

Instituto Español de Fisiología y Bioquímica del C. S. I. C.
Sección de Fisiología Comparada - Facultad de Farmacia de Madrid
Cátedra de Fisiología Animal Aplicada
(Prof. J. Lucas Gallego)

II. Modificaciones biológicas en hipotermia experimental

por

F. Cantero-Gómez, J. Lucas-Gallego, P. Muñoz-Cardona, A. Navarro-Ruiz
y J. Fraile-Blanco

(Recibido para publicar el 1 de marzo de 1958)

La hipotermia existe desde que la naturaleza creó sin estudios previos experimentales los animales invernantes, aunque el estado de éstos es más bien hipotermia que invernación, en el sentido que la definió LABORIT, a pesar de bautizarla con ese nombre.

Fueron SIMPSON y HERRING (20) en 1905, los que iniciaron estos estudios comprobando el efecto anestésico reversible del frío en los animales homeotermos y la llamaron invernación artificial.

En 1938, ALLEN (3) estudió el efecto protector del frío en la gangrena de las extremidades reduciendo el metabolismo tisular; HENNY y FAY (10) aplicaron el frío en el tratamiento del cancer.

La refrigeración general fué empleada en 1939 por FAY y SMITH (11 y 21) que lograron en animales temperaturas de 24°C., compatibles con la vida.

HERMANN (12) ensayó el frío en el tratamiento de psicópatas, y en los campos de concentración alemanes, ALEXANDER (2) experimentó con seres humanos.

Mc QUISTON (16) en 1949, relacionó el frío con las cardio-

patías descompensadas, aplicándolo para el tratamiento de la hipoxia tisular y en 1950 BIGELOW (4), por primera vez, al problema de la hipoxia cerebral en cirugía cardíaca exangüe.

DELORME (8) en 1952, ideó un aparato para enfriamiento extracorpóreo de la corriente sanguínea, modificado pronto por ROSS (18 y 19) del Laboratorio de Cirugía Experimental de BROCK, en Londres.

SWAN (22) en 1953, para evitar estas técnicas tan laboriosas y cruentas, creó la del enfriamiento superficial en baño de hielo bajo anestesia.

CRAFOORD y SEIN (7), de Estocolmo; aprovechan la fibrilación ventricular para intervenir en lugar de combatirla.

LABORIT con HUGUENARD (13 y 14) asocian su hibernación con el enfriamiento, y con HOULMES (15) más recientemente, estudia el efecto de la somatotrofina en hipotermia.

BIGELOW (5) en Montreal, ha iniciado unas interesantes experiencias sobre la glándula de invernación que según él, tienen los animales invernantes.

AGOSTI (1), ELÍO (9), TAMAMES (17), TOVAR (23) y CANTERO (6) han publicado trabajos relacionados con estos problemas que plantea la invernación e hipotermia.

Con el empleo del corazón-pulmón artificial parecía resuelto el problema de la cirugía cardíaca exangüe, pero son muchas sus dificultades técnicas e imperfecta la suplencia de un corazón y unos pulmones por una máquina (acidosis, hemólisis, oxigenación y débito circulatorio), que es por lo que iniciamos nuestro trabajo experimental.

El objeto final de este trabajo es conseguir el mayor tiempo posible para el cirujano con el corazón exangüe, sin lesiones anóxicas cerebrales irreversibles y evitar la fibrilación ventricular tan constante y paralela a la disminución de la temperatura. Nuestro propósito es buscar la mejor técnica anestésica y de hipotermia para las citadas experiencias.

Material y métodos

El material vivo empleado hasta ahora, han sido 35 perros de la perrera Municipal de Madrid; 31 machos y 4 hembras, sin seleccionar, sanos, de un peso medio de 17 kilos oscilando entre 10 y 23, de estado general bueno, 10 algo desnutridos. La temperatura rectal es de 39°C., entre 37 y 41, y el pulso cardíaco de 150 pulsaciones al minuto entre 110 y 208 pul/m.

La técnica anestésica ha sido: 15 perros no han sido premedicados y 20 se han premedicado de 1/2 a 1 hora antes de la inducción, ensayando Atropina, Morfina, Dolantina, Fenergan, Largactil e Hydergina. La inducción la hemos efectuado

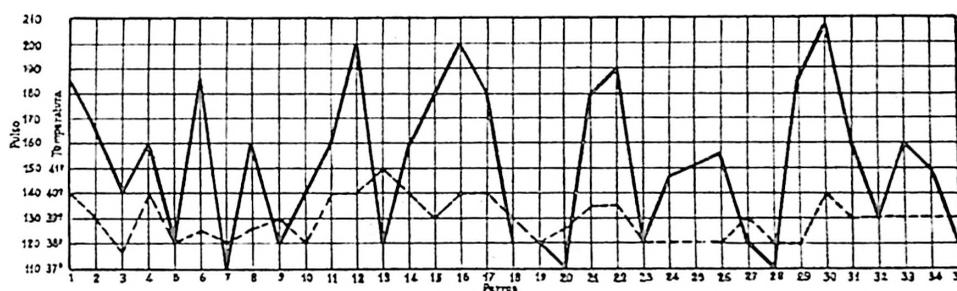
con Tiobarbital, y en 8 perros hemos usado Flaxedil como relajador. La intubación se ha hecho con técnica ideada por nosotros para perros, con sonda endotraqueal tipo Magill n.º 10 con manguito, conexión de Cobb, sistema cerrado de vaiven con canister de adultos y bolsa de reinhalación de cuatro litros. Hemos empleado aparato de anestesia Mie de dos gases con dos vaporizadores de éter. Todos los perros se han mantenido con éter y de 500 a 1000 cc/m de oxígeno. En 10 perros hemos tenido que potencializar con Tiobarbital en el baño frío por temblor. La respiración fué controlada siendo su ritmo de 30 a 40 por minuto, para profundizar la anestesia, en los tiempos de apnea por Flaxedil o apnea por baja temperatura. Antes y después del clampaje de las cavas se ha efectuado sólo oxigenación de 2000 cc/m con válvula espiratoria abierta.

La técnica de hipotermia seguida, ha sido la de SWAN con baño frío a 4° y el recalentamiento encendiendo la estufa de la mesa de operaciones una vez desclampadas las cavas y baño caliente a 44° C., después de cerrar el tórax.

Resultados

En relación con la ficha de los perros hemos observado que soportan mejor la hipotermia los animales bien nutridos, más jóvenes, de pelo largo y de raza loba o con mezcla de ella, sea cual fuere su sexo. La temperatura inicial del perro no influye en el curso de la hipotermia, y cuando el pulso es normal o poco taquicárdico la soportan mejor.

El fichaje del perro, toma de peso, temperatura, pulso, etc., desencadenan al animal una serie de estímulos que le producen una taquipnea hasta de 160 respiraciones por minuto, un pulso con oscilaciones tan irregulares de unos perros a otros como de 110 a 208 pulsaciones por minuto, enorme sialorrea



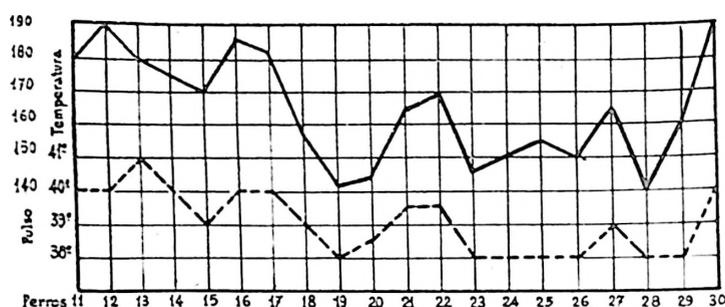
GRAFICA N.º 1.— Valores del pulso y de la temperatura rectal (perros sin premedicar).

Línea continua = Pulsaciones.
Línea de puntos = Temperaturas.

y una pupila de 8/10; consideramos un perro normal según nuestra experiencia cuando tienen 100 pul/m., de 30 a 40 respiraciones por minuto, ligera insalivación y la relación entre sus diámetros de pupila e iris de 2/10 a la luz normal del quirófano.

En la gráfica n.º 1 de pulso y de temperatura, de los 35 perros durante el fichaje se ve la no relación entre ambos por el estado emocional y defensivo del animal.

La premedicación empleada como norma general, después



GRAFICA N.º 2. — Valores del pulso y de la temperatura rectal (perros premedicados).

Línea continua = Pulsaciones
Línea de puntos = Temperaturas.

de ensayar varios fármacos, ha sido: Dolantina y Fenegan 1 mgrs. por kilo de peso, Atropina 0,1 mgr. por cada 5 kilos de peso, e Hydergina 0,3 mgr. a cada perro; a algunos se le ha repetido esta dosis de Hydergina por persistir taquicardia a 34°C.

El efecto de esta premedicación es bien manifiesto si observamos la gráfica n.º 2 en la que por supuesto, la temperatura no se ha modificado, pero el pulso se ha hecho paralelo a ésta, elevándose algo el número normal de pulsaciones hasta 140 por minuto y reduciendo bastante las taquicardias emotivas. La respiración se hace más profunda y menos rápida, unas 60 por minuto; disminuye algo la sialorrea y la midriasis cede hasta 6/10. La premedicación ha sido por vía intramuscular una hora antes de la inducción en 10 perros, y diez minutos antes por vía endovenosa en los otros 10, con resultados prácticamente iguales, como se refleja en la gráfica.

La inducción se ha efectuado con Tiobarbital al 5 por ciento por vía endovenosa lentamente, a razón de 30 mg por kilogramo de peso; esta es la dosis óptima calculada después de varias pruebas. Hemos observado que la respiración baja hasta 10 por minuto, es menos profunda y llega a producir apnea si se in-

yecta más dosis. En algunos perros se observa una ligera y pasajera taquicardia, unas 165 pulsaciones por minuto.

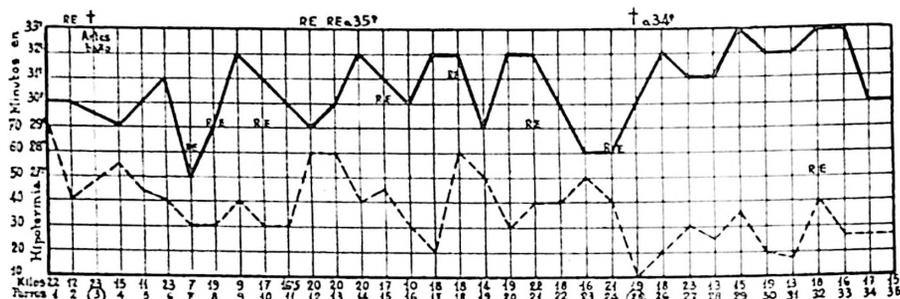
El perro tiene un repliegue conjuntival a partir de la cárcula lagrimal, que si no tan grande como el tercer párpado de las aves, es bien manifiesto. Después de la inyección de Tiobarbital o Pentotal aparece (constante en 60 perros que lo hemos usado hasta la fecha) un estrabismo convergente doble tan marcado, que desaparece totalmente el iris debajo de este repliegue, o sólo se ve escasamente un milímetro. Este es el momento óptimo para la intubación y anestesia, que ha de ser muy rápida pues el efecto de estos barbitúricos es más ultrarápido que en el ser humano.

No es necesario el uso de relajadores para la intubación traqueal, según nuestra técnica, y si lo hemos usado en 8 perros ha sido para evitar el temblor, conseguir descenso de la temperatura y profundidad anestésica mayores, con menos concentración de éter.

En cifras medias hemos mantenido la anestesia, pues es variable de unos animales a otros y según tengan o no respiración espontánea con las siguientes concentraciones: Para profundizar la anestesia hemos utilizado concentración máxima de éter en los dos vaporizadores y oxígeno 600 cc/m., entonces el pulso se hace algo menos rápido, unas 160 pul/m., la respiración más rápida y profunda sobre 40 res/m. y el estrabismo cede lentamente. Al conseguir el plano 3.º del III período de anestesia el ojo está centrado en miosis de 1/10 y sin reflejos, el pulso de 150 pul/m. y la respiración es profunda, refleja y de 30 res/m.; un ritmo aún más bradipnéico a temperatura normal, indica proximidad del 4.º plano.

Se mantiene esta profundidad unos 10 minutos en el baño frío, hasta que nos acercamos a los 34°C. En este momento dejamos un solo vaporizador en concentración máxima otros 10 minutos aproximadamente hasta que la pupila empieza a agrandarse, 3/10; ponemos concentración media de éter en un vaporizador y 600cc/m. de oxígeno y si con la sucesiva disminución de temperatura hay temblor potencializamos con 50 mgrs. de Tiobarbital y se continúa así hasta la salida del baño frío; en esta etapa la pupila está en 3/10. Continuamos el mantenimiento de la anestesia fuera del baño con ligeros indicios de éter y 600cc/m. de oxígeno. A los 10 minutos de estar el perro en la mesa de operaciones sobre el lado izquierdo y la operación en marcha, la pupila del ojo izquierdo está en 1/10 y la del ojo derecho en 4/10, es una anisocoria bien manifiesta, que no cede hasta el tiempo de la intervención que consiste en el clampaje de las venas cavas. Cinco minutos antes del clampaje se corta todo vestigio de éter y se hace gran oxigenación con

200cc/m. La anisocoria desaparece al producirse con el clampaje midriásis en ambos ojos hasta 8/10, al final del mismo llega a borrarse todo el iris por midriásis intensa 10/10. Durante el tiempo del clampaje se desconecta el aparato por lo que se colapsa el pulmón y se consigue más campo para el cirujano (la ventilación es nula por el clampaje). Al desclampar se administra de nuevo oxígeno con 2000cc/m. y válvula espiratoria abierta. A los 5 minutos se suministra concentración mínima de éter en un vaporizador y 1000cc/m. de oxígeno; posteriormente, cuando se comienza la sutura de los planos torácicos se eleva la concentración a éter medio e igual cantidad de oxígeno, con lo que se consigue una profundidad anestésica suficiente para la entrada del perro en el baño caliente, con lo



GRAFICA N.º 3.—Tiempo de enfriamiento. Temp. baño 2°-5°

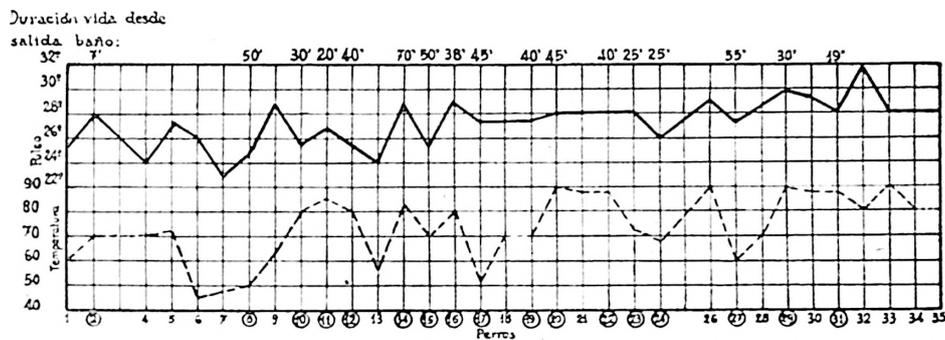
† = Momento muerte.
 Línea continua = Hipotermias.
 Línea de puntos = Minutos.
 Círculo = Perros muertos. RE = Respiración espontánea.

que vuelve la pupila progresivamente a 4/10. Al recuperar la respiración espontánea se corta definitivamente el éter, pero se sigue con 1000cc/m. de oxígeno; en este momento la pupila está en discreta midriásis 5/10 y posteriormente aumenta a medida que se reanima el animal. Al desintubar, la recuperación es completa, la pupila es midriásica de 8/10, aproximadamente igual que en las tomas de datos para la ficha del animal.

Recogemos en la gráfica n.º 3 el descenso de temperatura que se ha conseguido en el baño frío, éste ha sido en los distintos animales de 27° a 33°C., con una media de 30,6°C.; el tiempo que hemos tardado en éste ha sido de 18 a 70 minutos, con una media de 37 minutos, y está en relación con el peso de los animales, se registra, así mismo, hasta qué temperatura han tenido respiración espontánea que oscila entre 27 y 35°C., con una media de 30°C. En los perros que se les inyectó Flaxedil bajó la temperatura más rápidamente y de estos 3 temblaron; de los 27 restantes, sin Flaxedil, temblaron 6. El des-

censo de la temperatura y el pulso en el enfriamiento son paralelos ; si existe continua y relativa taquicardia desde que se inicia el descenso de la temperatura el perro es propenso a la fibrilación ventricular, si el pulso y la temperatura disminuyen en principio paralelamente y aparece taquicardia espontánea nos indica inmediato temblor.

En el perro n.º 3 de este cuadro, cuando se profundizaba la anestesia, se comprobó, por observación directa del corazón : fibrilación ventricular, causa de la muerte. El perro n.º 25 murió a los 15 minutos del baño frío en fibrilación ventricular, se le habían inyectado 30 mgrs de Flaxedil y en los primeros 10 minutos bajó la temperatura de 38 a 34° C. sin temblor.



GRAFICA N.º 4.—Valores de la temperatura mínima alcanzada y pulso
 Línea continua = Temperaturas.
 Línea de puntos = Pulsaciones.
 Círculo = Perros muertos.

Después de la salida del baño la temperatura sigue bajando como se puede observar en la gráfica n.º 4, alcanzando mínimas entre 23 y 32° C. con una media de 26,8° C. ; el pulso baja paralelamente con la temperatura, oscilando entre 44 y 90 pulsaciones/m. con una media de 74 pul/m. El tiempo que tarda en bajar la temperatura fuera del baño oscila entre 10 y 70 minutos con una media de 45 minutos. El 55 por 100 de los perros operados han experimentado un pequeño aumento, o detención en la disminución de la temperatura rectal de 0,5 a 1° C. a los 5 ó 10 minutos de abrir la pleura, el aumento desaparece e incluso sigue bajando a los pocos minutos. A estas temperaturas, durante las maniobras de la intervención, y a los minutos de salida del baño, que se registran en la gráfica, han muerto 17 perros :

N.º 2 : Al incidir planos torácicos no sangran, rápidamente se abre pared, corazón parado que no obedece a maniobras de reanimación.

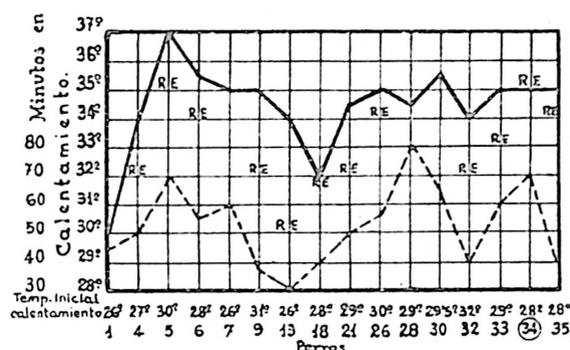
- N.º 8 : Fibrilación ventricular a los 7 minutos del clampaje de cavas.
- N.º 10 : Fibrilación ventricular antes del clampaje de cavas.
- N.º 11 : Fibrilación ventricular antes del clampaje de cavas.
- N.º 12 : Fibrilación ventricular al desclampar cava inferior, 12 minutos clampaje.
- N.º 14 : Parada cardíaca a los 12 minutos de clampaje, cede con maniobras de reanimación y fibrila al salir de la parada cardíaca.
- N.º 15 : Fibrilación ventricular a los 7 minutos del clampaje de cavas.
- N.º 16 : Parada cardíaca a los 8 minutos del clampaje, cede por maniobras de reanimación y fibrila al salir de la parada cardíaca.
- N.º 17 : Parada cardíaca a los 10 minutos del clampaje, cede al desclampar cava superior y fibrila al desclampar cava inferior.
- N.º 19 : Fibrilación ventricular al desclampar cava inferior; 12 minutos de clampaje de cavas.
- N.º 20 : Fibrilación ventricular al desclampar cava inferior; 10 minutos de clampaje de cavas.
- N.º 22 : Fibrilación ventricular a los 7 minutos del clampaje de cavas.
- N.º 23 : Fibrilación ventricular a los 6 minutos del clampaje de cavas.
- N.º 24 : Fibrilación ventricular a las 3 minutos del clampaje de cavas.
- N.º 27 : Fibrilación ventricular a los 5 minutos del clampaje de cavas.
- N.º 29 : Fibrilación ventricular a los 5 minutos del clampaje de cavas.
- N.º 31 : Fibrilación ventricular a los 4 minutos del clampaje de cavas.

Una vez concluida la intervención se protege la sutura con tiras de esparadrano y se procede al recalentamiento en baño de 44 a 46° C. de temperatura.

En la gráfica n.º 5 registramos la temperatura alcanzada en el baño caliente, oscilando entre 30 y 37° C. con media de 34.5° C., necesitando para esta elevación de 30 a 80 minutos con media de 52 minutos. Como puede verse, estas cifras no guardan relación con el peso del perro ni con la temperatura que iniciaron el recalentamiento. Si comparamos los tiempos de recalentamiento con sus respectivos de enfriamiento nos encontramos que son inversos, sobre todo en el sentido de que el

enfriamiento rápido precisa mucho más tiempo de recalentamiento.

Han recuperado la respiración espontánea entre 28 y 35° C. con media de 32° C. Los perros que recuperaron su respiración sobre esta media o por debajo de ella fue su reanimación más rápida y completa. Dos perros, el 28 y el 30, no recuperaron la respiración, con dosis de Flaxedil de 10 mgrs a cada uno, 90 minutos antes de conseguir temperaturas de 34,5 y 35,5° C. respectivamente; el tiempo y las temperaturas son más que suficientes para que hubiesen recuperado su respiración espontánea.



GRAFICA N.º 5. — Tiempo de calentamiento. *Temp. baño 44°-46*

Línea continua = Temperaturas.
 Línea de puntos = Minutos.
 Círculo = Perros muertos.
 R.E. = Respiración espontánea.

En el perro n.º 34 al comenzar la intervención se acaba el oxígeno, se realiza la respiración controlada con aire atmosférico inyectado por medio de una pera de Richardson en la bolsa de reinhalación del circuito abierto del aparato de anestesia. No se apreció diferencia con la respiración de oxígeno durante la intervención. A los 70 minutos de recalentamiento, con 35° C. de temperatura rectal, dejamos un minuto sin respiración controlada para comprobar si aparecía respiración espontánea; este tiempo fue suficiente para que apareciera una fibrilación ventricular causa de la muerte.

Durante las maniobras de salida del baño, secado y cura definitiva de la herida torácica, el animal respira sólo aire atmosférico y si no hay ninguna complicación cardiorespiratoria se procede a la desintubación y traslado a la enfermería donde queda echado sobre el hemitórax herido para facilitar su respiración.

Durante la desintubación o seguidamente a la misma han muerto 5 perros :

- N.º 4 : Con respiración que parecía normal, apnea súbita al desintubar, que no se recupera con oxigenación. La muerte posiblemente fue la causa de la apnea. Se mantuvo el clampaje en este perro 20 minutos a 24°C. de temperatura rectal.
- N.º 9 : Igual al anterior, pero con más tiempo se vuelve a intubar, se recupera con respiración controlada, se acaba el oxígeno, entre el cambio de bala se continúa con aire, paro cardíaco y muerte.
- N.º 18 : Apnea por posible revascularización, muere con convulsiones anóxicas.
- N.º 28 : Sin respiración suficiente ni reanimación completa se traslada a la enfermería y murió a los pocos minutos.
- N.º 30 : Apnea por revascularización se le inyecta en safena 1 mgr de Atropina y 5 minutos después una ampolla de Prostigmina, por no iniciar respiración pasados 15 minutos otras dos ampollas de Prostigmina ; presenta fuertes contracciones diafragmáticas, aunque sin inspiración normal, aun dándole oxígeno en respiración ayudada sincrónica con sus contracciones diafragmáticas, continúan las convulsiones y muere.

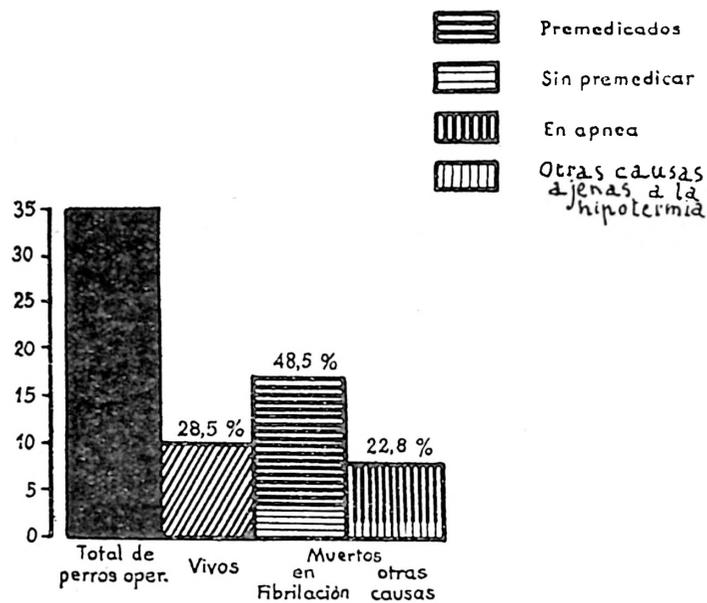
Exponemos a continuación un resumen esquemático, n.º 6, de la marcha de la hipotermia con todas las cifras medias de los 10 perros supervivientes. con representación del estudio que hemos hecho de la pupila del perro, un esquema de la respiración en los distintos momentos de la experiencia y las curvas completas de la temperatura y pulso en el enfriamiento, operación y recalentamiento, procurando la correlación en el tiempo y con la intervención.

Finalmente exponemos en el cuadro n.º 7, los resultados habidos (supervivencia y muerte) en nuestra experiencia.

De los 35 perros operados hemos tenido un 28,5 por 100 de supervivientes y un 71,5 por 100 de mortalidad, pero de éste descontamos un 22,8 por 100 muertos por causas ajenas a la hipotermia. Del 48,5 por 100 muertos en fibrilación ventricular, solamente un 8,5 por 100 es de perros sin premedicar y el 40 por 100 restante de los premedicados, diferencia bien notable a favor de los «no premedicados».

Hacemos a continuación una resumida historia de los supervivientes después de la intervención :

- N.º 1: Después de la intervención la respiración y reanimación son completas, pero insuficiente el recalentamiento, se deja con mantas y dos estufas y amanece muerto. 15 minutos de clampaje a 25°C.
- N.º 5: Murió a las 15 horas con síntomas de lesiones anóxicas cerebrales. Parada cardíaca durante el clampaje, que cede con adrenalina, cloruro cálcico y masaje. Entre clampaje y parada 17 minutos a 27°C. Segunda parada cardíaca en baño de recalentamiento



GRAFICA N.º 7. Resultados habidos (supervivencia y muerte) en los 35 perros sometidos a intervenciones cardíacas.

- a 34°C., que cede con Reargón en vena safena, parada y reanimación cardíacas registradas en el visoscop del electrocardiógrafo.
- N.º 6: A los 20 días después de la intervención pnoneumotórax espontáneo cerrado también espontáneamente al terminar de drenar pus. A los 45 días aparece muerto, en autopsia rotura de aurícula en las inmediaciones de la sutura y gran hemotórax. 19 minutos clampaje a 26°C.
- N.º 7: Murió a las 15 horas con síntomas de lesiones cerebrales anóxicas. 20 minutos clampaje a 23°C.; sin complicaciones en la hipotermia ni durante la inter-

vención. Respiración espontánea a 27° del recalentamiento; a 34° trastornos respiratorios que se corrigen con respiración ayudada de oxígeno 100 por 100.

- N.° 13 : Vivió perfectamente 27 días, y se le empleó para otra experiencia de hipotermia y murió en la segunda intervención. 18 minutos de clampaje a 24°C., la primera y 12 minutos a 27°C., la segunda hipotermia.
- N.° 21 : Perra muy vieja, en la muda de pelo y desnutrida; soportó la hipotermia e intervención sin complicaciones; murió a los 10 días muy triste y sin comer. 10 minutos de clampaje a 28°C.
- N.° 26 : Vivió perfectamente 18 días y se le empleó para una segunda hipotermia y murió la segunda vez en fibrilación ventricular al iniciar la auriculotomía. 7 minutos de clampaje a 28° y 4 minutos a 29° la segunda.
- N.° 32 : Vivió perfectamente 9 días. 9 minutos de clampaje a 32°C.
- N.° 33 : Vivió perfectamente 7 días. 10 minutos de clampaje a 28°C.
- N.° 35 : Vivió perfectamente 5 días. 12 minutos de clampaje a 28°C.

Los tres últimos perros se emplearon para otras experiencias, no de hipotermia y se comportaron en ellas como animales normales, sin tener anomalías consiguientes a sus cardiotoromías.

Discusión

Creemos que una capa de tejido adiposo más gruesa y el pelo largo de los animales les protege algo del descenso rápido de temperatura, por ello los de estas características soportan mejor la hipotermia.

En cuanto a la edad nos parece que los más jóvenes soportan mejor el enfriamiento, sorprendiéndonos la perra n.° 21 que la toleró muy bien, aunque no así el postoperatorio.

Es significativo el hecho de que de los 10 supervivientes 4 eran lobos 1 lulú-lobo y 1 con mezcla de terranova, sospechando que en estas razas existen ciertos factores, sino orgánicos, al menos hereditarios de sus orígenes, que los hacen más adaptables a la hipotermia.

Después de múltiples ensayos fué adaptada como premedicación más propicia para nuestras experiencias la de Atropina,

Dolantina, Genergan e Hydergina, encontrándonos que si bien produce el efecto inhibitor neuroendocrino que buscábamos, no es buena en hipotermia pues produce aumento de la irritabilidad del miocardio que lo hace más propenso a la fibrilación ventricular a bajas temperaturas. Por otra parte nos encontramos que en los perros no premedicados bajo la temperatura hasta 25° , *citra media*, y en los premedicados sólo hasta $27,5^{\circ}\text{C}$., si bien sustituimos el Largacil por Hydergina, ya que el primero producía taquicardia de malos resultados en hipotermia y la segunda tiene un efecto bradicárdico.

La inducción anestésica la hemos efectuado con Tiobarbital por ser el más rápido y asequible para animales; con éter es dificultosísima en el perro, con protóxido hay que dejar al animal anóxico y el ciclopropano por su marcada acción sobre la excitabilidad del corazón, que lo hace más irritable, nos parece descartado su uso para hipotermia.

Creíamos en principio que el estrabismo que aparece tras la inducción fuera debido a una razón especial de los ejes del globo ocular y de la órbita del perro, ya que la relajación con sólo Tiobarbital es bastante completa, pero no fué así, pues al profundizar la anestesia con éter el ojo se centraba, quedándonos sólo por suponer una acción parésica sobre determinados músculos oculares.

Escogimos el éter como anestésico por ser el menos tóxico sobre la fibra cardíaca y porque al ser el más eupnéico nos serviría para comprobar a las temperaturas que el perro pierde y recupera su respiración espontánea; para el perro se necesitan concentraciones elevadas de éter para mantener la profundidad anestésica que se requiere para el enfriamiento.

No creemos conveniente dejar el animal sólo con respiración espontánea por debajo de 34°C ., pues siendo ésta muy bradipnéica y superficial se podría llegar a la hipercápnea que aumenta la irritabilidad del miocardio favoreciendo la fibrilación ventricular. Preferimos la respiración controlada con oxígeno, sin mezcla alguna de CO_2 y así con la absorción de éste que aunque incurriéramos en una alcalosis por hiperventilación siempre sería preferible la parada cardíaca a la fibrilación. Aún mejor nos parece la respiración controlada con presiones positiva y negativa, pues sólo la primera más frecuente, disminuye a veces en el perro hasta un 70 por 100 la presión arterial y aumenta aún más el éstasis sanguíneo central normal en hipotermia.

Los relajadores naturales y sintéticos del mismo grupo son otros fármacos que no nos parecen indicados en hipotermia, pues si bien la anestesia fué mejor, bajó al emplearlos demasiado rápidamente la temperatura y no evitaron el temblor.

Como las dosis empleadas han sido muy pequeñas (30 a 10 mgrs. por animal) y, sin embargo, su efecto se prolongó hasta 95 minutos pensamos, que en el perro el Flaxedil o similares tienen una acción muy intensa, que el frío lo inactiva y al volver a calentar aparece su acción, ya que no fué posible su eliminación, pues la función renal llega casi a anularse a medida que desciende la temperatura.

Observamos que al hacer extracciones de sangre en vena safena canulada, a medida que baja la temperatura es más difícil conseguir sangre y por debajo de 28°C ., ocurre igual con arterias de segundo y tercer orden. Este fenómeno lo atribuimos a una gran vasoconstrucción periférica defensiva contra el frío, ayudada aún más por la caída tensional y el enlentecimiento de la corriente sanguínea. Esto mismo explica que al abrir la pared torácica sangre muy poco y que al profundizar en esta cavidad nos encontremos una gran congestión venosa, dilatación hepato-esplénica por congestión y dilatación cardíaca con prodominio del corazón derecho que desaparece al clampaje de las venas cavas.

Hemos comprobado que las temperaturas rectal y torácica son las mismas y que el pequeño y pasajero aumento de ésta, al exponer las vísceras torácicas a la temperatura ambiente, es acusado igualmente por el termómetro rectal.

Pensando en la causa de la anisocoria descrita anteriormente, creemos que la posición declive hacia la izquierda y la extensión de la cabeza, aumentan la hipotensión y el enlentecimiento de la sangre produciendo en el hemisferio izquierdo un remanso con acúmulo de CO_2 y pequeño, pero posible edema cerebral, causa de midriasis cruzada por parésia del motor ocular común; en el hemisferio derecho podría existir una hipoxia anémica causante de la midriasis directa por excitación del simpático. También pensamos en un reflejo periférico que podría desencadenar los estímulos del simpático derecho y cuya vía sería por los ganglios simpáticos cervicales y centro cilio espinal, produciendo también midriasis directa.

La parada cardíaca en el recalentamiento del perro n.º 5 creemos fué debida a una más acusada y brusca hipotensión consiguiente a la vasodilatación periférica por el calor, por esto con la sola terapéutica de una ampolla de Reargón cedió perfectamente.

De todos los animales con que hemos trabajado en otras experiencias y temperatura normal perros, gatos, conejos, cobayas, ratas, ratones y ranas, el perro resulta el más propenso a la fibrilación ventricular.

El tiempo máximo de anemia cerebral completa que hemos conseguido fué de 20 minutos a 23°C ., y el animal tuvo le-

siones cerebrales anóxicas causa de la muerte posterior. Sin embargo, conseguimos otro de 19 minutos a 26°C., que vivió perfectamente 45 días. Creemos que el primero (perro n.º 7), en las alteraciones respiratorias que tuvo en el recalentamiento a 34° fueron causa de las lesiones, si no totales que hubieran producido la muerte más inmediata, si para producirla a las 15 horas, pues con más temperatura-3°C., superior, el segundo (perro n.º 6), soportó perfectamente sólo un minuto menos de anoxia cerebral.

Conclusiones

1.ª El pulso cardíaco es regulado, a temperatura normal, por la premedicación con mezclas centropoplégicas o ganglioplégicas (especialmente Clorpromacina y similares), pero que por aumentar la irritabilidad del miocardio no nos parecen aconsejables en hipotermia.

2.ª Hemos conseguido descensos de la temperatura rectal, por la técnica de refrigeración superficial en baño de 4°C., hasta de 28°C. Fuera del baño frío aún baja la temperatura unos 5 grados más, si no se inicia el recalentamiento. Ni la desconexión neuroendocrina, ni el uso de curarizantes han favorecido el descenso de la temperatura, los primeros frenan este descenso a partir de los 28°C., y los segundos por hacerlo demasiado rápidamente favorecen el temblor.

3.ª La respiración espontánea se pierde entre los 28° y 30°C., posiblemente esta premedicación disminuye el umbral de excitabilidad del centro respiratorio. En el recalentamiento aparece la respiración espontánea sobre los 32°C. Hasta que se aclare el aumento de toxicidad y la eliminación de los curarizantes a baja temperatura no deben emplearse en hipotermia.

4.ª Caídas de la tensión arterial máxima hasta 50 mm. de Hg. y aumento de la presión venosa central +8 cm. de agua son normales en hipotermia. Esta bajada tensional progresiva en el enfriamiento no parece tener funestas consecuencias; no así en el recalentamiento que por vasodilatación periférica brusca por el calor y con más necesidades ya, el organismo, puede producir desfallecimiento y paro cardíaco.

5.ª El temblor debe evitarse, pues es de muy mal pronóstico en hipotermia. No hemos conseguido evitarlo con curarizantes, que aún a dosis mínimas nos producen apneas irreversibles aún después de 90 minutos de inyectarlo. Con 50 mgrs. de Tiobarbital, o similares, al iniciarse el temblor lo hacen desaparecer, por lo que nos parece la terapéutica ideal.

6.ª La acidosis es preciso combatirla; en hipotermia ésta es normal si se deja respiración espontánea que es insuficiente;

pequeño aumento de ella por acúmulo de CO_2 , por insignificante que éste sea, desencadena fibrilación ventricular.

7.^a La excitabilidad del miocardio está aumentada en hipotermia, traduciéndose en una irritabilidad que al menor estímulo del acto quirúrgico desencadena la fibrilación. La taquicardia a bajas temperaturas nos anuncia que es un corazón propenso a la fibrilación.

A bajas temperaturas el mejor fármaco para disminuir esta excitabilidad es el Sulfato de Esparteína y el mejor tónico cardíaco el Cloruro de Cálculo.

La fibrilación ventricular puede hacer su temible aparición ya a los 28°C . El corazón humano es menos propenso a la fibrilación ventricular que el del perro.

8.^a Hemos mantenido el cerebro del perro en anóxica completa hasta 20 minutos a 24°C . y hasta 10 minutos a 31°C ., sin lesiones cerebrales anóxicas manifiestas.

Resumen

Después de las experiencias realizadas en esta primera serie de 35 perros, en los que hemos mantenido la circulación interrumpida entre 10 y 20 minutos a temperaturas que oscilaron entre 31° y 23° centígrados, sin lesiones cerebrales manifiestas, hemos obtenido los resultados deseados con anestesia etérea profunda, inducida y potencializada con Tiobarbital, con circuito cerrado de vaivén, respiración controlada con flujo de oxígeno de 500 a 1.000 c. c. por minuto y con refrigeración superficial extracorpórea en baño a 4°C . y recalentamiento en baño a 45°C .

Hemos obtenido una supervivencia definitiva de un 28 % o una mortalidad por fibrilación ventricular de un 48 %.

Nos parecen interesantes el estrabismo y la anisocoria descritos, así como los buenos efectos terapéuticos del Sulfato de Esparteína, que disminuye la excitabilidad del miocardio y del Cloruro Cálculo como el mejor tónico cardíaco, ambos a bajas temperaturas.

Los ganglioplégicos y los relajadores sintéticos son muy tóxicos a bajas temperaturas, los primeros aumentan la irritabilidad del corazón y los segundos producen apneas de muy larga duración, aún a dosis mínimas.

Es necesario en hipotermia combatir el temblor, la acidosis, las caídas tensionales bruscas y la taquicardia.

Summary

Biological modifications on experimental hypothermia

We have carried out some experiments on hypothermia by superficial refrigeration with the object of obtaining the longest possible time of bloodless heart for the surgeon, without irreversible anoxic cerebral lesion and preventing, as far as possible, ventricular fibrillation so constant and parallel to the drop in temperature.

The living material used so far, has been 35 dogs, 31 male and 4 female, healthy, and with an average weight of 17 kilograms.

The fixation of the dog, sets off a series of stimuli which produce a taquipnea of up to 160 respirations per minute, a pulse with oscillations so irregular from dog to dog as 110 to 208 pulsations/m., enormous sialorrhea and a pupil of 8/10.

We have registered on graphic n.º 1 the pulse and temperatura of the 35 dogs during fixation, observing the alterations of the pulse caused by the emotional and defensive state of the animal.

Fifteen dogs have not been premedicated and 20 have been premedicated from 1/2 to one hour before the anesthetic induction, looking for the neuroendocrine disconnection desired for hypothermia, after several trials we have used: Meperidine and Phenergan 1 mg per kilogram of weight, Atropine 0.1 mg per each 5 kilograms of weight and Hydergine, 0.3 mg to each dog.

The effects of this premedication are very clear if we observe graphic n.º 2 on which the temperature has not varied, but the pulse has become parallel to this, respiration has become deeper and slower, some 60 res./m., sialorrhea has diminished slightly and mydriasis diminishes to 6/10. The temperature on the animals not premedicated dropped only to 25° C. and with some more cooling time on the premedicated dropped only to 27.5° C. On 10 dogs we applied the same premedication intravenously 10 minutes before the induction, being the results obtained practically the same as the 10 others on which it was administered intramuscularly one hour before.

We have done the induction slowly and endovenously with 5 per 100 thiobarbital at a dose of 30 mg per kilogram of weight, but stopping the administration if there was bradipnea of 10 res./m. because apnea is produced if more is administered.

We have observed that after the injection of thiobarbital or thiopentobarbital there appears a convergent double strabismus so marked, that the iris disappears completely.

We used a n.º 10 Magill endotracheal catheter with handle, Cobb connection, in the maintenance of anesthesia, back and forth closed circuit, with adult canister and medium type re-inhalation pouch, MIE anesthesia apparatus of two gases and two vaporizers on all dogs we have used ether on account of its being the most eupneic and least toxic for the myocardium and oxygen from 500 to 1000 cc./m., before and after clamping only oxygenation with 2000 cc./m. and open expiratory valve.

The hypothermia technique followed has been that of superficial reirrigation with cold bath at 4°C. and heating in bath at 44° C. turning the operation table stove on, with wet cloth, after declamping the cavas (Graphic n.º 3). We took the dogs out of the cold bath between 27 and 30° C. needing for this drop between 20 and 70 minutes, with an average of 37 minutes. The drop in temperature and pulse during the cooling are parallel.

After leaving the bath the temperature continues to drop during 20 to 70 more minutes obtaining minimums of up to 23° C. (Graphic n.º 4). Fifty five per cent of the dogs operated on have experimented a small upturn, or arrest on the drop, of the rectal temperature of 1/2 to 1° C. 5 to 10 minutes after the opening of the pleura, this disappears again, and the temperature even continues to drop after a few minutes.

Ten minutes after the dog was on the operating table on his left side and with the operation on, the pupil of the proximal eye is in miosis of 1/10 and the distal, right eye, on mydriasis of 5/10, very manifest anisocoria that does not abate till the clamping of the cavas.

The reheating was carried up to 35° C., in some it was continued to 37° C. on account of its respiration not being deep; the time required for this elevation varied between 30 and 70 minutes with an average of 52 minutes (Graphic n. 5).

Of the 35 dogs, on which various techniques of auriculostomy and ventriculostomy have been practiced, we have had a survival of 28.5 % and a mortality of 71.5 %, but from this we have to subtract 22.8 % dead of causes unrelated with hypothermia.

We think that young dogs, with more adipose tissue and long hair endure best the hypothermia.

It is a significant fact that of the 10 surviving dogs, 4 were wolf dogs, 1 with wolf dog mixture and one with Newfoundland race mixture; we suspect if on these races exist certain factors, if not organic at least hereditary of their origins, that make them more adaptable to hypothermia.

We have made the anesthetic induction with thiobarbital because of its being the fastest and most accessible for animals, finding that upon injecting it there appeared on some electrocardiograms an inversion of the T wave typical of anoxic myocardium lesions; we think that this is due more to its inhibition over the respiratory center than to direct action over the myocardium, although we have not discarded this possibility totally.

We thought at first that the strabismus that appears after the induction was due to a special reason of the ocular

globe axis and of the dog's orbit, because the relaxation with only thiobarbital is sufficiently thorough, but it was not so because upon deepening the anesthesia with ether the eye became centered leaving us the only alternative of attributing it to a parietic action over determinate ocular muscles, which we shall try to make clear on the dog when we resume these experiments.

The maximum time of complete cerebral anemia we have obtained was of 20 minutes at 23°C and the animal had anoxic cerebral lesions, cause of its posterior death. Nevertheless, we obtained another dog of 19 minutes at 26°C which lived perfectly 45 days. We think that on the first dog the respiratory alterations which he had during the reheating at 34°C were the cause of lesions, if not total which would have produced death more promptly, capable of producing it after 15 hours; since with 3 more degrees of temperature the second dog tolerated perfectly only one minute less of cerebral anoxia.

Conclusions

The cardiac pulse is regulated, at normal temperature, by premedication with neurovegetative disconnectors or ganglioplegic mixtures (specially Clorpromazine and similars) which increase the irritability of the myocardium, reason why this more or less hibernating type premedication does not appear to us advisable in hypothermia.

We have obtained drops in rectal temperature by the superficial cooling technique in bath at 4°C of down to 23°C. Out of the cold bath the temperature still drops about 5° more, if the reheating is not started. Neither the use of neurovegetative disconnectors or of curarizing agents has favoured the drop in temperature, the first brake this drop at 28°C.

The spontaneous respiration is lost between 28° and 30°C and on the previously hibernated animals between 30° and 32°C, this premedication probably diminishes the excitability threshold of the respiratory center. At the reheating the spontaneous respiration appears over 32°C. Until the toxicity and elimination of the curarizing agents at low temperature are made clear they should not be used in hypothermia.

Drops in the maximum arterial pressure to 40 mm. Hg. and elevations of the central venous pressure to 8 cm. of water are normal in hypothermia. This progressive drop of pressure in the cooling does not appear to have funest consequences; not so in the reheating which on account of the sudden peripheral vasodilatation and the greater needs of the organism already can produce syncope and heart failure.

Shaking should be avoided at all costs, as it is of very bad prognostic in hypothermia. We have not been able to avoid it with the use of curarizing agents which even at minimum doses produced irreversible apneas even 90 minutes after reheating, 50 mgrs. of thiobarbital or similar at the beginning of the shaking make it disappear, reason why it looks to us like the ideal therapeutic measure observing any possible modifications on the E. C. G.

We have to try to fight acidosis, in hypothermia if spontaneous respiration which is insufficient is left it is normal; a small elevation of it by accumulation of CO₂, even though it be very insignificant, sets off ventricular fibrillation.

The excitability of the myocardium is elevated in hypothermia, meaning this an irritability which at the least stimuli from the surgical act sets off fibrillation. Tachycardia at low temperatures lets us know that it is a heart prone to fibrillation. At low temperatures the best drug for diminishing this excitability is sparteine sulfate and the best cardiac tonic, calcium chloride. Ventricular fibrillation can make its feared appearance starting at 28°C.

We have studied the cerebrum of the dog in complete anoxia of up to 20 minutes at 24°C and 10 minutes at 31°C without any manifest cerebral lesion, still investigating on them.

Bibliografía

- (1) AGOSTI, L. : Nuevas técnicas y conceptos en Anestesiología. Ed. Morata, Madrid, 1956.
- (2) ALEXANDER, L. : Trials of War Criminals Before the Nüremberg Military Tribunals Under Control Council Law n.º 10. Vol. I, U. S. A., 1949.
- (3) ALLEN, F. M. : *Am. Physicians.* **52**, 189, 1938.
- (4) BIGELOW, W. G. : *Am. J. Physiol.*, **160**, 125, 1950.
- (5) BIGELOW, W. G. : *Amer. J. Physiol.*, **3**, 172, 1956.
- (6) CANTERO GÓMEZ, F. : Hipotermia para Cirugía Cardíaca Experimental. Comunicación a la III Reunión de Anestesiología, *R. esp. Anest.*, **5**, 1958.
- (7) CRAFOORD, C., y SEIN, S. : *Acta Chim. Scand.*, **4**, 208, 1954.
- (8) DELORME, E. J. : *Lancet*, **11**, 914, 1952.
- (9) ÉLÍO, F. J. DE : Estado actual de la Anestesia en Neurocirugía. 57-VII Anestesia e Hipotermia por refrigeración. Ponencia a la II Reunión Nacional de Anestesiología, Zaragoza, 1955.
- (10) FAX, T., y HENNV, G. C. : *Surg., Obst. & Gynec.*, **66**, 512, 1938.
- (11) FAX, T., y SMITH, L. W. : *J. A. M. A.*, **142**, 653, 1939.
- (12) HERMANN, J. B. : *J. Pharm. and Exper. Therap.*, **72**, 130, 1941.

- (13) LABORIT, H., y HUGUENARD, P. : *Pratique de l'hibernotherapie en Chirurgie et en Medicine*, Masson et Cie, París, 1954.
- (14) LABORIT, H., y HUGUENARD, P. : *Anesth. et Analg.*, **13**, 10, 1956.
- (15) LABORIT, H., y HOULMES, G. : *C. R. Soc. Biol.*, **148**, 1386, 1956.
- (16) MCQUISTON, W. O. : *Arch. Surg.*, **61**, 892, 1949.
- (17) MARTÍN LAGOS, F., y TAMAMES, M. : Comunicación a las Jornadas Médico-Latinas, Madrid, mayo, 1957.
- (18) ROSS, D. M. : *Lancet*, **1**, 108, 1954.
- (19) ROSS, D. M. : *Brit. Med. Bull. Surg. Heart*, **2**, 3, 1955.
- (20) SIMPSON, S., y HERRING, P. T. : *J. Physiol.*, **32**, 305, 1905.
- (21) SMITH, L. W., y FAX, T. : *Am. J. Clin. Pathol.*, **10**, 1, 1940.
- (22) SWAN, H., y colabs. : *Ann. Surg.*, **138**, 360, 1953.
- (23) TOVAR MARTÍN, E. : II Comunicación Oficial. Cirugía Cardíaca Exanguie. *R. esp. Anesthesiol.*, **4**, 1957.