

ISSN 0326 - 7474



experiencia médica

Volumen XII - Nros. 1-2-3-4
Enero - Diciembre 1994

Publicación del Hospital Privado
Centro Médico de Córdoba S. A.

Naciones Unidas 346
Barrio Parque Vélez Sársfield
5016 Córdoba
Tel.: 69-3727 - Fax: 69-3749

Impresa en OFFSET NIS
La Rioja 2142-Tele/Fax:
806346/808885-5000 Córdoba

Registro Nacional de la
Propiedad Intelectual N° 12981

Se autoriza la reproducción,
Total o parcial, citando la fuente.

Editor Responsable
Dr. Domingo Babini

Comité Editor
Dr. Eduardo Cuestas
Dr. Roberto Madoery
Dr. Ricardo Yofre

Consejo de Redacción
Dr. Teresita de Alvarillos
Dr. Tomás Caeiro
Dra. Norma Canals de Cohen
Dr. Héctor Eynard
Dr. Juan José García
Dr. Isidro Khon
Dr. Pablo Massari
Dr. Guatavo Muíño

El Comité Editorial de "EXPERIENCIA
MEDICA", para mayor dinamismo se ha
dividido en un comité EDITOR, que se
encargará de la confección de la Revista y
un CONSEJO DE REDACCION que
asesorará a aquel en temas específicos.

Agradecemos a los colegas que nos brindaron
su apoyo y hoy finalizan sus funciones

INDICE

EDITORIAL

- LA ENSEÑANZA EN ORTOPEdia Y TRAUMATOLOGIA
- ORTHOPEdia AND TRAUMATOLOGY TEACHING.

Dr. Adolfo Fernández Vocos

2

TRABAJOS ORIGINALES

- AVANCES EN MEDICINA PERINATAL: MANEJO DE LA
PERSISTENCIA DE LA CIRCULACION FETAL CON OXIDO NITRICO
- ADVANCES IN NEWBORN MEDICINE: GUIDELINES FOR THE
TREATMENT OF PERSISTENT FETAL CIRCULATION WITH NITRIC OXIDE

Dr. Eduardo Cuestas

4

- EL AUDIOGRAMA EN PICO EN LA ENFERMEDAD DE MENIERE
- THE AUDIOMETRIC PEAK IN MENIERE'S DISEASE

Dr. Raúl Busso, Dr. Guillermo Bergallo y Dr. Fernando Romero Moroni

8

- UTILIDAD DIAGNOSTICA DE LA TOMOGRAFIA DE TORAX DE
ALTA RESOLUCION (HRCT) EN LAS ENFERMEDADES
PULMONARES CRONICAS INFILTRATIVAS DIFUSAS (EPCID)
- DIAGNOSTIC CAPABILITY OF HIGH RESOLUTION COMPUTED
TOMOGRAPHY OF THE THORAX IN DIFFUSE INFILTRATIVE CHRONIC
PULMONARY DISEASE

Dr. Juan Carlos Perotti, Dra. Ana María López, Dr. Gustavo Douglas, Dra. Gisela
Barujel, Dr. Mario H. Gil y Dr. Gustavo Muíño

12

- ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS METODOS DE
HEPARINIZACION PARA CIRUGIAS QUE REQUIEREN
CIRCULACION EXTRACORPOREA

• COMPARATIVE STUDY OF TWO DIFFERENT HEPARINIZATION
METHODS ON SURGERY WHICH REQUIRE EXTRACORPOREAL
CIRCULATION

Dr. Alberto Palencia, Dr. Luis Mastrogiacomio, Dr. Jaime Pogulanick
y Dr. Roque Córdoba.

16

TRABAJOS DE REVISION

- TRANSPLANTE PULMONAR. ESTADO ACTUAL
- LUNG TRANSPLANTATION. UPDATE

Dr. Ricardo A. Navarro

21

ANUNCIOS. ANNOUNCEMENTS

- ACTIVIDAD DOCENTE DEL HOSPITAL PRIVADO
- TEACHING ACTIVITY OF THE PRIVATE HOSPITAL

28

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

32

Esta Revista está indizada en el Index Médico Latinoamericano

LA ENSEÑANZA EN ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGIA

El extraordinario avance en el área del conocimiento, en cirugía Ortopédica y Traumatológica, constituye un desafío a los programas de entrenamiento, a quienes los han realizado y fundamentalmente, a los encargados de impartir docencia. Casi podríamos hoy, atrevernos a afirmar que en los últimos 30 años no ha habido otra disciplina en el terreno médico, que haya extendido tanto los carriles del conocimiento como la Ortopedia y la Traumatología. Basta recordar los avances en el campo de la fisiología del aparato locomotor, en la biomecánica, patología, química, rehabilitación, cirugía de la mano, del pie, columna vertebral, la cirugía artroscópica y últimamente la singular perspectiva que se abre con los reemplazos articulares.

Este avance a que nos referimos, ha rebasado las posibilidades de un entrenamiento, siquiera regular, de nuestros residentes lo que ha hecho cambiar nuestra actitud, nuestras tácticas en el campo de la docencia. Automáticamente hemos entrevisto la necesidad de la subdivisión de tan vasta asignatura en compartimientos y/o subespecialidades. Esto, que para muchos podría parecer objetable, dejaría de serlo a poco que analicemos la realidad, y entonces, deberíamos preguntarnos:

¿Podríamos ser expertos al mismo tiempo en problemas de cirugía de la mano, malformaciones o deformaciones de columna

vertebral, en el vasto campo que exhibe la cirugía de las fracturas, en la rica patología de cadera y rodilla, en adultos y niños?

Se apruebe o no este criterio, tal actitud, de separar o subdividir responde a una realidad de nuestros días. Así hemos entendido este problema y, desde hace ya bastantes años y en oportunidad de tener que dirigir el Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Córdoba se crearon allí los Departamentos para el estudio de patología de la mano, pie, rodilla y cadera, amputados y equipamiento protésico, columna vertebral, reemplazos articulares, ortopedia pediátrica, etc. En parte, también, en el Hospital Privado.

Es indudable que tenemos que esforzarnos para que nuestros residentes tengan un conocimiento general de los fundamentos de la especialidad pero esto no es suficiente para conseguir expertos en todas las ramas de la cirugía ortopédica. Si se insistiera en esa dirección la consecuencia sería la desjerarquización de la especialidad y el especialista pasaría de un campo al otro sin profundizar ninguno. Por tal circunstancia debe tenderse a alentar la subespecialidad, organizarla y guiarla en la mejor forma posible. El ejemplo lo están dando los centros médicos de las grandes metrópolis.

Otro problema lo constituye la rigurosa selección de los candidatos a residentes en Ortopedia y Traumatología, y

entender y hacer conciencia que, esta disciplina sólo puede alcanzarse mediante tarea metódica, gradual y permanente.

El problema del docente debe ser también debidamente considerado y entender que no todos tienen suficiente vocación o competencia para desempeñar tal tarea. La subestimación de este hecho conduce a muchas frustraciones de jóvenes que mejor guiados podrían haber sido eximios especialistas.

Otro hecho a destacar es la parte y/o aspecto experimental de la especialidad de la cual hemos oído hablar muchas veces. Compartimos esta idea, y es más, entendemos que lo vital en Medicina es la experimentación, pero no podemos dejar de señalar que esta tarea exige un contexto socio-económico adecuado. Mientras tanto conformémonos con una experimentación clínica cuidadosa y respetuosamente realizada.

Por último, y para no caer en concepciones puramente teóricas, cabe señalar que un simple ajuste a los programas existentes podría conducir a concretar lo que aquí se sugiere, entendido, más acorde con la tendencia mundial. Tal programa podría resumirse así: en los dos primeros años los residentes recibirán un entrenamiento sobre problemas de Ortopedia General y Traumatología, en niños y adultos, y en igual sentido, en las materias básicas. Este tiempo de dos años podría prorrogarse más si se esti-

mara necesario. Al final de este período, el residente debe elegir el aspecto de la especialidad que más le atraiga incluyendo, desde luego, y de ser posible, la parte experimental. En tal lapso habría que brindarle todos los medios para conseguir un experto en la rama de la especialidad por él elegida.

Dr. Adolfo Fernández Vocos

*Mal maestro es el que llegada
una cierta ocasión de su vida,
no sabe ser discípulo de sus discípulos;
y mal discípulo aquel que también
llegada su ocasión, no sabe ser
maestro de su maestro.*

Pedro Lain Entralgo



AVANCES EN MEDICINA PERINATAL: MANEJO DE LA PERSISTENCIA DE LA CIRCULACION FETAL CON OXIDO NITRICO

RESUMEN

Revisamos aquí los recientes avances en la biología evolutiva de la transición feto-neonatal con especial énfasis en los factores bioquímicos y moleculares que rigen la circulación pulmonar. Para discutir después el uso de estos nuevos compuestos, en el tratamiento de la persistencia de la circulación fetal.

Palabras clave: Persistencia de la circulación fetal. Oxido Nítrico.

SUMMARY

**ADVANCES IN PERINATAL MEDICINE:
MANAGEMENT OF THE PERSISTENT FETAL
CIRCULATION WITH NITRIC OXIDE.**

We reviewed the recent advances in human evolutionary biology, specially the factors that govern pulmonary circulation. Later we discuss the actual treatment of the persistent fetal circulation.

Key Words: Persistent fetalcirculation. Nitric oxide.

Dr. Eduardo Cuestas *

Departamento de Pediatría y Neonatología.
Hospital Privado. Centro Médico de Córdoba

INTRODUCCION

LA CIRCULACION FETAL

Antes del nacimiento el intercambio gaseoso se produce en la placenta, la sangre oxigenada entra en la vena cava inferior desde la vena umbilical por el conducto venoso y pasa a la aurícula derecha. La mayor parte de la sangre atraviesa el agujero oval hacia la aurícula y el ventrículo izquierdo y sale por la aorta ascendente hacia la cabeza, mientras que la sangre menos oxigenada proveniente de la vena cava superior pasa a través del ventrículo derecho a la arteria pulmonar. Desde aquí se dirige a la aorta descendente por el conducto arterioso, y solo una pequeña parte (menos del 10 %) atraviesa los pulmones y alcanza la aurícula izquierda.

Durante la vida fetal los sectores derecho e izquierdo del corazón trabajan como circuitos en paralelo, bombeando en conjunto la circulación sistémica, existiendo un predominio del ventrículo derecho, pues expelle el 66 % del gasto cardíaco total. (1)

El hipoflujo pulmonar fetal es consecuencia de la elevada resistencia vascular pulmonar determinada por el aumento de la capa media de la musculatura lisa, fenómeno que llega a su máxima intensidad entre las 36 y 40 semanas de gestación. Como la resistencia vascular representa el área transversal del lecho vascular total, un aumento en el número de vasos disminuirá la resistencia, aunque no se produzcan cambios en el diámetro de los vasos. Al avanzar la edad gestacional aumenta el número total de vasos pulmonares, hecho que se compensa con un aumento concomitante de la respuesta vasoconstrictora de la vasculatura pulmonar, que es enormemente sensible a la hipoxemia y la acidosis.

La tensión de oxígeno en el feto es significativamente menor que en el adulto (20-25 mm Hg), y es el factor principal en la vasoconstricción activa de los vasos pulmonares, aunque otras sustancias, sobre todo algunos derivados del metabolismo del ácido araquidónico principalmente los leucotrienos, serían liberados hacia la circulación pulmonar bajo estímulos diferentes a la hipoxemia, mientras que

* Médico Adjunto Interino

la prostaglandina E2 provoca la dilatación activa del conducto arterioso durante el período prenatal. (2)

CAMBIOS CIRCULATORIOS DESPUES DEL NACIMIENTO

Con la ligadura del cordón umbilical se anula el lecho vascular placentario, de baja resistencia, implicando un aumento concomitante de la resistencia circulatoria sistémica. Simultáneamente y con el inicio de la ventilación, el aire reemplaza al líquido pulmonar, provocando un aumento considerable en la concentración local de oxígeno. Ambos eventos por sí mismos y por la liberación de mediadores, producen la dilatación de la capa media de la musculatura lisa de los vasos pulmonares, bajando marcadamente la resistencia vascular pulmonar, de cifras similares a las sistémicas a valores paulatinamente inferiores. El flujo sanguíneo pulmonar aumenta de 35 ml/kg/min a 350 ml/kg/min, y ambos ventrículos comienzan a trabajar en paralelo bombeando cada uno de ellos aproximadamente el 50 % del gasto cardíaco.

Los cambios hemodinámicos (aumento de la resistencia sistémica-disminución de la resistencia pulmonar) y bioquímicos (aumento de la PO₂), producen importantes modificaciones en los patrones de flujo de los cortocircuitos intra y extra cardíacos.

El agujero oval se cierra como consecuencia del aumento de presiones en la aurícula izquierda, que al exceder las de la aurícula derecha, colapsa la valva de la comunicación, cuya clausura anatómica no es siempre completa, y el orificio puede permanecer permeable durante períodos variables de tiempo.

El cortocircuito a través del conducto arterioso deja de funcionar normalmente dentro de las primeras 12 horas de vida postnatal, mientras que el cierre definitivo por proliferación de la íntima, fibrosis y trombosis puede llevar semanas. El cierre funcional del ductus posiblemente refleja la desaparición de estímulos que producen su dilatación como la caída en los niveles circulantes de prostaglandina E2, a través del aumento de su destrucción a nivel pulmonar. (3)

FACTORES REGULADORES DEL FLUJO PULMONAR

El flujo (Q) a través de un lecho vascular está gobernado por la resistencia al flujo (R) y por la diferencia de presión a través del lecho (dP) por la ley de Ohm:

$$Q = dP/R,$$

donde R por la ley de Poiseuille, es directamente proporcional a la viscosidad (v) e inversamente proporcional al radio (r) del corte seccional del lecho:

$$R = v/r^4,$$

y si v es constante, R se calcula como:

$$R = dP/Q.$$

Puede definirse entonces a la resistencia vascular pulmonar como la diferencia de la presión arteriovenosa pulmonar (PAP-PVP ó dP) sobre el flujo pulmonar (Q):

$$R = PAP - PVP / Q.$$

Si la diferencia de presión se mide en mm Hg, y el flujo en litros por minuto por metro cuadrado de superficie corporal, la resistencia puede ser expresada en unidades de resistencia, el máximo normal de RVP es de 2,5 a 3 unidades.

En el nacimiento al ser expuestos los pulmones a altas tensiones parciales de oxígeno, se liberan sustancias agonistas como acetilcolina que estimulan a las células del endotelio vascular mediante receptores específicos, causando un aumento transitorio del calcio intracelular. El calcio se une a la calmodulina, formando el complejo calcio-calmodulina, que activa la enzima oxidonitric sintetasa epitelial, que utilizando como sustrato arginina y O₂ sintetizan citrulina y óxido nítrico. El óxido nítrico difunde fuera de las células endoteliales hacia la células musculares lisas adyacentes, donde se une al hierro de los grupos hem, activando la guanilciclase para producir GMP- cíclico, que por una cascada de proteinquinasas induce la relajación de las fibras musculares lisas.

La expansión pulmonar, produce la liberación de sustancias vasoactivas como la bradiquinina o la angiotensina II sobre el endotelio vascular, inducen la producción de prostaciclina (prostaglandina I₂), un derivado del metabolismo del ácido araquidónico, que posee un efecto muy potente como vasodilatador pulmonar específico. Los inhibidores de la cicloxigenasa, tales como la indometacina, atenúan el efecto vasodilatador que produce normalmente la insuflación pulmonar durante el nacimiento.

Luego de la caída inicialmente dramática de la resistencia vascular pulmonar, pasan entre 4 y 6 semanas, en que las arteriolas pulmonares se remodelan adquiriendo paulatinamente aspecto adulto, por la pérdida de la capa muscular media, y de su concomitante hiperreactividad. En este período, el desarrollo de la anemia fisiológica del lactante, por el cambio de la hemoglobina fetal a la tipo adulto, produce una importante disminución de la viscosidad, facilitando la perfusión pulmonar y contribuyendo de esta manera a la reducción de la resistencia. (2) (4)

PERSISTENCIA DE LA CIRCULACION FETAL

Se puede definir a la persistencia de la circulación fetal, también llamada hipertensión pulmonar persistente, como aquella situación en que no se produce el normal descenso de la resistencia vascular pulmonar, en cualquier momento del período transicional. Se caracteriza por cianosis central causada por cortocircuito de derecha a izquierda a través de los canales fetales persistentes (conducto arterioso y agujero oval) como resultado de una elevada resistencia vascular pulmonar.

El síndrome ocurre a menudo en forma idiopática, pero se asocia frecuentemente a hipoxia y acidosis, enfermedad pulmonar o aspiración de meconio, hernia diafragmática, edad gestacional avanzada, distress fetal, hijo de madre diabética, policitemia, sepsis, cesárea, hipoglucemia e hipocalcemia, cierre fetal del conducto arterioso (aspirina materna), oligohidramnios crónico, cardiopatías con disfunción ventricular izquierda, muscularización anormal u obstrucción del lecho vascular pulmonar, hipoplasia o quistes pulmonares, y uso de drogas ilegales por la madre. (2)
Calculando el gradiente alveolo-arterial de oxígeno como:

$$G_{a-A} O_2 = (7 \cdot FiO_2) - (PaCO_2 + PaO_2) = v.n.: < 20 \text{ mm Hg.}$$

y utilizando la clasificación en estadios del Hospital Universitario de Essen (Alemania), se puede utilizar la siguiente estadificación de la Persistencia de la Circulación Fetal:

1. Estadio I (pacientes con alto riesgo de CFP)
 - a. Ga-AO₂ elevado.
 - b. Monitoreo cuidadoso. Acianótico.
 - c. Corrección de medio interno. O₂ suplementario.
2. Estadio II
 - a. Ga-AO₂ > 250.
 - b. Manipulación mínima. Cianosis intermitente.
 - c. Asistencia respiratoria mecánica. Prostaciclina.
3. Estadio III
 - a. Ga-AO₂ > 500.
 - b. Cianosis persistente.
 - c. Dificultades para mantener volumen intravascular adecuado.
 - d. Dificultades para mantener pO₂ encima de 60.
 - e. Dificultades para mantener Presión venosa central, sistémica y diuresis a pesar del uso de coloides.
 - f. Oxido nítrico inhalado permanente.
4. Estadio IV
 - a. Ga-AO₂ > 600.

- b. Gran dificultad para mantener pO₂ encima de 40.
 - c. Presiones venosa central y sistémica bajas.
 - d. Considerar derivación para Membrana de Oxigenación Extracorporea.
5. Estadio V (terminal, cualquier plan terapéutico tiene poca chance)
 - a. Ga-AO₂ > 625.
 - b. Hipoxemia fija < 40.
 - e. Acidemia fija < 7,25.

TRATAMIENTO CONVENCIONAL

La terapéutica habitual consiste en corregir cualquier anormalidad hematológica o del medio interno. Mantener la presión sistémica mediante la infusión de coloides o vasopresores, preferentemente dopamina. Conseguir pO₂ lo más próximas a lo normal y alcalosis metabólica por su efecto vasodilatador pulmonar conjunto, mediante la instauración de hiperventilación por ARM a frecuencias y FiO₂ altas, con sedación y bloqueantes neuromusculares. Esta forma de tratamiento se asocia a una alta morbilidad que incluye toxicidad por oxígeno y barotrauma. La ventilación de muy alta frecuencia que potencialmente evitaría estas complicaciones ejerce un efecto paradójico sobre los flujos pulmonares en comparación con la ventilación convencional. La infusión cuidadosa de álcalis puede en cierta manera disminuir la necesidad de utilizar frecuencias altas.

El uso de vasodilatadores no selectivos como la tolazolina, un análogo de la histamina con efectos adrenérgicos, aunque ampliamente utilizada, posee efectos vasodilatadores pulmonares impredecibles e inconstantes, y se acompaña de efectos vasodilatadores sistémicos en el 50 % de los casos.

Otros Agentes vasodilatadores como la prostaciclina, la prostaglandina D₂, isoproterenol o nifedipina presentan todos el problema de sus efectos hipotensores sistémicos, y reducen potencialmente el intercambio de gas alveolar al perfundir regiones pulmonares no ventiladas.

En centros de altísima complejidad se dispone del método de Oxigenación por Membrana Extracorpórea, que se emplea en pacientes muy seleccionados (estadio 4, Ga-AO₂ > 600), que además de tener un costo muy elevado, posee una alta morbimortalidad asociada. (5)

USO CLINICO DEL OXIDO NITRICO INHALADO

Frostell y colaboradores (citado por Roberts 7) demostraron bajo condiciones de vasoconstricción pulmonar experimental, que el óxido nítrico exógeno inhalado actúa directamente sobre la vasculatura pulmonar e induce vasodilatación. Ignarro y colaboradores (citado por Kinsella 6),

habían demostrado anteriormente que la inhalación de óxido nítrico exógeno no produce efectos vasodilatadores sistémicos debido a que este se inactiva al unirse al Fe de los grupos Hem antes de su paso venocapilar en el pulmón, funcionando entonces por esta vía de administración, como un vasodilatador pulmonar selectivo.

El óxido nítrico no es excesivamente costoso, se puede administrar mezclado a otros gases como el oxígeno, agregando una llave a la tubuladora inspitatoria, utilizando un respirador de flujo continuo y de presión limitada, dosificándolo mediante un flowmeter, y midiendo su concentración en el gas inspirado por quimioluminiscencia. Comercialmente es disponible en tubos de 5 y 10 L. a 1000 ppm. (BOC Special Gases).

En ensayos clínicos cuidadosamente controlados (Roberts 1992, Kinsella 1992, Miller 1993, Haydar 1992, Berner 1993, Sellén 1993, Pepke 1991, Rossaint 1993, Wallsh-Sukys 1994) reportaron que el óxido nítrico inhalado causa vasodilatación pulmonar selectiva en recién nacidos con persistencia de la circulación fetal, niños con cardiopatías congénitas y adultos con hipertensión pulmonar o síndrome de distress respiratorio.

El óxido nítrico es conocido como un gas nocivo, producto de la combustión de automotores, o de los procesos físico-químicos de la producción industrial de energía, y existen innumerables informes sobre sus efectos tóxicos en los seres vivos. Especialmente su combinación con oxígeno en altas concentraciones, lo convierte en dióxido de nitrógeno y peroxinitritos, causantes de pneumonitis, edema pulmonar y enfisema, tanto que la OMS recomienda como límite máximo de ON₂ en el aire ambiental 5 ppm. En un trabajo reciente, utilizando un circuito simulado, y midiendo las concentraciones de ON y NO₂ por quimioluminiscencia en diferentes sitios del circuito, incluyendo un pulmón sintético de silicona, Miller y colaboradores encuentran que a concentraciones superiores a 70 ppm de ON, las concentraciones de NO₂ superan las 5 ppm con una FiO₂ del 90 % y ventiladores de flujo continuo, ya que permiten un lavado mayor de los gases.

En los estudios específicamente realizados en recién nacidos se han utilizado dosis variables, y progresivamente menores hasta el último reporte de Kinsella que logró efecto vasodilatador reproducible y clínicamente significativo con dosis de 20 ppm por 6 hs. y de 6 ppm de 1 a 3 días sin informar efectos deletéreos. Sin duda todavía debe ser estandarizada una dosificación estable.

El ON puede producir metahemoglobinemia a dosis mayores de 80 ppm, y cómo es un inhibidor de la agregación plaquetaria, pueden presentarse trastornos de la coagulación que deben ser monitorizados. (6) (7) (8) (9) (10).

CONCLUSION

Desde la descripción por Gersony en 1969 del síndrome de la persistencia de la circulación fetal, los ensayos terapéuticos han estado focalizados principalmente en la obtención de vasodilatación pulmonar por medios inespecíficos, obteniendo una paulatina disminución de la mortalidad desde un 80 % en los períodos iniciales, hasta una cercana al 50 % con la aplicación de ventilación menos agresiva y el uso de sedantes, como la morfina, en reemplazo de los bloqueantes neuromusculares.

Los pacientes tratados con ON en los distintos estudios publicados mostraron una respuesta favorable en el 100 % de los casos con una mortalidad mínima.

El ON parece entonces cumplir con las características de especificidad fisiopatológica, constancia en sus efectos, reproductibilidad y eficacia clínica, que lo convertirían en el tratamiento de elección en las formas graves de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido.

BIBLIOGRAFIA

- (1) M. Amato. *Manual der Neonatologie*. Thieme Verlag. Stuttgart 1992.
- (2) D Schranz. *Pädiatrische Intensiv therapie*. Fischer Verlag. Stuttgart 1993.
- (3) T. Gomella. *Neonatology*. Appleton & Lange. Norwalk 1992.
- (4) Snyder S, Bredt D. *Biological Roles of Nitric Oxide*. *Scientific American* May 1992.
- (5) Kinsella J, Abman S. *Inhalational Nitrous Oxide Therapy for PPHN*. *Pediatrics*. 1993; 91:997-998.
- (6) Kinsella J, Neish S, Dunbar D. *Clinical responses to prolonged treatment of Pulmonary hypertension of the newborn with low doses of inhaled nitric oxide*. *J. Pediatr* 1993; 132:103-108.
- (7) Roberts J, Shaul P. *Advances in the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn*. *Ped Clin NA* 1993; 40:983-1004.
- (8) Miller O, Celermajer J, Macrae D. *Guidelines for the safe administration of inhaled nitric oxide*. *A Dis Chil* 1994; 70: F47-F49.
- (9) Lowenstein J *Nitric Oxide: A Physiologic Messenger*. *Ann Int Med* 1994; 120:227-237.
- (10) Shani R. *Controversies in Managing Persistent Pulmonary Hypertension*. *Pediatrics* 1994; 94:307-309.



EL AUDIOGRAMA EN PICO EN LA ENFERMEDAD DE MENIERE

RESUMEN

Analizamos el perfil audiométrico de 135 pacientes con Enfermedad de Meniere para compararlos con los resultados de un grupo publicado por Paparella y col.

Estudiando el pico audiométrico, encontramos que el mismo se presenta tanto en oído sano como en el enfermo, con escasa diferencia en intensidad como en frecuencia; por lo que concluimos que dicha configuración audiométrica tiene un valor diagnóstico escaso o nulo.

PALABRAS CLAVE: Pico audiométrico - Enfermedad de meniere

SUMMARY

Audiometric findings of 135 patients with Menier's disease were analyzed in order to be compared with the series published by Paparella and col.

Our study shows that the audiometric peak is present in healthy ears as well as in the diseased one, with little difference in the intensity and frequency.

This findings conclude that this audiometric configuration has very poor diagnostic value.

KEY WORDS: Audiometric peak - Meniere's disease.

Dr. Raúl Busso * - Dr. Guillermo Bergallo * -
Dr. Fernando Romero Moroni **
SERVICIO DE OTORINOLARINGOLOGIA
HOSPITAL PRIVADO CENTRO MEDICO DE CORDOBA

INTRODUCCION

Conociendo que la enfermedad de Meniere es un proceso patológico esencial e inicialmente coclear, nos parece una condición indispensable para poder diagnosticar adecuadamente a estos pacientes, detectar con exactitud las manifestaciones auditivas de esta enfermedad.

A pesar de que los síntomas más llamativos y angustiantes que ocasiona el Meniere están relacionados con la esfera del equilibrio, lo que en realidad lo caracteriza es la patología coclear.

La hipoacusia, unilateral en la mayoría de los casos, se agrava con cada crisis vertiginosa, y si bien es cierto que dicha hipoacusia se recupera parcialmente, nunca se llega al nivel de audición anterior al acceso, sino que se deteriora progresivamente.

Estas fluctuaciones de la audición serían una de las principales características (8, 9, 12) sólo al comienzo de la enfermedad (15, 11), e indicarían que la hipoacusia es aún reversible.

WILLIAMS y col (18) consideran a la hipoacusia como la expresión inicial del proceso y a veces como único síntoma, sin historia previa de crisis vertiginosa alguna. Esto se debería a que el hydrops se limitaría solamente al conducto coclear (13). La característica de la hipoacusia, sería en un principio, de tipo conductivo, y estaría relacionada con las dificultades en la transmisión del sonido, en una endolinfa cuya presión está aumentada. Esta misma hipertensión es la que transforma luego, la hipoacusia en neurosensorial.

KLOCKHLFF y LINDBLOM (7) están de acuerdo con este mecanismo antes planteado, y creen que los síntomas cocleares, se deben al hydrops al menos parcialmente.

HEDGECOCK (5) cree que esta aparente hipoacusia de conducción para los tonos graves debe su causa a la distorsión y a la presencia de armónicos.

HAYE y QUIST-HANSSSEN (4) y MICHEL y col. (9) comparten la opinión de WILLIAMS y col. (18), y sostienen que en el 40 % de los casos aparece sintomatología auditiva, años antes de sufrir sus primeras crisis de vértigo.

* Médico Adjunto Interino

* Médico Consultor

De manera similar piensan BERGMAN y STAHL (2), para quienes la función coclear sufre un deterioro mucho más importante que la vestibular.

STAHL (17), sobre 356 casos de enfermedad de Meniere, llega a la conclusión de que la audición se deteriora en forma notable en los primeros estadios, volviéndose luego más estable. Clásicamente se dice que es una hipoacusia neurossensorial con reclutamiento positivo y mala discriminación. Al comienzo la lesión se limita a las frecuencias graves (hecho llamativo que será analizado más adelante), pero a medida que se repiten las crisis todas las frecuencias van siendo dañadas, y poco a poco la audición se deteriora aunque no parece evolucionar hacia la sordera total (15).

HEDGE COCK (5) opina que la hipoacusia neurossensorial en las frecuencias graves sería característica de los primeros estadios. Para SCHUKNECHT (14) esto indica localización de la lesión en el ápex coclear. ROSENBERG (11) sostiene que en realidad están afectadas todas las frecuencias, pero que se haría mucho más evidente en los tonos graves.

Hay quienes sostienen que la audición evoluciona con variantes de importancia, e incluso pueden existir casos de enfermedad de Meniere con cuadro audiológico atípico (5). Así, para BOUCHE y col. (3) la hipoacusia es perceptiva y de perfil plano. ABOULKER y col. (1) sostienen que la lesión auditiva es leve y se acentúa hacia los agudos.

SIMONTON (16), analizando sus casos, encuentra que la hipoacusia puede ser:

- fluctuante
- constante
- aparecer sólo con la crisis
- progresiva
- con pérdida en los graves
- con pérdida en los agudos
- en casos es permanente, pudiendo ser leve o severa.

MICHEL, FOUILLET y TROVERO (9), siguiendo la evolución de sus enfermos, encontraron que la audición se mantuvo estable en el 62 %, y fluctuante en el 22 %. Además, el 15.5 % mostró agravaciones de 15 decibeles o más, pero un porcentaje similar (14,7) presentó mejorías de 15 decibeles o más.

SHAVER (15), estudiando 28 casos encontró: 13 hipoacusias de perfil plano, y 11 con pérdida auditiva más importante en frecuencias medias. En cambio, las caídas en frecuencias agudas serían características en casos avanzados y en pacientes de edad. Sólo 4 de los 28 casos de este autor presentaron este tipo de hipoacusia.

Contradiendo en cierto modo a este autor, HADGE COCK (5) afirma que no hay relación entre la hipoacusia y la edad, y que la gravedad del proceso es más

importante para determinar los niveles de audición y discriminación.

Como ya vimos anteriormente, la evolución a la sordera total es muy poco frecuente, y además no significa de modo alguno la desaparición de los síntomas vertiginosos (13).

Varios autores coinciden en que la hipoacusia se estabiliza en determinado momento de la enfermedad; así, para MICHEL y col. (9) la hipoacusia se estabiliza en una pérdida promedio de 43 decibeles. STAHL (17) la ubica en 56 db, y ROSENBERG (11) dice que raramente sobrepasa los 60 db.

Según SCHUKNECHT (14) las fluctuaciones en los umbrales se explicarían por la alteración de la membrana de Reissner, que estaría relacionada por una parte con el grado de distensión experimentado, y por otra con el contacto de la membrana con las paredes del laberinto óseo. Un origen similar tendría la hipoacusia limitada a los tonos graves, lo que indica que la lesión se localiza en el ápex coclear. El mismo autor (14) piensa también que existiría una alteración bioquímica o metabólica a nivel del ápex coclear, posiblemente causada por una inactivación biológica de la membrana de Reissner en contacto con las paredes cocleares. Nombra, entre otras causas, a la hipoxia limitada al ápex, y la concentración de metabolitos en dicha zona.

HOUSE (6) sostiene que al principio la hipoacusia es reversible, y que se debería a la hipertensión endolinfática y no a cambios bioquímicos. Si esta hipertensión se mantiene, sobreviene la degeneración de las estructuras sensoriales, tornándose la hipoacusia irreversible. La presión mecánica intermitente sería la causa fundamental de la hipoacusia en la enfermedad de Meniere. A esta idea de HOUSE se suman WILLIAMS y col. (18).

Cuando el hydrops se mantiene, sobreviene la pérdida de elasticidad de la membrana de Reissner, a la par que se presentan cambios en la respuesta coclear, debidos al aumento de masa, fenómeno responsable del perfil audiométrico plano. Este tipo de perfil es característico de los casos más avanzados de la enfermedad.

PAPARELLA y col. (10) sostienen que los pacientes con enfermedad de Meniere presentan, con mucha frecuencia, un pico en el audiograma, casi siempre en los 2000 Hz. También afirman que mientras más dura la enfermedad, más frecuente es el audiograma en pico. Esta configuración audiométrica tendría una especificidad del 93,4 % para descartar el Meniere en los casos sin audiograma en pico. Asimismo, su sensibilidad para detectar enfermedad de Meniere sería del 41,7 %.

OBJETIVO

El presente trabajo ha sido llevado a cabo con la intención de analizar el perfil audiométrico de una serie de pacientes afectados de enfermedad de Meniere, para comparar la audición de nuestro grupo de pacientes con los resultados publicados por PAPARELLA y col. (10)

MATERIAL Y METODO

Fueron estudiados 135 pacientes; 70 de sexo femenino, y 65 del masculino, cuyas edades están comprendidas entre 23 y 80 años. O sea que las mujeres constituyen el 51,86 % del total, y los varones el 48,14 %. Si tenemos en cuenta los casos bilaterales, veremos que se invierte la relación: hombres, 51,35 %; mujeres, 48,65 %.

Como puede observarse, la mayor incidencia de enfermedad de Meniere en nuestro grupo oscila entre los 30 y los 60 años, no existiendo grandes diferencias en cuanto al sexo (Cuadro I).

EDAD EN AÑOS	VARONES		MUJERES		TOTAL		BILAT.	TOTAL	
	CANT	%	CANT	%	CANT	%		CANT	%
20-29	5	3,70	6	4,44	11	8,14	1	12	8,10
30-39	12	8,88	15	11,11	27	20,02	4	31	20,94
40-49	21	15,55	20	14,81	41	30,37	7	48	32,46
50-59	14	10,37	17	12,52	31	22,96	1	32	21,62
60-69	10	7,40	12	8,88	22	16,29	-	22	14,86
70 o más	3	2,22	-	-	3	2,22	-	3	2,02
TOTAL	65	48,14	70	51,86	135	100	13	148	100

CUADRO 1 :DISTRIBUCION POR SEXO Y EDAD

Los estudios fueron practicados en cabina sonoamortiguada, con un audiómetro Peters AP6, calibrado según normas ISO 1964. Se puso especial atención en los niveles de ensordecimiento. Se consideró que existía un pico audiométrico cuando una frecuencia aislada mostraba una diferencia de 10 decibeles o más con respecto a las restantes.

RESULTADOS

De los 135 casos de enfermedad de Meniere, pudimos apreciar un pico audiométrico en alguna de las frecuencias estudiadas en 88 pacientes (65,18 %), y no existía pico en los 47 restantes (34,82 %).

A la inversa, el oído considerado sano (o menos afectado), mostró un pico audiométrico en 82 oportunidades (60,74 %), mientras que no hubo pico apreciable en 53 casos (39,26 %) (Cuadro II).

OIDO	CON PICO	SIN PICO
SANO	82(60,74)%	53(39,26)%
ENFERMO	88(65,18)%	47(34,82)%

CUADRO 2

Analizando en detalle los casos que presentaban pico en el audiograma, se aprecia que esta manifestación audiométrica es más frecuente en los 1000 Hz del lado sano, mientras que el lado enfermo la muestra más asiduamente en 2000 Hz (Cuadro III).

Por último, si consideramos los casos en que existía simultáneamente el pico en ambos oídos, sano y enfer

OIDO	CON PICO						TOTAL
	1000 Hz		2000 Hz		4000 Hz		
	Cant.	%	Cant.	%	Cant.	%	
SANO	45	33,33	27	20,00	10	7,40	82(60,74)%
ENFERMO	26	19,25	41	30,38	21	15,55	88(65,18)%
TOTAL	71	52,58	68	50,38	31	22,95	

CUADRO 3

mo, independientemente de la frecuencia en que dicho pico aparecía, nos encontramos con que la manifestación era bilateral en 47 casos (34,82 %).

COMENTARIOS Y DISCUSION

Según PAPARELLA y col. (10) se ha comprobado que hay un alto grado de coincidencia entre la existencia de audiograma en pico y enfermedad de Meniere. El pico ocurriría más frecuentemente en los 2000 Hz. El grado de compromiso sensorineural no parece afectar la prevalencia de esta configuración audiométrica.

El audiograma en pico sería, según estos autores, seis veces más frecuente en la enfermedad de Meniere que en pacientes con otros problemas auditivos, o en individuos con audición normal. PAPARELLA y col. consideran que, de todos modos, este fenómeno audiométrico no resulta suficiente para asegurar un correcto diagnóstico.

Esto no está de acuerdo con nuestros resultados. A partir del análisis de nuestra casuística, parece obvio que el audiograma en pico tiene la misma incidencia en ambos oídos de pacientes con enfermedad de Meniere. Más aún, un tercio de los pacientes muestran el citado pico en ambos oídos, el sano y el afectado.

Sin embargo, esta comparación con los resultados de PAPARELLA y col. tiene un valor relativo, ya que estos autores analizan individuos con enfermedad de Meniere, con

otra patología auditiva, y sanos. En cambio, nosotros cotejamos los resultados del audigrama en ambos oídos de sujetos que en todos los casos presentaban enfermedad de Meniere. De todos modos, creemos que el trabajo que nos ocupa merece algunas objeciones:

- por una parte, no nos resulta fácil comprender cómo puede presentarse un pico en el audiograma de individuos normooyentes.

- por la otra, a nuestro entender, una diferencia de tan sólo 10 decibeles resulta insuficiente y poco significativa como para considerar la existencia de un pico en el audiograma.

CONCLUSIONES

- (1) El audiograma presenta un pico en alguna frecuencia en aproximadamente dos tercios de los pacientes con enfermedad de Meniere.
- (2) Cuando este pico aparece en el oído sano, lo hace con mayor frecuencia sobre los 1000 Hz.
- (3) Cuando en cambio se presenta en el oído enfermo, lo hace más asiduamente sobre los 2000 Hz.
- (4) La aparición del pico en audiograma es tan frecuente en el oído sano como en el oído enfermo de un mismo paciente.
- (5) El pico aparece en ambos oídos de un mismo paciente en una tercera parte de los casos.
- (6) A nuestro entender, el valor diagnóstico de esta configuración auditiva es nulo.
- (7) Estos resultados difieren de los obtenidos por PAPARELLA y col., si bien las muestras analizadas no son iguales.

BIBLIOGRAFIA

- (1) ABOULKER, P.; PIALOUX, P.; NEVEU, M.; BUTRUILLE, P. y BOUCHET, J.: *Syndromes vestibulaires et nystagmographie*. Arnette, Paris, 1963.
- (2) BERMAN, B. y STAHL, J.: *Caloric reaction in Meniere's disease*. *Acta Otolaryng*, suppl 224: 77-79.
- (3) BOUCHET, J.; FRECHES, C. y TRONCHET, R.: *Etude statistique des données électro-nystagmographiques de 250 cas de maladie de Meniere en période intercritique*. *Ann Otolaryng*, Paris, 94: 365-375, jul-ago 1977.
- (4) HAY, R. y QUIST-HANSEN, Sv.: *The natural course of Meniere's disease*. *Acta Otolaryng*, 82: 289-293, sept-oct. 1976.
- (5) HEDGECOCK, L.D.: *Audiometric findings in Meniere's disease*. En *Pulce: "Meniere's disease"*, pág. 489 - 497. B.W. Saunders Co., Philadelphia, 1968.
- (6) HOUSE, W.F.: *A theory of the production of symptoms of Meniere's disease*. En *Pulce: "Meniere's disease"*, pág. 441-445. B.W. Saunders Co., Philadelphia, 1968.
- (7) KLOCKHOFF, I. y LINDBLOM, U.: *Glycerol test in Meniere's disease*. *Acta Otolaryng*, suppl 224: 449-451.
- (8) LINDSAY, J.R.: *Hystopathology of Meniere's disease as observed by light microscopy*. En *Pulce: "Meniere's disease"*, pág. 319-33. B. W. Saunders Co., Philadelphia 1968.
- (9) MICHEL, J.; FOUILLET, J.; TROVERO, A.: *Recherches concernant l'évolution spontanée de 135 cas de Maladie de Meniere*. *Ann Otolaryng*, Paris, 94:377-385, juli-ago 1977.
- (10) PAPARELLA, M., MC DERMOTT, J. y DE SOUZA, L.: *Meniere's disease and the peak audiogram*. *Arch Otolaryng*, 108: 555-559, sept 1982.
- (11) ROSENBERG, P.: *Audiologic correlates of vestibular disorders*. En *Spector: "Dizziness and Vertigo"*, Grunne y Stratton, New York, 1967.
- (12) SILVERSTEIN, H.: *Inner ear fluid proteins in acoustic neuroma, Meniere's disease and otosclerosis*. *Ann Oto-rhino-laryng*, 80: 27-35, feb. 1971.
- (13) SALTZMAN, M.: *Meniere's disease and ictus pathology*. En *Spector: "Dizziness and Vertigo"*, Grunne y Stratton, New York, 1967.
- (14) SCHUKNECHT, H.F.: *Correlation of pathology with symptoms of Meniere's disease*. En *Pulce: "Meniere's disease"*, pág. 433-44. B.W. Saunders Co., Philadelphia, 1968.
- (15) SHAVER, E.F.: *Allergic management of Meniere's disease*. *Arch Otolaryng*, 101: 96-99, feb 1975.
- (16) SIMONTON, K.: *Meniere's disease: natural history*. En *Pulce: "Meniere's disease"*, pág. 423-432. B. W. Saunders Co., Philadelphia 1968.
- (17) STAHL, J.: *Electro-nystagmography results in Meniere's disease*. En *Pulce: "Meniere's disease"*, pág. 509-518. B.W. Saunders Co., Philadelphia 1968.
- (18) WILLIAMS, H., HORTON, B. y DAY, L.: *Endolymphatic hydrops with out vertigo. Its differential diagnosis and treatment*. *Arch Otolaryng*, 51:557-562, apr 1950.

UTILIDAD DIAGNOSTICA DE LA TOMOGRAFIA DE TORAX DE ALTA RESOLUCION (HRCT) EN LAS ENFERMEDADES PULMONARES CRONICAS INFILTRATIVAS DIFUSAS (EPCID)

RESUMEN

Para determinar la utilidad de la tomografía computada de alta resolución (HRCT scan) como método de diagnóstico específico de enfermedades pulmonares crónicas infiltrativas difusas (EPCID), se estudió un grupo de 20 pacientes.

Tres radiólogos, desconociendo datos clínicos o anatomopatológicos, analizaron las HRCT scan y efectuaron dos diagnósticos en orden de preferencia.

Todos los pacientes tuvieron confirmación histológica de su enfermedad pulmonar obtenida por: biopsia transbronquial (75 %), lavado broncoalveolar (20 %), biopsia ganglionar (5 %) y biopsia pulmonar a cielo abierto (5 %). Los diagnósticos fueron: fibrosis pulmonar idiopática 50 %, linfangitis carcinomatosa 35 %, neumonitis por drogas 10 % y sarcoidosis 5 %.

El índice de aciertos fue 78 % considerando el primer diagnóstico y 90 % al considerar los dos diagnósticos.

El índice de aciertos fue más elevado en casos de linfangitis carcinomatosa (95 %) y neumonitis por drogas (100 %).

Concluimos que la tomografía computada de alta resolución es un método útil para el diagnóstico específico de EPCID.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar crónica infiltrativa difusa

Tomografía computada de tórax de alta resolución.

Dr. Juan Pablo Perotti*, Dra. Ana María López**,
Dr. Gustavo Douglas***, Dra. Gisela Barujel****,
Dr. Mario H. Gil*** y Dr. Gustavo Muñiz*****,
Servicios de Neumonología y Diagnóstico por
Imágenes
HOSPITAL PRIVADO - CENTRO MEDICO DE CORDOBA

SUMMARY

Diagnostic capability of high resolution computed tomography of the thorax (HRCT) was studied in a group of 20 patients affected by diffuse infiltrative chronic pulmonary disease (EPCID).

Three radiologists, without clinical or pathologic data, independently observed HRCT scans and made two diagnosis in order of preference. Those diagnosis were compared with final pathological diagnosis obtained either by transbronchial biopsy (75 %), cytology of bronchoalveolar lavage (20 %), lymph node biopsy (5 %) or open lung biopsy (5 %).

Final diagnosis were: idiopathic pulmonary fibrosis (50 %), carcinomatous lymphangitis (35 %), drugs pneumonitis (10 %) and sarcoidosis (5 %).

HRCT scan first diagnosis was in accordance with pathology in 78 % of cases and in 90 % when considering first and second. Diagnostic yield was higher in cases of carcinomatous lymphangitis (95 %) and drugs pneumonitis (100 %).

We conclude that HRCT is a useful method for specific diagnosis of EPCID.

Key Words: Chronic infiltrative diffuse pulmonary disease
Computed tomography of the thorax of high resolution

INTRODUCCION

Las Enfermedades Pulmonares Crónicas Infiltrativas Difusas (EPCID) son un grupo heterogéneo de patologías que se caracterizan por afectar el intersticio pulmonar produciendo un proceso inflamatorio a este nivel que puede resolverse o evolucionar hacia la fibrosis con desorga-

* Médico contratado del Servicio por Imágenes

** Médica Jefe de la Sección de Neumonología

*** Médico contratado de la Sección de Neumonología

**** Médicos Residentes

***** Médico Adjunto Interino del Servicio por Imágenes

nización completa de la arquitectura pulmonar.

El diagnóstico de certeza de estas diferentes entidades implica un verdadero desafío. Se ha comprobado que la radiografía de tórax convencional carece de sensibilidad y especificidad en este sentido.

Además, métodos invasivos como la biopsia pulmonar a cielo abierto o la biopsia transbronquial pueden verse limitadas si la porción de tejido obtenida corresponde a un área sana o de enfermedad en estado terminal donde las alteraciones anatomopatológicas son similares para todas estas patologías (1). Estos procedimientos implican riesgo importante para personas afeadas, con insuficiencia respiratoria y/o alteraciones de la coagulación y no pueden repetirse con el propósito de seguimiento.

Recientes estudios se han referido al gran valor de la tomografía de tórax de alta resolución (HRCT) en este aspecto (1 - 3).

El objetivo de este trabajo fue determinar si es posible el diagnóstico específico de las diferentes EPCID mediante el análisis de la morfología y distribución de las lesiones en la HRCT.

MATERIAL Y METODOS

Se tomaron las HRCT de 20 pacientes, diez hombres y diez mujeres con una edad promedio de 59.3 años y tres observadores radiólogos efectuaron un análisis independiente de las mismas, sin conocimiento de datos clínicos y/o anatomopatológicos, en base a los patrones tomográficos descritos en la literatura para las principales patologías de este tipo. Ellos hicieron un diagnóstico de primera elección y un segundo diagnóstico probable.

Las HRCT fueron realizadas con un Scanner CTmax General Electric con cortes de 2 mm. de espesor y un campo que abarcó a ambos pulmones.

Se estableció acuerdo sobre la denominación de algunos de los hallazgos tomográficos y se definió como quistes o panalización a espacios aéreos de por lo menos 3 mm. de diámetro; llamamos líneas irregulares de fibrosis a trazos lineales de densidad incrementada que no se correspondían con trazos vasculares normales (1, 2, 3, 5). Denominamos nódulos a opacidades redondeadas, mal definidas de hasta 3 cm. de diámetro; aquellas que superaban los tres centímetros fueron llamadas masas conglomeradas y resultaron por lo general de la fusión de nódulos (1 - 3).

El vidrio esmerilado fue definido como áreas de densidad tenue y homogénea que no alteran la estructura pulmonar normal (1, 3, 4, 5).

Se denominó engrosamiento septal interlobular a un aumento en el espesor de los tabiques que separan los lóbulos pulmonares secundarios definiendo estructuras poli-

gonales que muestran en su centro una rama de la arteria pulmonar (1 - 3).

El engrosamiento y el derrame pleural no requirieron especificaciones especiales.

Se consideró de localización subpleural a las lesiones ubicadas en el tercio externo del parénquima pulmonar y central a las ubicadas en el tercio interno (1).

De acuerdo a su distribución las lesiones fueron clasificadas también como superiores, inferiores, peribroncovasculares o difusas (1).

Todos nuestros pacientes tenían diagnóstico anatomopatológico previo, el cual fue obtenido por biopsia transbronquial en el 80 %, por lavado broncoalveolar en el 15 % y por biopsia pulmonar a cielo abierto en el 5 % de los casos. El tiempo de evolución promedio entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico definitivo fue de 19.3 meses. Las entidades encontradas fueron: fibrosis pulmonar idiopática en el 50 % de los pacientes, linfangitis carcinomatosa en el 35 %, neumonitis por drogas en el 10 % y hubo un caso de sarcoidosis que representaba el 5 %.

La sensibilidad de la HRCT para el diagnóstico específico de EPCID fue calculada mediante la fórmula estadística.

No se determinó especificidad del método por carecer de grupo control.

RESULTADOS

Los hallazgos tomográficos característicos de las diferentes patologías se resumen en la Tabla 1 y fueron expresados

TABLA 1
HALLAZGOS TOMOGRAFICOS EN E.P.C.I.D.
(PORCENTAJE SOBRE EL NUMERO DE OBSERVACIONES)

	Fibrosis Idiopat. (n= 30)	Linf. Carcin. (n= 21)	Alveolit. Al. Ext. (n= 6)	Sarcoid. (n= 3)
1) PANALIZACION SUBPLEURAL	66,6	-	-	-
2) QUISTES O PANALIZACION DIFUSA	-	-	-	-
3) ZONA PREDOMINANTE: SUPERIOR	-	-	-	100
INFERIOR	61,1	-	-	-
SIN PREDOMINIO	-	72,2	66,6	-
4) LINEAS DE FIBROSIS	94,1	55,5	100	-
5) NODULOS	-	-	83,3	-
6) ENGROSAMIENTO SEPTAL INTERLOBULAR	-	100	-	-
7) MASAS CONGLOMERADAS	-	-	-	-
8) AREAS EN VIDRIO ESMERILADO	100	88,8	100	100
9) ENGROSAMIENTO PERIBRONCOVASCULAR	-	-	-	33,3
10) ENGROSAMIENTO PLEURAL	-	-	-	-
11) DERRAME PLEURAL	-	-	-	-
12) OTROS (Ej: Adenopatías)	-	-	-	-

sados como porcentaje sobre número de observaciones.

En la fibrosis pulmonar idiopática las alteraciones tomográficas más frecuentes fueron la panalización subpleural, las líneas irregulares de aumento de la densidad y las áreas en vidrio esmerilado. Estas alteraciones se ubicaron fundamentalmente en las regiones inferiores del parénquima.

En la sarcoidosis hubo predominio superior de las lesiones y áreas en vidrio esmerilado. El hallazgo más característico de esta patología que es el engrosamiento peribroncovascular sólo fue evidente para uno de los tres observadores en nuestro único paciente con esta patología (33,3).

La neumonitis por drogas mostró lesiones difusas, líneas irregulares de aumento de la densidad, nódulos y áreas en vidrio esmerilado.

El compromiso también fue difuso en la linfangitis carcinomatosa donde pudo observarse engrosamiento septal interlobular, engrosamiento peribroncovascular y líneas irregulares de aumento de la densidad.

Nuestro primer observador tuvo un porcentaje de aciertos que llegó al 80 % con su diagnóstico de primera elección ascendió al 90 % con su segundo probable diagnóstico. Para el segundo observador los porcentajes fueron de 75 % y 85 %, en tanto que el último observador estuvo acertado en un 80 % y 95 % respectivamente.

Realizado un promedio de los diagnósticos correctos de primera elección entre nuestros tres observadores se obtuvo 15.6 sobre los 20 pacientes considerados.

Determinamos que la sensibilidad de la HRCT para el diagnóstico específico de las diferentes EPCID es del 78 %.

Hubo mayor certeza diagnóstica en neumonitis por drogas (100 % de las observaciones en 2 pacientes) y en linfangitis carcinomatosa (95 % de las observaciones en 7 pacientes).

DISCUSION

Una gran variedad de patologías componen el grupo de las EPCID. Estas enfermedades afectan predominantemente el intersticio pulmonar.

Fulmer y Crystal describieron los estadios evolutivos clásicos (1). Inicialmente la injuria pulmonar, de naturaleza conocida o no, conduciría a una alveolitis incipiente. Dependiendo de varios factores moduladores, el proceso puede retrogradar o progresar a alveolitis crónica con depósito de colágeno a nivel de intersticio. La enfermedad en estadio terminal se caracteriza por marcada fibrosis con desorganización completa de la arquitectura pulmonar.

Es bien conocido que la biopsia pulmonar de regiones con enfermedad en estadio terminal tiene escaso o nulo valor para el diagnóstico específico de las diferentes patologías. Además, en la mayoría de estas entidades el pul-

món no está uniformemente comprometido y así áreas de panalización e intensa fibrosis coexisten con otras donde el compromiso es leve e inclusive con zonas de pulmón sano (1). Teniendo en cuenta esto último, la HRCT permitiría guiar la biopsia pulmonar a cielo abierto o por cirugía torácica videoasistida evitando regiones de parénquima sano o de pulmón con enfermedad en estadio terminal, donde por la anatomía patológica no sería posible diferenciar una patología de otra (1 - 3).

Este método ha sido considerado, además, de fundamental importancia en el seguimiento de la evolución de pacientes con EPCID bajo tratamiento.

Actualmente la HRCT ha adquirido relevancia también como elemento para el diagnóstico específico de las diferentes enfermedades pulmonares infiltrativas difusas teniendo en cuenta las características y la distribución de los hallazgos tomográficos (1- 3). Trabajos publicados recientemente sugieren que el diagnóstico específico de EPCID puede obtenerse por HRCT en 80 a un 100 % de los casos.

La fibrosis pulmonar idiopática afecta fundamentalmente los lóbulos inferiores con localización predominantemente subpleural. Son comunes las áreas en vidrio esmerilado, que representan focos de alveolitis que retrogradan con el uso de esteroides, también las líneas irregulares de fibrosis y la panalización, que se corresponden con lo que histológicamente son áreas de fibrosis que no suelen presentar buena respuesta al tratamiento. Figura 1 (1- 6).

En la sarcoidosis es característico que el compromiso sea de las regiones superiores del parénquima, produciendo engrosamiento peribroncovascular (1 - 3).

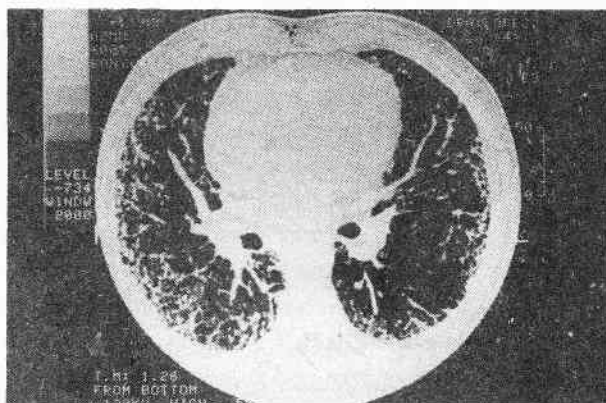


FIG. 1. Paciente con linfangitis carcinomatosa. Notar el engrosamiento arrosariado de los septos interlobulillarse, con imágenes poligonales con la arteria central; además de engrosamiento peribroncovascular y pleural.

La neumonitis por drogas presenta vidrio esmerilado y nódulos del espacio aéreo. La panalización es por mucho, menos frecuente que en la fibrosis pulmonar idiopática. La distribución de las lesiones es generalmente difusa. Figura 2 (1, 2, 3, 7).

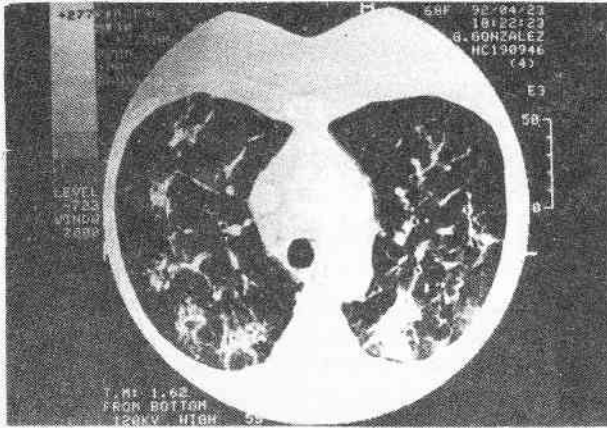


FIG. 2. Paciente con alveolitis por drogas (amiodarona) que presenta imágenes irregulares, estrelladas, de aspecto nodular, periféricas, correspondientes a focos de alveolitis y líneas de fibrosis.

El engrosamiento de los septos interlobulares (por donde transcurre el sistema linfático superficial) define imágenes poligonales y el engrosamiento peribroncovascular (donde se localiza el sistema linfático profundo) son elementos que caracterizan a la linfangitis carcinomatosa. Estas alteraciones tienen distribución central o difusa. Figura 3

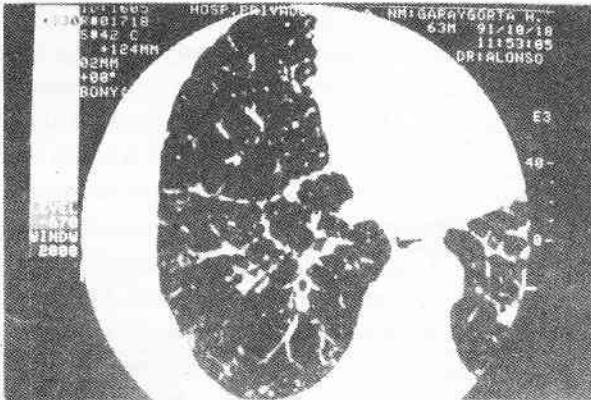


FIG. 3. Paciente con fibrosis pulmonar idiopática. Se observa panalización subpleural bilateral en ambas bases pulmonares y líneas irregulares de fibrosis

Otras entidades como la histiocitosis X, linfangioleiomiomatosis, asbestosis, silicosis, beriliosis y talcosis, que también pertenecen al grupo de las EPCID muestran patrones tomográficos bien definidos que permitirían su reconocimiento (1 - 3).

Si la HRCT sólo muestra zonas con enfermedad en estadio terminal es probable que la biopsia no sea necesaria y el diagnóstico deba basarse en los datos de la historia clínica y en el patrón y distribución de las lesiones tomográficas (1).

El rol definitivo de la HRCT en las EPCID aún no ha sido determinado.

CONCLUSIONES

La HRCT haría posible el diagnóstico específico de algunas EPCID y permitiría prescindir de la utilización de métodos cruentos como la biopsia pulmonar a cielo abierto, videoasistida o transbronquial, ya que en ciertas situaciones la correlación clínico-tomográfica sería suficiente para un diagnóstico definitivo. Puede evitarse así el riesgo que supone la realización de un método invasivo en un paciente añoso, con insuficiencia respiratoria severa y/o alteraciones de la coagulación.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Primark SL, Hartman ET, Hansell DM and Muller NL. End - stage lung disease: CT findings in 61 patients. *Radiology* 1993; 189: 681-686.
- (2) Bergin CJ, Coblenz CL, Chiles C, Bell DY and Castellino RA. Chronic lung diseases: specific diagnosis by using CT. *AJR* 1989; 152: 1183-1188.
- (3) Naidich DP, Zerhouni EA and Siegelman S.A. Diffuse lung disease. En: *Computed tomography and magnetic resonance of the thorax*. Ed. Raven Press, New York 1991, pág. 341-405.
- (4) Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Copin MC, Gosselin B and Duhamel A. Importance of ground-glass attenuation in chronic-diffuse infiltrative lung disease: pathologic CT correlation. *Radiology* 1993; 189: 693-698.
- (5) Muller NL, Staples CA, Miller RR, Veda S, Thurlbeck WM and Ostrom DN. Disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis: CT and pathologic correlation. *Radiology* 1987; 165: 731-734.
- (6) Akira M, Sakatami M and Veda E. Idiopathic pulmonary fibrosis: progression of honeycombing at thin section CT. *Radiology* 1993; 189: 687-691.
- (7) Kuhlman JE, Teigen C, Ren H, Hurban RH, Hutchins GM and Fishman EK. Amiodarone pulmonary toxicity: CT findings in symptomatic patients. *Radiology* 1990; 177: 121-125.



ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS METODOS DE HEPARINIZACION PARA CIRUGIAS QUE REQUIEREN CIRCULACION EXTRACORPOREA.

RESUMEN

Se hace un estudio prospectivo en 36 pacientes consecutivos sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorporea. Fueron divididos en Grupo I y Grupo II con 18 pacientes cada uno, aplicándose el método empírico en el Grupo I y el uso del TCA en el Grupo II.

De acuerdo a los parámetros analizados se observaron diferencias a favor del Grupo II en lo que respecta a dosis de heparina, protamina; uso de sangre y derivados en el postoperatorio y de la misma forma disminución de la hemorragia postoperatoria.

PALABRAS CLAVES: Heparina durante circulación extracorporea - Protamina - Hemorragia post by pass

SUMMARY

Thirty six consecutive patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation have been subjected to a search study.

The whole patient population (36), was subdivided in two minor groups called Group I & II respectively, with eighteen patients each of them.

The empiric method was applied on the first group, meanwhile the TCA was the method of election for the second one.

Based on result we got, after the analysis of the collected data corresponding to each of the searched variables, (see below) we conclude as follow:

The postoperatorium conditions for the 2nd. Group, were further encouraged compared w/those obtained from group I; the mentioned variables are:

- 1) Heparin & prothrombin doses
- 2) Blood & its derivatives needs
- 3) Reduction of the hemorrhagic episodes during the postoperatorium period.

KEY WORDS: Heparin during CPB - Protamine - Post CPB bleeding.

Dr. Alberto Palencia * - Dr. Luis Mastrogiacomo * -
Dr. Jaime Fogulianik ** - Dr. Roque Córdoba ***
SERVICIOS DE ANESTESIOLOGIA Y
CIRUGIA CARDIOTORACICA
HOSPITAL PRIVADO CENTRO MEDICO DE CORDOBA

INTRODUCCION:

La anticoagulación correcta y su reversión adecuada son dos de los objetivos importantes durante la cirugía que necesita de la circulación extracorporea. Para conseguirlos, en nuestro hospital se han utilizado dos métodos diferentes:

a) hasta 1989 el método empírico, según los clásicos protocolos de peso y superficie corporal para la administración de heparina y la neutralización, también empírica, con sulfato de protamina.

b) desde el año 1989 fue reemplazado por la utilización de la curva dosis-respuesta para la heparina basada en la titulación del TCA (Tiempo de Coagulación Activado) extraída de las publicaciones de BULL (1) y la misma es utilizada para administrar la dosis apropiada de protamina.

Hemos realizado un muestreo prospectivo de 36 cirugías. En 18 pacientes se usó el método empírico y en los restantes 18 TCA con curva dosis - respuesta. Comparamos luego ambos métodos con respecto a la dosis de heparina y protamina administradas, la necesidad de sangre y derivados intraoperatoria, el volumen de sangre y derivados transfundidos en el postoperatorio y la necesidad de reoperaciones por hemorragia. Estas son las variables que están relacionadas con el manejo de la anticoagulación y su reversión en la cirugía que requiere de la circulación extracorporea.

El objetivo de este trabajo es investigar si una de estas dos técnicas muestra ventajas evidentes sobre la otra cuando analizamos estas variables.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 36 pacientes adultos, todos llevados a cirugía de revascularización miocárdica.

Se los dividió en 2 grupos:

GRUPO I: Dieciocho (18) pacientes con edades que oscilaron entre 48 y 77 años (con un promedio de 61 años) tuvieron heparinización por método empírico, administrándose

* Médicos del Servicio de Anestesiología.

** Jefe del Servicio de Anestesiología.

*** Jefe del Servicio de Cirugía Cardiotorácica.

como dosis inicial preanulación 3 mg/kg de peso, más 50 mg en el cebado de la bomba, con readministración cada 60 minutos de circulación extracorporea; al final de la primera hora se reinyectó la mitad de la dosis total anteriormente administrada, excepto que el cirujano considerara que estaba próximo el final de la circulación extracorporea. Al final de la segunda hora se reinyectó la mitad de la segunda dosis si es que todavía se continuaba con la circulación extracorporea.

Para la neutralización de la heparina se utilizó sulfato de protamina en relación 1:1 con la dosis total de heparina utilizada, reinyectando un cuarto de la dosis si a los 20 minutos no aparecían coágulos en el campo quirúrgico y/o el sangrado en napa fuera evidente; o si las pruebas de coagulación luego de 15 minutos de la dosis de protamina evidenciaran efecto heparínico residual, las pruebas solicitadas fueron T.T.P.K. y T.T.

GRUPO II: Dieciocho (18) pacientes cuyas edades oscilaron entre 39 y 75 años (con un promedio de 57 años), se controló la anticoagulación por heparina con el método recomendado por BULL (1) en 1974, que utilizaba el TCA para un gráfico que nos permite adaptar el suministro de heparina y su correspondiente neutralización con protamina a las necesidades individuales del paciente.

Para la medición del TCA en nuestro hospital se

usa el sistema automático Hemochron 400 (Hemochron, International Technidyne Metuchen, N.J.). Se efectuó el método de anticoagulación y reversión siguiendo el protocolo de nuestro Servicio de Anestesiología el cual se basa en la técnica descrita por B.F. AKL (2).

Se consideró necesario trabajar con parámetros lo más homogéneos posible. Todas las cirugías fueron de revascularización miocárdica y la evolución hemostática preoperatoria incluyó para todos los pacientes los mismos estudios de coagulación. En ambos grupos se utilizó la misma técnica de hemodilución: cardioplejia e hipotermia y el mismo sistema de circulación extracorporea. Se excluyeron los pacientes a los que se les suministraron salicilatos hasta cinco días antes.

Se compararon en los 2 (dos) grupos los siguientes datos:

- Dosis promedio de heparina
- Dosis promedio de protamina
- Hemorragia postoperatoria a las 8 y 24 horas
- Cantidad de sangre transfundida en el postoperatorio
- Cantidad de plasma fresco congelado infundido en el postoperatorio
- Reoperaciones.

GRUPO I METODO EMPIRICO

Nº	SEXO	EDAD	CIRUGIA	TIEMPO QUIRUR.	TIEMPO BYPASS	TIEMPO CLAMPEO RINA	HEPA	PROTA MINA	REPO SIC.	Intraoperat.		Sangrado Postoper.		Reposic. Postoper	Reintervenc.	
				minutos			Aut.	Ban	Otr	8 horas	24 horas	PFC	Sangre	Plaq.		
01	F	65	BAY PASS	360	110	90	425	550	1000	1000	0	150	400	600	1000	0
02	M	57	BAY PASS	330	80	50	450	450	500	1000	0	240	640	300	500	0
03	M	0	BAY PASS	330	100	90	500	450	500	1000	0	900	1200	700	1000	0 TAPONAM.
04	M	0	BAY PASS	310	110	80	450	450	500	1000	0	620	1020	200	1000	0
05	M	59	BAY PASS	300	170	48	450	500	750	500	0	150	540	400	1000	0
06	M	63	BAY PASS	510	120	70	525	475	1000	500	0	200	900	600	1000	0
07	M	62	BAY PASS	510	152	90	375	300	0	1100	0	1210	1620	800	3300	0 REEXPLOR.
08	M	66	BAY PASS	300	100	69	325	150	550	500	0	420	580	1300	400	0
09	M	62	BAY PASS	240	55	42	300	300	250	1000	0	200	450	400	200	0
10	M	61	BAY PASS	300	115	60	425	200	500	1000	0	300	650	200	350	0
11	F	60	BAY PASS	210	40	33	240	250	0	500	0	280	390	700	1400	0
12	M	46	BAY PASS	300	183	110	250	125	1000	500	0	270	430	0	0	0
13	M	48	BAY PASS	240	90	53	262	150	950	0	0	430	1570	1320	1400	0
14	M	54	BAY PASS	240	85	59	325	250	550	0	0	550	890	1350	1300	0
15	M	73	BAY PASS	270	100	53	550	500	500	500	0	130	230	500	250	0
16	M	70	BAY PASS	240	60	40	550	500	500	600	0	425	550	200	250	0
17	M	71	BAY PASS	300	50	45	425	425	1000	0	0	230	480	500	350	0
18	M	59	BAY PASS	150	45	38	375	450	500	1000	0	350	1000	1250	2000	0
Prom.		61		302,2	98,1	62,2	400,1	359,4	659,4	780,0	0	391,9	752,2	665,9	982,4	0
								Promedio total		1439		Promedio Total		1684		

GRUPO II USO DEL TCA

Nº	SEXO	EDAD	CIRUGIA	TIEMPO QUIRUR.	TIEMPO BYPASS	TIEMPO CLAMPEO	HEPA RINA	PROTA MINA	REPO SIC. Aut.	Intraoperat.		Sangrado Postoper.		Reposic. Postoper	Reintervenc.	
				minutos					Ban	Otr	8 horas	24 horas	PFC Sangre	Pla.		
01	M	53	BAY PASS	300	80	55	375	250	500	1000	0	250	350	0	300	0
02	M	58	BAY PASS	159	35	25	400	300	1000	1000	0	100	250	250	200	0
03	M	47	BAY PASS	215	60	36	397	250	800	1000	0	200	500	750	0	0
04	M	71	BAY PASS	160	35	28	450	250	1200	0	0	200	400	250	900	0
05	M	70	BAY PASS	300	80	30	400	400	350	1500	0	280	420	750	400	0
06	M	63	BAY PASS	240	60	30	400	300	500	1000	0	150	420	400	1000	0
07	M	48	BAY PASS	240	41	26	300	150	800	1000	0	350	690	0	500	0
08	M	59	BAY PASS	270	70	30	500	300	800	1000	0	630	800	1250	0	0
09	M	45	BAY PASS	330	90	48	400	400	800	1000	0	0	0	0	0	0
10	M	52	BAY PASS	240	60	30	350	225	800	1000	0	100	250	500	300	0
11	M	39	BAY PASS	215	55	30	275	150	800	500	0	120	300	0	300	0
12	M	68	BAY PASS	310	65	40	375	300	800	1000	0	100	300	300	800	0
13	M	51	BAY PASS	280	75	55	475	300	800	1000	0	250	300	750	350	0
14	M	71	BAY PASS	280	70	35	275	300	800	1500	0	150	270	400	800	0
15	M	58	BAY PASS	240	65	50	500	500	500	1000	0	200	400	500	700	0
16	M	61	BAY PASS	270	100	80	500	500	500	1000	0	400	600	300	1100	0
17	M	55	BAY PASS	250	65	55	325	320	800	1000	0	260	360	600	0	0
18	F	58	BAY PASS	230	70	40	275	250	500	1000	0	200	250	600	0	0
Prom.	57			257,7	65,3	41,8	387,3	359,4	725,0	1029	0	231,8	403,5	542,9	588,5	0
Promedio total										1754	Promedio Total				1131	

RESULTADOS

(Ver figura N° 1)

- Dosis promedio de heparina

Grupo I..... 400,1 mg

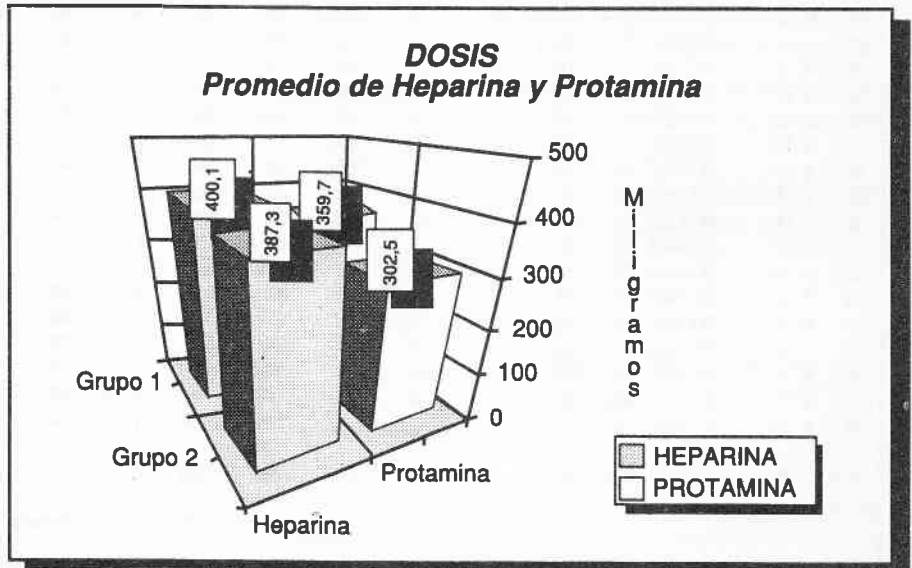
Grupo II..... 387,3 mg

FIGURA 1

- Dosis promedio de protamina

Grupo I..... 359,7 mg

Grupo II..... 302,5 mg



Hemorragia postoperatoria promedio:

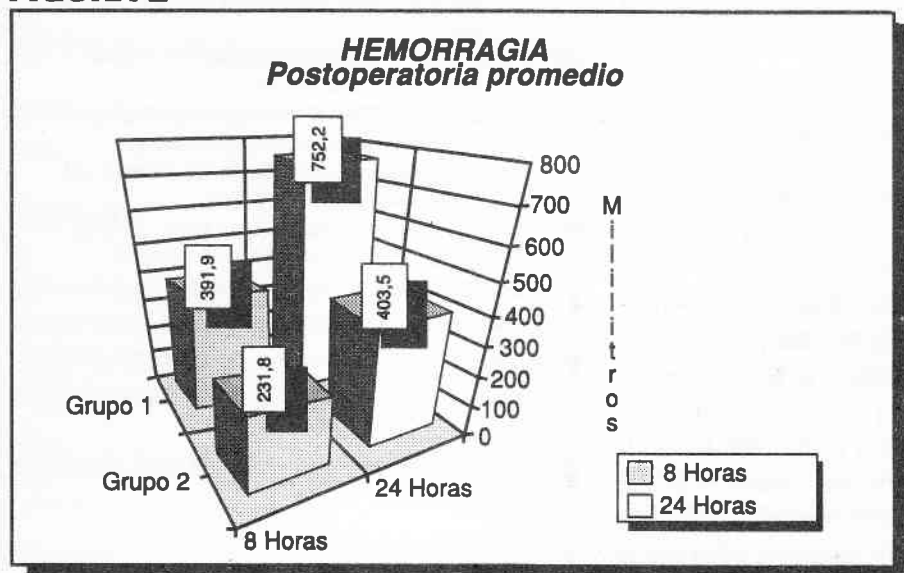
8 horas.....	Grupo I.....	391,9 ml
	Grupo II.....	231,8 ml
24 horas.....	Grupo I.....	752,2 ml
	Grupo II.....	403,5 ml

(Ver figura N° 2)

Grupo II: No fue necesaria ninguna reoperación.

Si bien hubieron diferencias significativas en el tiempo de By Pass entre el **Grupo I** y el **Grupo II**, no se sobrepasó en el **Grupo I** de los 170 minutos, teniendo en cuenta que se considera una circulación extracorporea prolongada cuando dura más de 180 minutos.

FIGURA 2



Cantidad de sangre transfundida en el postoperatoria;
Promedios:

Grupo I.....	982,4 ml
Grupo II.....	588,5 ml

(Ver figura N° 3)

Cantidad de plasma fresco congelado suministrado en el postoperatorio:

Promedios:

Grupo I.....	665,9 ml
Grupo II.....	542,9 ml

(Ver figura N° 3)

Reoperaciones:

Grupo I: Fueron necesarias 2 (dos) ambas debidas a profusa hemorragia, llegando un caso al taponamiento cardíaco.

DISCUSION

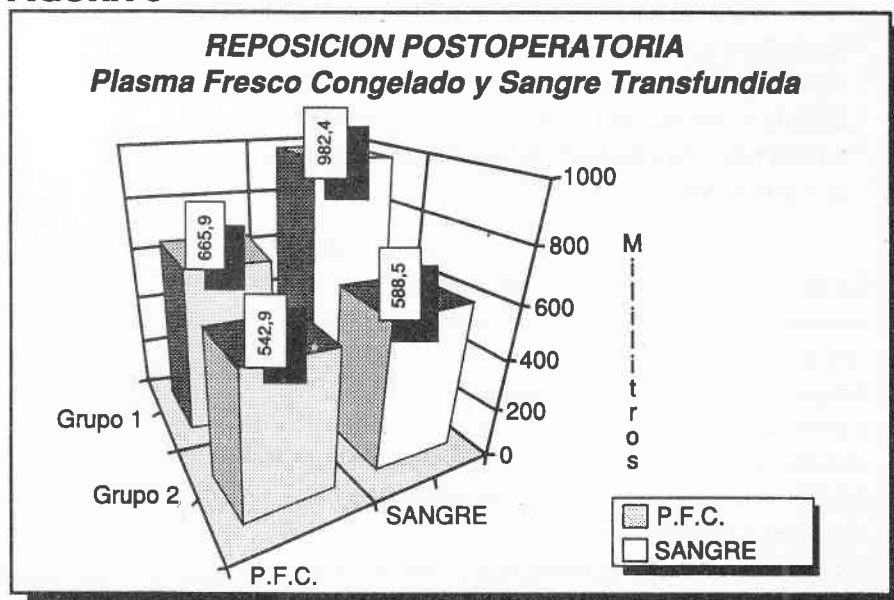
El desarrollo de la circulación extracorporea permitió los más grandes avances en la cirugía cardíaca. Para llevarla a cabo es indispensable una adecuada heparinización, de lo contrario pueden aparecer coágulos y consumo de factores de coagulación con las graves consecuencias que esto trae al paciente.

Es también necesaria una correcta neutralización de la anticoagulación con sulfato de protamina. La dosificación de esta última deberá ser la apropiada, ya que tanto las

dosis insuficientes como las excesivas traerán inconvenientes fundamentalmente manifestados por sangrado de la zona quirúrgica. El exceso de protamina tendría un efecto sinérgico con la disfunción plaquetaria inducida por la circulación extracorporea (3).

HATERSLEY en 1966 describió el TCA (4), el

FIGURA 3



cual es una modificación del test de LEE WHITE, elaborado en 1908. Al TCA lo retomaron y estandarizaron BULL y colaboradores, usando un gráfico y llevando allí los valores del TCA hasta obtener una curva dosis-respuesta, variable para cada individuo. La misma tabla es utilizada para calcular la dosis de protamina necesaria para revertir la anticoagulación (1). Esta curva dosis-respuesta es propia de cada individuo en relación con:

- a) la dosis de heparina.
- b) su concentración plasmática.
- c) el efecto anticoagulante de esta concentración.
- d) el grado de degradación de la heparina con el transcurso del tiempo.
- e) pacientes con tratamiento previo de heparina.
- f) niveles de antitrombina III.

Luego de la administración de 2 (dos) mg/kg de heparina a un grupo de pacientes, Espósito y colaboradores (5) encontraron variaciones plasmáticas de la droga entre 2,5 y 5 u/ml y el TCA varió entre 62 y 267 segundos. Por estas consideraciones la técnica del TCA es más confiable que la determinación plasmática de heparina, debido a la falta de correlación entre esta concentración plasmática y el efecto anticoagulante que produce (6). Además la diferencia de costo entre la técnica del TCA y la determinación plasmática de heparina es muy importante a favor del TCA.

Por todo lo anteriormente señalado, consideramos que la técnica del TCA y su correspondiente curva es el método más seguro hasta el momento disponible para usar en la cirugía que necesite de la circulación extracorporea.

CONCLUSIONES

Comparando el método empírico con el TCA encontramos que éste último, permitió disminuir la dosis de heparina y protamina utilizadas, siendo muy notables la ausencia de reoperaciones en el Grupo II, la disminución de la hemorragia, y la disminución del uso de sangre y derivados en el período postoperatorio.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Brian S. Bull - Wilfred Housse - Floyd Brauer
- Heparin therapy during extracorporeal circulation.
- Problems inherent in existing heparin protocols.
- The use of a dose/response curve to individualize heparin and protamine dosage.
- (2) B.F. Akl and collaborators the journal of thoracic and cardiovascular surgery 1980.79:97.
- (3) Ellison - N Edwards platelet aggregation following heparin protamine administration - Anaesthesia, 1978. 48:65.
- (4) Hattersley, P.G.: Activated coagulation time of whole blood J.A.M.A. 1966. 196:436.
- (5) Esposito, Guilliford Thomas: The role of the activated clotting in the heparin administration during cardiopulmonary by pass. The journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1978 40:65.
- (6) Core - Ferreyra y colaboradores - Año 6 - Set. 1985, Vol. III.



TRANSPLANTE PULMONAR ESTADO ACTUAL

RESUMEN

Se considera la evolución que en los últimos años han tenido las indicaciones, técnicas y manejo postoperatorio del trasplante pulmonar especulando finalmente sobre los probables progresos que ocurrirán en el futuro inmediato.

Palabras clave: Trasplante pulmonar - Insuficiencia respiratoria.

SUMMARY

A review is made of changes occurred in the last years in indications and techniques of lung transplantation along with past and present postoperative management of transplanted patients. Especulations are also made regarding advances to expect in the near future.

Key words: Lung transplantation; Respiratory insufficiency.

Ricardo A. Navarro *
SERVICIO DE CIRUGIA CARDIOTORACICA
HOSPITAL PRIVADO - CORDOBA - ARGENTINA

INTRODUCCION

En las revisiones referidas a trasplante pulmonar suele citarse que fue realizado experimentalmente por primera vez por Demikov en 1947 y luego por Metras en 1950, que Hardy lo realizó por primera vez en humanos en 1963 y que a partir de allí siguió una serie de trasplantes que finalizó en 1976, todos con malos resultados, con fallecimiento de los pacientes la mayoría de las veces antes de salir del hospital.

Sin embargo deben incorporarse también como hitos en la evolución del trasplante pulmonar al primer trasplante en block corazón-pulmón en humanos publicado por Reitz en 1982 y el primer trasplante pulmonar unilateral seguido de sobrevida prolongada realizado por Joel Cooper el 7 de Noviembre de 1983 en el Hospital General de Toronto. Este trasplante marca el comienzo de la aplicación clínica del trasplante pulmonar separado del cardíaco como alternativa para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria irreversible.

La realización hasta la fecha de cerca de 3.000 trasplantes, es una experiencia pequeña en comparación con la de otros órganos como los casi 40.000 trasplantes hepáticos o 35.000 cardíacos. Sin embargo esa relativamente corta experiencia ha permitido conocer una serie de fenómenos y ha determinado modificaciones en las técnicas, conceptos y manejo aceptados hace diez años que son el motivo de esa revisión y que están referidas a:

I. INDICACIONES

Ha habido lógicamente una expansión de las patologías pulmonares susceptibles de tratamiento mediante trasplante pulmonar. Inicialmente la indicación casi exclusiva era la fibrosis pulmonar idiopática a la que se agregaron progresivamente casos aislados de insuficiencia respiratoria terminal por patologías poco frecuentes. Han significado avances considerables: a) La incorporación a la posibilidad del trasplante de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, principalmente enfisema, que constituye

* Jefe del Programa de Trasplante Pulmonar.

actualmente la indicación principal para el reemplazo pulmonar. b) La aplicación del trasplante a pacientes con enfermedad séptica pulmonar (fibrosis quística - bronquiectasias). d) El trasplante pulmonar sumado a la corrección de algunos defectos cardíaco congénitos cuando estos han causado lesión en el árbol arterial pulmonar y e) La aún discutida aplicación del trasplante pulmonar como tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria. (1)

La actual utilización del trasplante pulmonar para el tratamiento de casi todas las formas de enfermedad pulmonar terminal ha hecho que la distribución de trasplantes por patología, sea similar a la prevalencia de esas patologías en la población general. (2-3)

La indicación de trasplante pulmonar en pacientes con insuficiencia respiratoria tratados con asistencia respiratoria mecánica (ARM), es un tema de controversia. Si bien se ven con frecuencia pacientes bajo ARM que no responden a la terapéutica y es lógico entonces la idea de someterlos a trasplante, debe tenerse en cuenta que al igual que los pacientes ambulatorios en lista de espera, ellos también deben reunir dos condiciones básicas: a) la ausencia de otras patologías asociadas a la enfermedad pulmonar. b) que su patología respiratoria sea absolutamente irreversible. (4)

La primera condición es difícil de obtener, sobre todo por la frecuente presencia de complicaciones infecciosas en pacientes bajo ARM y la segunda difícil de aseverar dado la evolución impredecible de la mayoría de enfermedades no neoplásicas que causan insuficiencia respiratoria. Este último punto ha generado interesantes controversias en la literatura reciente. (5-6)

Hasta el presente, aunque los resultados de trasplantes en pacientes bajo ARM han sido satisfactorios, solo parece estar justificada su práctica en pacientes con indicación de trasplante efectuada antes de su colocación en ARM.

El trasplante pulmonar en pacientes pediátricos ha tomado auge en los últimos tres años a partir de su indicación en pacientes portadores de fibrosis quística.

Si bien la experiencia es reducida, los resultados son alentadores y existen ya centros con alguna experiencia. (7)

Queda por resolverse el problema del desarrollo del pulmón que debiera acompañar el crecimiento del niño. Si bien ese desarrollo ha sido verificado en términos de volumen pulmonar, como debe preverse, el mismo no ocurre en las estructuras directamente involucradas en el intercambio gaseoso como la membrana alvéolo capilar. (8)

Deberá aguardarse la comprobación práctica según la evolución de los niños transplantados, si esta es satisfactoria, debe esperarse un incremento de trasplantes pediátricos, en particular de implantes lobares de donantes vivos.

2. DONANTES.

El donante de pulmón debe reunir una serie de requisitos similares a los que requiere la donación de otros órganos sólidos y además cumplir con parámetros que garanticen una excelente capacidad de intercambio gaseoso. La especial vulnerabilidad del pulmón en pacientes traumatizados y sobre todo la facilidad de contaminación dada su directa comunicación con el medio ambiente hacen que la disponibilidad de pulmones para trasplante sea muy inferior a la de otros órganos. (9)

El donante ideal es un individuo en muerte cerebral (cadáver con corazón latente) que además de la compatibilidad de tamaño y grupo sanguíneo tiene: una Rx de tórax normal -no ha tenido cirugía ni trauma al tórax- no ha sido fumador y es capaz de mantener una pO₂ superior a 300 mmHg ventilado con O₂ al 100 %. Además, el examen endoscópico de la vía aérea debe ser normal y no presentar gérmenes en un extendido de secreciones bronquiales.

Respecto a todas estas condiciones, las modificaciones introducidas en los últimos años han sido escasas. Se acepta en general que la broncofibroscopia del probable donante solo debe demostrar ausencia de exudado purulento y de evidencias de broncoaspiración. Los demás criterios deben ser rigurosamente respetados aunque algunos reportes mencionan resultados satisfactorios utilizando pulmones con pequeños infiltrados o efectuando trasplantes unilaterales con un pulmón radiológicamente indemne en casos en que el contralateral presentaba lesiones que lo hacían no apto.

La compatibilidad de donante y receptor por serología para citomegalovirus (CMV), si bien es aconsejable, agrega un criterio que reduce aún más la disponibilidad de órganos y sólo es practicada por programas que cuentan con una fluida donación. Existen por otra parte datos que excluyen a la infección por CMV como causa importante de muerte postrasplante. (3) (10)

La utilización de pulmones de individuos que además de la muerte cerebral han tenido cese de la actividad cardiorrespiratoria es una idea atrayente de la que hasta el momento solo se ha demostrado cierta factibilidad desde el punto de vista experimental (11) pero sin duda sería un gran paso adelante en la solución de la escasez de órganos.

3. PRESERVACION

Si se dispusiera de un tiempo prolongado entre el retiro del órgano a transplantar y la terminación del procesamiento de implante (tiempo de isquemia fría), se facilitaría todo el procedimiento de trasplante y sobre todo sería muy factible la ablación a distancia. Desgraciadamente ello no ocurre con el pulmón que, como el corazón, debe ser implantado a la mayor brevedad no siendo los tiempos de isquemia

fría nunca superiores a cinco o seis horas.

Es por ello que la investigación acerca de la mejor forma de preservar el pulmón ablacionado ha sido y lo es todavía, muy intensa. En la práctica clínica de los últimos años no ha habido sin embargo cambios importantes. (12)

Abandonada rápidamente la técnica de trasladar el donante al lugar donde se haría el implante y efectuar allí la ablación, las variantes principales se circunscribieron a la utilización de soluciones preservadores de composición diferente. Inicialmente solo se sumergía el pulmón ablacionado en solución fisiológica helada hasta su implante y luego, con la finalidad de mejorar el enfriamiento y eliminar todo residuo de sangre del donante se lo perfundía con solución de Ringer a 4 grados centígrados.

La práctica actual mas difundida es perfundir los pulmones con volúmenes elevados (aproximadamente 3000 cc) de solución de Euro-Collins adicionada de sulfato de magnesio. Inmediatamente antes de iniciar la perfusión se inyecta al donante prostaglandina E1, un potente vasodilatador pulmonar y sistémico con lo que se mejora el contacto de la solución con la totalidad del parénquima y el enfriado del órgano. (13-14)

Aunque aún no se ha incorporado al uso rutinario, se han verificado evidencias de mejor preservación utilizando solución de Wisconsin en lugar de la Euro-Collins. (15)

La solución de Wisconsin, de composición mucho mas compleja, posee componentes que tratan de neutralizar la mayoría de los fenómenos responsables del daño tisular durante la isquemia y reperfusión y es la solución de uso rutinario en la preservación de hígados para trasplante.

Asimismo, trabajos experimentales recientes demuestran una mejor función pulmonar luego del implante cuando los pulmones son mantenidos a una temperatura homogénea y constante de 10 grados en lugar de los 4 grados centígrados usados hasta ahora. (J.D. Cooper, comunicación personal).

4. TECNICA

La desarrollada en la Universidad de Toronto para implante pulmonar unilateral no difería mucho de la descripta por Metras en 1950. (16-17) aunque, basándose en la demostración de que el epiplón rodeando la sutura bronquial proveía rápidamente de neovascularización a la anastomosis, (18) se comenzaba con una pequeña laparotomía para confeccionar un colgajo de epiplón que se elevaba al tórax. Se efectuaba luego la neumonectomía, anastomosis de la aurícula izquierda del receptor con una pequeña porción de la aurícula izquierda del donante, anastomosis de la arteria pulmonar y anastomosis del bronquio fuente, sutura ésta que se rodeaba con el colgajo de epiplón. (19)

Aunque los resultados eran satisfactorios, la experiencia demostró que la laparotomía agregaba alguna morbilidad, generalmente ileo postoperatorio además de prolongar el tiempo operatorio y que era factible obtener anastomosis bronquiales no complicadas sin recurrir a la cubierta de epiplón. La forma mas difundida y actualmente en uso consiste en efectuar la sutura de manera que el bronquio donante quede introducido en el bronquio receptor en una extensión aproximada de un cartílago. (20)

Estas variaciones de la técnica original fueron asociadas a otros cambios en el manejo como métodos diferentes de preservación y uso de esteroides intra y postoperatorios por lo que no ha sido esclarecido el factor determinante real de este progreso en la técnica de anastomosis.

En lo que respecta al trasplante pulmonar bilateral, la técnica original publicada en 1988 (21) que consistía en implantar el block de ambos pulmones suturando la pared posterior de la aurícula izquierda del donante a la aurícula izquierda del receptor, la arteria pulmonar y anastomosar la traquea inmediatamente por encima de la carina, debió ser abandonada por la alta incidencia de complicaciones de esta última anastomosis.

La circulación coronaria provee a la región de la carina traqueal de colaterales que contribuyen a la irrigación de la vía aérea central. Cuando se trasplanta el block corazón-pulmón ésta irrigación queda preservada. En el trasplante pulmonar bilateral, al separar corazón y pulmones se eliminan esas colaterales y el área de la anastomosis queda isquémica determinando complicaciones frecuentemente letales en el postoperatorio inmediato. La solución a este problema apareció al efectuarse el trasplante bilateral en forma de dos trasplantes unilaterales secuenciales en el mismo acto quirúrgico con lo que la incidencia de complicaciones disminuyó drásticamente hasta llegar a valores muy aceptables. (22)

La utilidad de restaurar la circulación bronquial (circulación nutricia pulmonar) ha sido considerada repetidamente en la literatura (23-24-25) no solo en lo que respecta a mejorar la viabilidad de la anastomosis bronquial sino como factor contribuyente al funcionamiento del propio parénquima que también recibe nutrientes a través de la circulación bronquial que con las técnicas actuales de implante no se restituye, constituyendo así el pulmón el único caso en trasplantes de órganos sólidos en el que no se restaura la circulación nutricia al implantarlo.

Son numerosas las técnicas propuestas para restaurar la circulación bronquial (26) varias de ellas han mostrado resultados positivos pero aún no han alcanzado el uso rutinario. Quizá la de mayor simplicidad es la consistente en incorporar en la ablación las arterias bronquiales del donante

junto con una porción de pared de la aorta que incluye la emergencia de esas arterias. Al efectuar el implante, esa porción de pared de aorta se sutura a la aorta del receptor.

Finalmente, un aspecto de particular importancia en la técnica del implante pulmonar es el referido al uso de by pass cardiopulmonar. El mantenimiento de las funciones vitales durante la anestesia es una tarea compleja cuando el enfermo en cuestión padece de extrema insuficiencia respiratoria. Ello se ve agravado cuando el paciente solo dispone de un pulmón mientras se ablaciona e implanta el contralateral. Sin embargo el hecho de estar bajo asistencia respiratoria mecánica y poder usarse elevadas concentraciones de O₂, suele ser en la mayoría de los casos suficiente para mantener una correcta hematosis y eliminación de CO₂. Pero existe otro factor que interviene en la necesidad de by pass cardiopulmonar y es la capacidad del ventrículo derecho de mantener una adecuada función cuando el clampeo de una arteria pulmonar reduce a la mitad el lecho vascular que debe perfundirse. La mayoría de las patologías que requieren del trasplante pulmonar, cuando han llegado a su estado final, producen cierto grado de hipertensión arterial pulmonar y en otras como la hipertensión arterial pulmonar primaria o la asociada a defectos cardíacos, esa hipertensión es su característica distintiva.

En general entre un 20 % a 25 % de los trasplantes pulmonares requieren de by pass cardiopulmonar para el procedimiento de implante, cifra promedio que va de una utilización obligada en casos de defectos cardíacos o hipertensión arterial pulmonar primaria a una necesidad excepcional en pacientes afectados de enfisema. (27)

Los efectos nocivos del by pass cardiopulmonar sobre el pulmón transplantado han sido bien documentados (28) y resultan muy probablemente de la suma de efectos de la isquemia y del by pass sobre las estructuras pulmonares responsables del intercambio gaseoso. El manejo cuidadoso pre e intraoperatorio, sobretudo por parte del anestesista, es crucial en la determinación de la necesidad de colocar el enfermo en by pass y en la evolución inmediata postrasplante.

Finalmente, otra dificultad técnica a veces origen de complicaciones letales, ha sido la hemostasia de la cavidad pleural, particularmente en algunas patologías como la fibrosis quística y sobretudo cuando se ha utilizado by pass. El uso de altas dosis de aprotinina luego de by pass como suele hacerse en cirugías cardíacas (29) ha solucionado casi totalmente el problema del sangrado.

5. INMUNOSUPRESION

Los pésimos resultados obtenidos en trasplantes pulmonares realizados con anterioridad a 1980, se atribuyen

básicamente a la carencia de una droga inmunosupresora eficaz. La disponibilidad de la ciclosporina y la demostración del efecto nocivo de los corticoides sobre la cicatrización bronquial dio origen a un esquema de inmunosupresión que incluía: Ciclosporina, ciclofosfamida y esteroides, estos últimos a partir de la tercera semana del postoperatorio. Durante ese período de tres semanas o parte de él, se administraban sueros antilinfocitos o antitímocitos humanos de origen animal, o bien anticuerpos monoclonales antilinfocitarios.

La experiencia de que dosis adecuadas de esteroides no afectan la cicatrización bronquial y la elevada incidencia de complicaciones infecciosas con el uso de antilinfocitarios, han provocado que actualmente los esquemas inmunosupresores básicos incluyen: ciclosporina, ciclofosfamida y esteroides a dosis inicialmente bajas y luego mas elevadas a partir de la tercera semana. (31)

El desarrollo constante de nuevas drogas inmunosupresoras no ha cambiado aún este esquema que utilizan casi todos los programas de trasplante pulmonar. Experiencias preliminares son sin embargo promisorias particularmente en la referido a la droga denominada FK-506 como elemento de sustitución o incorporada al actual esquema. (31-32-33)

6. MONITOREO Y TRATAMIENTO DEL RECHAZO

Al igual que en la práctica de trasplantes de otros órganos, la posibilidad de detectar precozmente la aparición de rechazo o, mejor aún, anticiparse a él, se ha considerado de gran utilidad. Esto en general no es factible y el pulmón no ha sido una excepción al problema.

El método clásico de monitoreo del rechazo en trasplante pulmonar ha sido el de realizar una broncofibroscopía y mediante ella efectuar lavado broncoalveolar y biopsias transbronquiales siguiendo esquemas variados pero que habitualmente incluían un examen y biopsias antes del alta postrasplante con repetición mensual por tres meses, cada tres meses hasta completar el primer año y luego dos exámenes anuales además de los que requiera la evolución del paciente.

Esta forma de seguimiento, sin embargo, no ha demostrado real utilidad en la detección precoz de episodios de rechazo ni mejor sobrevida en transplantados con seguimiento mas intensivo. (34) El lavado broncoalveolar en particular ha demostrado ser útil como muestreo bacteriológico pero no aporta datos que permitan evaluar la presencia de rechazo.

Un estudio reciente de mas de trescientas biopsias transbronquiales de transplantados pulmonares verificando su correlación con la evolución clínica de los pacientes, realizado por la Universidad de Stanford y la Mayo Clinic (35) pone en evidencia el limitado valor diagnóstico de ese procedi-

miento sobretodo como método de monitoreo y diagnóstico precoz del rechazo. Básicamente pudo observarse: 1. La alta incidencia de infección en pacientes cuyas biopsias mostraba infiltrados perivasculares típicos de rechazo. 2. La frecuente detección de signos histológicos de rechazo en pacientes asintomáticos. 3. La frecuente persistencia de manifestaciones histológicas de rechazo o infección luego de tratamiento satisfactorio desde el punto de vista clínico.

Estas experiencias, en general compartidas por todos los programas de trasplante pulmonar ha motivado que actualmente solo se practique una broncofibroscopía en el postoperatorio inmediato para control de la anastomosis y los exámenes ulteriores se efectúen de acuerdo a la evolución clínica del transplantado. El monitoreo de formas crónicas de rechazo con afectación de la pequeña vía aérea, esto es la bronquiolitis obliterante, se realiza evaluando funcionalmente a los pacientes con la medición seriada en su domicilio de los flujos espiratorios (VEF1). Quienes manifiestan caída persistente de esos flujos espiratorios son sometidos a examen endoscópico y biopsia transbronquial. (36)

Otros métodos mas sofisticados, como la valoración de la perfusión de la mucosa bronquial mediante efecto "Doppler" con transductores especiales de superficie, es una posibilidad promisoriosa que aún no ha pasado el nivel experimental. (37-38)

El dosaje de Interleukina 2 (IL-2) en transplantados pulmonares ha mostrado relación entre manifestaciones clínicas de rechazo y elevación de títulos de IL-2, sin embargo, el método es de muy pobre especificidad por la incapacidad de distinguir con claridad rechazo de infección. (39)

Finalmente, la blastogénesis espontánea es otro método que permite detectar la presencia de proliferación blástica en una población de linfocitos del paciente transplantado, la cual es indispensable en todo fenómeno de rechazo. El método consiste en medir la síntesis de DNA mediante la incorporación de timidina radioactiva.

La utilización de este método en el monitoreo de rechazo de transplantados renales ha demostrado una muy buena correlación y utilidad clínicas (40) y aunque no existen publicaciones referidas a su uso en transplantados pulmonares, puede preverse su beneficio evitando quizá el uso rutinario de procedimientos diagnósticos invasivos.

En conclusión, aún hoy se carece de un método eficaz para el monitoreo del rechazo en trasplante pulmonar. El manejo del mismo debe basarse en un elevado índice de sospecha poniendo particular atención a la aparición de los signos clásicos de disnea, hipoxemia, fiebre e infiltrado pulmonar.

En lo que se refiere el tratamiento, el esquema no es diferente del utilizado en trasplantes de otros órganos.

Ante la sospecha clínica de rechazo, se efectúa una broncofibroscopía con toma de muestra para bacteriología (lavado broncoalveolar) y de cuatro a seis tomas de biopsia transbronquial. Inmediatamente de concluido el procedimiento se administra una dosis elevada de metilprednisolona (Solu-Medrol), habitualmente 500 mg a 1 gramo, que se repite por tres días. Con mucha frecuencia los síntomas y signos de rechazo desaparecen, a veces en forma espectacular, y ello es tomado además como confirmación diagnóstica.

Si el paciente no mejora, debe aguardarse la confirmación del diagnóstico por la biopsia y/o cultivos y si se trata de rechazo, incrementar la dosis de los inmunosupresores que se estén administrando o, excepcionalmente recurrir al uso de antilinfocitarios. (41)

7. SOBREVIDA Y COMPLICACIONES

Los datos más completos sobre estos aspectos son los que pueden extraerse de los registros de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT) y del Registro Internacional de Trasplante Pulmonar de la Washington University-Saint Louis-USA. (2-3)

En base a ellos sabemos que la experiencia mundial hasta Setiembre 1994 consiste en algo más de 3000 trasplantes pulmonares de los cuales el 66 % son unilaterales y el 33 % bilaterales.

La indicación principal lo constituyó la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) con 28,8 % de los trasplantes realizados que para esta patología fue unilateral en el 80 % de los casos. El enfisema por déficit de alfa antitripsina fue la indicación en el 13 % de los casos, la fibrosis pulmonar idiopática en 16 %, y la fibrosis quística en 14,7 %.

La sobrevida general actuarial incluido el período postoperatorio es del 70 % al año, 57 % a los tres años y 46 % a los cinco años aunque esta última cifra es de escasa significación dado el reducido número de pacientes. La sobrevida de transplantados uni y bilaterales es similar aunque ligeramente mejor para estos últimos. Si se tiene en cuenta la patología que motivó el trasplante, la mejor sobrevida es la de pacientes con EPOC, alrededor del 60 % a 3 años y la peor la de pacientes con enfermedad vascular pulmonar que no supera el 50 % a 3 años. (42)

Entre las causas de mortalidad, la infección bacteriana o viral es responsable de casi el 30 % de las muertes tanto antes como después de los 90 días posttrasplante.

En los primeros tres meses se agregan a al infección como causa de mortalidad, complicaciones directa o indirectamente relacionadas al procedimiento de ablación e implante como hemorragia, dehiscencia de la anastomosis bronquial y falla multiorgánica. En el postoperatorio alejado

sin embargo, el rechazo, y la bronquiolitis obliterante, constituyen una causa de muerte con incidencia similar a la infección.

Merecen una especial consideración entre las complicaciones: a) Las de la anastomosis bronquial. Su frecuencia descendió desde cifras tan altas como 75 % para las anastomosis traqueales y 30 % para las bronquiales, a los niveles actuales que oscilan entre el 10 y 12 %, la mayoría de ellas no fatales. (43-44) b) La bronquiolitis obliterante. Es una enfermedad inflamatoria estenosante de la pequeña vía aérea de muy baja incidencia en individuos no transplantados. Sin embargo, es una complicación común en transplantados cardiopulmonares y su frecuencia algo menor en pacientes con trasplante pulmonar. De las numerosas fisiopatologías propuestas, la más aceptada actualmente es la que considera a la bronquiolitis obliterante una manifestación crónica de rechazo y su solución por consiguiente dependerá del desarrollo de métodos más efectivos de inmunosupresión.

Su manejo requiere del diagnóstico precoz mediante medición seriada de flujos espiratorios y biopsia transbronquial cuando se detectan anomalías (36) y su tratamiento consiste en aumentar la inmunosupresión. En casos de extrema severidad debe recurrirse al retransplante pulmonar.

8. EXPECTATIVAS FUTURAS

Como ocurre en toda nueva práctica médica, la experiencia ha permitido identificar problemas claves aún no resueltos cuya solución requerirá, en algunos casos solo más experiencia y en otros indudablemente serán el resultado de investigación específica.

Razonablemente puede predecirse que en los próximos cinco años se dispondrá de: a) Una mejor definición del momento óptimo para el trasplante en diversas patologías. b) Un mejor aprovechamiento de los pulmones donados, como resultado de métodos de preservación eficientes. c) Mejores métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento del rechazo y la bronquiolitis obliterante. d) Mejores métodos de inmunosupresión que permitirán un manejo sencillo de este aspecto crucial del trasplante.

Para un futuro alejado, las expectativas están puestas en que los progresos en los conocimientos de la inmunología hagan factible la aplicación del xenotrasplante, esto es, resolver el problema de la escasez de donantes utilizando órganos animales.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Egan, T.M. Trulock, E.P. Boychuk, J. Ochoa, L. Cooper, J.D. Analysis of referrals for lung transplantation. *Chest* 1991; 99:867-70.
- (2) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. Tenth Official Report. *J. Heart Lung Transplant.* 1993; 12:541-8.
- (3) Saint Louis International Lung Transplant Registry. Whashington University School of Medicine. Saint Louis - USA. September 1994 report.
- (4) Flume, P.A. Egan, T.M. Westerman, J.H. Paradowsky, L.J. Yankoskas, J.R. Detterbeck, F.C. Mill, M.R. Lung transplantation for mechanically ventilated patients. *J. Heart Lung Transplant.* 1994; 13:15-21.
- (5) Demertzis, S. Haverich, A. Adult respiratory distress syndrome and lung transplantation (letter). *J. Heart Lung Transplant.* 1993; 12:878-9.
- (6) Navarro, R. Lung transplantation in adult respiratory distress syndrome (letter). *J. Heart Lung Transplant.* 1993; 12:880.
- (7) Spray, T.L. Mallory, G.B. Canter, C.B. Huddleston, C.B. Pediatric lung transplantation, Indications, Techniques and early results. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 1994; 107:990-1000.
- (8) Thurlbeck, W. Postnatal human lung growth. *Thorax* 1982; 37:564-71.
- (9) Egan, T.M. Boychuk, J.E. Rosatok, A. Cooper, J.D. Whence the lungs? A study to assess suitability of donors lungs for transplantation. *Transplantation* 1992; 53:420-2.
- (10) Steinhoff, G. Behrend, M. Wagner, T.O. Hoper, M.H. Haverich, A. Early diagnosis and effective treatment of pulmonary CMV infection after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1991; 10:9-14.
- (11) Egan, T.M. Lambert, C.J. Reddick, R. Vlicny, K.S. Keagy, B.A. Wilcox, B.R. A strategy to increase the donor pool: Use of cadaver lungs for transplantation. *Ann., Thorac. Surg.* 1991; 52:1113-21.
- (12) Novick, R.J. Menkis, A.H. McKenzie, F.N. New trends in lung preservation: A collective review. *J. Heart Lung Transplant.* 1992; 11:377-92.
- (13) Fehrenbaj, H. Hirt, S.W. Walkers, T. Schnabel, P.A. Haverich, A. Richter, J. Euro-Collins flush perfusion in human lung preservation. Ultrastructural studies of the preservation quality of the contralateral lung in clinical single lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1994; 13:1-14.
- (14) Unruh, H. Pulmonary endothelial cell function after modified Euro-Collins solution infusion. *J. Heart Lung Transplant.* 1993; 12:700-5.
- (15) Bresticker, M.A. Lo Cicero, J. Oba, J. Greene, R. Successful extended lung preservation with UW solution. *Transplantation* 1992; 54:780-4.
- (16) Metras, H. Note préliminaire sur la greffe totale du poumon chez le chien. *Proc. Acad. Sci.* 1950; 231:1176-7.
- (17) Cooper, J.D. comentario en: Metras, D. Henri Metras: A pionner in lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1992; 11:1213-6.
- (18) Lima, O. Goldberg, M. Peters, W.J. Bronchial omentopexy in canine lung transplantation. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 1982; 83:418-21.
- (19) Cooper, J.D. Pearson, F.G. Patterson, G.A. Todd, T.R. Ginsberg, R.J. Goldberg, M. De Majo, W.A.P. Technique of successful lung transplantation in humans. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1987; 93:173-81.

- (20) Calhoon, JH. Grover, FL. Gibbons, WJ. Bryan, CL. Levine, SM. Bailey, SR. Nichols, L. Lum, C. Trinkle, JK. Single lung transplantation, alternative indications and technique. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 1991; 101:816-25.
- (21) Patterson, GA. Cooper, JD. Goldman, B. Weisel, RD. Pearson, FG. Waters, PF. Todd, TR. Scully, H. Goldberg, M. Ginsberg, RJ. Technique of successful clinical double-lung transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 1988; 45:626-33.
- (22) Pasque, MK. Cooper, JD. Kaiser, LR. Haydock, DA. Triantafyllou, A. Trulock, EP. Improved technique for bilateral lung transplantation. Rationale and initial clinical experience. *Ann. Thorac. Surg.* 1990; 49:785-91.
- (23) Pump, KK. The bronchial arteries and their anastomoses in the human lung. *Dis. Chest* 1986; 43:245-55.
- (24) Pearson, FG. discussion en Mills, NL. Boyd, AD. Gherapong, C. The significance of bronchial circulation in lung transplantation. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 1970; 60:866-78.
- (25) Baman, SA. Ardell, JL. Parker, JC. Perry, ML. Taylor, AE. Pulmonary and systemic blood contributions to upper airways in canine lungs. *Am. J. Physiol.* 1988; 255:H 1130-5.
- (26) Laks, H. Lonic, HW. Haas, GS. Drinkwater, DC. Lewis, W. Permut, LC. Stein, DG. Chang, P. New technique of vascularization of the trachea and bronchus for lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1991; 10:280-7.
- (27) de Hoyos, A. Demajo, W. Snell, G. Miller, J. Winton, T. Maurer, JR. Patterson, GA. Preoperative prediction for the use of cardiopulmonary by pass in lung transplantation. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 1993; 106:787-96.
- (28) Aeba, R. Griffith, BP. Kormos, RL. Armitage, J.M. Gasior, TA. Furham, CR. Yousem, S.A. Hardesty, RL. Effect of cardiopulmonary by pass on early graft dysfunction in clinical lung transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 1994; 57:715-22.
- (29) Bidstrup, B. Royston, D. Sopsford, R. Taylor, K. Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary by pass with high dose aprotinin. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 1989; 97:364-72.
- (30) Cooper, JD. Patterson, GA. Trulock, EP. Results of single and bilateral lung transplantation in 131 consecutive recipients. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 1994; 107:460-71.
- (31) Hirai, T. Wada, H. Hasegawa, S. Inui, K. Yokomise, H. Yomazaki, F. Aoki, M. Hitami, S. The immunosuppressive effect of FK-506 on canine lung transplantation. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 1992; 103:1127-35.
- (32) Armitage, JM. Kormos, RL. Fung, J. Lavee, J. Fricker, FJ. Griffith, BP. Stuart, RS. Marrone, GC. Hardesty, RL. Todo, S. Tzakis, A. Starzl, TE. Preliminary experience with FK-506 in thoracic organ transplantation. *Transplantation* 1991; 52:164-7.
- (33) Hirai, T. Waddel, TK. Puskas, JD. Wada, H. Hitami, S. Gorczynski, RM. Slutsky, AS. Patterson, GA. Prolonged lung allograft survival with a short course of FK-506. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 1993; 105:1-8.
- (34) Kramer, MR. Staehr, C. Whang, JL. Berry, GJ. Sibley, R. Marshall, SE. The diagnosis of obliterative bronchiolitis after heart-lung and lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1993; 12:675-81.
- (35) Sibley, RK. Berry, GJ. Tazelaar, HD. Kroemer, MR. Theodore, J. Marshall, SE. Billingham, ME. Starnes, VA. The role of transbronchial lung biopsies in the management of lung transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 1993; 12:308-24.
- (36) International Society for Heart and Lung Transplantation: Joel D. Cooper et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. *J. Heart Lung Transplant.* 1993; 12:713-6.
- (37) Tanabe, H. Yada, I. Namikawa, S. Kusagawa, M. Early detection of lung rejection by measurement of bronchial mucosal blood flow using laser Doppler flowmeter. *Transplant. Proc.* 1989; 21:2590-1.
- (38) Takao, M. Katayama, Y. Tanabe, H. Hiraiwa, T. Mizutani, T. Histologic changes in donor bronchi may explain the reduced mucosal blood flow seen during acute lung allograft rejection. *J. Heart Lung Transplant.* 1992; 11:994-1000.
- (39) Jordan, SC. Marchevsky, A. Ross, D. Toyoda, M. Waters, PF. Serum Interleukin-2 levels in lung transplantation recipients: correlations with findings on transbronchial biopsy. *J. Heart. Lung Transplant.* 1992; 11:1001-4.
- (40) Boccardo, G. Albano, S. Alvarellos, T. Massari, P. Giraud, C. Soluble IL-2R assay and blastogenesis in the immunological monitoring of kidney transplant patients. *Transplant. Proc.* 1994; 26:2854-6.
- (41) Shennib, H. Massad, G. Reynaud, M. Nairclerc, M. Efficacy of OKT3 therapy for acute rejection in isolated lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1994; 13:514-9.
- (42) Cooper, JD. Patterson, CA. Grossman, R. Maurer, J. Double-lung transplant for advanced chronic obstructive lung disease. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1989; 139:303-7.
- (43) Patterson, GA. Todd, TR. Cooper, JD. Pearson, FG. Winton, TL. Maurer, J. Airway complications after double-lung transplantation. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 1990; 99:14-21.
- (44) Griffith, BP. Magee, MJ. Gonzalez, IF. Havel, R. Armitage, JM. Hardesty, RL. Anastomotic pitfalls in lung transplantation. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 1994; 107:743-54.

