



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

MAESTRIA EN CIENCIAS DE LA PRODUCCIÓN Y SALUD ANIMAL

MEDICIÓN DEL COEFICIENTE DE FILTRACIÓN CAPILAR (K_{fc})
MEDIANTE EL MÉTODO DE DOBLE OCLUSIÓN EN PULMONES
AISLADOS Y PRESERVADOS

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA
CARLOS CESAR BRAVO REYNA

TUTOR:
PATRICIO SANTILLAN DOHERTY

COMITÉ TUTORAL:
ROGELIO JASSO VICTORIA
SARA CABALLERO CHACÓN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco a los doctores, Patricio Santillán, Martín Guzmán y al Ingeniero Biomédico José Rosas por su colaboración en el proyecto ya que fue de gran importancia, así como a Víctor Gómez.

Gracias a la participación de investigadores del Departamento de Cirugía experimental del Instituto nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) así como a los técnicos laboratoristas del Departamento de Cirugía Experimental del INCMNSZ.

La elaboración de los reactivos (soluciones de preservación y de perfusión) estuvo a cargo de la Maestra en Ciencias Avelina Sotres Vega.

Recursos.

Los animales utilizados en el proyecto de investigación fueron proporcionados por bioterio del INCMNSZ.

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité Institucional de Investigación en Animales del INCMNSZ.

El financiamiento de la investigación estuvo a cargo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) y del Departamento de Cirugía Experimental.

La Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax brindó en colaboración con el laboratorio Astra-Zeneca parte del apoyo financiero para el desarrollo de la investigación mediante el premio al proyecto científico 2005.

Trabajo apoyado por la formación de científicos y tecnológicos por parte del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología "CONACYT" con número de registro # 189899.

INDICE

| | |
|--|-----|
| AGRADECIMIENTOS | ii |
| RESUMEN | iii |
| ABSTRACT | v |
| ÍNDICE | vi |
| I. INTRODUCCIÓN | 8 |
| 1. Anatomía y fisiología del sistema respiratorio. | 8 |
| Irrigación del pulmón. | 9 |
| 2. Trastornos de las vías respiratorias. | 10 |
| Trastornos de las vías respiratorias inferiores o caudales. | 10 |
| 3. Trasplante pulmonar. | 11 |
| Problemas del trasplante pulmonar. | 13 |
| Mecanismos de lesión por isquemia. | 14 |
| Mecanismos de protección contra el daño por isquemia. | 16 |
| 6. Estrategias en preservación pulmonar. | 17 |
| Formación de edema pulmonar. | 20 |
| Medición de edema pulmonar. | 23 |
| Cálculo del K _{fc} . | 24 |
| II. JUSTIFICACIÓN. | 27 |
| III. HIPÓTESIS. | 28 |
| IV. OBJETIVOS. | 29 |
| 1. Objetivo General. | 29 |
| 2. Objetivo Específico. | 29 |
| V. MATERIAL Y MÉTODOS. | 30 |
| 1. Animales de experimentación. | 30 |
| 2. Grupos de estudio. | 30 |
| 3. Anestesia. | 31 |
| 4. Técnica quirúrgica. | 31 |
| 5. Parámetros hemodinámicos y determinación de la presión capilar | 34 |
| 6. Cálculo del coeficiente de filtración capilar. | 35 |
| 7. Plan estadístico | 36 |

| | |
|--------------------|----|
| VI. RESULTADOS. | 37 |
| VII DISCUSIÓN. | 39 |
| VIII. FOTOGRAFÍAS. | 44 |
| FOTOGRAFÍA 1. | 44 |
| FOTOGRAFÍA 2. | 45 |
| FOTOGRAFÍA 3. | 46 |
| FOTOGRAFÍA 4. | 47 |
| FOTOGRAFÍA 5. | 48 |
| FOTOGRAFÍA 6. | 49 |
| FOTOGRAFÍA 7. | 50 |
| FOTOGRAFÍA 8. | 51 |
| FOTOGRAFÍA 9. | 52 |
| X. CUADROS. | 53 |
| CUADRO 1. | 53 |
| CUADRO 2. | 54 |
| CUADRO 3. | 55 |
| XII. REFERENCIAS. | 56 |

RESUMEN.

Durante la preservación pulmonar suceden cambios fisiopatológicos secundarios a la isquemia producida por la interrupción del flujo sanguíneo y ventilatorio, con la consecuente lesión de la membrana alveolo capilar extravasándose el líquido hacia el espacio alveolar dando como resultado edema y disfunción pulmonar. El Coeficiente de filtración capilar (kfc) es un parámetro que mide el paso de líquido a través de una membrana celular semipermeable, se usa como medida indirecta de daño en el lecho capilar pulmonar.

En este trabajo se utilizó el Kfc para medir el daño en pulmones preservados con solución salina fisiológica (SSF), solución Dextrán baja en potasio (LPD), solución Histidina-triptófano-ketoglutarato (HTK) y solución Euro-Collins (EC). Se calculó el kfc en todos los grupos utilizando un modelo de perfusión aislada en pulmón de rata. Primero se obtuvo la presión capilar (Pc) mediante el método de doble oclusión. El cálculo del kfc se calculó utilizando, la Pc y la extrapolación de la diferencia de peso durante la fase lenta de ganancia de peso del bloque pulmonar producida por el incremento de presión venosa de acuerdo con el método de Drake utilizando la formula: $kfc = \frac{(\Delta wt / \Delta t) \cdot 100}{Pc}$.

Los grupos de estudio (SSF, LPD, HTK, EC; n=7 c/grupo), se lavaron y procuraron con la solución correspondiente y se preservaron por 6 horas a 10° C. El Grupo control (n=7) se estudió inmediatamente después de la procuración. El kfc obtenido por grupo (ml/min/cmH₂O/100g +/-DE): Control 0.33±0.15, SSF 0.39±0.19, LPD 0.41±0.16, HTK 0.83±0.24, E-C 0.51±0.17: (p<0.05).

Los grupos SSF y LPD tuvieron mejores resultados sin diferencias significativas con el grupo control. La solución E-C mostro un kfc ligeramente mayor con respecto a las dos soluciones antes mencionadas sin diferencias significativas. La solución HTK obtuvo el Kfc más elevado con respecto a todos los demás grupos con diferencias significativas (p<0.05),

Palabras clave: Preservación pulmonar, coeficiente de filtración capilar, daño pulmonar, LPD, HTK, E-C.

ABSTRACT.

Several physiological changes appear during lung preservation due to the blood flow interruption during the ischemic period when the capillary membrane can be injured and the alveolar membrane produces extravasation of fluid to the alveolar space resulting in edema and pulmonary dysfunction. The capillary filtration coefficient (k_{fc}) is a useful parameter that measures liquid flow through a semi permeable cellular membrane.

In this experiment we use K_{fc} to measure ischemic injury in lungs preserved with different solutions: Physiologic Saline Solution (SSF), Low Potassium Dextran (LPD), Histidine-Tryptophane-Ketoglutarate solution (HTK) and Euro-Collins solution (E-C). We determined all k_{fc} measurements using an isolated perfusion model in rat lungs. First we obtained capillary pressure (P_c) by the double occlusion technique. Capillary filtration was calculated using P_c and extrapolating the slow increase differential in lung weight gain after increasing the capillary venous pressure according to Drake method using the formula $k_{fc} = (\Delta wt / \Delta t) / P_c$.

The study groups (SSF, LPD, HTK, EC; n=7 each group) were washed, harvested and preserved with the correct solution for 6 hours at 10°C. The control group (n=7) was studied immediately after harvesting. The k_{fc} obtained by group were (ml/min/cmH₂O/100g +/- SD): Control 0.33±0.15, SSF 0.39±0.19, LPD 0.41±0.16, HTK 0.83±0.24, EC 0.51±0.17: (ANOVA, p=0.05) (Hoc de Tukey, p<0.05).

SSF and LPD groups had better results without significant differences in comparison with the control group. EC group presented a slightly higher k_{fc} than control, SSF and LPD groups however this difference was not significant. HTK solution presented the highest k_{fc} determinations which were significantly different than the other experimental groups.

Key words: Lung preservation, lung injury K_{fc}, K_{fc}, LPD, E-C, HTK.

I. INTRODUCCION.

El sistema respiratorio es un conjunto de órganos cuya función principal es la de proporcionar el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono (gases respiratorios) entre el organismo y el medio ambiente

El sistema respiratorio se divide arbitrariamente en parte superior e inferior en el humano, mientras que en los animales en craneal y caudal, tomando como punto de división al cartílago cricoides. A su vez también se divide en vías aéreas conductoras y vías aéreas respiratorias y vasos (1,2, 3)

1. Anatomía y fisiología del sistema respiratorio.

En el humano el pulmón derecho se encuentra formado por tres lóbulos pulmonares (lóbulo superior derecho, lóbulo medio y lóbulo inferior derecho, mientras que el izquierdo solo tiene dos lóbulos (lóbulo superior izquierdo y lóbulo inferior izquierdo).

En el hemitórax derecho de la rata presenta un pulmón formado por cuatro lóbulos (craneal, medio, caudal y accesorio o diafragmático), mientras que en el pulmón izquierdo esta formado un lóbulo.

Tanto en los humanos como en la rata el pulmón aparte de estar organizado en lóbulos primarios, también se organiza en segmentos, lóbulillos y en acinos (4, 2, 3, 5, 6).

Irrigación del pulmón.

El pulmón presenta una irrigación doble. Por un lado la circulación pulmonar en sí dada por la arteria pulmonar proveniente del ventrículo derecho y que

representa el 99% del gasto cardiaco. Por otro lado, la circulación arterial dada por las arterias bronquiales, que se origina ya sea directamente de la aorta o bien de las arterias intercostales y que representa el 1 % del gasto cardiaco.

La circulación alveolo-capilar irriga principalmente las vías aéreas, mientras que la circulación bronquial se da por el suministro de la arteria pulmonar.

Las arterias bronquiales suministran sangre a la mitad baja de la tráquea, pulmones, bronquio y nódulos linfáticos asociados.

Las arterias pulmonares derecha e izquierda reparten sangre al pulmón para el intercambio de gas y para la pleura. Las arterias pulmonares dan origen a una arteria eje para cada lóbulo, la cual provee grandes ramas que siguen las vías aéreas hasta el nivel de los ductos alveolares.

Las venas pulmonares son relativamente independientes de las vías aéreas y siguen un curso separado de la periferia hacia el hilio. El sistema venoso pulmonar drena la pleura, los alvéolos, los bronquiolos y los bronquios. La confluencia de las venas de los lóbulos pulmonares forman las venas pulmonares, una para cada lóbulo que se unen para formar un solo drenaje pulmonar en la aurícula izquierda.

Las venas bronquiales drenan a la tráquea, esófago, pulmones, bronquios y nódulos linfáticos asociados y entran a la vena cava superior (2,7).

2. Trastornos de las vías respiratorias.

Las enfermedades de las vías respiratorias tienen diversas causas, pero comparten ciertas características fisiopatológicas y clínicas como: la limitación

del flujo respiratorio provocado por la obstrucción intraluminal de las vías respiratorias, engrosamiento de sus paredes o pérdida de la elasticidad de los tejidos intersticiales que es necesaria para conservar la permeabilidad de la vía aérea y el intercambio gaseoso. (7).

Las enfermedades respiratorias pueden dividirse en trastornos de las vías respiratorias superiores o inferiores en humanos y en trastornos de las vías respiratorias craneales o caudales en animales.

Trastornos de las vías respiratorias inferiores o caudales.

Existen muchas patologías que pueden afectar las funciones del tracto respiratorio inferior e interferir con la ventilación y con el intercambio gaseoso, provocando insuficiencia respiratoria. Algunas de estas neumopatías son los procesos pulmonares de origen obstructivo como lo es el enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la bronquiolitis obliterante (6,8).

También tenemos neumopatías de origen intersticial que llevan a una insuficiencia respiratoria y las más importantes son: fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, toxicidad por drogas, granuloma eosinófilo, neumonitis por hipersensibilidad, entre otros. Otro tipo de neumopatía son las de origen infeccioso como la fibrosis quística y las bronquiectasias. Por último están las neuropatías de origen vascular; donde cabe mencionar la hipertensión pulmonar primaria y la hipertensión pulmonar secundaria a una cardiopatía de origen congénito. Todas estas patologías van a causar a una enfermedad

pulmonar terminal avanzada como para requerir un trasplante de pulmón (9, 10).

3. Trasplante pulmonar.

El trasplante pulmonar tiene una sola indicación absoluta: el desarrollo de enfermedad pulmonar terminal irreversible con deterioro progresivo hacia una insuficiencia respiratoria tal que interfiera con las actividades cotidianas de manera significativa. Un candidato a trasplante es aquel paciente cuya sobre-vida no va a ser mayor de 12-18 meses. El trasplante de pulmón se realiza para el tratamiento de diversas neumopatías terminales, que provocan en los pacientes incapacidad respiratoria, la cual impide la realización de sus actividades básicas, a pesar de que tengan suplementación de oxígeno y que por la evolución de éstas su sobre-vida no será mayor de 6-12 meses (11,12). En la actualidad existen tres modalidades de trasplante: el unilateral, el doble y el de bloque cardiopulmonar.

El trasplante unilateral de pulmón se practica preferentemente en pacientes con fibrosis pulmonar y consiste en retirar alguno de los pulmones dañados, el cual se sustituye por un pulmón sano (13, 14, 12, 15, 16,).

El trasplante doble fue desarrollado con el objeto de manejar pacientes con enfisema o destrucción pulmonar por sepsis crónicas y la idea de realizarlo doble en los pacientes enfisematosos es por que el implantar un solo pulmón, dejando el otro sobre-distendido, pudiera afectar la adecuada ventilación del pulmón sano (trasplantado), mientras que en los pacientes con sepsis, la idea

es evitar la contaminación del pulmón trasplantado (el cual se inmunosuprime) con el pulmón contaminado (17,18).

El trasplante de bloque cardiopulmonar se utiliza para pacientes con falla ventricular derecha provocada por una neumopatía (19,20).

Aunque el trasplante pulmonar es benéfico para los pacientes ya que les mejora su oxigenación y los retira de ser inválidos respiratorios, en México sólo beneficia a un porcentaje muy pequeño de pacientes, durante los años de 1989-2003 se han efectuado un total de 22 trasplantes de pulmón y esto es debido a la falta de donadores cadavéricos, tiempo de procuración pulmonar y por el retraso que existe entre la identificación de un donador potencial y la declaración de muerte cerebral (12).

El trasplante de cualquier órgano, y por ende del pulmón, supone la extracción del donante para injertarlo en el receptor. Actualmente los parámetros utilizados para evaluar los pulmones del donador están basados en la historia del donador, gases sanguíneos, apariencia de rayos X de tórax, hallazgos broncoscópicos y examen físico del pulmón al momento de la obtención. Estos parámetros logran determinar la función y viabilidad de los pulmones (21). Durante el lapso de tiempo entre la extracción y el injerto quedan interrumpidos el flujo sanguíneo y la ventilación, el pulmón sufre inevitablemente un periodo de isquemia.

Problemas del trasplante pulmonar.

Los intentos iniciales de trasplante pulmonar fueron desarrollados con un tiempo mínimo de isquemia y un pequeño enfoque de preservación prolongada.

Estudios preliminares revelaron que el grado de daño pulmonar fue dependiente de la duración de la isquemia. El uso de perfusión de la arteria pulmonar fue reportado primero en 1966 y los grupos de trasplante pulmonar utilizan el lavado del lecho vascular con distintas soluciones a través de esta arteria salvo alguna excepción (22).

Con respecto al tiempo de procuración, los pulmones que se preservan por tiempos mayores a 6 horas sufren daño severo debido a que no existe una solución de preservación adecuada que: a) minimice el efecto de la isquemia para mantener la integridad morfológica y funcional del pulmón y así se optimice su función una vez implantado y b) que estos puedan preservarse el mayor tiempo posible (23).

Durante la preservación del pulmón suceden cambios fisiopatológicos secundarios a la isquemia producida con la consecuente lesión de la membrana alveolo capilar que se manifiesta como extravasación de líquido hacia el intersticio dando como resultado edema y disfunción pulmonar (24, 25, 26, 27).

Mecanismos de lesión por isquemia.

La consecuencia inmediata del cese de la perfusión pulmonar es la interrupción normal del intercambio hídrico, electrolítico y de sustratos metabólicos entre el árbol vascular y el espacio intersticial y entre éste y las células, cesa también la perfusión del órgano por células hemáticas. Al estar fuera de su cavidad orgánica, el pulmón adquiere la temperatura ambiente. Al suspenderse también la ventilación cesa todo aporte de O₂ a las células.

El O_2 es el último aportador de los electrones en la cadena respiratoria mitocondrial (fosforilación oxidativa). La falta de oxígeno paraliza la cadena respiratoria y el ciclo de Krebs. Se detiene, por tanto, la producción aerobia de adenosin trifosfato (ATP), se estimula entonces la glucógenolisis y la glicólisis (28). La síntesis de ATP queda a expensas de la glicólisis anaerobia, capaz de rendir solo el 5% de los moles de ATP que rinde la fosforilación oxidativa completa de igual cantidad de glucosa. El metabolismo anaerobio supone la producción y acumulación de ácido láctico, capaz de atravesar la membrana celular y de salir de la célula, con la consiguiente disminución del pH intra y extracelular. Se ha demostrado que la acidosis puede alterar la estabilidad de los lisosomas, e inducir ruptura de los mismos y lesión celular (29).

El ATP es el suministrador universal de energía de utilización inmediata en la célula. La síntesis limitada de ATP hace que disminuya rápidamente la carga energética celular, esto es, la relación entre las concentraciones intracelulares de ATP, adenosin difosfato (ADP) y adenosin monofosfato (AMP) (30) en consecuencia, las funciones celulares que precisan energía, (ATP dependientes) quedan rápidamente afectadas. Tales son la contracción muscular, la síntesis proteica y de ácidos nucleicos, y el transporte de iones contra gradientes de concentración, eléctricos u osmóticos transmembrana. Los procesos celulares regenerativos y generativos no pueden llevarse a cabo, con lo que aparece lesión primero y necrosis después.

El pulmón es un órgano muy sensible a la isquemia. Las lesiones pulmonares iniciales aparecen entre los 20 y 30 minutos de isquemia cálida o normotérmica (31, 32, 33, 34). Estas lesiones consisten en ingurgitación celular por entrada de agua al interior de la célula, agua que acompaña la entrada de iones sodio

(Na⁺) y calcio (Ca⁺⁺). Al fracasar la bomba de Na⁺/K⁺ dependiente de ATP, la célula es incapaz de evacuar el Na⁺ que entra pasivamente a favor de gradientes de concentración, y es incapaz de retener el ión K⁺ que sale de la célula también de manera pasiva. Al entrar relativamente más Na⁺ del K⁺ que sale, se va perdiendo el potencial eléctrico transmembrana (en condiciones normales, el exterior de la célula es ligeramente más positivo con relación al interior) y se irán perdiendo, consiguientemente aquellas funciones que dependen directamente de la normalidad del mismo, como la excitabilidad o la transmisión de potenciales de acción (29-34). La entrada de Na⁺ al interior de la célula arrastra el ión Cl⁻ a favor de gradiente eléctrico y ambos arrastran agua a favor de gradiente osmótico, con lo que la célula se ingurgita.

Después de los 90 minutos las lesiones son ya irreversibles. Los nucleótidos (ATP, ADP, AMP) no pueden atravesar la membrana celular, pero si lo hace el nucleósido, adenosina producto del nucleótido al perder su último grupo fosfato. La adenosina se degrada aún más en inosina, xantina e hipoxantina, y esta finalmente en ácido úrico. Si ha habido pérdida masiva de adenosina será imposible, por falta de sustrato disponible, recuperar las concentraciones intracelulares normales de nucleótidos y así, la carga energética celular.

Mecanismos de protección contra el daño por isquemia.

El enfriamiento provoca una disminución general del metabolismo. La mayoría de las enzimas de animales homeotermos muestran disminución de su actividad a la mitad por cada 10° C de descenso de la temperatura (29). Al disminuir la actividad metabólica, el enfriamiento produce el efecto deseado de

disminuir las necesidades celulares de energía y, por lo tanto, de ATP, aumentando de ese modo la tolerancia del órgano a la isquemia.

El enfriamiento disminuye pero no detiene el metabolismo. Durante la preservación pulmonar fría, se ha demostrado consumo de O₂ y eliminación de anhídrido carbónico (CO₂) que se origina en el ciclo de Krebs como producto de la oxidación de los residuos de carbono, incluso a temperaturas tan bajas como 10° C (35-36).

Durante la fase de frío la producción de ATP se disminuye, incluso en presencia de suficiente O₂. Parece que hay una inhibición por frío de la fosforilación oxidativa, mediada por la entrada de Ca⁺⁺ en la mitocondria (37). La eficiencia de la bomba de Na⁺/K⁺ queda reducida con el frío, por lo que la entrada de iones y la ingurgitación celular acompañante son fenómenos más intensos en la isquemia fría que en la normotérmica (29). Se inhibe la síntesis proteica, por lo que de nuevo los mecanismos normales de regeneración y reparación celular estarán también limitados.

6. Estrategias en preservación pulmonar.

Aunque existen varios métodos de preservación pulmonar, probablemente el más utilizado incluye la perfusión *in situ* del órgano con solución preservadora y su subsiguiente almacenamiento hipotérmico (38), todo esto aunado a la elaboración de diferentes tipos de soluciones de preservación ha merecido mucha atención en el campo experimental debido a que la viabilidad del pulmón posterior a su extracción es menor a 6 horas. Otros órganos llegan a tener viabilidad hasta de 48 hrs. gracias a la elaboración de soluciones

específicas para órganos como: riñón, hígado y corazón (36). En el caso del pulmón, aún no se ha logrado encontrar una solución de preservación que reduzca el daño celular y aumente su viabilidad.

Las soluciones de preservación que han sido estudiadas incluyen por un lado las de tipo intracelular (con alto K^+ y bajo Na^+) tales como la de Euro-Collins (E-C) y la solución de la Universidad de Wisconsin (lactobionato-rafinosa); por otro lado existen las soluciones de tipo extracelular (con bajo K^+ y alto Na^+) tales como la solución Histidina-Triptófano-Ketoglutarato (HTK) y Dextrán baja en potasio (LPD). Históricamente la solución Euro-Collins fue desarrollada para la preservación de riñón, la solución de la Universidad de Wisconsin se ha enfocado para preservación de hígado mientras que la solución HTK se diseñó para la preservación de corazón. La solución Dextrán baja en potasio es la única solución que ha sido desarrollada para pulmón. La tabla 1 muestra la composición y características de cada una de ellas.

Las soluciones de preservación tienen como objetivo minimizar los efectos de la isquemia y el impacto que tiene ésta sobre la posterior perfusión y reperfusión del injerto pulmonar. La primera solución que se utilizó en preservación pulmonar mediante perfusión e inmersión fría fue la solución de Euro-Collins, la cual se caracteriza por su elevada concentración de K^+ (115 mEq/l) su baja concentración en Na^+ (10 mEq/L), concentraciones parecidas a las que se encuentran en el citoplasma celular. La perfusión con Euro-Collins pretende igualar las concentraciones del interior y del exterior y evitando así la entrada y salida pasivas respectivamente de sodio y potasio que tienen lugar durante la fase de isquemia y enfriamiento de la bomba de Na^+/K^+ ATPasa,

también utiliza glucosa como agente oncótico y evitar la salida de líquido del espacio vascular.

En 1988 se introduce la solución de la Universidad de Wisconsin (UW), cuyo objetivo fue crear una solución universal para órganos abdominales. En la actualidad la solución UW se considera efectivamente la solución estándar para la preservación de órganos abdominales. Introdujo azúcares de alto peso molecular como la rafinosa, lactobionato y el almidón como un agente impermeante, estas sustancias hace que se distinga con respecto a la E-C porque el contenido electrolítico es muy similar a la solución de la Universidad de Wisconsin (29).

A finales de los 80' s el grupo de trasplante pulmonar de Toronto trabaja con una solución que contiene dextrán baja en potasio (LPD) (39) posteriormente se hacen estudios experimentales de preservación en pulmones de perro (40) y en 1995 se introduce esta solución de preservación de manera comercial (41). Su contenido en K^+ y Na^+ es de 4 y 160 mEq/l ambos valores cercanos a las concentraciones de estos mismos iones en el líquido extracelular (41). El dextrán 40 en la solución LPD actúa como agente oncótico, tendiendo a mantener líquido en el espacio intravascular y de esta manera disminuye la formación de edema intersticial.

La solución Histidina-Triptófano-Ketoglutarato (HTK) fue utilizada originalmente en la clínica como solución en la preservación de corazón, el objetivo de esta solución fue la de proveer un potente sistema amortiguador (buffer) el cual aporta la histidina, el triptófano ayuda a disminuir el edema celular inhibiendo el transporte de aminoácidos a nivel celular (42). En resumen, podemos ver que existe gran interés en el campo de la preservación pulmonar utiliza

distintas soluciones de preservación con diferentes compuestos para poder dar protección al pulmón durante el periodo desde que es procurado hasta que es injertado y tratar de minimizar todos los procesos bioquímicos que conducen a la formación de edema pulmonar.

6. Formación de edema pulmonar.

La falla primaria del trasplante pulmonar se asocia con una alta morbilidad y es una causa frecuente de mortalidad temprana y es caracterizada por un rápido comienzo de hipoxia, disminución en la distensibilidad pulmonar, edema pulmonar seguido por fallas multisistémicas, (43).

El intercambio de fluido a través de la circulación pulmonar en condiciones normales ocurre primeramente en la membrana capilar donde hay pequeñas uniones entre las células endoteliales. El líquido y proteínas son filtrados de la circulación al espacio intersticial pero no llegan al espacio alveolar porque el epitelio alveolar tiene uniones mucho más fuertes, por lo que el líquido que permanece en el espacio intersticial es drenado por la vía linfática y de ahí a la circulación sistémica.

Existen diversos factores que mantienen un equilibrio para mantener el líquido dentro del espacio intravascular. La ecuación de Starling, descrita hace ya un siglo, plantea el balance entre las presiones opuestas hidrostática y coloidosmóticas tanto intravasculares como intersticiales. La ecuación de Starling es la siguiente:

$$Q = K [(P_{mv} - P_{pmv}) - (\pi_{mv} - \pi_{pmv})]$$

Donde Q es el volumen de líquido trasudado; K , es la permeabilidad de la membrana; P_{mv} es la presión hidrostática en los microvasos; P_{pmv} , es la presión hidrostática en el intersticio perimicrovascular; π_{mv} , es la presión coloidosmótica de las proteínas del plasma en la circulación; π_{pmv} , es la presión coloidosmótica de las proteínas del plasma en el intersticio perimicrovascular (44) (fig 1).

Se distinguen dos tipos de edema pulmonar: el edema pulmonar cardiogénico (también conocido como edema de origen hidrostático o hemodinámico) y el edema pulmonar no cardiogénico (edema por incremento en la permeabilidad, daño pulmonar agudo o síndrome por distress respiratorio). El edema cardiogénico se caracteriza por un rápido incremento en la presión hidrostática el cual conduce a su vez un incremento en la filtración de fluido transvascular por lo que también se conoce como edema cardiogénico o edema por sobrecarga de volumen. Este incremento en la presión hidrostática en el lecho capilar es secundario a la elevación de la presión venosa pulmonar a consecuencia de una falla cardíaca izquierda. Estas elevaciones en la presión capilar de 18 y hasta los 25 mmHg causan edema en el espacio perimicrovascular intersticial caracterizado por un muy reducido contenido de proteínas en el fluido que atraviesa la membrana alveolo-capilar.

En contraste el edema pulmonar no cardiogénico es causado por un incremento en la permeabilidad vascular y está asociado con desórdenes que incluyen: neumonía, sepsis, transfusiones y procesos inflamatorios diversos que incluyen el daño por isquemia-reperfusión secundario a preservación y trasplante pulmonar. Estos dan como resultado extravasación de fluido y de

proteínas plasmáticas hacia el espacio intersticial pulmonar y al espacio aéreo (1-10 mg/ ml). El edema pulmonar no cardiogénico tiene un alto contenido de proteínas porque la membrana vascular se vuelve más permeable para el flujo del plasma y el grado de líquido alveolar va a depender de la extensión del edema intersticial y la presencia de lesión en la membrana epitelial alveolar.

Medición del edema pulmonar.

Tanto la presión hidrostática como la permeabilidad de la membrana capilar juegan un papel importante ya que, un incremento en la presión capilar y, una lesión en la membrana alveolo-capilar dan como resultado la formación de edema pulmonar.

Existen varios métodos comúnmente aplicados para la medición de edema pulmonar.

El peso mojado del pulmón: el peso mojado del pulmón/ índice de peso corporal donde se utiliza solo una balanza y se determinan las diferencias de peso antes y después de haberse realizado la reperfusión del bloque pulmonar.

El índice de peso mojado/ peso seco del pulmón: se obtiene aquí el bloque pulmonar y se pesan solamente los pulmones después de la reperfusión, posteriormente se introduce a un horno por un periodo determinado de tiempo para desecar los pulmones hasta obtener un peso seco constante y así obtener las diferencias de peso con respecto al peso mojado. Estos métodos nos

indican la cantidad de líquido que hay en el pulmón más sin embargo son invasivos e indirectos y de forma simple donde el investigador solo requiere una balanza de precisión, un horno de secado y no necesita de habilidades quirúrgicas.

El agua extravascular pulmonar refleja la formación de edema pulmonar, mediante métodos de termodilución donde se utilizan proteínas marcadas tales como la albúmina, se obtiene la cantidad de líquido que atraviesa la membrana alveolo-capilar. Pueden ser medidas con más exactitud para determinar la permeabilidad vascular en pulmón aislado y perfundido.

El coeficiente de filtración capilar (kfc): determina la formación de edema en tiempo real mediante los cambios de peso que se dan en un tiempo determinado, se utiliza en órganos intactos donde los contactos intracelulares e intercelulares se mantienen inalterados. Es una unidad que determina la filtración de líquido a través de una membrana celular semipermeable, resultado de un desequilibrio en las fuerzas de Starling, dadas por las presiones hidrostáticas y coloidosmóticas del capilar y del intersticio (45,27). Las características de filtración de cualquier órgano pueden ser descritas en términos del kfc, es decir, el kfc es un indicador directo de integridad de la membrana capilar (27,46).

Cálculo del Kfc.

Tomando como base la ecuación de Starling podemos sustituir los diferentes componentes para estimar el paso de líquido desde el espacio vascular hacia el intersticial, la presión hidrostática es producto de un flujo y presión constante

de manera mecánica la presión coloidosmótica se controla mediante la estandarización de la osmolaridad de alguna solución con la que se perfunde el órgano. El coeficiente de filtración capilar (K_{fc}) es el producto de la conductancia hidráulica y el área de superficie endotelial disponible para la filtración. Mediante el monitoreo de las presiones vasculares y el peso pulmonar de manera continua se puede detectar la formación de edema, lo anterior se obtiene mediante la siguiente fórmula.

$$K_{fc} = (\Delta W / \Delta t) / (\Delta P_c)$$

El K_{fc} es medido mediante la comparación del índice en la ganancia de peso durante un periodo de tiempo ($\Delta W / \Delta t$), después de que hay un incremento en la presión venosa. La diferencia en la presión capilar (ΔP_c) se determina restando la presión capilar 1 y la presión capilar 2; mediante la técnica de doble oclusión realizada antes y después del incremento en la presión venosa. La diferencia en la ganancia de peso con respecto al tiempo ($\Delta W / \Delta t$) se puede estimar por una extrapolación logarítmica a tiempo 0 (t_0)

Los primeros en establecer un modelo experimental para la medición del k_{fc} fueron Pappenheimer y Soto-Rivera (46), quienes calcularon esta medida para el lecho capilar en un modelo de miembro posterior de perro y gato. El primer intento en tejido pulmonar para la determinación del k_{fc} fue llevado a cabo por Guyton y Lindsey (46) quienes montaron un modelo de pulmones aislados de perro. Mediante la constricción aórtica en el bloque cardiopulmonar, simulaban una insuficiencia cardíaca izquierda aguda, con la subsiguiente formación de edema. El abordaje para el cálculo del k_{fc} fue midiendo y comparando los cambios de peso que hay en un pulmón seco a los que hay en un pulmón normal ("mojado"), a los cambios que hay en un pulmón con edema. Sin

embargo, no tomaban en cuenta que en el tejido pulmonar hay dos membranas: la capilar pulmonar y la alveolar, por ende, un aumento de peso en el tejido podría representar el movimiento del fluido del espacio intravascular al alvéolo, al intersticio o ambos, dando así resultados imprecisos. Actualmente, el método más usado para el cálculo del k_{fc} es el de Taylor y Gaar, quienes incorporaron al cálculo la presión capilar como variable, así, mediante una regresión logarítmica, se obtiene con más exactitud la tasa de filtración capilar. El modelo experimental de aislamiento pulmonar que propone Drake, proporciona las variables para poder medir el k_{fc} correctamente (46).

II. JUSTIFICACION.

Existen muchas situaciones en donde se altera la función o el equilibrio de la membrana alveolo-capilar. El trasplante pulmonar es un procedimiento terapéutico efectivo en algunos pacientes con enfermedad pulmonar terminal, sin embargo tiene varias limitantes: una de ellas es la falta de un método adecuado que permita la preservación del órgano por períodos prolongados sin dañar la membrana alveolo-capilar y su actividad fisiológica.

Distintos factores, tanto exógenos como endógenos, pueden alterar la membrana alveolo-capilar, por consiguiente el kfc. El pulmón que va a ser transplantado es sometido a isquemia y posteriormente a reperfusión; estos fenómenos pueden lesionar la membrana alveolo-capilar dando como resultado la formación de edema pulmonar. Con base en lo anterior se puede pensar que aplicando un modelo experimental para determinar el kfc nos puede ayudar a valorar el daño provocado por la isquemia y reperfusión en los pulmones preservados.

III. HIPOTESIS.

- A. La producción de edema pulmonar está relacionada tanto al incremento en las resistencias vasculares pulmonares como al daño isquémico en la membrana alveolo capilar que ocurren al fenómeno de isquemia durante la preservación pulmonar. Por lo tanto, el coeficiente de filtración capilar (kfc) indica la formación de edema, resultado de dichos cambios durante la preservación pulmonar.
- B. Las soluciones desarrolladas experimentalmente que asemejan la composición del líquido extracelular tienen un efecto protector de la membrana alveolo-capilar durante la preservación pulmonar, por lo que el uso de estas se ve reflejado en el comportamiento del coeficiente de filtración capilar (kfc).

IV. OBJETIVOS.

1. Objetivo General.

Evaluar distintas soluciones de preservación de órganos en pulmones sometido a isquemia que son destinados a trasplante pulmonar.

Medir el Kfc en un modelo experimental de pulmón aislado de rata mediante la utilización de un sistema de perfusión de órganos.

Evaluar el comportamiento de los componentes del Kfc bajo condiciones de preservación pulmonar con distintas soluciones de preservación de órganos

2. Objetivos específicos.

- Determinar el Kfc de pulmones preservados de rata en:
 - i. Grupo Control.
 - ii. Solución Salina fisiológica (SSF).
 - iii. Solución Dextrán baja en Potasio (LPD).
 - iv. Solución Histidina-Triptófano-Ketoglutarato (HTK).
 - v. Solución Euro-Collins (E-C).

V. MATERIAL Y MÉTODOS.

1. Animales de experimentación.

Se utilizaron 35 ratas Wistar clínicamente sanas con un peso corporal entre 300 y 400g que tuvieron acceso a comida y agua *ad libitum* y que permanecieron en cajas de policarbonato manejadas de acuerdo con la norma oficial mexicana NOM 062-ZOO-1999. Las ratas fueron distribuidas aleatoriamente a los grupos experimentales que se describen a continuación.

2. Grupos de estudio.

Se realizó un diseño completamente al azar de 5 grupos, en donde los pulmones fueron tratados con diferentes soluciones de preservación durante un periodo determinado bajo condiciones hipotérmicas. Con excepción del grupo testigo en que los pulmones fueron estudiados inmediatamente y no fueron sometidos a ningún tipo de preservación, todos los demás pulmones fueron estudiados después de 6 horas de preservación hipotérmica a 10 ° C.

Grupo Testigo (n= 7) se estudió inmediatamente después de la obtención del bloque pulmonar (fig. 1).

Grupo Solución Salina Fisiológica. (SSF) (n=7) Bloque pulmonar obtenido lavado y preservado por 6 horas a 10° C con solución.

Grupo Solución Dextrán baja en Potasio. (LPD) (n= 7). Bloque pulmonar obtenido lavado y preservado con solución dextran baja en potasio por 6 horas a 10° C.

Grupo Solución (HTK) (n= 7). Bloque pulmonar obtenido lavado y preservado con HTK por 6 horas a 10° C.

Grupo Euro-Collins (E-C) (n=7). Bloque pulmonar obtenido lavado y preservado con solución Euro Collins por 6 horas a 10° C.

3. Anestesia.

Las ratas fueron anestesiadas por vía intraperitoneal administrando pentobarbital sódico (45mg/kg) (Anestesal, Pfizer).

4. Técnica quirúrgica.

Para la obtención del bloque pulmonar una vez anestesiadas las ratas, se realizó traqueotomía a través de la cual se introdujo un catéter del número 16 para su intubación (fig. 2). Inmediatamente después el catéter se conectó a un ventilador de volumen y el paciente fue ventilado con un volumen corriente de 10 ml/kg y una frecuencia respiratoria de 80 respiraciones por minuto.

El método de aislamiento y perfusión es una modificación del que desarrolló Marshall (47). Se realizó esternotomía media y por medio de disección roma se disecaron las venas cava craneal y caudal. Posteriormente se llevó a cabo lo mismo en la arteria aorta (Ao), así como en la arteria pulmonar (Ap) y se refirieron con seda de 4-0. Inmediatamente después se administró heparina (Inhepar, Pisa. México) una dosis total de 300 UI en el ventrículo izquierdo. Acto seguido se ligaron y seccionaron las venas cava craneal, caudal y la arteria aorta (fig. 3). A continuación, se seccionó el ápex cardiaco y a través de

los ventrículos se cateterizó la Ap y la aurícula izquierda (Aul) para realizar un lavado del tejido pulmonar con solución de Krebs-Henseleit (K-H) o lavado con solución preservadora dependiendo del grupo experimental a una presión de 14.7 mmHg y un flujo de 7 ml/ min para lavar el lecho capilar (fig. 4).

Después de haber realizado los procedimientos anteriores se disecó el esófago en la porción cervical y se pinzó para seccionarlo junto con la tráquea. A continuación se procedió a la extracción del bloque cardiopulmonar para el estudio inmediato o para su preservación con la solución correspondiente de acuerdo al grupo (fig. 5) y se colocó en un frasco de vidrio sumergido en la solución de preservación a una temperatura de 10° C por 6 horas.

El bloque pulmonar se montó en un sistema de perfusión aislada de órganos para medición de parámetros que permitieron el cálculo del kfc. El bloque se colocó dentro de un vaso aislador de órganos (Kent Scientific, inc.) (fig. 6), donde conectaron los catéteres de la Ap y la Aul al sistema de perfusión y la cánula traqueal a un ventilador.

El bloque pulmonar fue perfundido a través de la Ap mediante una bomba peristáltica (Masterflex modelo 7523-30 Kent Scientific) a un flujo constante de 7-8 mL/min; se utilizó solución de Krebs-Henseleit durante la perfusión enriquecida con 0.2g/ 100 mL de albúmina bovina (Calbiochem, 12657) y 0.3 g/ 100 mL de ácido N-2-hidroxiethylpiperazina-N-2-ethanosulfónico (Sigma, H3375); se mantuvo la solución de perfusión a una temperatura constante de 37° C mediante un sistema circulatorio de agua que mantuvo caliente tanto el vaso aislador como la tubería de perfusión (Polyscience modelo 8005). Se registraron de manera continua tanto la presión arterial pulmonar como la

presión venosa en la Aul mediante transductores de presión (Kent Scientific p-23) (fig. 7).

El bloque se mantuvo ventilado a través de la cánula traqueal con aire ambiente 21 % O₂ con un volumen corriente de 2 mL., frecuencia respiratoria de 90 respiraciones por minuto y presión final espiratoria positiva de 2-3 cm H₂O manteniendo el pulmón en condiciones de zona 3 (Presión arterial>Presión alveolar>Presión venosa), (Ventilador de Presión controlada Kent Scientific modelo RSP 1002).

Todo el bloque pulmonar fue suspendido de una membrana plástica a un transductor de fuerza (modelo TRN011 Kent Scientific) para medición continua del peso pulmonar.

Todo el preparado del bloque pulmonar fue conectado a un sistema de adquisición de datos (Dasy-Lab. Hamherst, NH. USA) donde se registraron de manera continua el peso y los parámetros hemodinámicos (fig. 8). Los pulmones fueron mantenidos en el sistema hasta lograr un estado isogravimétrico (donde no hay pérdida ni ganancia de peso) por un tiempo determinado, después de los cuales se realizó la medición de los parámetros hemodinámicos y de filtración capilar.

5. Parámetros hemodinámicos y determinación de la presión capilar pulmonar.

Se utilizó el modelo de perfusión pulmonar basado en el método descrito por Gaar et al (45). Partiendo de un estado isogravimétrico del órgano, se registraron las presiones arterial y venosa mediante el uso de transductores

de presión (Kent Scientific Co) colocados a nivel del hilio pulmonar y se registraron de manera continua en el sistema de adquisición de datos (Dasy-Lab). En todo momento se mantuvo el pulmón en zona 3 (presión arterial > presión venosa > presión alveolar). Para la obtención de la presión capilar pulmonar (Pc), se utilizó la técnica de doble oclusión, mediante la oclusión simultánea tanto del sistema arterial como del venoso. Así la presión arterial disminuyó y la presión venosa se incrementó hasta llegar a igualar las presiones y este resultado representó la Pc. Se obtuvo antes (Pc1) y después (Pc2) de la determinación del K_{fc} para obtener el diferencial en la presión capilar la cual es la que finalmente actúa sobre la membrana capilar (! Pc).

6. Cálculo del coeficiente de filtración capilar.

El coeficiente de filtración capilar fue calculado por la extrapolación del tiempo cero, método de Drake (46), en donde se incrementó la presión de las venas pulmonares (P_{vp}) de manera brusca hasta 10 cm H₂O, partiendo de un estado isogravimétrico (en el cual el pulmón no ganó ni perdió peso) y se mantuvo por 8 minutos considerado como tiempo suficiente para completar los cambios en el volumen vascular. Esto produjo una curva de ganancia de peso en donde se identificaron dos fases: Una fase inicial de ganancia rápida de peso que se consideró como aumento en el volumen intravascular, seguido de una fase lenta de ganancia de peso que representó la filtración de fluido hacia el intersticio pulmonar (46). El k_{fc} se calculó a partir de las diferencias de ganancia de peso durante la fase lenta, se asumió de acuerdo con otros autores (27), el fluido adicional medido en el bloque pulmonar tuvo una masa de 1gr/ml, de tal forma que los valores del k_{fc} obtenidos se expresaron como

mililitros por minuto por presión en cm H₂O y se normalizaron a 100 gr. de peso inicial del tejido pulmonar. La fórmula de cálculo de K_{fc} es:

$$K_{fc} = (\Delta W / \Delta t) / t_0 / (\Delta PC)$$

Donde:

ΔW = Ganancia de peso.

Δt = Diferencia de tiempo.

t_0 = Tiempo 0

ΔPC = Diferencia de presiones capilares.

7. Análisis estadístico.

Con el fin de comparar todos los grupos entre si se utilizó un análisis de varianza (ANDEVA) para diseños completamente al azar seguido de una prueba de Tukey para comparación de medias. Se consideró un valor de $p < 0.05$ bimarginal como criterio de significancia estadística (48).

VI. RESULTADOS.

Todos los grupos se conformaron con 7 bloques pulmonares cada uno. Todos los bloques se estudiaron a partir de un estado isogravimétrico. Los bloques pulmonares en los que no se logró establecer un estado isogravimétrico inicial fueron excluidos del experimento.

La presión arterial media de arteria pulmonar se registro de manera continúa mediante el sistema de adquisición de datos (DASY-Lab. Amherst, NH. USA) (cuadro 2). Solo se encontró diferencia ($p < 0.05$) entre el tratamiento Euro-Collins y grupo testigo.

La presión venosa pulmonar media para todos los grupos experimentales se presenta en el cuadro 2.

El peso del bloque pulmonar post-preservación (cuadro 2) no difirió entre grupos ($p < 0.05$).

La determinación de la presión capilar se realizó mediante el método de doble oclusión automatizado antes y después de haber realizado las maniobras de ganancia de peso para la determinación del Kfc mediante la elevación de la presión venosa. La diferencia en las presiones capilares (P_c) se muestra en el cuadro 2, donde se percibe que únicamente se detecto una diferencia ($p < 0.05$) entre los grupos E-C y control.

El procedimiento por el cual se llevó a cabo la determinación del coeficiente de filtración capilar se explica en la figura 9. Los valores del kfc (cuadro 3) mostraron diferencias significativas ($p < 0.05$) para el grupo HTK con respecto a todos los demás.

VII. DISCUSION.

Después de haber sometido los bloques pulmonares a isquemia durante 6 horas y bajo condiciones hipotérmicas, se cumplió el objetivo de medir el K_{fc} en tiempo real a los pulmones antes mencionados.

Los valores obtenidos del coeficiente de filtración capilar (K_{fc}) mostraron que la solución Dextrán baja en potasio y la solución salina fisiológica se acercaron más a los del grupo testigo, seguido del grupo Euro-Collins, donde no se observaron diferencias significativas con respecto al grupo testigo, grupo solución salina fisiológica y solución Dextrán baja en potasio. Sin embargo el grupo histidina-triptófano-ketoglutarato fue el que tuvo un valor más alto con respecto a los demás. El K_{fc} obtenido indicó que a pesar de utilizar soluciones con componentes que aminoran las reacciones producidas por la isquemia, no evitaron el paso del líquido a través de la membrana alveolo capilar debido a que su integridad se vio alterada.

De acuerdo con los resultados obtenidos en la presión media de arteria pulmonar se observó que el grupo solución salina y solución Dextrán baja en potasio, tuvieron valores bajos con respecto al grupo histidina-triptófano-ketoglutarato en donde no hubo diferencias significativas con relación al grupo testigo, grupo solución salina fisiológica, grupo solución Dextrán baja en potasio, sin embargo el grupo Euro-Collins tuvo el valor más alto y sí presentó diferencias significativas con respecto al grupo testigo. Se asume que la concentración de K⁺ contenida en la solución Euro-Collins, despolariza la membrana del músculo liso, activa los canales de calcio y favorece la entrada

de éste, dando como resultado una vasoconstricción y causando una pobre función pulmonar, si se destina el órgano para el trasplante.

El Kfc como método de medición de edema pulmonar se ha venido utilizando desde hace varios años, sin embargo no se encontro en la literatura donde sea utilizado como herramienta para la cuantificación de edema pulmonar en el que se informe sobre su uso preservación pulmonar a las 6 horas. Aparentemente, el Kfc es un buen método para la cuantificación del edema pulmonar, ya que a través de el se puede detectar el daño pulmonar por los cambios de peso que se dan durante la reperfusión. También con la obtención de otros valores como la presión media de arteria pulmonar, se puede determinar si se trata de edema de tipo hidrostático o por daño en la membrana alveolo- capilar. Se debe tener en cuenta que el estado isogravimétrico es de suma importancia para poder determinar el Kfc; ya que de lo contrario no se podrá obtener la ganancia lenta de peso, que es la etapa donde se analizan los cambios de peso provocados por la extravasación de líquido hacia los espacios intersticial y alveolar.

El edema pulmonar no implica necesariamente daño epitelial o pérdida del estrato basal (49,50, 51). Sin embargo una adecuada reabsorción del mismo requiere de un epitelio intacto ya que aproximadamente un 70 % de líquido intersticial, es drenado a través de las células del epitelio alveolar mediante un mecanismo de transporte activo. El equilibrio es recuperado finalmente por la vía linfática o por movimiento de líquido a través del espacio intersticial hacia el mediastino. El incremento en la presión hidrostática de los capilares pulmonares conlleva a un aumento en la filtración del fluido hacia el espacio intersticial y lo podemos ver reflejado en la elevación de la presión pulmonar

arterial. Normalmente la presión capilar pulmonar y se puede incrementar de 15 hasta 25 mmHg antes de que ocurra edema alveolar. Sin embargo durante el periodo de preservación del bloque pulmonar, si la barrera endotelial sufre daño, el edema intraalveolar ocurre a pesar de tener presiones capilares bajas (52). Las consecuencias de la alteración de estos procesos resultan en un marcado decremento en la función pulmonar que involucra hipoxia progresiva y edema pulmonar. De esto se desprende que, en transplante pulmonar, una preservación adecuada resulte ser un factor importante que afecta el resultado inicial del trasplante en los pacientes y que cualquier mejoría en los métodos de preservación pulmonar permitirá períodos de isquemia fría más prolongados y menor daño durante el período inmediato al transplante (53).

El método para la preservación del tejido pulmonar incluye el lavado del órgano en solución de preservación y almacenamiento bajo condiciones de hipotermia (52).

Se han empleado otras soluciones exitosamente en riñón (solución E-C) y corazón (solución HTK); pero estudios experimentales han demostrado que utilizando una solución de bajo contenido en potasio (composición de tipo extracelular), se obtiene una mejor preservación de la función endotelial (54); es por eso que el comportamiento del Kfc en el grupo LPD se encuentra sin diferencias significativas con respecto al grupo testigo.

También recientemente ha existido interés creciente con el uso de la solución dextrán baja en potasio, para su utilización en preservación pulmonar específicamente, al grado que se ha tomado como la solución de preservación de rutina en muchos centros de investigación y transplante pulmonar, además

de que ofrece una buena protección y con ello la adecuada función pulmonar durante la reperfusión (55,56).

En este trabajo a pesar de que la solución HTK fue de bajo contenido en K⁺ y fue de tipo extracelular, no generó buenos resultados y el Kfc se observó elevado con respecto a todos los grupos, por lo tanto la HTK no ofreció protección a la barrera epitelial del pulmón durante el tiempo de isquemia al que fue sometido; a pesar de contener sustancias como la histidina-triptófano-ketoglutarato que aminoran todas las reacciones desencadenadas durante la fase de isquemia.

Podemos concluir que el kfc es un excelente método para medir la cantidad de fluido que atraviesa la membrana alveolo-capilar en el ámbito experimental y es útil para determinar el daño de esta misma, ocasionado por la isquemia que afecta de manera directa a las células endoteliales. Esto se ve reflejado durante la obtención del kfc. Se sigue investigando la manera en que se pueda aminorar las reacciones que se desencadenan durante la isquemia-reperfusión. Por otra parte es una herramienta importante que podemos utilizar para determinar procesos de tipo inflamatorio que dañan el lecho microvascular vascular causados por procesos endotóxicos o de tipo inflamatorio que ocasionan cambios en la permeabilidad endotelial.

VIII. FIGURAS.

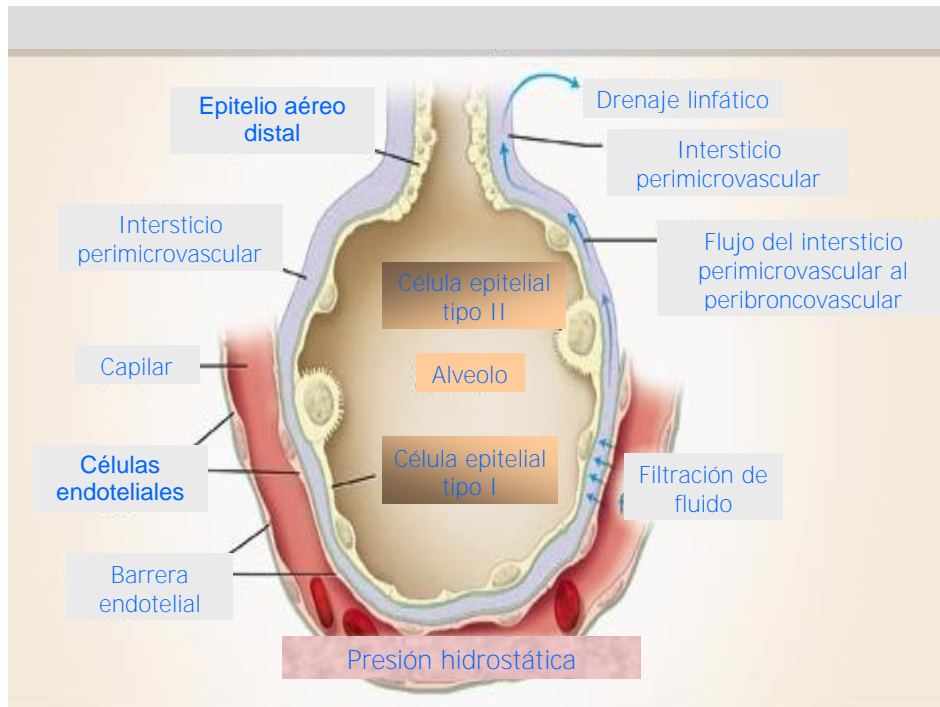


Figura 1. Intercambio de fluido que a través de la membrana alveolo-capilar, (44).

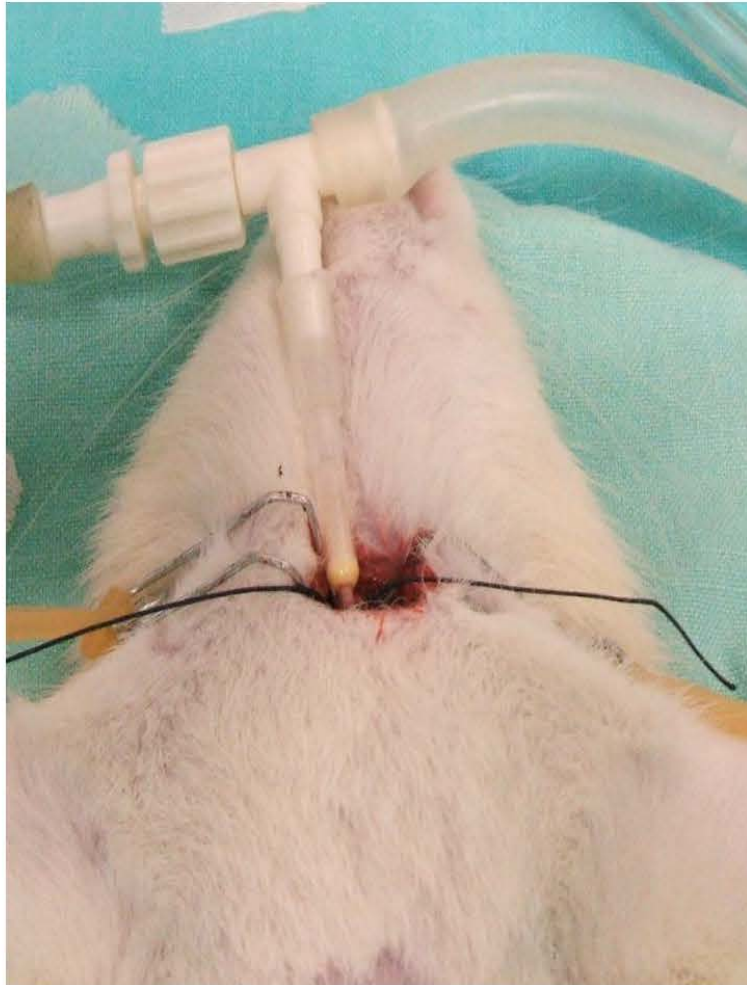


Figura 2. Imagen que muestra la traqueotomía y la colocación de la sonda endotraqueal para la ventilación del paciente anestesiado.

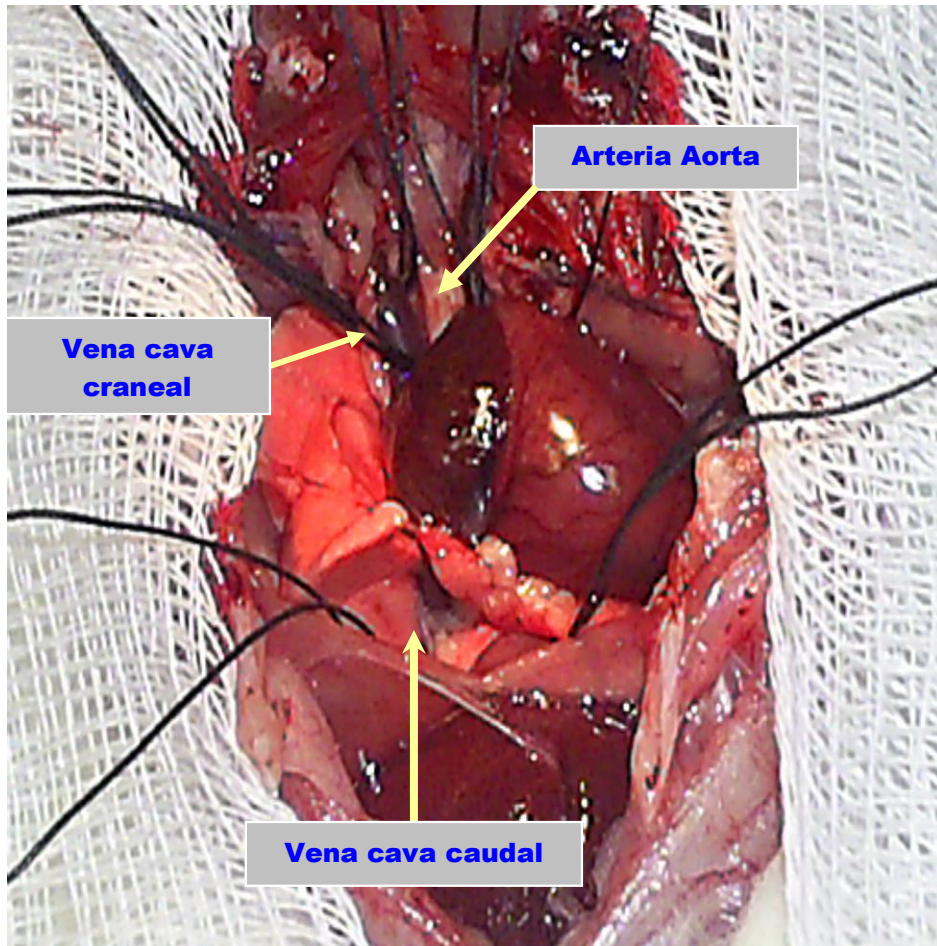


Figura 3. Fotografía que muestra la esternotomía media, la disección de la de los vasos sanguíneos y la colocación de sutura para referirlos.



Figura 4. Imagen donde se observa el corazón seccionado en el ápex. En el ventrículo derecho e izquierdo se colocaron catéteres por donde fueron perfundidos los pulmones con la solución de preservación.

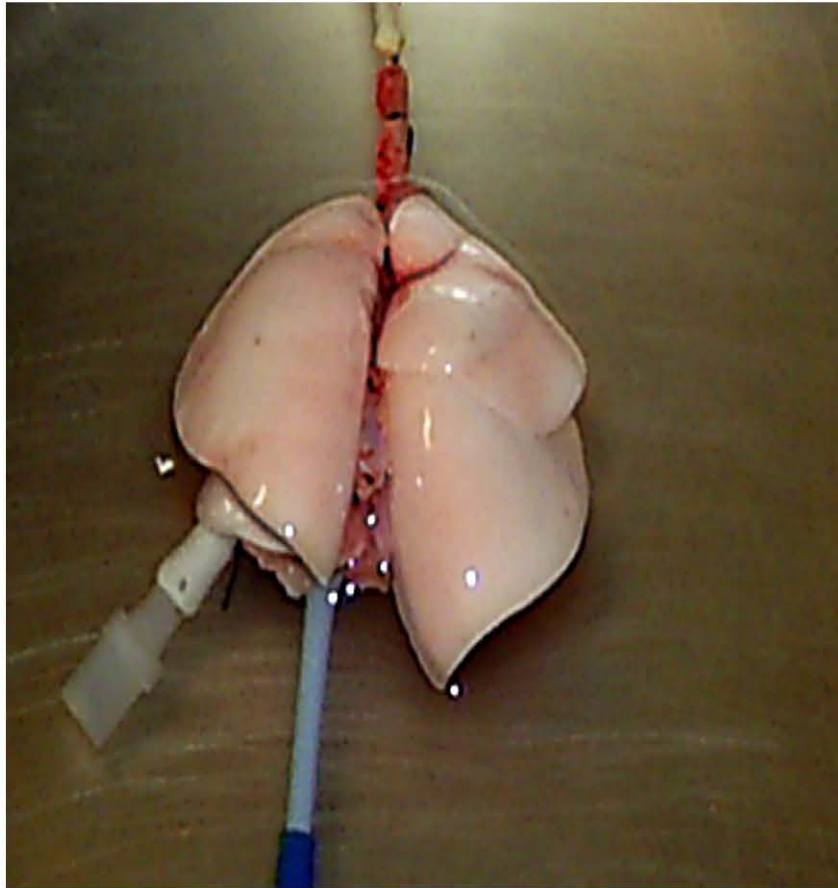


Figura 5. Obtención del bloque pulmonar para su preservación.



Figura 6. Bloque Pulmonar colocado en el vaso aislador de órganos en donde es pesado, perfundido y ventilado de manera constante.

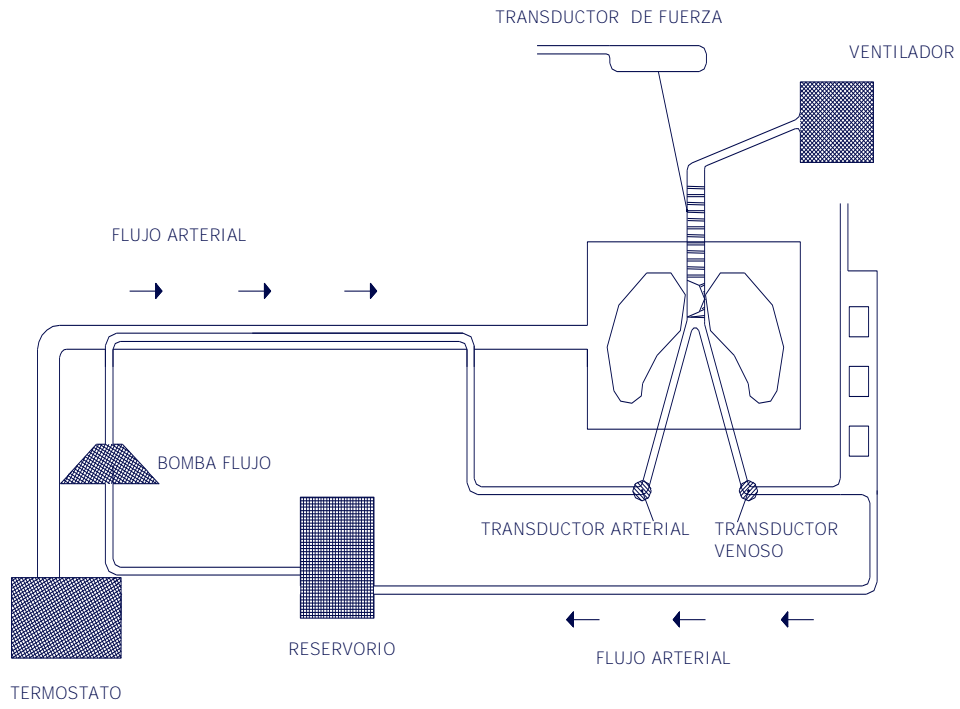


Figura 7. Diagrama que muestra los componentes del sistema de perfusión aislada del bloque pulmonar, tomado de (47).

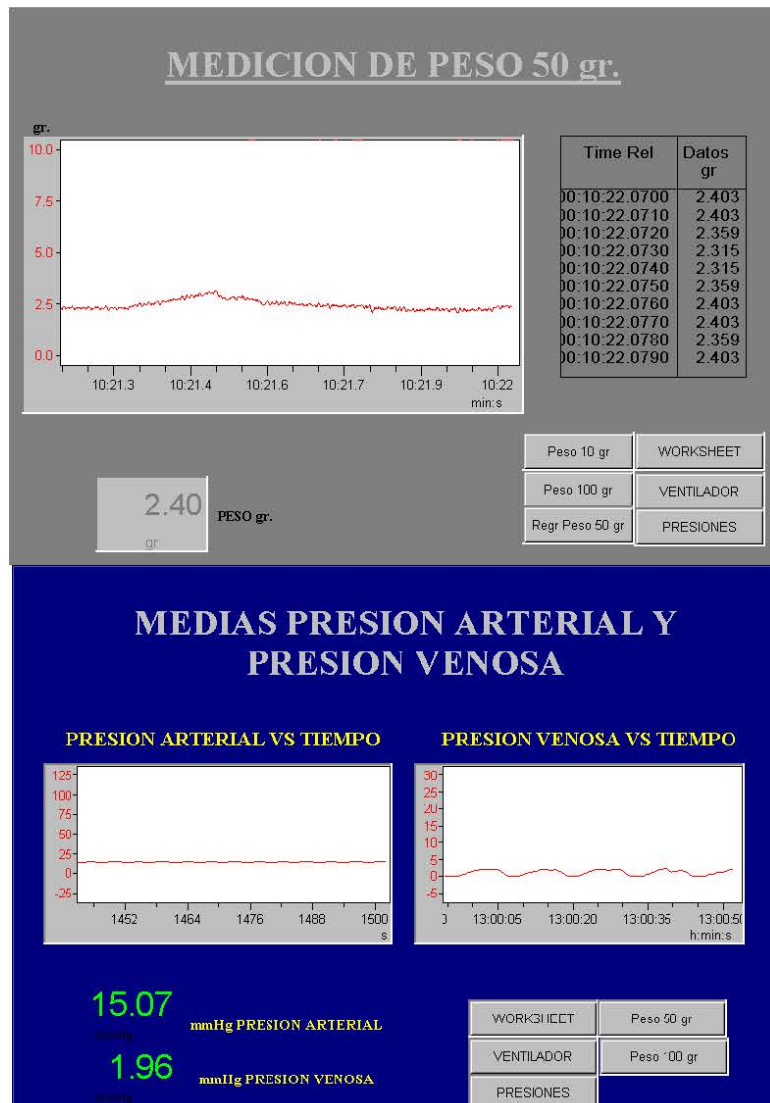


Figura. 8. Registro de presión arterial, presión venosa y peso del bloque pulmonar de manera continua en el sistema de adquisición de datos (DASY-Lab. Amherst, NH. USA).

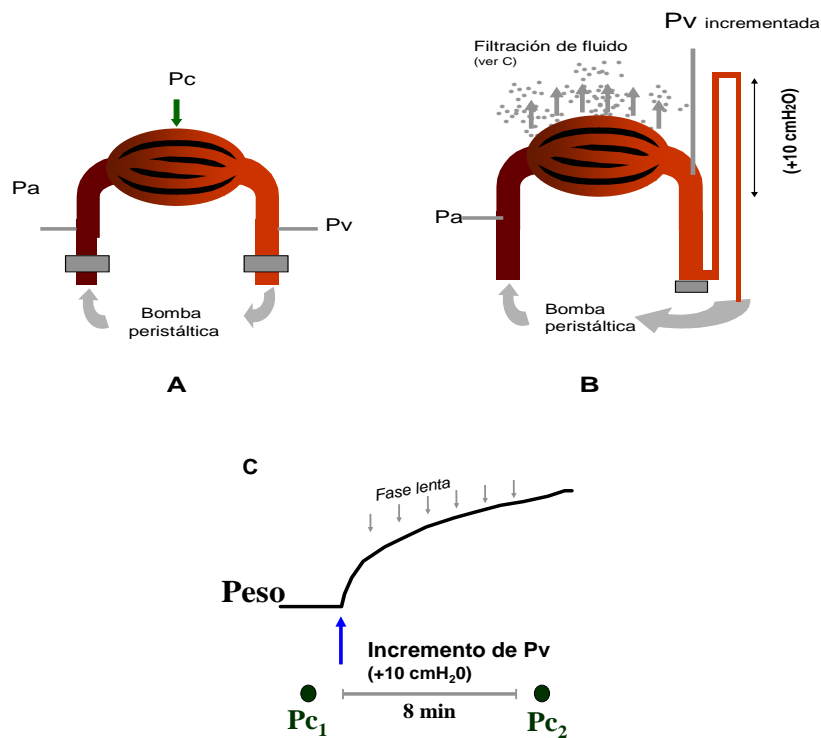


Figura 9. A) Método de doble oclusión, para determinar la presión capilar (P_c) una vez que se igualan las presiones de los compartimentos arterial y venoso. B) Método de incremento de la presión venosa (P_v) con el objeto de ocasionar filtración de fluido hacia el espacio intersticial-alveolar. C) Curva de ganancia de peso del bloque pulmonar al incrementar la presión venosa (P_v) en $10 \text{ cmH}_2\text{O}$; se distinguen una fase de incremento rápido y una fase lenta que corresponde a filtración de líquido hacia el espacio intersticial-alveolar (flechas). Este incremento se tomó para el cálculo del coeficiente de filtración capilar (K_{fc}).

IX. CUADROS.

| Composición (mEq/L) | E-C | HTK | LPD |
|---------------------|------|-----|-----|
| Sodio | 10 | 15 | 138 |
| Potasio | 115 | 10 | 6 |
| Cloro | 15 | 0 | 142 |
| Fosfato | 57.5 | 0 | 0.8 |
| Bicarbonato | 10 | 0 | 1 |
| Dextrán 40 | 0 | 0 | 50 |
| Glucosa | 3.5 | 00 | 0.9 |
| Rafinosa | 0 | 0 | 0 |
| Lactobionato | 0 | 0 | 0 |
| Glutación | 0 | 00 | 0 |
| Glutamato | 0 | 00 | 0 |
| Triptofano | 0 | 2 | 0 |
| Histidina | 0 | 198 | 0 |
| Manitol | 0 | 30 | 0 |
| pH | 7.4 | 7.4 | 7.4 |
| Osmolaridad (mOsm) | 355 | 310 | 335 |

Cuadro 1. Composición de las distintas soluciones utilizadas para la preservación de los bloques pulmonares. LPD, solución baja en potasio. HTK, solución histidina-triptófano-ketoglutarato. E-C, solución Euro-Collins.

| | Control | SSF | LPD | HTK | E-C |
|--|----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Presión Arterial Pulmonar (mmHg +/-) | 16.21 (4.6) A | 16.51 (5.37) AB | 22.82 (3.29) AB | 24.44 (9.77) AB | 25.80* (6.44) B |
| Presión venosa pulmonar (mmHg +/-) | 2.57 (1.14) | 2.28 (0.62) | 2.0 (0.60) | 5.20 (4.62) | 2.39 (0.88) |
| ΔPresión capilar (mmHg +/-) | 1.12 (0.72) A | 0.85 (0.51) AB | 0.73 (0.26) AB | 0.38 (0.11) AB | 0.59* (0.24) B |
| Peso bloque pulmonar (g +/-) | 2.59 (0.21) | 3.97 (0.45) | 3.50 (0.42) | 3.59 (0.64) | 3.59 (0.54) |

Cuadro 2. Valores promedio +/- (desviación estándar) de presión arterial pulmonar, presión venosa pulmonar, diferencia en la presión capilar así como el peso pulmonar obtenido en pulmones preservados por seis horas con diversas soluciones. SSF, solución salina fisiológica. LPD, solución baja en potasio. HTK, solución histidina-triptófano-ketoglutarato. E-C, solución Euro-Collins. **A**, **B** dentro de cada solución distintas literales indican diferencias significativas (*ANDEVA $p < 0.05$)

| | Control | SSF | LPD | HTK | E-C |
|---|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---|-------------------------------|
| Kfc (ml/min/cm H ₂ O/100g +/-) | 0.329 (0.154) AB | 0.39 (0.194) AB | 0.410 (0.161) AB | 0.863* (0.248) C | 0.510 (0.174) AB |

Cuadro 3. Media +/- (desviación estándar) del Coeficiente de filtración capilar (Kfc) obtenido en pulmones preservados durante seis horas expresados en (ml/min/cm H₂O/100g). SSF, solución salina fisiológica. LPD, solución dextrán baja en potasio. HTK, solución histidina-triptófano-ketoglutarato. **A, B, C** dentro de cada solución, distintas literales indican diferencia significativa (***ANDEVA**; **p<0.05**).

XII. REFERENCIAS.

- 1.- Dellmann H.D. Histología veterinaria. Sistema respiratorio. Ed. Acribia S.A. Zaragoza España 1993: 159-176.
- 2.- Netter F.H. Colección Ciba de Ilustraciones sobre Anatomía Embriología, Fisiología, Anatomía Patológica, Síntomas Clínicos y Tratamiento de Enfermedades Tomo VII Sistema Respiratorio. Barcelona España: Salvat Editores, S.A.1984: 14-19.
3. - Plopper C.G., Mariassy A.T. and Lollini L.O.: Structure as revealed by airway dissection: A comparison of mammalian lungs. Am Rev Respir Dis. 1993; 28: S4.
- 4.- Gaxiola M, Zepeda Y Valdés C. Población celular del pulmón. Neumología y cirugía de tórax. 1997; 56(1):5-28.
5. - Spencer H. Pathology of the lung. New York: Pergamon Press. 1985.63.
- 6.- Tierney L.M. Jr., McPhee S.J., and Papadakis M.A.: Diagnóstico clínico y tratamiento. 32 Ed. México, D.F.: Manual Moderno 1997: 221-240.
7. - Trevor B. Poole. The ufaw handbook on the care and management of laboratory animals. Sixth edition. England 1987; Chapter 2, 3, 4, 5.
- 8.- Thibodeau G.A., Patton K.T.: Anatomía y Fisiología. 2da edición. España, Mosby/Doyma Libros, División Iberoamericana. 1995; 579-621.
- 9.- Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR, International Guidelines for the selection of lung transplant candidates. Transplantation. 1998; 66: 951-6.
- 10.- Yu AD, Garrity ER. Recipient selection. Chest Surg Clin N Am 2003; 13: 405-28.

- 11.- Cooper J.D. Lung transplantation. *Ann Thorac Surgery*. 1989; 47: 28-44.
- 12.- Santillán-Doherty P. Trasplante unilateral de pulmón en un caso de fibrosis pulmonar terminal. *Revista de Investigación Clínica del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"*. 1990; 42: 127-34.
- 13.- Cooper J.D., Pearson F.G. Patterson G.A. Technique of Successful Clinical Lung Trasplantation in Humans. *J. Thorac Cardiovasc. Surg*. 1987; 93: 173-181.
- 14.- Jasso-Victoria R., Santillán-Doherty P., Coe-Luna J., Papadakis, M., Rios, B. y Villalba Caloca J. Gammagrafía pulmonar perfusoria dinámica durante el rechazo agudo en el alotrasplante de pulmón. *Rev. Inst. Nal de Enf. Resp. Mex*. 1988; 1 (2): 85-88.
- 15.- Santillán-Doherty P., Jasso-Victoria R., Gaxiola M. y Villalba Caloca J. Protección de la anastomosis bronquial con colgajo de omento en el trasplante pulmonar unilateral. *Revista de Investigación Clínica del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"*. 1989; 41: 117-22.
- 16.- The Toronto Lung Trasplant Group. Experience with single lung Trasplantation for Pulmonary Fibrosis. *JAMA*, 1988; 259: 2258-62.
- 17.- Patterson G.A., Cooper J.D. and Goldman B. Technique of successful clinical double lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1988; 45: 626-33.
- 18.- Patterson G.A., Cooper J.D. and Dark J.H. Experimental and clinical double lung transplantation. *J. Thorac Cardiovasc Surg*. 1988; 95: 70-4.
- 19.- Griffith B.P., Hardesty R.L., and Trento A. Heart-Lung Trasplantation: lessons learned and futures hopes. *Ann Thorac Surg*. 1987 43: 6-16.

- 20.- Jamieson S.W., Stinson EB., Over P.E., Baldwin J.C. and Shumway N.E. Operative technique for heart-lung transplantation. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 1984; 87: 930-5.
- 21.-Sundaresan S, Trachiotis GD, Aoe M, Patterson GA, Cooper JD. Donor lung procurement: assesment and operative technique. *Ann Thorac Surg* 1993;56: 1409-1413.
- 22.- Yacoub MH, Khaghani A, Banner N, Tajkarimi S, Fitzgerald M.. Distant organ procurement for heart and lung transplantation. *Transplant Proc* 1989;21:2548-50.
- 23.- PadillaJ. Lung preservation: current practices. *Arch Bronconeumol.* 2004 Feb; 40(2):86-93.
- 24.- Cooper JD, Vreim C. Biology of lung preservation for transplantation. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146: 803-807.
- 25.- Morgenroth K, Newhouse M. The surfactant system of the lung, morphology and clinical significance Ed. Walter the Gruyer Berlin New York 1998.
- 26.- Andrade R, Solein E, Wangesteen D, Tsai M, Kshetry Wand Bolma R. Surfactant dysfunction in lung preservation. *Transplantation* 1995; 60: 536-541.
- 27.- Anglade D, Corboz M, Menauar A, Parker JC, Sanau S, Bayat S, Benchetrit G, Gimbert FA. Blood flow vs venous pressure effects on filtration coefficient in oleic acid injured lung. *J Appl Physiol.* 1998; 84: 1011-23.
- 28.-Guppy M, Fuery CJ, Flanigan JE. Biochemical principles of metabolic depresión. *Comp Biochem Physiol* 1994; 109B: 175-89.
- 29.- Belzer FO; Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation* 1998; 45: 673-6 68.

- 30.- Atkinson DE. Cellular energy metabolism and its regulation. Academia Press, New York, 1977 69.
- 31.-Van Raemdonck DE, Jannis NC, De Leyn PR, Flameng WJ, Lerut TE. Warm ischemic tolerance in collapsed pulmonary grafts is limited to 1 hour. *Ann surg* 1998; 228: 788-96.
- 32.-Bund M, Struber M, Heine J, Jaeger K, Wahlers T, Haverich A, Piepenbrock S. Effect of lung allograft ischemia duration on postreperfusion graft function and postoperative course. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998 Apr; 46 (2): 93-6.
- 33.- Fisher AB, Dodia C, Ayene I, al-Mehdi A. Ischemia- reperfusion injury in the lung. *Ann N Y Acad Sci* 1994 17; 723:197-207.
- 34.- Amrani M, Royston D. Local consequences of reperfusion in the lung. ischemia-reperfusion injury. Grace PA y Mathie RT editors. Blackwell Science; 1999: 82-90.
- 35.- Date H, Matsumura A, Manchester JK, Obo H, Lima O, Cooper JM, Sundaresan S, Lowry OH, Cooper JD. Evaluation of lung metabolism during successful twenty-four hours canine lung preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105 (3): 480-91.
- 36.- Unruh H. Lung preservation and lung injury. *Chest Surg Clin N AM*. 1995; (5):91-106.
- 37.- Dállessandro AM, Southard JH, Love RB, Belzer FO. Organ preservation. *Surg Clin North Am* 1994; 74 (5): 1083-95.
- 38.- Christie NA, Waddell TK. Lung preservation chest surg Clin N Am. 1993;3:29-47.
- 39.- Toronto Lung transplantation Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1140-5.

- 40.- Muller C, Furst H, Reichenspurner H, Briegel J, Groh J, Reichart B. Lung procurement by low potassium dextran and the effect on preservation injury. Munich Lung Transplant Group. *Transplantation*. 1999 27;68(8):1139-43.
- 41.-Keshavje SH, YAmakasi F, Cardoso Pf, McRitchie DI, Patterson GA, Cooper JD. A method for safe twelve-hours pulmonary preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98 (4): 529-34.
- 42.- Ackemann J, Gross W, Mory M, Schaefer M. Celsior versus Custodiol: early Postischemic recovery after cardioplegia and ischemia at 5 °C. *Ann Thorac surg* 2002; 74: 552-9.
- 43.- Kelly RF. Current strategies in lung preservation. *J. Lab Clin Med* 2000;136:427-40.
- 44.- Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2005 Dec 29;353(26):2788-96.
- 45.- Gaar KA, Taylor AE, Owens LJ, Guyton A. Pulmonary capillary pressure and filtration coefficient in the isolated perfused lung. *Am J Physiol*. 1967;213:910-14.
- 46.- Drake R, Gaar KA, Taylor AE. Estimation of the filtration coefficient of pulmonary exchange vessels. *Am J Physiol* 1978;234 /heart Circ Physiol 3): H266-74.
- 47.- Marshall C. A method for perfusing and ventilating rat lungs in vitro. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1984; 6: 281-5.
- 48.- Kuehl O. Diseño de experimentos. Thomson learning. 2nd ed. Ed. Duxbury. 2002; 107-108.

50.-D'Armi A, Roberts C, Griffith P, Lemasters J, Egan T, When does the lung die? II. Histochemical evidence of pulmonary viability after "Death". J. Heart Lung transplant 1994; 13: 741-7.

51.- Alessandrini F, Armini A, Roberts C, Reddick R, Egan T. when does the lung die? II. Ultrastructural Evidence Pulmonary Viability after "Death". J. Heart Lung Transplant 1994;13:748-57.

52.- Ferherenbach H, Schimedl A, Wahhlers t, Brasch F, Riemann D, richter J. Morphometric characterization of fine structure of Human Type Pneumocytes. The Anatomical Record. 1995;243:49-62.

53.-Taylor, a. E., K. Rehder, R. E. Hyatt, and J. C: Parker. Pulmonary fluid exchange. in clinical respiratory physiology. Philadelphia, PA: Saunders, (saunders Monograph in Physiol).1989, p. 169-193.

54.- Parker, J. C. Townsley, M. I. Evaluation of lung injury in rats and mice. Am. J. Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004; 286: L231-L246.

55.-Gómez P, Córdoba M, Millán I. Mejoras en la preservación. Tres años de experiencia con una solución dextrano baja en potasio. Arch Bronconeumol. 2005;41(1):16-9.

56.-Keshavje SH, Yamazaki F, Yokomise H, et al. The role of dextran 40 and potassium in extended hypothermic lung preservation for transplantation. J Thorac Cardiovasc. 1992;103:314-25.

VII. CONCLUSION.

7.1 Comentario Personal.

El resultado presentado en este documento, a través del proceso de diseño planteado, tuvo como conclusión adyacente, una solución adecuada sobria pero sobre todo comprensible, cumpliendo con los requerimientos y necesidades del usuario, pero lo más importante con la comunidad, puesto que a través de ella surgió la demanda, aunque más que demanda una necesidad social.

Todo esto fue logrado, gracias al apoyo inminente de información, conseguida a través de las fuentes contextuales que actualmente forman parte del interés social del proyecto, así también, de fuentes independientes análogas en cuestión de funcionamiento arquitectónico. Notablemente la comunidad como la principal interesada en el desarrollo del proyecto, aprueba una futura ejecución constructiva, la cual beneficiará total y parcialmente a los usuarios.

En este argumento que orgullosamente un servidor presenta, les reitero que tan significativo a sido para mí la elaboración capitulada de este documento, donde en ella he conocido físicamente la importancia de la arquitectura y en especial las necesidades que obligadamente exigen los habitantes, pero sobre todo, para actuales y futuros estudiantes de preparatoria, desesperados por encontrar un espacio digno de ellos, en donde puedan tomar sus clases, así como disfrutar de instalaciones deportivas y recreativas adecuadas a sus costumbres personales.

El desarrollo de este documento, sin duda me ha brindado un panorama auténtico, practicando en ello un método estándar, que ha futuro posible yo pueda aplicar ese mismo método y teoría en el análisis de nuevos proyectos venideros.

Por ultimo, deseo hacer un agradecimiento general, a todos, a los que gracias a su apoyo lleve a cabo esta TESIS, mil gracias ...

Se despide su sincero Contertuliano: **JUAN CARLOS DELGADILLO G.**



GLOSARIO.

Altitud. Altura de un punto de la tierra con relación al nivel del mar.

Análogo. Es la similitud que se observa de una obra arquitectónica en relación a su tipología.

Ángulo. Es el abatimiento formado por dos líneas que parten de un mismo punto en común.

Anti-derrapante. Es una característica en especial encontrada en los pisos, para evitar que las personas se caigan al pisar en ellos.

Arco. Construcción curvilínea que cubre el vano de un muro o la luz entre dos columnas.

Articulación. Es la unión de dos espacios arquitectónicos a través de su funcionamiento espacial.

Barandal. Larguero que sostiene cada una de las columnitas, utilizados en los balcones y escaleras de los edificios.

Cajón. Es el espacio ocupado por un vehículo en un estacionamiento público o privado.

Carril. Camino estrecho y sin asfaltar capaz tan sólo paso de un camión.

Claustro. Edificios construido perimetral mente, teniendo una patio central que funciona como vestíbulo y circulación también.

Concepto. Es una imagen metafórica planteada por medio de una teoría o hipótesis de un proyecto actual o ficticio, con el fin de resolver el funcionamiento general, así como las necesidades planteadas por el usuario y sobre todo responder al contexto urbano.

Demografía. Estudio estadístico de la población humana dentro de un estado o país.

Desnivel. Elevación de alturas de un terreno entre dos o más puntos.

Docencia. Personal capacitado en aspectos de la Enseñanza educativa de los alumnos.

Equipo hidroneumático. Es un equipo con dispositivos que funcionan mediante un líquido y un gas comprimido, capaces de succionar el agua de una cisterna y trasladarla a una tinaco por medio de presión regulada.

Escalinata. Es una escalera amplia construida de material sólido, situada ante la entrada de un edificio arquitectónico.

Fachada. Representación exterior frontal de un edificio, mostrando estilo, forma y acabados aparentes de muros y elemento arquitectónicos del mismo.

Lux (Lx). Es la unidad de medida, del flujo luminoso, recibida a través de una superficie.

Maqueta. Modelo físico reducido, de un edificio u obra arquitectónica en general, mostrado en sus tres dimensiones: largo, ancho y alto.

Monasterio. Edificio situado en general fuera de un área urbana, constituido por un conjunto de dependencias destinadas a una determinada comunidad.

Multipanel. Sistema constructivo utilizado la elaboración de elementos estructurales secundarios, como muros y losa perimetrales no de carga.

Nivel. Es la altura de desplanté de un edificio o simplemente la altura de la superficie de alguna plataforma.

Parámetro. Medida constante de la cual depende una función de una o varias posibilidades posibles independientes.

Partido arquitectónico. Es la expresión exteriorizada a la concentración de la hipótesis, teniendo como características en esencia: franqueza, claridad y sencillez.

Perimetral. Se dice perimetral a la acción posible realizada en un contorno total de una superficie o área limitada.

Plataforma. Tablero horizontal sólido, elevado a cierta altura diferenciada de la altura de suelo, la cual circulan personas y se sobreponen cosas.

Poligonal. Trazo geométrico formando una figura plana cerrada constituida por infinidad de puntos llamados vértices, para fines de valoración catastral, planificación residencial, etc.

Pórtico. Es un espacio enmarcado por un elemento estructural en combinación de muros y trabes, enfatizando el acceso principal del edificio o espacio.

Rampa. Plano con un respectivo ángulo de inclinación, colocado a un costado de unos escalones, con el fin de subir y bajar ligeramente.

Superficie. Extensión urbana plana de un espacio, tomando en consideración dos dimensiones: longitud y altitud.

Tabla roca. Sistema constructivo elaborado de dos triplay y entra ellos unicel, utilizado principalmente para muros divisorios no de carga.

Tipología. Es el estilo de edificio considerando su funcionamiento principal, en diferencia a otros.

Topografía. Ciencia geométrica donde se representa gráficamente sobre un plano, una extensión de terreno.

Trabe. Es un elemento estructural que descansa sobre apoyos, por lo general, situados en sus extremos y que soporta cargas transversales a ella.

Volumen. Espacio ocupado por un cuerpo y magnitud que expresa dicho espacio en relación con una unidad escondida, siendo su unidad el metro cúbico y sus múltiplos.

Zonificación. Acomodo de espacios arquitectónicos en relación a su funcionamiento y necesidades del usuario, identificando zonas y servicios.

BIBLIOGRAFIA.

Cisneros Plazola, Alfredo, *Arquitectura Habitacional*, LIMUSA, México, 1983.
 Calderón Barquin, Francisco J, *Dibujo Técnico Industrial, Tomo I*, PORRUA, México, 1999.
 Diego Onesimo, Becerril L, *Datos Prácticos de Instalaciones Hidráulicas y Sanitarias*, 8° EDICION, México.
 Diego Onesimo, Becerril L, *Instalaciones Eléctricas Prácticas*, 11° EDICION, México 1984.
 Pacheco, Eduardo, *Perspectiva Comunicación Arquitectura*, UAM Azcapotzalco, México, 2001.
 Murguía Díaz, Miguel, *Detalles de Arquitectura*, ARBOL EDITORIAL, México, 1997.
 Harry Parker, M.C, *Ingeniería Simplificada para Arquitectos y Constructores*, LIMUSA, México, 1988.
 Turati Villarán, Antonio, *La Didáctica del Diseño Arquitectónico*, 1° EDICION, UNAM, México, 1993.
Gran Diccionario Enciclopédico Nuevo Milenio, ZAMORA.

Escuela Preparatoria Oficial No. 30, Chalco Centro, Edo. de México.
Escuela Preparatoria Anexa a la Normal de Chalco, Chalco Centro, Edo. de México.
CONALEP CHALCO, Valle de Chalco Solidaridad, Edo. de México.
CETIS No. 96, San Martín Cuautlalpan, Chalco, Edo. de México.

[http:// www.monografias.com](http://www.monografias.com).
[http:// www.e_local.gob.mx](http://www.e_local.gob.mx).
[http:// www.camousaei.org/valores/monografias.com](http://www.camousaei.org/valores/monografias.com).
[http:// www.inegi.com.mx](http://www.inegi.com.mx).

