico acorde con nuestros datos. De esta información podemos afirmar que la M CCP será la presión a vencer para iniciar el flujo o mantenerlo cuando la P_v sea menor a 7 mmHg, es decir cuando el valor de la pendiente de relación M CCP/ P_v es igual a cero. En cambio, cuando el valor de la pendiente Δ M CCP/ ΔP_v1 sea mayor de cero la situación hemodinámica será diferente. En nuestro estudio el valor de esta pendiente fue de 1.08, muy semejante a la reportada previamente de 0.90 (16). El fenómeno que explica el inicio de la influencia de la presión venosa sobre la M CCP es la completa distensión de los vasos del comportamiento arterial. Por lo tanto cualquier valor de P_v1 resultará en la sobreestimación de la presión del comportamiento arterial. En estas condiciones la P_v1 se convierte en la presión a vencer en un número mayor de vasos, para poder mantener el flujo pulmonar. En esta condición en particular en la que la presión alveolar es menor a la M CCP1, la presión alveolar puede ser ignorada como la presión a vencer para iniciar o mantener el flujo pulmonar.

La interpretación a los datos previamente señalados para esta relación será:

A.- Para la porción independiente (Δ M CCP/ $\Delta P_v = 0$), el flujo dependerá de que la presión arterial pulmonar sea mayor a la presión crítica mínima de cierre y que ésta a su vez sea mayor que la presión venosa. Por lo tanto $Q = P_{pa} > M CCP > P_v$.

B.- Para el segmento dependiente (Δ M CCP/ $\Delta P_v1 = >0$) el flujo dependerá de que la presión de la arteria pulmonar sea mayor que la presión venosa 1 y

esta a su vez, mayor que la presión crítica mínima de cierre 1, es decir : $Q = P_{pa} > P_{V1} > MCC1$.

Como conclusión para este tercer grupo estudiado podemos decir que tanto en una como en otra condición hemodinámica, el hecho relevante es que podemos ignorar a la presión alveolar como determinante del flujo pulmonar, concepto que ayuda a comprender mejor cuales son las presiones que intervienen en la regulación del flujo pulmonar en la zona II de West.

GRUPO IV

EMBOLISMO PULMONAR CON GELFOAM.

Con el fin de trabajar en un modelo experimental con resistencias vasculares pulmonares aumentadas, se diseñó un modelo similar aunque no idéntico al publicado por Daily y colaboradores (53). Esta preparación permitió la determinación de curvas de presión - flujo en condiciones controladas de flujo y presiones transpulmonares pre y post embolismo lobar. Además se previno el paso de émbolos hacia el pulmón derecho, permitiendo gran estabilidad hemodinámica a nuestra preparación ya que fue un embolismo selectivo del LAIS. Posterior al embolismo existió una disminución de la PO_2 , PLO_2 y $PLCO_2$, cambios esperados en el intercambio gaseoso secundarios a desequilibrio de la relación ventilación - perfusión cuando vasos mayores de 150 milimicras son embolizados (54). No se demostró otro mecanismo productor de hipoxemia, tal como hipoventilación. El embolismo con gelfoam determinó la disminución del flujo lobar en un 40%, incremento de la presión de entrada (Ppa), de la de salida (Pv) y de las resistencias pulmonares. La porción rectilínea de la relación PL/QL se desplazó hacia abajo y hacia la derecha de la línea basal como resultado de un incremento de la Ppa en todos los niveles de flujo fijados. Es interesante notar que la embolización con gelfoam, que afectó primordialmente vasos mayores de 300 milimicras de diámetro, pudo modificar tanto la porción rectilínea como la curvilínea. Estos hallazgos apoyan que el concepto de que el sitio donde se origina la presión crítica está situado en vasos con alto tono vasomotor y a nivel extralveolar (41,42,56). Bshouty y Younes utilizando un modelo matemático computarizado de la circulación pulmonar, sugieren que los cambios que ocurren a nivel de la M CCP son secundarios primordialmente a cambios en la distensibilidad vascular, más que a los fenómenos tradicionalmente aceptados como determinantes de la resistencia. El modelo predijo que secundario a una obstrucción vascular, la resistencia aumenta, no así la presión mínima crítica de cierre (M CCP). también predijo que con el incremento de la resistencia el valor extrapolado de la presión crítica mínima media de cierre (Pli) aumentará (40,46).

Nuestros resultados obtenidos en el grupo de embolismo con gelfoam van de acuerdo con los datos predichos del modelo matemático, por lo que los cambios encontrados pudieran ser explicados por cambios en la distensibilidad

pulmonar. Llevando estos conceptos a la clínica, una consecuencia mayor del embolismo pulmonar es la disminución del área de sección transversal del lecho arterial pulmonar, lo que da como resultado el incremento de las R_p y de la postcarga del ventrículo derecho, aumentando así el trabajo latido, el consumo de oxígeno lo que determina la reducción del gasto cardíaco, afectando la sobrevivencia de los pacientes. Los factores que determinan la gravedad de estos eventos son: la extensión de la obstrucción mecánica, la vasoconstricción refleja y el estado cardiopulmonar previo. La obstrucción mecánica vascular de las ramas arteriales lobares explica por sí sola el incremento de la resistencia vascular, pero seguramente otros mecanismos de tipo humoral y reflejo están involucrados (54,57).

La vasoconstricción parece contribuir en forma importante a la hipertensión arterial pulmonar cuando un émbolo obstruye menos de la mitad del lecho vascular, por lo tanto en los casos de embolismo pulmonar el incremento de las R_p es secundario a efectos mecánicos, a el vasoespasmó hipóxico y a la liberación de sustancias vasoactivas. Previamente hemos reportado este modelo de obstrucción arterial y resistencias aumentadas, estudiado únicamente a grandes flujos (33), en donde la única porción analizada fue la rectilínea, perdiéndose toda la información de lo que ocurre en la población vascular responsable de los cambios en la MCPP, de ahí que se decidiera el seguimiento de la curva completa durante 60 minutos. Lo anterior permitió apreciar que una vez producido el fenómeno oclusivo con gelfoam los parámetros gasométricos y hemodinámicos permanecieron estables, lo que traduce un excelente modelo experimental con R_p aumentadas que permite la evaluación de diversas intervenciones.

GRUPO V

EFFECTO DE LA HIDRALAZINA SOBRE EL LAIS.

Existe un interés creciente en la investigación de los efectos de drogas vasodilatadoras sobre la circulación pulmonar. Lo anterior se genera en la necesidad de contar con agentes terapéuticos útiles en la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Al analizar una droga vasoactiva, primero es necesario conocer su efecto bajo condiciones cercanas a la normalidad y posteriormente bajo circunstancias fisiopatogénicas reproducidas en el laboratorio, o bien a la cabecera del paciente. La hidralazina es una eficaz droga vasodilatadora, cuyo principal mecanismo de acción es la relajación directa del músculo liso vascular, teniendo efecto mayor sobre las arteriales que sobre las venas. En el hombre y en los animales de laboratorio, las dosis adecuadas disminuyen la presión arterial sistémica y la resistencia vascular periférica, aumenta la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico y el gasto cardíaco (55,59). Su efecto se presenta gradualmente durante 15 a 20 min después de la administración intravenosa. Es el vasodilatador más investigado sobre la circulación pulmonar desde los trabajos de Rubin en 1980 (60) en el tratamiento de la HAP primaria y secundaria, reportándose disminución de la Rp y mejora en el trabajo ventricular, con vasodilatación del lecho arteriolar pulmonar tanto en el reposo como en el ejercicio (18,60,61). Además incrementa significativamente el índice cardíaco, sin cambios en la presión capilar pulmonar y como resultado de una disminución de la postcarga ventricular izquierda, asociada a un incremento de la frecuencia cardíaca como respuesta simpática a la vasodilatación sistémica o bien a su efecto primario sobre el nodo sinusal (62). En un estudio realizado en perros con el tórax cerrado (30) la droga mostró efectos marcados en el aumento de QT y caída de las RP calculadas, sin embargo al analizar su efecto en curvas de flujo - presión se encontró una disminución significativa en las presiones críticas de cierre. Otros modelos caninos con tromboembolia pulmonar con coágulos autólogos en tórax cerrado (63,64) mostraron disminución de la presión crítica de cierre. La falta del conocimiento del comportamiento fisiológico de la vasculatura pulmonar normal, determina ausencia de definición del efecto de diversas drogas conocidas vasodilatadoras sobre patologías que producen aumento de las Rp. De ahí la importancia trascendental de haber caracterizado bajo condiciones controladas, el

comportamiento de la circulación pulmonar en nuestro modelo, tanto en condiciones basales como con aumento de resistencias pulmonares.

GRUPO V - I

EFFECTOS DE LA HIDRALAZINA SOBRE LA CIRCULACIÓN PULMONAR CANINA NORMAL.

Los cambios hemodinámicos observados después de la infusión de H pueden resumirse de la siguiente manera: la Ppa disminuyó significativamente a flujos comprendidos entre 200 - 600 ml/min, y no produjo cambio alguno a flujos por debajo de 100 ml/min. Existió un incremento significativo de la conductancia vascular, mientras que la PLi y la MCCP no se modificaron. Todos estos hallazgos sugieren que la H promovió un efecto vasodilatador en la vasculatura pulmonar canina normal por incremento de la distensibilidad vascular de aquella población de vasos que se encontraban abiertos y no en aquellos en donde existe un tono vasomotor alto en donde se cree que ocurre el cierre vascular (45,56,65). Los cambios en la conductancia vascular observados no pueden ser atribuidos a cambios en la presión alveolar, hematocrito (66), o a cambios en las presiones parciales de oxígeno ya que estos valores permanecieron constantes. De tal manera que podemos precisar que los cambios ocurridos fueron secundarios a un efecto directo de la droga sobre la vasculatura arterial. Sin embargo, otro factor causal de los cambios observados y que no puede ser eliminado, es el incremento de la PO₂ de la mezcla venosa secundario al aumento del QT promovido por la H (21,22).

GRUPO V - II

EFFECTO DE LA HIDRALAZINA SOBRE LA CIRCULACIÓN PULMONAR CANINA EMBOLIZADA CON GELFOAM.

A semejanza de lo que ocurrió en el grupo de lóbulos no embolizados, la H produjo una disminución en las Rp para la población vascular responsable de la porción rectilínea de la relación PL/QL que representan una resistencia progresiva al flujo. Por otro lado la H no afectó a los vasos representados en el

segmento curvilíneo, porción que refleja la frecuencia de distribución de las presiones críticas de cierre. La disminución de la R_p después de H asume un incremento del área de sección transversal. Este fenómeno pudiera explicarse o bien por la disminución del tono de los vasos no embolizados o por un incremento en el diámetro de los vasos embolizados, restableciendo el flujo sanguíneo a través de ellos, o ambos. Nuevamente los efectos obtenidos pueden atribuirse a resultado directo de la acción de la droga o bien a mecanismos inducidos por PvO_2 (21,22,67). En contraste con nuestro estudio Ducas y colaboradores (30) mostraron que la disminución de las R_p después de la administración de hidralazina fue secundario a la disminución de la presión media mínima crítica de cierre sin ningún cambio en la porción rectilínea de la curva de PL/QL . No tenemos explicación para sus hallazgos, sin embargo las discrepancias pudieran explicarse por ser diferentes diseños experimentales. En su preparación canina a tórax cerrado encontramos muy pocos puntos coordinados de presión-flujo, lo que influye definitivamente en las características de la pendiente (1,42). En el estudio de las curvas de flujo - presión es de trascendental importancia conocer todos los cambios producidos por una intervención experimental tanto en la presión de entrada como en la de salida, así como en el flujo, ya que estos producen alteraciones en la geometría de la circulación pulmonar determinando cambios en las resistencias y presiones. De ahí la importancia de tener el control del mayor número de variables. A pesar de que en el modelo de Ducas se lograron grandes cambios de gasto cardíaco con mínimas modificaciones en la presión de la aurícula izquierda, es bien conocido que aún mínimos cambios en la presión de salida pueden desviar la curva de flujo presión determinando cambios en el valor del intercepto a cero flujo - presión. En cambio en nuestra preparación se pudo controlar la variable de presión de salida ya que la P_v se prefijó a $- 10$ mmHg para asegurar condiciones de zona II. Por lo tanto las discrepancias pudieran estar relacionadas a diferencias en la presión de salida. Los resultados también pudieran ser distintos debido a que ellos utilizaron trombos autólogos en vez de gelfoam, sin embargo no creemos que esta sea la causa dado que en ambas preparaciones se alcanzaron los objetivos de obstrucción vascular y estabilidad de la preparación.

La determinación de la M CCP se obtuvo suspendiendo el flujo lobar durante por lo menos 8 minutos. Estos hallazgos sugieren que la M CCP esta dada por vías vasculares con alta resistencia para el paso del flujo y representan los vasos extraalveolares abiertos hasta el final como ha sido sugerido por Graham y colaboradores (11). Bajo las diferentes condiciones experimentales de nuestro estudio la M CCP no cambió, lo que esta de acuerdo con el modelo matemático computarizado de la circulación pulmonar que predice que durante la obstrucción mecánica la M CCP permanece sin cambios, mientras que la resistencia aumentará . En el momento actual el significado clinico de la medición de M CCP esta por definirse.

Por lo anterior concluimos que en base a nuestros hallazgos en este modelo canino de embolia con gelfoam, tanto como en la vasculatura normal, la disminución de las RP producida por la hidralazina no afecta la presión crítica mínima de cierre, pero su efecto puede ser explicado por un incremento en la conductancia vascular debido a un incremento en la distensibilidad vascular.

La conclusión de estos cinco experimentos florece en el nacimiento de nuevas incógnitas, lo que se traducirá en nuevos retos de diseños experimentales que permitan acercarnos aunque sea levemente al conocimiento de la fisiología y fisiopatología de la circulación pulmonar.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mitzner W. Resistance of the pulmonary circulation. Clin Chest Med. 1983; 4: 127-137.
- 2.- Mitzner W, Chang HK. Hemodynamics of the Pulmonary Circulation. En.: Chang HK, Pavia M editores. Respiratory Physiology an analytical approach. New York: Marcel Dekker, Inc. 1990: 561-631.
- 3.- Burton AC. Laws of physics and flow in blood vessels.. En: Woldtenholme GEM editor. London. Visceral Circulation. J & A Churchill Lts. 1952: 70-83.
- 4.- Permutt S, Riley RL. Hemodynamics of collapsible vessels with the vascular waterfall. J Appl Physiol 1963;18:924-932.
- 5.- Harris P, Heath D. The Human Pulmonary Circulation.. New York: Churchill Livingstone. 1986:122-160.
- 6.- Mitzner W, Wagner E. Pulmonary and bronchial vascular resistance. En : Scharf S, Cassidy Sh. editores. Heart - Lung interactions. New York:Marcel Dekker, Inc. 1989: 45-75.
- 7.- Banister J, Torrance RW. The effect of tracheal pressure upon flow: pressure relations in the vascular bed of isolated lungs. QJ Exp Physiol Cogn Med Sci.1960: 45:352-367.
- 8.- Permutt SB, Bromberger-Banea B, Bane HN: Alveolar pressure, pulmonary venous pressure, and vascular waterfall. Med Thorac 1962; 19: 239-260.
- 9.- West JB, Dollery CT, Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lung: relation to vascular and alveolar pressure. J Appl Physiol. 1964; 19:713-724.
- 10.- West JB, Dollery CT, Naimark A. Distribution of blood flow and pressure-flow relations of whole lung. J appl Physiol 1965; 20:175-183.
- 11.- Graham R, Skoog C, Oppenheimer L, Rabson J, Goldberg HS. Critical closure in the canine pulmonary vasculature. Cir Res. 1982; 50:566-572.
- 12.- Permutt S, Howell JBL, Proctor DF, Riley RL. Effect of lung inflation on static pressure-volume characteristics of pulmonary vessels. J Appl Physiol 1961; 16:64-70.

- 13.- Sheehan Rm. Effects of tracheal pressure on the circulation in excised dog lungs with shunts. *J Appl Physiol* 1966; 21:347- 357.
- 14.- Pernutt S. Effect of interstitial pressure of the lung on pulmonary circulation. *Med Thorac* 1965; 22:118-131.
- 15.- Howell JBL, Pernutt S, Proctor DF, Riley RL. Effect of inflation of the lung on different parts of pulmonary vascular bed. *J Appl Physiol* 1961; 16:71-76.
- 16.- Sooho SI, Goldberg Hs, Graham R, Jasper AC. Zone 2 and zone 3 pulmonary blood flow. *J Appl Physiol*. 1987; 62:1982-1988.
- 17.- Bates ER, Crevery BJ, Sprague FR, Pitt B. Oral hydralazine therapy for acute pulmonary embolism and low output state. *Arch Intern Med*. 1981;141:1537-1538.
- 18.- Lupi HE, Sandoval J, Seoane M, Bialostozky D. The role of hydralazine therapy for pulmonary arterial hypertension of unknown cause. *Circulation* 1982; 65:645-650.
- 19.- Lupi HE, Seoane M, Verdejo J. Hemodynamic effect of hydralazine in advanced stable chronic, obstructive pulmonary disease with cor pulmonale : immediate and short-term evaluation at rest and during exercise. *Chest*. 1984; 85:153-163.
- 20.- Lupi HE, Seoane M, Verdejo J, Gómez A, Sandoval J, Barrios R, Martínez W. Hemodynamic effect of hydralazine in interstitial lung disease patients with cor pulmonale: immediate and short- term evaluation at rest and during exercise. *Chest*. 1985; 564- 573.
- 21.- López R, Sandoval J, Lupi HE, Maxwell R, Beltrán U, Seoane M. Efecto de la hidralazina en la vasoconstricción hipóxica. Su estudio en un modelo canino de atelectasia lobar. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1987; 57:351-356.
- 22.- Sandoval J, López R, Beltrán U, Gómez A, Martínez W, Vázquez V, Figueroa J, Seoane M, Lupi HE. Effect of hydralazine on intrapulmonary shunt. *Crit Care Med*. 1986; 14:689-692.
- 23.- Rubin LJ, Peter RH. Oral hydralazine therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1980;302:69-73.
- 24.- Rich S, Ganz R, Levy PS. Comparative actions of hydralazine, nifedipine and amrinone in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1983;52:1104-1107.
- 25.- Rich S, Martínez J, Lam W. Reassessment of the effects of vasodilator drugs in primary pulmonary hypertension: guidelines for determining a pulmonary vasodilator response. *Am Heart J* 1983;105:119-127.

- 26.- Fisher J, Borer JS, Moses JW. Hemodynamics effects of nifedipine versus hydralazine in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1984; 54:646-650.
- 27.- Groves BM, Rubin LJ, Frosolono MF. A comparison of acute hemodynamic effects of prostacyclin and hydralazine in primary hypertension. *Am Heart J* 1985; 110:1200-1204.
- 28.- Hughes JD, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension: analysis of 28 cases and a review of the literature. *Medicine* 1986; 65:56-72.
- 29.- Beltrán GME, Sandoval ZJ, Seoane M. Diez años de experiencia en el uso de agentes vasodilatadores en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria. *Arch Inst Cardiol Mex* .1988; 58:281-291.
- 30.- Ducas JL, Girling L, Schick U, Prewitt Rm. Pulmonary vascular effects of hydralazine in a canine preparation of pulmonary thromboembolism. *Circulation*. 1986; 73:1050-1057.
- 31.- Ganz W, Donoso R, Marcus H. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol* 1971;27:392-397.
- 32.- Rossing RG, Cain S. A nomogram relation PO_2 , temperature and hemoglobin saturation in the dog. *J Appl Physiol* 1966; 21:195-201.
- 33.- Furuya MEY, Lupi-Herrera E, Cornea ME, Barrios R, Sandoval J. Efecto de la embolia con gefoam en la conductancia vascular y la presión crítica de cierre en el lóbulo canino aislado. *Arch Inst Cardiol Méx*. 1990; 60:233-239.
- 34.- Graham R, Skoog C, Macedo W. Dopamine, dobutamine and phentolamine, effects on pulmonary vascular mechanics. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1983; 54:1277-1283.
- 35.- Mink SN, Unruh HW, Oppenheimer L. Vascular and interstitial mechanics in canine pulmonary emphysema. *J Appl Physiol* 1985;1704-1709.
- 36.- Prys- Roberts. *The circulation in anesthesia*. London: Blackwell Scientific Publications. 1980:
- 37.- Jindal SK, Lakshminarayan S, Kirk W, Buttler J. Acute increase in anastomotic bronchial blood flow after pulmonary arterial obstruction. *J Appl Physiol*. 1984; 57:424-428.
- 38.- Nichols J, Girling F, Serrar DW, Claxon EB, Burton AC. Fundamental instability of the small blood vessels and critical closing pressures in vascular beds. *J Appl Physiol* 1951; 164:330-340.

- 39.- López-Muñiz R, Stephens NL, Bromberger-Barnea B, Permutt S, Riley R. Critical closure of pulmonary vessels analyzed in terms of Starling resistor model. *J Appl Physiol*. 1968; 24:625-635.
- 40.- Bshouty Z, Younes M. Distensibility and pressure-flow relationship of the pulmonary circulation. I. Single-vessel model. *J Appl Physiol* 1990; 68:1501-1513.
- 41.- Mc Donald IG, Buttlar J. Distribution of vascular resistance in the isolated perfused dog lung. *J Appl Physiol* 1967; 23:463-474.
- 42.- Mitzner W, Huang I. Interpretation of pressure-flow curve in the pulmonary vascular bed, En: *The pulmonary circulation in health and disease*. Will JA ed, Academic Press, Orlando, Fl. 1987 pp 215-230.
- 43.- Smith JC, Mitzner W. Analysis of pulmonary vascular interdependence in excised dog lobes. 1980; 48:450-467.
- 44.- Younes M, Bshouty Z, Ali J. Longitudinal distribution of pulmonary vascular resistance with very high pulmonary blood flow. 1987; 62:344-358.
- 45.- Zhuang FY, Fung YC, Yen RT. Analysis of blood flow in cat's lung with detailed anatomical and elasticity data. 1983;55:1341-1348.
- 46.- Bshouty Z, Younes M. Distensibility and pressure-flow relationship of the pulmonary circulation. II. Multibranching model. *J Appl Physiol* 1990; 68:1514-1527.
- 47.- Fung YC, Sobin S. Elasticity of the pulmonary alveolar sheet. *Circ Res*. 1972;30:451-469.
- 48.- Lai-Fook SJ. A continuum mechanics analysis of pulmonary vascular interdependence in isolated dog lobes. *J Appl Physiol*.1979; 46:419-429.
- 49.- Lai-Fook SJ, Hyatt RE. Effect of parenchyma and length changes on vessel pressure-diameter behavior in pig lungs. *J Appl Physiol*. 1979; 47:666-669.
- 50.- Burton AC. On the physical equilibrium of small blood vessels. *Am J Physiol*. 1951; 164:319-329.
- 51.- Lloyd CT, Wright GW. Pulmonary vascular resistance and vascular transmural gradient. *J Appl Physiol* 1960; 15:241-245.
- 52.- Sun RY, Nieman Gf, Hakim TS, Chang Hk. Effects of lung volume and alveolar surface tension on pulmonary vascular resistance. *J Appl Physiol*. 1987; 62:1622-1626.
- 53.- Daily PO, Griffing A, Blackstone E, Moulder PV. The hemodynamic effects of localized pulmonary embolism. 1966; 123:765-773.

- 54.- Malik AB. Pulmonary microembolism . *Physiol Rev.* 1983; 63:1114-1207.
- 55.- Atkins C, Keene BW, McGuirk ShM, Sato T. Acute effect of hydralazine administration on pulmonary artery hemodynamics in dogs with chronic heartworm disease. *Am J Vet Res.* 1994; 55:262-269.
- 56.- Glazier JB, Hughes JMB, Maloney JE, West JB. Vertical gradient of alveolar size in lungs of dogs frozen intact. *J Appl Physiol.* 1967; 23:694-705.
- 57.- Hyman AL. Pulmonary vasoconstriction due to nonocclusive distention of large pulmonary arteries in the dog. *Cir Res.* 1968; 23:401-413.
- 58.- Sharma GVRK, McIntyre KM, Sharma S, Sasahara AA. Clinical and hemodynamic correlates in pulmonary embolism. *Clin Chest Med.* 1984; 5(3):421-437.
- 59.- Goodman A, Goodman LS, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica . México: Editorial Médica Panamericana S.A, 1982: 790-792.
- 60.- Rubin LJ, Peter RH. Oral hydralazine therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1980; 302:69-73.
- 61.- Keller C, Shepard J, Chun D, Dolan G, Vázquez P, Minh V. Effects of hydralazine on hemodynamics, ventilation and gas exchange in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis.* 1984; 130:606-611.
- 62.- Engel TR, Ledy C, González Ad, Meister Sg, Frankl Ws. Electrophysiologic effects of hydralazine on sinoatrial function in patients with sick sinus node syndrome. *Am J Cardiol.* 1978; 41:763-769
- 63.- Lee Ky, Molloy Dw, Slykerman L, Prewitt RM. Effects of hydralazine and nitroprusside on cardiopulmonary function when a decrease in cardiac output complicates a short term increase in pulmonary vascular resistance. *Circulation* 1983; 68:1299-1303.
- 64.- Ghinone M, Girling L, Prewitt RM. Effects of vasodilators on canine cardiopulmonary function when a decrease in cardiac output complicate an increase in right ventricular afterload. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 131:527-530.
- 65.- Sandoval J, Long GR, Skoog C, Wood LH, Oppenheimer L. Independent influence of blood flow rate and mixed venous PO₂ on shunt fraction. *J Appl Physiol.* 1983; 55:1128-1133.
- 66.- Julien MTS, Hakim RV, Chang HK. Effect of hematocrit on vascular pressure profile in dog lungs. *J Appl Physiol.* 1985;58:743-748.

67.- Hyman AL, Higashida RT, Spannake EW, Kadowitz PJ. Pulmonary vasoconstrictor responses to graded decreases in precapillary blood PO_2 in intact-chest cat; J Appl Physiol. 1981; 51:1009-1016.

68.- Scheffer WC. Statistics for health professionals. Addison-Wesley ed. Boston MA, 198; pp190-193.